

**Информация об авторе:**

Григорьев Евгений Георгиевич – чл.-корр. РАМН, директор ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1 egg@iokb.ru Тел. (3952) 40-78-09

**Information About the Author:**

Grigoryev Yevgeniy Georgiyevich – corresponding member of RAMS, director of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery of Siberian Branch of RAMS; Bortsov Revolutsii, 1, Irkutsk, Russia, 664003; egg@iokb.ru; tel.: (3952) 40-78-09

© ФАЛАЛЕЕВА С.О., ИЛЬЕНКОВА Н.А., АНЦИФЕРОВА Л.Н., КРАСОВСКАЯ Н.В., ЛОБАНОВА С.М., БЕКУЗАРОВ С.С. – 2013  
УДК 616.611-002-07-053.2

**ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ  
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

Светлана Олеговна Фалалеева<sup>1</sup>, Наталья Анатольевна Ильенкова<sup>1</sup>, Людмила Николаевна Анциферова<sup>2</sup>,  
Наталья Вениаминовна Красовская<sup>2</sup>, Светлана Михайловна Лобанова<sup>2</sup>, Сергей Сослаббекович Бекузаров<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н.,  
проф. И.П. Артюхов, кафедра детских болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Ильенкова; <sup>2</sup>Красноярская  
краевая клиническая детская больница, гл. врач – А.В. Павлов; <sup>3</sup>Красноярское краевое патолого-анатомическое  
бюро, начальник – В.Д. Соколов)

**Резюме.** Диагностика заболеваний клубочков традиционно представляет определенные трудности для врача-педиатра, не имеющего узкой нефрологической специализации. Причины заключаются в частой встречаемости бессимптомных форм гломерулопатий и необходимости морфологической верификации диагноза. В статье представлены базовые принципы диагностики гломерулопатий в детском возрасте, включая клинические синдромы, лабораторные методы их подтверждения и варианты гистологических изменений. Статья предназначена для педиатров, врачей-интернов и ординаторов, студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия».

**Ключевые слова:** гломерулопатии, протеинурия, гематурия, нефротический синдром, нефритический синдром, нефробиопсия, детский возраст.

**THE BASIC PRINCIPLES OF THE GLOMERULOPATHY DIAGNOSTICS IN CHILDREN'S AGE  
IN PEDIATRIC PRACTICE**

S.O. Falaleeva<sup>1</sup>, N.A. Ilenkova<sup>1</sup>, L.N. Anciferova<sup>2</sup>, N.V. Krasovskaya<sup>2</sup>, S.M. Lobanova<sup>2</sup>, S.S. Bekuzarov<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;  
<sup>2</sup>Krasnoyarsk regional children's hospital; <sup>3</sup>Krasnoyarsk regional autopsy bureau)

**Summary.** Usually the diagnostics of glomerulonephritides in children age is difficult for the specialists, who have no specialization in nephrology, because the lesion of glomulus may be asymptomatic and the main point in the diagnostics process is the morphological conclusion. The basic principles of diagnostics of glomerulopathies in children's age are presented including clinical symptoms, laboratory methods for their confirmation and histological models. This paper is intended for pediatricians, students and post-graduated students of pediatric departments.

**Key words:** glomerulopathies, proteinuria, haematuria, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, kidney biopsy, children.

Под термином гломерулопатии (гломерулярные болезни) принято считать патологические изменения паренхимы почек с преимущественным вовлечением клубочков. Не все заболевания клубочков отвечают гистологическим критериям именно гломерулонефрита, многие гломерулопатии представлены структурными дефектами строения клубочков на цитологическом и молекулярном уровне без признаков воспаления.

«Клиническая» трагичность проблемы диагностики гломерулопатий состоит в том, что эти заболевания, даже на стадии прогрессирующего снижения почечных функций, могут протекать без жалоб и изменений в физикальном статусе ребенка, и только результат «случайно» собранного анализа мочи позволяет заподозрить возможную патологию клубочков и начать углубленное обследование.

Клиническими проявлениями гломерулопатий являются следующие состояния: протеинурия, нефротический синдром, эритроцитурия и нефритический синдром.

Термином «протеинурия» обозначают наличие белка в моче. Для оценки уровня потерь белка нефроном необходим сбор мочи за определенный промежуток времени, а именно за 24 часа, и пересчет полученного значения суточной протеинурии или на 1 кг массы тела ребенка, или на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. В норме за сутки допустимо выделение не более 0,096 г белка на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела ребенка.

Необходимость сбора и хранения мочи в течение целых суток изначально допускает недостаточную комплаентность в выполнении этой процедуры, к тому же имеются клинические ситуации, когда суточный сбор мочи не возможен (на-

пример, дети в возрасте до 1 года, пациенты с недержанием мочи). В своей практике мы используем оценку степени протеинурии с помощью расчета показателя «отношение белка к креатинину» по данным результата анализа именно разовой порции мочи по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент «БЕЛОК / КРЕАТИНИН»} = \frac{[\text{Белок, г/л}] \times 8850}{[\text{Креатинин, мкмоль/л}]}$$

Метод основан на постоянной скорости фильтрации креатинина в случае сохранных тубулярных функций, что позволяет использовать значение концентрации креатинина в разовой порции мочи в качестве константы. В норме значение отношения белка к креатинину в разовой порции меньше 0,2.

Кроме полной эквивалентности значения белково-креатининового отношения и данных суточной протеинурии подсчет соотношения «белок-креатинин» может считаться «цитовым» экспресс-методом оценки выраженности протеинурии. Измерение концентрации креатинина в моче доступно в любой биохимической лаборатории, определяющей этот показатель в сыворотке крови.

Нефротический синдром (НС) – патогенетически закономерно развивающийся симптомокомплекс в случае достижения и превышения уровня протеинурии свыше 960 мг/м<sup>2</sup>/24 ч (допустимо округление этого значения до 1 г/кв.м/24 ч) или значений отношения белка к креатинину более 2, а именно: протеинурии нефротического уровня, приводящей к развитию гипоальбуминемии (в норме концентрация альбуминов

в плазме крови не менее 35 г/л), следствием чего является снижение онкотического давления плазмы и развитие интерстициальных отеков. В структуре нефротического синдрома имеет место гиперлипидемия (в качестве маркера можно использовать уровень холестерина), объясняющаяся повышением синтеза в печени липопротеидов. Считается, что развитие отеков соответствует снижению альбуминов в крови менее 25 г/л. Падение уровня альбуминов в плазме крови до 10-15 г/л является критичным показателем для возможного развития жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (гиповолемический шок, тромбозы), что требует проведения неотложных профилактических мероприятий. Является предметом научных исследований тот факт, что нефротический синдром может протекать не только с понижением онкотического давления плазмы, но и с нормальным и повышенным уровнем. Формула Ван де Вале:  $U_K / (U_K + U_{Na})$ , где  $U_K$  – концентрация калия в моче,  $U_{Na}$  – концентрация натрия в моче, – позволяет рассчитать состояние волемического статуса и обосновать необходимость заместительной терапии альбумином. Значение результата выше 72% свидетельствует о гиповолемии.

Гематурия – наличие в моче эритроцитов и/или свободного гемоглобина. Под патологической эритроцитурией традиционно понимают обнаружение в мочевом осадке 5 и более эритроцитов в поле зрения (микроскопирование при 40-кратном увеличении центрифугированного образца мочи при 750 g). Однако, в настоящее время в лабораториях внедряются полуавтоматические и автоматические анализаторы последнего поколения (например, мочевая станция Sysmex UF-1000i), которые оценивают уровень эритроцитов в единицах концентрации (то есть количество клеток в единице объема мочи). При этом нормой является 0-5,8 эритроцитов в микролитре мочи. В нефрологической практике также используются количественные методы анализа форменных элементов (например, по Нечипоренко, Аддис-Каковскому). Указанные количественные анализы имеют сомнительное клиническое значение, так как не указывают ни на источник эритроцитурии (клубочек или другие структуры нефрона, или мочевыводящие пути), ни на точную степень ее выраженности. Для локализации «топики» эритроцитурии используется метод фазово-контрастной микроскопии нативной мочи. Обнаружение более 10-15% измененных эритроцитов в виде формы акантоцитов предполагает гломерулярный генез гематурии (рис. 1).

Нефритический синдром – симптомокомплекс, в основе патогенеза которого лежит нарушение фильтрационной функции клубочка, следствием чего является падение количества образуемой мочи, азотемия, повышение внутрисосудистого объема жидкости, что приводит к артериальной гипертензии и развитию гидростатических отеков. Морфологической основой формирования нефритического синдрома является воспалительный гломерулярный процесс (классическим примером служит острый постстрептококковый гломерулонефрит), поэтому закономерно повреждение капилляров клубочка и развитие эритроцитурии (микроили макро-). Протеинурия при нефритическом синдроме не достигает нефротического уровня.

Международная классификация болезней десятого пересмотра комбинирует вышеизложенные клинические проявления в следующем номенклатурном порядке:

- N 00 Острый нефритический синдром
- N 01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- N 02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия
- N 03 Хронический нефритический синдром
- N 04 Нефритический синдром
- N 05 Нефритический синдром не уточненный
- N 06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- N 07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках

При этом абсолютно в каждой рубрике МКБ предусмотрено уточнение морфологического состояния изменений клубочков, а именно:

**.0 Незначительные гломерулярные нарушения**

Минимальное повреждение

**.1 Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения**

Очаговый и сегментарный:

- гиалиноз
- склероз
- Очаговый гломерулонефрит

**.2 Диффузный мембранозный ГН**

**.3 Диффузный мезангиальный пролиферативный ГН**

**.4 Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН**

**.5 Диффузный мезангиокапиллярный ГН**

Мембранозно-пролиферативный ГН (типы 1 и 3)

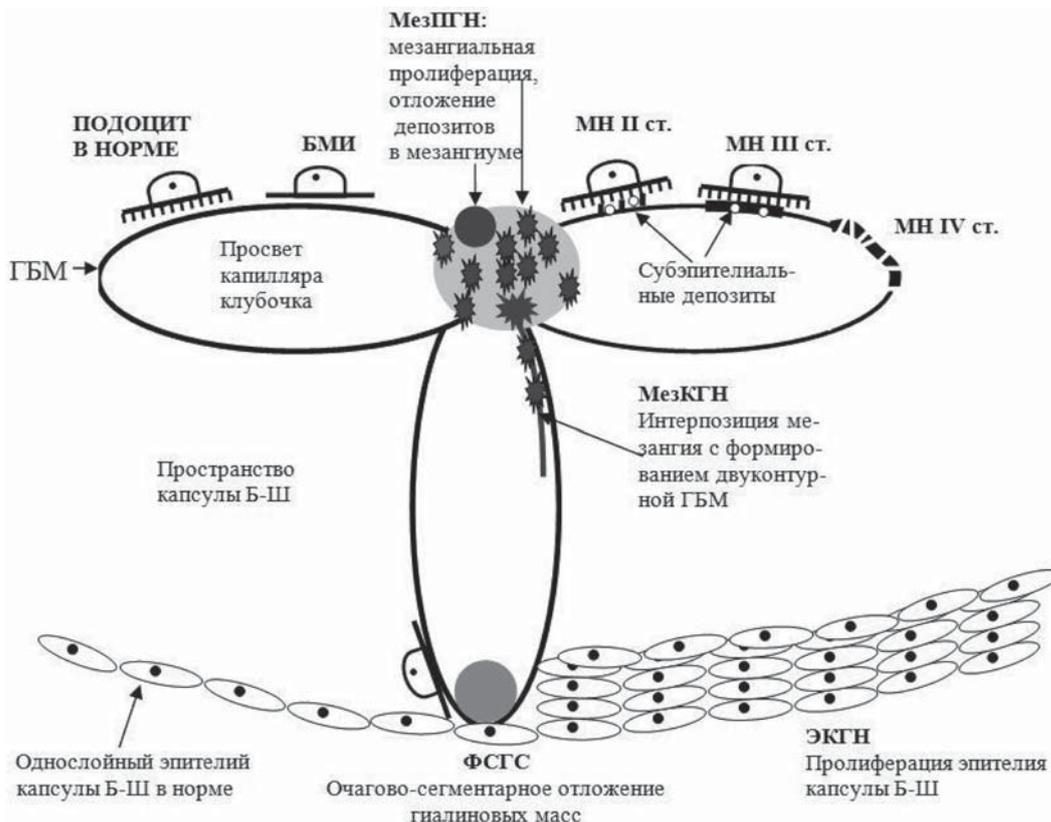


Рис. 1. Акантоцит (в центре) при фазово-контрастной микроскопии (<http://www.biomeduk.aplus.pl>)

**.6 Болезнь плотного осадка**

Мембранозно-пролиферативный ГН (тип 2)

**.7 Диффузный серповидный ГН**

Экстракапиллярный ГН

**.8 Другие изменения**

Пролиферативный ГН БДУ

**.9 Неуточненное изменение**

Таким образом, любая морфологическая форма гломерулярного повреждения может иметь самое разнообразное клиническое проявление. Приводим краткое изложение указанных выше морфологических паттернов на схематическом рисунке, на наш взгляд, доступно отражающем ключевые гистологические черты основных гломерулопатий (рис. 2).

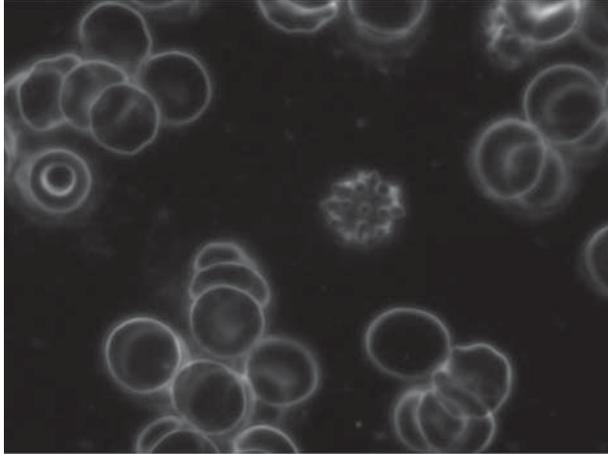


Рис. 2. Морфологические варианты гломерулопатий (пояснения в тексте).

**Болезнь минимальных изменений клубочков (БМИ).**

Название болезни связано с тем, что проведение световой микроскопии не выявляет изменений в клубочках, сосудах и тубулоинтерстициальной ткани. При электронной микроскопии обнаруживаются патогномичные изменения подоцитов в виде сглаживания и потерь малых ножек.

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).**

При световой микроскопии выявляются отложения крупных протеиновых тромбов (гиалиноз) в отдельных клубочковых дольках (т.е. сегментарно). Первоначально процесс затрагивает не все клубочки (т.е. носит фокальный характер). Гломерулярные изменения раньше всего обнаруживаются в юкстамедуллярных клубочках, а позднее распространяются по всему корковому слою. Базальные мембраны утолщены и могут быть сморщены. Вовлеченная долька часто сращена с капсулой Боумена-Шумлянского (Б-Ш). При электронной микроскопии выявляется полное слияние отростков ножек подоцитов даже в тех клубочках, в которых нет сегментарного склероза. ФСГС свойственны грубые изменения в канальцах и интерстиции.

**Мембранозная нефропатия (МН).** Гломерулопатия с иммунными депозитами на наружной поверхности гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) без мезангиальной пролиферации. Различают 4 стадии прогрессирования МН: I стадия – клубочки при световой микроскопии часто выглядят нормальными, при электронном микроскопировании уже выявляют иммунные депозиты на наружной стороне ГБМ (субэпителиальные отложения), II стадия – субэпителиально выявляются протеиновые депозиты, при этом с наружной поверхности ГБМ имеются типичные «шипички» – выросты новообразованной ГБМ между депозитами. При световой микроскопии эта стадия также может быть не выявлена. III стадия – протеиновые депозиты полностью покрываются ГБМ и располагаются внутри нее. В IV стадию МН наблюдаются склероз с заметным утолщением ГБМ.

**Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (МезПГН).** Характеризуется очаговой или диффузной, глобальной или сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, сочетающейся с утолщением мезангиального матрикса и накоплением в зоне мезангия иммунных депозитов. Если при иммуно-гистохимическом исследовании мезангиальные депозиты маркируются как иммуноглобулины IgA, то процесс носит название IgA-нефропатии.

**Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит** (на схеме не представлен): диффузное и глазное, экссудативное и пролиферативное воспаление. Является классической морфологической основой постстрептококкового гломерулонефрита.

**Мезангиокапиллярный (мембранознопролиферативный) гломерулонефрит (МезКГН).** МезКГН I – типа: пролиферативный гломерулонефрит с образованием удвоенных контуров периферических капиллярных петель, мезангиальной интерпозицией и выраженной лобуляцией (дольчатостью) клубочка. МезКГН II типа: ГН, характеризующийся высоко плотными депозитами внутри ГБМ и разнообразной клубочковой морфологией.

**Экстракапиллярный гломерулонефрит.** Имеется пролиферация эпителия капсулы Б-Ш в ответ на инсудацию плазменных белков в Боуменово пространство, что является следствием некроза клубочковых петель (при световой микроскопии пролиферированный участок наружной капсулы клубочка имеет вид «полулуния» или «серпа»). Различают несколько патогенетических механизмов формирования полулуний (наличие антител к ГБМ, отложение в капиллярных петлях иммунных комплексов, АНЦА-васкулит). Полулуния претерпевают следующую морфологическую трансформацию: клеточные, фиброзно-клеточные, фиброзные. Экстракапиллярный гломерулонефрит обычно является морфологической основой быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

В детской нефрологической практике используется возможность диагностики некоторых нозологий, учитывая только клинические данные. Это следующие заболевания:

**Болезнь минимальных изменений клубочков.** Является причиной развития нефротического синдрома в педиатрической практике примерно в 80% случаев. Для клинической диагностики обязательно сочетание следующих признаков: «чистый» нефротический синдром (гематурия и повышение АД могут наблюдаться у 25% детей только в первые дни заболевания); дебют заболевания в возрасте 1-7 лет; стероидчувствительность процесса; отсутствие нарушений функций почек и благоприятный прогноз.

**Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН).** ОПСГН имеет следующие характеристики: клиническая картина представлена нефритическим синдромом или эритроцитурией +/- протеинурией; доказанный факт перенесенной инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (в анамнезе ангина или стрептодермия, а также выявление антистрептококковых антител в повышенном титре); циклическое течение процесса (период начальных проявлений, переходящий в период обратного развития и сменяющийся выздоровлением). Патогномичным для ОПСГН является восстановление С3 фракции комплемента к 6 недели от начала заболевания.

Таким образом, морфологической верификации требуют все случаи нефротического синдрома, имеющие клинические черты, отличные от болезни минимальных изменений клубочков, а также все случаи эритроцитурии, при условии исключения ОПСГН и урологических причин для возникновения гематурии. Важно, что показанием для установления морфологического диагноза может рассматриваться желание родителей знать точный прогноз развития заболевания у ребенка. Более детальные показания для нефробиопсии у детей следующие:

1. Изолированный НС со следующими характеристиками:
  - стероидрезистентный НС
  - стероидзависимый НС перед назначением цитостатических препаратов
  - НС у детей младше 1 года и старше 12 лет
  - НС с прогрессирующим снижением почечных функций
  - подозрение на вторичный характер НС (СКВ, амилоидоз и др.)
  - семейный характер НС
2. «Смешанный» НС:
  - НС + артериальная гипертензия
  - НС + эритроцитурия
  - НС + артериальная гипертензия + эритроцитурия
3. Изолированная протеинурия нефротического уровня.
4. Эритроцитурия продолжительностью свыше 1 года при полном исключении урологических причин и коагулопатий.

Генетические варианты гломерулопатий

Форма	Ген	Протеин	Гистологические данные	Клинические признаки
Врожденный НС финского типа	NRH51	Нефрин	Мезангиальная гиперцеллюлярность, гломерулосклероз, тубулярный кистоз и фиброз.	Врожденный или инфантильный стероидрезистентный нефротический синдром, ХПН в ранние сроки
Рецессивный НС	NRH52	Подоцин	Минимальные изменения, ФСГС.	
X-сцепленный синдром Альпорта	Ген COL4A5	Коллаген IV типа (COL4A5)	Светооптических изменений в ранней стадии не выявляется. При электронной микроскопии определяются патогномоничные изменения ГБМ.	Гематурия. Может быть протеинурия, прогрессирующая до уровня НС. ХПН, в том числе в детском и подростковом возрасте. Нейросенсорная тугоухость

## 5. Определение прогноза заболевания.

В педиатрической практике развитие гломерулопатий может быть связано с наличием генных мутаций, ведущих к нарушению биосинтеза белков, входящих в структурные элементы клубочка (табл. 1).

Генетическое исследование крови с целью определения точечных мутаций генов обязательно в случае предположе-

ния наследственного варианта нефропатии для выбора адекватной терапевтической тактики.

Учитывая изложенные выше особенности, диагностика и лечение заболеваний клубочков проводится в специализированном стационаре в зависимости от установленного клинико-морфологического варианта с использованием современных достижений иммуносупрессивной терапии и методов нефропротекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – М.: Литтерра, 2010. – 400 с.
2. Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А., Румянцев А.Л. и др. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №4. – С.48-83.
3. Clinical paediatric nephrology / N. Webb, R. Postlethwaite, ed. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – 520 p.

4. Cohen E. Nephrotic syndrome // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/244631-overview> (дата обновления: 10.07.2013).
5. Geetha D. Poststreptococcal glomerulonephritis // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/240337-overview> (дата обновления: 02.07.2012).
6. Yoshikawa N., Iijima K., Matsuyama S., et al. Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. // Clinical nephrology. – 1990. – №4. – P. 160-167.

## REFERENCES

1. Paediatric nephrology: A textbook for medical practitioners / E. Leumann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkissian, ed. – Moscow: Litterra, 2010. – 400 p. (in Russian).
2. Naushabayeva A.Y., Kabulbayev K.A., Rumyantsev A.L., et al. Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children // Pediatricheeskaya farmakologiya. – 2009. – №4. – P.48-83. (in Russian).
3. Clinical paediatric nephrology / N. Webb, R. Postlethwaite, ed. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – 520 p.

4. Cohen E. Nephrotic syndrome // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/244631-overview> (дата обновления: 10.07.2013).
5. Geetha D. Poststreptococcal glomerulonephritis // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/240337-overview> (дата обновления: 02.07.2012).
6. Yoshikawa N., Iijima K., Matsuyama S., et al. Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. // Clinical nephrology. – 1990. – №4. – P. 160-167.

## Информация об авторах:

Фалалева Светлана Олеговна – доцент кафедры, к.м.н., 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. (391) 2434421, e-mail: [so\\_falaleeva@rambler.ru](mailto:so_falaleeva@rambler.ru); Ильенкова Наталья Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н., тел. (391) 2640945, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru); Анциферова Людмила Николаевна – заведующая отделением, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 2а, тел. (391)2438716; e-mail: [anciferova\\_lydmila@mail.ru](mailto:anciferova_lydmila@mail.ru); Красовская Наталья Вениаминовна – врач-нефролог, e-mail: [krsk@akadem.ru](mailto:krsk@akadem.ru); Лобанова Светлана Михайловна – заведующая клинико-диагностической лабораторией, тел. (391) 2430755, e-mail: [lobanovasm@yandex.ru](mailto:lobanovasm@yandex.ru); Бекузаров Сергей Сослаббекович – начмед, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 3д, тел. (391) 2280747, e-mail: [kkpab@ktk.ru](mailto:kkpab@ktk.ru)

## Information About the Authors:

Falaleeva Svetlana Olegovna – Associate Prof., PhD, 660022, Krasnoyarsk, P. Zeleznyaka St., tel. (391) 2434421, e-mail: [so\\_falaleeva@rambler.ru](mailto:so_falaleeva@rambler.ru); Ilenkova Natalja Anatoljevna – Head of the Department, Prof., Sc.D., тел. (391) 2640945, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru); Anciferova Ludmila Nicolaevna – Head of the Department, 660074, Krasnoyarsk, Kirenskiy St., 2a, tel. (391)2438716; e-mail: [anciferova\\_lydmila@mail.ru](mailto:anciferova_lydmila@mail.ru); Krasovskaya Natalja Veniaminovna – children nephrologists, e-mail: [krsk@akadem.ru](mailto:krsk@akadem.ru); Lobanova Svetlana Michajlovna – Head of the Diagnostic Laboratory, tel. (391) 2430755, e-mail: [lobanovasm@yandex.ru](mailto:lobanovasm@yandex.ru); Bekuzarov Sergey Soslambecovich – Vice-Director, 660022, Krasnoyarsk, P. Zeleznyaka St., 3d, tel. (391) 2280747, e-mail: [kkpab@ktk.ru](mailto:kkpab@ktk.ru)