

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи**

**УДК: 616.441+616.248 -053**

**БОЛТАБОЕВА МУКАДДАС МАШРАБОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

**5А510201 – Педиатрия**

Диссертация на соискание степени магистра

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук,

доцент:

**М.Ш.Ганиева**

Андижан – 2015

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**Факультет: Педиатрический                      Специальность: Педиатрия**

**Кафедра: Госпитальной и поликлинической педиатрии**

**Научный руководитель: доцент Ганиева М.Ш.**

**Магистр: Болтабоева М.М.                      Учебный год 2012-2015**

**АННОТАЦИЯ**

**Актуальность.** Нефротический синдром сопровождает многие первичные и вторичные заболевания почек, а в отдельных случаях может выступать как самостоятельная нозологическая форма. Нефротический синдром встречается среди больных с различными заболеваниями почек примерно в 20% случаев. Наиболее часто заболевают им дети в возрасте 2-5 лет.

Как известно по данным литературы в основе нефротического синдрома лежат иммунные и аутоиммунные процессы. Хорошо известно, что иммунная система организма обладает высокой степенью автономности. В литературе имеются единичные сообщения о влиянии ТТГ на иммуногенез. В соответствии с этими представлениями гормоны следует рассматривать как факторы, активно воздействующие на иммунологическое развитие организма. Интерес к изучению функционального состояния эндокринных систем, в частности, ЩЖ, обусловлен теориями, доказывающими тесную связь между происходящими в организме иммунологическими нарушениями и нейроэндокринными сдвигами, определяющими дальнейшее течение

иммунологического и аутоиммунного процесса [Балаболкин М.И. 1999; Пальцев М.А. с соавт. 1999]. Анализ полученных данных литературы свидетельствует о большом клиническом значении деятельности щитовидной железы на течение и иммунный статус больных с заболеваниями почек.

**Цель исследования:** Установить наличие тиреоидной дисфункции у больных с нефротическим синдромом и их влияние на клинические проявления болезни.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические проявления нефротического синдрома у детей с заболеваниями почек.
2. Исследовать показатели функции щитовидной железы у больных с нефротическим синдромом.
3. Установить влияние выявленной тиреоидной дисфункции на проявления отдельных клинических признаков нефротического синдрома у детей.

**Объект исследования:**

Будут обследованы 80 детей с нефротическим синдромом гломерулонефрита в возрасте от 1 до 18 лет. Контрольную группу составят 30 здоровых детей аналогичного возраста. Для оценки функции щитовидной железы наблюдаемые больные в зависимости от концентрации ТТГ (от 1,79 до 5,82 мЕд/л), Т3 (от 1,21 до 2,11 нмоль/л) и Т4 (от 51,1 до 133,8 нмоль/л) в сыворотке крови будут разделены на группы:

**I группа** (контрольная) – больные с неизменной функцией ЩЖ (содержание гормонов ЩЖ и ТТГ в пределах  $\pm 2,08$ )

**II группа** – больные с пониженной функцией ЩЖ (содержание Т3 и Т4  $\pm 2,05$  и ТТГ  $\pm 2,05$ )

**III группа** - больные с повышенной функцией ЩЖ (содержание Т3 и Т4  $\pm 2,05$  и ТТГ  $\pm 2,05$ )

### **Методы исследования:**

1. Показатели клинического обследования больных с нефротическим синдромом.
2. Показатели гормонального фона щитовидной железы.
3. Контрольный пакет данных в динамике болезни.
4. Соотношения тиреоидной функции и клинических проявлений НС.
5. Клинические и лабораторные методы исследования: о/а крови, мочи, кала, биохимические анализы крови, УЗИ почек, ЩЖ, определение уровня гормонов ЩЖ, иммунологические исследования.
6. Статистические методы обработки научно-исследовательского материала.

### **Научная новизна**

Впервые дана сравнительная характеристика функциональных нарушений и аутоиммунных изменений щитовидной железы при различных клинических вариантах нефротического синдрома. Установлены особенности тиреоидной функции у больных с нефротическим синдромом и их возможное влияние на характер клинических проявлений болезни.

Представлены показатели гормональной дисфункции щитовидной железы у больных с нефротическим синдромом по аналитическим шкалам, позволяющие определить степень тяжести болезни, которые дадут возможность скорректировать иммунологический дисбаланс, возможно связанный с тиреоидной дисфункцией.

### **Практическая значимость**

Проведенные клинические наблюдения и исследования позволили установить клинико-диагностическую значимость изучения показателей функционального состояния щитовидной железы в качестве дополнительных критериев при оценке активности процесса и эффективности терапии детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита, врожденным нефротическим синдромом и нефротической формами хронического гломерулонефрита.

С учетом выявленных изменений в состоянии щитовидной железы и клинических проявлений нефротического синдрома необходимо выделять детей, нуждающихся в соответствующей коррекции тиреоидной дисфункции, что даст возможность регулировать иммунные диспропорции, определяющие тяжесть и длительность течения нефротического синдрома, а также трансформацию морфологических изменений в нефросклероз, с клиникой хронической почечной недостаточности.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена 80 страницами машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований (всего 4 главы), обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована сводными таблицами и рисунками. Список литературы состоит из 100 опубликованных источников, в том числе на урском языке 80 и других зарубежных языках 20.

## **ВЫВОДЫ**

1. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с различным вариантом нефротического синдрома имеются своеобразные клинические проявления заболевания, сдвиги клинико-лабораторных показателей.
2. У пациентов с нефротическим синдромом в активном периоде выявлены изменения тиреоидного статуса в виде транзиторного субклинического гипотиреоза.
3. Тиреоидная дисфункция в активном периоде нефротического синдрома обуславливает более тяжёлое течение НС, проявляющееся более выраженными и продолжительными отёками, более тяжелой степенью гипопроотеинемии, склонностью к гиперхолестеринемии, упорной протеинурией, а также частыми рецидивами, развитием кортикостероидной зависимости и даже резистентности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

- 1.Рекомендовано исследование тиреоидного статуса у детей с нефротическим синдромом с целью раннего выявления нарушений и лечения с участием эндокринолога.
- 2.В связи с высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита рекомендовано определять антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе у детей с НС.
- 3.С учетом выявленного у пациентов с нефротическим синдромом в активном периоде транзиторного субклинического гипотиреоза, обусловленного протеинурией, гипоальбуминемией и снижением тироксин-связывающих белков, показана терапия препаратами L-тироксина с одновременной коррекцией белкового дефицита.
- 4.Рекомендовано совместное педиатром-нефрологом и эндокринологом ведение больных с различными клиническими вариантами нефротического синдрома, имеющих нарушение тиреоидного статуса.

**Научный руководитель,  
Кандидат медицинских  
наук, доцент:**

**М.Ш.Ганиева**

**Исполнитель, магистр:**

**М.М.Болтабоева**

**MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION  
OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**Department: Pediatric**

**Speciality: Pediatrics**

**Major:**

**Hospital and outpatient pediatrics**

**Supervisor: Associate Professor Ganieva M.Sh.**

**Masters: M.M. Boltaboeva**

**The academic year 2012-2015**

**ABSTRACT**

**Urgency.** Nephrotic syndrome accompanies many primary and secondary kidney disease, and in some cases, can act as an independent nosological form. Nephrotic syndrome is common among patients with various diseases of the kidneys approximately 20% of cases. Most often they become ill children aged 2-5 years. As is known in the literature at the heart of nephrotic syndrome are immune and autoimmune processes. It is well known that the immune system has a high degree of autonomy. In the literature there are few reports on the impact of thyroid-stimulating hormone on the immunogenesis. In accordance with these representations hormones should be considered as factors affecting the immunological active development of the organism. Interest in the study of the functional state of the endocrine system, especially the thyroid, due to theories that prove the close relationship between the place in the body of immunological disorders and neuroendocrine shifts that determine the further course of the immunological and autoimmune process [Balabolkin MI 1999; Fingers MA et

al. 1999]. Analysis of the literature shows great clinical importance of thyroid activity on the course and the immune status of patients with kidney disease.

**Objective:** To establish the presence of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome and their impact on the clinical manifestations of the disease.

**Objectives of the study:**

1. Study clinical manifestations of nephrotic syndrome in children with kidney disease.
2. Research the indicators of thyroid function in patients with nephrotic syndrome.
3. Set the effect of the identified symptoms of thyroid dysfunction on the individual clinical signs of nephrotic syndrome in children.

**The object of study:**

They will be tested 80 children with nephrotic syndrome, glomerulonephritis, aged 1 to 18 years. The control group consisted of 20 healthy children of similar age. To assess the function of the thyroid gland in patients observed depending on the concentration of TSH (from 1.79 to 5.82 mU / L), T<sub>3</sub> (from 1.21 to 2.11 nmol / l), and T<sub>4</sub> (from 51.1 to 133.8 nmol / l) in blood serum will be divided into groups:

Group I (control) - patients with intact thyroid function (thyroid hormone levels and TSH within  $\pm 2,08$ )

Group II - patients with reduced function of the thyroid gland (the content of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> and TSH  $\pm 2,05 \pm 2,05$ )

Group III - patients with increased thyroid function (the content of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> and TSH  $\pm 2,05 \pm 2,05$ )

**Research methods:**

1. Indicators of the clinical examination of patients with nephrotic syndrome.
2. The hormonal indicators of the thyroid gland.
3. The control data packet at the dynamics of the disease.

4. Ratio of the thyroid function and clinical manifestations of the nephrotic syndrome.

5. The clinical and laboratory research methods: the common blood, urine, feces analysis, blood tests, ultrasound of the kidneys, thyroid, thyroid hormone assays, immunoassays.

6. Statistical processing methods of research material.

### **SCIENTIFIC NOVELTY**

For the first time the comparative characteristic of functional disorders and autoimmune thyroid changes at various clinical variants of nephrotic syndrome. The features of thyroid function in patients with nephrotic syndrome and their possible impact on the nature of the clinical manifestations of the disease.

Presented indicators of hormone thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome of analytical scales, for determining the severity of the disease, which will make it possible to correct the immunological imbalance, possibly associated with thyroid dysfunction.

### **THE PRACTICAL SIGNIFICANCE**

The clinical observations and research have established clinical and diagnostic value of the study of the functional state of the thyroid gland as additional criteria when assessing the activity of the process and the effectiveness of therapy in children with nephrotic syndrome, acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome and congenital nephrotic form of chronic glomerulonephritis. Given the observed changes in the state of the thyroid gland and clinical manifestations of nephrotic syndrome is necessary to allocate children in need of appropriate correction of thyroid dysfunction, which will allow to regulate immune imbalances that determine the severity and duration of nephrotic syndrome, as well as the transformation of morphological changes in nephrosclerosis with chronic clinic renal insufficiency.

**The structure and volume of the thesis.** Thesis is presented 80 pages a typewritten text and consists of introduction, literature review, description of materials and methods of research, 3 chapters of their own research (of 4

chapters), discussion, conclusions and practical recommendations. The work is illustrated with summary tables and figures. References and consists of 100 opublikovannyh sources, including 80 ursskom language and other foreign languages 20.

### **CONCLUSIONS**

1. Results of the studies suggest that children with nephrotic syndrome of different options are peculiar clinical manifestations of the disease, changes clinical and laboratory parameters.
2. At the patients with nephrotic syndrome in the active period revealed changes in thyroid status in a transient subclinical hypothyroidism.
3. The thyroid dysfunction in the active period of nephrotic syndrome causes more severe course of the nephrotic syndrome, shown more pronounced and prolonged edema, more severe hypoproteinemia, a penchant for hypercholesterolemia, persistent proteinuria, and frequent relapses, development of corticosteroid dependence and even resistance

### **PRACTICAL TIPS**

1. Recommended study of thyroid status in children with nephrotic syndrome for early detection and treatment of disorders involving an endocrinologist.
2. In connection with the high risk of autoimmune thyroiditis is recommended to detect antibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase in children with NS
3. Given identified in patients with nephrotic syndrome in an active period of transient subclinical hypothyroidism due proteinuria, hypoalbuminemia and reduced thyroxine-binding proteins shown therapy with L-thyroxine with simultaneous correction protein deficiency.
4. Recommended joint pediatric nephrologist and endocrinologist management of patients with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis, with violation of the thyroid status.

**Supervisor,**

**candidate of medical**

**sciences, associate professor:**

**M.Sh.Ganieva**

**Оглавление**

	Аннотация	2-10
	Содержание	11
	Условные сокращения	12
	Введение	13-18
Глава 1.	Современное состояние этиологии и патогенеза гломерулонефрита у детей. Влияние тиреоидной системы на течение гломерулонефрита.	19-38
1.1.	Определение, эпидемиология.	19-31
1.2.	Влияние дисфункции щитовидной железы на течение гломерулонефрита. Заключение по 1 главе	31-38
Глава 2.	Материал, объём и методы исследования.	39-46
2.1.	Методы исследования.	39-42
2.2.	Краткая характеристика обследованного контингента больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Заключение по главе 2.	42-46
Глава 3.	Характеристика клинических проявлений и лабораторных показателей нефротического синдрома у детей в условиях Ферганской долины. Заключение по 3 главе.	47-59
Глава 4.	Клинико-радиоиммунологическая характеристика дисфункции щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом.	60-77
4.1.	Функциональное состояние щитовидной железы при различных вариантах нефротического синдрома у детей.	60-66
4.2.	Особенности клинических проявлений НС при различных функциональных состояниях ЩЖ.	66-77
	Заключение	78-81
	Выводы	82
	Практические рекомендации	83
	Список литературы.	84-93

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину
- АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе
- ВрНС – врожденный нефротический синдром
- ГН – гломерулонефрит
- ГК – глюкокортикоиды
- ГКТ – глюкокортикоидная терапия
- ГЧНС – гормоночувствительный нефротический синдром
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МезГН – мезангиопролиферативный ГН
- МПГН – мембранозно-пролиферативный ГН
- МКБ - Международная классификация болезней
- НС – нефротический синдром
- ОГН – острый гломерулонефрит
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СКВ – системная красная волчанка
- Т3 – трийодтиронин
- Т4 – тироксин
- Т4 своб – тироксин-свободный
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
- ХГН – хронический гломерулонефрит
- ХПН – хроническая почечная недостаточность

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Нефротический синдром сопровождает многие первичные и вторичные заболевания почек, а в отдельных случаях может выступать как самостоятельная нозологическая форма. Наиболее часто заболевают им дети в возрасте 2-5 лет. Как известно по данным литературы в основе нефротического синдрома лежат иммунные и аутоиммунные процессы. Интерес к изучению функционального состояния эндокринных систем, в частности, ЩЖ, обусловлен теориями, доказывающими тесную связь между происходящими в организме иммунологическими нарушениями и нейроэндокринными сдвигами, определяющими дальнейшее течение иммунологического и аутоиммунного процесса [4].

Хорошо известно, что иммунная система организма обладает высокой степенью автономности. В литературе имеются единичные сообщения о влиянии тиреотропного гормона (ТТГ) на иммуногенез. В соответствии с этими представлениями гормоны следует рассматривать как факторы, активно воздействующие на иммунологическое развитие организма. Исследование тиреоидного статуса при НС, первичном и вторичном ГН является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и эндокринологии. В эндокринологии классифицированы заболевания щитовидной железы по функциональному состоянию и выявлению структурных изменений [4,5,8,,9,10,19, 20, 22,24]. Актуальность проблемы нефротического синдрома у детей обусловлена рецидивирующим и часто рецидивирующим течением, продолжительной глюкокортикоидной терапией, развитием стероидной зависимости и токсичности [18,24, 25, 26,27].

Проблема прогрессирования гломерулонефрита (ГН) в настоящее время рассматривается с позиции мультифакторного анализа, который

включает не только иммунные механизмы, но и нарушения гемокоагуляции, гемодинамики, метаболических сдвигов. Они приводят к системному поражению многих органов и систем. Частота поражений щитовидной железы при ГН довольно высока [3, 16]. Этому могут способствовать иммуннопатологические процессы, воспалительные явления, усиление протеолитических процессов, протекающих в организме больных детей [22, 24, 28,35,39,47]. Однако в литературе нет единого мнения о состоянии щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом острого ГН (ОГН) и других его клинических вариантах.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении нефротического синдрома ОГН, эффективность ее остается низкой, что диктует необходимость совершенствования терапии [7, 8, 12, 20,32]. Учитывая иммунные и мембранные механизмы поражения почек при ОГН, целесообразно применение препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствами.

При НС в условиях протеинурии потеря тироксин-связывающих протеинов, молекулярная масса которых сопоставима с альбумином, может привести к нарушению тиреоидного статуса. В исследованиях выявлено снижение в крови ТСГ, общего тироксина, общего трийодтиронина, концентрация которых положительно коррелирует со степенью нефротической протеинурии [57,58,72,73,76,78,82]. Описано сочетание гипотироксинемии с повышенным уровнем ТТГ в крови пациентов с НС и положительный эффект тиреоидной терапии [55,64,66,70,86,874] отметили тенденцию к развитию гипотиреоза у девочек с НС при хроническом ГН. А.Р.А. Ду (2010) выявил развитие гипотиреоза у 66 детей с гормоночувствительным НС в 16,6%. Е.І. Feinstein (1982) опубликовал данные об эутиреоидном статусе больных с НС. Г.А.Маковецкой (1991) и А.Р.А. Ду (2010) показано, что степень тяжести гиперлипидемии при НС коррелирует со снижением уровня гормонов щитовидной железы. Обсуждается влияние глюкокортикоидной

и цитостатической терапии ГН и других заболеваний на тиреоидный статус пациентов [12,20,49, 53,55]. Опубликованы данные о повышенном уровне АТ к ТГ у детей при остром и хроническом гломерулонефрите [13,14, 15,16,17]. При аутоиммунном тиреоидите описано развитие мембранозного ГН, мембранозно-пролиферативного ГН, IgA-нефропатии [18,19,46,66,78]

В отечественной литературе отсутствуют сведения о результатах сравнительной оценки функции щитовидной железы у детей с НС в условиях зубной эндемии.

#### **Объект исследования:**

Будут обследованы 80 детей с нефротическим синдромом гломерулонефрита в возрасте от 1 до 18 лет. Контрольную группу составят 30 здоровых детей аналогичного возраста. Для оценки функции щитовидной железы наблюдаемые больные в зависимости от концентрации ТТГ (от 1,79 до 5,82 мЕд/л), Т3 (от 1,21 до 2,11 нмоль/л) и Т4 (от 51,1 до 133,8 нмоль/л) в сыворотке крови будут разделены на группы:

**I группа** (контрольная) – больные с неизменной функцией ЩЖ (содержание гормонов ЩЖ и ТТГ в пределах  $\pm 2,08$ )

**II группа** – больные с пониженной функцией ЩЖ (содержание Т3 и Т4  $\pm 2,05$  и ТТГ  $\pm 2,05$ )

**III группа** - больные с повышенной функцией ЩЖ (содержание Т3 и Т4  $\pm 2,05$  и ТТГ  $\pm 2,05$ )

#### **Методы исследования:**

1. Показатели клинического обследования больных с нефротическим синдромом.
2. Показатели гормонального фона щитовидной железы.
3. Контрольный пакет данных в динамике болезни.
4. Соотношения тиреоидной функции и клинических проявлений НС.

5. Клинические и лабораторные методы исследования: о/а крови, мочи, кала, биохимические анализы крови, УЗИ почек, ЩЖ, определение уровня гормонов ЩЖ, иммунологические исследования.

6. Статистические методы обработки научно-исследовательского материала.

**Объём исследования:**

1. Показатели клинического обследования больных с нефротическим синдромом.

2. Клинические и лабораторные методы исследования: о/а крови, мочи, кала, биохимические анализы крови, УЗИ почек, ЩЖ.

3. Показатели гормонального фона щитовидной железы. Исследование концентрации трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), свободного тироксина (своб Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, исследование антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (ЦНИЛ АГМИ).

4. Соотношения тиреоидной функции и клинических проявлений НС.

5. Статистические методы обработки научно-исследовательского материала. Цифровой материал обработан на программе Ехсесс с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Одновременно проводился расчет допустимых ошибок (ДПО).

**Цель исследования:** Установить наличие тиреоидной дисфункции у больных с нефротическим синдромом и их влияние на клинические проявления болезни.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические проявления нефротического синдрома у детей с заболеваниями почек.

2. Исследовать показатели функции щитовидной железы у больных с нефротическим синдромом.

3. Установить влияние выявленной тиреоидной дисфункции на проявления отдельных клинических признаков нефротического синдрома у детей.

**Научная новизна**

Установлены особенности тиреоидной функции у больных с нефротическим синдромом и их возможное влияние на характер клинических проявлений болезни.

Представлены показатели гормональной дисфункции щитовидной железы у больных с нефротическим синдромом по аналитическим шкалам, позволяющие определить степень тяжести болезни, которые дадут возможность скорректировать иммунологический дисбаланс, возможно связанный с тиреоидной дисфункцией.

**Практическая значимость.** Результаты исследования расширят представления педиатров-нефрологов, эндокринологов об изменениях тиреоидного статуса у детей с нефротическим синдромом при остром гломерулонефрите, врожденном нефротическом синдроме и нефротической форме хронического гломерулонефрита. С учетом выявленных изменений в состоянии щитовидной железы и клинических проявлений нефротического синдрома необходимо выделять детей, нуждающихся в соответствующей коррекции тиреоидной дисфункции, что даст возможность регулировать иммунные диспропорции, определяющие тяжесть и длительность течения нефротического синдрома, а также трансформацию морфологических изменений в нефросклероз с клиникой хронической почечной недостаточности. Будет обоснована необходимость корректирующей заместительной терапии при различных функциональных состояниях щитовидной железы.

**Этапы исследования.** 2013-2014 годы – сбор материала: клиническое наблюдение, функциональные и биохимические исследования. Статистическая обработка результатов. Научные статьи, участие в конференциях. 2015 год – оформление диссертации, апробация. Информационное письмо: «Влияние тиреоидной дисфункции на клинические проявления нефротического синдрома у детей». Научные статьи, участие в конференциях. Защита диссертации.

**Ожидаемые результаты.** Изучение функционального состояния щитовидной железы у детей с гломерулонефритом с нефротическим синдромом позволит выявить особенности клинического течения этого заболевания в условиях зубной эндемии. Выявленные нарушения наряду с данными других методов обследования дадут возможность оптимизировать тактику лечения, прогнозировать течение заболевания, снизить уровень стресса у детей с нефротическим синдромом. На основании результатов анамнестических, клинических, биохимических и иммуноферментных исследований будут разработаны и предложены схемы лечения детей с нефротическим синдромом. А также, у больных с нефротическим синдромом будут способствовать правильной организации режима дня, питания, разработке средств и методов предупреждения рецидивов нефротического синдрома у детей с различными вариантами нефротического синдрома.

**Форма внедрения.** На основе полученных данных будут выпущены статьи, информационные письма, методические рекомендации. Научные данные будут представлены на конференциях, симпозиумах и научных обществах, результаты исследований будут внедрены в детские лечебно-профилактические учреждения Ферганской долины.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций диссертации будут включены в лекционный курс и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и магистров на кафедре Госпитальной и поликлинической педиатрии, применены в учебном процессе курса нефрологии кафедры педиатрии.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 2 в научном журнале, определенном Высшей аттестационной комиссией.

## **ГЛАВА 1.**

### **Современное состояние этиологии и патогенеза нефротического синдрома при гломерулонефритах у детей.**

#### **Влияние тиреоидной системы на течение нефротического синдрома при гломерулонефритах у детей.**

(обзор литературы)

Гломерулонефрит - одна из наиболее тяжелых форм приобретенных заболеваний почек, при которой из-за вовлечения в патологический процесс многих органов и систем отмечаются глубокие расстройства обмена веществ и многообразная клиническая симптоматика. В этой связи для установления диагноза необходимо тщательное изучение данных анамнеза, выяснение факторов, способствующих возникновению заболевания, обобщение клинических проявлений патологического процесса, сопоставление результатов клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и инструментальных исследований, а при необходимости - проведение прижизненной нефробиопсии.

Клинически гломерулонефрит проявляется многообразной почечной и экстраренальной симптоматикой, но особенности клинического течения и исход болезни определяются в большей мере не только нарушением деятельности почек, но и поражением других органов, среди которых особого внимания заслуживает вовлечение в патологический процесс эндокринной системы, принимающей активное участие в физиологических отправлениях организма, реализации сложных обменных и ферментативных процессов, регуляции иммунного гомеостаза [2,4,5,6,9,17,19,20,25,30,40,48,49,59,60]. В литературе приводятся данные, указывающие на функциональные нарушения щитовидной железы, надпочечников и инкреторного аппарата поджелудочной железы при

гломерулонефрите у детей и взрослых лиц [11,12,15,18,22,29,77,86], отягощающие течение основного заболевания и создающие дополнительные трудности лечения больных. Однако сведения, представленные в литературе, не позволяют получить достаточно полного представления о глубине и характере сдвигов показателей иммунитета и функционального состояния щитовидной железы у детей с гломерулонефритом, так как исследования выполнялись без учета динамики этих показателей клинических вариантов нефротического синдрома. В последние годы всё чаще встречаются больные с нефротическим синдромом гломерулонефрита, этиологические и патогенетические моменты которого требуют дальнейшего изучения.

### **Нефротический синдром**

История вопроса нефротического синдрома связана с именем выдающегося ученого Р.Брайта (R.Brigt), ставшего основоположником клинико-морфологического направления в нефрологии. Именно Р.Брайт в своих работах, начиная с 1827 г., описал у больных водянку (отеки), «коагулирующую» мочу (протеинурию), мутность сыворотки крови (липидемию) и связал их с органическим поражением почек. В 1905 г. Muller ввел термин «нефроз», который был утвержден на съезде патологоанатомов в 1913 г. F.Munk в 1916 г. обнаружил липиды в моче, эпителии канальцев и предложил термин «липоидный нефроз». В группу дегенеративных поражений почек включили липоидный нефроз, амилоидоз, нефронекроз. Последующие многочисленные исследования установили, что протеинурия при липоидном нефрозе клубочкового происхождения обусловлена повреждением капилляров клубочков. Принято считать, что термин «нефротический синдром», заменивший прежний «нефроз» и широко используемый в настоящее время, впервые употребил в 1948—1949 гг. W.Nonnebruck. Нефротический синдром сопровождает многие первичные и вторичные заболевания почек, а в отдельных случаях может выступать как самостоятельная нозологическая

форма. Нефротический синдром встречается среди больных с различными заболеваниями почек примерно в 20% случаев. Наиболее часто заболевают им дети в возрасте 2-5 лет, а у взрослых он выявляется преимущественно в возрасте 20-40 лет.

Предложенный впервые в 1949г. W. Nonnenbruch термин "нефротический синдром" в настоящее, время используется вместо ранее существовавших терминов "нефроз" и "липоидный нефроз", введенных в клиническую практику соответственно в 1905 г. Ф. Мюллером и в 1913 г. Ф. Мунком для обозначения заболеваний почек, сопровождающихся дегенеративными изменениями в канальцах. Несколько позже Ф. Фольгард и Т. Фар детально изучили и описали в виде особой формы нефроза так называемый первичный липоидный нефроз как самостоятельное заболевание почек неизвестной этиологии. В современной нефрологии общепризнан термин "нефротический синдром". Он введен в номенклатуру болезней ВОЗ. Термин "липоидный нефроз" сохраняет свое значение лишь в детской нефрологии для обозначения тех случаев нефротического синдрома, которые возникают как бы беспричинно, первично. Это так называемый первичный, идиопатический или генуинный липоидный нефроз, у взрослых встречается редко. Возникает он преимущественно у детей младшего возраста и в подавляющем большинстве случаев хорошо поддается лечению глюкокортикостероидными препаратами (Г. Маждраков, 1980).

**Нефротический синдром (НС)** — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся: протеинурией, гипопротеинемией, гипоальбуминемией, диспротеинемией; гиперлипидемией, липидурией; отеками периферическими, полостными и степени анасарки. НС возникает при ряде приобретенных, наследственных, врожденных заболеваний почек у детей.

По происхождению различают первичный и вторичный нефротический синдром. Первичный нефротический синдром является следствием

первичных заболеваний почек, среди которых первое место принадлежит гломерулонефриту как самостоятельному заболеванию почек в его различных морфологических вариантах. Вторичный нефротический синдром является следствием таких заболеваний, как амилоидоз почек, сахарный диабет, нефропатия беременных; такие хронические инфекции, как туберкулез, сифилис и малярия, диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, узелковый периартериит); затяжной септический эндокардит, периодическая болезнь, различные аллергические заболевания, геморрагический васкулит, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, отравления тяжелыми металлами (ртуть, золото, свинец), тромбоз почечных вен и нижней полой вены, опухоли почек и других органов, укусы змей и пчел, медикаментозные поражения почек (препараты ртути, золота) и др. Возможно развитие нефротического синдрома и у больных пиелонефритом.

**Патогенез нефротического синдрома.** Длительное время считалось, что при нефрозе и липоидном нефрозе отсутствуют воспалительные изменения в клубочках (гломерулонефрит) и ведущее значение в патоморфологии этих заболеваний принадлежит дегенеративным изменениям в канальцах (нефроз). Однако многолетние клинические наблюдения за такими больными позволили установить, что у них со временем появлялись признаки гломерулонефрита с последующим развитием хронической почечной недостаточности и летальным исходом от азотемической уремии. На вскрытии умерших обнаруживались гиалиноз и склероз почечных клубочков. С введением в современную нефрологию методов прижизненной пункционной биопсии почек и электронной микроскопии окончательно установлено, что наиболее ранние морфологические изменения при нефрозе и липоидном нефрозе - это воспалительные изменения со стороны почечных клубочков, т. е. гломерулонефрит. Следовательно, первичными и ведущими в патоморфологии

нефротического синдрома являются не дегенеративные изменения канальцев, а воспалительные изменения в клубочках, т. е. гломерулит. Поражение канальцев наступает позже.

В настоящее время наиболее распространена и обоснована иммунологическая концепция механизма развития нефротического синдрома. При этом иммунные комплексы могут образовываться в крови в результате взаимодействия антител с антигенами как внутреннего, так и внешнего происхождения. К первым относятся ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, криоглобулины, белки опухолей и др., ко вторым - бактериальные, вирусные, пищевые, медикаментозные, пыльца растений и др. В других случаях иммунные комплексы образуются вследствие выработки антител к веществу базальных мембран клубочковых капилляров. Осаждаясь либо образуясь непосредственно на них, иммунные комплексы вызывают их повреждение, нарушения структуры и повышение проницаемости. Степень повреждения структуры почек зависит от концентрации иммунных комплексов, их состава и продолжительности воздействия. При этом также развивается воспалительная реакция, нарушается микроциркуляция в клубочковых капиллярах, процессов фибринолиза и свертывающей способности крови с развитием внутрисосудистой коагуляции.

Полагают, что массивная протеинурия при нефротическом синдроме является одним из главных (но не единственным) патогенетических факторов гипо- и диспротеинемии. Клубочковый фильтр является механическим и электростатическим барьером для молекул белка. Существует понятие — зарядно-селективная функция клубочкового фильтрационного барьера, согласно которому фильтруются белковые молекулы только определенных молекулярных массы, радиуса, заряда. Неповрежденный клубочковый фильтрационный барьер пропускает молекулы положительно и нейтрально заряженные больше, чем отрицательно заряженные. Селективность в отношении заряда, по-

видимому, обусловлена электростатическим отталкиванием между анионными участками гломерулярного барьера и отрицательными зарядами многих плазматических белков при физиологическом значении рН крови. Установлено, что снижение гепарансульфат протеогликана базальной мембраны на lamina glomerularis externa приводит к снижению анионного заряда и возникновению протеинурии. Селективность фильтрационного барьера для протеинов определяется в зависимости от молекулярных массы и радиуса. Эффективный молекулярный радиус базальной мембраны коркового клубочка позволяет проходить декстранам, инулину, воде. Неповрежденный гломерулярный барьер фильтрует полипептиды, имеющие относительную молекулярную массу до 10 000 дальтон и протеины с низкой молекулярной массой (12 000—25 000 дальтон) с такой же эффективностью, как инулин и воду. Типичными протеинами этого класса являются инсулин, глюкагон, паратиреоидный гормон, АКТГ, вазопрессин, лизоцим,  $\beta_2$ -микроглобулин, которые фильтруются, а затем реабсорбируются, главным образом в проксимальных канальцах и катаболизируются. Появление таких белков характерно для канальцевых нарушений реабсорбции фильтруемых белков. Например, повышенная экскреция с мочой  $\beta_2$  микроглобулина (относительная молекулярная масса 11 800 дальтон) свидетельствует о канальцевых нарушениях.

При НС способность поврежденного клубочкового барьера пропускать в мочу белковые молекулы различной молекулярной массы меняется в зависимости от степени и характера повреждения. По составу уропротеинов различают три типа протеинурии (высокоселективный, селективный, неселективный). При высокоселективном типе протеинурии в моче обнаруживаются низкомолекулярные белковые фракции с относительной молекулярной массой до 60 000-66 000 дальтон, в основном это альбумины. Высокоселективной называется протеинурия с молекулярной массой белков мочи ниже 80 000 дальтон [Разбойников СВ.,

1980]. При селективной протеинурии в моче выявляют белки как при высокоселективном типе, так и большей молекулярной массы до 150 000 дальтон. При неселективной протеинурии в моче обнаруживаются белки с молекулярной массой 830 000-930 000 дальтон. Индекс селективности вычисляется по формуле: клиренс высокоселективного белка/клиренс низкомолекулярного белка. При неселективной протеинурии этот индекс выше 0,2.

Гипопротеинемия может быть различной степени выраженности, но обычно уровень общего белка в сыворотке крови снижается до 60 г/л, а в тяжелых случаях - до 50-40 и даже 30-25 г/л. Диспротеинемия выражается прежде всего существенным снижением содержания альбуминов (менее 50 %). Часто гипоальбуминемия достигает значительной степени (до 30-20 %), а в отдельных случаях до 12-15%. Весьма характерно уменьшение содержания  $\gamma$ -глобулинов (за исключением нефротического синдрома при амилоидозе, СКВ и некоторых других заболеваниях) и резкое нарастание  $\alpha$ -2- и  $\beta$ -глобулинов. По данным М. С. Вовси (1960), нарастание  $\alpha$ -2- и  $\beta$ -глобулинов иногда столь значительное, что в сумме они в 1,5-2 раза превышают уровень альбуминов. Повышается также уровень  $\beta$  - липопротеидов и гаптоглобинов. Альбумин-глобулиновый (А/Г) коэффициент уменьшается до 1,0-0,3 и ниже. Белковый состав сыворотки крови при нефротическом синдроме может изменяться в зависимости от его происхождения. Например, для нефротического синдрома, обусловленного амилоидозом почек, помимо гипопротеинемии и гипоальбуминемии, характерно значительное увеличение уровня  $\alpha$ 2-глобулинов (до 25-36 и даже до 51 %) и  $\gamma$ -глобулинов (А. С. Чиж, 1972, 1974). Существенно повышается уровень этих фракций белка у больных нефротическим синдромом вследствие СКВ.

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме обусловлена главным образом увеличением содержания в сыворотке крови холестерина, триглицеридов и в меньшей мере фосфолипидов. Высокий уровень

липидов придает сыворотке крови молочно-белый (хилезный) цвет, что позволяет уже по виду крови судить о высоком уровне в ней липидов. Гиперхолестеринемия иногда может достигать очень высокого уровня - до 20-26 ммоль/л и более. В отдельных случаях концентрация холестерина не превышает верхней границы нормы. Патогенез гиперлипидемии при нефротическом синдроме до сих пор окончательно не выяснен. Развитие гиперлипидемии, в частности гиперхолестеринемии, связывают с повышением синтеза липидов в печени, с задержкой в сосудистом русле вследствие их высокой молекулярной массы, понижением их катаболизма в результате уменьшения активности в крови таких ферментов, как лецитин - холестерин - ацетилтрансфераза, липопротеидлипазы, нарушения метаболической функции почек, снижения уровня в крови альбумина и других факторов (Л. Р. Полянцева, 1983).

### **Морфологические изменения при нефротическом синдроме у детей.**

В настоящее время морфологический диагноз НС ставят с помощью пункционной биопсии почек либо аутопсии. Почки увеличены в размерах, поверхность их гладкая и ровная. На разрезе хорошо различается корковое и мозговое вещество почки. Корковое вещество обычно бледно-серое (большая белая почка), а мозговое - красноватое. Тканевая картина почечной ткани при световой и электронной микроскопии отражает изменения, свойственные не только нефротическому синдрому, но и основному заболеванию, явившемуся причиной его развития. Морфологические изменения классифицируют как минимальные изменения, ФСГС и гиалиноз, мембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный), фибропластический, экстракапиллярный с полулуниями гломерулонефрит, кистозная и безкистозная дисплазия, гипопластическая дисплазия, амилоидоз, диффузный мезангиальный склероз, микрокистоз. Для нефротического синдрома характерны такие клеточные изменения клубочков, как нарушение структуры подоцитов и базальных мембран

клубочковых капилляров, которые могут встречаться изолированно либо сочетаться. Это наиболее ранние признаки нефротического синдрома, наиболее отчетливо выявляемые с помощью электронной микроскопии. Полагают, что самыми ранними признаками данного синдрома следует считать изменения подоцитов (клетки капсулы клубочка) с присоединением в последующем нарушений структуры базальных мембран клубочков. При благоприятном течении нефротического синдрома и в период его ремиссии структура подоцитов, в частности педикулов, может восстанавливаться.

### **КЛИНИКА НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА.**

Традиционно рассматриваются клинические формы НС:

- а) чистый, проявляющийся клинико-лабораторным симптомокомплексом (протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия, липидурия, отеки), смешанный (НС с гематурией, гипертензией);
- б) полный, характеризующийся полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС, и неполный при отсутствии одного из клинических или лабораторных симптомов.

Различают также врожденные и приобретенные формы НС. В педиатрической нефрологии особое место занимает НС, возникший у детей первого года жизни (врожденный и инфантильный, или младенческий).

Симптомокомплекс нефротического синдрома включает:

- протеинурию [с диагностической значимостью у детей  $1 \text{ г}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$  или  $40 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч})$ ];
- гипоальбуминемию (с диагностической значимостью у детей менее 30—25 г/л), гипо- и диспротеинемию;
- гиперлипидемию;
- липидурию различной степени;
- отеки (периферические, полостные, степени анасарки).

**Протеинурия** рассматривается как первичное нарушение при НС у детей. Диагностическая значимость протеинурии — 1 г за 24 ч, или 1г/(м<sup>2</sup>сут), или более 50 мг/(кг-сут), или более 40 мг/(м<sup>2</sup>-ч).

**Гипоальбуминемия и диспротеинемия.** Вследствие потери белка с мочой возникает гипопроteinемия и гипоальбуминемия. Для выраженности гипоальбуминемии имеют важное значение как протеинурия, так и повышение концентрации протеинов в отечной жидкости и возможные потери белка через кишечник, а также скорость синтеза альбумина печенью. Уровень сывороточного альбумина, используемый для определения НС, обычно менее 30-25 г/л. Гипоальбуминемия у детей с НС представляет опасность развитием отеков, гиповолемического шока (криза), тромбозов, других осложнений. Гиповолемия является одним из критериев тяжести НС, определяющий объем и неотложность терапевтических мероприятий. Анализ характера течения и осложнений НС у детей в зависимости от гипоальбуминемии позволил выделить степени тяжести НС. Выделены степени тяжести НС у детей в зависимости от гипоальбуминемии сыворотки крови:

- легкая — гипоальбуминемия от 30 до 25 г/л;
- средней тяжести — гипоальбуминемия 25—20 г/л;
- тяжелая — гипоальбуминемия 20 г/л;
- крайне тяжелая — гипоальбуминемия менее 10 г/л.

При НС установлен дефицит антикоагулянтов — антитромбина III — плазменного кофактора гепарина (молекулярная масса 58 000-65 000 дальтон), протеина С (молекулярная масса 62 000 дальтон) и протеина S (молекулярная масса 69 000 дальтон).

Для скорости синтеза альбумина и других белков в печени у больных детей с НС имеет значение выраженность гипоальбуминемии. Увеличение синтеза белка отмечается при энтеральном и парентеральном введении белка, терапии глюкокортикоидами.

**Нарушения липидного обмена.** Комплексы липидов и белков характеризуются как липопротеины. Липопротеины образуются в слизистой оболочке кишечника, гепатоцитах, плазме крови. Различают несколько классов сывороточных липопротеинов. Используется 5-классовая номенклатура липопротеинов по гидратированной плотности [хиломикроны, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности (2 субкласса), липопротеины высокой плотности.

При НС у детей выявляются нарушения в образовании, транспорте, расщеплении липопротеинов. Дислипидопроteinемия носит вторичный характер. При НС обнаружено снижение активности липопротеинлипазы.

Обсуждают нефротоксичное действие гиперлипидемий и возможную роль липидов в прогрессировании нефрита. Гиперлипидемия и липидурия при НС способствуют прогрессированию гломерулярных и тубулярных нарушений. Выявлены количественные различия в характере липидурии при первичном НС у детей: при НСМИ в активный период липидурия минимальна в сравнении с другими клинико-морфологическими вариантами первичного НС, при мембранозно-пролиферативном ГН, ФСГС липидурия максимально выражена.

**Отеки при НС у детей** рассматривают как периферические, полостные и доходящие до анасарки. Отеки при гиповолемическом НС — мягкие, рыхлые, асимметричные, подвижные. В тяжелых случаях выявляют асцит, гидроторакс, гидроперикард. Асцит у детей с НС диагностируют при осмотре, перкуссии стоя, лежа, пальпации, УЗИ.

Традиционно в классической концепции патогенез отеков при НС объясняется (в результате повреждения клубочкового фильтрационного барьера) развитием протеинурии, гипоальбуминемии, снижением онкотического давления, перемещением воды в интерстициальное пространство, гиповолемией. На фоне гиповолемии возникают увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержка натрия, увеличение активности АДГ и задержка воды. Ведущая роль в про-

исхождении отеков принадлежит снижению онкотического давления (вследствие гипоальбуминемии, обусловленной протеинурией), переходу жидкости из внутрисосудистого пространства во внесосудистое и гиповолемии. Задержка жидкости и формирование отеков (периферических, полостных, достигающих до анасарки) являются сложным механизмом, обусловленным действием гормональных и негормональных факторов (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АДГ, атриального натрийуретического гормона, калликреин-кининовой и простагландиновой системы).

**Состояние внутренних органов при НС** у детей. Наблюдаемые при НС нарушения белкового, липидного, водно-электролитного обмена, метаболические, гемодинамические отклонения не могут не отразиться на состоянии многих органов и систем. Изменения сердечно-сосудистой системы зависят от характера и давности заболевания, проявившегося НС, клинико-морфологического варианта НС, а также проводимой терапии. В активной стадии НС может наблюдаться острая транзиторная дистрофия миокарда; Длительно персистирующий НС с явлениями гипо- и диспротеинемии, электролитными и метаболическими нарушениями может привести к дистрофии миокарда, что в ряде публикаций предложено называть нефротической (гипопротеинемической). При НС с артериальной гипертензией вследствие гемодинамических и гомеостатических нарушений развивается компенсаторная гипертрофия миокарда левого желудочка, выявляемая клиническими методами исследования, УЗД, ЭКГ. При отеках, достигающих до анасарки, у детей с НС возникают явления гидроперикарда. При некоторых заболеваниях, проявляющихся НС, клиника кардита обусловлена основным заболеванием, например, ревматизм, дифтерия, системные васкулиты. Редко у детей с НС встречается коронарная патология. Возможно развитие острого инфаркта миокарда при НС. Известно, что наиболее тяжелые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются у больных с НС и

признаками ХПН. Дети с НС, получающие глюкокортикоидную и диуретическую терапию, могут иметь признаки стероидной кардиопатии вследствие гипокалиемии, гипокальциемии, метаболических нарушений.

Поражения органов дыхания при НС у детей могут быть обусловлены основным заболеванием и проводимой терапией. Клиника отека легких, одностороннего и двустороннего гидроторакса может развиваться у больных с НС и выраженными периферическими, полостными отеками. Диагностика плеврального транссудативного выпота у пациентов с НС не вызывает затруднений (укорочение легочного тона, ослабление голосового дрожания, ослабление дыхания на пораженной стороне). Рентгенологическое исследование подтверждает наличие, локализацию выпота, состояние органов средостения. Возникновение отека легких может быть спровоцировано инфузионной терапией препаратами волемического действия (реополиглюкин, полиглюкин и др.) вследствие перегрузки объемом и увеличения ОЦК. Клинические проявления уремического трахеита, бронхита, пневмонии, отека легких наблюдаются чаще у больных с НС в терминальной стадии ХПН.

Гастродуоденальная патология и хеликобактериоз при НС у детей. Имеются немногочисленные сообщения о поражении гастродуоденальной зоны при заболевании почек у детей. Чаще поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с НС зависит от основного заболевания, проводимой иммуносупрессивной терапии и инфицированности хеликобактер пилори.

## **1.2. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение гломерулонефрита с нефротическим синдромом.**

Работами ряда исследователей [43, 46, 47,53] убедительно показано регулирующее влияние эндокринной системы на иммуногенез и тесные взаимоотношения между расстройством функции желез внутренней секреции и иммунологическими сдвигами в организме при ряде патологических состояний. В этом плане заслуживает внимания

исследование функциональных взаимоотношений почек и эндокринных желез при гломерулонефрите, являющемся иммунновоспалительным заболеванием.

В литературе приводятся довольно многочисленные, но противоречивые сведения, указывающие на функциональные нарушения щитовидной железы при гломерулонефрите у взрослых лиц и детей [42, 44, 47,53] на функциональные нарушения и патоморфологические изменения почек при заболеваниях щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы.

Представленные выше данные литературы послужили предпосылкой для проведения целенаправленного и углубленного исследования характера функциональных нарушений щитовидной железы у детей с различными клиническими вариантами нефротического синдрома: при остром гломерулонефрите, врожденном нефротическом синдроме и нефротической форме хронического гломерулонефрита.

Щитовидная железа (ЩЖ) - один из основных органов эндокринной системы человека. Она прямо или опосредованно влияет на все органы и системы, поэтому ее проблемы быстро превращаются в целый букет самых различных болезней. Гормоны ЩЖ регулируют все виды обмена веществ в организме, действуют на все клетки, стимулируют тканевое дыхание. Поэтому даже малейший дефицит тиреоидных гормонов в организме вызывает серьезные, порой необратимые нарушения [26,15, 36].

В регионе Ферганской долины, признанной Всемирной Организацией Здравоохранения очагом зубной эндемии, дети подвергаются серьёзному воздействию йодного дефицита, который обуславливает патоморфоз широко распространенных аллергических и иммунновоспалительных заболеваний, в частности гломерулонефрита (59). В результате изменений функционального состояния ЩЖ формируются дезадаптивные реакции иммунной, эндокринно-тиреоидной, антиоксидантной и других гомеостатических систем, способные усугублять проявления иммунного

воспаления в почечных клубочках. [4,10,12,22,65]. В связи с этим, несмотря на достигнутые успехи в лечении, не всегда удаётся установить эффективный контроль клинико-лабораторных симптомов НС. В настоящее время остаётся актуальной проблема дальнейшего изучения факторов риска и механизмов их сочетанного воздействия на развитие НС у детей с нарушенной функцией щитовидной железы [5,6,11]. Физиологическое содержание тиреоидных гормонов необходимо для нормального синтеза белков в различных органах и тканях (от ЦНС до костной ткани); избыток их ведет к разобщению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток с последующим резким снижением энергетического запаса организма [43, 48, 65, 71, 79]. Кроме того, повышая чувствительность рецепторов к катехоламинам, тиреоидные гормоны вызывают усиление возбудимости ВНС, проявляющееся тахикардией, аритмией, повышением систолического АД, усилением моторики желудочно-кишечного тракта и секреции пищеварительных соков [85,86]; они также усиливают распад гликогена, тормозят его синтез в печени, влияют на липидный обмен[23, 35]. Недостаток тиреоидных гормонов обуславливает резкое снижение скорости всех окислительных процессов в организме и накопление гликозамингликанов [12,23]. ЩЖ секретирует гормоны, регулирующие деятельность всех без исключения систем и органов. Это такие гормоны как – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Деятельность самой железы в свою очередь контролируется гипоталамусом и гипофизом, продуцирующими тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) и тиреотропный гормон (ТТГ) соответственно. Нарушение гормональной секреции на любом из этих уровней влечет за собой сбои в работе всего организма (43). В последние годы во всем мире увеличилась частота недостаточности ЩЖ. Так, у 5-10% популяции США установлен явный гипотиреоз, а среди лиц 55 лет и старше он обнаружен у 8-17% американцев в разных штатах. В настоящее время признано, что йоддефицитный зоб – это скрытый

гипотиреоз (43, 45,51). Внушает серьёзные опасения тот факт, что современная социально-экологическая обстановка оказывает крайне неблагоприятное влияние на состояние ЩЖ [22,23,45]. По данным Е.Н.Арсеньевой с соавт. из 117 детей, находившихся на лечении не по поводу нарушения состояния ЩЖ, у половины отмечены изменения, причем у 81% - гипофункция и у 19% - гиперфункция этого органа.. Существует мнение, что эндокринная регуляция в патогенезе НС обусловлена так называемой «стресс-реакцией» и защитой организма от антигена (35, 39, 41.).

Исследование тиреоидного статуса при НС, первичном и вторичном ГН является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и эндокринологии. В эндокринологии классифицированы заболевания щитовидной железы по функциональному состоянию и выявлению структурных изменений [64,69,73,80]. При НС в условиях протеинурии потеря тироксин-связывающих протеинов, молекулярная масса которых сопоставима с альбумином, может привести к нарушению тиреоидного статуса. В исследованиях выявлено снижение в крови ТСГ, общего тироксина, общего трийодтиронина, концентрация которых положительно коррелирует со степенью нефротической протеинурии [54,58,61,62,66]. Описано сочетание гипотироксинемии с повышенным уровнем ТТГ в крови пациентов с НС и положительный эффект тиреоидной терапии [46,47,52].

Л.Б. Жидко, А.В. Сукало (2002) отметили тенденцию к развитию гипотиреоза у девочек с НС при хроническом ГН. А.Р.А. Ду (2010) выявил развитие гипотиреоза у 66 детей с гормоночувствительным НС в 16,6%. Е.І. Feinstein (1982) опубликовал данные об эутиреоидном статусе больных с НС.

Г.А.Маковецкой (1991) и А.Р.А. Ду (2010) показано, что степень тяжести гиперлипидемии при НС коррелирует со снижением уровня гормонов щитовидной железы. Обсуждается влияние глюкокортикоидной

и цитостатической терапии ГН и других заболеваний на тиреоидный статус пациентов [4,6,8,11,13,17]. Опубликованы данные о повышенном уровне АТ к ТГ у детей при остром и хроническом гломерулонефрите [13,14,47]. При аутоиммунном тиреоидите описано развитие мембранозного ГН, мембранозно-пролиферативного ГН, IgA-нефропатии [57,58,63,64,82]. В настоящее время рассматривается несколько механизмов нарушения функций гипофиза и щитовидной железы у больных с хроническим гломерулонефритом: единый аутоиммунный механизм поражения почек и щитовидной железы [8,15,21,26,28,29,35,50,54] нарушение метаболизма тиреотропного и тиреоидных гормонов, вызванное протеинурией и гипопроteinемией, а также нарушением процессов дейодирования, с последующим изменением функций гипофиза и щитовидной железы [19,26]. В настоящее время вопрос о заместительной терапии гормонами щитовидной железы у больных с хроническим гломерулонефритом, сопровождающимся гипотиреозом, не решен. В противовес существующему мнению о целесообразности такой терапии, в экспериментах было установлено антипротеинурическое влияние гипотиреоза, в связи с чем снижение функции щитовидной железы при хроническом гломерулонефрите может рассматриваться в качестве приспособительной, биологически целесообразной реакции [2,73]

Результаты, полученные при изучении показателей функционального состояния щитовидной железы у наблюдаемых детей с острым и хроническим гломерулонефритом без нарушения функции почек, обследованных при поступлении в стационар до назначения комплексной патогенетической и симптоматической терапии [20,31,33,59,60,61,62] у детей с различными клиническими синдромами острого гломерулонефрита в начальном периоде заболевания были неоднозначными. При нефритическом синдроме острого гломерулонефрита имело место значительное повышение уровня связанного с

белками йода (СБИ) и увеличение концентрации тироксина ( $T_4$ ) в сыворотке крови ( $P < 0,001$ ), а у детей с нефротическим синдромом заболевания констатировалось уменьшение содержания СБИ и  $T_4$  при небольшом повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови ( $P < 0,05-0,001$ ). У больных с изолированным мочевым синдромом острого гломерулонефрита достоверных изменений содержания СБИ и тиреоидных гормонов в крови не отмечалось, а у детей со смешанным синдромом острого гломерулонефрита регистрировалось понижение уровня трийодтиронина ( $T_3$ ) в сыворотке крови ( $P < 0,001$ ).

Вместе с тем, у детей с различными клиническими синдромами острого гломерулонефрита отмечались изменения величины коэффициентов  $T_3/T_4$ , ТТГ/ $T_3$  и ТТГ/ $T_4$ , что указывало на наличие внутрипериферической и центральнопериферической диссоциации в тиреоидном гомеостазе. Так, у больных с нефритическим, изолированным мочевым, смешанным синдромами острого гломерулонефрита имело место снижение коэффициента  $T_3/T_4$  ( $P < 0,001$ ), а у детей с нефротическим синдромом - его повышение ( $P < 0,01$ ). У больных с нефротическим и изолированным мочевым синдромами регистрировалось увеличение коэффициента ТТГ/ $T_3$  ( $P < 0,05, < 0,001$ ); коэффициент ТТГ/ $T_4$  был снижен при нефритическом и повышен при нефротическом синдроме острого гломерулонефрита ( $P < 0,02, < 0,001$ ). У больных нефротической формой хронического гломерулонефрита имело место понижение уровня СБИ в сыворотке ( $P < 0,001$ ), тогда как при гематурической и смешанной формах заболевания существенных изменений содержания связанного с белками йода в сыворотке крови не отмечалось. Достоверных сдвигов содержания трийодтиронина и тиреотропного гормона в сыворотке крови детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита не обнаруживалось. В то же время, у больных нефротической формой хронического гломерулонефрита констатировалось значительное снижение, а у больных гематурической формой - повышение уровня

тироксина в сыворотке крови ( $P < 0,001$ ). При нефротической форме заболевания констатировалось увеличение коэффициентов  $T_3/T_4$ ,  $ТТГ/T_3$  и  $ТТГ/T_4$  ( $P < 0,001$ ), а при гематурической форме - небольшое уменьшение коэффициента  $ТТГ/T_3$  ( $P < 0,05$ ). У больных со смешанной формой хронического гломерулонефрита существенных изменений указанных коэффициентов не обнаруживалось.

Наряду с функциональными нарушениями щитовидной железы у больных острым и хроническим гломерулонефритом были выявлены признаки иммунопатологических изменений этих органов, что нашло свое отражение в появлении в крови антител к антигенам щитовидной железы и повышении показателя повреждаемости нейтрофилов при постановке реакции с этими антигенами [20,33]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с различными клиническими синдромами острого гломерулонефрита в начальном периоде заболевания и у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита в периоде обострения почечного процесса имеют место неодинаковые сдвиги показателей функционального состояния щитовидной железы, а также признаки иммунопатологических изменений эндокринных желез. Данные, полученные в ходе этих исследований, позволили авторам рекомендовать включение в комплексный план лечения больных гломерулонефритом тиреоидина (при пониженной функции щитовидной железы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1

Подводя анализ данных литературы, можно заключить, что в развитии нефротического синдрома ведущая роль принадлежит сенсibilизации организма с последующим возникновением иммунологических сдвигов и иммунопатологических изменений почек. Но течение и исход гломерулонефрита определяются в большей мере не только поражением почек, но и других органов и систем, в частности расстройством деятельности щитовидной железы у больных с нефротическим синдромом при гломерулонефрите. Среди проблемных вопросов нефротического синдрома существенное значение несомненно принадлежит вопросам гормональных сдвигов в формировании иммунного ответа организма. В связи с этим принадлежит большая работа по определению особенностей клинического течения нефротического синдрома, выявлению причин хронизации воспалительного процесса, усовершенствованию критериев диагностики и методов лечения, что имеет ведущее значение для профилактики инвалидизации и летальности больных с НС. Проблема усугубляется в отношении лиц, проживающих в регионах зобной эндемии, в частности в условиях Ферганской долины РУз.

Целью настоящего исследования явилось изучить особенности тиреоидной функции у детей от 1 до 18 лет с нефротическим синдромом для разработки эффективных методов коррекции. Объектом исследования явились 80 детей в возрасте от 1 до 18 лет с различными клиническими вариантами нефротического синдрома: при остром гломерулонефрите, врожденном нефротическом синдроме и нефротической форме хронического гломерулонефрита. Склонность к хронизации процесса и частым рецидивам болезни связана с рядом факторов, реализации которых способствуют воздействие иммунных комплексов, синтезирующихся в

организме в ответ на экзо- и эндоаллергенные воздействия, в которые вовлекаются и органы эндокринной системы, в частности щитовидная железа.

## **ГЛАВА 2.**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для решения поставленных в работе задач были выполнены клинические, лабораторные, биохимические, иммуноферментные исследования. Под наблюдением находилось 80 детей гломерулонефритом с нефротическим синдромом в возрасте от 1 до 18 лет, получавших стационарное лечение в нефрологическом отделении Областного детского многопрофильного медицинского центра города Андижан. Из них 34 детям с данной патологией провели исследование гормонального фона щитовидной железы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей аналогичного возраста, не болевшие заболеванием почек с нормальными клинико-лабораторными показателями по почечной патологии и состоянию щитовидной железы.

**2.1. Методы исследования.** Диагноз заболевания у наблюдаемых детей устанавливался на основании тщательного изучения анамнестических данных, выявления факторов, предрасполагающих к возникновению заболевания, обобщения клинических проявлений процесса, результатов клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования, исследования гормонов щитовидной железы.

**1.Сбор анамнеза.** Так как гломерулонефрит является инфекционно-аллергическим, а отчасти и иммуннокомплексным заболеванием, тщательное изучение анамнеза необходимо для правильной интерпретации причинного фактора и определения подходов к лечению заболевания. Первичный гломерулонефрит предполагает развитие его через определенный срок после воздействия инфекционных и неинфекционных агентов.

Оценка аллергического статуса помогает в идентификации причины заболевания и его обострений, а также позволяет составить рекомендации контроля факторов окружающей среды в частности влияние на плод вредных привычек матери во время беременности, наличие внутриутробной сенсибилизации, дефектов вскармливания ребенка, проявлений аномалий конституции в раннем возрасте, наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, ринит и т.д.). Приведенные данные литературы и результаты собственных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ведущая роль в развитии гломерулонефрита принадлежит сенсибилизации организма с глубоким расстройством клеточного и гуморального иммунитета и последующим развитием иммунопатологических изменений почек. Для изучения анамнеза разработан специальный опросник, в который внесены вышеуказанные факторы. Таким образом, обусловить возникновение острого гломерулонефрита или вызвать обострение хронического гломерулонефрита у детей могут самые разнообразные агенты, что подтверждают и результаты собственных исследований.

**2. Клинико-лабораторные методы исследования.** Основными клиническими признаками нефротического синдрома при различных заболеваниях почек закономерно являются экстраренальные и ренальные синдромы. На них мы и ориентировались при выставлении клинического диагноза. К ренальным синдромам относят олигурию, протеинурию, гематурию, цилиндрурию. Для их выявления достаточно провести контроль суточного диуреза в динамике, общий анализ мочи с определением относительной плотности мочи, степени протеинурии и микроскопией осадка мочи, бактериологический анализ мочи (лаборатория ОДММЦ).

К экстраренальным синдромам относятся синдром интоксикации, отёчный и гипертензионный синдромы. Отставание в росте и физическом развитии, стигмы дизэмбриогенеза, азотемический и анемический синдромы могут проявляться изолированно, но гораздо чаще встречаются в сочетании друг с другом. Каждый из них характеризуется определёнными нарушениями в

состоянии больного ребёнка и может иметь выраженные клинические признаки или обнаруживаться только при помощи специальных методов исследования. Для их выявления требуется провести антропометрические исследования и биохимический анализ крови на содержание общего белка и белковых фракций, остаточного азота, мочевины, креатинина, азота мочевины, кальция, рН крови, калия, натрия, липидов крови и холестерина (лаборатория ОДММЦ). Поэтому для выявления нозологической основы обнаруженных синдромов необходим тщательный анализ данных анамнеза, результатов общеклинических, специальных лабораторных и инструментальных методов исследования, совокупность которых позволяет установить окончательный диагноз.

**3. Инструментальные методы исследования.** К возможным в условиях стационара неинвазивным методам относятся ультразвуковое исследование почек, обзорная урография, компьютерная томография. Вышеперечисленные методы являются безопасными и информативными. Данные методы исследования дают возможность быстрой диагностики сопутствующих аномалий мочевыделительной системы, чаще сопровождающей нефротический синдром врожденного характера. При нефротическом синдроме острого гломерулонефрита можно ожидать изменения почечной паренхимы почек в виде гиперэхогенности коркового слоя с утолщением. Свойственные для нефротической формы хронического гломерулонефрита изменения идентичны изменениям при ОГН, но при развитии хронической почечной недостаточности возможно выявление признаков нефросклероза или вторично сморщенной почки.

Эхографическое исследование щитовидной железы проводилось с помощью аппарата «ACUSON SEQUOIA 512» с использованием линейного датчика. Объём щитовидной железы рассчитывался по формуле.  $\text{Объём} = [(\text{ШП} \times \text{ДП} \times \text{ТП})] + [(\text{ШЛ} \times \text{ДЛ} \times \text{ТЛ})] \times 0,479$ , где ШП(Л) ширина, ДП(Л) длина, ТП(Л) толщина правой (левой) доли, 0,479

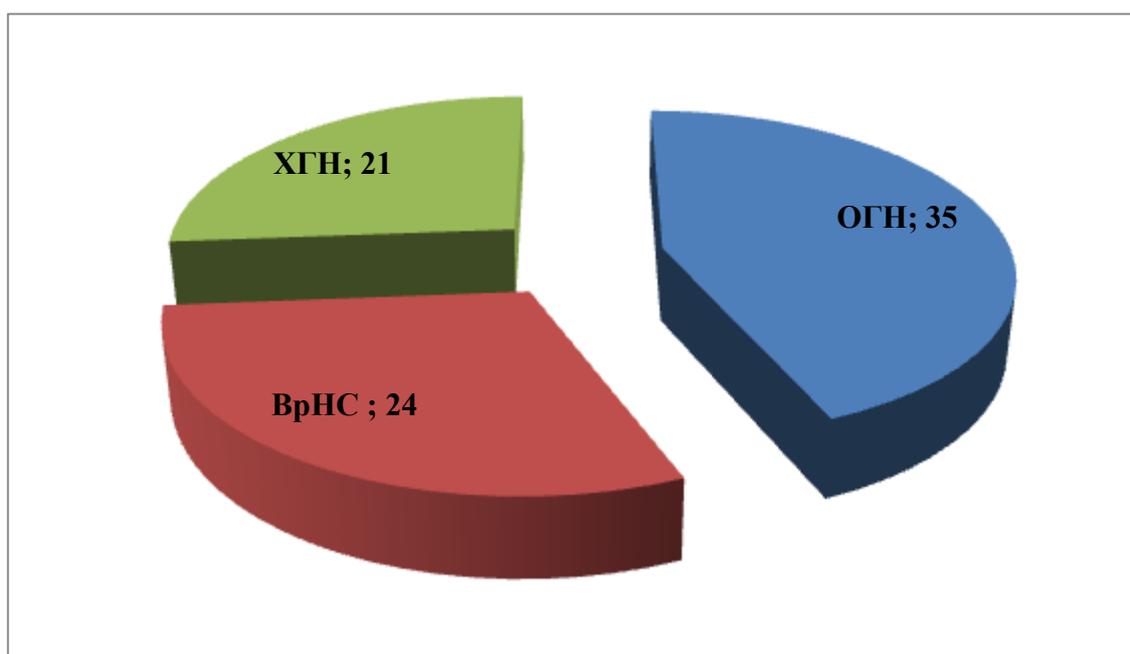
коэффициент поправки на эллипсоидность. Полученные данные сравнивали со стандартами (МККЙДЗ, 2001).

**4. Оценка тиреоидного статуса** проводилась в форме определения значений тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), свободного тироксина (своб.Т4) и их взаимоотношений. Для выяснения аутоиммунной природы поражения щитовидной железы определяли аутоантитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Определение тиреоидных гормонов и антител к компонентам щитовидной железы проводилось методом ИФА в ЦНИЛ АГМИ.

**5. Статистические методы исследования.** Цифровой материал обработан на программе Ехсес с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Одновременно проводился расчет допустимых ошибок (ДПО).

## **2.2. Краткая характеристика обследованного контингента больных с нефротическим синдромом**

Для решения поставленных задач и цели работы нами обследованы 80 детей с различными клиническими вариантами нефротического синдрома (35 с ОГН, 24 с ВрНС и 21 с ХГН ), поступившие для обследования и лечения в нефрологическое отделение ОДММЦ (рис 1).



## **Рис. 1. Количественная характеристика больных с нефротическим синдромом**

Из них с учетом сложности и дороговизны для исследования тиреоидного статуса отобрали 34 ребенка. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей аналогичного возраста, с нормальными тиреоидными показателями. Больные обследовались по общим клинико-лабораторным показателям 2-хкратно: при поступлении в стационар и перед выпиской из стационара. Тиреоидный статус определялся однократно в фазе активности процесса. Диагноз заболевания верифицирован на основании изучения анамнеза, обобщения клинических признаков болезни и результатов лабораторных, биохимических, инструментальных и иммуноферментных методов исследования. При формулировке диагноза использовалась классификация гломерулонефрита по МКБ X. Распределение наблюдаемых больных по полу и возрасту представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Пол и возраст больных с различными клиническими вариантами нефротического синдрома (n=80)**

Всего	Пол		Возраст							
			До 3-х лет		3-7 лет		8-12 лет		>12 лет	
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д
ВрНС n=24	17	7	17	7	-	-	-	-	-	-
ОГН n=35	20	15	-	-	12	10	4	3	4	2
ХГН n=21	15	6	-	-	4	3	6	2	5	1

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, среди общего числа наблюдаемых нами больных (80) с различными вариантами нефротического синдрома большинство составляли дети в возрасте 3-7 лет, тогда как среди больных хроническим

гломерулонефритом - дети в возрасте 8-12 лет. Среди больных острым и хроническим гломерулонефритом преобладали мальчики, что согласуется с данными литературы (Наумова В. И., Ситникова В. П. 1976; Гнатюк А. И. и др., 1980; Игнатова М. С, Вельтищев Ю.Е. 1989). Каких-либо особенностей клинических проявлений и сдвигов клинико-лабораторных показателей у наблюдаемых нами больных в зависимости от пола и возраста не отмечалось.

Общая длительность заболевания к моменту исследования составила 24, 4± 0,6 месяцев (таблица 2). Диагноз врожденного нефротического синдрома выставлялся с учетом времени первой манифестации нефротического синдрома – до 2-летнего возраста. Хронический гломерулонефрит подтверждался при продолжительности заболевания более 1 года, при наличии продолжающихся рецидивов, сохранении патологических изменений в анализах мочи.

**Таблица 2.**

**Длительность заболевания у больных с нефротическим синдромом**

Всего детей		До 1 года		1-3 года		4-6 лет		➤ 6 лет	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
80	100	24	30	27	34	14	17	15	19

Следует отметить, что в последние годы ведущее значение в развитии нефротического синдрома у детей придаётся сенсibilизации организма, начиная с внутриутробного периода. Так 45 % матерей во время беременности часто употребляли аллергенно значимые продукты, у 13 детей родители или родственники страдали такими аллергическими заболеваниями как бронхиальная астма, атопический дерматит. 15 % детей в течение первых трех месяцев жизни были переведены на искусственное или смешанное вскармливание, у 54 % больных в раннем возрасте отмечались проявления аллергического диатеза, у 23 % диагностирован сопутствующий атопический дерматит, 25 % детей часто болели респираторными вирусными инфекциями, у 45 % в раннем возрасте часто отмечалась диарея, у 29 % родители курили табак. В литературе есть указания о наследственной отягощенности по тем или иным заболеваниям, в частности предрасположенность к аллергическим

состояниям реализуется не вообще, а через наследование признаков, характерных для определенного «шокового органа» [37, 41]. В связи с этим мы изучили наследственную предрасположенность как по аллергическим заболеваниям, так и по наличию заболевания почек у родителей, а также наличие родственного брака в семье. Полученные результаты показали, что у 66 % больных нефротическим синдромом детей родители страдали заболеванием почек, у 55 % различными аллергическими заболеваниями, родственный брак выявлен у 0,8 %. Полученные фактические материалы свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов в развитии НС, об участии полигенов в этиологии и патогенезе болезни, и возможно о существовании гена НС. С учетом экологических изменений немаловажна роль средовых факторов в предрасположенности и проявлении гена НС.

С учетом ответной реакции на глюкокортикоидные средства (ГКС) мы разделили больных на гормоночувствительные, гормонозависимые и гормонорезистентные группы (таблица 3):

**Таблица 3**

**Распределение больных по ответной реакции на лечение ГКС (n= 80)**

<b>Гормоночувствительные</b>	<b>гормонозависимые</b>	<b>Гормонорезистентные</b>
33	44	3
41 %	55 %	4 %

Назначение глюкокортикоидов - основной вид патогенетической терапии при НС. Мы использовали при лечении больных преднизолон, который по сравнению с другими ГК действует медленнее и продолжительнее. При НС доза преднизолона составляла 2-2,5 мг/кг. В полной дозе преднизолон применяли до улучшения состояния, резкого уменьшения и исчезновения отёков и 10-14 дней после ликвидации протеинурии, но не менее 4-6 недель. У 6 больных, которым длительно назначался преднизолон отмечались такие осложнения как ожирение, у 1 стероидный психоз, у 5 больных остеопороз, 13 больных снижение устойчивости организма к инфекциям, что проявлялось частыми ОРВИ. У 32 детей развивался вторичный синдром Кушинга (лунообразное лицо, ожирение, гирсутизм, артериальная гипертензия). Диагноз гормонозависимости и

гормонорезистентности мы ставили при рецидиве протеинурии или самого заболевания на фоне очередного снижения дозы преднизолона или вследствие присоединения интеркуррентной инфекции. В таких случаях в комплекс лечения дополнительно включали цитостатики в виде хлорбутина, лейкерана, в суточной дозе 0,2-0,3 мг/кг в течение 8 недель, с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 2.**

Диагноз нефротического синдрома базируется на тщательном собранном анамнезе, в том числе аллергологического, выявлении этиологических факторов, клинических признаков заболевания и проведении дифференциальной диагностики. Важное значение имеет наследственная предрасположенность к заболеванию НС с учетом наличия почечной патологии у родителей и близких родственников больного, наличие аллергических заболеваний у родственников, а также сопутствующая аллергическая патология у самого больного.

Известно, что гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на течение нефротического синдрома, имеющего иммунную, аутоиммунную и воспалительную патогенетическую основу. Недостаточно изучено участие щитовидной железы в реализации иммунного ответа при заболеваниях почек, в частности при нефротическом синдроме. Вместе с тем остается непонятным ряд вопросов, касающихся причин частых рецидивов и тяжести НС, развития гормонозависимости и резистентности в отношении глюкокортикоидной терапии.

Дистиреоз, выявленный у ряда больных с НС, может свидетельствовать о недостаточности адаптационных механизмов или их быстром истощении, возможно связанном с аутоиммунными и воспалительными процессами, а также с диспротеинемией.

Упорная и длительная протеинурия и отёчный синдром на фоне выявленного гипотиреоза, склонность к гиперхолестеринемии подтверждают немаловажную роль гормонов ЩЖ в их патогенезе, а также участие тиреоидных гормонов в процессах иммуногенеза, в частности в регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Нарушения окислительно-восстановительных процессов вследствие дистиреоза

приводит к глубоким нарушениям обмена веществ, а порой они носят приспособительный характер.

### ГЛАВА 3.

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

При обосновании клинического диагноза нами использована классификация первичного гломерулонефрита у детей, принятая на Всесоюзном симпозиуме педиатров-нефрологов (Винница, 1976) и рекомендованная МЗ РУз для практического применения.

**Нефротический синдром** — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся: протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, диспротеинемией; гиперлипидемией, липидурией; отеками периферическими, полостными и степени анасарки. НС возникает при ряде приобретенных, наследственных, врожденных заболеваний почек у детей.

В настоящее время наиболее распространена и обоснована иммунологическая концепция механизма развития нефротического синдрома. При этом иммунные комплексы могут образовываться в крови в результате взаимодействия антител с антигенами как внутреннего, так и внешнего происхождения.

По происхождению различают первичный и вторичный нефротический синдром. Первичный нефротический синдром является следствием первичных заболеваний почек, среди которых первое место принадлежит гломерулонефриту как самостоятельному заболеванию почек в его различных морфологических вариантах.

Из 80 больных, находившихся под наблюдением, у 35 детей (44%) был диагностирован острый гломерулонефрит с нефротическим

синдромом, у 24 (30 %) – врожденный нефротический синдром, у 21 (26 %) больного хронический гломерулонефрит с нефротической формой.

В таблице 4, рис. 2 показано, что возникновению острого гломерулонефрита у наблюдаемых нами больных способствовали самые разнообразные факторы.

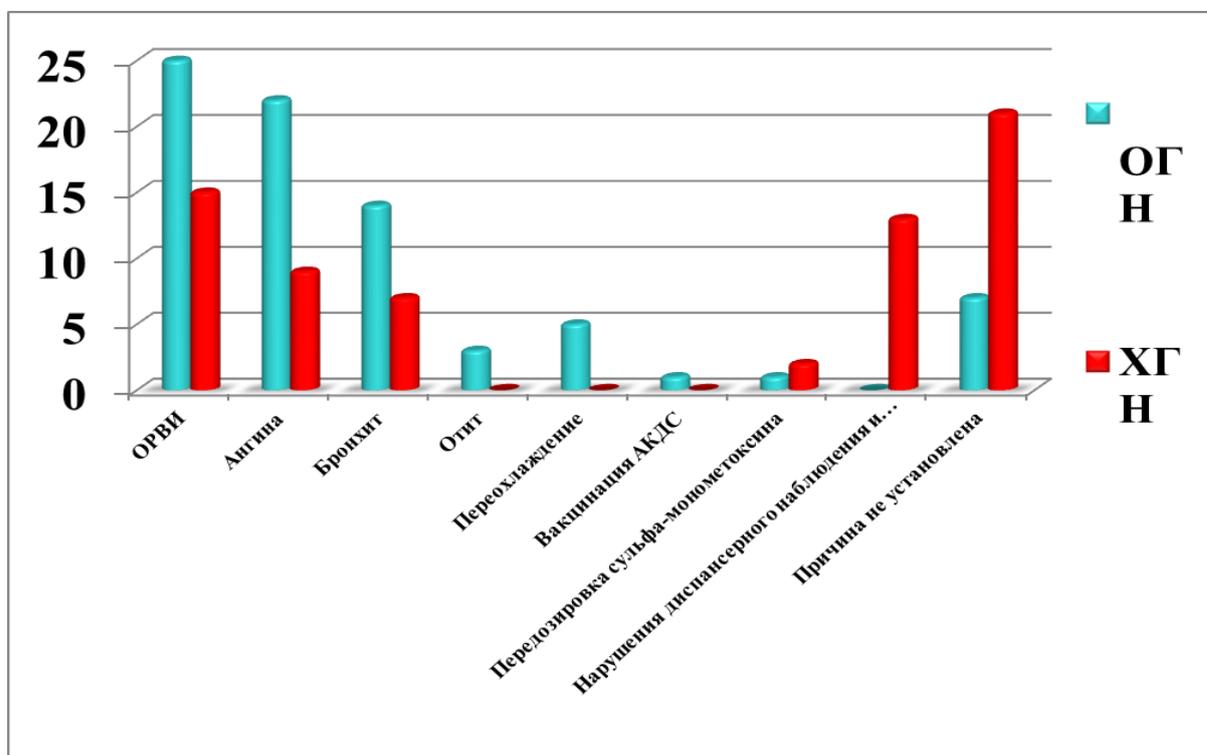
**Таблица 4**

**Факторы, способствовавшие развитию острого и обострению хронического гломерулонефрита у наблюдаемых детей**

Факторы	Острый		Хронический гломерулонефрит	
	кол-во	%	кол-во	%
ОРВИ	25	(31,6)	15	(25,7)
Ангина	22	(27,8)	9	(17,0)
Бронхит	14	(17,7)	7	(12,3)
Отит	3	(3,8)	—	
Переохлаждение	5	(6,3)	—	
Гнойничковые поражения кожи	3	(0,9)	1	(1,8)
Бронхиальная астма	1	(1,3)	—	
Аллергический дерматит	—	(1,3)	1	(1,8)
Вакцинация АКДС	1		—	
Передозировка сульфамонотоксина	1	(1,3)	2	(0,9)
Нарушения диспансерного наблюдения и лечения	—		13	(6,1)
Причина не установлена	7	(8,9)	21	(36,1)

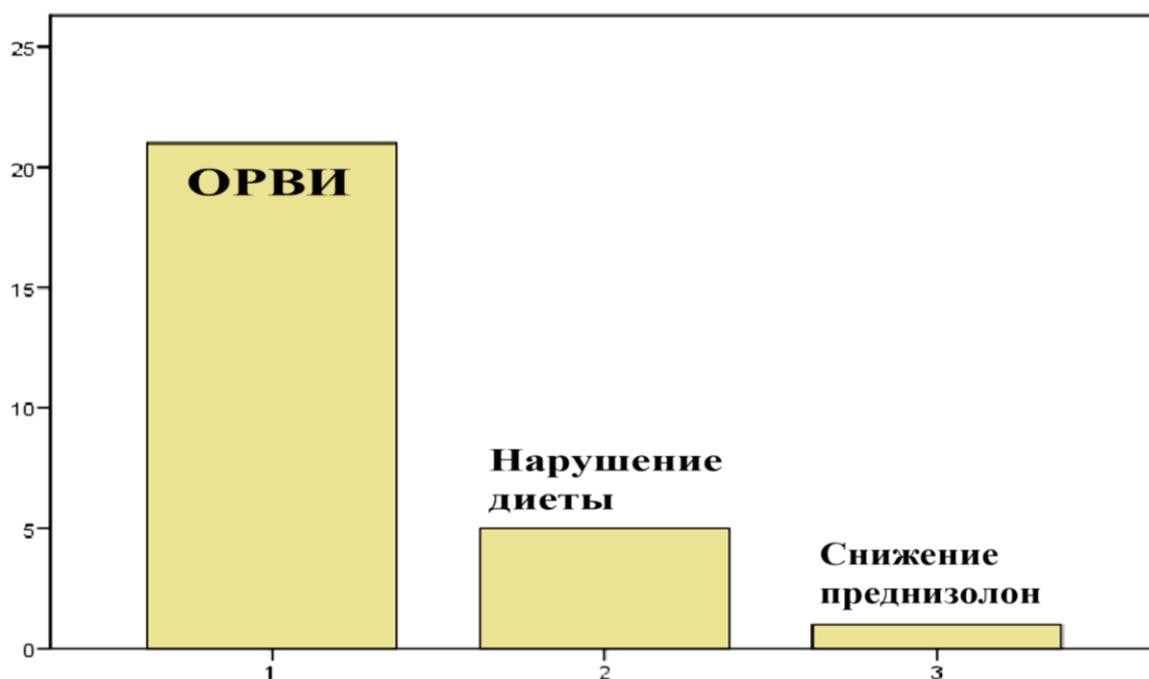
Из материала, приведенного в таблице 3, следует, что особенно частой причиной развития острого гломерулонефрита у наблюдаемых больных являлись ОРВИ, ангина и бронхит (77,9% случаев). Вместе с тем,

у больных острым гломерулонефритом в 8,9% случаев не удалось установить достоверную причину возникновения заболевания.



**Рис 2. Наиболее частые причины развития острого и обострений хронического гломерулонефрита у детей.**

Причинами рецидивов нефротического синдрома при хроническом гломерулонефрите и врожденном нефротическом синдроме были ОРВИ, нарушение диеты, снижение дозы преднизолона и т.д. (Рис.3).



**Рис. 3. Причина рецидивов НС при ВрНС и ХГН**

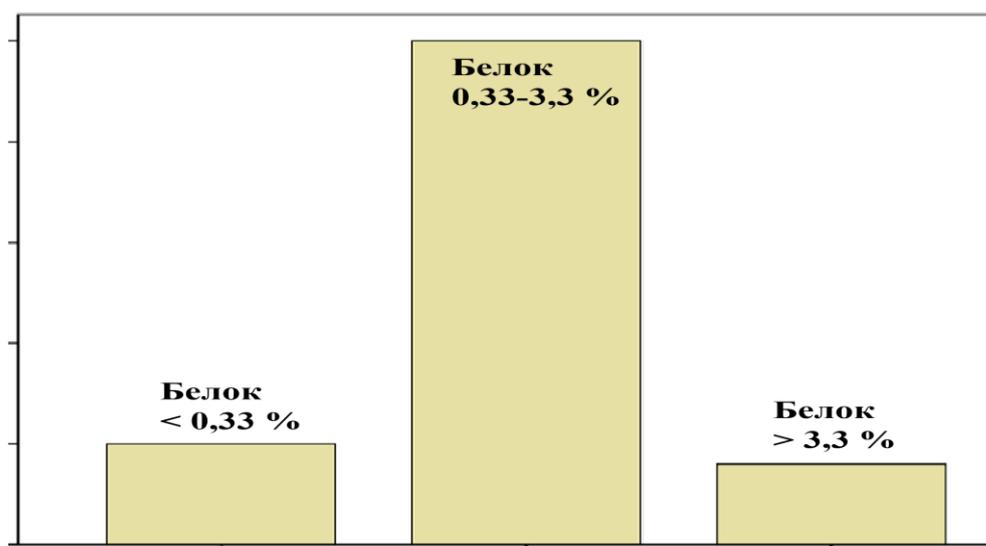
Полученные фактические материалы свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов в развитии НС, об участии полигенов в этиологии и патогенезе болезни, и возможно о существовании гена НС. Так у 66 % больных нефротическим синдромом детей родители страдали заболеванием почек, у 55 % различными аллергическими заболеваниями, родственный брак выявлен у 0,8 %. С учетом экологических изменений не маловажна роль средовых факторов в предрасположенности и проявлении гена НС.

При выставлении клинического диагноза нефротического синдрома при различных заболеваниях почек мы ориентировались на экстраренальные и ренальные синдромы. К ренальным синдромам относят олигурию, протеинурию, цилиндрурию. Для их выявления достаточно провести контроль суточного диуреза в динамике, общий анализ мочи с определением степени протеинурии и микроскопией осадка мочи.

Все наблюдаемые нами дети с нефротическим синдромом при поступлении в стационар предъявляли жалобы на появление отеков на лице, туловище, конечностях, общую слабость, недомогание, быструю утомляемость, одышку при небольшой физической нагрузке. Кроме того

дети жаловались на головную боль (66,7%), тошноту (33,3%), рвоту (27,8%), боли и тяжесть в животе (38,9%), боли в поясничной области (23,3%), дизурические явления в виде уменьшения количества выделяемой мочи (100 %). У 94,4% детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита наблюдалась выраженная бледность кожи и видимых слизистых оболочек, у 74% - выраженные отеки на лице, мошонке, нижних конечностях, у 26% анasarка. В моче обнаруживалась альбуминурия (до 1 % , реже до 10- 20%) (рис.4).

Наряду с большим количеством белка в моче больных часто обнаруживались двоякопреломляющие свет липиды. Как правило, у больных этой группы наблюдалась значительная цилиндрурия с обнаружением в моче большого количества гиалиновых, а иногда и



**Рис.4. Выраженность протеинурии у больных с нефротическим синдромом**

восковидных цилиндров, особенно выраженная цилиндрурия наблюдалась при нефротическом синдроме острого гломерулонефрита и у детей с врожденным нефротическим синдромом. Количество эритроцитов в моче осадке было невелико, в отдельных случаях наличие

эритроцитурии устанавливалось только при помощи количественного исследования осадка мочи по методу Каковского-Аддиса. У 3 больных с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита констатировалась микрогематурия, а у остальных детей с названными клиническими синдромами гломерулонефрита количество эритроцитов в одном поле зрения микроскопа в препаратах мочи колебалось от 1 до 2. Количество лейкоцитов в осадке мочи у больных с различными клиническими вариантами НС гломерулонефрита колебалось от единичных до 6-8 в одном поле зрения микроскопа. Исследование препаратов, приготовленных из осадка мочи и окрашенных по методу Романовского-Гимзы, позволило установить, что лейкоцитурия у детей с различными клиническими проявлениями нефротического синдрома имела преимущественно лимфоцитарный характер. При постановке пробы Зимницкого определялась никтурия, тенденция к повышению относительной плотности мочи, а у 6 больных с хроническим гломерулонефритом изостенурия.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с острым гломерулонефритом с нефротическим синдромом, нефротической формой хронического гломерулонефрита и врожденным нефротическим синдромом в разгаре заболевания имеются своеобразные клинические проявления: отеки различной степени выраженности, олигурия, протеинурия, цилиндрурия. Вместе с тем у больных с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита констатировались неоднозначные изменения показателей основных ренальных функций. В таблице 5 приводятся некоторые показатели анализа мочи и биохимического анализа крови, обнаруженные у больных с различными клиническими вариантами нефротического синдрома.

Как видно из данных таблицы, в начальном периоде заболевания у детей наблюдалось уменьшение суточного диуреза ( $P < 0,01-0,001$ ). Относительная плотность мочи оказалась повышенной у больных с

нефротическим синдромом острого гломерулонефрита и врожденным нефротическим синдромом ( $P < 0,05, < 0,001$ ), тогда как у больных другой группы она существенно не отличалась от таковой у практически здоровых детей (30-контрольная группа).

У 5 больных с нарушенной функцией почек отмечалось повышение содержания остаточного азота и мочевины в крови ( $P < 0,02-0,001$ ), а также увеличение концентрации креатинина в крови и уменьшение содержания его в моче ( $P < 0,02-0,001$ ), Понижение канальцевой реабсорбции воды ( $P < 0,01-0,001$ ). Снижение суточной экскреции креатинина, клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, отмечалось у всех групп больных ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 5**

**Показатели функции почек у здоровых и больных детей с различными вариантами нефротического синдрома**

Показатели	Здоровые дети	Клинические формы нефротического синдрома		
		ОГН	ХГН	ВрНС
Суточный диурез, мл	1004±7	566±83	620±83	340±83
Относительная плотность мочи	1,019±0,0007	1,022±0,0017	1,018±0,0017	1,024±0,0017
Белок мочи, г/л	—	4,85±0,90	3,45±0,90	3,85±0,90
Холестерин крови, ммоль/л	4,21 ±0,11	9,05±0,67	9,65±0,64	9,10±0,56
Белок крови, г/л	70,90±1,22	52,93±2,22	46,54±2,11	41,63±1,82
Альбумины, г/л	41,95 ±0,80	36,92±1,27	32,92±1,27	11,92±1,27
Глобулины, г/л	28,95±1,00	29,01±1,80	31,01±1,80	35,01±1,80
Альбумин-глобулиновый индекс	1,45±0,08	0,48±0,06	0,51±0,06	0,34±0,06
Остаточный азот крови, мг/%	15,83±0,27	29,22±3,19	36,22±3,19	34,22±3,19
Мочевина крови, ммоль/л	4,61 ±0,14	8,61±1,73	9,80±1,73	9,12±1,73

Креатинин крови, ммоль/л	0,062±0,003	0,093±0,011	0,103±0,011	0,084±0,011
Креатинин мочи, ммоль/л	5,60±0,29	3,67±0,48	2,67±0,48	3,64±0,48
Экскреция креатинина, г/сут	5,42±0,34	2,61±0,44	2,11±0,42	2,23±0,45
Клубочковая фильтрация, мл/мин	106,00±2,80	69,07±4,81	72,07±3,84	60,02±3,62
Канальцевая реабсорбция воды, %	98,80±0,09	97,64±0,21	90,64±0,14	92,64±0,26

Со стороны периферической крови (таблица 6) у 33,3% детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита, врожденным нефротическим синдромом и нефротической формой гломерулонефрита отмечалось уменьшение гематокрита и нормохромная анемия легкой степени.

**Таблица 6**

**Гематологические показатели у детей с различными вариантами нефротического синдрома**

<b>Показатели</b>	<b>Здоровые дети</b>	<b>ОГН</b>	<b>ВНС</b>	<b>ХГН</b>
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,30±0,02	3,85±0,08	3,3±0,04	3,1±0,02
Ретикулоциты, %	3,3±0,2	7,8±0,4	5,6±0,2	4,8±0,3
Гемоглобин, г/л	125,6±1,2	108,7±4,0	92,4±3,0	84,4±2,0
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (пг)	29,19±0,21	27,85±0,71	24,55±0,71	22,35±0,71
Цветовой показатель	0,87±0,01	0,84±0,02	0,78±0,02	0,72±0,02
Гематокрит, %	0,42±0,01	0,38±0,01	0,32±0,01	0,34±0,01
Диаметр эритроцитов, мкм	7,24±0,01	6,80±0,07	6,20±0,07	5,80±0,07
Толщина эритроцитов, мкм	2,39±0,03	2,73±0,10	2,43±0,10	2,52±0,10
Объём эритроцитов, мкм <sup>3</sup>	98,4±0,8	97,6±2,1	92,6±2,1	88,4±2,1
СОЭ, мм/ч	6,29±0,35	20,50±1,97	28,50±1,92	16,50±1,88

Вместе с тем обнаруживалось увеличение СОЭ до 30 мм/ч, лейкоцитоз, нейтрофилез, у отдельных больных - эозинофилия. В наших исследованиях выявлено развитие гипохромной анемии средней тяжести соответственно в 33,3, 50,0 и 44,4%. Тяжелая анемия выявлена у 12 детей с ХГН, в том числе у 6 с нарушением функции почек. При поступлении в стационар у них отмечалось уменьшение количества эритроцитов ( $P < 0,001$ ) и увеличение числа ретикулоцитов ( $P < 0,01 - 0,001$ ) с появлением в крови клеток ранних этапов регенерации (ретикулоциты I и II группы), которые не обнаруживались у практически здоровых детей. Изменений среднего содержания гемоглобина в одном эритроците и цветного показателя у детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита, но отмечалось уменьшение гематокритной величины ( $P < 0,001, < 0,01$ ).

Важно отметить определенную роль иммунопатологических реакций в развитии нарушения эритропоэза при гломерулонефрите, что позволяет обосновать применение терапии, направленной на ликвидацию иммунологических сдвигов, как одного из основных методов лечения нефрогенной анемии.

При экскреторной урографии и эхоскопическом (ультразвуковом) исследовании почек детей с различными клиническими проявлениями нефротического синдрома не обнаруживалось структурных отклонений от нормы, кроме усиления эхогенности коркового слоя паренхимы почек, признаков ишемии. У 4 больных выявлена сопутствующая аномалия мочевых путей в виде неполного удвоения почек (1), расширения лоханки (2), стеноза мочеточника (1).

При благоприятном течении острого гломерулонефрита, которое наблюдается у большинства детей, с конца 4-6-й недели от появления первых симптомов заболевания начинается период обратного развития процесса в почках. В первую очередь начинают постепенно уменьшаться, а затем исчезают отеки и пастозность. Ликвидация мочевого синдрома и

полное восстановление ренальных функций происходит через 3-6 мес, после чего наступает период клинико - лабораторной ремиссии. Исключение составляют поздно диагностируемые случаи острого гломерулонефрита, наслоение интеркуррентной инфекции или наличие очага хронической инфекции и сенсбилизации в организме больных (хронический тонзиллит, гайморит, аденоидит, кариозные зубы и др.). В этих условиях острый гломерулонефрит может принимать затяжное волнообразное течение длительностью до 1 года и более, заканчиваясь полным выздоровлением или переходом в хронический процесс.

В таблице 7 приводится сравнительный анализ продолжительности отдельных признаков различных клинических вариантов нефротического синдрома.

**Таблица 7**

**Продолжительность экстраренальных и ренальных признаков при различных клинических вариантах нефротического синдрома (НС)**

№	Клинические признаки	Продолжительность клинических проявлений		
		ОГН (n=35) p<0,05	Вр НС (n=24) p<0,05	ХГН (n=21) p<0,05
1	Проявления интоксикации (сут)	12,0±1,97	19,23±1,8	14,0±1,97
2	Отечный синдром (сут)	11,81±2,9	16,47±1,57	16,81±2,9
3	Нормализация белкового обмена (сут)	23,5±2,47	26,67±2,9	26,5±2,47
4	Нормализация показателей почечной фильтрации (сут)	16,0±2,30	20,50±2,31	19,0±2,30
5	Протеинурия (сут)	13,73±2,62	18,75±2,63	18,73±2,62
6	Продолжительность ремиссии (мес)	17,30±1,50	10,93±1,10	15,30±1,50

Из полученных данных в таблице достоверно видно более длительная продолжительность экстраренальных и ренальных симптомов у детей с врожденным НС, относительно короткий срок ремиссии, что

подтверждает большую склонность больных данной группы к рецидивам, большую частоту развития зависимости, а порой и резистентности к глюкокортикоидной терапии.

По нашим наблюдениям, неблагоприятный прогноз в отношении получения полной клинико-лабораторной ремиссии во время стационарного этапа лечения чаще отмечается у детей с ВрНС и нефротической формой ХГН.

**Поражение сердечно-сосудистой системы.** У 47,6% детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита выслушивались усиленные, а у 32,4% приглушенные тоны сердца и систолический шум на верхушке. У 10 больных отмечались жалобы на боли в области сердца, что по данным литературы (Гнатюк А, И. И др., 1980), связано с гипоксией миокарда. У 24 больных также отмечались экстрасистолия, «ритм галопа», эмбриокардия, а также брадикардия. Наиболее характерными изменениями электрокардиограммы (ЭКГ) у наблюдаемых нами больных являлись низкий вольтаж зубцов Р и R, наличие двухфазного, плоского или инвертированного зубца Т. Эти изменения на ЭКГ оказались обратимыми и исчезали после ликвидации отёков и признаков сердечной недостаточности. Артериальное давление у детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита при поступлении в стационар колебалось в пределах 80/50-120/80 мм рт. ст. У 47,9% больных с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита была увеличена печень, которая выступала из-под края реберной дуги на 2-3 см.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3**

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с острым гломерулонефритом с нефротическим синдромом, нефротической формой хронического гломерулонефрита и врожденным нефротическим синдромом в разгаре заболевания имеются своеобразные клинические проявления: отеки различной степени выраженности, олигурия, протеинурия, цилиндрурия. Вместе с тем у больных с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита констатировались неоднозначные изменения показателей основных ренальных функций.

Причинами рецидивов нефротического синдрома при хроническом гломерулонефрите и врожденном нефротическом синдроме были ОРВИ, нарушение диеты, снижение дозы преднизолона и т.д. Полученные фактические материалы свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов в развитии НС, об участии полигенов в этиологии и патогенезе болезни, и возможно о существовании гена НС.

Со стороны периферической крови у 33,3% детей с нефротическим синдромом отмечалась нормохромная анемия разной степени тяжести, в развитии которой несомненна роль иммунопатологических реакций.

По нашим наблюдениям, неблагоприятный прогноз в отношении получения полной клинико-лабораторной ремиссии во время стационарного этапа лечения чаще отмечается у детей с ВрНС и нефротической формой ХГН.

Также у наблюдаемых больных НС отмечались разнообразные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, чаще имевшие обратимый характер.

В регионе Ферганской долины, признанной Всемирной Организацией Здравоохранения очагом зубной эндемии, дети подвергаются серьёзному воздействию йодного дефицита, который обуславливает патоморфоз широко распространенных аллергических и иммуновоспалительных заболеваний, в частности гломерулонефрита. В результате изменений функционального состояния ЩЖ формируются дезадаптивные реакции иммунной, эндокринно-тиреоидной, антиоксидантной и других гомеостатических систем, способные усугублять проявления иммунного воспаления в почечных клубочках. В связи с этим, несмотря на достигнутые успехи в лечении, не всегда удаётся установить эффективный контроль клинико-лабораторных симптомов НС. В настоящее время остаётся актуальной проблема дальнейшего изучения факторов риска и механизмов их сочетанного воздействия на развитие НС у детей с нарушенной функцией щитовидной железы.

## **ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

### **4.1. Функциональное состояние щитовидной железы при различных вариантах нефротического синдрома у детей.**

В научных исследованиях, посвященных НС, не проводилось сопоставление изменений показателей тиреоидной функции при различных клинических вариантах течения этого заболевания, что имеет, на наш взгляд, чрезвычайно важное значение в отношении лиц, проживающих в регионах зобной: эпидемии, одним из которых является Ферганская долина Республики Узбекистан. С другой стороны, гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на деятельность почек., обеспечивая защиту от ряда стрессорных агентов, в частности иммунного и аутоиммунного характера. В связи с этим, нарушения в системе «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» и тиреоидной системе являются важным патогенетическим звеном в процессе развития НС. Проблема

детального исследования функционального состояния ЩЖ у детей с НС, особенно в условиях зубной эндемии, нуждается в последующем решении.

С целью оценки тиреоидного статуса у 34 пациентов с нефротическим синдромом острого ГН (17), ВрНС (9) и нефротической формой хронического гломерулонефрита(8) выполнено определение уровня гормонов щитовидной железы, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, АТ к ТПО, АТ к ТГ, тиреотропного гормона гипофиза. По показаниям у 20 больных проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Результаты, полученные при изучении показателей функционального состояния щитовидной железы у наблюдаемых нами детей с нефротическим синдромом острого ГН, ВрНС и нефротической формой хронического гломерулонефрита, обследованных при поступлении в стационар, представлены в табл. 8. и рис.5.

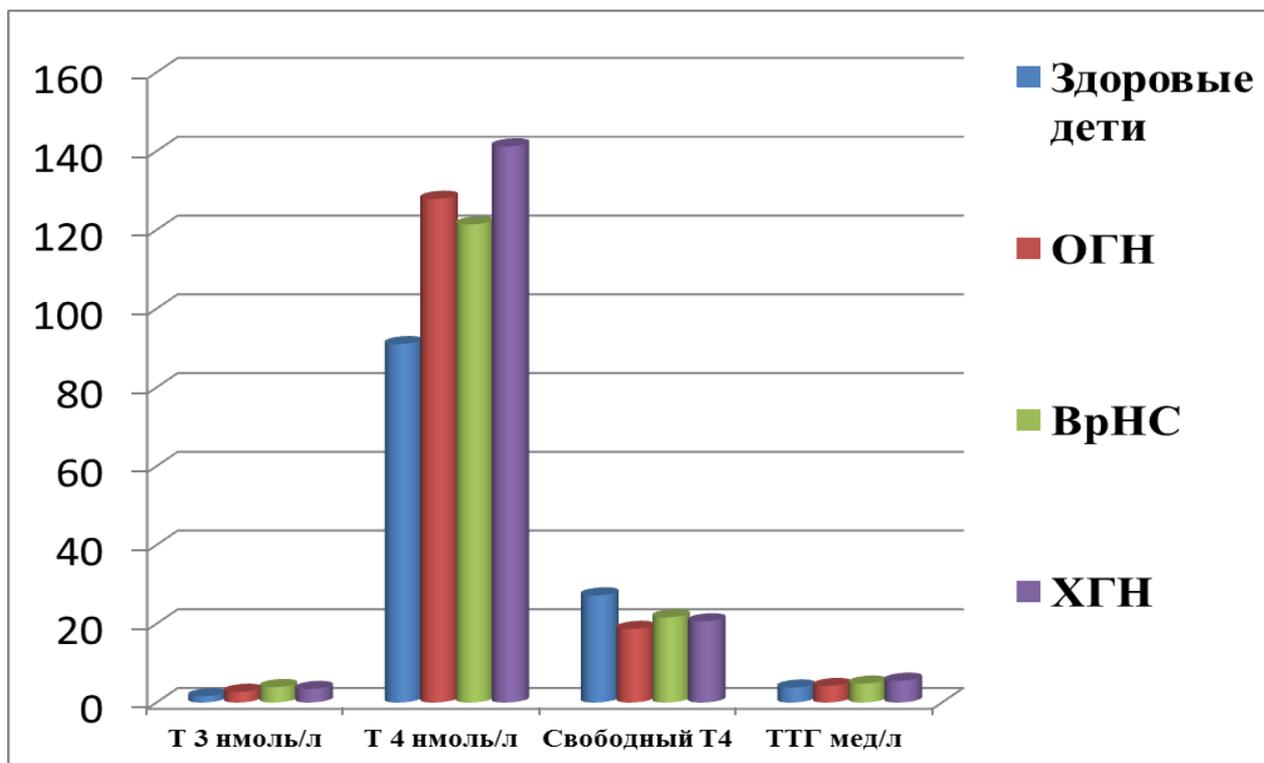
**Таблица 8**

**Показатели функционального состояния щитовидной железы у детей с различными клиническими синдромами острого гломерулонефрита (n=34)**

Показатели	Здоровые дети	Варианты нефротического синдрома		
		ОГН (n=16) p<0,05	ВрНС (n= 11) p<0,05	ХГН (n=7) p<0,05
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	1,60±0,02	2,72±0,15	3,92±0,09	3,44±0,12
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	91,00±1,85	127,9±4,80	121,40±10,90	141,2±3,80
Свободный тироксин	27,2±0,47	18,7±0,53	21,64±0,42	20,61±0,38
ТТГ, мед/л	3,80±0,09	4,2±0,23	4,8±0,20	5,53±0,38
Т <sub>3</sub> / Т <sub>4</sub>	0,019±0,00 03	0,021±0,010	0,032±0,0006	0,024±0,0010
ТТГ/Т <sub>3</sub>	2,38±0,05	1,55±0,37	1,23±0,25	1,61±0,11
ТТГ/Т <sub>4</sub>	0,0420±0,00 03	0,032±0,006	0,039±0,005	0,039±0,007
Тиреоидный индекс	24,37±0,72	31,11±0,34	26,13±0,40	26,15±0,52
Аутоантитела к	Отр	4,7±0,63	6,43±0,83	5,1±1,05

тиреопероксид азе (МЕ/мл)				
Аутоантитела к тирео глобулину (МЕ/мл)	Отр	8,87±0,59	10,64±1,09	17,9±1,73

Из данных таблицы видно, что у детей с НС острого гломерулонефрита, ВрНС и нефротической формой ХГН заболевания констатировалось увеличение содержания  $T_3$ . Значения  $T_4$  также находились на цифрах, превышающих нормальные показатели. Данное состояние согласуется с данными литературы о возможном повышении  $T_3$  и  $T_4$  общего при нефротическом синдроме. Показатели свободного тироксина в среднем во всех группах были ниже нормы. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови ( $P < 0,05-0,001$ ) был сопоставимо выше нормы во всех группах. Вместе с тем, у детей с различными клиническими вариантами НС отмечались изменения величины коэффициентов  $T_3/T_4$ ,  $ТТГ/T_3$  и  $ТТГ/T_4$ , что указывало на наличие внутрипериферической и центральнопериферической диссоциации в тиреоидном гомеостазе. Так, у больных со всеми клиническими вариантами НС коэффициент  $T_3/T_4$  был относительно выше значений здоровых детей ( $P < 0,001$ ). У всех групп больных регистрировалось существенное уменьшение коэффициента  $ТТГ/T_3$ , более выраженное у больных с ВрНС ( $P < 0,05, < 0,001$ ), и  $ТТГ/T_4$  ( $P < 0,02, < 0,001$ ), преимущественно у больных с острым гломерулонефритом. Тиреоидный индекс был значимо выше в группе больных с ОГН.



**Рис.5. Сравнительная характеристика гормонального фона ЩЖ при различных вариантах НС у детей.**

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с НС синдромом острого гломерулонефрита в начальном периоде заболевания, ВрНС в активном периоде процесса и у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита в периоде обострения почечного процесса имеют место неодинаковые сдвиги показателей функционального состояния щитовидной железы, а также признаки иммунопатологических изменений щитовидной железы, что нашло свое отражение в появлении в крови антител к антигенам щитовидной железы – наибольшие его значения отмечены у больных с нефротической формой хронического гломерулонефрита и ВрНС а также характерных изменений ткани щитовидной железы по результатам УЗИ.

С учетом преобладающей информативности свободного тироксина - в наших исследованиях его значения понижены, а также увеличения концентрация ТТГ мы правомочны были думать о понижении функциональной активности щитовидной железы, т.е. о гипотиреозе. Труднообратимость клинических и лабораторных признаков НС на фоне

"лабораторного гипотиреоза" может свидетельствовать о неадекватном повышении уровня ТГ, недостаточном для поддержания окислительно-восстановительных процессов на необходимом уровне. Следовательно, определение данного гормона является актуальным для выявления субклинического течения заболеваний щитовидной железы, несмотря на повышенные значения общего Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>.

Данные, полученные в ходе этих исследований, позволили нам рекомендовать включение в комплексный план лечения больных гломерулонефритом L-тироксина и йодистого калия (при пониженной функции органа), а также подтвердить целесообразность применения при гломерулонефрите кортикостероидных препаратов, с учетом повышения концентрации некоторых гормонов, возможно связанных с аутоиммунными процессами.

Таким образом, изменения со стороны гормональной системы у больных НС находятся в состоянии защитной адаптации с быстрым истощением этих процессов при тяжёлом течении НС, что сопровождается гормональным дисбалансом.

Клинические проявления гипофункции ЩЖ разнообразны, многие из них неспецифичны, с чем и связаны определённые трудности в её своевременном распознавании. В связи с этим, нами сделана попытка выявить специфические жалобы больных НС относительно гипофункции щитовидной железы (таб. 9).

**Таблица 9**

**Жалобы и клинические симптомы гипотиреоза при различных вариантах нефротического синдрома (%)**

<b>№</b>	<b>Жалобы и клинические проявления</b>	<b>ОГН (n=4)</b>	<b>ХГН (n=4)</b>	<b>ВрНС (n=5)</b>
1.	Увеличение щитовидной железы	10	12	14
2.	Слабость, головные боли, головокружение	10,5	14,6	31,0
3.	Раздражительность, беспокойство, анорексия	21,1	21,2	27,9
4.	Похолодание конечностей, повышенная потливость рук и стоп	26,3	58,5	93,1

5.	Сухость кожи, выпадение волос	10,5	17,1	48,3
6.	Спазм конечностей	5,3	34,1	79,3
7.	Бледность, отеки выраженные распространенные	45,3	42,2	75,9
8.	Избыточная масса, Кушингизм	5,3	14,6	55,2
9.	Отставание в росте	2,3	22,2	51,7
10.	Запоры, неустойчивый стул	10,5	14,6	72,4
11.	Признаки гипер- или гипотонии	24	33	52
12.	Синусовая брадикардия	22	42	39
13.	Метаболические нарушения в миокарде	5,3	7,3	62,1

Исследования показали, что при НС ОГН и большей частью ХГН достоверных специфических симптомов гипофункции ЩЖ не обнаруживалось. Однако, при ВрНС выявлялся ряд признаков, указывающих на снижение функционального состояния ЩЖ. Так, одной из частых жалоб больных НС на фоне гипотиреоза были субъективные ощущения в виде слабости, головных болей и головокружения. Нарушения функции ЦНС у больных данной группы проявлялись, прежде всего, раздражительностью, беспокойством, анорексией. Дети чаще всего были необщительными, эмоционально неустойчивыми, в анамнезе - неустойчивый стул, сменяющийся временами запорами. Объективно у 36% больных обнаружена гиперплазия ЩЖ I-II степени.

Кожа больных детей отличалась сухостью, шероховатостью, тонкостью, волосы были сухими и более редкими, а также отмечались признаки выпадения волос, поредение бровей и ресниц. Бледность, выраженные отёки, сопровождавшаяся уплотнением кожи, были наиболее типичны для этих детей. Эти симптомы, по-видимому, связаны с ухудшением кровоснабжения кожных покровов, о чем свидетельствует зябкость и похолодание конечностей у этих детей, а также с сопутствующей анемией, что приводит к увеличению частоты данного симптома. При интерпретации таких симптомов, как бледность и отёки, необходимо помнить о сопряженности нарушений обмена глюкокуроновой кислоты при гипотиреозе. Мы предполагаем, что с по мере снижения функциональной активности ЩЖ нарастают отложения в соединительной ткани подкожножировой клетчатки муцина и гликозаминогликанов, обладающих гидрофильными свойствами, а их избыток меняет

структуру соединительной ткани, усиливает ее гидрофильные свойства, связывает натрий и затрудняет лимфоотток. В некоторых случаях выраженный отёк кожи и скопление жидкости в полостях внутренних органов при гипотиреозе способствует развитию и самоподдержанию застойной пневмонии и даже плеврита.

Дети, страдающие НС на фоне гипотиреоза, оказались более склонны к сосудистым дистониям гипотонического типа, что возможно связано с тем, что активность ренина и уровень альдостерона в крови больных гипотиреозом несколько снижены [6]. Среди детей отмечались случаи даже коллаптоидного состояния. На наш взгляд, вследствие дистонии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит задержка натрия в организме, увеличение объема внеклеточной жидкости, способствующего снижению почечной фильтрации в гломерулах и увеличению реабсорбции натрия в канальцах.

Изменения сердечно-сосудистой системы у детей с НС на фоне гипотиреоза характеризовались появлением систолического шума на верхушке, в точке Боткина-Эрба, ослаблением тонов на верхушке, некоторым усилением на аорте и на легочной артерии, перкуторным расширением границ сердца, по-видимому, связанное с тоногенной дилатацией миокарда. Изменения на ЭКГ включало снижение амплитуды зубцов, признаки миграции водителя ритма, нарушение внутрижелудочковой проводимости и высокую частоту нарушений процессов реполяризации., т.е. о метаболических изменениях в миокарде. Все эти признаки косвенно свидетельствует о снижении функционального состояния ЩЖ.

Таким образом, степень влияния гормонов ЩЖ на метаболизм в целом и на течение НС очевидна. Полученные нами результаты позволяют прогнозировать развитие дистиреоза с тенденцией к снижению продукции гормонов ЩЖ у больных НС даже при отсутствии клинической симптоматики гипотиреоза. Субклинический (или «лабораторный») гипотиреоз развивался, как правило, у больных НС в 45 % случаев с ВрНС, 25 % с ОГН, 65 % с ХГН.

На основании результатов исследований следует отметить, что высокая частота выявления аутоантител к ТПО и ТГ и характер гормональных нарушений у больных НС

требует проведения дальнейших исследований, а также динамического мониторингового наблюдения.

Выбор методов реабилитационных программ должен осуществляться на основе индивидуально-дифференцированного подхода к каждому ребенку и проводиться еще на этапе частых рецидивов заболевания, желательно до клинической манифестации гипотиреоза у больных НС.

#### **4.2. Особенности клинических проявлений НС при различных клинических вариантах с учетом функционального состояния щитовидной железы**

Основной задачей настоящей главы явилось изучение особенностей клинических проявлений НС при различных функциональных состояниях ЩЖ. Наблюдаемые больные в зависимости от концентрации ТТГ (от 1,79 до 5,82 Мед/л),  $T_3$  (от 1,21 до 2,11 нмоль/л) и  $T_4$  (от 51,1 до 133,8 нмоль/л) в сыворотке крови разделялись на 2 группы: I группа (21 больной) - больные с неизменной функцией ЩЖ (содержание гормонов ЩЖ и ТТГ в пределах  $+2,0$   $\pm$  8); II группа (13 больных) - больные с пониженной функцией ЩЖ (содержание  $T_3$ , и  $T_4$   $-2,0$   $\pm$  5 и ТТГ  $+2,0$   $\pm$  5).

При оценке тиреоидного статуса у 13 из 34 детей выявлены изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ (Таблица 10). Снижение  $T_3$  отмечено у 2 больных с ОГН, у 1 с ВНС и с ХГН, повышение  $T_3$  выявлено у 2 больных с ОГН и 5 больных с ВНС и ХГН; сниженные показатели  $T_4$  обнаружены у 1 больного с ХГН, у 2 больных с ВНС и ОГН; отмечено снижение  $T_4$  свободного у 3 больных с ОГН, 1 больного с ВНС, а повышенные его значения обнаружены у 1 больного с ОГН, 3 больных с ВНС и 2 больных с ХГН.

Субклинический гипотиреоз диагностирован у 13 детей на основании повышения уровня ТТГ ( $10,7 \pm 1,9$  мкМЕ/мл) и снижения уровня  $T_4$  свободного ( $15,9 \pm 3,0$  пмоль/л), однако у одного из них выявлено также и снижение уровня  $T_4$  общего ( $59,9$  нмоль/л). Причем у 2 пациентов в

дебюте НС при гипоальбуминемии менее 11,5 г/л также зарегистрировано снижение уровня Т4 общего (51,5 и 47,2 нмоль/л), Т4 свободного (7,9 и 8,6 пмоль/л), Т3 свободного (0,62 пмоль/л); вероятно у данных детей замедлен гипоталамо-гипофизарный ответ на снижение сывороточного уровня тиреоидных гормонов в результате их мочевых потерь. У 7 из этих детей так же выявлено повышение уровня Т3 общего ( $4,9 \pm 1,2$  нмоль/л). Уровень ТТГ у данных 7 пациентов достоверно выше, чем в группе сравнения ( $7,5 \pm 3,2$  и  $2,6 \pm 1,0$  мкМЕ/мл соответственно,  $p < 0,05$ ).

При проведении статистического анализа выявлено, что у 13 пациентов в активном периоде НС уровень ТТГ достоверно выше, чем в группе сравнения ( $5,7 \pm 3,5$  и  $2,6 \pm 1,0$  мкМЕ/мл соответственно). Уровень Т4 общего в активном периоде у 5 больных находился ниже границ нормы ( $87,1 \pm 26,4$  нмоль/л). Таким образом, в активном периоде НС установлены изменения тиреоидного статуса в виде субклинического гипотиреоза и тенденции к гипотиреозу.

В таблице 11 и рис. 6 представлены результаты исследования функциональных показателей щитовидной железы у детей с сохраненной и пониженной тиреоидной функцией.

**Таблица 10**

**Распределение больных по концентрации гормонов щитовидной железы с учетом диагноза и отдельных критериев (n = 34)**

Диагноз и отдельные критерии болезни	Нормальные значения		Повышение		Понижение		Своб. Т4		ТТГ, мед/л		
	Т3	Т4	Т3	Т4	Т3	Т4	повышен	понижен	N	повышено	понижен
ОГН (17)	11	12	3	2	3	3	4	1	17	-	3
ВрНС(9)	2	6	6	1	1	2	3	-	7	2	1
ХГН (8)	-	6	7	1	1	1	1	-	6	2	1
ГЧ к ГКС (18)	10	13	5	2	3	3	4	1	13	2	3
ГЗ к ГКС (15)	3	10	10	2	2	3	5	-	11	2	2
ГР к ГКС (1)	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-

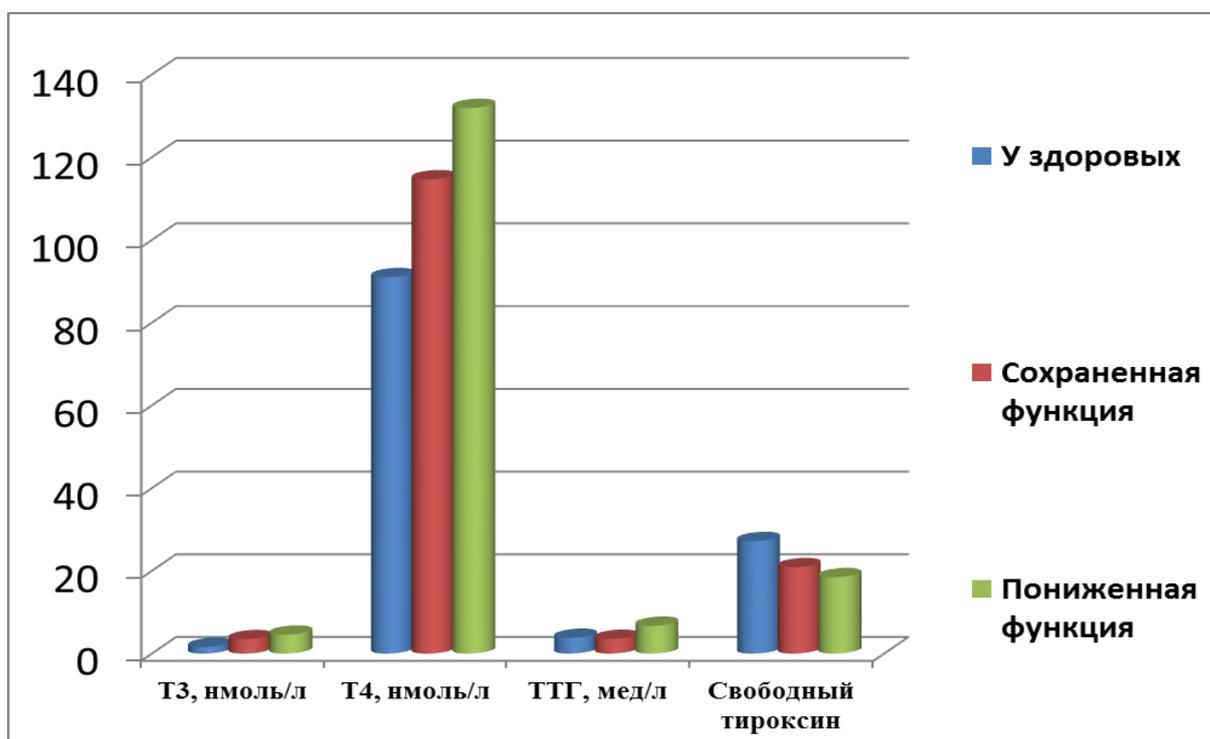
Количество рецидивов:											
2 раза	2	3	1	0	0	0	0	1	3	0	1
>2 раз	4	14	13	2	2	3	5	0	13	4	2
Продолжительность болезни:											
До 1 г	11	13	1	3	3	3	5	1	13	3	3
1 г	2	11	11	1	2	3	4	0	12	1	2
Выраженность отёков:											
Умеренные	6	14	9	1	0	1	2	0	14	2	0
Выраженные	7	10	7	3	5	5	7	1	11	2	5
Степень протеинурии:											
Умеренные – 16	9	16	12	4	4	5	8	1	13	3	4
Выраженные – 18	1	4	3	0	0	0	0	0	4	0	0
Гипопротеинемия	12	21	14	4	5	6	9	1	22	4	5
Гиперхолестеринемия	12	21	14	4	5	6	9	1	22	4	5
гиперлипидемия	12	21	14	4	5	6	9	1	22	4	5
Сроки нормализации и анализов крови и мочи:											
10-14 дней	11	9	6	8	12	16	11	12	10	15	13
14-28 день	20	15	21	24	14	15	15	15	12	7	6
1 месяца	-	-	5	7	6	8	9	8	4	2	4

**Таблица 11**

**Показатели тиреоидной функции у больных с сохраненной и пониженной тиреоидной функций (M±ш)**

Показатели	У здоровых (n=30)	Сохраненная функция (n=21)	Пониженная функция (n=13)	P
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,60±0,02	3,47±1,01	4,57±2,05	<0,01
T <sub>4</sub> , нмоль/л	91,00±1,85	114,68±30,09	131,92±44,67	<0,001
ТТГ, мед/л	3,80±0,09	3,55±1,29	6,72±0,65	<0,001
Свободный тироксин	27,2±0,47	20,88±2,66	18,47±4,62	<0,001
ТТГ/T <sub>3</sub>	0,019±0,00 03	1,023±0,25	1,47±0,54	<0,001
ТТГ/T <sub>4</sub>	2,38±0,05	0,030±0,002	0,051±0,009	<0,001

**Примечание: P** - достоверность различий показателей между сохраненной и пониженной функцией щитовидной железы



**Рис.6. Показатели тиреоидной функции у больных с сохраненной и пониженной тиреоидной функций (M±ш)**

Как следует из материала, приведенного в таблице 8 пониженная тиреоидная функция характеризовалась снижением концентрации свободного T<sub>4</sub> и увеличением уровня ТТГ, выраженной внутри- и центрально-периферической диссоциацией. Полученные данные полностью укладываются в состояние, доказывающее пониженную функцию ЩЖ.

Клинические проявления гипofункции ЩЖ разнообразны, многие из них неспецифичны, с чем и связаны определенные трудности в её своевременном распознавании (таблица 12).

**Таблица 12**

**Жалобы и клинические симптомы у больных НС с сохраненной и пониженной функцией щитовидной железы (%)**

№	Жалобы и клинические	Сохранен.	Понижен.	P
---	----------------------	-----------	----------	---

	<b>проявления</b>	<b>Функц. (n=21)</b>	<b>Функция (n=13)</b>	
1	Увеличение щитовидной железы	11,2	16,6	<0,05
2	Слабость, головные боли, головокружение	35,4	65,1	<0,001
3	Раздражительность, беспокойство, анорексия	33,5	57,1	>0,05
4	Похолодание конечностей, повышенная потливость рук и стоп	21,3	54,3	<0,001
5	Сухость кожи, выпадение волос	12,3	43,0	<0,01
6	Спазм конечностей	8,5	22,9	<0,01
7	Бледность, отеки выраженные распространенные	50,1	80,0	<0,05
8	Избыточная масса, Кушингизм	28,8	48,6	<0,01
9	Отставание в росте	8,5	31,4	<0,001
10	Запоры, неустойчивый стул	38,6	94,3	<0,001
11	Признаки гипер- или гипотонии	10,1	25,7	<0,001
12	Синусовая брадикардия	11,9	21,4	<0,05
13	Метаболические нарушения в миокарде	15,3	18,6	>0,05

Дебют НС у 80 пациентов характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС в 100% и сохранной функцией почек у 76 больных (95%), гормоночувствительностью (42 %), отсутствием артериальной гипертензии, гематурии. Дети чаще всего были необщительными, эмоционально неустойчивыми, часто жаловались на головные боли, головокружения, навязчивые движения, в анамнезе - неустойчивый стул, сменяющийся временами запорами.

Объективно у 13,6% больных с сохраненной и у 48,6% с пониженной функцией ЩЖ обнаружена гиперплазия этого органа I-II степени. Кожа больных отличалась сухостью, шероховатостью, тонкостью чаще всего при нарушенной (48,6%), чем при сохраненной функции тиреоидного аппарата (28,8%). В таблице 13, рис 7

приводятся сравнительная оценка клинических симптомов с учетом функциональной активности щитовидной железы.

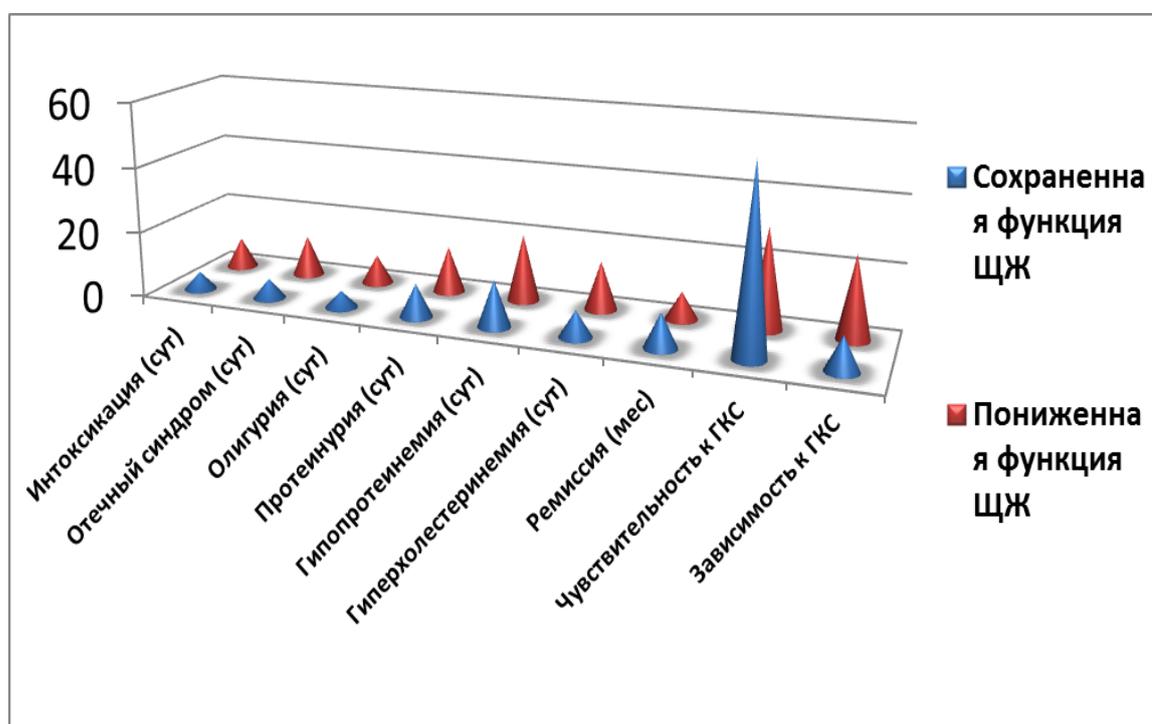
**Таблица 13**

**Клинические признаки нефротического синдрома с учетом функционального состояния щитовидной железы (n = 34)**

№	Клинические признаки	Сохраненная функция (n=21)	Пониженная функция (n=13)	P
1	Проявления интоксикации (сут)	5,5± 2,4	9,23±1,8	<0,01
2	Отечный синдром (сут)	6±2,8	12,47±1,57	<0,001
3	Олигурия (сут)	5±2,8	8,67±2,9	<0,001
4	Протеинурия (сут)	10±2,2	14±2,31	<0,001
5	Гипопротеинемия (сут)	14±2,52	20,32±2,31	<0,001
6	Гиперхолестеринемия (сут)	8±2,42	14,75±2,63	<0,001
7	Продолжительность ремиссии (мес)	10,4±2,42	8,3±1,10	<0,001
8	Чувствительность к ГКС (%)	55,6±2,42	30,4±1,10	<0,001
9	Зависимость к ГКС (%)	10, 23±2,42	25±1,44	<0,001

Основным симптомом при НС являются отёки. У всех наблюдаемых детей с НС, протекающем с сохраненной тироидной функцией, отеки возникали в течение 1-3 дней болезни, локализовались в основном в верхней половине туловища, хорошо поддавались диуретической терапии и исчезали в сроки от 5 до 7 дней. Общее состояние больных было средней тяжести, особых упадков настроения, аппетита и двигательной активности не отмечалось. Олигурия отмечалась у всех наблюдаемых больных, восстановление диуреза на фоне проводимой базисной терапии происходило в сроки 3-6 дней. У детей данной группы в анализах мочи отмечалась разной степени выраженности протеинурия (от 1% и выше), которая исчезала на фоне патогенетической терапии на 10- 12 дни болезни. Продолжительность протеинурии и гиперхолестеринемии укладывались в сроки данных литературы. Частота рецидивов среди этих больных была 1 - 2 раза в течение 1 года. В зависимости от ответа на проводимую

глюкокортикоидную терапию среди больных с сохраненной функцией ЩЖ 11 больных (55 %) отвечали на терапию ГКС, у 10 больных выявлена зависимость к ГКС (45 %).



**Рис. 7. Клинические признаки нефротического синдрома с учетом функционального состояния щитовидной железы (n = 34)**

Бледность, выраженные отёки, сопровождавшиеся уплотнением кожи, продолжительность которых составляла более 7 дней, были наиболее типичны для детей с пониженной функцией ЩЖ. У детей данной группы отмечалась более выраженная раздражительность, они были капризны и плаксивы, плохо ели, сон был беспокойным. Олигурия отмечалась у всех наблюдаемых больных, однако восстановление диуреза на фоне проводимой терапии происходило в сроки 7 – 9 дней. Для стимуляции диуреза приходилось прибегать к комбинации диуретических средств, иногда проводить внутривенные инфузии. У детей данной группы в анализах мочи отмечалась гиперпротеинурия (от 3,3% и выше), которая исчезала на фоне патогенетической терапии на 14- 16 дни болезни. Среди больных данной группы случаи гормонозависимости встречались чаще. Частота рецидивов была 3 раза и больше в течение 1 года. У больных с пониженной функцией ЩЖ волосы были

сухими и более редкими, и отмечались признаки выпадения волос, поредение бровей и ресниц.

Дети с НС при пониженной функции ЩЖ склонны к сосудистым дистониям гипотонического типа. У 10 % детей дошкольного возраста отмечались случаи резкого падения АД, возможно это связано с тем, что активность ренина и уровень альдостерона в крови больных гипотиреозом несколько снижены.

Изменения сердечно-сосудистой системы у детей с пониженной функцией ЩЖ характеризовались брадикардией, появлением систолического шума на верхушке (17,1%), в точке Боткина-Эрба (12,0%), ослаблением тонов на верхушке (8,7%), перкуторно границы сердца были расширены у 12 % больных, что по-видимому связано с токсигенной дилатацией миокарда (17,1%>). На ЭКГ отмечались признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости и высокая частота нарушений процессов реполяризации.

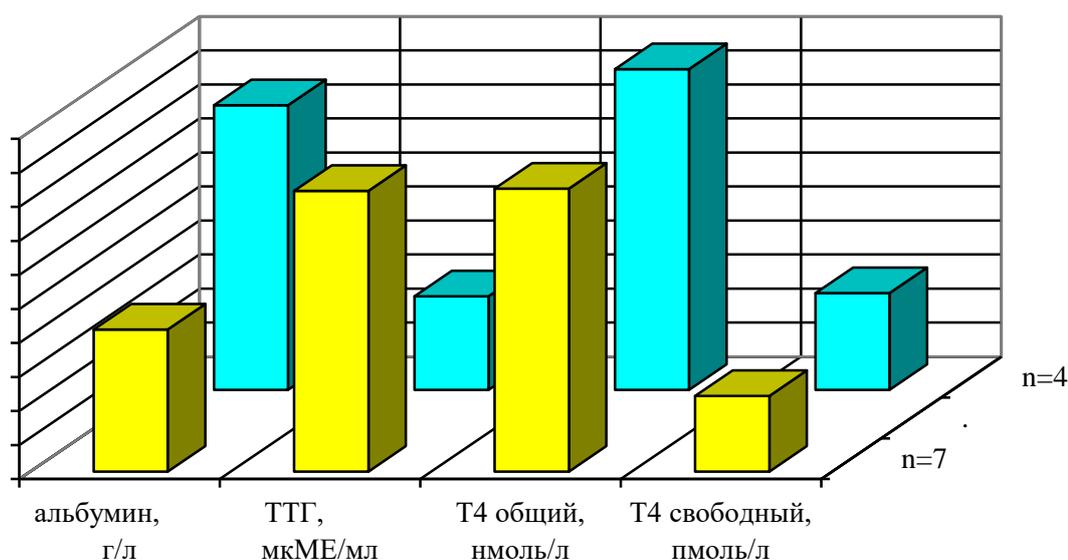
С целью изучения зависимости протеинурии и гипоальбуминемии от функции щитовидной железы выделена группа детей с различными степенями протеинурии – умеренная (до 3,3 %) и гиперпротеинурия (больше 3,3 %). Тяжесть гипоальбуминемии сыворотки крови при НС оценена по классификации (Савенкова Н.Д., Папаян А.В., 1999) – средней тяжести (гипоальбуминемия до 20 г/л) и тяжелая (гипоальбуминемия ниже 20 г/л). При проведении корреляционного анализа установлена умеренная прямая связь между уровнем Т4 общего и альбумином сыворотки ( $p < 0,01$ ), Т4 общим и общим белком ( $p < 0,01$ ). Также выявлена умеренная обратная корреляция между показателем ТТГ и альбумином сыворотки ( $p < 0,01$ ), ТТГ и общим белком ( $p < 0,01$ ).

При изучении зависимости выраженности изменений ТТГ, Т4 общего и Т4 свободного от степени тяжести гипоальбуминемии в активном периоде НС выявлено, что у 7 детей с измененным тиреоидным статусом уровень альбумина достоверно ниже, чем у 4 детей с нормальными

показателями уровня гормонов щитовидной железы ( $13,9 \pm 3,0$  г/л и  $20,9 \pm 2,8$  г/л соответственно) ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рисунке 8.

При проведении корреляционного анализа также выявлена обратная зависимость между уровнем ТТГ и альбумином/общим белком сыворотки ( $p < 0,05$ ) и прямая зависимость между уровнем Т4 свободного и альбумином/белком сыворотки ( $p < 0,05$ ), то есть чем тяжелее степень гипоальбуминемии, тем ниже уровень тироксина общего и выше ТТГ. Установлена также обратная зависимость между степенью протеинурии и сывороточным уровнем Т4 ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании установлена обратная зависимость между уровнем Т4 общего и холестерином крови ( $p < 0,01$ ), ЛПНП ( $p < 0,05$ ). Корреляции между уровнем Т4 свободного и липидами крови не выявлено. Однако установлена обратная зависимость между уровнем альбумина/общего белка и холестерином крови ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о том, что уровень гиперлипидемии в большей степени определяется степенью гипоальбуминемии, а не тироксинемией.



**Рис. 8. Показатели функции щитовидной железы при различном уровне альбумина сыворотки у 11 пациентов с НС в активном периоде**

Таким образом, синдром гипотиреоза в активном периоде НС можно классифицировать как периферический гипотиреоз вследствие нарушения транспорта и метаболизма гормонов в условиях нефротической протеинурии с потерей тироксин-связывающих белков, так как их молекулярная масса сопоставима с молекулярной массой альбумина.

У пациента 6 лет с тенденцией к повышению ТТГ диагностирован диффузный нетоксический зоб, задержка роста смешанного генеза.

В 2 случаях выявлены изменения ультразвукографической структуры щитовидной железы при отсутствии АТ к ТПО и ТГ, что может быть следствием йоддефицита или ранних аутоиммунных серонегативных нарушений. Таким образом, при НС ГН из 13 пациентов с измененным тиреоидным статусом в большинстве случаев выявлены аутоиммунного характера нарушения щитовидной железы.

У 16 пациентов в активном периоде НС обнаружена обратная связь между уровнем общего белка сыворотки и ТТГ ( $p < 0,01$ ), альбумином и ТТГ ( $p < 0,01$ ). Также выявлена прямая связь между степенью протеинурии и сывороточным ТТГ ( $p < 0,01$ ). Так как при ГН с НС выявлена обратная зависимость между уровнем альбумина и ТТГ и прямая связь между ТТГ и степенью протеинурии, то отсутствие статистически значимого повышения уровня ТТГ при ГН с НС по сравнению с ВрНС и нефротической формой ХГН вероятно объясняется легкой степенью гипоальбуминемии при остром ГН с НС.

При проведении оценки влияния степени тяжести гипоальбуминемии на уровень гормонов щитовидной железы установлено, что гипоальбуминемия у 8 пациентов с измененным тиреоидным статусом в активном периоде НС при первичном ГН ниже, чем у 11 пациентов с

неизменными тиреоидным статусом ( $14,3 \pm 3,0$  г/л и  $22,8 \pm 2,6$  г/л соответственно,  $p < 0,01$ ).

Лечение дебюта НС у 80 детей проводилось ГК (преднизолон) в стандартизированной максимальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут, продолжительностью 4-6 недель, затем в альтернирующем режиме 4-6 недель. Анализ течения ГЧНС у 18 детей после первоначальной глюкокортикоидной терапии выявил исход в ремиссию без последующих рецидивов у 4 (8,9%), рецидивирующее у 9 (66,7%) и часто рецидивирующее течение у 5 (24,4%). Развитие стероидной зависимости и токсичности явилось показанием для назначения 12 пациентам комбинированной ГК и цитостатической терапии.

Таким образом, нарушение тиреоидного статуса в виде транзиторного субклинического гипотиреоза или тенденции к гипотиреозу (ТТГ  $7,2 \pm 3,0$  мкМЕ/мл) наблюдается при тяжелой степени гипоальбуминемии при НС различной этиологии. Клинически у больных с более тяжелой степенью гипоальбуминемии, имеющих сопутствующие изменения тиреоидного статуса (13), в отличие от пациентов с нормальным тиреоидным статусом (21), отмечалось более тяжёлое течение НС, проявлявшееся длительными отёками, частыми рецидивами, кортикостероидной зависимостью и даже резистентностью (упорная протеинурия) к стероидной терапии.

Итак, нефротический синдром у детей в регионе Ферганской долины, в определенной части случаев протекает на фоне пониженной функциональной активности ЩЖ и многие специфические клинические симптомы гипофункции ЩЖ маскируются признаками основного заболевания. Понижение функциональной активности тиреоидного аппарата сопровождается тяжелым и длительным течением, медленной нормализацией клинических и лабораторных симптомов, частым рецидивами, рефрактерностью к иммуносупрессивной терапии. Выявленные особенности клинического течения НС у больных с неизменной и пониженной функцией ЩЖ дали возможность нам предположить, что в ухудшении течения и прогноза определенная роль принадлежит именно дисфункции данного органа.

Изменения функционального состояния ЩЖ отражают в свою очередь, реализацию организмом защитных механизмов в условиях иммунокомплексного воспаления при этом заболевании и приводит к созданию очередного «порочного круга», что является одним из механизмов самоподдержания патологического процесса. Дисбаланс функционального состояния щитовидной железы играет большую роль в ухудшении и тяжести течения нефротического синдрома у детей.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В последние годы возрос интерес практических врачей разных специальностей к патологии щитовидной железы как в силу ее распространенности и частой обращаемости больных за медицинской помощью, так и из-за того, что эта патология оказывает заметное влияние на здоровье, работоспособность и качество жизни [1, 3, 7].

Среди проблемных вопросов нефротического синдрома у детей несомненно большое значение занимают вопросы гормональных сдвигов в формировании адаптации. Врачам нефрологам предстоит большая работа по определению основных причин и факторов риска, патогенеза, особенностей клинического течения НС, изучению причин частых рецидивов и хронизации воспалительного процесса, усовершенствованию критериев диагностики и оптимизации методов лечения, что

имеет большое значение для профилактики смертности и ранней инвалидизации. Это чрезвычайно важно в отношении лиц, проживающих в регионах зубной эндемии, одним из которых является Ферганская долина РУз.

Целью исследования было изучить влияние тиреоидной дисфункции на клинические проявления нефротического синдрома у детей для разработки специальных диагностических моделирующих программ для своевременного выявления дистиреоза и выбора эффективных методов коррекции.

Объектом исследования явились 80 больных детей с различными клиническими вариантами нефротического синдрома в возрасте от 1 года до 18 лет.

Результаты клинических наблюдений позволили сделать заключение, что в настоящее время нефротический синдром у детей рассматривается как полигенное мультифакториальное заболевание. Развитие хронического иммунного воспаления в клубочках почек, лежащее в основе нефротического синдрома, связано с рядом эндогенных факторов (генетическая предрасположенность к атопии и нарушения нейро-иммуно-эндокринного комплекса и др.), реализации которых способствуют воздействие причинно-значимых агентов и других факторов внешней среды. Наследственная предрасположенность имеет немаловажное значение в развитии нефротического синдрома. Это подтверждается семейной агрегацией к возникновению атопических заболеваний и нефротического синдрома, преобладанием мальчиков в исследуемой популяции.

Диагноз нефротического синдрома при различных клинических вариантах его течения основывается на тщательных анамнестических данных, времени первой манифестации, выявлении причин заболевания, правильной оценке ренальных и экстраренальных симптомов. Вместе с тем, важное значение имеет диагностика сопутствующих аллергического фона у детей с НС, исследование состояния функции ряда органов и систем, в частности деятельность щитовидной железы, расстройство которой способствует формированию болезни и оказывает существенное влияние на ее динамику.

Вместе с тем, остается открытым ряд вопросов, касательно причин рецидивов и хронизации процесса, развития стероидной зависимости и даже резистентности при различных клинических вариантах НС.

С учетом лежащих в основе нефротического синдрома иммунных и аутоиммунных процессов, роль гормонов щитовидной железы в патогенезе заболевания несомненна. Данное обстоятельство позволило нам провести исследования в плане выяснения доли влияния функции щитовидной железы на течение НС. При разных клинических вариантах НС у детей выявлены признаки функциональных нарушений и аутоиммунных изменений щитовидной железы. Наличие выраженных и стабильных сдвигов показателей иммунологической реактивности организма, функциональных нарушений и аутоиммунных изменений щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита, нефротической формы хронического гломерулонефрита и врожденном нефротическом синдроме указывает на целесообразность включения в комплексное лечение этих детей препаратов, направленных на коррекцию иммунологического дисбаланса и тиреоидной дисфункции;

Впервые дана сравнительная характеристика функциональных нарушений и аутоиммунных изменений щитовидной железы при различных вариантах нефротического синдрома. Проведенные клинические наблюдения и исследования позволили установить клинико-диагностическую значимость изучения показателей функционального состояния щитовидной железы в качестве дополнительных критериев при оценке активности процесса и эффективности терапии детей с нефротическим синдромом острого, больных нефротической формой хронического гломерулонефрита и врожденным нефротическим синдромом. Особенности распределения тиреоидных расстройств при различных клинических вариантах НС позволили рекомендовать проведение исследования гормонального фона ЩЖ для предопределения характера течения и прогноза заболевания у детей.

При разработке плана комплексной терапии детей с НС следует учитывать наличие у них аутоиммунных изменений и функциональных нарушений щитовидной железы. Но эти изменения могут быть связаны с нарушением белкового обмена из-за избыточной потери белков с мочой, т.е. это транзиторный гипотиреоз, при котором наряду с включением в комплекс лечения препаратов щитовидной железы необходима коррекция гипопроteinемии.

Исследования позволили установить, что труднообратимость ренальных симптомов (протеинурия, липидурия) на фоне "лабораторного гипотиреоза" может свидетельствовать о неадекватном повышении уровня ТГ, недостаточном для поддержания окислительно-восстановительных процессов на необходимом уровне, что объясняется наличием стойких периферических отёков. Изменения со стороны гормональной системы у больных НС находятся в состоянии защитной адаптации с быстрым истощением этих процессов при тяжёлом течении НС, что сопровождается гормональным дисбалансом.

Клинические проявления гипофункции ЩЖ разнообразны, многие из них неспецифичны, с чем и связаны определённые трудности в её своевременном распознавании. В связи с этим, нами сделана попытка выявить специфические жалобы больных НС относительно гипофункции щитовидной железы.

Пониженная тиреоидная функция характеризовалась снижением концентрации свободного Т4, увеличением уровня ТТГ, выраженной внутри-, центрально-периферической диссоциацией. Полученные данные полностью укладываются в состояние, доказывающее пониженную функцию ЩЖ. Клинические проявления гипофункции ЩЖ разнообразны, многие из них неспецифичны, с чем и связаны определённые трудности в её своевременном распознавании.

Степень влияния гормонов ЩЖ на метаболизм в целом и на течение НС очевидна. Полученные нами результаты позволяют прогнозировать развитие дистиреоза с тенденцией к повышению продукции гормонов ЩЖ у больных НС даже при отсутствии клинической симптоматики гипотиреоза (Т3 и Т4), что возможно является признаком аутоиммунного тиреоидита.

Субклинический (или «лабораторный») гипотиреоз развивался, как правило, у больных НС при ОГН. На основании результатов исследований следует отметить, что высокая частота выявления аутоантител к ТПО и ТГ и характер гормональных нарушений у больных НС требует проведения дальнейших исследований, а также динамического мониторингового наблюдения. Выбор методов реабилитационных программ должен осуществляться на основе индивидуально-дифференцированного подхода к каждому ребенку и проводиться еще на этапе первых рецидивов заболевания, желательно до клинической манифестации гипотиреоза у больных НС.

Итак, нефротический синдром у детей в регионе Ферганской долины, в большинстве случаев, протекает на фоне пониженной функциональной активности ЩЖ, и некоторые специфические клинические симптомы гипофункции ЩЖ маскируются признаками основного заболевания. Понижение функциональной активности тиреоидного аппарата сопровождается тяжелым течением, частыми рецидивами, развитием зависимости и даже резистентности к глюкокортикоидам. Выявленные особенности клинического течения НС у больных с неизменной и пониженной функцией ЩЖ дали возможность нам предположить, что в ухудшении течения и прогноза определенная роль принадлежит именно дисфункции данного органа. Изменения функционального состояния ЩЖ отражают в свою очередь, реализацию организмом защитных механизмов в условиях иммунокомплексного воспаления при этом заболевании и приводит к созданию очередного «порочного круга», что является одним из механизмов самоподдержания патологического процесса.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с различным вариантами нефротического синдрома имеются своеобразные клинические проявления заболевания, сдвиги клинико-лабораторных показателей.
2. У пациентов с нефротическим синдромом в активном периоде выявлены изменения тиреоидного статуса в виде транзиторного субклинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита.

3. Тиреоидная дисфункция в активном периоде нефротического синдрома обуславливает более тяжёлое течение НС, проявляющееся более выраженными и продолжительными отёками, более тяжелой степенью гипопроteinемии, склонностью к гиперхолестеринемии, упорной протеинурией, а также частыми рецидивами, развитием кортикостероидной зависимости и даже резистентности.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Рекомендовано исследование тиреоидного статуса у детей с нефротическим синдромом с целью раннего выявления нарушений и лечения с участием эндокринолога.
2. В связи с высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита рекомендовано определять антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе у детей с НС.

3. С учетом выявленного у пациентов с нефротическим синдромом в активном периоде транзиторного субклинического гипотиреоза, обусловленного протеинурией, гипоальбуминемией и снижением тироксин-связывающих белков, показана терапия препаратами L-тироксина с одновременной коррекцией белкового дефицита.
4. Рекомендовано совместное педиатром-нефрологом и эндокринологом ведение больных с нефротическим синдромом, имеющих нарушение тиреоидного статуса.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 1 августдаги “2014-2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг репродуктив саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш борасидаги Давлат дастури тўғрисида”ги ПҚ-2221-сонли қарори.

2. Алексеева О.В., Матвеев С.В., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Оценка физического развития детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями.// Нефрология. -2010. -Т. 4.-№2.- стр.93-94.
3. Артыкбаева Г.М. Исследование механизма регуляции дейодирования тироксина в органах мишенях.// Автореферат канд. мед. наук. Ташкент. - 2013. -17 с.
4. Балаболкин М.И. Эндокринология.//М. Медицина. -2010. -415 с.
5. Бахиев Х.Б. Клинико-иммунологические сдвиги и функциональное состояние некоторых эндокринных желез у детей с ГН.// Дисс. канд. мед. наук.- Андижан. -1990. -130 с.
6. Бойчук Е. Б., Казакова Л. М. Распространенность увеличения щитовидной железы и уровень экскреции йода с мочой у детей г. Кемерово.// Педиатрия. 2010. - № 4стр. 51-53.
7. Даминов Б.Т. Иммуносупрессивная терапия цитостатиками и динамика активности показателей иммунитета при хроническом гломерулонефрите.//Журнал теоретической и клинической медицины. - 2013. № 1.- стр.63-66.
8. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. Под ред. академика РАМН Дедова И. И.// М.- Медицина. 2012. - 586 с.
9. Захаренко Р. В. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом.// Автореф. канд. мед. наук.- Хабаровск. -2011.-21 с.
10. Иллек Ю.Я., Зайцева Т.А., Тарасова Е.Ю.Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей.// Урология и нефрология. -2011. -№1- стр. 12-14.
11. Иллек Я.Ю., Сираждинов А.С, Бахиев Х.Б. Гломерулонефриты у детей. Ташкент.Ибн-Сино. 2012 год. 312 с.
12. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности.// Проблемы эндокринологии. № 5. - 2010. - т. 43. - стр. 39-47.

13. Москалева Е. С., Длин В. В., Харина Е. А., Курбанова Э. Г. Принципы лечения первичного нефротического синдрома у детей глюкокортикоидами и цитостатиками// Материалы I Конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей». — М., 2009. — С. 81–87.
14. К патогенезу нефрогенной анемии у детей. Мат. научн. конф. «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины». Киров, 1993, 86—87 (соавторы: Я. 10. Иллек).
15. Распределение HLA-антигенов у детей. Мат. 2-й научн. конф. «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». Киров, 2008, 52—53 (соавторы: Г. А. Зайцева, Я. 10. Иллек, О. А. Вознесенская, Г. В. Соловьева).
16. Состояние эритропоза при хронической почечной недостаточности. Мат. 2-й научн. конф. «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». Киров, 2011, 80—81 (соавторы: Я. Ю. Иллек, Х. Б. Бахиев).
17. Эндокринные нарушения при остром и хроническом гломерулонефрите. Мат. 2-й научн. конф. «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». Киров, 2012, 61—62 (соавторы: Я. 10. Иллек, Х. Б. Бахиев).
18. HbA-антигены при остром и хроническом гломерулонефрите у детей. Мат. 3-й научн. конф. «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». Киров, 2012, 245—246 (соавторы: Г. А. Зайцева, Я. Ю. Иллек).
19. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Некоторые иммуногенетические параметры при остром и хроническом гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 2011; (3): 9-11
20. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей. *Урология и нефрология* 2009; (1): 12-15

21. Особенности показателей клеточного и гуморального иммунитета при разных клинических вариантах гломерулонефрита. Мат. 3-й научн. конф. «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». Киров, 2003, 247—248 (соавторы: Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева).
22. Сираждинов А.С. Дисс.канд. мед наук. Состояние желудка и поджелудочной железы при остром гломерулонефрите у детей (клинико-экспериментальное исследование). Ташкент.2003 год.
23. Смирнова М.М. Уровень гормонов щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом, получающих иммуносупрессивную терапию // Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии. Оренбург. 2010. с. 269.
24. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Особенности уровня гормонов щитовидной железы и липопротеинемии у детей с нефротическим синдромом в зависимости от выраженности гипоальбуминемии // Материалы 2-й Российской научной конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век», посвящается 125-летию со дня рождения Михаила Степановича Маслова. 2010. С. 57-58.
25. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Особенности функции щитовидной железы у детей с первичным гломерулонефритом // Материалы Российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», 22-23 сентября. 2011. с. 144-145.
26. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Исследование функции щитовидной железы у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом // Педиатр. Материалы конференции педиатров-нефрологов Северо-Западного федерального округа, посвященной 75-летию со дня рождения проф. А.В. Папаяна (1936-2002) . 2011. Т. 2. Выпуск 1. с. М39-М40.

27. Smirnova M.M., Tyrtova L.V., Savenkova N.D. Thyroid function in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome // Abstracts of 44th Annual Scientific Meeting ESPN. Croatia, Dubrovnik. 2011. P. 1644.
28. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом /Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. // Нефрология. 2011. Т. 15. № 3. с. 51-55. (ведущий рецензируемый научный журнал, определенный ВАК Минобрнауки России).
29. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Оценка функции щитовидной железы у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом // Материалы IX Российского конгресса по детской нефрологии в рамках X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Москва. 2011. с. 225.
30. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Особенности изменений тиреоидного статуса у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом (краткое сообщение) // Материалы юбилейной конференции, посвященной 85-летию Почетного доктора СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова Сергеевой Клары Михайловны «Кардиоренальный континуум в педиатрии» Нефрология. 2011. Т15. № 4. с 100-101.
31. Серов В. В., Варшавский В. А., Иванов А. А. Морфология гломерулонефритов// Нефрология/ Под ред. И. Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2013. — С. 211–224.
32. Тареева И. Е. и др. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита// Нефрология/ Под ред. И. Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2010. — С. 224–239.
33. Cameron J. S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults// Nephrol Dial Transplant (2003) 18 [Suppl 6]: vi45-vi51.
34. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials// Nephrol Dial Transplant (2003) 18 [Suppl 6]: vi75–vi78.
35. Howie A. J. Pathology of minimal change nephropathy and sclerosing glomerular disorders// Nephrol Dial Transplant (2003) 18 [Suppl 6]: vi33–vi38.

36. Насонов Е.Л., Тареева И. Е. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии и нефрологии.//Тер. архив.-2013.-№ 8. -стр.62-64.
37. Неверов Н.И. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии.// Тер. архив.- 2003.-Т.63-№ 6- стр. 61.
38. Николаева А.В., Пименов Л.Г. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом.// Клиническая медицина.-2009.- 77.- № ю.- стр. 21-22.
39. Павлов С. Б. Содержание кортизола, паратиреоидного гормона и кальцитонина в крови больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза.//Клинич. лаб. Диагностика.-2009.-№11.- стр.21-24.
40. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста.// «Сотис».- Санкт-Петербург.-2011.
41. Пименов Л. Т., Николаева А. В., Зубцовская Н. С. Характеристика почечных дисфункций у больных гипотиреозом.//Сборник материалов 2 съезда нефрологов России 18-22 октября 2013 г.- Москва.- стр. 217-218.
42. Пишак В. П., Доломатов С. И., Клыков О. В., Черевко И. М. Хронобиологические особенности функции почек в условиях Т4 и Т3 гипертиреоза.//Авиокосмическая и экологическая медицина. -2012.-34.- Ш.-стр. 53-56.
43. Почечная эндокринология.//Кн. под редакцией М.Дж.Данна,- М.- Медицина-2011.
44. Рябов И.С. Нефротический синдром.//»Гиппократ».-Санкт-Петербург,- 2013/ 352 с.
45. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Одинцова С.В., Кузьминова О.И., Лутов Ю.В., Герасимов И.Ш. Шорин Ю.П. Частота увеличения щитовидной железы и экскреция йода с мочой у детей Новосибирска.//Проблемы эндокринологии.- 2011.-№ 5стр. 3-5.
46. Сергеева ТВ, Потапова ИН. Непосредственные результаты патогенетической терапии при НФ ГН у детей. *Педиатрия* 2010; (10): 77-80.

- 47.Смирнов А. В. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом.//Тер. Архив. -2010. -Т.64- №11- стр. 45-48.
48. Соплякова Н.Г.Спектр йодированных соединений в сыворотке крови, слюне и моче у больных диффузным токсическим зобом, врожденным гипотиреозом и здоровых детей.// Автореферат докт. мед. наук.- Саратов-2007.- 32 с.
49. Ж.А.Султанов, Ф.Х.Инаятова. Эффективность включения кобавита в комплексную терапию острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом на фоне нарушений функции щитовидной железы Нефрология 2008. Том 8, №4, Стр. 68-72.
50. Тарасова Е.Ю. Клинико-иммунологические особенности, функция щитовидной железы и иммуногенетические параметры при разных клинических вариантах гломерулонефрита у детей.//Дисс. канд. мед. наук.- Киров.-2011- 132 с.
51. Тареев Е. И. Гломерулонефрит. Общие вопросы, этиология, классификация.// В кн: Нефрология.- М.- Москва.-2013.-стр.5-19.
52. Теппермен Д.Ж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы.//Москва- «Мир». 2013.- 656 с.
- 53.Тимохов В.С., Казаков И.В., Семенов В.Н., Бобков А.И. Некоторые гормональные показатели гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью.//Тер. архив.-2011.-73(2).-стр. 50-54.
- 54.Цыгин А.Н. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечение его стероидозависимых вариантов у детей.//Автореф. докт. мед. наук.- 2012. 42 с.
- 55.Шипулина И.А., Болотова М.Ф., Аксенова В.М., Аверьянова Н.И., ТюленеваТ.Р. Кортикостероидная функция надпочечников при манифестных формах пиелонефрита у детей.//Депонированная рукопись.- Пермь.-2010.- 9 с.

56. Щеплягина Л.А. Особенности состояния здоровья детей из районов экологического неблагополучия. // Дисс. доктора мед. наук. - Москва, - 2012 - 301 с.
57. Эндокринология. // Кн. под редакцией Лавина Н. - «Практика» Москва. - 2011
58. Юшук Н.Д., Валишин Д.А., Егоров В.Б., Хунафина Д.Х. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем у больных с геморрагической лихорадкой и почечным синдромом. // Тер. архив. - 2012. - 68. - №2 - стр. 63-64.
59. Allison A. C., Engni E.M. Mucophenolate mofetil, a rationally designet immunosuppressive druq. // Clin. Transpl. - 2013 Feb. - Vol. 7 - P. 96-112.
60. Allison A. C., Engni E.M. Immunosupressive and other of mycophenolis acid and an ester prodruq, mycophenolate mophetil. // Immunol. Rev. - 2009 - Vol. 136. - P. 1.
61. Andreu J., Campiston J.M., Oppenheimer F. et al. Cyclosporin monotherapy as primary immunosuppression in renal transplantation: five years expierence. // Kidney International. - 2011. - 44. - P. 1491.
62. Appel G. B.; Blum C. B. The huperlipidemia of nephrotic syndrome: relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosite. // New Enql. J. Med. 2014. - Vol. 312 - n. 24. - P. 1544-1548.
63. Bailey J. L., Mitch W. E. Twice told tales of metabolic acidosis, qlucocorticoids, and protein wastunq: what do results from rats tell us about patients with kidney disease? // Semin-Dial. - 2010 Jul-Aug. - 13(4). - P. 227-231.
64. Barratt T.M., Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // Pediatric Nephrology. - Baltimor- Hong Kong London- Sydney. - 2013. - P. 767-787.
65. Berg A.L., Nilsson -Ehle P., Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and qlomerular function in patients with membranous nephropathy. // -Kidney-Int. 2013 Oct. - Vol. 56( 4) - P. 1534-1543.

66. Berg Anna-Lena, Nilsson-Ehle Peter, and Arnadottir Margret Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy.// *Kidney Int.*-Vol.56 (2013)- P.1534-1543.
67. Bistrup C., Jensen D. M., Kvetay J., Smith-Pedersen K . Severe hypothyroidism masquerading as renal impairment.// *Nephron* -2012 -Vol.73(2)-P. 299-300. I
68. Bone J.M., Rustom R., Williams P.S.Progressive versus indolent idiopathic membranous glomerulonephritis.//*QJM*-2013 Nov.-Vol.90(11)- P.699-706.
69. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome children // *Clin. Nephrol.*-2014.-Vol. 35.- N 1.- P.S. 8-15.
70. Chertow G. M., Brenner B. M., Mackenzie, Milford E. L. Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing// *Kidney int.*-2014-Vol. 48- Suppl.52-P-48S-51S.
71. David-Neto E., Vilares S., Lando V. et al. Conversion from azathioprine/prednisone to azathioprine/cyclosporin promotes catch-up growth in pediatric renal allograft recipients.//*Clin. Transplant.*- 2013.4.- P.229-234.
72. Ehrich J.H., Burchert W., Schirg E. et al. Steroid resistant nephrotic syndrome associated with spondyloepiphyseal dysplasia, transient ischemic attacks and lymphopenia // *Clin. Nephrol.*-2013.-Vol. 43.-N2.-P.S. 89-95.
73. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. *Endocrinology and Metabolism.*//USA-2014
74. Fleck C.; Bachner B.; Gockeritz S.; Karge E.; Strohm U.; Schubert J. Ex vivo stimulation of renal tubular p-aminohippurate transport by dexamethasone and triiodothyronine in human renal cell carcinoma.//*Urol-Res.*- 2010 Dec.- 28(6).- P. 383-390.
75. Goszczyk A.; Junq A.; Bochniewska V.; Straz-Zebrowska E.The effect of treatment methods on frequency of relapse in nephrotic syndrome in children.//*Pol-Merkuriusz-Lek.* -2011 Sep.- 9 Suppl.-P. 125-126.
76. Jakson M.A.; Holland M.R.; Nicholas J.; Lodwick R.;Forster D.; Macdonald I. A. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients.//*Clin-Nephrol.* 2015 Jul. - 54(1).-P. 30-34.

77. Haas M., Kletzmayer J., Staudinger T., Bohmiq G., Mayer G., Leko-Mohr Z.; Druml W. Hypothyroidism as a cause of tacrolimus intoxication and acute renal failure: a case report.// *Wien-Klin-Wochenschr.*- 2014 Nov.-10.- 112(21).-P. 939-941.
78. Horikoshi T .,Tamura J., Kaneko Y., Maezawa A .,Kanai H., Kaji T., Matsushima T., Sawamura M .,Murakami H .,Yano S .,et .al. Membranous nephropathy associated with chronic thyroiditis.//*Nephron* -2013 -Vol.63(2)-P.246.
79. Klooss R.T., Shapiro B., Gross M.D. The adrenal incidentaloma // *Current opinion in endocrinology and diabetes.*- 2012-Vol. 2.-P. 222-230.
80. Lamberts S.W.J., van den Beld A.W., and van der Lely A., The endocrinology of aging. //*Science.*2012.- 278.- P.419-424.
81. Mizukami Y., Michigishi T. Chronic thyroiditis thyroid function and histologic correlations in 601 cases// *Hum. Pathol.*-2007.-Vol. 23- P. 980-988.
82. Nauman J., Glinoyer D., Braverman L.E., Hostalek U.The Thyroid and Iodine.//*Warsaw.*-2009.- 225 c.
83. Nakahama H., Sakauchi K., Horita Y., Sasaki O., Nakamura S., Inenaga T., Takishita S. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients.//*Nephron.* -2011 Jul.- 88(3).-P. 264-267.
84. Oner A., Demircin G., Tinaztepe K., Akinci A .,Tezic T. Henoch-Schonlein nephritis associated with subacute thyroiditis.//*Turk-J-Pediatr.*-2006 Jan-Mar .- Vol.38(1)-P.131-135.
85. Rendl J., Borner W.-Iod und autoimmunothyroiditis // *Der. Nuklearmediziner.*- 2013 -Bd. 16 -N3- S.209-218.
86. Scherbaum W. A. Pathogenese der autoimmunthyreoiditis aus der Sicht des Immunologen // *Nuklearmediziner.*- 2011- Bd. 16-S. 241-249.
87. Siebler T., Robson H., Bromley M., Stevens D.A. and Willams G.R. Thyroid status affects number and localization of thyroid hormone receptor expressingq

- mast cells in bone marrow.// Molecular Endocrinol Group.- London.-2012 Jan.- P.259-266.
88. Sousa M.M., Norden A.G., Jacobsen C., Willnow T. E., Christensen E. I., Thakker R.V., Verroust P.J., Moestrup S.K., Saraiva M. J.Evidence for the role of megalin in renal uptake of transthyretin.// J-Biol-Chem.- 2012 Dec.- 8.- 275(49).-P. 38176-38181.
89. Soyka L. A., Faierfield W.P., Klibanski A. Clinical Review 117: Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. //J. Clin Endocrinol Metab.- 85.- no. 11(November 2009).-P. 3951-63.
90. Tanaka A Maeda K .,Sawai K .,Okuda J .,Suqawara A., Kuwahara T. Concealed hypothyroidism in patients with myeloperoxidase antineutrophili cytoplasmic autoantibodies- (MPO-ANCA )positive renal disease // Clin-Nephrol.-2011 Auq. Vol.52 (2)- P.91-95.
91. Wientraub B.D. Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations.// Raven Press.-N 8-2014.
92. Медицинские Диссертации <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-immunologicheskie-osobennosti-funktsiya-schitovidnoy-zhelezy-i-immunogeneticheskie-parametry-pri-raznyh-kliniches#ixzz3ZFT6QdyC>