

УДК 616.5-002.525.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Ишуова П.К., Майтбасова Р.С., Лим Л.В.

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РК, Алматы,
e-mail: p.ishuoa@gmail.com

Обобщен клинический опыт и изложены особенности дебюта волчаночного нефрита (ВН) у детей, описаны основные клинико-лабораторные проявления и исходы заболевания на современном этапе.

Ключевые слова: Волчаночный нефрит, дети, дебют, исходы

A CLINICAL COURSE AND OUTCOME OF LUPUS NEPHRITIS IN CHILDREN

Ishuova P.K., Maitbasova R.S., Lim L.V.

Scientific Center of Pediatrics and Childrens Surgery the Republic of Kazakhstan, Almaty,
e-mail: p.ishuoa@gmail.com

Clinical experience is generalized and debut features of lupus nephritis (LN) in children is outlined. The main clinical and laboratory manifestations and an outcome of the disease at the present stage is described.

Keywords: Lupus nephritis, children, debut, outcomes

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелая аутоиммунная патология, в основе которой лежит системное воспаление всей структуры соединительной ткани. Поражение почек при СКВ оказывает значительное влияние на течение и исход заболевания, а также определяет подходы к терапии. Клиническая картина волчаночного нефрита (ВН) также разнообразна, как и морфологическая – от минимальной протеинурии, не влияющей на прогноз, до тяжелейшего быстропрогрессирующего ВН (БПВН) с отеками, анасаркой почечной недостаточностью. Поражение почек может развиваться одновременно с другими характерными признаками этой болезни (артралгии, эритема-бабочка, полисерозит), иногда может предшествовать им или возникать спустя несколько месяцев или лет после появления первых признаков [1-7]. Исследования, посвященные изучению системной красной волчанки у детей, единичны; они проводились в основном у взрослых. Поэтому в детской ревматологии до сих пор остаются недифференцированными особенности начального периода заболевания, клинические варианты, возрастные различия, течения и исходов, в зависимости от которых должны строиться принципы и тактика терапии.

Цель исследования – изучить особенности начала и эволюцию волчаночного нефрита у детей.

Материалы и методы

Основу данной работы составили результаты обследования и наблюдения за 153 больными системной красной волчанкой, находившихся неоднократно в отделении кардиоревматологии Научного центра педи-

атрии и детской хирургии МЗ и СР РК с 2004 по 2014 годы. Все пациенты СКВ соответствовали диагностическим критериям Американской Ревматологической Ассоциации (АРА) для СКВ пересмотра 1997г. [8]. Клиническая оценка активности ВН в динамике проводилась с использованием индекса SLEDAI [7].

Поражение почек определялась путем анализа 78 (51,0%) случаев СКВ у детей. При формулировке диагноза клинического варианта люпус-нефрита была использована классификация И.Е. Тареевой (1997г.) [3]. Для определения морфологического класса люпус-нефрита применяли классификацию люпус-нефрита ВОЗ (1995 г.), подробно приведенную J.S. Cameron [9].

Результаты исследования

В наших наблюдениях по клиническим проявлениям нефрит при СКВ у детей можно было дифференцировать на: 1) Нефрит с экстраренально-ренальными признаками – нефрит с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией на фоне выраженной протеинурии, умеренной гематурии с лейкоцитурией и другими изменениями в моче. Такой нефрит наблюдался у 37,2% больных с поражением почек.

Течение ВН (табл. 1) у этих больных было острым (100%), с активностью II (34,5%) и III (65,5%) степени, одновременно сочетаясь с кожно-слизистым синдромом и выраженными гематологическими изменениями (анемия, гипопроteinемия, снижение компонентов комплемента С3 и С4), высокое 40-70 мм/час СОЭ, а также сдвигами в свертывающей системе в сторону гипер-, – или гипокоагуляции (табл. 2): I фаза свертывания крови характеризовалась умеренными гипокоагуляционными нарушениями: удлинение АКТ (21,5± 0,17 сек),

АЧТВ (39,5±0,54 сек). Тромбинемия и гиперфибриногенемия (4,47±1,1 г\л) сопровождались повышенным уровнем содержания маркеров тромбоза – РКМФ (19,9±0,11г\л), ПДФ (0,06±0,008 г\л). Выраженными были изменения фибринолитической системы, которые характеризовались угнетением фибринолиза по внутреннему и внешнему

типу. Было резко увеличено время XII-а зависящего фибринолиза (38,2±0,81 мин. при норме у здоровых детей 7,08±0,76 мин.), снижение активности фибринстабилизирующего фактора XIII (118,2±1,8% против 98,0±0,9% у здоровых), что свидетельствовало об угнетении фибринолиза и фибриназы (XIII фактор).

Таблица 1

Степень активности и течение волчаночного нефрита

Признак	Активность			Течение		
	I	II	III	острое	подостр.	перв. хронич
1. Нефрит с экстраренально-ренальными признаками, n = 29	–	10	19	29	–	–
	–	34,5%	65,5%	100%	–	–
Нефрит с ренальными признаками, n = 49	11	38	–	–	40	9
	22,4%	77,6%	–	–	81,6%	18,4%
Всего: n = 78	11	48	19	29	40	9
	14,1%	61,5%	24,4%	37,2%	51,3%	5,8%

Таблица 2

Показатели коагуляционного гемостаза у больных детей с волчаночным нефритом

Показатель	Контрольные (n=20)	СКВ (ВН), (n=22)	Достоверность p
1. АКТ (сек);	6' – 12,4" ±0,22	6'21,5"±0,17	< 0,05
	8' – 11,8" ±0,20	8'19,1±	< 0,05
	10' – 11,8" ±0,24	10'18,2±0,15	< 0,05
2. АЧТВ (сек);	33,26"± 0,57	39,5±	< 0,05
3. ПИ (%)	93,0±1,0	84,0±2,0*	< 0,05
4. Этаноловый тест;	отр.	отр.	< 0,05
5. ТВ (сек);	14,5"±0,22	17,0"±0,23	< 0,05
6. Ф (г/л);	2,43±0,6	4,57±	< 0,05
7. РКФМ (мин.);	5,5 · 10 ² ±0,11	19,9±	< 0,05
8. ПДФ (г/л);	0,03±0,003	0,06±	< 0,05
9. XIIa-зависимый фибринолиз (мин)	7,08±0,76	38,2±	< 0,05
10. Фактор XIII (%)	98,0± 0,9	118,2±	< 0,05
11. АДФ, %	35,4±	68,5±	< 0,05
12. ИАТ на коллаген	34,7±	76,12±	< 0,05
13. ИАТ на адреналин, %.	34,60,6	77,0±	< 0,05
«SLEDAI» (балл)	–	32,8±2,8	–

Показатели же сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза имели гиперкоагуляционную направленность. При нормальной адгезивности наблюдалось резкое повышение их агрегационной способности с индукторами агрегации: АДФ, коллагеном и адреналином. Так АДФ- индуцированная агрегация тромбоцитов (ИАТ) у детей с ВН составила 68,5±1,2%, ИАТ на коллаген – 76,12± 1,5%, на адреналин 77,0± 1,0%, по сравнению с показателями здоро-

вых детей 35,4± 0,7; 34,7± 0,9; 34,6± 0,6% соответственно. При этом выраженность нарушенных показателей гемостаза находилась в прямой зависимости от степени активности патологического процесса («SLEDAI» -32,8± 2,8).

Двое больных из них умерли в течение двух и трех лет от начала заболевания от хронической почечной недостаточности (ХПН);

2) Нефрит с ренальными признаками (умеренная или низкая протеинурия, гема-

турия и лейкоцитурия, умеренное снижение компонентов комплемента) наблюдался у 62,8.% больных с поражением почек. Указанные признаки были, однако постоянными, уменьшаясь на фоне лечения и снижения активности СКВ, однако присутствие их было стабильным и прогрессировало при рецидивах и нарастании активности заболевания. Течение СКВ в этих случаях было подострым (81,6%) или хроническим (18,4%), активность процесса II (77,6%) и I степени (22,4%). У 6 детей периодически наблюдалось повышение уровня креатинина до 0,12 ммоль/л и снижение клубочковой фильтрации до 80 мм/ч. Летального исхода при этой форме нефрита ни у одного больного не было.

Нефрит с экстраренальными признаками и исходами в ХПН наблюдался у девочек пубертатного возраста, при втором же варианте с ограниченными ренальными признаками возрастно-половых различий выявлено не было. Как свидетельствуют наши наблюдения (таблица 3), у подавляющего большинства пациентов признаки поражения почек появлялись в первые и вторые полугодия от начала СКВ (52,6%) на фоне рецидивов болезни. У 25 (32,0%) детей, больных волчаночным нефритом клинические проявления болезни были отмечены в начальном периоде болезни, т.е. только у 1/3 больных клинические признаки поражения почек являются изначальными проявлениями волчаночного нефрита.

Таблица 3

Сроки первых проявлений волчаночного нефрита

Синдром	С дебюта СКВ и впервые 2-4 недели	На фоне рецидива СКВ	На фоне ремиссии СКВ	Предшествовал СКВ
1. Нефрит с экстраренальными признаками, n=29	10	14	–	5
	34,5%	48,3%	–	17,2%
2. Нефрит с ренальными признаками, n=49	15	27	–	5
	30,6%	55,1%	–	10,2%
Всего: n=78	25/32,0%	41/52,6%	2/2,7%	10/12,7%

На фоне относительной ремиссии других признаков активность волчаночного нефрита оставалась у 2,7% (2) детей и в 12,7% (10) случаев люпус-нефрит предшествовал клиническим проявлениям СКВ.

Морфологическое исследование нефробиоптата было проведено 16 детям с люпус-нефритом: у 8-ми – был установлен IIIВ класс (фокально-сегментарный гломерулонефрит, активный, ассоциированный с умеренными склеротическими повреждениями мезангия и сегментарными отложениями эпимембранозно расположенных депозитов), у 6-ти – V А класс (диффузный мембранозный гломерулонефрит). По данным аутопсии у двоих больных с быстро прогрессирующим ВН были обнаружены IVВ класс люпус-нефрита (диффузный пролиферативный экстракапиллярный гломерулонефрит с активными некротическими повреждениями). Клинические проявления люпус-нефрита у 2 больных (девочка 11 лет и мальчик 12 лет, продолжительность болезни 3 и 4 года) (с IIIВ классом) не соответствовали морфологическим проявлениям. У этих детей в анализах мочи отмечали протеинурию чаще ниже 0,5 г/сут., транзиторную

лейкоцитурию и микрогематурию. Поэтому очень важно, особенно при продолжительности болезни более 1 года, проводить морфологическое исследование почек.

Таким образом, волчаночный нефрит чаще всего развивался на фоне рецидивов СКВ, в течение первого и второго полугодия (56,4%), реже впервые 2–4 недели болезни (28,2%), предшествовал СКВ в 12,7% и на фоне относительной ремиссии – у одного больного (2,7%). В тех случаях, когда люпус-нефрит предшествовал началу заболевания, он отличался тяжелым течением, нередко с экстраренальными проявлениями (37,5%) или изолированным мочевым синдромом с протеинурией более 0,5 г/сут. (10,9%). У трети больных (33,3%) в течение первого и второго полугодия развивалась ХПН, у остальных больных (65,4%) на фоне активной иммуносупрессивной терапии удалось добиться стойкой стабилизации процесса, без прогрессирования. Тяжесть течения нефрита латентной формы зависела чаще всего от уровня протеинурии. Потеря белка с мочой более 0,5 г/сут. была серьезным показателем для активной иммуносупрессивной терапии. Стойкое

снижение парциальных функций или позднее их появление также неблагоприятно и требует проведения активной индукционной терапии.

Список литературы

1. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка // Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. 2-е изд. М.: 2009; 751-780.

2. Hiraki L.T., Benseler S.M., Tyrrell P.N. et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-556.

3. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 708 с.

4. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз // *Нефрология и диализ*. 2003;5:2:116-121.

5. Lee B.S., Cho H.Y., Kim E.J. et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. *Pediatr Nephrol* 2007;22:222-231.

6. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки // *Современная ревматология*. 2012. № 4. С. 40-46.

7. Подчерняева Н.С. Волчаночный нефрит у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5; 2: 66-75.

8. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

9. Cameron J.S. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994;8:230-249.