

© Ю.А.Макарова, А.Н.Шишкин, М.В.Эрман, В.В.Козлов, 2006
УДК 616.611-002-036.12-053.2

Ю.А. Макарова, А.Н. Шишкин, М.В. Эрман, В.В. Козлов

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ДЕБЮТИРОВАВШЕГО В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Yu.A. Makarova, A.N. Shishkin, M.V. Erman, V.V. Kozlov

RETROSPECTIVE ESTIMATION OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS STARTING IN CHILDHOOD

Кафедры терапии, педиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явился анализ течения морфологически подтвержденных форм хронического гломерулонефрита (ХГН) от дебюта в детском и подростковом возрасте до взрослого периода жизни; оценка влияния клиничко-лабораторной симптоматики дебюта ХГН на его дальнейшее течение. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализировано течение заболевания у 110 пациентов с морфологически верифицированной формой ХГН, дебют которого пришёлся на детский возраст. В исследовании учитывались преморбидный фон дебюта заболевания, наследственный фактор, данные (клинические и лабораторные) медицинской документации больных о течении заболевания на разных его этапах. Максимальный период наблюдения составил 42 года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В морфологической структуре ХГН значительно преобладал мезангиально-пролиферативный (50,9%), а считающийся характерным для детского возраста липоидный нефроз встречался лишь у 10,0% больных. У большинства пациентов 71 (65,6%) развилась стойкая артериальная гипертензия, ХГН выявлена у 39 (35,5%) больных, а летальный исход возник у 10 (9,1%) пациентов. Достоверного влияния морфологической формы на течение и исход ХГН выявлено не было. При этом отмечались корреляции между клиничко-лабораторными показателями дебюта ХГН и возникновением стойкой артериальной гипертензии, непрерывного рецидивирования заболевания, развитием ХГН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В проведенном исследовании показана взаимосвязь между клиничко-лабораторной симптоматикой дебюта ХГН и характером дальнейшего течения заболевания, а также выделены ранние предикторы неблагоприятного течения ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, детский возраст, дебют, неблагоприятное течение, клинические проявления, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze the course of morphologically confirmed forms of chronic glomerulonephritis (CGN) from its debut in childhood and adolescence to adult age, to assess the effects of clinical-laboratory symptoms of CGN debut on its further course. **MATERIALS AND METHODS.** The course of the disease was analyzed in 110 patients with a morphologically verified form of CGN with debut in childhood. The investigation took in consideration the premorbid background of the disease debut, hereditary factor, clinical and laboratory data of the medical documentation of the patients concerned with the course of the disease at its different stages. The maximum period of observations was 42 years. **RESULTS.** In the morphological structure of CGN prevailing was the mesangial-proliferative form (50.9%) and the lipoid nephrosis considered to be characteristic of the child age was found but in 10.0 % of patients. In 71 patients (65.6%) persistent arterial hypertension developed, in 39 (35.5%) patients CGN was diagnosed, lethal outcome took place in 10 patients (9.1%). No reliable influence of the morphological form on the course and outcome of CGN was revealed. However there was a correlation between the clinical-laboratory indices of the CGN debut and the appearance of persistent arterial hypertension, continuous recurrences of the disease, development of CGN. **CONCLUSION.** The investigation has shown an interrelation between the clinical-laboratory symptoms of the CGN debut and the character of the further course of the disease. The early predictors of the unfavorable development of CGN were also established.

Key words: chronic glomerulonephritis, child age, debut, unfavorable course, clinical manifestations, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания почек и органов мочевого выделения у детей занимают третье место по частоте после заболеваний дыхательной системы и органов пищеварения [1]. В структуре нефрологической патологии гломерулонефрит не является ведущим заболеванием, но по серьезности прогноза считается одним из лидирующих [2]. Течение ХГН часто приобретает прогресси-

рующий характер и приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

В научной литературе течение ХГН у взрослых представлено более подробно, а об особенностях заболевания, дебютировавшего у детей, встречаются единичные публикации. До настоящего времени выявлено недостаточно данных о факторах неблагоприятного течения ХГН, возникшего в детском и подростковом возрасте.

У детей с первичным ХГН изучены не все механизмы прогрессирования болезни, приводящие к быстрой утрате почечных функций и инвалидизации [4]. Практически нет данных о раннем прогнозировании неблагоприятного течения ХГН у детей. Также поэтапный анализ течения болезни представлен в литературе фрагментарно.

Во многих научных исследованиях приводятся данные о возможности использования динамического наблюдения за состоянием азотовыделительной функции почек в целях прогнозирования течения ХГН. Встречаются данные о прогностической важности некоторых лабораторных показателей и клинических симптомов дебюта в дальнейшем течении ХГН [5,6]. К таковым отнесены степень выраженности протеинурии в дебюте гломерулонефрита, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, фосфолипидный состав плазмы [7,8,9]. В других исследованиях оценивается влияние клинико-иммунологических показателей на прогрессирование ХГН у детей [10]. Некоторые авторы придают большое значение клиническим синдромам и морфологическим вариантам ХГН в дальнейшем развитии заболевания [11]. Большое значение в прогрессировании ХГН отдается нефротическому синдрому (НС) [12,13] и артериальной гипертензии [14]. При анализе течения гломерулонефрита встречаются упоминания о влиянии преморбидного фона и отягощенной наследственности больного, определяющих характер и особенности течения ХГН [15,16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью работы явился анализ течения морфологически подтвержденных форм ХГН от дебюта в детском и подростковом возрасте до взрослого периода жизни; выявление факторов, определяющих исход заболевания; оценка влияния клинико-лабораторной симптоматики дебюта ХГН на его дальнейшее течение. Для решения поставленных задач были проанализированы 110 больных хроническим гломерулонефритом, дебютировавшим в возрасте от трех месяцев до 17 лет (62 мужчин и 48 женщин).

Критериями включения в группу исследования были дебют ХГН в детском и подростковом периоде жизни, верификация морфологической формы ХГН методом нефробиопсии, наличие зафиксированных в истории болезни данных о течении заболевания на разных его этапах. В исследование не вошли пациенты с бактериурией, вторичным ХГН, тубулоинтерстициальным нефритом. Продолжительность наблюдения за больными варьировала от 5 до 42 лет (в среднем $30,6 \pm 1,1$ года). Средний воз-

раст больных в дебюте был $11,4 \pm 0,5$ года. Минимальный возраст (3 и 6 месяцев) был у двух детей.

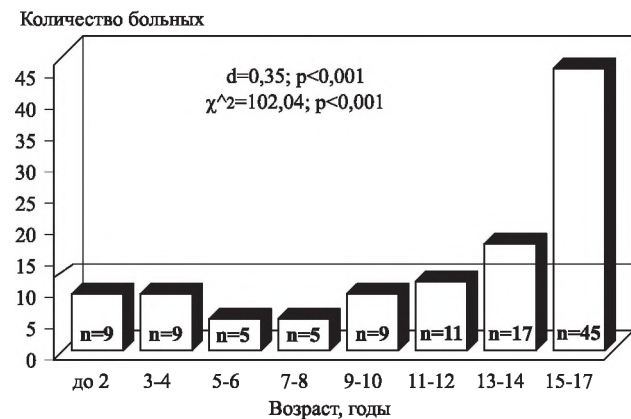
Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали оценку среднего арифметического (\bar{X}), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Использовали также методы множественных межгрупповых различий: H-критерий Краскела–Уоллиса, факторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении парных (сопряженных) выборок (например, при изучении индивидуальной динамики биохимических показателей) использовали парный t_d -критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r-критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее часто дебют ХГН наблюдался у пациентов в возрасте от 15 до 17 лет, существенно реже – от 5 до 8 лет (рисунок).

Основные этапы течения заболевания анализировались по возникновению определенных собы-



Распределение больных по возрасту, в котором дебютировал хронический гломерулонефрит (n=110).

тий ХГН (дебют заболевания, время проведения нефробиопсии, формирование стойкой артериальной гипертензии (АГ), утрата работоспособности, выявление ХПН (креатинин сыворотки крови 0,15 ммоль/л и более), начало терапии гемодиализом, время последнего обследования и наступления смерти больного).

В соответствии с результатами исследования нефробиоптата структуру ХГН составили 6 основных групп: нефрит с минимальными изменениями (НСМИ) – 10,0%, мембранозный ХГН (МГН) – 3,6%, мембранозно-пролиферативный ХГН (МПГН) – 22,7%, мезангиально-пролиферативный ХГН (МЗПГН) – 50,9%, IgA нефропатия – 9,1%, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 3,6% больных. Из всех морфологических вариантов гломерулонефрита выявлено преобладание МЗПГН, а больных с липоидным нефрозом было в 5 раз меньше.

У всех пациентов нефробиопсия была выполнена в различные от дебюта ХГН периоды, но в среднем через $6,9 \pm 0,7$ года. Средний возраст больных на момент проведения исследования был $18,3 \pm 0,8$ года. Только у 33 из 110 (30,0%) больных морфологический вариант гломерулонефрита был установлен в течение первого года от начала заболевания. Максимальный период от дебюта ХГН до нефробиопсии составил 40 лет. Отмечено, что яркая клиническая симптоматика в дебюте способствовала более быстрой верификации морфологической формы ХГН. Например, при сочетании низкого уровня альбумина сыворотки крови и отекающего синдрома в дебюте заболевания нефробиопсия проводилась раньше ($r=0,21$; $p=0,03$). У больных с высокими показателями холестерина сыворотки крови на фоне НС нефробиопсия также выполнялась в более ранние сроки от дебюта болезни ($r=-0,20$; $p=0,04$).

У 35 больных возникновению ХГН предшествовали острые вирусные инфекции (ОРВИ), острый гломерулонефрит (ОГН), ангина, вакцинация (ассоциированной дифтерийно-столбнячной вакциной; БЦЖ; вакциной против полиомиелита), перенесенный инфекционный мононуклеоз.

В анамнезе 9 пациентов выявлена отягощенная наследственность по ХГН. Из них у 4 (44,4%) больных установлен МЗПГН, у 2 (22,2%) выявлен МПГН, по 1 (11,1%) пациенту было с НСМИ, IgA нефропатией и ФСГС. При сравнении течения ХГН у больных с наличием и отсутствием отягощенной наследственности по данному заболеванию выявлены достоверные различия. Характер течения ХГН у больных с имеющейся неблагоприятной наследственностью по данной патологии был

наиболее неблагоприятным. Стойкая АГ у этих пациентов ($n=9$) возникла через $7,3 \pm 2,2$ года от начала заболевания ($t=2,40$; $p=0,018$), а у больных без отягощенного наследственного анамнеза развивалась позже – через $11,5 \pm 0,5$ года. Артериальная гипертензия выявлена у 7 (77,8%) из 9 пациентов с неблагоприятной наследственностью и в дальнейшем у 5 (55,6%) из них развилась ХПН. У 1 (11,1%) больного с МПГН – летальный исход в возрасте 18 лет.

У 65 пациентов (59,1%) дебют заболевания сопровождался артериальной гипертензией, а стойкое повышение уровня артериального давления в дальнейшем выявлено у 71 больного в среднем через $11,1 \pm 0,5$ года от дебюта ХГН. Более быстрому появлению стойкой АГ способствовали выраженные клинические проявления дебюта, включающие артериальную гипертензию, макрогематурию, нефротический синдром. У пациентов с макрогематурией в дебюте заболевания артериальная гипертензия в дальнейшем регистрировалась в возрасте $9,3 \pm 1,3$ года, а без макрогематурии – в более поздние сроки ($12,9 \pm 0,8$ года). У больных с НС на фоне липоидного нефроза стойкая артериальная гипертензия развивалась в среднем на 3 года раньше, чем у всех остальных пациентов. Время появления АГ у больных всеми морфологическими формами ХГН, кроме НСМИ, значимо не различалось между собой (ANOVA: $F=0,48$; $p>0,10$).

Рецидивы ХГН после дебюта зафиксированы в историях болезни у 105 из 110 пациентов, причем у 20 (19,0%) из них отмечено непрерывно рецидивирующее течение. Количество рецидивов заболевания варьировало от 5 до 40. Выделены некоторые клинические симптомы и лабораторные показатели дебюта ХГН, способствующие формированию непрерывно рецидивирующего течения заболевания. Это гипопропротеинемия ($r=-0,27$; $p=0,004$), гипоальбуминемия ($r=-0,27$; $p=0,022$), артериальная гипертензия ($r=0,17$; $p=0,075$), гиперхолестеринемия ($r=0,24$; $p=0,011$) и повышенный уровень мочевины крови ($r=0,29$; $p=0,002$). У многих больных с непрерывно рецидивирующим течением ХГН выявлялись такие хронические заболевания, как тонзиллит, гастрит, вирусный гепатит С. Отмечены корреляции между непрерывным рецидивированием ХГН и скоростью наступления стойкой потери трудоспособности пациентов ($r=-0,42$; $p=0,006$), развитием ХПН ($r=-0,53$; $p<0,001$), началом заместительной терапии программным гемодиализом ($r=0,23$; $p=0,014$), летальным исходом ($r=0,46$; $p<0,001$).

Патогенетическая терапия в дебюте ХГН про-

водилась не у всех пациентов. Кортикостероиды перорально были назначены 41 больному, пульс-терапию кортикостероидами получили 11 пациентов, цитостатики – 15, антикоагулянты – 23. В остальных случаях лечение было симптоматическим или отсутствовало совсем. Назначение и длительность патогенетической терапии в дебюте ХГН зависели от выраженности клинической симптоматики ($r=0,29$; $p=0,012$), низкого уровня альбумина сыворотки крови ($r=-0,25$; $p=0,031$) и повышенного уровня протромбина крови ($r=0,27$; $p=0,021$).

У 39 пациентов (35,5%) в процессе течения гломерулонефрита развилась ХПН. В структуре ХПН преобладали пациенты мужского пола (66,7%). Больных с ХПН не было в группе липоидного нефроза. Наибольшее количество пациентов с ХПН – 21 (53,8%) в группе МЗПГН. Частота развития ХПН при мембранозном ХГН составила 3%, при МПГН – 31%, при IgA нефропатии – 5%, при ФСГС – 8%. Достоверного различия времени наступления ХПН между морфологическими группами выявлено не было ($F=1,14$; $p=0,36$). Выявлено, что чем выше были в дебюте показатели мочевины ($r=-0,47$; $p=0,003$), протромбина ($r=-0,38$; $p=0,018$), α_2 -глобулина ($r=-0,50$; $p=0,001$) и протеинурия ($r=-0,49$; $p=0,002$), тем быстрее развивалась ХПН. Уровень этих показателей в дебюте заболевания можно расценить предикторами более раннего возникновения ХПН. Отмечена зависимость между скоростью возникновения ХПН, с одной стороны, и содержанием общего белка сыворотки крови ($r=0,61$; $p=0,001$) и величиной клубочковой фильтрации ($r=0,43$; $p=0,006$) в дебюте заболевания – с другой. Чем меньше были эти показатели в дебюте, тем быстрее развивалась в дальнейшем ХПН. Связь между этими показателями, установленная с помощью множественного регрессионного анализа, представлена в формуле, на основании которой могут быть предсказаны сроки возникновения ХПН:

$$T = -23,82 + 0,451 \times \text{ОБ} + 0,098 \times \text{КФ}$$

где: T – время от дебюта заболевания до развития ХПН, годы;

ОБ – уровень общего белка крови в дебюте, г/л;

КФ – клубочковая фильтрация в дебюте, мл/мин.

Отмечено неблагоприятное влияние присоединения стойкой АГ на темпы развития ХПН ($r=0,50$; $p<0,001$). В среднем ХПН развивалась через $11,7 \pm 1,9$ года от дебюта болезни и чаще в возрасте $20,3 \pm 2$ года. Минимальный период от выявления заболевания до начала терапии программным гемодиализом составил 2 года у больного с МЗПГН (дебют ХГН в 12 лет), а максимальный

(23 года) – у пациента с IgA нефропатией, возникшей в возрасте 1 года.

Из всех больных с ХПН умерло 10 человек, среди которых были 9 мужчин (14,5% от общего числа мужчин) и 1 женщина (2,1%; $\chi^2=3,67$; $p=0,053$; $r_s=0,21$; $p=0,023$). Возраст скончавшихся пациентов находился в пределах от 17 до 56 лет (в среднем $24,3 \pm 2,7$ года).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы предполагали, что в морфологической структуре ХГН будет преобладать НСМИ, но благодаря проведению нефробиопсии всем пациентам этот морфологический вариант составил всего лишь 10%. Наибольшую по численности больных группу составил МЗПГН (50,9%). В практике уделяется большое значение морфологической формы ХГН в предположении дальнейшего течения болезни [11]. По данным проведенного нами исследования выявлено, что морфологическая форма ХГН имела меньшее влияние на характер заболевания, чем клиничко-лабораторные проявления в дебюте, такие как артериальная гипертензия [9,14], макрогематурия, нефротический синдром [12,13], повышенный уровень мочевины и протромбина, снижение клубочковой фильтрации. Далее у этих пациентов в более ранние сроки возникла стойкая АГ, быстрее развивалась ХПН и чаще наблюдались летальные исходы. Отмечено, что назначение патогенетической терапии зависело от выраженности клинической симптоматики, уровня протромбина крови и альбумина сыворотки крови в дебюте заболевания. Наиболее неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у пациентов мужского пола и больных с наличием отягощенной по ХГН наследственности [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в прогнозировании характера течения ХГН недостаточно ориентироваться на морфологическую форму заболевания. Необходимо учитывать клиничко-лабораторные проявления дебюта ХГН, которые могут расцениваться как ранние предикторы прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Самарина ВН, Стерлюс СК, Опыт организации диспансерного наблюдения за детьми с хронической патологией на педиатрическом участке. *Педиатрия* 1988; 3: 74-75
2. Эрман МВ. *Болезни мочевой системы у детей. Клиничко-социальные аспекты*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996; 12
3. Архипов ВВ, Папаян АВ, Дикова НС и др. Хроническая почечная недостаточность у детей Санкт-Петербурга: эпидемиология, этиология, заместительная терапия, ле-

тальность. *Нефрология* 1999; 3: 39-43

4. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 5 (9-10): 503-512

5. Смирнова НН. *Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 22

6. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24: (3): 269-286

7. Сергеева КМ. Факторы прогрессирования гломерулонефрита у детей. *Нефрология* 1997; (1): 33-38

8. Стахурлова ЛИ. *Прогностическое значение и особенности нефропатий с минимальной и умеренной протеинурией у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1996; 19

9. Игнатенко ГА, Мухин ИВ, Пилипенко ВВ и др. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2003; 7 (2): 50-54

10. Жесткова ВВ. *Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогнозирования течения гломерулонефрита у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1996; 14

11. Лоскутова СА, Чупрова АВ, Мовчан ЕА, Дуничева ОВ. Прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (2): 22-32

12. Шишкин АН. *Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиничко-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995; 17

13. Тареева ИЕ, Полянцева ЛР, Кутырина ИМ. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника. *Клиническая медицина* 1993; (1): 47-51

14. Кутырина ИМ, Мартынов МЮ, Швецов НЛ, Лившиц НЛ и др. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. *Тер архив* 2004; 9: 10-15

15. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24(3): 269-286

16. Целикова ФД. *Диагноз и прогноз наследственного нефрита у детей с учетом его клиничко-морфологического полиморфизма и генетической гетерогенностью*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 19

Поступила в редакцию 11.06.2006 г.