

© К.М.Сергеева. 1999
УДК 616.611-002-036.8-07-037-053.2/.5

К.М.Сергеева

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

K.M.Sergeeva

CLINICO-LABORATORY CRITERIA OF ESTIMATION OF GLOMERULONEPHRITIS COURSE IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

При проспективном наблюдении на протяжении от 2–5 до 15–20 лет за 496 больными с гломерулонефритом (ГН), заболевшими в разные возрастные периоды, определены клиничко-лабораторные критерии, влияющие на характер течения ГН у детей. Установлено, что характер течения определяют клиническая форма ГН, возраст заболевшего, длительность артериальной гипертензии, нефротический синдром, нарушение осмотического гомеостаза, почечные дисфункции по результатам нагрузочных проб с водной депривацией и водной нагрузкой. Хронизации процесса способствуют сенсibilизация к почечному антигену, гипореактивность Т-системы иммунитета, лимфоцитотоксичность сыворотки, К-клетки и R-белок. У пациентов, заболевших ГН в 13–16-летнем возрасте, сравнительно рано появляются гипертензия (через 5–9 лет) и хроническая почечная недостаточность.

Сравнительный анализ характера течения в двух группах больных, заболевших в 1950–1970 гг. (196 человек) и в 1980–1990 гг. (300 человек), показал, что эволюция ГН за последние десятилетия произошла в сторону латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций.

Ключевые слова: эволюция гломерулонефрита, клинические формы, возрастные особенности, критерии хронизации.

ABSTRACT

The clinico-laboratory criteria influencing the character of the course of glomerulonephritis (GN) in children were determined during a prospective follow-up of 496 GN patients who fell ill at different age periods. The observations continued from 2–5 till 15–20 years. It was found that such indicators as clinical form of GN, age of the patient, duration of arterial hypertension, nephrotic syndrome, disturbance of the osmotic homeostasis, renal dysfunctions according to the results of loading tests with water deprivation and water loading were responsible for the character of the course. The chronic character of the process can be due to sensibilization to the renal antigen, hyperactivity of the immunity T-system, lymphocytotoxicity of the serum, K-cells and R-protein. In GN patients who fell ill at the age of 13–16 years hypertension (in 5–9 years) and chronic renal failure made their appearance relatively early.

A comparative analysis of the course character in 2 groups of patients who fell ill in 1950–1970 (196 patients) and in 1980–1990 (300 patients) has shown that the evolution of GN for the recent decades developed towards the latent and chronic forms of disease with the earlier reducing of renal functions.

Key words: evolution of glomerulonephritis, clinical forms, age features, criteria of chronicity.

ВВЕДЕНИЕ

Эволюция гломерулонефрита у детей за последние десятилетия произошла в сторону учащения латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций, в том числе за счет присоединения тубулоинтерстициального компонента [5, 6, 14, 15].

Издавна при гломерулонефрите описывались три классических клинических симптома: отеки, гематурия, гипертензия. Однако в последние годы все реже встречается типичное

циклическое течение болезни с присутствием всей триады симптомов. Согласно принятой в педиатрии Винницкой классификации, клинически при гломерулонефрите выделяются формы: нефритическая, нефротический синдром, изолированный мочевои синдром и смешанная форма (с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией). Выделение клинических форм признается целесообразным в связи с возможностью их определения на основе клинических и функциональных методов исследования,

а также с учетом того, что каждому из клинических вариантов болезни в большинстве случаев соответствует определенный тип морфологических изменений в почках [5, 10, 12].

Общепризнано, что при первичном иммунокомплексном гломерулонефрите у детей первых 5–6 лет жизни преобладают минимальные изменения клубочков — минимальный гломерулит [8, 10]. Распространенным вариантом гломерулярного поражения в детском возрасте является мезангиопролиферативный гломерулит, отличающийся относительно доброкачественным течением. Мембранозный гломерулонефрит в детском возрасте встречается значительно реже, чем у взрослых, но часто при HBs-антигене [5, 11, 12]. Более тяжелое течение у детей, как и у взрослых, имеет мезангиокапиллярный гломерулонефрит, который чаще встречается у детей старшего возраста [8]. Сочетание интракапиллярных изменений клубочков с экстракапиллярными (или ГН с полулуниями) у детей бывает относительно редко и несколько чаще у подростков в возрасте 12–15 лет и более. Этот вариант отличается наиболее тяжелым течением и прогнозом. Фибропластический гломерулит у детей, как и у взрослых, считается эволютивной формой, могущей явиться исходом любого морфологического варианта гломерулонефрита [12, 16]. Относительно чаще он бывает у детей 12–13 лет и старше, что связывается с большей продолжительностью побочного заболевания. У детей в пре- и пубертатный период фибропластический тип гломерулита может развиваться и за более короткий промежуток от начала заболевания (6–10 мес). При фибропластическом гломерулонефрите резко выражен тубулоинтерстициальный компонент (ТИК). Прогрессирующее течение, особенно у подростков, имеет гломерулонефрит с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с частым исходом в хроническую почечную недостаточность [13]. Основным проявлением фокально-сегментарного гломерулосклероза является значительная протеинурия, сопровождаемая полным или неполным симптомокомплексом нефротического синдрома в сочетании с микро- или макрогематурией.

Целью нашей работы было выявление особенностей течения гломерулонефрита по результатам длительного проспективного наблюдения за больными и установление наиболее информативных клинико-лабораторных критериев для оценки характера течения заболевания в детском возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи проведено длительное проспективное наблюдение за двумя

группами больных гломерулонефритом детей. Первую группу составили 196 больных с острым гломерулонефритом, находившихся в клинике в 1950–1970 гг., у них проведен анализ течения и исхода заболевания от 3–5 до 15–20 лет. Вторая группа — 300 детей, больных гломерулонефритом, наблюдавшихся в 1980–1990 гг. от 2 до 8 лет. В обеих группах первично подвергнуты анализу клинико-лабораторные данные на ранних сроках заболевания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. Учитывались данные семейного анамнеза, особенности дебюта гломерулонефрита, динамика клинико-лабораторных показателей, иммунологических сдвигов, функционального состояния почек. При оценке прогностической роли клинических симптомов гломерулонефрита основное внимание уделено первым неделям и месяцам заболевания.

У 60 больных гломерулонефритом (35 пациентов — с острым, 25 — с хроническим) проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование. При подборе методов иммунологического обследования исходили из необходимости комплексной оценки клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в сочетании с оценкой фагоцитоза, как фактора неспецифической защиты организма.

Исследование клеточного звена иммунного ответа включало определение ряда показателей иммунного статуса [числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций с супрессорной активностью — теофиллинчувствительной (ТФЧ) субпопуляции, В-лимфоцитов], показателей функциональной активности некоторых клеточных реакций (миграционной активности лейкоцитов — спонтанной и в присутствии митогена и почечного антигена, активности К-клеток). Участие гуморальных реакций в иммунологическом процессе у больных оценивалось по показателям уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитотоксических антител (ЛЦ) и R-белка в сыворотке крови. Мононуклеарные клетки (лимфоциты и моноциты) выделяли в градиенте плотности фиколл-верографии [18]. Определение количества основных субпопуляций лимфоцитов проводилось методами розеткообразования: Т-лимфоцитов — с эритроцитами барана [19], В-лимфоцитов — с эритроцитами мыши [24], ТФЧ-клеток — в тесте подавления розеткообразования в присутствии теофиллина [21]. Функциональную активность Т-лимфоцитов (их Трзт-субпопуляции) определяли в тесте торможения миграционной активности лейкоцитов [1]. При этом оценивали спонтанную миграцию лейкоцитов и ее изменение под влиянием неспецифического митогена

(конканавалина А) и антигена базальной мембраны почки человека 0 (I) группы крови, погибшего от несчастного случая. Антиген готовили путем гомогенизации коркового слоя почки в 0,32 М растворе сахарозы с последующим дробным центрифугированием при различных показателях g . Исследовали функциональную активность К-клеток по отношению к куриным эритроцитам [4]. Фагоцитарную функцию нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста [23] в микромодификации М.Е.Виксмана и А.Н.Маянского [3]. Изучали спонтанную («базальную») активность фагоцитоза и стимулированную в присутствии продигозана 0,003% и гетерогенных иммунных комплексов (приготовленных *in vitro*). Уровень ЦИК исследовали водно-кислотным методом Л.С.Косицкой, Б.Н.Софронова [7]. Лимфоцитотоксичность сыворотки определяли методом комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦТ) сывороток больных по отношению к тимоцитам мышей [22] в модификации Г.А.Белокрылова [2]. Уровень R-белков в сыворотках больных определяли по степени ингибирования исследуемыми сыворотками реакции гемагглютинации между Rh+-эритроцитами и анти-R-эритроцитами и анти-R-сывороткой [17].

У 105 больных гломерулонефритом (60 — с острым, 45 — с хроническим) проведено исследование осморегулирующей функции почек на индуцированные сдвиги водного баланса: проба с 18-часовой депривацией, характеризующей концентрационную функцию почек, и проба с водной (22 мл/кг массы тела) нагрузкой, характеризующей водовыделительную функцию и функцию осмотического разведения. Содержание осмотически активных веществ в крови и моче определялось на осмометре «Advanced Instruments» (США).

При обработке данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, а также с помощью многофакторных методов анализа были определены показатели, влияющие на характер течения гломерулонефрита у детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выяснения факторов, способствующих затяжному и хроническому течению гломерулонефрита, был проведен анализ течения и исхода острого ГН у 196 госпитализированных детей. Анализу подвергнуты клиничко-лабораторные данные на ранних сроках заболевания и пребывания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. Затяжное течение выявлено у 51 (26%). Оно наблюдалось чаще у детей, имевших хронический тонзиллит (66,7%), в то время как у детей с циклическим

течением тонзиллит статистически достоверно встречался в 2 раза реже (34,5%). Удалось установить, что существенное влияние на характер течения оказывает возраст, в котором развился ОГН. Так, затяжное течение болезни отмечалось, соответственно, у 19,4% детей до 7 лет, у 26,6% — в 7–9 лет, у 32,3% — в 10–12-летнем возрасте и у 38,7% — заболевших в возрасте 13 лет и старше. При затяжном течении ГН наблюдалась большая длительность гипертензии. Из 19 пациентов, у которых гипертензия держалась более 3 нед, у 14 было затяжное течение болезни. Вместе с тем, существенных различий в частоте наличия гипертензии у больных с незатяжным (49%) по сравнению с затяжным течением ОГН не имелось (58,8%). У больных с затяжным течением наблюдалась более выраженная протеинурия (3,3 г/л — в 40%, тогда как при незатяжном течении — в 23%), макрогематурия (соответственно, в 64% и 46,2%) и лейкоцитурия (64,7% и 44,1%). Различия по всем показателям статистически достоверно ($p < 0,05$). Лейкоцитурия у детей с затяжным течением ОГН отмечалась не только чаще, но была и более продолжительной, чем у больных с незатяжным течением: у всех пациентов с лейкоцитурией в течение 5 нед и более имелось затяжное течение ГН.

Особое прогностическое значение имеет наличие нефротического синдрома в дебюте ОГН. Так, из 21 больного, имевшего нефротический синдром в остром периоде болезни, у 6 наблюдался переход в хронический нефрит при катamnестическом наблюдении от 3–5 до 10 лет, в то время как из 56 пациентов без нефротического синдрома переход в хронический нефрит отмечен только у 3. Эти данные дают основание считать, что нефротический синдром ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз. Особенно неблагоприятный прогноз при сочетании НС с гипертензией — у детей в подростковом периоде. Из приведенных данных следует, что необходимо учитывать прогностические критерии с учетом возраста больных и этапов развития гломерулонефрита.

Как мы могли отметить, во все сроки от начала ОГН (особенно со 2-го месяца) наблюдалось более значительное и более длительное снижение клубочковой фильтрации у детей с затяжным течением болезни, чем с незатяжным течением ОГН. Так, к концу 2-го месяца от начала ОГН только у 2 из 22 детей с незатяжным течением болезни отмечалось понижение величины скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (от 50 до 60 мл/мин), а у пациентов с затяжным течением клубочковая фильтрация была снижена у 4 из 6, у двух из них она составила от 40 до 50 мл/мин.

После 2 мес от начала ОГН у всех обследованных с незатяжным течением отмечены нормальные величины скорости клубочковой фильтрации, а при затяжном — клубочковая фильтрация была снижена еще у 3 из 9 детей, обследованных позднее 3 мес от начала болезни, что указывает на незавершенность патологического процесса в почках.

У 67 больных проведено исследование стрептококкового антигена в сыворотке крови. Стрептококковый антиген обнаруживался чаще, в большей концентрации и более длительное время в крови детей с ОГН, у которых заболевание приняло в дальнейшем затяжное течение. Это проявлялось уже в ранние сроки болезни и приобретало прогностическое значение. У больных с наличием стрептококкового антигена в первые 3 нед заболевание приняло затяжное течение в 55,5%, а при отсутствии — в 2 раза реже (25,5%). Аналогичные различия сохраняются и на III–VI декадах заболевания (60% против 33%). Эти данные дают основание считать, что продолжительность циркуляции микробного антигена в крови имеет существенное значение для характера течения ОГН.

Оказались весьма значительными различия в содержании антистрептолизина-О (АСЛ) у больных сравниваемых групп. Титры более 500 ед./мл в первые 20 дней от начала нефрита у больных с затяжным течением в дальнейшем отмечались в 1,5 раза чаще. Еще более значительны были эти различия на III–VI декадах заболевания: титры АСЛ выше 500 ед./мл констатировались у 47% больных с затяжным течением и лишь у 28% пациентов — с незатяжным течением ОГН ($p < 0,05$), а титры АСЛ 100 ед./мл отмечались при затяжном течении в 6 раз чаще. Таким образом, определение АСЛ-О способствует пониманию характера течения и тенденции развития патологического процесса. Выявлена некоторая зависимость между титрами АСЛ и выраженности протеинурии и гематурии. Имелись значительные различия в содержании антистрептокиназы (АСК) в сыворотках детей с затяжным и незатяжным течением. В первые две декады высокие титры АСК более 400 ед./мл в сыворотках крови больных с затяжным течением определялись в 30%, а с острым течением — в 11%, на III–VI декадах заболевания, соответственно — 23,7% и 8,8%. Исследование АСК имеет известное прогностическое значение у больных с высокими титрами АСК (больше 400 ед./мл), в первые 20 дней заболевание принимает затяжное течение чаще (у 12 из 25), чем у детей с низким содержанием АСК (у 21 из 96). Различие достоверно ($p < 0,05$). Затяжное течение чаще возникает при наличии хронических очагов инфекции, из которых может поступать микробный антиген.

Таким образом, у большинства детей в первой группе наблюдался постстрептококковый острый гломерулонефрит. Диагноз острого гломерулонефрита ставился на основании совокупности клинико-лабораторных критериев: острое начало через 2–3 нед после перенесенной инфекции (чаще стрептококковой), наличие отеков, гематурии, гипертензии, серологические сдвиги в крови, в большинстве случаев циклическое течение. Процесс продолжался в среднем до 2–6 мес с благоприятной динамикой. Однако у 51 из 196 (26%) больных на ранних сроках наблюдения было констатировано затяжное течение, а у 20 — затем хроническое. У 16 из 20 длительность наблюдения составила от 5 до 14 лет. В табл. 1 представлены особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте.

Таблица 1
Особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте

Возраст, в котором имелся нефрит	Длительность изолированного мочевого синдрома (лет)	Срок появления гипертонии (лет)	Когда наступила смерть
До 6 лет	5,9	—	—
7–9 лет	13, 9, 7	—	—
10–12 лет	14, 11, 4, 3, 5	—	—
13 лет и старше	14,5	5, 9, 11	2

Как видно из материалов этой таблицы, у большинства больных в течение длительного времени имелись изменения в виде изолированного мочевого синдрома. Последнее свидетельствовало об относительно благоприятном течении хронического гломерулонефрита, начавшегося в детском возрасте в указанной группе больных. Однако при начале заболевания в подростковом возрасте (13 лет и старше) через довольно короткий срок появилась гипертония и у 2 пациентов наступил неблагоприятный исход.

В табл. 2 представлено среднее время появления гипертонии и хронической почечной не-

Таблица 2
Среднее время появления гипертонии и почечной недостаточности у больных с хроническим нефритом, заболевших в разные возрастные периоды детства

Возраст при начале заболевания (лет)	Количество больных	Среднее время появления гипертонии (лет)	Количество больных	Среднее время появления ХПН (лет)
2–6	4	29,8	2	35
7–11	9	18,2	8	24,8
12–13	7	7,9	2	13
14–16	11	4,3	4	7,5

достаточности (ХПН) у больных с хроническим нефритом, заболевших в различные возрастные периоды детства. Как видно, чем меньше возраст, в котором началось заболевание, тем больше срок до момента появления стойкой гипертензии и ХПН. Исключение составляют случаи заболевания нефритом в возрасте 14–16 лет, когда сравнительно рано появляются гипертония и почечная недостаточность.

Во второй группе пациентов (300 человек) по результатам проспективного наблюдения острый гломерулонефрит наблюдался у 81 (27%), хронический нефрит — у 214 детей (71,3%) и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с летальным исходом в срок от 3 нед до 5 мес имел место у 5 больных (1,7%).

Гломерулонефрит с нефритическим синдромом в начале заболевания был у 75 детей (25%). Типичное острое циклическое течение можно было диагностировать только у 38 детей (12,7%). Еще у 31 больного гломерулонефрит начался с нефритического синдрома, но катамнез от 2 до 8 лет свидетельствовал о сохранении изолированного мочевого синдрома, т. е. развитии ХГН. У двоих детей нефритическая форма имела рецидивирующее течение с сохранением изолированного мочевого синдрома между активными эпизодами (наблюдение 5 и 7 лет). У троих вслед за «классическим» началом с нефритического синдрома последовало прогрессирующее течение с развитием типичной смешанной формы со стойкой артериальной гипертензией, снижением клубочковой фильтрации. Гематурическую форму или изолированный мочевой синдром выявили у 111 больных. Нефротический синдром (нефротическая форма) наблюдался в 67 случаях (22,3%), из них 17 детей достигли полной и стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение двух лет, у 2 детей при наличии клинической ремиссии можно предполагать присоединение ТИК. У 48 больных первый эпизод гломерулонефрита с нефротическим синдромом ознаменовал начало хронического течения, из них в 8 случаях заболевание прогрессировало с переходом в смешанную форму с присоединением стойкой артериальной гипертензии. Одной из больных этой подгруппы проведена трансплантация почки через 6 лет от начала гломерулонефрита.

Вопреки широко распространенному представлению [5, 6, 12], анализ течения гломерулонефрита с нефротическим синдромом не позволил говорить о преобладании липоидного нефроза как основной нозологической формы, проявляющейся нефротическим синдромом у детей. Критерии, предложенные Европейской ассоциацией по изучению нефротического син-

дрома для выделения липоидного нефроза (преимущественно мужской пол, младший возраст, рецидивирующее течение без присоединения артериальной гипертензии и ХПН, почти полное отсутствие гематурии, хороший эффект от преднизолона [20]), дают основание диагностировать липоидный нефроз только в 12 случаях из 67 (21%).

У 48 больных второй группы гломерулонефрит начался в тяжелой форме с наличием нефротического синдрома, гематурии и артериальной гипертензии. Лишь у 6 больных с этой формой удалось добиться стойкой ремиссии через 2–4 года. У 15 детей гломерулонефрит закончился летально в сроки от 3 нед до 4 лет.

Анализ прогностической значимости основных клинических проявлений гломерулонефрита в первые дни заболевания и затем к концу 2-, 4-й недели и после 1-го месяца течения нефрита у детей второй группы позволил говорить о ведущей роли двух симптомов: повышение артериального давления с последующим сохранением гипертензии и снижение величины скорости клубочковой фильтрации.

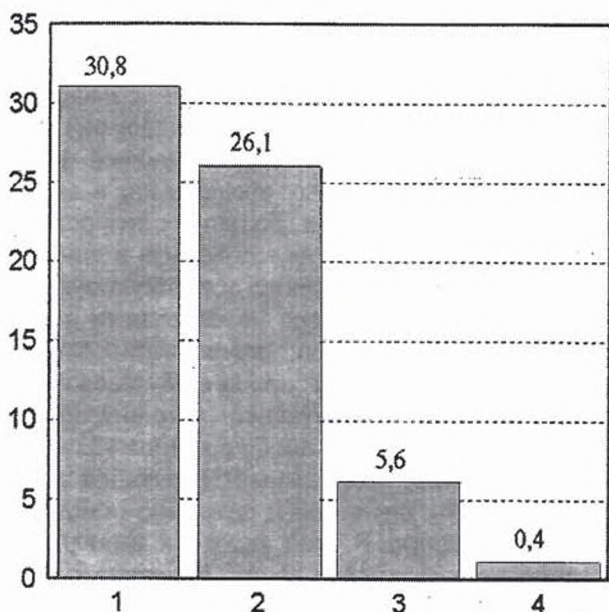
Изучение динамики артериальной гипертензии показало, что если этот симптом сохраняется в течение 2 нед, то с высокой степенью достоверности он фиксируется до конца 1-го месяца.

Существует также достоверная связь между артериальной гипертензией в первые 2 и 4 нед и низкой скоростью клубочковой фильтрации в первые 4 нед гломерулонефрита (соответственно, $\chi^2=43$ и 61 ; $p=0,001$).

Вероятность возникновения почечной недостаточности значительно возрастает у больных, у которых имеется гипертония. Так, из 113 больных с изолированным мочевым синдромом или нефротической формой ХГН с острым нефритом в анамнезе почечная недостаточность имела место только у 4 (3,5%), а при наличии гипертонии — у 44 из 160 (27,5%), т. е. в 7 раз чаще.

Степень активности гломерулонефрита в первые два года влияет на хронизацию заболевания (рисунок). Совокупность больных, катамнез которых прослежен в течение 5 лет, принята за 100%. Как видно, чем большее число детей находилось в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии к концу 2-го года, тем меньшее число обострений отмечено у них в следующие 3 года.

Прогностическое значение в отношении хронизации почечного процесса имеет присоединение ТИК, особенно у детей в пре- и пубертатный период. Клиническим эквивалентом ТИК является прогрессирующее снижение оптической плотности мочи и лейкоцитурия; при функциональном исследовании почек — сни-



Зависимость числа активных эпизодов за 3–5 лет хронического гломерулонефрита от частоты наступления ночной ремиссии к концу 2-го года.

По оси абсцисс — число активных эпизодов в период с 3-го по 5-й годы ХГН; по оси ординат — процент детей от всех наблюдавшихся в течение 5 лет (и принятых за 100%), у которых к концу 2-го года констатирована полная клинико-лабораторная ремиссия.

жение экскреции водородных ионов и аммония, а также максимального гидруреза; при УЗИ — наличие гипертрофированных почечных пирамид; снижение функции осмотического концентрирования [9, 14, 15].

Проведенная комплексная оценка иммунологических показателей, клинико-иммунологические сопоставления у 60 больных гломерулонефритом в возрасте от 1,5 до 15 лет (35 — с острым, 25 — с хроническим) позволила выявить критерии для оценки характера течения болезни при различных клинических вариантах (нефротическом или нефритическом синдромах).

У больных с острым гломерулонефритом (ОГН) имеют место сходные сдвиги по ряду иммунологических показателей: снижение Т-лимфоцитов и ТФЧ-лимфоцитов, повышение уровня М-РОК ($9,72 \pm 1,42$ и $7,03 \pm 1,21$, соответственно), снижение активности К-клеток ($33,82 \pm 1,61$ и $29,54 \pm 1,42$), отклонение всех показателей миграционного теста. Вместе с тем, у больных с нефротическим и нефритическим синдромами ОГН отмечены различия по некоторым иммунологическим показателям. Так, в группе больных с нефротическим синдромом, по сравнению с группой больных с нефритическим синдромом, выявлено резкое угнетение нестимулированного фагоцитоза по НСТ-тесту ($1,32 \pm 0,20$ против $3,84 \pm 0,22$) и существенное повышение уровня лимфоцитотоксинов (ЛЦ) в сыворотке ($24,51 \pm 0,62$ против $15,53 \pm 1,11$) при

близких к нормальным показателях ЦИК и R-белка. В подгруппе детей до 5 лет с нефротическим синдромом отмечено угнетение ТФЧ-лимфоцитов ($6,17 \pm 1,89$), чего не наблюдалось в аналогичной возрастной группе больных с нефритическим синдромом ($22,0 \pm 6,00$). У больных с нефритическим синдромом выше был уровень ЦИК ($0,050 \pm 0,01$ против $0,040 \pm 0,004$ в группе больных с нефротическим синдромом) и R-белка ($8,82 \pm 0,72$ против $6,0 \pm 0,80$), а также показатель ответа фагоцитов на иммунные комплексы ($15,55 \pm 2,53$ и $10,92 \pm 3,11$). При повторном обследовании в динамике отмечено сохранение отклонений по большинству иммунологических показателей в периоде неполной клинико-лабораторной ремиссии в обеих группах больных, при этом значения показателей гуморальных иммунологических реакций оставались более высокими у больных с нефритическим синдромом.

Таким образом, сравнение иммунологических характеристик больных с разными клиническими формами острого гломерулонефрита позволило выделить наиболее информативные диагностические показатели: уровень ЦИК, R-белка и ЛЦ в сыворотке, показатели фагоцитоза, нестимулированного и стимулированного иммунными комплексами.

Для определения прогностической значимости каждого из исследуемых показателей было проведено сопоставление иммунологических характеристик больных с ОГН с разными вариантами течения заболевания. Выявлено, что в активную стадию у больных с наиболее благоприятным (острым циклическим) течением заболевания в сравнении с больными с затяжным и рецидивирующим течением отсутствовали высокие значения ЛЦ в сыворотках ($8,22 \pm 1,56$ против $23,30 \pm 2,45$ и $27,84 \pm 2,99$, соответственно). Наряду с этим больные с циклическим течением гломерулонефрита отличались от больных с затяжным течением более высоким уровнем ЦИК ($0,053 \pm 0,004$ против $0,036 \pm 0,005$), а от больных с рецидивирующим течением — менее существенным угнетением ТФЧ-лимфоцитов ($0,41 \pm 0,07$ против $0,16 \pm 0,03$) и менее выраженным повышением М-РОК ($9,25 \pm 1,68$ против $14,50 \pm 3,07$).

При повторном обследовании в группе больных с циклическим течением уровень ЛЦ в сыворотке возрастал до $15,56 \pm 2,01$, что все же существенно ниже, чем в группе больных с рецидивирующим течением ($24,9 \pm 3,21$). Кроме того, эти две группы больных отличались по уровню М-РОК ($9,42 \pm 0,32$ — в группе с циклическим течением и $6,72 \pm 0,25$ — в группе с рецидивирующим течением) и показателю активности К-клеток ($55,6 \pm 3,15$ и $33,35 \pm 1,75$, соот-

ветственно). Больные с затяжным течением при повторном обследовании практически не отличались от больных с циклическим течением заболевания.

Уже в первые 2–4 нед ОГН по результатам исследований, проводимых сотрудниками нашей кафедры, можно выделить 2 группы больных, четко различающихся по дальнейшему характеру течения. Доброкачественное циклическое течение ОГН с высокой вероятностью достижения полной клинико-лабораторной ремиссии иммунологически соответствует быстрому исчезновению из циркуляции полисахаридного антигена стрептококка или «понижающейся антигенной кривой», что предполагает низкую активность микробного очага и малую интенсивность антигенной стимуляции в случаях, если стрептококк выступает как основной этиологический агент. У детей с благоприятным течением нефрита отмечается умеренное изменение активности иммунных реакций: достаточно быстрое восстановление базальной активности фагоцитоза по НСТ-тесту в сочетании с тенденцией к нормализации численности Т-клеток, из супрессорной популяции (ТФЧ-клеток) и миграционной активности лимфоцитов (по РТМЛ), восстановление антителозависимой киллерной активности при сохранении высокого содержания R-белка, очевидно способствующего нейтрализации лимфоцитотоксинов. Кроме того, у детей с высокой вероятностью ремиссии ГН к концу 2-го года в острую стадию выявлена более активная реакция бласттрансформации лимфоцитов на ФГА. Таким образом, вероятность наступления клинико-лабораторной ремиссии к концу 2-го года у этой группы пациентов иммунологически обусловлена достаточно активной и сбалансированной реакцией всех основных звеньев иммунной системы на кратковременную и умеренную антигенную стимуляцию.

У больных с затяжным течением ГН с тенденцией к хронизации чаще и длительнее фиксировались высокий и очень высокий титры стрептококкового антигена (сохраняющиеся на 2-м месяце заболевания), отмечались повышающаяся и волнообразная «антигенные кривые» в сочетании с динамикой титров АСЛ-О в виде «высокой стационарной», «волнообразной» и «восходящей» формами кривых, отсутствие сдвигов по ряду клеточных показателей (численность Т-клеток и ТФЧ-клеток, показателей миграции лейкоцитов, низкой активностью К-клеток). У больных с затяжным течением ГН с тенденцией к хронизации отмечались невысокий резерв фагоцитарной активности по НСТ-тесту, значительное повышение лимфоцитотоксичности в сочетании с высоким титром ЦИК. Это свидетельствует о более глубоком дисбалансе им-

мунной системы с дефицитом клеточного звена, что и обуславливает хронизацию ГН.

У 60 больных с ОГН (40 детей — с нефритическим, 20 — с нефротическим синдромом) проведены исследования осморегулирующей функции почек. Всех больных обследовали в активный период заболевания, больные с нефротическим синдромом ОГН обследованы и в динамике через 4–6 мес. Изучение осморегулирующей функции почек проведено на основании исследования реакции почки на индуцированные сдвиги водного баланса: проба с 18-часовой депривацией, характеризующей концентрационную функцию почек, и проба с водной (22 мг/кг массы тела) нагрузкой, характеризующей водовыделительную функцию и функцию осмотического разведения. В этих условиях выявлялись резервные возможности почек. В активную фазу ОГН, как при нефротическом синдроме, так и при нефритическом на высоте водной депривации достигается достоверно меньшая осмолярность мочи, чем в контроле, что приводит к снижению концентрационного индекса осмотически активных веществ. При этом оказывается достоверно сниженной реабсорбция осмотически свободной воды, косвенно отражающая недостаточную проницаемость собирательных трубок для воды и относительно пониженную осмолярность интерстиция глубоких слоев мозгового вещества почки. Однако механизмы внутрипочечного транспорта осмотически активных веществ, приводящие к этим сдвигам, несколько различаются в зависимости от клинической формы ОГН. При НС в условиях водной депривации в организме происходит относительная задержка калия, о чем свидетельствует замедление скорости выведения этого электролита, снижение его фракционной экскреции, значительное уменьшение калия в моче. Максимальная осмолярность мочи при индуцированной дегидратации достигается преимущественно за счет выведения натрия, доля которого в общей осмолярности мочи увеличена, в среднем, на 37,5% против нормы при достоверном увеличении экскретируемой функции натрия на 33,3%, по сравнению с контрольной группой здоровых детей. О преимущественном выведении натрия и относительной задержке калия при НС в условиях водной депривации говорит и увеличение отношения Na/K в моче. Вероятно, происходит усиление реабсорбции калия, что может иметь компенсаторное значение: в условиях водной депривации почки, будучи неспособными к адекватным ответам на нагрузку (задержке натрия и воды), компенсируют свой дефект задержкой калия для поддержания изосмии крови.

У больных с ОГН с НС проба с водной депривацией выявляет более значительные нару-

шения осморегуляции, о чем говорит статистически значимая гиперосмолярность плазмы и небольшое, но достоверное увеличение концентрации калия в крови. В этой группе больных весьма существенно снижение концентрации креатинина и мочевины в моче. Доля мочевины в общей осмолярности мочи имеет тенденцию к снижению, не достигая, однако, статистически значимого порога. Вклад калия и натрия в общую осмолярность мочи примерно одинаков: экскретируемые фракции обоих электролитов превышают соответствующие величины на 34% и 33,3%. Таким образом, отличие в экскреции осмотически активных веществ в обеих группах проявляется различным участием дистального отдела нефрона в формировании соотношения воды и осмотически активных веществ в моче. Более детальное представление об этих различиях дают результаты оценки собственно выделительной функции почек. В активную фазу нефритической формы ОГН на фоне индуцированной гипергидратации почкам не удается достигнуть достаточного разведения, на что указывает значительно более высокая минимальная осмолярность мочи, чем в контрольной группе, а также по сравнению с НС значимо снижен минутный диурез, увеличен концентрационный индекс осмотически активных веществ и снижен клиренс осмотически свободной воды, что позволяет говорить о снижении эффективности водовыделительной функции почек и косвенно судить о снижении реабсорбции натрия в восходящем колоне петли Генле. Как компенсаторную реакцию у этих больных можно расценивать весьма значительное увеличение дистальной экскреции осмотически активных веществ преимущественно за счет натрия.

Из 40 детей с нефритическим синдромом ОГН 12 больным проведена проба с индуцированной гидратацией в динамике через 4–6 мес от начала заболевания. По данным клинико-лабораторного обследования, 6 из них находились в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии. В этой подгруппе состав плазмы и мочи в обоих режимах гидратации не отличался от нормы, полностью восстанавливались показатели концентрационной функции при водной депривации и функции разведения при водной нагрузке, а также показатели транспорта осмотически активных веществ в обоих режимах. Дальнейшие наблюдения за больными этой подгруппы в течение 3–7 лет позволяют говорить о полной и стойкой клинико-лабораторной ремиссии у всех шестерых детей, практически равноценной выздоровлению. Дети второй подгруппы (6 человек) были госпитализированы в клинику по поводу увеличения мочевого осадка после перенесенной ОРВИ. В 1-ю неде-

лю пребывания в стационаре у всех отмечены признаки интоксикации: слабость — у 4, бледность — у 3, головная боль — у 2, плохой аппетит — у 3, однократная рвота — у 2, боли в животе — у 3 и в пояснице — у 1. Отеков не наблюдалось ни у кого. У 3 больных однократно зафиксирован подъем систолического артериального давления на 10–15 мм рт. ст. выше нормы, снижение гемоглобина в крови — до $110,8 \pm 15,1$ г/л, плазменный уровень общего белка ($63,7 \pm 4,9$ г/л), холестерина ($5,5 \pm 0,9$ ммоль/л), мочевины ($4,3 \pm 0,6$ ммоль/л). Скорость клубочковой фильтрации у одного ребенка составляла 60 мл/мин, у остальных — $98,2 \pm 3,5$ мл/мин. По данным исследования мочи, обнаружены умеренные признаки активности ГН: суточная потеря белка — 0,87–0,28 г, гематурия — 69,5–68,2 эритроцитов в поле зрения и $15\text{--}35 \cdot 10^6$ /л — по пробе Нечипоренко, лейкоцитурия — 13,5–5,1 клеток в поле зрения и $5\text{--}15 \cdot 10^6$ /л — по пробе Нечипоренко. Совокупность клинико-лабораторных данных позволила говорить о наличии ТИК, который явился основным фактором хронизации ГН у больных этой подгруппы.

Анализ показателей транспорта калия, натрия, мочевины и осмотически активных веществ у них не выявил существенных отличий от показателей контрольной группы. Существенные изменения выявлены при анализе показателей, характеризующих концентрационную функцию почек. Так, максимальная осмотическая концентрация мочи достигала лишь $823,5 \pm 86,14$ мосм/кг H_2O (83,8% от нормы), что в сочетании со снижением минутного диуреза определило снижение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды до $0,44 \pm 0,061$ мл/мин ($p < 0,01$), это более чем в 1,5 раза ниже контрольных данных. Одновременно выявлено и снижение концентрационного индекса до $2,8 \pm 0,29$ ($p < 0,01$), характеризующего снижение продольного кортикомедуллярного концентрационного градиента и клиренса осмотически активных веществ ($0,71 \pm 0,074$ мл/мин, $p < 0,05$). В условиях водной нагрузки у больных с ОГН с ТИК происходит снижение общей осмотической концентрации крови на 3,8 мосм/кг H_2O и некоторые изменения ионного состава: у них выше концентрация калия и натрия. В совокупности эта особенность отразилась и на статистически достоверном повышении общей концентрации осмотически активных веществ в крови ($278,0 \pm 2,86$ мосм/кг H_2O ; $p < 0,05$). Вероятно, последнее обстоятельство вызывает компенсаторное увеличение концентрации натрия в моче, а также отчетливое увеличение так называемой фракционной или понефронной экскреции натрия. При этом несмот-

ря на то, что скорость выведения мочевины ($0,20 \pm 0,032$ ммоль/мин) была ниже, чем в контрольной группе, фракционная экскреция осмотически активных веществ в целом достоверно выше ($2,9 \pm 0,51\%$; $p < 0,05$). Оценка топики изменения транспорта осмотически активных веществ, доступная в условиях водного диуреза, выявила достоверное повышение фракционной дистальной экскреции натрия ($12,7 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$) и осмотически активных веществ в целом ($33,9 \pm 2,44\%$) при том, что проксимальная фракционная экскреция осмотически активных веществ ($3,3 \pm 1,11\%$) сопоставима с величиной для контрольной группы. Однако указанная особенность, проявляющаяся усилением дистального транспорта осмотически активных веществ, и прежде всего натрия, определила и дефект осмотического разведения, проявившийся в увеличении осмотической концентрации мочи и собственно водовыделительной функции почек: клиренс осмотически свободной воды был достоверно снижен ($4,1 \pm 0,39$ мл/мин; $p < 0,05$). При этом показатель, косвенно характеризующий участие почки в волюморегуляции (клиренс безнатриевой воды) был не изменен ($5,6 \pm 1,80$ мл/мин). По сравнению с контрольной группой, показатели минутного диуреза были снижены, а концентрационный индекс, наоборот, — повышен. Клиренс осмотически активных веществ соответствовал данным, полученным в группе здоровых детей. В целом указанные особенности могут свидетельствовать о нарушении процессов канальцевого транспорта осмотически активных веществ, прежде всего в дистальной части нефрона.

Таким образом, наличие у детей при проведении функциональных нагрузочных проб указанных проявлений тубулярной дисфункции позволяет диагностировать тубулоинтерстициальные изменения. При этом изменение функционирования канальцевого аппарата как последствия отека интерстиция, наблюдаемого при наличии развернутого нефритического синдрома, и последующий склероз стромы определяют нарушение массообмена, выявляемого в виде нарушения концентрационной функции и функции осмотического разведения. Надо отметить, что в группе больных с ТИК, обследованных в обычном режиме гидратации, достоверных отклонений парциальных функций почек не выявлено.

Взаимосвязь парциальных функций почек и величины протеинурии при всех формах ГН носит однонаправленный характер.

Величина протеинурии находится в достоверно отрицательной корреляции с величиной клиренса осмотически свободной воды, с величиной проксимальной экскреции осмотически

активных веществ, что может явиться косвенным подтверждением концепции, выдвинутой В.Я.Плоткиным о роли пиноцитоза белка в проксимальных канальцах почки в хронизации процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ характера течения гломерулонефрита у заболевших детей в 1950–1970 гг. и 1980–1990 гг., по данным проспективного наблюдения от 3–5 до 15–20 лет, подтвердил учащение за последние десятилетия латентных и хронических форм заболевания, более раннее снижение почечных функций и развития ХПН. Несмотря на выявленные общие закономерности изменений в разные сроки от начала гломерулонефрита, его активности и дальнейшего течения, довольно большие различия изученных параметров существуют в зависимости от ведущего синдрома, особенно длительности гипертензии и нефротического синдрома, присоединения тубулоинтерстициального компонента, функциональных нарушений почек. Все это указывает на значимость влияния клинической формы гломерулонефрита на исход заболевания.

Наличие артериальной гипертензии и низкой скорости клубочковой фильтрации к концу 2–3-й недели влияет на исход гломерулонефрита к концу 2-го года от начала заболевания. Ведущими клиническими проявлениями, определяющими прогноз гломерулонефрита, являются симптомы 1-го месяца болезни и степень ее активности в первые 2 года. Клинические проявления следует признать ведущими при определении характера течения и прогноза острого гломерулонефрита у детей.

Течение хронического гломерулонефрита зависит также от возраста, в котором возникло заболевание. Чем в более старшем возрасте развивается гломерулонефрит, тем более неблагоприятно течение, короче латентный период, раньше появляются стойкая гипертензия и хроническая почечная недостаточность. Обращает внимание неблагоприятное течение гломерулонефрита при начале его у подростков 14–16 лет. Отмеченные возрастные особенности гломерулонефрита могут иметь значение для объяснения характера течения и прогнозирования заболевания.

Течение гломерулонефрита с благоприятным исходом можно прогнозировать при быстром исчезновении из циркуляции полисахаридного антигена стрептококка или так называемой «понижающейся кривой» стрептококкового антигена, при достаточно быстром восстановлении базальной активности фагоцитоза по НСТ-тесту в сочетании с тенденцией к норма-

лизации Т-клеток, ТФЧ-клеток и РТМЛ, при восстановлении активности К-клеток при сохранении высокого содержания R-белка. При тенденции к хронизации характерны высокие титры стрептококкового антигена на 2-м месяце от начала гломерулонефрита, волнообразные или восходящие антигенные кривые в сочетании с высокими титрами АСЛ-О, дефицит клеточного звена иммунитета, низкая активность К-клеток, невысокий резерв фагоцитарной активности по НСТ-тесту, значительная лимфоцитотоксичность в сочетании с высоким титром ЦИК сыворотки крови.

Оценка осморегулирующей функции почек по функциональным нагрузочным тестам с водной депривацией и водной нагрузкой позволяет уточнить внутривисцеральные механизмы регуляции по поддержанию осмотического гомеостаза при гломерулонефрите у детей, судить о прогнозе заболевания. Степень выраженности нефротического синдрома, уровень протеинурии односторонне сказываются на состоянии осморегулирующей функции почек как при остром гломерулонефрите, так и при хроническом, уменьшая резервные возможности почек по поддержанию водно-электролитного гомеостаза. Использование нагрузочных проб с водной депривацией и водной нагрузкой при динамических исследованиях (через 4–6 мес от начала заболевания) позволяет выявить ранние нарушения в развитии тубулоинтерстициального компонента гломерулонефрита. Исследование функции почек в условиях индуцированных сдвигов позволяет более точно установить начальные канальцевые дисфункции, свойственные разным клиническим формам и синдромам острого и хронического гломерулонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что в оценке характера течения гломерулонефрита и его исхода у детей большое значение имеют клиническая форма заболевания, возраст, в котором развилось заболевание, нефротический синдром и присоединение тубулоинтерстициального компонента, почечные дисфункции. Артериальная гипертензия — прогностически самый значимый клинический симптом. У больных с хроническими очагами инфекции, высоким инфекционным индексом и аллергией в анамнезе существенное значение в развитии гломерулонефрита и характере течения имеют реакции гиперчувствительности замедленного типа. Сенсибилизация к почечному антигену способствует хронизации процесса. В развитии гломерулонефрита у детей имеют значение лимфоцитотоксичность сыворотки, К-клетка и R-белок. Отсутствие повышения

лимфоцитотоксичности сыворотки крови прогнозирует в 100% случаев благоприятное циклическое течение нефрита, повышенный уровень лимфоцитотоксинов — рецидивирующее течение с исходом в хроническое в случаях высокого уровня лимфоцитотоксинов в сочетании с повышением М-РОК.

Сравнительный анализ характера течения в двух группах больных показал, что эволюция гломерулонефрита за последние годы произошла в сторону латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций.

Учитывая гипореактивность Т-системы иммунитета и системы фагоцитоза, наличие сенсибилизации к почечному антигену у больных нефритом, значение этих сдвигов в хронизации патологического процесса, целесообразно включение в комплекс лечебных мероприятий и иммунокорректирующих препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артемова А.Г., Иоффе В.И., Рындина А.М. К изучению феномена торможения миграции лейкоцитов у больных хроническим тонзиллитом в стадии обострения // Журн. ушн., нос., горл. болезней.—1974.—№ 1.—С. 79–83.
2. Белокрылов Г.А., Суровцева А.П. Антилимфоцитарные антитела при различных болезнях человека как фактор снижения функциональной активности Т-супрессоров // Бюл. эксперим. биол.—1986.—№ 6.—С. 730–733.
3. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Применение реакции восстановления нитросинего тетразолия для оценки функционального состояния нейтрофилов человека // Казанск. мед. журн.—1977.—№ 5.—С. 99–100.
4. Железникова Г.Ф., Гнилевская З.У. Метод определения антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов человека // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 33–35.
5. Игнатова М.С., Вальтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Изд. 2-е.—Л.: Медицина, 1989.—С. 205–214.
6. Коровина Н.А., Гаврюшева Л.П., Шашинке М. Гломерулонефрит у детей.—М.: Медицина, 1990.—255 с.
7. Косицкая Л.С., Софронов Б.Н. Новый простой способ определения циркулирующих иммунных комплексов // Иммунология.—1986.—№ 4.—С. 64.
8. Маркова И.В., Нежинцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей: Руководство для врачей.—СПб.: Сотис, 1994.—С. 145–182.
9. Марцулевич О.И. Нагрузочная проба с фуросемидом в сочетании с ультразвуковым исследованием почек при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1997.—22 с.
10. Наумова В.И., Ситникова В.П. Гломерулонефрит // Болезни почек в детском возрасте.—М.: Медицина, 1976.—С. 148–189.
11. Наумова В.И., Иванов В.Г., Имминов М.И. HBs-вирусная инфекция у детей с гломерулонефритом // Тезисы докл. IV Пленума Союзной проблемной комиссии по нефрологии «Этиология нефропатий».—Тбилиси, 1987.—С. 19.
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.—СПб.: Сотис, 1997.—С. 292–331.

13. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калиничева Е.О. Болезни органов мочевой системы // Подростковая медицина.—СПб.: Специальная литература, 1999.—С. 356.
14. Сергеева К.М. Факторы риска и хронизации гломерулонефрита у детей // Сб. трудов IV ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 81–90.
15. Сергеева К.М. Критерии диагностики клинических форм гломерулонефрита у детей // Сб. трудов V ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.—СПб.: ТНА, 1997.—С. 88–93.
16. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек.—М.: Медицина, 1983.—175 с.
17. Яковлева Н.И., Бартова Л.М., Елистратова И.А., Кульберг А.Я. Определение содержания естественных антигенов и R-белков при инфекционной патологии у беременных // Иммунология.—1986.—№ 5.—С. 39–41.
18. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // Scand. J. Clin. Lab. Invest (Suppl.).—1968.—Vol. 97.—P. 77–82.
19. Jondal M.H., Holm Y., Wigrell H. Surface markers on human T and B lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheepblood cells // J. Exp. Med.—1972.—Vol. 136, № 2.—P. 207–215.
20. Kuigten R., Donckerwolke R., Tiddens H.A. Die Behandlung des nephrotischen syndrom im Kindesalter // Kinderarztl. Praxis.—1976.—Vol. 44, № 2.—P. 81–87.
21. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M. Theophylline modulation of E-rosette formation on indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.—1978.—Vol. 33, № 3.—P. 503–513.
22. Neiderhuber J.E., Moller E. Antigenic markers on mouse lymphoid cells: the presence of MBLA on antibody forming cells and antigen binding cells // Cell. Immunol.—1972.—Vol. 3, № 4.—P. 555–568.
23. Park B., Fikrig S.M., Smithwick E.M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils // Lancet.—1968.—Vol. 2, № 7.—P. 532–534.
24. Sthapopoulos G., Elliott E.V. Formation of mouse on sheep red blood cell rosettes by lymphocytes from normal and leukaemic individuals // Lancet.—1974.—Vol. 1, № 7858.—P. 600–601.

Поступила в редакцию 06.09.99 г.