

УДК 616.61-071-085-053.2

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

¹Наушабаева А.Е., ²Абеуова Б.А., ¹Чингаева Г.Н., ¹Кабулбаев К.А.

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
Алматы, e-mail: naushabaeva@mail.ru;

²Карагандинский государственный медицинский университет,
Караганда, e-mail: babeuova@mail.ru

Проведено клинико-морфологическое исследование быстро прогрессирующего гломерулонефрита у детей, результаты их лечения и анализ выживаемости. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите показано немедленное начало индукционной иммуносупрессивной терапии. При подтверждении экстракапиллярного гломерулонефрита индукционный курс продолжается 6 месяцев с переходом на поддерживающий курс. Альтернативой циклофосфамиду является назначение мофетила микофенолата. 5-летняя выживаемость больных люпус-нефритом составила 40%, с идиопатическим экстракапиллярным гломерулонефритом – 25%, с IgA нефропатией – 100% выживаемость.

Ключевые слова: быстро прогрессирующий гломерулонефрит, экстракапиллярный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, нефрит Шенлейн-Геноха, пульс-терапия кортикостероидами, пульс-терапия циклофосфамидом, мофетила микофенолат, 5-летняя выживаемость

DIAGNOSIS, THERAPY AND SURVIVAL IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

¹Naushabayeva A.E., ²Abeuova B.A., ¹Chingayeva G.N., ¹Kabulbayev K.A.

¹The Kazakh National Medical University named after SD Asfendiyarov, Almaty,
e-mail: naushabaeva@mail.ru;

²The State Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: babeuova@mail.ru

A clinical and pathological study was conducted in pediatric patients with rapidly progressive glomerulonephritis, analysis of the treatment results and survival analysis. In rapidly progressive glomerulonephritis an urgent induction immunosuppressive therapy beginning is indicated. In case of extracapillary glomerulonephritis confirmation an induction course is conducted for 6 months with following maintenance therapy. Mycophenolate mofetil is an alternative treatment to cyclophosphamide. 5-year survival in patients with lupus nephritis was 40%, in patients with idiopathic extracapillary glomerulonephritis was 25%, with IgA nephropathy had 100%.

Keywords: rapidly progressive glomerulonephritis, extracapillary glomerulonephritis, IgA nephropathy, Henoch-Schoenlein nephritis, intravenous boluses of corticosteroids, intravenous boluses of cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, 5 year survival

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) является клиническим термином для описания гломерулярного заболевания с протеинурией, гематурией, эритроцитарными цилиндрами, которое сопровождается быстрой почечной функции и повышением креатинина в течение дней или недель. При биопсии почек выявляются полулуния, которые могут быть или первичным проявлением болезни, или следствием другого воспалительного процесса. Наиболее частые причины БПГН: идиопатический гломерулонефрит (ГН) с полулуниями, болезнь Шенлейн-Геноха, микроскопический полиартериит или полиангиопатия; системная красная волчанка, мембранопродлиферативный ГН I типа, IgA-нефропатия, болезнь плотных депозитов, острый постстрептококковый ГН [2, 5].

Морфологическим эквивалентом БПГН в более чем 90% случаев является экстракапиллярный ГН (ЭКГН), при котором происходит быстрое (менее чем за 6 месяцев)

и необратимое (при отсутствии активного лечения) выключение функций почек с наступлением терминальной почечной недостаточности [5, 9]. При высокой активности люпус-нефрита (ЛН) с целью индукции ремиссии рекомендуются внутривенные введения циклофосфамида в сочетании с пульсами метилпреднизолона и пероральным преднизолоном в течение 6 месяцев [2, 4, 7]. В последние годы также обсуждается эффективность циклоспорина А (ЦсА), мофетила микофенолата (ММФ) в достижении и поддержании ремиссии ЛН [6, 7].

Лечение нефрита Шенлейн-Геноха (НШХ) до сих пор представляет собой предмет дебатов. Иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) рекомендуется назначать при тяжелых формах НШХ, в виде пероральных и/или внутривенных ГКС в сочетании с азатиоприном при нефротическом и нефритическом синдромах, циклофосфамида при БПГН в сочетании с антиагрегантами и антикоа-

гулянтами [1]. Цитостатические препараты вызывают целый ряд серьезных побочных эффектов, в связи с чем в последние годы все чаще обращается внимание на назначение мофетила микофенолат [3].

Лечение IgA-нефропатии до сих пор остается предметом дискуссий, в частности, в отношении показаний к применению и выбора иммуносупрессивных препаратов. В последние годы при различных гломерулярных заболеваниях, в том числе и при IgA-нефропатии, стал исследоваться препарат с селективным иммуносупрессивным действием – мофетила микофенолат. Была показана эффективность этого препарата с минимальными побочными действиями [8, 9]. Подавляющее большинство публикаций касалось исследований у взрослых пациентов. Нами не найдено достаточного количества данных по оценке эффективности селективных препаратов (ЦсА и ММФ) в комбинированной терапии БПГН у детей.

Цель работы – определение морфологических форм, оценка эффективности комбинированной терапии и выживаемость у детей с быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 13 детей с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в возрасте $11,1 \pm 2,4$ лет, находившихся на лечении в отделении нефрологии Республиканской детской клинической больницы. Биопсия почки проводилась всем детям. Морфологическое исследование почечного биоптата включало три необходимых исследования: световую микроскопию (СМ), иммунофлюоресцентную (ИФ) и электронную микроскопию (ЭМ), которые проводились нефропатологами Сухановым А.В. (Москва), Воробьевой О.А. (Санкт-Петербург).

Чаще всего БПГН был идиопатическим ($4-30,7\%$) и на фоне люпус-нефрита – ($5-38,5\%$); IgA-нефропатия была причиной БПГН у 2 ($15,4\%$) детей, нефрит Шенлейн-Геноха – также у 2 ($15,4\%$).

Средняя продолжительность заболевания в основной группе составила $2,4 \pm 2,2$ мес. Постановка диагноза основывалась на наличии быстрого нарастания (в течение нескольких дней – 2 недель) уровня сывороточного креатинина независимо от клинических проявлений, но у большинства наших больных отмечалась бурная клиника: отечный синдром, артериальная гипертензия, активный мочевого осадок. Тем не менее, были случаи невыраженной клиники и даже отсутствия экстраренальных проявлений с изолированным прогрессирующим повышением креатинина сыворотки крови. У большинства детей (11) имел место нефритический синдром, у 2 – протеинурия и гематурия при отсутствии экстраренальных проявлений.

Результаты исследования и их обсуждение

У 5 из 13 пациентов БПГН протекал на фоне *люпус-нефрита*. Средний воз-

раст детей составил $12,3 \pm 0,9$ лет, 2 мальчика и 3 девочки. Средняя длительность заболевания составила $2,3 \pm 1,3$ месяцев. У 2 детей люпус-нефрит дебютировал одновременно с сыпью: на лице (1) и бедрах и плечах (1) геморрагического характера, у 3 больных системной красной волчанкой протекала изолированно в виде поражения почек. У всех детей в дебюте отмечалась макрогематурия, отеки лица, нижних конечностей, асцит, артериальная гипертензия $157/110$ мм рт. ст. Повышенные показатели креатинина (145 ± 22 ммоль/л), мочевины ($10,5$ ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была сниженной ($41 \pm 7,2$ мл/мин). Анемия 1–2 степени была у всех пациентов, у 1 девочки отмечалось падение гемоглобина до 3 степени анемии (68 г/л). Наличие анти-ДНК антител установлено у 3 пациентов, комплемент С3 и С4 были снижены у 3 детей. Протеинурия составила в дебюте $2,5 \pm 0,7$ г/с. У всех детей заболевание дебютировало в феврале-марте, у 1 девочки установлена связь с приемом шоколада, мандаринов. У 1 ребенка были проявления люпус-кардита и у другой девочки явления полисерозита (асцит, плеврит, перикардит). У 1 пациентки диагностирован неактивный вирусный гепатит В, у другой – герпес зостер. У 2 детей с люпус-нефритом отмечалось сочетание нефрита с зоонозной инфекцией – листериозом. Наследственность по заболеваниям почек и иммуно-опосредованным заболеваниям у всех детей не отягощена.

При морфологическом исследовании, при световой микроскопии у всех детей установлен IV класс люпус-нефрита с наличием классических его признаков в виде активных изменений (выраженная пролиферация мезангиальных, эндотелиальных клеток, стаз нейтрофильных лейкоцитов в петлях капилляров, кариорексис, полулуния более чем в половине всех клубочков, проволочные петли, гематоксилиновые тельца), хронических изменений (тотально и сегментарно склерозированные клубочки диффузного и сегментарного/тотального характера). При иммунофлюоресцентном исследовании у всех детей имело место выраженное свечение всех иммуноглобулинов, а так же фракций комплемента С1q и С3; в клубочках с полулуниями отмечалось свечение фибриногена, соответствующее полулунию. Электронно-микроскопическое исследование позволило выявить множественные очень крупные электронно-плотные депозиты в субэндотелии гломеру-

лярной базальной мембраны (ГБМ), в мезангии, а также интерпозицию мезангия с формированием новой ГБМ.

Идиопатический ЭКГН имел место у 4 детей. Из них были 2 мальчика в возрасте 6 лет и 2 девочки в возрасте 7 и 15 лет. Средняя длительность заболевания составила $1,7 \pm 0,5$ месяцев. В дебюте у детей после ОРВИ отмечалась гипертермия до 38°C и абдоминальный синдром (рвота, боли в животе) (у 1), у всех – макрогематурия, протеинурия $1 \pm 0,2$ г/с, гиперазотемия (креатинин 382 ± 73 мкмоль/л), СКФ составила $43,2 \pm 12,1$ мл/мин. АД было в дебюте 121/73 мм рт. ст. Макрогематурия впоследствии перешла в микрогематурию и более не рецидивировала. Исследование на рANCA и сANCA дало отрицательный результат. У 1 ребенка заболевание протекало на фоне хеликобактерного гастрита, у 1 – на фоне листериоза и цитомегаловирусной инфекции. Анамнез по заболеваниям почек был следующим – у 1 ребенка есть родной брат с мочекаменной болезнью, а дед умер в возрасте 47 лет от неустановленного заболевания почек.

При морфологическом исследовании у девочек определялся тотальный скле-

роз 48–50% всех клубочков, в остальных клубочках – сегментарный склероз капиллярных петель, в одном из сохранившихся клубочков имелся сегментарный некроз капиллярных петель, окруженный клеточным полулунием, с участком деструкции капсулы Боумена и плотной инфильтрацией полиморфоядерными лейкоцитами. У всех детей в 45% клубочках определялись фиброзно-клеточные полулуния с небольшой сегментарной пролиферацией мезангиальных и эндокапиллярных клеток, что связано, вероятно, с поздним проведением биопсии почки. Диффузная инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками. Острое повреждение канальцев, в просвете их большое количество эритроцитов и их фрагментов. Интимальный фиброз артерий. При иммунофлюоресцентном исследовании отмечалось умеренное свечение IgG и C3, следовое свечение IgM. При электронной микроскопии – явных электронно-плотных депозитов не отмечено. Таким образом, в основе быстропрогрессирующего гломерулонефрита у наших пациентов лежали различные заболевания, 100% иммунокомплексные (таблица).

Основные клинические параметры при различных морфологических вариантах, протекающих с быстропрогрессирующим гломерулонефритом ($n = 13$)

Морфологический вариант	Льупус-нефрит $n = 5$	IgA-нефропатия $n = 4$	Идиопатический ЭКГН $n = 4$	Всего $n = 13$
% при БПН	38,5	30,8	30,7	100
Возраст, г	$12,3 \pm 0,9$	$12 \pm 2,9$	$9 \pm 2,6$	$11,1 \pm 2,4$
Длительность заболевания, мес.	$2,3 \pm 1,3$	$1,5 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,5$	$1,8 \pm 1,2$
Мальчики, %	40	100	50	61,5
АД, мм рт. ст.	157/110	110/72	121/73	129/85
Сыпь	40	50	-	$50 \pm 4,5$
АГ, %	100	-	$66,7 \pm 4,3$	62,5
Протеинурия, г/с	$2,5 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1,5$	$1 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,3$
Анемия	100	$50 \pm 4,5$	$66,7 \pm 4,3^*$	$75 \pm 3,9$
Макро-ГУ в дебюте, %	100	100	100	100
Анти-ДНК	$66,7 \pm 4,3$	-	-	25
Персист. микро-ГУ, %	100	100	100	100
СКФ, мл/мин	$41 \pm 7,2$	$32 \pm 11,4$	$42 \pm 11,4$	$38,7 \pm 10,2$
Соч. с поражением других органов	$66,7 \pm 4,3^*$	$50 \pm 4,5$	-	$50 \pm 4,5$
Инфекции, %				$75 \pm 3,9$
– гепатит В	$33,3 \pm 4,3$			$12,5 \pm 3,0$
– зоонозы			$33,3 \pm 4,3$	$12,5 \pm 3,0$
– ЦМВ IgG			$33,3 \pm 4,3$	$12,5 \pm 3,0$
– <i>H. pylori</i>			$33,3 \pm 4,3$	$12,5 \pm 3,0$
– ОРВИ		100	100	$62,5 \pm 4,4$
– Herpes zoster	$33,3 \pm 4,3$			$12,5 \pm 3,0$
Аллергия, %	$33,3 \pm 4,3$			$12,5 \pm 3,0$

Примечание. – * – достоверное отличие между группами $p < 0,05$.

У 4 пациентов с БПГН диагностирована *IgA-нефропатия*. У 2 детей она носила ограниченный почками характер, у 2 – на фоне пурпуры Шенлейн-Геноха. Это были мальчики в возрасте $12,0 \pm 2,9$ лет. Средняя длительность заболевания составила $1,5 \pm 1,1$ месяцев. У детей с пурпурой Шенлейн-Геноха имела место геморрагическая сыпь до некроза на нижних конечностях, суставной синдром (голеностопные суставы). У всех четырех пациентов была макрогематурия, отеки. Артериальное давление у детей в дебюте было нормальным – $110/72$ мм рт.ст. СКФ в дебюте составила $42 \pm 1,4$ мл/мин, при этом уровни азотистых шлаков составили: мочевины $17,4 \pm 1,8$ ммоль/л, креатинина $227 \pm 2,3$ мкмоль/л. Протеинурия в дебюте заболевания составила $2,8 \pm 0,9$ г/с. У всех пациентов заболевание связано с перенесенным ОРВИ. Наследственность по заболеваниям почек и иммуно-опосредованным заболеваниям у пациентов не отягощена. Хотим отметить, что в литературе единого мнения по общности болезни Шенлейн-Геноха (в частности нефрита) и *IgA* нефропатии так и не достигнуто. Но мы объединили этих больных в одну группу, т.к морфологическая картина и терапия у них принципиальных различий не имела.

При морфологическом исследовании при световой микроскопии у детей с нефритом Шенлейн-Геноха определялись фиброзно-клеточные полулуния в 76–84% всех клубочков (IV класс по Naas) и тотальным склерозом 5–7% клубочков, диффузное острое повреждение канальцев. При иммунофлюоресцентном исследовании – слабое свечение *IgA*, *IgG* в зоне мезангия. Слабость свечения была обусловлена распространенными полулуниями в биоптате. У детей с изолированным поражением почек выявлены хронические изменения – до 65% тотально склерозированных клубочков, в 15–25% фиброзное полулуние и минимальная мезангиальная пролиферация (V класс по Naas). В интерстиции так же имели место диффузные хронические изменения в виде выраженного фиброза, и фокальной атрофии канальцев. Артерии и артериолы были не изменены у всех пациентов. У детей с изолированным вовлечением почек отмечалось умеренное свечение тех же иммуноглобулинов, что и у детей с НШГ. Электронно-микроскопическое исследование позволило распознать электронно-плотные депозиты в мезангии, наличие фибрина в капсуле Боумана, клетки проли-

ферирующего париетального эпителия, расширение мезангия.

Терапия 13 детей с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, имевшим в основе экстракапиллярный гломерулонефрит, представляет собой значительные трудности. Это связано с высокой активностью гломерулонефрита и очень быстрым повреждением клубочков, которое при отсутствии срочного мощного иммуносупрессивного воздействия становится необратимым и приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Начало индукционной иммуносупрессивной терапии у наших пациентов было в виде пульсовых введений метилпреднизолона 20–30 мг/кг/сут ежедневно № 3 и далее через день, пульсовых введений циклофосфамида 7–8 мг/кг/в 2 недели, орального преднизолона 60 мг/м²/с 6 недель, симптоматической терапии. При подтверждении экстракапиллярного гломерулонефрита индукционный курс продолжался 6 месяцев с переходом на поддерживающий курс. Альтернативой циклофосфамиду у больных *IgA* нефропатией и у 2 больных с люпус-нефритом с превышением кумулятивной дозы циклофосфамида был мофетила микофенолат в индукционной дозе 1 г/м²/с в течение 6 месяцев с последующим переходом на поддерживающий курс 0,5 г/м²/сут в течение длительного времени.

У двоих детей (1 с люпус-нефритом, другой с идиопатическим ЭКГН) отмечались обострения заболевания. В этих случаях инициальная терапия повторялась. При люпус-нефрите продолжительность поддерживающего курса $13 \pm 6,1$ мес., при *IgA* нефропатии – $10 \pm 2,6$ мес. и при идиопатическом БПГН – $8 \pm 5,3$ мес.

Заключение

БПГН был и остается серьезным заболеванием, имеющим достаточно значимую летальность, несмотря на все активные методы терапии. Особенностью показателей выживаемости при БПГН явилось то, что она на протяжении пяти лет оставалась такой, какой была в первый год. Это связано с тем, что летальность обусловлена прежде всего поражением других органов, то есть высокой активностью дебюта заболевания. Двое пациентов с люпус-нефритом с наличием люпус-кардита, гепатита, полисерозита, трудно контролируемой артериальной гипертензией – погибли на первом году заболевания. 1 ребенок с идиопатическим ЭКГН – также погиб на первом году забо-

левания. 5-летняя выживаемость больных люпус-нефритом составила 40%, с идиопатическим ЭКГН – 25%. Дети с IgA нефропатией показали 100% выживаемость на протяжении всего периода наблюдений (5 лет).

Таким образом, у детей с быстрым нарастанием уровня креатинина в сыворотке крови необходимо срочное проведение чрескожной диагностической биопсии почки с морфологическим исследованием нефробиоптата и немедленное назначение агрессивной иммуносупрессивной терапии, что решает ближайший и отдаленный прогноз. Тяжелым и нередко неэффективным сохраняется терапия люпус-нефрита, особенно с поражением других органов и систем. ММФ показал высокую эффективность и безопасность при быстропрогрессирующем гломерулонефрите, а именно, стабилизацию иммуновоспалительного процесса в почках и улучшение функций почек, то есть достижение ремиссии заболевания у больных с идиопатическим ЭКГН и с IgA нефропатией. ММФ хорошо переносился пациентами, побочных эффектов не наблюдалось. ММФ может применяться в качестве индукционной терапии совместно с пульсовым введением метилпреднизолона и пероральным преднизолоном, а так же

в качестве поддерживающей терапии в сочетании с альтернирующим режимом кортикостероидов при лечении БПГН у детей.

Список литературы

1. Звягина Т.Г., Настаушева Т.Л., Стахурлова Л.И. Исход нефрита, ассоциированного с геморрагическим васкулитом, у детей в зависимости от синдрома в дебюте // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 210–215.
2. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практ. рук. – М.: Литера, 2010. – С. 164–168.
3. Bergstein J., Leiser J., Andreoli S.P. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and Mycophenolate mofetil therapy // Clin Nephrol. – 2010. – Vol. 49. – P. 9–14.
4. Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S. et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis // J Am Soc Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1076–1084.
5. Fogo A.B., Kashgarian M. Diagnostic Atlas of Renal Pathology. A Companion to Brenner & Rector's The Kidney, 7th Edition. Elsevier Saunders. – 2005. – P. 378.
6. Hu W., Liu Z., Chen H. et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis // Chin Med J. – 2004. – Vol. 115. – P. 705–709.
7. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study // Lupus. – 2009. – Vol. 10. – P. 606–611.
8. Maes B.D., Oyen R., Claes K. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study // Kidney International. – 2004. – Vol. 65. – P. 1842–1849.
9. Samuels J.A., Strippoli G.F., Craig J.C. et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // Nephrology, Carlton. – 2004. – Vol. 9. – P. 177–185.