

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей

Т.П. Макарова, Н.В. Самойлова, Е.Е. Солдатова, Л.И. Ахмадуллина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Rapidly progressing glomerulonephritis in children

T.P. Makarova, N.V. Samoilova, E.E. Soldatova, L.I. Akhmadullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей — редкая, но наиболее агрессивная форма гломерулонефрита. Клинически характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, морфологически — наличием экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний более чем в 50% клубочков. В настоящее время в литературе описаны лишь единичные случаи клинического течения данного варианта гломерулонефрита у детей. В статье представлено собственное наблюдение быстропрогрессирующего гломерулонефрита I типа (анти-БМК+) у девочки 12 лет. Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии в комбинации с плазмаферезом, отмечалось прогрессирование заболевания с исходом в хроническую болезнь почек V стадии. Ребенок получает заместительную терапию перитонеальным диализом. Течение заболевания осложнилось развитием тяжелого гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: дети, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, гломерулонефрит с полулуниями, лечение.

Для цитирования: Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Солдатова Е.Е., Ахмадуллина Л.И. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 241–245. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–241–245

Rapidly progressing glomerulonephritis in children is a rare but the most aggressive form of glomerulonephritis. This disease is clinically characterized by acute nephritic syndrome with rapidly progressive renal failure, morphologically it is characterized by the presence of extracapillary cellular or fibro-cellular crescent in more than 50% of glomeruli. Currently the literature describes only a few cases of clinical course of glomerulonephritis in children. The article presents the researchers' observation of rapidly progressive glomerulonephritis type I (anti-BMC+) in a 12-year-old girl. Despite immunosuppressive therapy combined with plasmapheresis, the authors observed the progress of the disease resulting in chronic kidney disease stage V. The child received renal replacement therapy with peritoneal dialysis. The course was complicated by the development of severe hyperparathyroidism.

Key words: children, rapidly progressing glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, treatment.

For citation: Makarova T.P., Samoilova N.V., Soldatova E.E., Akhmadullina L.I. Rapidly progressing glomerulonephritis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 241–245 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–241–245

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей — редкая, но наиболее агрессивная форма гломерулонефрита, требующая незамедлительной специфической диагностики и скорости принятия решения о лечебной тактике. Частота быстропрогрессирующего варианта составляет от 2 до 10% от всех форм гломерулонефрита [1]. Ранняя диагностика, своевременная активная патогенетическая терапия иммуносупрессантами, применение экстракорпоральных методов лечения могут существенно улучшить прогноз.

Синонимы термина «быстропрогрессирующий гломерулонефрит»: подострый, злокачественный

гломерулонефрит, экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями (общепринятый морфологический термин) [1]. Клинически заболевание характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови в течение 3 мес), морфологически — наличием экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний более чем в 50% клубочков. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит может быть идиопатическим или развиваться в рамках системных заболеваний — системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), синдрома Гудпасчера, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК-антитела) и в рамках системной красной волчанки.

Впервые F. Volhard и Th. Fahr в 1914 г. обнаружили связь между неблагоприятным течением гломерулонефрита и формированием полулуний, которые являются следствием выраженного повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянско-Боумана. Под действием циркулирующих в крови антител

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Солдатова Екатерина Евгеньевна — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6463-3403

Ахмадуллина Лилия Илгизовна — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6952-1950

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

и циркулирующих иммунных комплексов происходит выраженное повреждение мембран капилляров клубочков с образованием полулуний, представляющих собой особые участки фиброзно-клеточной пролиферации. Они частично или полностью окружают капилляры клубочка и вызывают их сдавление, что и обуславливает прогрессирующее падение клубочковой фильтрации [1, 2].

В зависимости от преимущественного механизма повреждения и лабораторных показателей выделены пять иммунопатогенетических типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Основными критериями служат тип свечения иммунореактанта в нефробиоптате и наличие повреждающего фактора (анти-БМК-антитела, АНЦА и иммунные комплексы) в сыворотке крови больного.

Тип I («антительный», «анти-БМК нефрит») обусловлен повреждающим действием анти-БМК-антител. Характеризуется «линейным» свечением антител при иммуногистологическом исследовании ткани почек и наличием циркулирующих анти-БМК-антител в сыворотке крови. Тип I существует как изолированная (идиопатическая) болезнь почек или как заболевание с содружественным поражением легких и почек (синдром Гудпасчера). На долю I типа приходится около 20% случаев быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Тип II («иммунокомплексный») вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется в основном «гранулярный» тип свечения, в сыворотке крови может быть снижен уровень комплемента; анти-БМК-антитела и АНЦА отсутствуют.

Тип III («малоиммунный»), при котором повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, в том числе нейтрофилами и моноцитами, активированными АНЦА, направленными против протеиназы-3 или миелопероксидазы. Этот тип экстракапиллярного гломерулонефрита характерен для АНЦА-ассоциированных васкулитов — микроскопического полиангиита и гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера).

Тип IV представляет собой сочетание антительного (I тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (III тип).

Тип V (истинный «идиопатический»). При этом крайне редком типе иммунные факторы повреждения не удается выявить ни в циркуляции (отсутствуют анти-БМК-антитела и АНЦА, уровень комплемента нормальный), ни в почечном биоптате (полностью отсутствует свечение иммуноглобулинов). Предполагается, что в его основе лежит клеточный механизм повреждения почечной ткани [1].

Часто фатальная потеря функции почек происходит всего за 1–2 нед. В ряде случаев быстро прогрессирующий гломерулонефрит начинается как острый

гломерулонефрит, однако в динамике отмечается нарастание протеинурии, гематурии, развиваются рефрактерные отеки и артериальная гипертензия. Через несколько недель или месяцев формируются признаки хронической почечной недостаточности: прогрессирующее снижение относительной плотности мочи, повышение в сыворотке крови уровня креатинина и мочевины, появление тошноты, рвоты, анорексии, олигурии. При вторичном варианте обнаруживается клиническая картина соответствующего системного заболевания [3].

При подозрении на быстро прогрессирующий гломерулонефрит необходимо в диагностический алгоритм наряду с общепринятыми исследованиями (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, парциальные функции почек) обязательно включать иммунологическое исследование крови с определением в сыворотке иммуноглобулинов А, М и G, фракций комплемента, АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3, миелопероксидазе и анти-БМК-антител. Во всех случаях необходимо выполнять нефробиопсию, которая позволит определить тип свечения антител для оценки прогноза и подбора адекватного лечения.

Своевременно примененная агрессивная схема иммуносупрессивной терапии иногда позволяет добиться восстановления фильтрационной функции почек даже в ситуации, когда степень ее ухудшения достигла терминальной стадии почечной недостаточности. В связи с этим при быстро прогрессирующем гломерулонефрите биопсию почки необходимо выполнять и при выраженной почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа. Лечение следует начинать еще до получения результатов диагностических исследований (серологических, морфологического) с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней, затем внутрь в дозе 1 мг/кг/сут. Сразу после верификации диагноза к глюкокортикоидам следует добавить алкилирующие препараты (циклофосфамид в сверхвысоких дозах внутрь 2 мг/кг/сут или внутривенно 15 мг/кг, но не > 1 г с интервалом 2 нед первые 3 инфузии, а затем каждые 3 нед, особенно у больных с АНЦА-ассоциированным васкулитом (локальнопочечным или системным) и волчаночным нефритом. Интенсивный плазмаферез ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг/сут целесообразно сочетать с иммуносупрессантами в случаях анти-БМК и «малоиммунного» (АНЦА-ассоциированного) нефрита [1].

Прогноз в первую очередь определяется количеством клубочков, имеющих полулуния [4]. Почечная выживаемость не превышает 6–12 мес при наличии полулуний в $\geq 50\%$ клубочков, в этом случае спонтанная ремиссия быстро прогрессирующего гломеру-

лонефрита происходит редко. При поражении $\leq 30\%$ клубочков функция почек может спонтанно восстанавливаться. При поражении 30–50% клубочков функция почек снижается медленнее, но в отсутствие лечения все равно развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Исходя из изложенного иммуносупрессивная терапия показана всем больным быстропрогрессирующим гломерулонефритом, если только клинические и морфологические факторы не свидетельствуют о необратимости процесса и терапия не сопряжена с высоким риском развития осложнений.

Клинический случай. Под нашим наблюдением в нефрологическом отделении Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ Казани находилась пациентка В., 12 лет, с верифицированным быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Анамнез жизни без особенностей. Наследственный, аллергологический анамнез не отягощены.

Заболела остро 10 июня 2015 г. в возрасте 8 лет – повышение температуры тела до субфебрильной. На 4–5-й день болезни присоединились рвота, жидкий стул, нарастала слабость, бледность, однократно отмечались носовое кровотечение и эпизод болей в животе. Температура тела в динамике повысилась до фебрильной, а затем до гектической. На 9-й день болезни госпитализирована в детскую инфекционную больницу по месту жительства. Исключены кишечные инфекции. В связи с нарастанием почечной недостаточности (мочевина 20,4 ммоль/л, креатинин 411 мкмоль/л) и появлением мочевого синдрома (гематурия, протеинурия от 0,1 до 0,85 г/л) исключена геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Получала антибактериальную терапию, антикоагулянты, антиагреганты. В последующем переведена в соматическое отделение, где однократно на 19-й день болезни проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг, после чего девочка отмечала явное улучшение самочувствия. С 27.06 произошло снижение диуреза вплоть до полной анурии к 30.06 (20-й день болезни), нарастание отеков, отказ от питья, повышение артериального давления до 126/73 мм рт.ст. В связи со снижением диуреза (анурия), нарастанием почечной недостаточности (креатинин 969 мкмоль/л, мочевина 31 ммоль/л, калий 7,0 ммоль/л) переведена в реанимационное отделение Детской республиканской клинической больницы.

При поступлении в общем анализе крови высокая воспалительная активность: СОЭ 65 мм/ч, лейкоциты $(10-15) \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез 83%; анемия средней степени: эритроциты $3,27 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 80 г/л; тромбоциты $(554-137) \cdot 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи: красно-бурая, относительная плотность 1020, рН 5, эритроциты сплошь, лейкоцитурия, протеинурия 500 мг/дл (анализы на фоне анурии – менее 10 мл/сут).

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, показатели функциональных проб печени в норме,

С-реактивный белок 17 мг/дл (норма до 0,5 мг/дл), мочевина 35 ммоль/л, креатинин крови 891 мкмоль/л, цистатин С 6,5–7,9 мг/л (норма 0,62–1,11 мг/л), эпизоды гиперкалиемии до 7,0 ммоль/л, кальций 2,5 ммоль/л (норма 2,3–2,75 ммоль/л), фосфор 1,67 ммоль/л (норма 1,0–1,8 ммоль/л), магний 0,90 ммоль/л (норма 0,70–0,86 ммоль/л). Протеинограмма: альбумин 39,8%, α_1 -глобулин 9,2%, α_2 -глобулин 17,9%, γ -глобулин 21,5%. Коагулограмма: фибриноген 5,9 г/л, протромбиновый индекс 88%, АЧТВ* 43,4 с, МНО** 1,04. Микробиологический анализ крови (посев) – отрицательный.

В процессе диагностического поиска исключены варианты тромботической микроангиопатии: активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови составила 51% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров; уровень антител к фактору Н составил 132% от уровня антител к фактору Н в контрольной сыворотке, полученной при смешивании образцов сыворотки здоровых доноров; шизоциты в крови не обнаружены.

Проведен комплекс иммунологических исследований: IgA 2,57 г/л (норма 0,51–2,97 г/л), IgG 19,5 г/л (норма 6,0–13,0 г/л), IgM 1,79 г/л (норма 0,31–1,79 г/л), циркулирующие иммунные комплексы 96 ед/мл (норма 0–120 ед/мл), компонент комплемента С3 0,8 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), С4 0,35 г/л (норма 0,1–0,4 г/л) г/л. антитела к двуспиральной ДНК 27,8 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл), антиядерные антитела 0,92 ед. (норма 0–1,5 ед.). Антифосфолипидные антитела IgG 8,9 ед/мл (норма 0–10 ед/мл), антифосфолипидные антитела IgM 3,2 ед/мл (норма 2–10 ед/мл), антитела к кардиолипину 7 ед/мл (норма 0–12 ед/мл). LE***-клетки не обнаружены. АНЦА не обнаружены. Выявлены антитела к БМК 348,79 ед/мл (норма <20 ед/мл); повторно от 24.11.15 антитела к БМК > 200 ед/мл. Кровь на D-димер: 170 нг/мл (норма до 500 нг/мл), волчаночный антикоагулянт 1,1 ед. (отрицательно). Повышение антител к БМК позволило верифицировать течение быстропрогрессирующего гломерулонефрита I типа.

Ультразвуковое исследование почек: паренхима отека, кровотоков прослеживается только до паренхимы. Допплерография сосудов почек: данных, подтверждающих стенозы почечных артерий, нет, снижение гемодинамических показателей по основному стволу и внутривисцеральным сосудам. Допплерография брюшной аорты и ее ветвей: стенки брюшной аорты не утолщены, не уплотнены, просвет сосуда однородный.

* Активированное частичное тромбопластиновое время.

** Международное нормализованное отношение.

*** Lupus Erythematosus cells

Спиральная компьютерная томография органов грудной полости: нарушение воздушности легких может быть обусловлено отеком, невозможно исключить воспалительный процесс. Небольшие субсегментарные ателектазы в дорзальных отделах субплевральных пространств нижних долей легких. Выпотной плеврит справа (жидкость в небольшом количестве). Выпот в брюшной полости (на уровне исследования). Снижены плотностные показатели почек (подобные изменения возможны при отеке, воспалении, ишемии).

Консультация окулиста — патологии глазного дна не выявлено.

6.08.15 проведена нефробиопсия. Заключение: изменения по исследованному материалу в совокупности с данными иммунологического исследования (анти-БМК+) соответствуют терминальной стадии поражения почки в исходе быстро прогрессирующего гломерулонефрита I типа (анти-БМК+).

За время пребывания в стационаре проведены курсы антибактериальной и противогрибковой терапии: меронем, сульперазон, амоксициллин, цефтриаксон, флуконазол, микамин, кансидас. С 15.07.15 осуществлена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 375 мг, на курс 5 введений, в дозе 650 мг — 3 введения (после сеансов гемодиализа), 2 пульса циклофосфамида в дозе 250 мг с интервалом 2 нед, преднизолон внутрь из расчета 1 мг/кг. 28.07.15 сеанс плазмафереза, инфузия свежезамороженной плазмы №3 (во время сеансов гемодиализа). Кроме того, девочка получала дезагрегантную терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Проведен 71 сеанс гемодиализа, с 27.10.15 получает ежедневно сеансы аппаратного перитонеального диализа.

На фоне терапии состояние ребенка стабилизировалось: отмечалось улучшение самочувствия, артериальное давление в пределах нормы до 106/60 мм рт.ст. (корректируется медикаментозно). В стабильном состоянии выписана на амбулаторное лечение с проведением ежедневного перитонеального диализа с последующими плановыми госпитализациями. Получает терапию, направленную на коррекцию анемии (эритропоэтин), артериальной гипертензии (амлодипин, валсартан, пропранолол).

В 2016 г. нарушения фосфорно-кальциевого обмена проявились гиперфосфатемией 2,02 ммоль/л, повышением уровня щелочной фосфатазы до 1062,6 ед/л, уровень кальция 2,24 ммоль/л, паратгормон 1239,0–1556,0 пг/мл. На фоне терапии (каль-

цеин 1 таблетка/сут, альфа D3 тева 0,25–0,5 мкг/сут) уровень паратгормона 2761,0 пг/мл. Диагностирован вторичный гиперпаратиреоз.

В 2018 г. с учетом нарушения фосфорно-кальциевого обмена, увеличения уровня щелочной фосфатазы до 1646 ед/л и паратгормона до 3444 пг/мл к терапии добавлены мимпара (цинакалцет — кальцимитетик с антигиперпаратиреотическим механизмом действия) и ренагель (севеламер — синтетический фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальция, который действует в тонкой кишке, не всасывается и обладает высоким индексом связывания фосфатов, поступающих с пищей).

На фоне терапии сохраняется высокий уровень щелочной фосфатазы 2312,0 г/л и паратгормона 2545,0–5871,0 пг/мл (130–300 пг/мл), кальций 2,59 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л), фосфор 1,77 ммоль/л (1,13–1,92 ммоль/л). В скобках указаны целевые уровни паратгормона, кальция и фосфора при хронической болезни почек, по данным Национальных клинических рекомендаций [5, 6]. Целевой уровень паратгормона при хронической болезни почек, по данным KDIGO (2009), составляет 130–585 пг/мл [7].

В настоящее время девочка наблюдается с клиническим диагнозом: быстро прогрессирующий гломерулонефрит I типа (анти-БМК+). Нефрогенная гипертензия. Хроническая болезнь почек V стадии. Состояние после имплантации перитонеального катетера. Вторичный гиперпаратиреоз. Кифосколиоз, плюсно-вальгусная установка стоп. Рассматривается вопрос трансплантации почки.

Заключение

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит — актуальная проблема детской нефрологии — может возникнуть внезапно, имеет быстро прогрессирующее течение и неблагоприятные исходы. Ранняя диагностика болезни, своевременная активная патогенетическая терапия иммуносупрессантами, применение экстракорпоральных методов лечения существенно улучшают прогноз. В нашем случае, несмотря на иммуносупрессивную терапию в сочетании плазмаферезом, у пациентки развилась терминальная стадия почечной недостаточности через 3 мес от начала заболевания. Сложности в терапии вызывало и прогрессирование минерально-костных нарушений как проявление осложнений хронической болезни почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). Нефрология 2015; 19(6): 73–82. [Shilov E.M., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). Nefrologiya (Nephrology) 2015; 19(6): 73–82 (in Russ.)]
2. Kasinath V., Yilmam O.A., Uehara M., Jiang L., Ordikhani F., Li X. et al. Activation of fibroblastic reticular cells in kidney

- lymph node during crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2019; 95(2): 310–320. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.040
3. Floria E., Gusti A., Putu N. Rapidly progressive glomerulonephritis in children. *Medicina* 2015; 46(1): 1. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/medicina/article/view/15980>
 4. Piyaphanee N., Ananboontarick C., Supavekin S., Sumboonnanonda A. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis. *Pediatr Int* 2017; 59(3): 334–341. DOI: 10.1111/ped.13140
 5. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия 2013; 4: 26–39. [Vetchinnikova O N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya* (Effective pharmacotherapy) 2013; 4: 26–39 (in Russ.)]
 6. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). *Нефрология и диализ* 2011; 1: 33–51. [National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian dialysis society (May 2010). *Nefrologiya i dializ* (Nephrology and dialysis) 2011; 1: 33–51 (in Russ.)]
 7. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disease (CKD—MBD). *Kidney Int* 2009; 113 (Suppl.): 1–130. DOI: 10.1038/ki.2009.188

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.