

Острый гломерулонефрит у детей

Angela Ciuntu, Departamentul Pediatrie USMF "Nicolae Testemițanu

Острый гломерулонефрит (ОГН) - острое диффузное иммуно-

воспалительное заболевание почек, преимущественно клубочков, возникающее после бактериального, вирусного или паразитарного заболевания, спустя некоторый латентный период.

Эпидемиология

Встречаемость постстрептококкового ГН у детей составляет приблизительно 32,4 на 100 000 детского населения. Истинная распространенность заболевания не установлена, т.к. отмечается превалирование бессимптомного течения. Постстрептококковый ГН встречается в большинстве случаев заболевания над симптоматическим в соотношении 4 к 1. Вспорадически, отмечаются также эпидемические случаи заболевания. В последние десятилетия отмечается снижение частоты острого ГН до 10-15% в структуре всех ГН в США, Великобритании и Центральной Европе, что может быть связано с улучшением социально-экономических условий.

В развивающихся странах постстрептококковый ГН является причиной 40-70% всех ГН.

Этиология

Этиологическая роль в развитии острого постстрептококкового ГН отводится нефритогенным штаммам (3-гемолитического стрептококка группы А (типы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 и 60). У большинства детей заболевание развивается через 10-14 дней после назофарингиальной инфекции (ангина) или через 3 недели после кожных инфекций (импетиго, пиодермия, чесотка).

Патогенез

В механизме развития постстрептококкового ГН чаще всего имеет место

3 тип аллергических реакций - иммунокомплексный с активацией комплемента, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев .

Вовлечение гломерул в патологический процесс может происходить посредством механизмах:

а) иммунных (самый частый механизм, встречается в примерно в 75% случаев гломерулопатий);

б) неиммунные - метаболические, гемодинамические, токсические (на пример при сахарном диабете, амилоидозе, наследственных нефритах, артериальной гипертензии, действие некоторых лекарств).

Иммунный механизм поражения клубочков дебютирует с отложением в клубочках:

а) аутоантитела направленные против внутренних структурных антигенов гломерул Кроме антител против базальной мембраны в иммунопатогенезе ГН вовлечены и другие антитела, например антиэпителиальные антитела, которые появляются при определенных формах ГН и васкулитах, активируют эндотелиальные клетки повышая их способности к адгезии лейкоцитов.

б) циркулирующие иммунные комплексы; Примером этого механизма может служить криоглобулиновый и постстрептококковый ГН. Антигены из циркулирующих иммунных комплексов могут быть экзогенными (стрептококки, паразитарные, вирусные - гепатит В или С, химические вещества - соли золота ртути), или эндогенными (неоантигены опухолей, криоглобулины, антинуклеарные антитела и др.). Во многих случаях ГН причинного фактора не удается установить.

Клиника. Клиническая манифестация острого ГН проявляется

• *Нефритическим синдромом* - характеризуется гематурией различной степени выраженности (от микро до макрогематурии), протеинурией различной степени, снижением клубочковой фильтрации, отеками, гиперволемией, артериальной гипертензией.

Длительность экстраренальных проявлений ОГН 2-3 недели,

ренальная симптоматика (микрогематурия, протеинурия, снижение уд. веса 2-3 мес и более).

Диагностика

Диагноз острого постстрептококкового ГН устанавливается на основании данных развития заболевания после предшествующей стрептококковой инфекции (после ангины или обострения хронического тонзиллита через 2-4 недели, после импетиго через 3-6 недель), характерной клинической картины заболевания с развитием нефритического синдрома и обратимым последовательным разрешением проявлений ГН с восстановлением почечных функций.

Диагноз острого постстрептококкового ГН подтверждают:

- наличие низкого уровня С₃ фракции комплемента в крови при нормальном уровне С₄ фракции комплемента в начале заболевания;
- нарастание титра АСЛЮ в динамике (через 2-3 недели);
- высеv β-гемолитического стрептококка группы А в мазке из зева.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почки, как правило, имеют нормальные возрастные размеры, возможно незначительное увеличение почек в объеме с повышением их эхогенности.

Биопсия почек не показана при типичном течении заболевания с последовательным разрешением клинико-лабораторных проявлений заболевания. Морфологическим проявлением острого постстрептококкового ГН является экссудативно-пролиферативный эндокапиллярный ГН с пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток. В некоторых случаях наблюдаются экстракапиллярные полулуния в капсуле Боумена-Шумлянскогo. При электронной микроскопии (ЭМ) обнаруживаются характерные для данного варианта болезни эпимембранозные субэпителиальные депозиты. При иммунофлюоресценции выявляется гранулярное свечение 1дС и комплемента, локализованных вдоль стенок клубочковых капилляров, чаще над мезангиальной зоной.

Лечение. Общие принципы лечения острого постстрептококкового ГН включают соблюдение режимных и диетических мероприятий, этио- и патогенетическую терапию с посиндромным терапевтическим воздействием. Терапия острого постстрептококкового ГН проводится дифференцированно и зависит от особенностей клинического течения и осложнений заболевания.

В диете ограничивается прием жидкости, поваренной соли и белка только при АГ и нарушении функции почек. Жидкость назначается по диурезу предыдущего дня с учетом экстраренальных потерь перспирацией (примерно 500 мл для детей школьного возраста). С нормализацией АД, исчезновения отечного синдрома постепенно увеличивают потребление хлорида натрия, начиная с 1 г/24ч. Ограничение животного белка (до 0,5 г/кг/24ч) проводится не более 2-4 недель, до нормализации уровня креатинина и мочевины в крови.

При АГ в качестве гипотензивных средств в первую очередь используются диуретики и блока-торы кальциевых каналов: *нифедипин* сублингвально 0,25-0,5 мг/кг/24ч в 2-3 приема или *амлодипин* внутрь 2,5-5 мг 1 раз с сутки до нормализации АД. В случае недостаточной эффективности антагонистов кальция и при отсутствии гиперкалиемии назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) до нормализации АД: *каптоприл* внутрь 0,5-1,0 мг/кг/24ч в 3 приема или *эналаприл* внутрь 5-10 мг/24ч в 1-2 приема. Возможно использование и других ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, значительно реже применяются бета-адреноблокаторы (табл. 2).

Вне зависимости от клинического течения заболевания необходимо проведение *антибактериальной терапии* с учетом чувствительности стрептококковой инфекции .

При выраженной гиперкоагуляции с повышением уровня фибриногена крови более 4 г/л используются антиагреганты ,*дипиридамол* внутрь 5-7 мг/кг/24ч в 3-4 приема, курс - 3 месяца и антикоагулянты: *гепарин* 200-250 Ед/кг/24ч 4 раза в день п/к брюшной стенки или низкомолекулярные гепарины (НМГ) - *фраксипарин* (п/к 1 раз в сутки 171 МЕ/кг или 0,1 мл/10

кг, курс - 3-4 недели);

фрагмин (п/к 1 раз в сутки 150-200 МЕ/кг, разовая доза не должна превышать 18000 МЕ, курс - 3-4 недели).

ПРОГНОЗ

У 90-95% детей с острым постстрептококковым ГН, протекающим с нефритическим синдромом, наблюдается последовательное уменьшение клинико-лабораторных проявлений заболевания с купированием отечного синдрома в течение 5-10 дней, нормализацией АД, исчезновением макрогематурии и восстановлением функций почек в течение 2-4 недель от манифестации

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) - группа заболеваний почек с преимущественным поражением клубочков, имеющих различную этиологию, патогенез, клинико-морфологические проявления, течение и исход.

Основные клинические типы ГН - острый, хронический и быстро прогрессирующий - являются самостоятельными нозологическими формами, но могут встречаться и при многих системных заболеваниях. ХГН - заболевание с нередко прогрессирующим течением, приводящим к развитию ХПН уже в детском возрасте.

Классификация

Международные классификации основаны на иммуно-морфологические критерии, выявленных при световой микроскопии, иммунофлюоресцентном анализе и электронной микроскопии нефробиоптата.. Выделяют 7 основных морфологических вариантов ГН:

- Минимальные изменения (НСМИ);
- Мембранозный ГН;
- Мембранопролиферативный ГН (МПГН);
- Мезангиопролиферативный ГН (МзПГН);
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС);
- Фибропластический ГН;
- Быстро прогрессирующий ГН (БПГН экстракапиллярный с полулуниями)

. По течению ХГН может быть:

- **рецидивирующим** (спонтанные или лекарственные ремиссии);
- **персистирующим** (постоянная активность ГН с длительным сохранением функции почек);
- **прогрессирующим** (постоянная активность ГН с постепенным снижением СКФ и формированием ХПН);
- **быстро прогрессирующим** (формирование ХПН происходит в течение нескольких месяцев).

Как вариант персистирующего течения можно выделить **латентное** (торпидное) течение, которое характеризуется низкой активностью и малосимптомным проявлением ХГН.

В зависимости от чувствительности к ГКС выделяют следующие варианты НС:

- **Стероид-чувствительный НС** (СЧНС) характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/24ч (не более 80 мг/24ч) в течение 6-8 недель.

- **Стероид-резистентный НС** (СРНС) характеризуется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/24ч (не более 80 мг/24ч) в течение 6-8 недель (и последующих 3-х внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20-30 мг/кг, но не более 1 г на введение).
- **Часто рецидивирующий НС** {ЧРИС) характеризуется возникновением рецидивов заболевания не менее 4 раз в год или не менее 2 раз в 6 месяцев (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).
- **Стероид-зависимый НС** (СЗНС) характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2-х недель после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

В зависимости от патогенетических механизмов развития ГН выделяют:

- неиммунные гломерулопатии: НСМИ, ФСГС, мембранозная нефропатия;
- иммуновоспалительные пролиферативные ГН: МзПГН, МПГН, диффузный экстракапиллярный ГН (с полулуниями), фокальный ГН.

Этиология

Этиологический фактор удается установить у 80-90% пациентов с острым ГН и лишь в 5-10% случаев ХГН. Выделяют основные 4 группы этиологических факторов, инициирующих развитие ХГН:

1. Инфекционные факторы:

- микробные (β -гемолитический стрептококк группы А, стафилококк, возбудители туберкулеза, малярии, сифилиса);
- вирусные (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, герпес-вирусы и др.);

2. Механические и физические воздействия:

- травма;
- инсоляция;
- переохлаждение;

3. Аллергические и токсические воздействия:

- пищевые продукты (облигатные аллергены, глютен и др.);
- химические вещества (соли тяжелых металлов, препараты золота);
- лекарственные средства;
- наркотические вещества.

4. Вакцинации.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ХГН чаще всего имеет первично хроническое течение, реже, является следствием острого ГН. Для ГН характерна триада синдромов: мочево-

синдром, отечный синдром (нефритического или нефротического типа) и АГ. В зависимости от сочетания этих трех основных синдромов выделяют следующие клинические формы хронического ГН: гематурическую, нефротическую и смешанную.

НС представляет симптомокомплекс, для которого характерно:

- протеинурия более 3 г/сут (50 мг/кг/сут);
- гипоальбуминемия <25 г/л;
- диспротеинемия (уменьшение уровня у-глобулинов, увеличение уровня аг-глобулинов);
- гиперхолестеринемия и гиперлипидемия;
- отеки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании типичной клинической картины (НС, протеинурия, гематурия, АГ), данных лабораторных исследований, позволяющих установить активность ГН и оценить функциональное состояние почек. При этом необходимо оценить наличие показаний к проведению биопсии почек, от результатов которой может зависеть выбор дальнейшей тактики лечения и прогноз заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическая тактика при лечении ХГН у детей включает патогенетическое лечение с использованием ГКС и цитостатиков, гипотензивную терапию, коррекцию осложнений заболевания.

При наличии нефритического или НС больные ХГН должны находиться на постельном режиме до нормализации АД, исчезновения или значительного уменьшения отека.

На этот же период времени в диете ограничивается жидкость и поваренная соль с целью уменьшения отека и АГ. Жидкость назначается по диурезу предыдущего дня с учетом экстраренальных потерь (примерно 500 мл для детей школьного возраста). С нормализацией АД, исчезновением отека постепенно увеличивают потребление хлорида натрия, начиная с 1,0 г/24ч. У больных со сниженными функциями почек ограничивается также поступление белка животного происхождения для уменьшения азотемии, протеинурии и гиперфильтрации. Ограничение животного белка проводится на период не более 2-4 недель, особенно у детей с признаками почечной недостаточности острого периода, до нормализации уровня креатинина и мочевины крови.

Лечение детей с различными клиническими формами ХГН

Терапия ХГН зависит от особенностей клинического течения, чувствительности к ГКС при наличии НС, морфологического варианта патологии и функционального состояния почек.

При манифестации НС (если не предполагается врожденный НС, НС

синдром, связанный с наследственной патологией или генетическим синдромом) назначается преднизолон {уровень доказательности А) внутрь 2 мг/кг/24ч или 60 мг/м² (не более 80 мг/24ч) ежедневно в 3-4 приема (2/3 до_зы в утренние часы) в течение 6-8 недель, затем пере~вод на альтернирующий курс приема ГКС из расчета 1,5 мг/кг/48ч на 6 недель с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 1-2 месяцев. При уменьшении длительности лечения ГКС у большинства детей с манифестацией СЧНС отмечаются рецидивы заболевания в ближайшие 6 месяцев после отмены ГКС, что указывает на высокую вероятность развития ЧРНС в последующие 3 года.

Лечение редко рецидивирующего СЧНС заключается в назначении преднизолона внутрь {уровень доказательности А) в дозе 2 мг/кг/24ч или 60 мг/м² (не более 80 мг/24ч) ежедневно в 3-4 приема (2/3 дозы в утренние часы) до исчезновения протеинурии в 3-х последовательных анализах мочи, затем перевод на альтернирующий курс приема преднизолона из расчета 1,5 мг/кг/48ч в течение 4-х недель с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 2-4-х недель.

Больным с ЧРНС и СЗНС, имеющих в большинстве случаев стероидтоксические осложнения, к терапии ГКС подключают цитотоксические препараты из группы алкилирующих агентов или селективный иммуносупрессант Циклоспорин А, которые способствуют удлинению ремиссии заболевания {уровень доказательности А). Наилучший эффект эти препараты оказывают при назначении их на фоне перехода на альтернирующий курс преднизолона в ранней стадии ремиссии заболевания (который продолжается 4 недели), затем доза преднизолона постепенно снижается и отменяется в течение 2-4-х недель.

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ)

Болеют чаще дети раннего и школьного возраста, чаще мальчики (2:1).

Фактором дебюта НСМИ в 60-70% являются ОРВИ, детские инфекции, атопия, однако в 30-40% установить его не удается.

Патогенез. Дисфункция в системе Т клеточного иммунитета .

Утрата зарядно-селективной функции клубочкового фильтрационного барьера является «визитной карточкой» почти всех морфологических вариантов, клинически проявляющихся нефротическим синдромом.

Клиника. Нефротический синдром представляет симптомо-комплекс для которого характерно:

- отеки,
- протеинурия >3 г/сут (50 мг/кг/сут).
- гипоальбуминемия <25 г/л,
- диспротеинемия (уменьшение уровня у-глобулинов, увеличе

ние уровня (Х2 -глобулинов),

- гиперхолестеринемия и гиперлипидемия.

Лечение дебюта НСМИ:

60 мг/м² но не более 60 мг/день в течении 6 недель, затем в той же дозе через день 2 мес. с последующем отменой по 15 мг/м² в 2 недели. Общая продолжительность лечения 4.5 мес.

Лечение рецидива НСМИ:

Преднизолон 2 мг/кг веса в сутки до 3 отрицательных анализом мочи на белок с переходом на альтернативный курс преднизолона в дозе 40 мг/м² в течении 2-6 месяцев.

Лечение часто рецидивирующего НСМИ:

- циклофосфамид 2-2.5 мг/кг 8-12 недель или

® хлорбутин 0.15-0.3 мг/кг 8-12 недель с альтернирующим (через день) курсом преднизолона

в циклоспорин А 100-150 мг/м² в сутки 6-12 месяцев (необходим контроль его насыщения в крови для правильного подбора дозы).

При наличии гормонорезистентности или гормонозависимой формы течения ГН необходимо провести нефробипсию почек для установления морфологического варианта течения ГН .