

18. Paunova S. S., Smirnov I. E., Kucherenko A. G., Olchova E. B. Changes in cytokines production during formation of reflux nephropathy in children. *Rossiyskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2009; 1: 18–23 (in Russian).
19. Chevalier R. L. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2 (3): 157–68.
20. Madsen M. G., Norregaard R., Frokier J., Jorgensen T. M. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.* 2011; 7 (2): 105–12.
21. Truong L. D., Choi Y. J., Tsao C. C., Ayala G., Sheikh-Hamad D., Nassar G. et al. Renal cell apoptosis in chronic obstructive uropathy: the roles of caspases. *Kidney Int.* 2001; 60 (3): 924–34.
22. Taranta-Janusz K., Wasilewska A., Dębek W., Waszkiewicz-Stojda M. Urinary cytokine profiles in unilateral congenital hydronephrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (11): 2107–13.
23. Stodkilde L., Madsen M. G., Palmfeldt J., Topcu S. O., Norregaard R., Olsen L. H. et al. Urinary proteome analysis in congenital bilateral hydronephrosis. *Scand. J. Urol.* 2013; 47 (1): 43–51.

Поступила 06.02.13

Сведения об авторах:

Хворостов Игорь Николаевич, доктор мед. наук, доцент каф. детской хирургии ВГМУ, e-mail: khvorostov@yandex.ru; **Комарова Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нефрологического отд-ния НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: komarova@nczd.ru; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Зоркин Сергей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. урологическим отд-нием НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

© Т. С. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, Т. В. СЕРГЕЕВА, 2013

УДК 616.61-021.3-036.1-037

Т. С. Вознесенская, Т. В. Сергеева

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Представлены данные ретроспективного исследования 20 детей с идиопатической мембранозной нефропатией. Медиана возраста дебюта составила 9,1 года (интерквартильный размах 4,5–12,5). Заболевание проявилось полным нефротическим синдромом у 13 детей, неполным – у 7. Выявлено, что неполный нефротический синдром чаще встречается у детей старшего возраста. За время наблюдения (медиана 28 мес) никто не достиг III–V стадий хронической болезни почек. Терапия была более эффективной у детей в возрасте младше 8 лет. Мембранозная нефропатия – редкое заболевание почек у детей, составляющее 4,5% от биопсированных по поводу первичных гломерулопатий, наиболее часто проявляющееся нефротическим синдромом и характеризующееся медленным прогрессированием.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, дети, клиничко-морфологические данные, хроническая болезнь почек

T.S. Voznesenskaya, T.V. Sergeeva

IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN CHILDREN: CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS

Federal State Budgetary Institution “Scientific Center of Child Healthcare” of the Russian Academy of Medical Sciences, 2, build 1., Lomonosov avenue, 119991, Moscow

Data of a retrospective study of 20 children with idiopathic membranous nephropathy are presented. Median age at onset was 9.1 years (interquartile range 4.5–12.5 years). The disease was manifested with full nephrotic syndrome in 13 children, with incomplete syndrome - in 7 cases. Incomplete nephrotic syndrome was found to be more frequent in older children. During follow-up (median 28 months), no one has reached 3rd–5th stage of the chronic kidney disease (CKD). Therapy was more effective in children younger than 8 years old. Membranous nephropathy - a rare kidney disease in children, accounting for 4.5% patients undergone biopsy due to primary glomerulopathy/ This disease is most often manifested by nephrotic syndrome and characterized by slow progression.

Key words: membranous nephropathy, children, clinical and morphological data, chronic kidney disease

Мембранозная нефропатия является редкой причиной нефротического синдрома у детей [1, 2], хотя составляет около 20–40% при нефротическом синдроме у взрослых [3, 4].

Мембранозная нефропатия может наблюдаться у больных с системной красной волчанкой, гепатитами

В и С, малярией, серповидно-клеточной анемией, после воздействия на организм тяжелых металлов (золото, ртуть) или лекарственных средств (пеницилламин) [5, 6].

Идиопатическая мембранозная нефропатия у детей плохо изучена в отношении прогноза и эффективности терапии из-за малочисленности групп.

Встречаемость, клинические проявления и исход мембранозной нефропатии могут зависеть от исследуемой популяции.

Для корреспонденции: Вознесенская Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нефрологического отд-ния НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: voznesenskaya@nczd.ru

Материалы и методы

Мы проанализировали клинические данные и результаты гистологического исследования у 20 детей с мембранозной нефропатией, диагностированной при биопсии почки и произведенной у 443 пациентов, обследовавшихся по поводу первичных гломерулопатий в нефрологическом отделении НИИ педиатрии РАМН с 1975 по 2009 г. Пациенты с вторичной мембранозной нефропатией были исключены из исследования.

Учитывались следующие данные: пол; возраст дебюта; нефротический синдром; протеинурия; гематурия; артериальная гипертензия; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте; стадия мембранозной нефропатии по данным электронной микроскопии; наличие мезангиальной пролиферации, склеротических изменений гломерул, интерстиция и дистрофии канальцев.

Хроническая болезнь почек (ХБП) была классифицирована согласно NKF-K/DOQI [7]. Небольшой считалась протеинурия от 100 мг до 1 г в сутки, умеренной – от 1 до 2,5 г в сутки, нефротической – более 2,5 г в сутки.

Нефротический синдром устанавливался при гипоальбуминемии ≤ 25 г/л и нефротическом уровне протеинурии. Артериальная гипертензия диагностировалась, если уровень артериального давления был выше 95-го перцентиля для данного возраста и пола или если ребенок получал гипотензивные препараты, за исключением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, когда они назначались с антипротеинурической и нефропротективной целью при отсутствии гипертензии. Результаты патогенетической терапии оценивали как полную ремиссию, частичную ремиссию и отсутствие эффекта. Полная ремиссия характеризовалась нормализацией анализов мочи и крови наряду с восстановлением функций почек. Частичная ремиссия выражалась в уменьшении протеинурии до небольшой и нормализации уровня сывороточного альбумина, в снижении в 5–10 раз гематурии, нормализации артериального давления и функций почек. При отсутствии эффекта перечисленные симптомы сохранялись и/или прогрессировали.

Все данные обработаны статистически с помощью пакета программ Statistica, версия 6. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах, учитывая, что их распределение было отлично от нормального. Значимость различий между группами для количественных переменных оценивали по критерию Манна–Уитни (U -критерий), для категориальных – по точному двустороннему критерию Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Идиопатическая мембранозная нефропатия была выявлена у 20 детей (12 мальчиков и 8 девочек). Дети заболели в возрасте от 1 года до 14 лет. Медиана возраста дебюта 9,1 года (интерквартильный размах 4,5–12,5 года). Медиана длительности наблюдения составила 28 мес (интерквартильный размах 17–54

Клиническая характеристика детей с идиопатической мембранозной нефропатией

Изученный параметр	Дебют заболевания	В течение болезни
Медиана возраста дебюта, годы	9,1	
Пол	12М:8Д	
Отеки	13 (65)	13 (65)
Нефротический уровень протеинурии	2 (10)	7 (35)
Небольшая и умеренная протеинурия	5 (25)	0
Микрогематурия	12 (60)	13 (65)
Макрогематурия	1 (5)	1 (5)
Артериальная гипертензия n	4 (20)	6 (30)
ХБП III–V стадии	0	0

Примечание. В скобках – процент.

мес). За время наблюдения никто из детей не достиг ни терминальной, ни III стадии ХБП.

У большинства детей (у 13 из 20) заболевание началось с развернутого нефротического синдрома, у 10 он сочетался с гематурией, в том числе у 1 с макрогематурией, у 4 с артериальной гипертензией. Дебют в виде неполного нефротического синдрома отмечался у 2 пациентов. Небольшая и умеренная протеинурия зафиксирована в дебюте у 5 больных, с небольшой гематурией у 3 из них.

У детей с небольшой и умеренной протеинурией она в течение 2–2,5 мес выросла до нефротического уровня с развитием неполного нефротического синдрома. Артериальная гипертензия на фоне терапии кортикостероидами присоединилась у 2 больных (см. таблицу).

Дети с неполным нефротическим синдромом ($n = 7$; медиана возраста (Me) = 13, размах 11–14) были старше детей с развернутым нефротическим синдромом ($n = 13$; Me = 7,1, размах 4–11) (U -критерий, $p = 0,004$).

Слабая очагово-сегментарная мезангиальная пролиферация и/или расширение мезангиального матрикса имелись у 9 из 20 детей. Перигломерулярный склероз, синехии капиллярных петель с капсулой клубочков были выявлены у 8, изменения тубулярного эпителия – у 13 (у 5 из них выраженная дистрофия). У 8 был обнаружен нерезкий очаговый склероз интерстиция, небольшая лимфомакрофагальная инфильтрация была у 3. ИФ-микроскопия, проведенная у 15 больных, выявила субэпителиальные отложения IgG у всех, помимо них, отложения C3 имелись у 14, IgA с IgM – у 4, фибриногена – у 3.

Электронная микроскопия была выполнена у 9 пациентов: I–II стадия диагностирована у 3, II стадия – у 3, II–III стадия – у 2 и III стадия – у 1.

Стандартный курс преднизолона привел к ремиссии у 3 из 19 детей. Хлорбутин был подключен у 7 из не ответивших на преднизолон пациентов, эффективен он был у 4, однако у 1 пациента ремиссия была неполной,

а у 2 – непродолжительной. У 1 пациента ремиссия была достигнута после присоединения селлсепта. У 1 больного протеинурия контролировалась только ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При дебюте заболевания до 8-летнего возраста ремиссия на фоне терапии преднизолоном была достигнута у 3 из 6 детей, а при начале заболевания в более позднем возрасте ни у кого из 13 (точный критерий Фишера, двусторонний тест, $p = 0,02$). Общее число ремиссий (в том числе после присоединения цитостатиков) также различалось у детей до и после 8-летнего возраста (у 5 из 6 и у 3 из 13 соответственно) (точный критерий Фишера, двусторонний тест, $p = 0,04$). Ухудшало ответ на преднизолон наличие артериальной гипертензии в дебюте: ремиссия была достигнута у 3 из 15 детей с нормальным артериальным давлением и ни у кого из 4 детей с артериальной гипертензией. Различия не достигли статистической значимости (точный критерий Фишера, двусторонний тест, $p < 0,05$).

Не было выявлено корреляций морфологических изменений с ответом на терапию. Стероидчувствительным без признаков дальнейшего прогрессирования заболевания в период наблюдения оказался ребенок со II–III стадией мембранозной нефропатии по данным электронной микроскопии, в то же время резистентными к терапии преднизолоном были 2 ребенка с I–II стадией.

За время наблюдения никто из детей не достиг ни III, ни терминальной стадии ХБП, II стадия ХБП была установлена у 1 ребенка, заболевшего в 4 года, вторично стероидрезистентного, через 4 года от начала заболевания.

Наше исследование показало, что мембранозная нефропатия – редкое заболевание почек у детей, она была выявлена только у 4,5% из биопсированных по поводу первичных гломерулопатий в нашем отделении. Редкая встречаемость мембранозной нефропатии у детей подтверждается также в других исследованиях [8–11].

Нефротический синдром, который считается основным клиническим проявлением мембранозной нефропатии, наблюдался в течение заболевания у всех наших пациентов. Не было различий в ответе на терапию и скорости прогрессирования у детей, у которых заболевание началось с небольшой и умеренной протеинурии, неполного или развернутого нефротического синдрома. Гематурия обнаруживалась у 65% детей, что согласуется с данными предыдущих исследований. Артериальная гипертензия в дебюте выявлялась у 20% пациентов по сравнению с 6% в предыдущих исследованиях. Повышение артериального давления в дебюте было единственным клиническим признаком, который оказывал некоторое влияние на чувствительность к кортикостероидам: на терапию преднизолоном ответили 20% детей с нормальным артериальным давлением и никто из 4 детей с артериальной гипертензией.

В исследовании E. Trainin и соавт. [9] было показано, что у детей младше 6 лет с мембранозной нефропатией чаще наблюдается ремиссия.

По нашим данным, ремиссии достоверно чаще достигаются у пациентов младше 8 лет как на фоне

стандартного курса преднизолона, так и с учетом ремиссий, полученных после присоединения цитостатиков. Небольшое число ремиссий (у 42%) на фоне иммуносупрессивной терапии согласуется с данными предыдущих исследований. Однако необходимо отметить, что у 1 ребенка с дебютом в возрасте 4 лет, первоначально чувствительного к преднизолону, через 4 года от начала заболевания СКФ была снижена до 72 мл/мин. В литературе также есть сообщения о возможности прогрессирования мембранозной нефропатии в периоде клинической ремиссии [12].

В отдельных работах были выявлены корреляции плохого прогноза с III и IV стадиями мембранозной нефропатией [13]. Однако P. Latham и соавт. [14] не обнаружили корреляций между гистологической стадией и исходом заболевания. Среди наших пациентов IV стадия не была выявлена ни у кого, а ребенок с III стадией оказался стероидчувствительным, функции почек за время наблюдения оставались у него сохранными.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что идиопатическая мембранозная нефропатия – редкое гломерулярное заболевание у детей, проявляющееся, как правило, нефротическим синдромом и характеризующееся медленным прогрессированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron J.S. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4 (2): 193–8.
2. Valentini R. P., Mattoo T. K., Kapur G., Imam A. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 301–8.
3. Glassock R. J. Membranous glomerulopathy. In: Massry S. G., Glassock R. J. *Textbook of nephrology*, vol. 1. Baltimore: William and Wilkins; 1984: 6.42–6.
4. Lewis E. J. Management of the nephrotic syndrome in adults. In: Cameron J. S., Glassock R. J., eds. *The nephrotic syndrome*. New York: Dekker; 1988: 461–521.
5. Glassock R. J. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7 (Suppl. 1): 64–71.
6. Ponticelli R. J. Membranous nephropathy. *J. Nephrol.* 2007; 20: 268–87.
7. National Kidney Foundation: NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S76–110.
8. Lee B., Cho H., Kang H. et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1707–15.
9. Trainin E. B., Boichis H., Spitzer A., Greifer I. Idiopathic membranous nephropathy: Clinical course in children. *N. Y. State J. Med.* 1976; 76: 357–60.
10. Tsukahara H., Tasua T., Masahiro Y. et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr. Nephrol.* 1993; 4: 387–91.
11. Obana M., Nakanishi K., Sako M. et al. Segmental Membranous Glomerulonephritis in Children: Comparison with Global Membranous Glomerulonephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 723–9.
12. Gärtner H. V., Fischbach H., Wehner H. et al. Comparison of clinical and morphological features of peri (epi-extra) membranous glomerulonephritis. *Nephron.* 1974; 13: 288–92.
13. Ramirez F., Brouhard B. H., Travis L. B., Ellis E. N. Idiopathic membranous nephropathy in children. *J. Pediatr.* 1982; 101: 677–81.
14. Latham P., Poucell S., Koresaar A. et al. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. *J. Pediatr.* 1982; 101: 682–5.

Поступила 06.02.13

Сведения об авторах:

Сергеева Тамара Васильевна, доктор мед наук, гл. науч. сотр. нефрологического отделения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.