

УДК

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© 2005 г. А.П. Швырев

ГУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Воронеж

На основании ретроспективного и проспективного анализа материалов клинического течения гломерулонефрита с нефротическим синдромом у 112 пациентов установлены особенности патологии с учетом возраста. Выделены группы больных с возрастом $5,5 \pm 0,5$ и $8,2 \pm 0,7$ лет в дебюте заболевания. Определены критерии и выявлены различия параметров исследования: клинических, лабораторных, морфологических в двух исследуемых группах. Проведена оценка исхода заболеваний в различные сроки наблюдения у пациентов различного возраста.

В течение многих лет создается и совершенствуется классификация гломерулонефрита. Тареевым Е.М. была подчеркнута важность для клинициста группировки больных по синдромному признаку [4]. С внедрением прижизненного исследования почечной ткани, полученной биопсией, термин нефроз был заменен на нефротический синдром. При этом определили, что первично изменяются гломерулы, а не канальцы. Появились термины: гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гломерулонефрит (ГН), нефротическая форма. Нефротический синдром характеризуется большой протеинурией (3,0 г и более в сутки), снижением альбумина крови, а также увеличением α_2 -глобулинов в сыворотке крови и выраженным отеком.

В последние годы многие авторы указывают на более тяжелое течение гломерулонефрита, рост частоты гормонорезистентного нефротического синдрома с 17,3 до 37,6% у детей [1, 2]. А.Н. Цыгин и другие авторы отмечают, что нефротический синдром в основном имеет минимальные изменения в гломерулах биопсированной почечной ткани, и у 93% пациентов выявляется гормоночувствительный вариант, однако возможна первичная или вторичная гормонорезистентность, когда в 80% случаев определяется фокально-сегментарный гломерулосклероз, что довольно быстро ведет к хронической почечной недостаточности [5].

Для нефротического синдрома характерно рецидивирующее течение и при наличии гормонорезистентного или гормонозависимого варианта снижаются почечные функции. Проблема прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом в последнее время изучается как терапевтами, так и педиатрами [2, 3, 5, 6]. Однако известно, что гломе-

рулонефрит с нефротическим синдромом может заканчиваться и выздоровлением в детском возрасте.

В настоящей работе мы проанализировали особенности первичного гломерулонефрита с нефротическим синдромом в зависимости от возраста.

Были проведены исследования у 112 больных детей с острым гломерулонефритом. Клинические наблюдения и анализ медицинских документов проводились по определенной программе с изучением комплекса лабораторных, функциональных, рентгенологических, инструментальных, гистологических исследований биопсированной почечной ткани. Проведено количественное и качественное изучение исследуемых показателей. Для оценки результатов применен аппарат теории вероятностей и математической статистики. Различия расценивались как достоверные при $p < 0,05$. Для установления связи отдельных показателей применен метод корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В дебюте острого первичного гломерулонефрита в возрасте от 1 до 17 лет наблюдалось 345 пациентов с различной степенью протеинурии. В настоящем сообщении приводятся результаты исследования 112 больных, у которых протеинурия регистрировалась выше 3,3 г/л или от $3,8 \pm 0,5$ до $8,9 \pm 1,5$ г/сутки/1,73 м² поверхности тела. Все пациенты имели и другие признаки нефротического синдрома: гипоальбуминемию, гипер α_2 -глобулинемию, гиперлипидемию, выраженный отек. Из общей группы острого гломерулонефрита нефротический синдром имели 32,5% больных.

Среди детей с нефротическим синдромом выявлено две подгруппы, которые отличались друг от

друга наличием или отсутствием гематурии в мочевом осадке. Выявлены возрастные различия: в первой подгруппе 52 пациента, у которых в дебюте наблюдался нефротический синдром без гематурии, средний возраст был $5,1 \pm 0,5$ лет, протеинурия в пределах $8,0 \pm 1,3$ г/сутки/ $1,72$ м²; во второй подгруппе 60 больных, у которых нефротический синдром сочетался с гематурией, средний возраст пациентов в дебюте был $8,2 \pm 0,7$ лет, протеинурия в пределах $8,9 \pm 1,5$ г/сутки/ $1,72$ м². Артериальная гипертензия значимо чаще наблюдалась во второй подгруппе (53,3%) по сравнению с первой подгруппой (32,9%). Осложнения острого гломерулонефрита регистрировались только при наличии нефротического синдрома (НС) с гематурией у больных, имевших артериальную гипертензию в дебюте, а именно: острая почечная недостаточность – 4,3% и энцефалопатия (эклампсия) – 9,4% пациентов. Также у больных второй подгруппы чаще определялось снижение функции концентрирования (58,6%) по сравнению с первой подгруппой (24,2%), особенно при наличии артериальной гипертензии.

Для выяснения характера и степени поражения почечной ткани были проведены исследования биопсированного материала у 53 больных. При изолированном нефротическом синдроме острого гломерулонефрита были преимущественно (в 85,7%) установлены минимальные изменения в клубочках нефрона и в 14,3% – мезангиокапиллярный гломерулонефрит или фокально-сегментарный гломерулосклероз. При наличии у пациентов с нефротическим синдромом и гематурией в клубочках преимущественно выявлялся мезангиокапиллярный (30,7%) или фибропластический (46,2%) гломерулонефрит и только в 23,1% – обнаружены минимальные изменения. У 50% детей младшего возраста с изолированным нефротическим синдромом присутствовала различной степени выраженности дистрофия эпителия проксимальных канальцев и только у 12,5% имели место тубулоинтерстициальные изменения. Отмечено снижение максимальной осмолярности мочи в действующих нефронах по мере нарастания дистрофии эпителия канальцев. Значимо чаще и более выраженные тубулоинтерстициальные изменения (в 54,5%) наблюдались у детей старшего возраста при гломерулонефрите с нефротическим синдромом, гематурией, нередко при этом имела место лимфоцитарная лейкоцитурия в анализах мочи.

В настоящее время появились работы, которые предлагают считать заболевание почек независимо от нозологической формы, хроническим, если спустя 3 месяца имеются признаки поражения почек, чаще протеинурия и/или нарушение ее фун-

кции (повышение креатинина крови, снижение клубочковой фильтрации). При этом международное нефрологическое сообщество сконцентрировало внимание на изучении хронических прогрессирующих болезней почек, к которым могут быть отнесены формы ГН с НС [6].

В динамике течения гломерулонефрита с нефротическим синдромом нами прослежены возможности наступления ремиссии спустя 3-6-12-24 месяцев. В анализ исхода болезни через 3-6 месяцев не были включены больные младшего возраста с изолированным нефротическим синдромом, так как у них продолжительность признаков болезни зависела от сроков начала активной терапии преднизолоном, и не наблюдалось спонтанной ремиссии. Динамика клинических признаков у части старших больных с нефротическим синдромом и гематурией выражалась в их ликвидации, то есть развивалась клинико-лабораторная ремиссия (выздоровление), у других наступала значительная редукция симптомов гломерулонефрита на определенных этапах заболевания. Исход заболевания до года прослежен без применения кортикостероидов, больные получали только симптоматическую терапию. Спустя 3 месяца от дебюта заболевания у 13,3% пациентов была зарегистрирована ремиссия (выздоровление), у 5% исчезла гематурия, и гломерулонефрит проявлялся изолированным нефротическим синдромом. У большинства больных оставался нефротический синдром с гематурией, из них у 40% наблюдалась гипертония. Кроме того, у 48,5% больных отмечалось нарушение почечных функций, в том числе изолированное снижение клубочковой фильтрации (6,9%), концентрирования (11,6%) и сочетанное снижение этих функций (30%).

Исход острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом и гематурией через 6 месяцев прослежен у 56 больных. Ремиссия наблюдалась у 11 пациентов (19,6%), то есть за период с 4 до 6 месяцев наступила только у 3 больных. Таким образом, выявлена тенденция к уменьшению количества ремиссий по сравнению с первыми тремя месяцами (соответственно 13,3 – 3,3%). На протяжении этого периода выявлялось сочетанное нарушение функции клубочковой фильтрации, концентрирования в 35% наблюдений, изолированное нарушение функции концентрирования у 14,5%, у 2-х больных (3,6%) наблюдался синдром острой почечной недостаточности.

Спустя 12 месяцев у 3,8% больных с изолированным нефротическим синдромом и гипертонией в дебюте гломерулонефрита зарегистрирована спонтанная ремиссия, остальные пациенты имели рецидивирующее течение. Исход заболевания зависел от активной терапии.

Не отмечено значимого увеличения числа ремиссий через год у больных, у которых дебют гломерулонефрита характеризовался нефротическим синдромом с гематурией. Только за период с 7 до 12 месяцев ремиссию имел 1 пациент, а в течение года – 12 больных (21,8%). К концу года у 12,7% наблюдений заболевание трансформировалось в изолированный нефротический синдром, остальные больные имели прогрессирующее течение с признаками нефротического синдрома и гематурии.

Спустя год в анализируемых группах пациентов наступление ремиссии (выздоровление) значимо зависело от проведения активной терапии и поэтому принято определять гломерулонефрит как хронический. Однако для гломерулонефрита с нефротическим синдромом, как видно из наших исследований, более характерно непрерывно активное (персистирующее) или рецидивирующее течение, только небольшое число больных выздоравливает без активной терапии. Поэтому гломерулонефрит с изолированным нефротическим синдромом или в сочетании с гематурией очевидно следует отнести к первичному хроническому гломерулонефриту.

При сопоставлении клинических, функциональных и морфологических параметров следует, что поражение почечных структур более выражено у старших детей, которые имели гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гематурией и гипертонией.

Отмечено, что функция осмотического концентрирования снижалась по мере нарастания структурных изменений в канальцах и интерстициальной ткани почек (с 1025 до 873 mosm/l в действующих нефронах). Клубочковая фильтрация по клиренсу эндогенного креатинина зависела от диаметра канальцев ($r = -0,26$) и снижалась по мере нарастания

выраженности тубулоинтерстициальных изменений.

Выявлена зависимость между максимальной осмолярностью мочи и клиренсом эндогенного креатинина ($r = 0,41$), а также от суточной протеинурии ($r = -0,39$) и диастолического артериального давления ($r = -0,46$).

Следовательно, можно предполагать нарушение осмотического концентрирования при наличии у больных снижения клубочковой фильтрации, большой протеинурии (больше 3,0 г/сутки), повышения артериального диастолического давления.

Математический расчет максимальной осмолярности мочи (γ) возможен по уровням регрессии: $\gamma = 1340 - 6,97 x$ (диастолическое давление), или $\gamma = 917 - 29 x$ (суточная протеинурия в г/1,73 m^2) или $\gamma = 543 + 3,4 x$ (клиренс эндогенного креатинина в мл/мин/1,73 m^2). Учитывая нередкую сложность определения осмолярности мочи, особенно в условиях поликлиники, уравнения регрессии позволяют быстро определить функцию концентрирования и прогнозировать, таким образом, наличия тубулоинтерстициальных изменений при гломерулонефрите с нефротическим синдромом. Качественный состав белка (уропроотеинограмма) исследован методом автоматизированного гель-электрофореза в полиакриламидном геле на Phast-System, Pharmacia, Sweden.

Анализируя урпроотеинограммы гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей различного возраста, которые имели одинаковую степень протеинурии в момент исследования, получены следующие результаты. Пациенты младшего возраста (1-8 лет) значимо реже имели в моче белки с молекулярной массой в пределах 10-22 МкДа (β_2 - μ , лизоцим), а также высокомолекулярные белки (МкДа > 10-150) по сравнению с больными старшего возраста

Таблица 1.

Урпроотеинограмма при гломерулонефрите с нефротическим синдромом у детей различного возраста

МкДа	Возраст 1-8 лет (n=12)	Возраст 9-15 лет (n=10)
10-22*	33,3%*	80%*
β_2-μ, лизоцим	(n=4)	(n=8)
23-40	58,3%	90%
α_2 -?	(n=7)	(n=9)
41-75	100%	100%
преальбумин, альбумин, постальбумин	(n=12)	(n=10)
> 100-150	100%	100%
Иммуноглобулины (Jg)	(n=12)	(n=10)
> 150-300*	50%*	90%*
другие высокомолекулярные белки	(n=6)	(n=9)
протеинурия, г/л	2,2 \pm 0,5	2,5 \pm 0,6
продолжительность болезни	30,9 \pm 17,5	323,4 \pm 13,6

* – жирным шрифтом выделены достоверные различия.

та (табл. 1). Данные исследования указывают, что у пациентов старшего возраста с гломерулонефритом, нефротическим синдромом значимо чаще определяется неселективная протеинурия, при которой, как известно, отмечаются выраженные структурные изменения не только в клубочках, но и в канальцах нефрона. Наличие неселективной, смешанной (клубочко-канальцевой) протеинурии представляет возможность без проведения биопсии почки диагностировать степень структурных изменений нефрона при гломерулонефрите с изолированным нефротическим синдромом или при сочетании его с гематурией.

Таким образом, выполненные исследования показали, что при первичном гломерулонефрите в дебюте можно выделить две подгруппы больных: изолированный нефротический синдром преимущественно у младших детей и сочетание нефротического синдрома с гематурией у детей старшего возраста.

При изолированном нефротическом синдроме в дебюте реже регистрируется артериальная гипертензия, нарушение почечных функций: морфологические признаки поражения почечной ткани при биопсии, в основном, характеризуются минимальными изменениями в клубочках и дистрофией эпителия канальцев. Исход заболевания зависит от активной терапии, спонтанная ремиссия возможна только у 3,8% больных на первом году болезни.

При сочетании нефротического синдрома с гематурией преимущественно у старших детей в дебюте гломерулонефрита часто наблюдается артериальная гипертензия, лимфоцитарная лейкоцитурия, нарушение почечных функций. При морфологическом исследовании биопсированной почечной ткани чаще

выявляется фибропластический или мезангиокапиллярный гломерулонефрит и тубулоинтерстициальные изменения. Течение заболевания, в основном, непрерывно-активное (персистирующее), почти всегда прогрессирующее, однако на первом году болезни возможны спонтанные ремиссии, которые наблюдались у 21,8% пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Игнатова М. М.* Характеристика заболеваний органов мочевой системы у детей на рубеже XX и XXI веков/М.С. Игнатова//Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. – СПб, 2003. – 13 с.
2. *Коровина Н. А., Гаврюшова Л. П., Захарова И. Н.* Современные особенности течения гломерулонефрита у детей/Н.А. Коровина, Л.П. Гаврюшова, И.Н. Захарова//Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 99-106.
3. *Стахурлова Л. И.* Исследование, анализ и рациональное управление процессом диагностики и лечения гломерулонефрита у детей на основе структуризации факторов прогрессирования и имитационно-семантического моделирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук./ Л.И. Стахурлова. – Воронеж, 2005. – 35 с.
4. *Тареев Е. М.* Основы нефрологии/Е.М. Тареев. – М., 1972. – Т. 1. – С. 151-160, 350-370.
5. *Цыгин А. Н.* Терапия и течение первичного гломерулонефрита с нефротическим синдромом/А.Н. Цыгин//Педиатрия. – 1997. – № 2. — С. 60-64.
6. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification stratification. Am: J. Kidney Dis., 2002; 39 (supple 1) : p. 1–266.