© К.М.Сергеева, 1997 г.
УДК 616. 611-002-036-053. 2 /. 5

К.М.Сергеева

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

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

Ключевые слова: гломерулонефрит, возрастные особенности, факторы прогрессирования.

Гломерулонефрит относят к мультифакториальным полигенно наследуемым заболеваниям [3]. Однако в литературе недостаточно отражены взаимосвязи эндогенных и экзогенных факторов у детей, больных гломерулонефритом. Недостаточно обращено внимание на роль факторов в прогрессировании почечного процесса. Указанным вопросам значительно больше уделяют внимания терапевты-нефрологи. Так, в одной из опубликованных работ М.Я.Ратнер, В.И.Шумаков [7] указывают, что в настоящее время в качестве факторов прогрессирования хронических нефропатий рассматриваются: неконтролируемая артериальная гипертензия; уменьшение массы действующих нефронов более чем на 50%, гиперлипидемия; образование фибрина в клубочковых капиллярах; персистирование нефротического синдрома.

В связи с учащением хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей и необходимостью предотвращения хронической почечной недостаточности (ХПН) оценка характера течения и прогноза гломерулонефрита приобрела особую актуальность.

В нашей клинике проведены проспективные наблюдения на протяжении от 3-5 до 15-20 лет за детьми, перенесшими острый гломерулонефрит. Исходно анализу подвергнуты клинико-лабораторные данные и функциональное состояние почек на ранних сроках заболевания и пребывания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. У 26% больных уже на ранних сроках наблюдения было констатировано затяжное течение, а в дальнейшем у 16 из 20 больных констатирован ХГН.

В табл. 1 представлены данные об особенностях течения ХГН, начавшегося в разном детском возрасте.

Таблица 1

Особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте

Возраст, в котором начался нефрит (в годах)	Длительность изолированного мочевого синдрома (в годах)	Срок появления гипертонии (в годах)	Наступление смерти
До 6	5, 9		
7 - 9	13, 9, 7		
10 - 12	14, 11, 4, 3, 5		
13 лет и старше	14, 5	5, 9, 11	2

Как видно из табл. 1, у большинства больных на протяжении длительного времени имелись изменения в виде изолированного мочевого синдрома. Это свидетельствует об относительно благоприятном течении ХГН, начавшегося в детском возрасте. Однако при начале заболевания ГН в 13-летнем возрасте и старше через короткий срок появилась гипертензия и у 2 больных наступил неблагоприятный исход.

В табл. 2 представлено среднее время появления гипертонии и почечной недостаточности у больных хроническим нефритом, заболевших в различные возрастные периоды детства.

Как видно из материалов табл. 2, гипертония и почечная недостаточность быстрее появляются у больных, у которых процесс наблюдался в

Таблица 2

Время появления гипертонии и почечной недостаточности у больных ХГН

Возраст при начале заболевания (в годах)	Число больных	Среднее время появления гипертонии (в годах)	Число больных	Среднее время появления почечной недостаточности (в годах)
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

возрасте 12-13 лет и особенно 14-16 лет. Чем меньше возраст, в котором началось заболевание, тем больше срок до момента появления стойкой гипертонии и почечной недостаточности от начала болезни. Исключение составляют случаи заболевания нефритом в возрасте 14-16 лет, когда сравнительно рано появляются гипертония и почечная недостаточность.

По данным проведенного анализа о влиянии наследственности на течение и прогноз ГН, артериальная гипертензия (АГ) чаще развивается у пробанда при наличии семейной отягощенности по патологии органов мочевой и сердечно-сосудистой систем.

По результатам исследования аспиранта нашей кафедры А.С.Тынныбекова [12] при АГ у больных острым гломерулонефритом (ОГН) как в условиях водной депривации, так и при водной нагрузке усилено выведение натрия: достоверно увеличена концентрация натрия в моче, клиренс, экскретируемая фракция и дистальная фракционная экскреция натрия. У детей ХГН артериальная гипертензия сопровождается уменьшением выведения натрия в ответ на водную депривацию и нагрузку, что, очевидно, является результатом более существенных морфологических изменений в нефроне, обуславливающих ретенцию натрия. Таким образом, АГ при остром и хроническом ГН отражается на состоянии осморегулирующей функции почек преимущественно изменением внутрипочечного транспорта натрия: уменьшением его при ОГН и усилением при ХГН. Выявленная динамика в целом соответствует стадиям изменений эндокринной системы почек, описанным В.В.Серовым и М.А.Пальцевым [9]. Подъем артериального давления у большинства больных ОГН соответствует стадии инициальной гиперфункции, а стойкая гипертензия при ХГН - стадии дискоординации функции. Вероятно, проявление нейроэндокринной дисгармонии в подростковом возрасте, активация гормонов мозгового слоя надпочечников, а также глюко- и минералокортикоидов с усилением симпатических влияний играет не последнюю роль в более раннем и стойком развитии гипертензии при гломерулонефрите, что в конечном итоге определяет и прогноз.

По результатам проспективного наблюдения от 2 до 8 лет за 300 больными гломерулонефритом в возрасте от 2 до 15 лет докторантом кафедры Н.Н. Смирновой [10] определяющими для прогноза ГН являются клинические проявления заболевания, начиная с 3-4-й недели от его начала, а также степень активности ГН в первые 2 года. Наличие артериальной гипертензии и низкой скорости клубочковой фильтрации к концу 2-й недели достоверно влияют на исход ГН к концу 2-го года. Макрогематурия приобретает связь с исходом ОГН к концу 2-го года только в том случае, если сохраняется более 1 мес и только в комбинации с АГ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Не удалось выявить достоверных связей между длительностью существования отеков и прогнозом ГН к концу 2, 5-го и 8-го года. При сопоставлении частоты обострений заболевания в первые 2 года с последующим течением ХГН установлена связь между числом активных эпизодов за этот период и вероятностью ремиссии к концу 5-го года.

Ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз наличие у больного нефротического синдрома (НС) и степень выраженности протеинурии в острый период ГН. При наличии протеинурии более 3,3 г/л в острый период заболевания у больных по результатам проспективного наблюдения в 34% констатировано хроническое течение, при протеинурии менее 3,3 г/л - только в 4%. У части пациентов с НС в первые недели отмечалась очень низкая реабсорбция фосфора (ниже 80%), у них в дальнейшем развивались признаки поражения тубуло-интерстициальных структур [10]. Ранние нарушения в развитии тубуло-интерстициального компонента (ТИК) позволяет выявить использование нагрузочных проб с водной депривацией и с последующей водной нагрузкой. При динамических исследованиях (через 4-6 мес от начала заболевания) у больных детей в таких случаях выявляются существенные изменения при анализе показателей, характеризующих концентрационную функцию почек: снижение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды, снижение концентрационного индекса, характеризующего снижение продольного кортико-медуллярного концентрационного градиента и клиренса осмотически активных веществ [12]. Таким образом, нагрузочные пробы позволяют уточнить внутрипочечные механизмы регуляции по поддержанию осмотического гомеостаза при ГН у детей, судить о прогнозе заболевания.

Поскольку ГН связан с иммунопатологическими реакциями, а триггерную роль в детском возрасте часто играет стрептококк, оценена длительность циркуляции стрептококкового антигена, содержание антистрептолизина (АСЛ) и антистрептокиназы (АСК) в сыворотке крови в динамике болезни. Больные, у которых стрептококковый антиген не удалось обнаружить в первые 10 дней, в 2 раза реже при проспективном наблюдении имели затяжное течение, тогда как среди 55% пациентов, у которых в первые 10 дней был обнаружен в крови стрептококковый антиген, заболевание в даль-

нейшем приняло затяжной характер. Аналогичные различия отмечались и при изучении содержания стрептококкового антигена на III-VI декадах заболевания (соответственно 59% и 33%). При содержании в 1-2-й декадах АСЛ > 750 ед/мл дали затяжное течение 75% больных, в 3-4-й декадах - 53%, тогда как при АСЛ < 750 соответственно на тех сроках - 23% и 20%. В первые две декады заболевания высокие титры АСК (> 400 ед/мл) в сыворотках крови больных с затяжным течением определялись в 30% против 11% с острым течением, в 3-6 декадах высокие титры АСК имелись почти в 3 раза чаще (24%), чем в сыворотках пациентов с острым течением (8,8%).

На роль постоянного поступления антигена, а также значимость персистирования вирусной инфекции в формировании прогностически более неблагоприятных клинических вариантов заболевания указывают ряд авторов как у детей, так и у взрослых [2, 6, 11, 14].

В работах последних лет показано, что в развитии иммуновоспалительных реакций большую роль играют клетки мононуклеарных фагоцитов [5, 11].

По нашим данным, в группе больных с НС по сравнению с больными с нефротическим синдромом выявлено резкое угнетение нестимулированного в тесте нитросиний тетрозолий (НСТ) фагоцитоза (1,32±0,20 против 3,84±0,22) и существенное повышение уровня лимфоцитотоксинов (ЛЦ) в сыворотке крови (24,51±0,62 против 15,53±1,11). У 61% больных НС был снижен уровень Т-лимфоцитов и у 66% - ТФЧ-лимфоцитов. Таким образом, иммунологический "профиль" больных ГН с НС отличался высокими показателями повреждающих факторов (ЛЦ) в сочетании с признаками Т-клеточного иммунодефицита. В этой группе больных выявлена высокая активность К-клеток, активация которых, возможно, свидетельствует о появлении реакции аутоагрессии [4]. Наличие высокого уровня ЛЦ служило четким прогностическим критерием затяжного и рецидивирующего течения ГН с исходом в хронический ГН, а сочетание ЛЦ с высоким содержанием М-РОК в 100% случаев свидетельствовало о хронизации процесса в почках и в 30% о затяжном течении заболевания. Напротив, отсутствие ЛЦ в 100% позволяет прогнозировать благоприятное циклическое течение ГН [13].

Анализ иммунологической характеристики больных ХГН в активную стадию дал результаты во многом сходны с таковыми при ОГН. При различных вариантах течения ХГН выявлены факторы, обуславливающие в определенной мере частоту рецидивов, а значит, и прогноз заболевания. У всех больных ХГН выявлен существенный дефицит клеточных факторов. Если при этом выявлялись также признаки накопления в крови двух гуморальных факторов - ЦИК и ЛЦ, - это предполагало наиболее неблагоприятное часто рецидивирующее течение ХГН. Если клеточный дефицит сопровождался накоплением только ЛЦ, а уровень ЦИК оставался нормальным, то заболевание протекало более благоприятно (с частотой рецидивов не более 1-2 раз в год), но последняя ремиссия у таких больных была короткой (менее 1 года). Если же отсутствовали оба гуморальных фактора, заболевание рецидивировало не чаще 2 раз в год и последняя ремиссия была более 1 года. Это еще раз подтверждает важную патогенетическую роль ЛЦ в прогрессировании патологического процесса в почках и ставит вопрос о разработке методов терапии, направленных на выведение этих патогенных антител. Заслуживает внимания еще одна особенность иммунного статуса больных с короткой предшествующей ремиссией (как при частом рецидивировании, так и рецидивировании до 2 раз в год). У этих больных отмечена высокая или сохранная активность К-клеток в активную стадию заболевания. У 2/3 больных с высокой активностью К-клеток отмечены признаки повышенной чувствительности к почечному антигену. Полученные результаты наших исследований соответствуют литературным данным о возможности участия К-клеток в аутоиммунных процессах [8], играющих важную роль в патогенезе ХГН. Следовательно, определение функции К-клеток может служить диагностическим тестом для решения вопроса о целесообразности проведения иммунодепрессивной терапии.

Прогностическую значимость имеет определение фагоцитоза по НСТ-тесту. При затяжном течении ОГН происходит достоверное снижение в динамике (от первого ко второму месяцу болезни) показателей резерва по НСТ-тесту, стимулированному иммунными комплексами и продигиозаном. Дополнительным подтверждением прогностической значимости НСТ-теста являются высокие коэффициенты обратной парной корреляции между НСТ базальной активностью и исходом ГН к 8-му году больных ХГН (r = - 0,97) и НСТ, стимулированному продигиозаном и числом обострений к 8-му году (r = - 0,992).

На рис. 1 представлены корреляционные связи между иммунологическими показателями и клиническими симптомами заболевания, терапией.

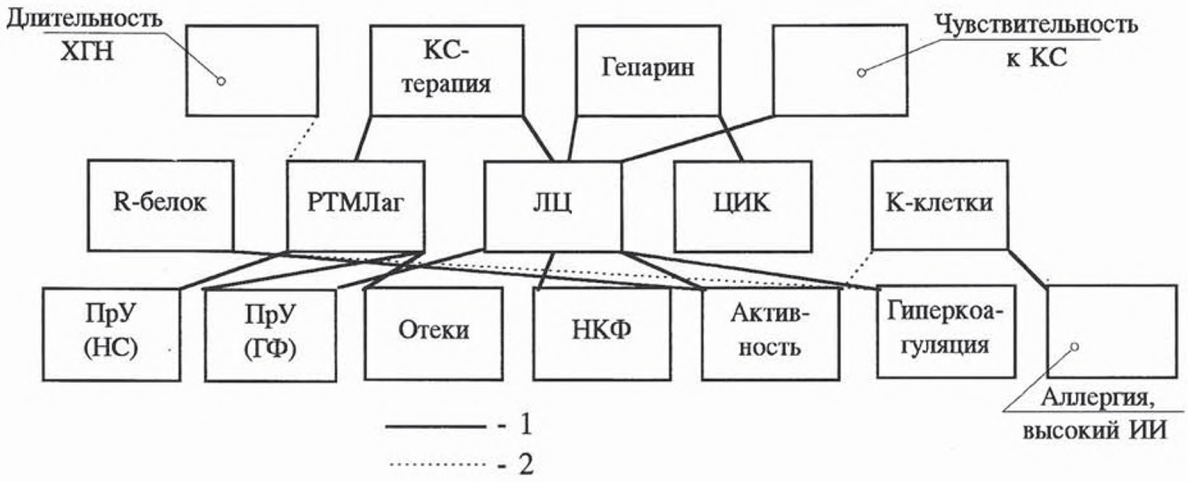

Рис. 1. Корреляционные связи иммунологических показателей больных ГН с клиническими признаками, анамнезом и терапией.
1 - прямая связь; 2 - обратная связь;
РТМЛаг - реакция торможения миграции лейкоцитов, индуцированная антигеном базальной мембраны почек; ПрУ - протеинурия; ГФ - гематурическая форма; НКФ - нарушение клубочковой фильтрации.

Как видно из представленных данных, наиболее сильные корреляционные связи и наибольшее их число отмечены для показателя ЛЦ сыворотки. Высокий уровень ЛЦ коррелировал с выраженностью протеинурии, нарушением клубочковой фильтрации, активностью воспалительного процесса (по лабораторным показателям) и наличием гиперкоагуляции, назначением кортикостероидной терапии и чувствительностью к ней, а также проведением гепаринотерапии. Таким образом, наличие корреляционных связей показателя ЛЦ с ведущими клиническими симптомами, а также частота его повышения у больных с ХГН позволили предположить участие ЛЦ в патогенезе ГН . Это вполне соответствует существующим литературным данным о возможности непосредственного воздействия ЛЦ на почечные структуры [16]. Корреляционные связи с клинической картиной ГН выявлены и для других иммунологических показателей. Так, наличие сенсибилизации к антигену почка коррелирует с выраженностью протеинурии и отеков, с назначением кортикостероидов и гепарина. Повышенная чувствительность к почечному антигену, а также сохранная активность К-клеток коррелировали с указанием в анамнезе больных на наличие хронических очагов инфекции, аллергии, высокого инфекционного индекса. Это позволило рассматривать высокие значения данных иммунологических показателей как свидетельство изменения реактивности организма больных, возможности у них ранней сенсибилизации и аутоагрессии. Показатель уровня R-белка в сыворотке крови прямо коррелировал с лабораторными показателями активности воспаления и наличием гиперкоагуляции, что свидетельствовало об участии рецепторных белков в текущем воспалительном процессе. Уровень ЦИК коррелировал только с необходимостью проведения гепаринотерапии.

Установлены корреляционные связи между отдельными иммунологическими показателями (рис. 2).

Уровень ЛЦ в сыворотке имел прямую корреляцию с активностью К-клеток и обратную с уровнем R-белка. Это позволяет думать о том, что уровень ЛЦ в сыворотке зависит в определенной сте-

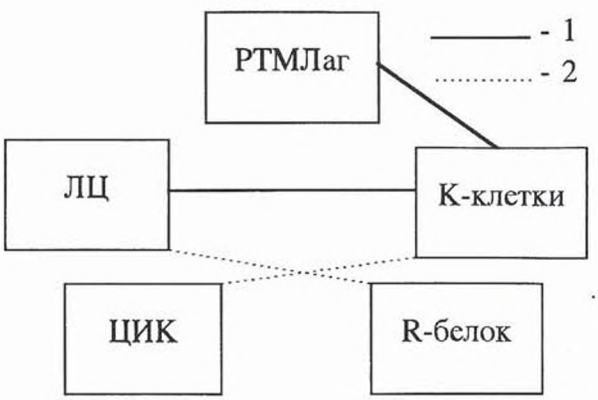

Рис. 2. Корреляционные связи между отдельными иммунологичскими показателями больных ГН.
1- прямая связь;
2- обратная связь.

пени от концентрации R-белка, а также о том, что ЛЦ и К-клетки входят в комплекс факторов, определяющих клеточное повреждение. Повышение этих двух показателей выявлено у больных ХГН с часто рецидивирующим течением, что также указывает на возможность их содружественного патогенетического влияния. Отмечена корреляционная связь между повышенной чувствительностью к почечному антигену и высокой активностью К-клеток. Это доказывает, что сохранение активности К-клеток в ходе текущего воспаления в почках может отражать наличие у больного сенсибилизации и реакций аутоагрессии. Наличие обратной связи между уровнем ЦИК и активностью К-клеток согласуется с данными литературы о возможном снижении функции К-клеток в результате блокады их R-рецепторов циркулирующими ИК. Итак, проведенный корреляционный анализ подтвердил существенную диагностическую и прогностическую значимость ЛЦ, активности К-клеток и уровня R-белка.

По данным И.В. Богдасаровой [1], прогрессирование почечного процесса при ГН у детей сопровождается изменением ренангиографических показателей, повышением включения ^{99m}Tc-фосфатов до 14-17%, резким замедлением фильтрующихся радиофармпрепаратов. Снижение всех параметров ренографических показателей при сохраняющемся венозном застое и снижение фиксации фосфатов в почках характерно для формирования ХПН. Величина наполнения ^{99m}Tc-фосфатов, по данным автора, наиболее достоверный показатель прогнозируемой эффективности патогенетической терапии и исхода ГН [1].

По данным исследований сотрудника кафедры Н.Н. Смирновой [10], фосфолипидный состав плазмы при разных клинических формах ГН меняется однонаправленно в сторону увеличения доли фосфатидилхолина за счет падения фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и фосфатидной кислоты (ФК). Эти изменения минимальны при гематурической форме и изолированном мочевом синдроме. Максимальные изменения сопровождают смешанную форму ХГН и предвещают плохой прогноз с развитием почечной недостаточности. Особое прогностическое значение имеет резкое падение в плазме ФК, а также особая роль увеличения лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в поддержании артериальной гипертензии. При сохранении активности процесса в почках не происходит нормализации состава фосфолипидов плазмы. Это позволяет использовать изученные показатели в качестве дополнительного средства для прогнозирования исхода ГН. Снижение процентного содержания ФЭА в плазме крови характерно для затяжных форм ГН со склонностью к переходу в хроническое течение.

Наши данные показали, что артериальная почечная гипертензия - один из основных факторов, влияющих на содержание фосфолипидов (ФЛ) в плазме. Исследование ФЛ в момент почечной гипертензии (130/70 - 200/130 мм рт.ст.) показало увеличение общего уровня ФЛ, абсолютные и относительные увеличения ЛФХ, абсолютное содержание ФК, при этом доля ФЭА и ФК в общей сумме ФЛ значительно снижена. К тому же пациенты с гематурией и артериальной гипертензией в первые недели нефрита отличались повышенной реабсорбцией фосфора в сочетании с резко увеличенными концентрационными индексами креатинина и мочевины и низким значением клиренса натрия и его экскретируемой фракции. У большинства детей указанной группы ГН приобрел хроническое течение.

Установлены достоверные коэффициенты парных корреляций между ФЛ и транспортными АТФазами при ХГН. Сильные зависимости между АТФаз и минорными фракциями ФЛ (фосфатидилинозитолом, фосфатидилсерином, фосфатидной кислотой), располагающимися во внутреннем слое биомембраны, заставляет предполагать глубокие мембранодестабилизирующие процессы при ХГН.

Особое значение имеет содержание фосфатидной кислоты (ФК) в плазме. Прогрессирующее снижение концентрации ФК отмечено при самой тяжелой - смешанной форме ХГН - и при нарастании почечной недостаточности. Резкое падение доли этой фракции фосфолипидов в плазме происходило незадолго до гибели больных.

Аспирантом нашей кафедры Н.Ф. Шапошниковой [15] по данным кардиоинтервалографии (КИГ) при хронизации ГН в активную стадию выявлялись дезадаптивные состояния: асимпатикотоническая реактивность и гипердиастолическое обеспечение. При ХГН почти у всех пациентов наблюдался срыв регуляторных механизмов.

Резюмируя изложенные выше результаты исследований, можно придти к заключению о необходимости комплексного клинико-лабораторного подхода к прогнозированию исхода гломерулонефрита у детей с учетом возраста, персистенции инфекционного процесса (бактерии и вирусы), клинических типов ГН, наличия тубулоинтерстициального компонента, выраженности и стойкости гипертензии, длительности снижения скорости клубочковой фильтрации и нарушений канальцевых функций, выраженности и типов им-

мунологических реакций, нарушений липидного, белкового, водно-электролитного обмена, состояния клеточных мембран.

Комплексный подход к прогнозированию исхода ГН позволяет оценить его прогрессирование как постепенное снижение резервных возможностей организма для поддержания гомеостаза. По мере длительности и тяжести ГН появляются и усиливаются дисфункции со стороны органов и систем, которые существенно влияют на прогноз и тактику лечения.

Выявление функционального резерва на уровне организма, органа и клеточных мембран имеет большое значение для прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богдасарова И.В. Интегральные клинико-патогенетические принципы выбора терапии, прогнозирование и оценка ее эффективности при гломерулонефрите у детей. - Автореф.дис. ... докт., Киев, 1990. - 42 с.
2. Горчакова Л.Н., Длин В.В., Шабалина Н.В., Малиновская В.В. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус у детей с острым гломерулонефритом//I конгресс педиатров-нефрологов России. Тез. докл. 17-19 апреля 1996 г.- Спб. - 1996 - С.105-106.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Изд.2-е. Л.: Медицина, 1989. - С.214-216.
4. Константинова Н.А., Ситникова В.П., Настаушева Т.Л. Клиническое значение циркулирующих иммунных комплексов при гломерулонефрите у детей // Педиатрия. - 1989. - N 5. - С.15-17.
5. Мазуров В.И., Кузнецов И.А., Шелухин В.А. Система мононуклеарных фагоцитов и возможности иммуносупрессии при хроническом гломерулонефрите//Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.- СПб., ТНА.- 1995.- С. 190-195.
6. Наумова В.И., Саркисян А.А., Бобкова В.П. и др. Стрептококковая инфекция и хронический гломерулонефрит у детей. //Тер.архив. - 1992. Т.64, N 6. - С.54-56.
7. Ратнер М.Я., Шумаков В.И. Возможности торможения прогрессирования диффузных нефропатий//Урол. и нефрол. . - 1995, N 2. - С.49-51.
8. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек. - М.: Медицина, 1983. - 175 с.
9. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия.- М.: Медицина, 1993. -256 с.
10. Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей. - Автореф. дис. ... докт. СПб., 1996 . - 27 с.
11. Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита //Руководство по нефрологии/Ред. И.Е.Тареева.М.: Медицина, 1995. - Т.2 - С.20-28.
12. Тынныбеков А.С. Осморегулирующая функция почек при гломерулонефрите у детей. - Автореф.дис.... канд. Л., 1986.-18 с.
13. Шефатова Е.И. Иммунологические показатели в оценке течения и прогноза гломерулонефрита у детей. - Автореф.дис. ... канд.,Л., 1991. - 17 с.
14. Шишкин А.Н. Роль инфекционных факторов в этиопатогенезе нефротического синдрома//Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.- СПб., 1995. - С.215-218.
15. Шапошникова Н.Ф. Реакции вегетативной нервной системы во взаимосвязи с показателями иммунной и свертывающей систем при гломерулонефрите у детей. - Автореф.дис. ...канд. Л., 1991. - 18 с.
16. Wilson C.B., Yamamoto T., Moullier P. Renal Jmmunopathology // Scientific Report 1986-1987 of Research Institute of Scripps Clinic. - La Vella, California, - 1987, - Vol.13. - p.104-105.