Клинико-морфологические особенности и варианты лечения синдрома изолированной гематурии и/или протеинурии у детей в Казахстане

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

[1] Казахский национальный медицинский университет, курс нефрологии, г. Алматы

[2] Карагандинский государственный медицинский университет, курс педиатрии факультета непрерывного профессионального образования, г. Караганда

Clinical and morphological peculiarities and treatment variants of syndrome of isolated proteinuria and/or hematuria in children of Kazakhstan

A.B. Kanatbayeva[1], A.Ye. Naushabayeva[1], B.A. Abeuova[2], G.N. Chingayeva[1], K.A. Kabulbayev[1]

[1] Kazakhstan National medical university Nephrology division, Almaty

[2] Karaganda State medical university, division of Children's care, faculty of continuous education, Karaganda

Ключевые слова: *изолированная гематурия и/или протеинурия, IgA-нефропатия, синдром Альпорта, аномалии гломерулярной базальной мембраны, мезангиопролиферативный гломерулонефрит с депозитами IgM, ингибиторы АПФ, мофетила микофенолат.*

Цель работы. Изучить морфологическую характеристику и эффективность терапии у детей с изолированной гематурией и/или протеинурией.

Проведено клинико-морфологическое исследование 33 детей с изолированной протеинурией и/или гематурией. Наиболее частым морфологическим вариантом у больных с изолированным мочевым синдромом была IgA-нефропатия – 16 (48,5%). У 15 (45,7%) пациентов изолированный мочевой синдром протекал на фоне аномалии гломерулярной базальной мембраны. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, обусловленный депозитами IgM, был выявлен у 2 (6%) больных. Четверо детей (с IgA-нефропатией) получали иммуносупрессивную терапию мофетила микофенолатом, но не индукционными терапевтическими дозами, а поддерживающими дозами 500 мг/м^2/с, в связи с более выраженной протеинурией (0,8 ± 0,3 г/с) и снижением скорости клубочковой фильтрации в дебюте (до 83 ± 10,1 мл/мин). У детей с IgA-нефропатией протеинурия более 0,5 г/с и снижение скорости клубочковой фильтрации являются факторами риска прогрессирования заболевания. В этих случаях была эффективна длительная терапия поддерживающими дозами мофетила микофенолата в сочетании с ингибиторами АПФ. Доказана эффективность монотерапии АПФ в снижении протеинуриии и нормализации скорости клубочковой фильтрации.

Aim of the study. To evaluate the pathological characteristics and results of treatment of children with isolated hematuria and/or proteinuria.

In total 33 children who had isolated hematuria and/or proteinuria were examined. The most frequent pathological pattern was IgA-nephropathy – 16 (48,5%). In 15 (45,7%) of patients isolated hematuria and/or proteinuria were due to glomerular basement membrane abnormalities. In 2 (6%) patients mesangioprofilerative glomerulonephritis with IgM deposits was found. Four (12%) children (with IgA-nephropathy) with significant proteinuria (0,8 ± 0,3 g/day) and decreased glomerular filtration rate at the debut of the disease (less than 83 ± 10,1 ml/min) have received the maintenance immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil 500 mg/m^2/day. Children with IgA-nephropathy manifested with isolated hematuria and/or proteinuria are in the group of increased risk of progression, especially proteinuria 0,5 g/day, decreased glomerular filtration rate, and prolonged maintenance immunosuppressive therapy combined with ACE inhibitors is effective. ACEi monotherapy is effective for both proteinuria decreasing and glomerular filtration rate normalization for all patients groups.

Key words: *isolated hematuria and/or proteinuria, IgA-nephropathy, Alport's syndrome, glomerular basement membrane abnormalities, mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits, AC inhibitors, mycophenolate mofetil.*

Адрес для переписки: *050004 Алматы, ул. Богенбай батыра, 272-90. Чингаева Гульнар Нуртасовна*
E-mail: *gulnarn@mail.ru*

Изолированная гематурия и/или протеинурия (ИзГ/П) – достаточно частая проблема в нефрологии [2, 3]. Изолированная протеинурия (ПУ) и/или гематурия (ГУ) может быть проявлением IgA-нефропатии, аномалий гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МезПГН) и других заболеваний.

Основные морфологические изменения при IgA-НП представлены отложением IgA с различной степенью выраженности и распространенности мезангиальной пролиферацией [5]. Лечение IgA-НП до сих пор остается предметом дискуссий, например в отношении показаний к применению и выбору иммуносупрессивных препаратов [3, 5, 10, 13]. В последние годы при IgA-НП стал исследоваться препарат с селективным иммуносупрессивным действием – мофетила микофенолат (ММФ). Была показана эффективность этого препарата при минимальных побочных действиях [7]. Во всех случаях персистирующей ПУ рекомендуется применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в виде монотерапии и/или в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II в связи с их антипротеинурическим эффектом [6, 9]. К аномалии ГБМ относятся наследственный нефрит или синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран. Установлено, что наследственный нефрит связан с мутацией гена, контролирующего синтез α-цепей коллагена 4-го типа плотной пластинки ГБМ [8]. Морфологические изменения при болезни тонких базальных мембран, по данным электронной микроскопии, характеризуются нормальной структурой ГБМ с толщиной 200 нм и меньше [11]. В 25% случаев может иметь место трансформация изменений ГБМ в изменения, аналогичные синдрому Альпорта с ухудшением прогноза, причем у таких пациентов нередко развиваются артериальная гипертензия и терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) [4]. ПУ нефротоксична, повреждает подоциты за счет токсического воздействия большого количества белка. Подоциты, утрачивая белки-маркеры высокой дифференциации, теряют свою специфическую осьминогоподобную форму и отрываются от ГБМ [1]. Результаты многих исследований явились основанием для рекомендации больным с IgA-НП и аномалиями ГБМ применять в качестве базисной терапии ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, нефропротективный эффект которых фиксируется через 2–3 года от начала их использования [12].

Общая характеристика больных и методы

Исследования больных с изолированной гематурией и/или протеинурией проводились на базе Республиканской детской клинической больницы «Аксай». 33 детям с ИзГ/П была проведена нефробиопсия. Морфологическое исследование почечного биоптата включало три необходимых вида микроскопии: световую микроскопию (СМ), иммунофлюоресцентную (ИФМ) и электронную микроскопии (ЭМ), которые проводились морфологами А.В. Сухановым (Москва), О.А. Воробьевой (Санкт-Петербург).

Средняя длительность заболевания составила 3,4 ± 1,6 года. Вполне вероятно, что истинная продолжительность заболевания была дольше, так как у большинства детей изменения в анализах мочи были выявлены случайно – при оформлении в детский сад или школу, на фоне респираторных инфекций или при скрининговом обследовании. Диагноз устанавливался на основании изменений в анализах мочи, носящих персистирующий характер (более 3 месяцев) в виде ПУ и/или ГУ или изолированной ГУ при отсутствии экстраренальных проявлений – отеков, артериальной гипертензии. Средний уровень ПУ у детей составил 0,5 ± 0,3 г/с. Макрогематурия в дебюте имелась у единичных пациентов. Мы включили в исследование в основном детей с ГУ и ПУ – маркером неблагоприятного прогноза заболевания почек, так как персистирующая гематурия без протеинурии не должна приводить к тХПН. В связи с этим количество детей с ГУ и ПУ (25,6%) больше, чем с изолированной ГУ (3,3%). Все эти дети были обследованы на наличие нейросенсорной тугоухости с проведением аудиограммы, был собран тщательный семейный анамнез в плане наличия родственников с почечными заболеваниями. У части пациентов были обследованы ближайшие кровные родственники на патологию в анализах мочи. Нейросенсорная тугоухость установлена у 2 (5,7%) детей. У 4 (11,4%) детей имелись родственники (как правило, по материнской линии, мужского пола), у которых развилась ХПН неустановленного генеза.

Результаты и их обсуждение

IgA-нефропатия. Среди детей с ИзГ/П у 16 (48,5%) мы наблюдали IgA-НП. Мальчиков было 8 – 50%. У 50% заболевание развилось после инфекции (7 – ОРВИ и 1 – острая кишечная инфекция). Несмотря на то что клиническая и морфологическая картина IgA-НП полиморфна, начальные ее проявления практически во всех случаях характеризовались микрогематурией, протеинурией и у 12 (75%) детей – в сочетании с макрогематурией. ПУ в дебюте заболевания составила 0,7 ± 0,3 г/с. Среднее АД в дебюте составило 104/65 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 97 ± 11,8 мл/мин, при этом она была умеренно снижена у 4 детей. Уровень IgA в сыворотке крови был повышен у 11 детей, в среднем до 3,5 ± 0,2 мг/мл. Наследственность по заболеваниям почек и иммуно-опосредованным заболеваниям у этих пациентов была не отягощена.

При морфологическом исследовании, по данным световой микроскопии (СМ), у 14 (87,5%) детей имел место III класс по Haas, у 12,5% – II класс. Сегментарный гломерулосклероз до 20% клубочков отмечался у 11 (68,8%), тотальный гломерулосклероз до 15% клубочков – у 3 (18,8%). При ИФ-исследовании у всех детей было выявлено умеренное свечение IgA и IgG в мезангиуме. В интерстиции наблюдались фокальные хронические изменения в виде небольшого фиброза и атрофии канальцев. У всех пациентов артерии и артериолы были без изменений. При электронной микроскопии (ЭМ) у 68,8% (11 детей) отмечались умеренные электронно-плотные депозиты в мезангиуме с расширением его матрикса и небольшой пролиферацией мезангиальных клеток.

Аномалии гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Среди детей с ИзГ/П у 15 (45,5%) были аномалии ГБМ. Из них у большинства – 12 (80%, $p < 0,001$) имел место синдром Альпорта, у остальных 20% (3) – болезнь

тонких базальных мембран. Все эти пациенты по случайным причинам оказались девочками. Заболевание у них дебютировало в возрасте 1–2 года жизни, и средняя давность заболевания к моменту биопсии составила 5,1 ± 3,0 года. У 33,3% (5) детей изменения в анализах мочи впервые были выявлены после перенесенной острой респираторной инфекции, у остальных 66,7% (10) детей – при плановом обследовании в возрасте 1–2 года. Средняя величина протеинурии составила 0,4 ± 0,1 г/с. Эпизод макрогематурии в дебюте имел место у 20% (3) детей, персистирующая микрогематурия сохранялась у всех детей. Среднее АД в дебюте составило 97/62 мм рт. ст., средняя СКФ – 95 ± 7,4 мл/мин, при этом у 20% (3) детей была диагностирована 3-я стадия хронической болезни почек (ХБП). Нейросенсорная тугоухость была выявлена у 2 пациентов. Наследственность по заболеваниям почек была отягощена у 5 (33,3%) детей: со стороны отца – у 3 девочек, со стороны матери – у 2.

При СМ у 86,7% (13) детей никаких патологических изменений не было обнаружено, у двух детей имел место фокальный сегментарный и глобальный гломерулосклероз, носящий в данном случае вторичный характер. У большинства детей не было изменений в интерстиции и сосудах. Исключение составила лишь больная с синдромом Альпорта, у которой отмечались фокальные хронические изменения в виде небольшого интерстициального фиброза, атрофии канальцев и умеренного интимального фиброза. При ИФ-исследовании у всех этих детей свечения не отмечалось. Болезнь тонких базальных мембран была диагностирована на основании измерения толщины ГБМ, которая во всех случаях была тоньше 200 нм. В этих случаях при ЭМ отсутствовали другие патологические изменения, тогда как при синдроме Альпорта ГБМ имела типичный вид «баскетбольной корзины» с зазубренностью наружного контура. Признаков пролиферации и расширения мезангиального матрикса у этих пациентов не наблюдалось.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с депозитами IgM. Наименьшее количество детей с изолированной гематурией и/или протеинурией имели МезПГН с депозитами IgM в мезангиальной зоне – 6% (2). У этих двух мальчиков патология в анализах мочи в виде микрогематурии и ПУ была выявлена при плановом обследовании в 1–2 года. Средняя величина ПУ составила 0,5 ± 0,1 г/с, среднее АД – 95/60 мм рт. ст., средняя СКФ – 104 ± 12,3 мл/мин. Наследственность по заболеваниям почек у этих детей была не отягощена.

При морфологическом исследовании по СМ у этих пациентов установлена минимальная мезангиальная пролиферация, с небольшим увеличением мезангиального матрикса. При ИФ-исследовании было обнаружено умеренно-слабое свечение IgM в зоне мезангия без распространения на периферию. При ЭМ патологии не было выявлено.

Таким образом, при изолированной гематурии и/или протеинурии у детей выявлялось разнообразие патологии. Наиболее частыми морфологическими вариантами являлись IgA-НП (48,5%) и аномалии ГБМ (45,5%), из которых чаще встречался синдром Альпорта (80%) (табл. 1).

Влияние различных методов лечения при изолированной гематурии и/или протеинурии у детей. У всех детей с ИзГ/П на фоне разнообразной морфологической картины лечение также различалось. Так, пациентам с аномалиями ГБМ иммуносупрессивная терапия не показана, поэтому они получали терапию только иАПФ (фозиноприл в дозе 2,5–10 мг в зависимости от возраста и степени ПУ). Несмотря на иммуно-опосредованный механизм развития, большинство пациентов с IgA-НП (12 детей) и все пациенты с МезПГН с депозитами IgM также получали только фозиноприл – в связи с относительно небольшой ПУ (0,4 ± 0,1 г/с и 0,5 ± 0,1 соответственно) и с нормальной СКФ (97 ± 11,8 мл/мин и 104 ± 12,3 мл/мин соответственно). Но 4 больных с IgA-НП, у которых отмечалась более выраженная ПУ (0,8 ± 0,3 г/с) и снижение СКФ в дебюте (до 83 ± 10,1 мл/мин), получали иммуносупрессивную терапию мофетила микофенолатом, но не индукционными терапевтическими дозами, а поддерживающими – 500 мг/м^2/с в течение

Таблица 1

Основные клинические параметры при различных морфологических вариантах, протекающих с изолированной гематурией и/или протеинурией (n = 33)

Морфологический вариант	IgA-НП n = 16	Аномалии ГБМ n = 15	МезПГН с IgM n = 2	Всего n = 33
% при ИзГ/П	48,5 ± 4,5*	45,5 ± 4,5*	6 ± 2,1	100
Возраст, лет	11,4 ± 2,9*	6,9 ± 2,3	4,2 ± 1,8	7,5 ± 2,4
Длительность забол., лет	3,0 ± 1,5	5,1 ± 2,0	2,1 ± 1,3	3,4 ± 1,6
Мальчики, %	50 ± 4,5	–	100	30 ± 4,1
Повышение IgA в кр.	68,8 ± 4,2	–	–	33,3 ± 4,3
АД, мм рт. ст.	104/65	97/62	95/60	99/62
Протеинурия, г/с	0,4 ± 0,3	0,33 ± 0,12	0,28 ± 0,15	0,3 ± 0,21
Макро-ГУ в дебюте, %	75 ± 3,9*	20 ± 3,6	–	45,5 ± 4,5
Персист. микро-ГУ, %	100	100	100	100
СКФ, мл/мин	97 ± 11,8	95 ± 7,4	104 ± 12,3	98,7 ± 10,3
Инфекции, %	50,1 ± 4,5*	33,3 ± 4,3	–	39,4 ± 4,4
– ОРИ	43,8 ± 4,5	33,3 ± 4,3	–	36,4 ± 4,3
– ОКИ	6,3 ± 2,2	–	–	6,0 ± 2,1
Другое		33,3% отяг. наслед. 80% насл. нефрит 20% БТБМ 13,3% тугоухость 6% гипотиреоз, аном. сердца 6% нанизм		

Примечание. * *– достоверное отличие между группами.*

всего периода катамнеза 3,4 ± 1,6 года. Динамика ПУ и СКФ на фоне нефропротективной и иммуносупрессивной терапии представлена в табл. 2 и 3.

Иммуно-опосредованные формы гломерулярного заболевания с более выраженной протеинурией являлись показанием для назначения умеренных доз иммуносупрессивной терапии в сочетании с нефропротективной терапией, так как выраженная протеинурия является прогностически неблагоприятным фактором риска.

Динамика почечных функций на фоне терапии представлена в табл. 3.

У большинства детей с ИзГ/П основной группы (за исключением 4 детей с IgA-НП и сниженной СКФ до 83 ± 10,1 мл/мин) скорость клубочковой фильтрации была в нормальных пределах. Тем не менее за период катамнеза почти в 3,5 года, у детей с IgA-НП и снижением СКФ в дебюте имело место достоверное ($p < 0,05$) повышение ее до нормальных цифр, по сравнению с таковыми в остальных группах. Различия в динамике СКФ в остальных группах и между группами были статистически не значимыми.

Таблица 2

Динамика протеинурии на фоне иммуносупрессивной и нефропротективной терапии у детей с изолированной гематурией и/или протеинурией в зависимости от морфологического варианта

Морфологический вариант при ИзГ/П	ММФ + иАПФ, n = 4		иАПФ, n = 12	
	Протеинурия, г/с		Протеинурия, г/с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA-нефропатия, n = 16	0,8 ± 0,3	0,07 ± 0,04*	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,05*
Аномалии ГБМ, n = 15	–	–	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,04*
МезПГН с IgM, n = 2	–	–	0,5 ± 0,1	0,2 ± 0,07*

Примечание. * *– достоверное отличие по сравнению с показателем до лечения, p < 0,05.*

Таблица 3

Динамика СКФ на фоне иммуносупрессивной и нефропротективной терапии у детей с изолированной гематурией и/или протеинурией в зависимости от морфологического варианта

Морфологический вариант при ИзГ/П	ММФ + иАПФ, n = 4		иАПФ, n = 12	
	СКФ, мл/мин		СКФ, мл/мин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA-нефропатия, n = 16	83 ± 10,1	107 ± 12,5*	97 ± 1,8	105 ± 17,3
Аномалии ГБМ, n = 15	–	–	95 ± 7,4	101 ± 10,8
МезПГН с IgM, n = 2	–	–	104 ± 12,3	106 ± 5,2

Примечание. * *– достоверное отличие по сравнению с показателем до лечения, p < 0,05.*

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить различные морфологические варианты заболевания у детей с изолированной гематурией и/или протеинурией. Проведенный анализ показал, что необходимо выделять детей с IgA-нефропатией, у которых имеются большие риски по прогрессированию, такие как протеинурия более 0,5 г/с и/или снижением скорости клубочковой фильтрации. Проведение длительной терапии поддерживающими дозами мофетил микофенолата в сочетании с ингибиторами АПФ в данной группе эффективно в отношении уменьшения протеинурии и замедления прогрессирования хронической болезни почек. При протеинурии до 0,5 г/с показана длительная нефропротективная терапия иАПФ. Использование ингибиторов АПФ основано на роли ангиотензина II в регуляции почечной гемодинамики и проницаемости клубочков.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Abbate M., Zoja C., Morigi M. et al.* Transforming growth factor beta 1 is unregulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of protein: a central pathway in progressive glomerulosclerosis // Am. J. Pathol. 2002. Vol. 161. P. 2179–2199.
2. *Appel G.B., Waldman M.* The IgA nephropathy treatment dilemma. Mini Review // Kidney International. 2006. Vol. 69. P. 1939–1944.
3. *Barratt J., Feehally J.* Treatment of IgA nephropathy // Kidney International. 2006. Vol. 69. P. 1934–1938.
4. *Buzza M., Wang Y.Y., Dagher H. et al.* COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome // Kidney Int. 2001. Vol. 60. №2. P. 480–483.
5. *Hogg RJ., Wyatt RJ.* A randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy (ISRCTN6257616) // BMC Nephrol. 2004. Vol. 5. P. 3.
6. *Kanno Y., Okada H., Saruta T. et al.* Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up // Clin. Nephrol. 2000. Vol. 54. P. 360–365.
7. *Maes B.D., Oyen R., Claes K.* Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study // Kidney Int. 2004. Vol. 65. P. 1842–1849.
8. *Pescucci C., Mari F., Longo I. et al.* Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene // Kidney Int. 2004. Vol. 65, №5. P. 1598–1603.
9. *Praga M., Gutierrez E., Gonzalez E. et al.* Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 1578–1583.
10. *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.
11. *Savige J., Rana K., Tonna S. et al.* Thin basement membrane nephropathy // Kidney Int. 2003. Vol. 64. №4. P. 1169–1178.
12. *Taal M., Brenner B.* Reno protective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists // Kidney Int. 2000. Vol. 57. P. 1803–1817.
13. *Tumlin J.A., Hennigar R.A.* Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy // Semin. Nephrol. 2004. Vol. 24. P. 256–268.

Дата получения статьи: 8.04.2012
Дата принятия к печати: 28.02.2013