

© К. М. Сергеева, Н. Н. Смирнова, 2002
УДК 616.61-022.15-053.2

К. М. Сергеева, Н. Н. Смирнова

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ*

K.M.Sergeeva, N.N.Smirnova

SECONDARY NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: вторичные нефропатии, детская почка.

Key words: secondary nephropathy, infant kidney.

Почки вовлекаются в любой патологический процесс, поскольку являются одним из главных органов, поддерживающих гомеостаз организма в любом возрасте. Клинические проявления многих заболеваний у детей в значительной степени зависят от степени зрелости органов мочеобразования и мочевыделения.

В первые месяцы жизни функциональная незрелость нефрона проявляется низкой клубочковой фильтрацией, пониженной способностью к реабсорбции воды, ограничением функции концентрирования, поддержания осмотического и кислотно-основного равновесия, склонностью к задержке фосфатов, натрия и к потере калия. Весьма неблагоприятным вмешательством в процесс развития почек и организма в целом служит преждевременное прекращение кормления материнским молоком. Существенное влияние на величину гломерулярной фильтрации оказывает механизм гломерулярно-тубулярной связи. Физиологическое значение этого механизма состоит в том, чтобы обеспечить равновесие клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции: при избыточном поступлении воды и осмотически активных веществ в канальцы снижается гломерулярная фильтрация, защищая тем самым весь нефрон от перегрузки. У новорожденных и детей первых месяцев жизни выведение избытка воды идет крайне медленно, причем в основном за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации, в то время, как реабсорбция осмотически свободной воды остается неизменной. Выведение избытка воды в этом возрасте не сопровождается задержкой

натрия, как это имеет место в зрелом организме. Это говорит о том, что у новорожденных осуществляется не осмо-, а волюморегуляция. Для экскреции избытка жидкости в первые месяцы жизни существенное значение имеет форсированная фильтрация. После года механизмы выведения избытка жидкости при проведении водной нагрузки развиваются таким образом, что вклад форсированной гломерулярной фильтрации уменьшается, а степень канальцевой реабсорбции растет. Значительные индивидуальные колебания в «созревании» механизма гидроуреза позволяют выделить 3 типа реакции на водную нагрузку: 1) «детский», при котором увеличение диуреза связано в основном с повышением скорости клубочковой фильтрации и лишь очень мало – с подавлением канальцевой реабсорбции; 2) «переходный», при котором реакция гидроуреза начинается за счет повышения гломерулярной фильтрации, а продолжается благодаря торможению канальцевой реабсорбции, в результате чего интенсивность этих двух механизмов уравновешена; 3) «взрослый», при котором гидроурез обусловлен только канальцевыми процессами. К 4-5 годам у 1/3 детей сохраняется «детский» тип гидроуреза, у 2/3 выявляется «переходный». Показано, что в 4-5 лет, так же как у детей более раннего возраста, в условиях гипергидратации диурез сопровождается нарастанием натрийуреза. Значимое снижение выведения катиона («натрийсберегающая реакция») в ответ на водную нагрузку отмечается только с 7-8 лет, а отчетливо проявляется только в 10-11 лет. В 7-8 лет «детский», «переходный» и «взрослый» типы гидроуреза встречаются примерно с одинаковой частотой. Только начиная с 10-11 лет исчезает «детский» тип, а «переходный» постепенно сменяется «взрослым». Таким образом в отноше-

* Вторичные нефропатии у детей. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н., проф. К.М.Сергеева, д.м.н., проф. Н.Н.Смирнова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого совета МЗ РФ от 29 ноября, 1999 г. Протокол № 4. Печатается в сокращении.

Классификация вторичных нефропатий у детей

Этиологический агент	Основной патогенетический механизм	Наиболее повреждаемые структурные элементы	Характер патологии
1. Инфекция (бактериальная, вирусная). 2. Токсины (в том числе – экзопатологи). 3. Иммунологические реакции. 4. Метаболические нарушения.	1. Воспаление инфекционное (бактериальное или вирусное). 2. Воспаление асептическое – иммунопатологические реакции. 3. Гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек. 4. Дисэлектролитемия. 5. Метаболические нарушения. 6. Сочетание двух или нескольких механизмов.	1. Сосуды и клубочки. 2. Канальцы. 3. Интерстиций.	1. Функциональные нарушения нефрона. 2. Преходящий мочевого синдром. 3. Инфекция мочевых путей, острый пиелонефрит. 4. Острый и хронический гломерулонефрит. 5. Интерстициальный нефрит. 6. Нефротический синдром. 7. Вторичные обменные нарушения.

Примечание: оценить влияние изменения функционального состояния почек на основную патологию: отягощает состояние и резко ухудшает прогноз; существенно не влияет на течение основного заболевания; изменения функции почек носят компенсаторный характер для поддержания гомеостаза.

нии регуляции осмотического баланса в ответ на гипергидратацию возрастные особенности определяются вплоть до периода полового созревания. Аналогичная возрастная динамика почечных функций существует в ответ на гиперосмоляльные нагрузки. Важно подчеркнуть, что к 10-11 годам основные показатели гомеостатических функций почек достигают значений, характерных для взрослых, только в оптимальных условиях функционирования в здоровом организме. «Критические» периоды созревания почек совпадают с таковыми в развитии сердечно-сосудистой системы: 1-2 года, 4-6 лет, пубертатный период.

Межорганные структурно-функциональные связи между почками и другими системами, такими как сердечно-сосудистая, пищеварительная, дыхательная, в детстве выражены сильнее из-за ограниченных резервных возможностей, что проявляется особенно ярко в условиях патологии.

Сочетание патологии органов мочевой системы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем далеко не редкое явление. Это могут быть состояния, связанные с хромосомными болезнями, генными мутациями; возможно воздействие единого этиологического фактора – бактериального или вирусного. Общий патогенетический механизм реализуется через иммунопатологические реакции, либо в связи с гипоиммунным состоянием. В последнем случае возможно развитие микробно-воспалительного процесса в разных органах при воздействии разных возбудителей. Особое место в сочетанной патологии занимает антропогенное экологическое воздействие.

При анализе характера поражения почек при любых «непочечных» заболеваниях прак-

тически важно различать, является ли патология почек проявлением основного заболевания, его осложнением, возможным, но не обязательным для основной патологии, либо обострением нефро-урологической патологии, спровоцированным непочечным заболеванием. Попытки систематизировать вторичные нефропатии в педиатрии весьма затруднительны. Для практических целей необходимо получить несколько характеристик: 1) этиологический агент (инфекция, токсины, в том числе – экзопатология, иммунопатологические реакции, метаболические нарушения); 2) основной патогенетический механизм (бактериальное или вирусное воспаление, иммунопатологические реакции, гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек, дисэлектролитемия, метаболические нарушения); 3) структурные элементы почки, наиболее повреждаемые при вторичной нефропатии (сосуды и клубочки, канальцы, интерстиций); 4) характер патологии. Подробная схема предлагаемой классификации приведена в таблице.

Изменения в почках при острых вирусных заболеваниях. Исследования последних лет указывают на возрастание значимости вирусной инфекции в развитии нефропатий как у детей, так и у взрослых. Вирурия наблюдается при многих общих вирусных заболеваниях – паротит, корь, краснуха, герпес, грипп, полиомиелит, аденовирус, вирусы Коксаки В, ЕСНО9. особое место занимают вирусы гепатита В и С.

Вирусы в отличие от бактерий могут проходить через неповрежденный почечный фильтр. Можно выделить 3 основных механизма поражения мочевой системы при острых вирусных инфекциях: 1) патологический процесс вызывается непосредственно вирусами; 2) вирусная ин-

фекция провоцирует развитие иммунных процессов; 3) вирусы предрасполагают к бактериальной инвазии.

По данным нашей клиники педиатрии, на фоне ОРВИ изменения мочевого осадка отмечены в 52,4% случаев. Главным образом они являются следствием токсикоза. Выявлена значимая корреляция между температурной реакцией и величиной лейкоцитурии и гематурии. Транзиторные изменения в моче (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия) отмечены у 32,7% больных. Наиболее постоянно выявлялась микрогематурия (от 1-5 до 15 эритроцитов в поле зрения), на втором месте – протеинурия (в разовых порциях «следы» – 0,249 г/л). Лейкоцитурия на высоте ОРВИ фиксировалась у отдельных больных. Эти изменения держатся в острый период ОРВИ (со 2-5-го дня в течение 2-3 недель) при отсутствии бактериурии. В статусе больных изменений при этом, как правило, не происходит. Экстраренальные симптомы (повышение артериального давления, пастозность, дизурия, слабо положительный симптом поколачивания по пояснице) выражены слабо и держатся не более 3 суток. Тем не менее отмеченные изменения позволяют говорить о непосредственном поражении мочевых путей вирусной инфекцией.

В острый период заболевания величина гематурии и протеинурии в значительной мере обусловлены сосудистой проницаемостью. Исследование взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и сосудистой проницаемостью позволяют говорить, что на величину клубочковой фильтрации влияет «отрицательная» сосудистая проницаемость, при которой имеет место движение белка и воды из кровяного русла в ткани. В остром периоде ОРВИ «отрицательная» сосудистая проницаемость отмечается примерно у половины больных, в периоде реконвалесценции – у одной трети. В почках наряду с водой и белком в интерстициальное пространство «пропотевают» и форменные элементы, попадающие в мочевой осадок. Сосудистая проницаемость остается повышенной и в периоде реконвалесценции, что указывает на сохраняющуюся активность заболевания и вызывает необходимость дальнейшего наблюдения за детьми, имевшими мочевой синдром.

При изучении анамнеза детей, перенесших ОРВИ с почечным синдромом, у ряда детей отмечена повторяемость изменений в почках при каждом новом респираторном заболевании. Такие дети должны включаться в группу риска

по развитию нефропатии. Кроме того, доказана самостоятельная роль вирусов в развитии цистита – аденовирусы 11 и 21 типов, вирус герпеса. Геморрагический цистит у детей наблюдался в 1,8% при ОРВИ. Он чаще развивался в первые сутки заболевания. Характерным является быстрое развитие геморрагических изменений в мочевыводящих путях и столь же быстрое их угасание. Макрогематурия прослеживалась в течение 1-2 суток, сопровождалась дизурией, болями в области мочевого пузыря. Боли держались 1-2 суток, в это время в моче обнаруживались сгустки крови. Массивная гематурия не вызывает стойкой анемизации. Количество эритроцитов крови у больных не ниже $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 115 – 140 г/л; отмечались лейкоцитоз, эозинофилия в острой стадии, небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

По результатам наблюдений у ряда больных вирусная инфекция играет триггерную роль, вызывая обострение хронического пиелонефрита (1,32%) и хронического нефрита (0,44%). Появление у больных мочевого синдрома в виде протеинурии и гематурии при ОРВИ требует диспансерного наблюдения с обязательным исследованием мочи и функции почек при очередном заболевании.

При ОРВИ показана возможность формирования хронического интерстициального нефрита (ТИН). Грипп, аденовирусная инфекция и другие респираторные вирусы могут способствовать активации эндогенной Коксаки-вирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. При формировании ТИН в подобных случаях большое значение в генезе нефропатий имеют гемодинамические нарушения, наличие у ребенка дисплазии почек. Клиническим эквивалентом ТИН является прогрессирующее снижение оптической плотности мочи и лейкоцитурия; при функциональном исследовании почек – снижение экскреции водородных ионов и аммония, а также – максимального гидроуреза, снижение функции осмотического концентрирования; при ультразвуковом исследовании почек – наличие гипертрофированных почечных пирамид.

При сохраняющейся протеинурии и гематурии после перенесенного ОРВИ, а также при подозрении на ТИН с целью восстановления стабильности клеточных мембран целесообразно использование токоферола в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела в течение 6-8 недель 3,44% ретинола по 1 капле на год жизни и ангиопротекторов (продектин, ангионин) в дозе 20-25 мг/кг массы

тела в сутки в 2-3 приема в течение 3-6 месяцев. При упорном сохранении гематурии и протеинурии курс может быть продлен до 9 месяцев или проведен повторно после 3-месячного перерыва.

Роль вирусов гепатита В и С в возникновении патологии почек у детей. Высокая частота инфицирования вирусом гепатита В при гломерулонефрите как у детей, так и у взрослых по сравнению с уровнем инфицирования в общей популяции известна давно. Считается, что иммунные комплексы, содержащие HbsAg, могут играть первичную патогенетическую роль в возникновении гломерулонефрита. У детей поверхностный антиген гепатита В связывают преимущественно с мембранозной формой гломерулита, клинически проявляющейся нефротическим синдромом. В последние годы в этиологии гломерулонефрита, особенно его мембранозных форм у детей, помимо поверхностного антигена вируса гепатита В обсуждается возможная роль других антигенов данного вируса, в частности HbeAg, HbcAg.

По результатам проведенного нами исследования у большинства детей, больных гепатитом, имеет место нарушение клубочковой фильтрации по пробе на очищение по эндогенному креатинину. Характерны значительные нарушения функции почек в первые дни болезни (уровень клубочковой фильтрации не превышал 50-70 мл/мин, канальцевая реабсорбция воды составляла 92-94,5%) с последующей стабилизацией на 4-й неделе и с тенденцией к повторному снижению функции почек на 40-50-й дни болезни в случаях затяжного течения гепатита. У 50% больных в периоде разгара заболевания однократно отмечались изменения в моче (белок от «следов» до 0,33 г/л, эритроциты от единичных до 3-4 в поле зрения). У 3% больных диагностирован пиелонефрит в сроки от 3 до 5 недель от начала гепатита, что способствовало затяжному течению болезни.

Изменения почек при острых кишечных инфекциях у детей. Структурно-функциональные изменения в органах мочевой системы можно обнаружить при всех острых кишечных инфекциях. При брюшном тифе и паратифах описаны специфические пиелонефриты и циститы. В отношении шигелл наряду с интраканаликулярным и лимфогенным путями доказана возможность кратковременного распространения возбудителя в самые ранние сроки заболевания.

Основные изменения вне кишечника обусловлены воздействием токсинов и потерей жидкости. В почках при дизентерии возможно развитие дистрофических изменений нефротелия, иногда описывается некроз сосудистых петель клубочка. В просвете капсул клубочков нередко накапливается серозная жидкость. На более поздних стадиях болезни возникают умеренно выраженные воспалительные изменения в межуточной ткани и клубочках, которые иногда расцениваются как интракапиллярный нефрит.

Степень поражения почек при кишечной коли-инфекции определяется тяжестью и длительностью заболевания. Даже при отсутствии клинических проявлений дисфункции почек при колиэнтерите всегда имеет место нарушение внутривисцеральной гемодинамики. Сосудистые изменения пропорциональны продолжительности заболевания. ДВС-синдром в сосудах почек детей первых месяцев жизни мало выражен, очевидно, из-за низкой активности факторов свертывания и тенденции к повышению активности фибринолитической системы.

Изменения в канальцах вторичны из-за ишемии; гистологически определяется зернистая дистрофия преимущественно проксимального отдела нефрона. Изменения в почках детей раннего возраста, умерших от острых кишечных инфекций, соответствовали морфологическим изменениям при острой почечной недостаточности (ОПН) у взрослых, но выраженность изменений уступала степени повреждения почек у взрослых, что соответствует клинической малосимптомности ОПН у детей раннего возраста. Диагностические трудности связаны с отсутствием олигурической фазы ОПН как таковой. При проведении инфузионной терапии следует строго следить за балансом жидкости для своевременного выявления относительной олигурии, т.е. уменьшения диуреза по отношению к количеству вводимой жидкости.

Патогенез поражения почек при острой кишечной инфекции у детей многостадийный. Основным повреждающим фактором является гипоксия, обусловленная сосудистыми изменениями в результате эндотоксического поражения сосудов, характерного для кишечного токсикоза и токсико-инфекционного шока и усиленного прессорным действием биологически активных аминов. Сочетание нарушений периферического кровообращения, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, структурных и ультраструктурных повреждений органов и тканей, сопровождающихся усиленными

ми процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, снижением процессов микроциркуляции, приводит к синдрому эндогенной интоксикации. Особенности синдрома эндогенной интоксикации при кишечных инфекциях у детей, возникающего в результате первичного ответа на инфекционный агент, являются значительные потери воды и электролитов с рвотой и жидким стулом. Развивающийся при этом эксикоз играет большую роль в патогенезе поражения почек. Он с одной стороны уменьшает объем циркулирующей крови, а с другой – предъявляет повышенные требования к реабсорбции, вызывая быстрое истощение энергетических ресурсов и повреждение эпителия канальцев. Клинические эквиваленты этих процессов – снижение диуреза, протеинурия, наличие в моче осадке гиалиновых и зернистых цилиндров, возможна незначительная азотемия.

Регенераторно-восстановительные процессы начинаются рано, но выражены слабо. Это диктует необходимость включать в схему диспансерного наблюдения за реконвалесцентами коли-инфекции контроль за анализами мочи и функцией почек. Поскольку у детей раннего возраста стандартные функциональные пробы, такие, как определение клиренса эндогенного креатинина, пробы с водной депривацией и нагрузкой, классическая проба по Зимницкому, проводить затруднительно, можно рекомендовать тест на ритм спонтанных мочеиспусканий с определением объема каждой порции мочи, а также ее удельной плотности, значения pH и наличие белка в каждой порции. При хорошем контакте врача с матерью пациента этот тест не вызовет затруднений даже в амбулаторных условиях.

Поражение почек при иерсиниозах (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз) может проявляться в разной степени – от изолированного мочевого синдрома до ОПН. ОПН встречается при дизентерии и заболеваниях, протекающих с колитическим компонентом, а также практически у всех детей, перенесших гиповолемический шок вследствие дегидратации. ОПН при острых кишечных инфекциях определяет прогноз заболевания. ОПН при кишечном токсикозе может быть преренальной и в результате паренхиматозного повреждения почек. При преренальной форме градиент осмоляльности мочи/осмоляльности плазмы выше единицы, оптическая плотность мочи остается нормальной или повышенной на фоне олигурии и азотемии, что свидетельствует о сохранении

реабсорбирующей функции почек. При этой форме ОПН необходима быстрая ликвидация нарушений водно-электролитного обмена с одновременным назначением вазоактивных препаратов, улучшающих почечный кровоток. Назначаются трентал, курантил внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в сутки, допамин из расчета 2-3 мкг/кг в минуту. Применение мочегонных препаратов (лазикс) не показано, так как они усугубляют явления эксикоза. При паренхиматозной форме ОПН градиент осмоляльности низкий (ниже единицы), низкая удельная оптическая плотность мочи (меньше 1010) при наличии олигурии, азотемии и снижении натрия в плазме крови. При этой форме проводится резкое ограничение введения жидкости до 150-300 мл в сутки для компенсации внепочечных потерь и применяются большие дозы лазикса (одномоментно внутривенно 10-15 мг/кг). Параллельно используются препараты, улучшающие капиллярный органный кровоток (трентал, компламин). При отсутствии эффекта на протяжении суток, при быстром нарастании уровня креатинина и мочевины в плазме (5-6 ммоль/сутки) показан гемодиализ.

Неспецифические поражения почек при туберкулезе. Наряду со специфическим туберкулезным процессом в почках и значительно чаще, чем собственно туберкулез почек, в настоящее время наблюдаются неспецифические морфологические изменения в почках как отражение иммунопатологических процессов по типу гиперчувствительности к туберкулезной инфекции, но без непосредственной связи между почечной тканью и микобактериями туберкулеза. В качестве одной из «масок» туберкулезной инфекции наряду с обструктивным бронхитом, синуситами, инфекционно-аллергическими миокардитами и полиартритами, болезнями гастродуоденальной зоны признается существование пиелонефритоподобных заболеваний. Их патоморфоз определяется диффузными и узелковыми лимфоцитарными инфильтратами и неспецифическими васкулитами в сосудах микроциркуляторного русла. Для интерстициального нефрита, связанного с неспецифической реакцией на туберкулезную инфекцию, характерен лимфоцитарный или смешанный тип лейкоцитурii с преобладанием клеток почечного эпителия, стерильная моча, микропротеинурия изолированная или в сочетании с микрогематурией. Интерстициальный нефрит ведет к ряду метаболических и функциональных нарушений:

активации фосфолипаз с усилением оксалурии и кальциурии, к повышению концентрации мочевой кислоты в крови, к снижению тубулярных функций – в первую очередь – к снижению ацидо-аммониогенеза и концентрационному дефекту. Дифференциальный диагноз неспецифического интерстициального нефрита должен быть проведен со специфическим туберкулезным поражением почек, с токсическим поражением почек в ответ на назначение противотуберкулезных препаратов. Помимо трехкратного посева мочи на микобактерии туберкулеза и проведения экскреторной урографии необходимо определить, когда появилась микропатология в моче – до назначения туберкулостатических препаратов или через несколько недель после начала их приема. Показано положительное влияние противотуберкулезных препаратов на течение неспецифического интерстициального нефрита.

При обследовании детей с любой патологией необходимо использовать клинико-анамнестический комплекс, дающий представление о степени вовлеченности почек и органов мочевой системы. Объем обязательного лабораторного обследования должен включать серию общих анализов мочи с обязательным определением удельной оптической плотности и реакции мочи. Определение суточного диуреза в сопоставлении с количеством выпитой и введенной парэнтерально жидкости, тест на ритм спонтанных мочеиспусканий, измерение во венагрозочных условиях в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, натрия, хлора, калия, кальция, фосфатов, белка, а также характеристик кислотно-основного состояния.

Ультразвуковое исследование почек показано всем детям, у которых имеются клинические

или анамнестические указания на вовлеченность почек в патологический процесс. Метод ультразвуковой диагностики не имеет противопоказаний.

Показаниями для рентгено- и радиоизотопной диагностики служат данные ультразвуковой диагностики, указывающие на аномалию развития почек или на отклонение в размерах почек от возрастных параметров. Относительными противопоказаниями для этой группы исследований является ранний возраст, а также период полового созревания. Экскреторная урография противопоказана детям с хронической почечной недостаточностью, с единственной почкой, а также с высокой аллергической настроенностью. Детям, страдающим эпилепсией и имевшим судорожный приступ в анамнезе, все эндоскопические и внутривенные манипуляции проводятся только по строгим показаниям под защитой препаратов-антиконвульсантов.

Многолетний опыт работы кафедры педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, включающий наблюдение за более, чем 500 детьми с различной патологией, показал, что комплексное клинико-лабораторное обследование состояния почек при острых инфекционных и соматических заболеваниях позволяет не только выявлять вторичные осложнения со стороны почек, корректируя комплекс лечебных и профилактических мероприятий; предложенные схемы позволяют диагностировать врожденную и наследственно протекающую первичную патологию почек, проявившуюся на фоне основного заболевания.

Поступила в редакцию 24.04.2002 г.