

Хронические болезни почек: точка зрения педиатра

М.С. Игнатова, М.В. Лебеденкова, В.В. Длин, О.Ю. Турпитко, Л.С. Приходина, О.В. Шатохина, Н.Е. Конькова, В.А. Обухова

Chronic kidney diseases: pediatric point of view

M.S. Ignatova, M.V. Lebedenkova, V.V. Dlin, O.Yu. Turpitko, L.S. Prikhodina, O.V. Shatokhina, N.E. Konkova, V.A. Obukhova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

На основании эпидемиологических ретроспективных и клинических проспективных исследований болезней почек у детей в специализированной нефрологической клинике установлены структура и темпы формирования хронических болезней почек. Обращено внимание на возможность первоначального снижения тубулярных функций у детей с врожденными и наследственными заболеваниями почек. Целесообразно болезни почек у детей, сопровождающиеся стабильным снижением скорости клубочковой фильтрации (≤ 60 мл/мин на $1,73$ м² поверхности тела), относить к прогрессирующим хроническим болезням почек, требующим проведения ренопротективных мероприятий.

Ключевые слова: дети, хронические болезни почек.

Retrospective epidemiological and prospective clinical studies of childhood renal diseases in a specialized nephrological clinic have established the pattern and incidence of chronic renal diseases. There was noticed that tubular functions may initially reduce in children with congenital and hereditary renal diseases. There is useful refer all childhood renal diseases with a stable decline of glomerular filtration rate (< 60 ml/min/ $1,73$ m²) to progressive chronic kidney diseases that require realization of renoprotective treatment approaches.

Key words: children, chronic kidney diseases.

Общеизвестно, что многие заболевания почек у взрослых людей манифестируют в детском возрасте. Наличие нефропатии у взрослых, особенно у женщин, нередко сопровождается развитием патологии органов мочевой системы у ребенка. Именно поэтому педиатрам необходимо определить свою позицию к предложенной американскими терапевтами-нефрологами классификации хронических болезней почек, основанной на выделении различных стадий заболевания в зависимости от функционального состояния почек [1, 2]. Необходимость в разработке данной классификации, опубликованной под названием «Хронические болезни почек: оценка, классификация и стратификация», была продиктована неуклонным ростом частоты заболеваний почек у взрослых и соответственно увеличением числа больных, нуждающихся в заместительной терапии почек [1]. Основной целью данных рекомендаций явилось улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек за счет ранней оценки их функционального состояния и своевременного проведения нефро-

протективной терапии, направленной на снижение темпов прогрессирования патологии.

Согласно вышеуказанным рекомендациям, под термином «хронические болезни почек» следует понимать:

- 1) структурные или функциональные изменения почек со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), существующие на протяжении не менее 3 мес и проявляющиеся изменениями, выявленными по данным анализов крови или мочи или по данным морфологических или визуализирующих методов исследования;
- 2) длительное (не менее 3 мес) снижение СКФ (< 60 мл/мин на $1,73$ м² поверхности тела) при отсутствии других изменений указанных выше.

Основной целью объединения нефрологических заболеваний термином «хронические болезни почек» явилась необходимость объективной оценки функционального состояния почек, которая проводится на основании определения СКФ, что позволяет прогнозировать темпы прогрессирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия. Для расчета СКФ у взрослых используется формула MDRD (modification of Diet in Renal Disease Study) или Кокрофт-

та—Голта (Cockcroft—Gault), а у детей — формула Шварца [2].

В соответствии с разработанными рекомендациями выделяют 5 стадий хронической болезни почек:

I стадия — СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²;

II стадия — легкое снижение СКФ в пределах 89—60 мл/мин/1,73 м²;

III стадия — умеренное снижение СКФ до 59—30 мл/мин/1,73 м²;

IV стадия — тяжелое поражение почек при СКФ 29—15 мл/мин/1,73 м²;

V стадия — терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, с учетом стадии болезни был разработан план клинических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания почек.

Для педиатров-нефрологов наряду с определением СКФ большое значение имеет оценка состояния тубулярных функций почек. В 1986 г. совместно с немецкими коллегами нами была разработана классификация хронической почечной недостаточности у детей, основанная на том, что при ряде наследственных и врожденных заболеваний почек (нефронофтиз, синдром Дебре—де Тони—Фанкони) первоначально имеют место тубулярные нарушения в виде снижения концентрационной функции почек, ацидоаммониогенеза, а в дальнейшем — снижение СКФ [3].

Под нашим наблюдением находилась девочка А., 15 лет. При поступлении отмечались жалобы на задержку физического развития с 6 лет, полидипсию, полиурию. При обследовании обращало на себя внимание отставание ребенка в физическом развитии, большое количество стигм дизэмбриогенеза. Артериальное давление при разовых измерениях 80/40 мм рт.ст. Данные клинко-лабораторного обследования позволили выявить нормохромную гипорегенераторную анемию при нормальных значениях электролитного состава крови, гипоизостенурию, повышение уровня креатинина крови до 153 мкмоль/л и снижение СКФ до 50 мл/мин/1,73 м². По данным УЗИ почек, выявлено уменьшение их размеров, отсутствие дифференцировки на корковый и медуллярный слои, повышение эхогенности коркового слоя, наличие мелких кист в кортико-медуллярной зоне. Таким образом, последовательно появившиеся симптомы в виде полиурии, полидипсии, анемии, уменьшения размеров почек и обнаружение кист в медуллярном слое, снижение СКФ в подростковом возрасте позволили предположить диагноз: нефронофтиз 1-го типа. При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном в Медико-генетическом центре РАМН, идентифицирована мутация

в гене NPH1. В дальнейшем, в связи с развитием терминальной хронической почечной недостаточности в возрасте 16,5 лет, девочке проведена трансплантация почки от матери.

Учитывая данный клинический пример, следует обратить внимание на целесообразность регулярного мониторингирования функции почек у детей с целью своевременного проведения ренопротективных мероприятий, коррекции осложнений заболевания почек.

Раннее нарушение функции почек по тубулярному типу характерно, как правило, для врожденных и наследственных нефропатий. Ранние симптомы в виде нарушений функции почек по тубулярному типу у пациентов с данной патологией появляются уже в первые годы жизни, а затем, в подростковом возрасте присоединяется артериальная гипертензия, гиперкалиемия, азотемия, снижается СКФ и диагностируется III, IV или V стадия хронической болезни почек (рис. 1).

Возникает вопрос: можно ли все нефрологические заболевания в детском возрасте относить к хроническим болезням почек?

Если следовать определению, то только острая инфекция нижних мочевых путей и острый постстрептококковый нефрит у детей не попадают в категорию хронических болезней почек. Однако инфекция нижних мочевых путей может рецидивировать и постепенно захватывать и почечную паренхиму, а нефрит, имея в своем начале клинически циклическое течение, нередко прогрессирует латентно, что определяется при нефробиопсии. Это относится и к стероидчувствительному нефротическому синдрому при гломерулонефрите, который может рецидивировать более чем через 10 лет после стойкой клинко-лабораторной ремиссии. Таким образом, на определенном этапе развития вышеперечисленные заболевания могут быть отнесены к хроническим болезням почек.

Чтобы ответить на вопрос, все ли болезни почек у детей следует относить к хроническим, в специализированной детской нефрологической клинике были проведены исследования ретро- и проспективного плана:

— проанализированы данные эпидемиологических исследований болезней почек у детей;

— оценены результаты катамнестического наблюдения за детьми с тяжелыми нефропатиями, при которых возможны длительные ремиссии;

— проанализированы спектр и темпы прогрессирования различных заболеваний почек у детей до момента снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Эпидемиологические исследования. В 70—80-е годы XX столетия под руководством сотрудников Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в 13 регионах России было проведено эпидемио-

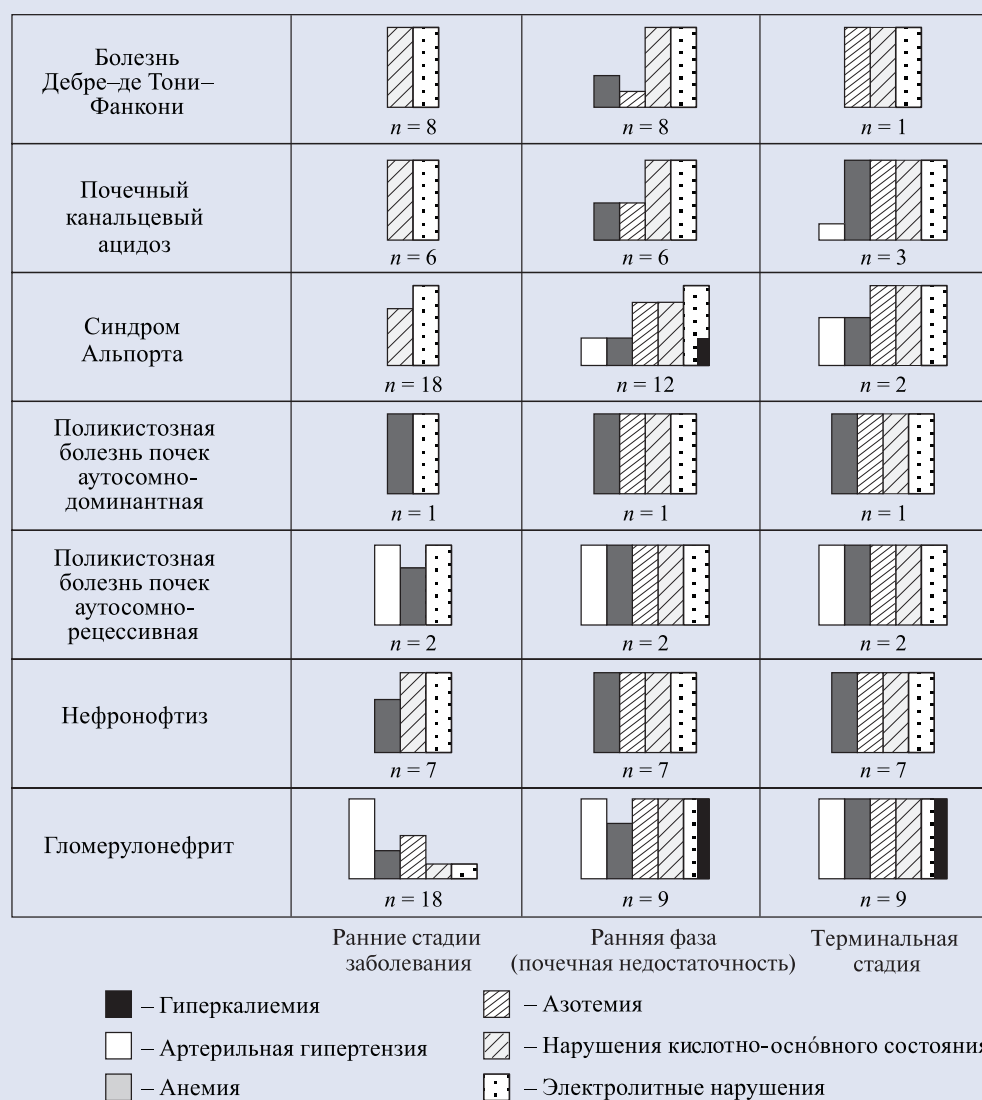


Рис. 1. Динамика развития симптомокомплекса ХПН при различных хронических заболеваниях почек у детей.

логическое исследование с охватом более 100 000 детей. В результате был определен средний показатель частоты патологии почек у детей, который составил 29 на 1000 (табл. 1) [4, 5].

Оценивая сущность выявленных заболеваний, следует отметить, что практически все они относятся к хроническим болезням почек. Однако ретроспективно крайне сложно установить принадлежность к определенной стадии. Все пациенты были выявлены «случайно», у обследованных детей в минимальной степени оценивались тубулярные функции, не определялась СКФ, уровень креатинина в крови был нормальным.

В последующем в 90-е годы прошлого века и на рубеже XX и XXI столетий проводились эпидемиологические исследования в загрязненных тяже-

лыми металлами регионах. Оказалось, что частота патологии почек составила 187:1000 детского населения, что в 3 раза превышало частоту патологии почек (66:1000 детей) в контрольном районе, без загрязнения тяжелыми металлами [6, 7]. У $\frac{2}{3}$ детей, обследованных в регионе с повышенным содержанием в окружающей среде тяжелых металлов, клинически выявлялась дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой или уратной кристаллурией. По определению Ю.Е. Вельтищева и Э.А. Юрьевой, это мультифакторная патология, связанная с нарушением обмена щавелевой кислоты при нестабильности тубулярных мембран [8]. Существуют общие клинические проявления данной патологии, возникающей спорадически, и экозависимой, развивающейся у ребенка, прожи-

Таблица 1. Распространенность нефропатий по данным эпидемиологического исследования (на 1000 детей)

Патология почек	Частота
Инфекции мочевой системы, включая пиелонефрит	18,0
Гломерулонефрит	3,3
Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой или уратной кристаллурией, включая уролитиаз	1,4
Интерстициальный (абактериальный) нефрит	1,0
Анатомические аномалии органов мочевой системы	1,3
Прочие	4,0
Среди прочих на 100 000 детей	
Семейные нефропатии	20,0
Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	17,0
Дисплазии почек	17,0
Тубулопатии	18,0
Нефрит при геморрагическом васкулите	9,0
Нефрит при системных болезнях соединительной ткани	6,0
Лекарственные нефропатии	6,0
Гемолитико-уремический синдром	1,0

вающего в экологически неблагоприятном регионе [9]. Клинически, как и всякое другое мультифакторное заболевание, рассматриваемая дисметаболическая нефропатия претерпевает стадии:

- доклинической (пограничной), когда является лишь нестабильность клеточных мембран;
- начальной клинической, для которой характерна микроальбуминурия;
- развернутой клинической, характеризующейся микрогематурией, незначительной протеинурией и изменениями почечных функций преимущественно по тубулярному типу [10].

Вторую и тем более третью стадию заболевания, несомненно, следует отнести к хроническим болезням почек.

Наследственные заболевания почек вне зависимости от времени их выявления также входят в категорию хронических. Недаром В. Brenner и G. Chertow (1994), анализируя процесс прогрессирования гломерулонефрита, сравнивали его с течением тяжелого врожденного заболевания — олигонефронии [11].

Одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний почек у детей является синдром Альпорта (наследственный нефрит) [12]. Анализ прогрессирования данного заболевания показал, что уже в дошкольном возрасте у большинства детей к гематурии присоединяется протеинурия, затем появляется латентная артериальная гипертензия, которая постепенно становится явной, параллельно с тубулярными расстройствами наблюдается снижение СКФ (см. рис. 1) [13].

Катамнез детей с различными заболеваниями почек. В нефрологической практике вместо термина «выздоровление» принято использовать термин «ремиссия», так как даже при длительном отсутствии мочевого синдрома и сохраненных функциях почек заболевание может рецидивировать. Представление о частоте полных и частичных ремиссий при нефротическом синдроме, связанном с гломерулонефритом, в историческом аспекте было получено из работ G. Arneli (1976) и наших исследований (табл. 2) [5].

В последние годы в специализированной нефрологической клинике частота стероидрезистентных форм нефротического синдрома значительно увеличилась, с помощью применения современных

Таблица 2. Характер течения нефротического синдрома у детей при различных видах терапии

Авторы публикаций	Период наблюдения	Терапия	Исход заболевания, %		
			летальность	отсутствие ремиссии	ремиссия
G. Arneli, 1976 (n=186)	1929—1936 гг.	Симптоматическая	67	—	33
	1937—1945 гг.	+сульфаниламиды	42	18	40
	1946—1950 гг.	+бензилпенициллин	35	11	54
	1951—1955 гг.	+кортизол+антибиотики	22	29	49
	1955—1960 гг.	+преднизолон+антибиотики	9	22	69
М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтишев, 1973 (n=65)	1962—1968 гг.	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки	0	14	86
М.С. Игнатова и со- авт., 1981 (n=176)	1971—1981 гг.	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки + лейкоран (хлорбутин) по 0,2 мг/кг в сутки (при отсут- ствии эффекта от применения глюкокортикоидов)	0	4	96

иммуносупрессантов достигнута частичная или полная ремиссия заболевания.

Девочка Ю. из семьи, в которой аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек прослеживалась в трех поколениях, наблюдается в отделении нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в течение 14 лет. В возрасте 4 лет девочка поступила в клинику в связи с развитием стероидрезистентного нефротического синдрома. При нефробиопсии выявлен мезангио-пролиферативный гломерулонефрит. Применение иммунодепрессантов общего действия не позволило достичь ремиссии заболевания. В возрасте 13 лет девочке было начато лечение циклоспорином А, получена полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая продолжалась на поддерживающей дозе препарата около 5 лет. При снижении дозы выявлена циклоспорин А-зависимость, последующее повышение дозы не привело к снижению активности нефротического синдрома. С учетом высокой активности заболевания и длительного приема циклоспорино А проведена повторная нефробиопсия. В результате признаков токсичности препарата не выявлено, тубулоинтерстициальные изменения были минимальны. Пациентке на фоне снижения дозы препарата в терапию включен мофетил микофенолат в стартовой дозе с последующей полной отменой циклоспорино А и увеличением дозы мофетил микофенолата до терапевтической. На фоне этой терапии достигнута ремиссия нефротического синдрома. Артериальное давление поддерживается на нормальном уровне ингибиторами ангиотензинпревращающе-

го фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II. СКФ у данной пациентки составляет 90 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела, что позволяет расценить заболевание как I стадию хронической болезни почек, несмотря на его длительность более 14 лет.

Структура и темпы прогрессирования хронических болезней почек у детей. Проведен анализ структуры заболеваний почек у детей в специализированной нефрологической клинике Московского НИИ педиатрии и детской хирургии за 2005—2006 гг. и 3 мес 2007 г. В течение этого времени в клинике наблюдались 974 ребенка (табл. 3).

Длительность заболевания у детей, поступивших под наше наблюдение, составляла от 3 мес до 10 лет. Все пациенты получали лечение в местных стационарах, у многих благодаря современным методам терапевтического воздействия отмечалась ремиссия заболевания, отсутствовали признаки прогрессирования нефропатий. У большинства пациентов выявлены изолированные или комбинированные нарушения тубулярных функций почек.

Оценивалась динамика заболевания, данные нефробиопсий, уровень креатинина крови, степень микроальбуминурии. Расчет СКФ проводился по формуле Шварца. Распределение детей по стадиям хронической болезни почек (классически, т.е. без учета тубулярных нарушений) представлено на рис. 2.

Число пациентов с III стадией хронической болезни почек составило 15 (2,5%): в том числе 4 — с гломерулонефритом, протекающим со стероид-резистентным нефротическим синдромом, 4 — с

Таблица 3. Структура заболеваний почек у детей по данным Московского НИИ педиатрии и детской хирургии за 2005—2006 гг. и I квартал 2007 г. (n=974)

Нозология	Частота, %
Хронический гломерулонефрит	25,1
Вторичный пиелонефрит	23
Врожденные болезни почек: аномалии почек, дизэмбриогенез	11,7
Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой или уратной кристаллурией	10,5
Наследственные болезни почек (синдром Альпорта, семейные нефропатии, болезнь тонких базальных мембран, нефронофтиз, поликистозная болезнь почек аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная, нефрогенный несахарный диабет, болезнь Дебре—де Тони—Фанкони)	8,9
Тубулоинтерстициальный нефрит	8,3
Рефлюкс-нефропатия	6,6
Нефрит при геморрагическом васкулите, системной красной волчанке, в исходе гемолитико-уремического синдрома	2,1
Острый гломерулонефрит	1,9
Инфекция нижних мочевых путей	1,9

рефлюкс-нефропатией, 2 — с тубулоинтерстициальным нефритом в исходе гемолитико-уремического синдрома, 5 — с наследственной или врожденной патологией почек (2 — с нефронофтизом, 1 — с синдромом Альпорта, 1 — с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, 1 — с дизэмбриогенезом почек). Хроническая болезнь почек IV стадии была выявлена у 4 (0,75%) пациентов: у 1 — со стероидрезистентным нефротическим синдромом, у 1 — с рефлюкс-нефропатией, у 1 — с нефронофтизом, у 1 — с поликистозной болезнью почек; V стадия отмечена у 2 (0,05%) пациентов: 1 — с олигоневронией, 1 — со стероидрезистентным нефротическим синдромом (морфологически фокально-сегментарный гломерулосклероз).

Большинство пациентов с III—V стадией хронической болезни почек поступали в специализированную клинику в предпубертатном или пубертатном возрасте, однако первые проявления болезни у многих отмечались до двухлетнего возраста. Чаще это были дети с наследственными и врожденными заболеваниями почек (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав данные эпидемиологического обследования, а также клинические наблюдения в специализированном нефрологическом стационаре, следует, очевидно, высказаться в пользу того, что практически каждое нефрологическое заболевание у детей на определенной стадии его развития относится к категории хронических болезней почек. В специализированной детской клинике за изученный период наибольшую группу составили дети с I и II стадией — 64 и 33% соответственно; у 3% больных выявлена III—V стадия хронической болезни почек. Среди них большую часть составили дети с наследственными и врожденными заболеваниями почек.

Необходимо подчеркнуть важность определения стадии хронической болезни для оценки функционального состояния почек, скорости прогрессирования заболевания для своевременного начала ренопротективной терапии, а также обратить внимание на важность определения тубулярных функций, особенно у детей с врожденной и наследственной патологией почек.

Рис. 2. Распределение детей по стадиям хронических болезней почек (данные Московского НИИ педиатрии и детской хирургии за 2005—2006 гг. и I квартал 2007 г. (n = 974).

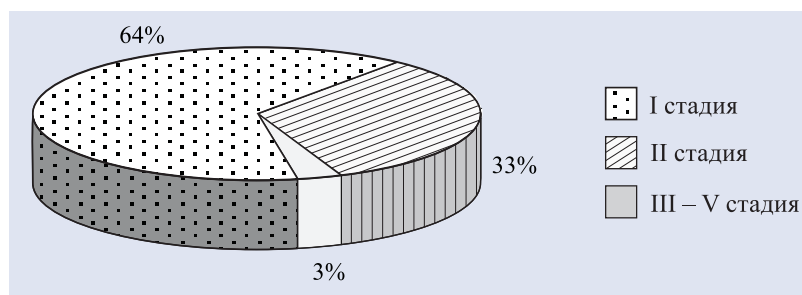


Таблица 4. Средний возраст пациентов и длительность заболевания до развития III—V стадии хронической болезни почек (по данным Московского НИИ педиатрии и детской хирургии)

Показатель	Гломеруло-нефрит	Рефлюкс-нефропатия	Тубулоинтерстициальный нефрит	Наследственные болезни почек	Врожденные болезни мочевой системы
Средний возраст пациентов, годы	11,8±1,3	12,5±2,2	14±1,0	11,9±4,6	11,6±1,5
Длительность болезни, годы	4,2±1,0	6,3±1,6	12,0±3,0	9,9±3,6	10±1,6

ЛИТЕРАТУРА

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. A J K D 2002; 39: Suppl 1: 1—266.
2. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. Нефрол и диализ 2004; 6: 3: 204—220.
3. Хроническая почечная недостаточность у детей. Под ред. М.С. Игнатовой (СССР) и П. Гроссмана (ГДР). М: Медицина 1986; 224.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л: Медицина 1989; 455.
5. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий). Лекция. М 1996; 61.
6. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. Рос вестн перинатол и педиат 1996; 1: 36—40.
7. Ахмедова З.А., Кишишян Е.С. Лейкоцитурия как проявление патологии органов мочевой системы у детей 1-го года жизни из экологически неблагоприятного по тяжелым металлам региона. Нефрол и диализ 2001; 1: 2: 297.
8. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. Дисметаболические нефропатии. В кн.: М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. Детская нефрология. Л: Медицина 1989; 276—293.
9. Харина Е.А., Аксенова М.Е., Длин В.В. Лечение спорадической и экзависимой дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М 2003; 180—188.
10. Аксенова М.Е. Нарушения функционального состояния почек и пути их коррекции у детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами (кадмий, хром): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1998; 18.
11. Brenner B., Chertow G. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis 1994; 23: 171—175.
12. Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М: Медицина 2000; 340—345.
13. Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Рос вестн перинатол и педиат 2007; 1: 36—41.

Поступила 18.07.08