

© Борисова Т. П., Литвинова О.Н., 2012

УДК 616.611-002-031-036.12-037-07

Т.П. БОРИСОВА, О.Н. ЛИТВИНОВА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Т. BORYSOVA, O. LITVYNOVA

PROGNOSING OF CHRONIC RENAL FAILURE DEVELOPMENT AT THE HEMATURIC FORM OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, гематурия, дети, неблагоприятные прогностические факторы

Резюме. Цель исследования: изучение частоты развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в зависимости от длительности гематурической формы хронического гломерулонефрита (ГФХГН), выявление факторов неблагоприятного исхода заболевания и разработка математической модели прогнозирования формирования ХПН.

Материал и методы исследования. Ретро- и проспективный анализ результатов нефрологического обследования пациентов проведен в дебюте гломерулонефрита (95 детей), при длительности ГФХГН до 5 лет (95 детей), от 6 до 10 лет (65 детей), более 10 лет (45 больных). Прижизненное морфологическое исследование почечной ткани – у 43 больных.

Результаты исследования. Относительная величина интенсивности возникновения ХПН при длительности ГФХГН до 5 лет составила 3,6, от 6 до 10 лет – 8,9, более 10 лет – 24,2 случаев на 100 пациенто-лет. В основном развивалась ХПН I стадии. Неблагоприятными прогностическими факторами течения ГФХГН явились отягощенность семейного анамнеза по нефропатии, протеинурия, АГ, утрата кортико-медуллярной дифференцировки почек по данным ультразвукового исследования, повышение креатинина сыворотки крови, наличие гиалиноза и склероза клубочков, крупноочаговой инфильтрации интерстиция.

Выводы. Разработаны прогностические математические модели в зависимости от длительности ГФХГН и данных прижизненного морфологического исследования почечной ткани.

Summary. Purpose of research: studying of frequency of chronic renal failure development (CRF) depending on the duration of hematuric form of chronic glomerulonephritis (HFHGN), revealing of unfavorable disease outcome factors and development of mathematical model to forecast the CRF forming.

Methods. Retro- and prospective analysis of nephrological examination results in patients was performed in the debut of glomerulonephritis (95 children), at duration of HFHGN less than 5 years (95 children), from 6 until 10 years (65 children), more than 10 years (45 patients). Intravital morphological research of renal tissue was carried out in 43 patients.

Results. The relative value of CRF occurrence intensity at duration of HFHGN less than 5 years was 3,6, from 6 until 10 years - 8,9, more than 10 years - 24,2 cases for 100 patients-years. Mainly CRF of the first stage developed. Unfavorable prognostic factors of HFHGN course were family history of nephropathy, proteinuria, AH, loss of cortico-medullary differentiation in kidneys according to ultrasonic research data, increase of creatinine in blood serum, presence of hyalinosis and sclerosis in glomeruli, macrofocal infiltration of interstitium.

Conclusions. Prognostic mathematical models depending on the duration of HFHGN and on the data of intravital morphological research of renal tissue are developed.

Борисова Тамара Петровна
e-mail: reality17@rambler.ru

ВСТУПЛЕНИЕ. В структуре хронического ГН гематурическая форма регистрируется у 22,1 - 24,1 % детей [2, 4] и характеризуется наличием мочевого синдрома с преобладанием гематурии [1, 3]. Отдаленный прогноз гематурической формы (ГФХГН) изменился в последние годы. Так, если более 20 лет назад прогноз рассматривался как благоприятный, то в настоящее время

показано формирование хронической почечной недостаточности (ХПН) I стадии у 13,6 % детей через 13,5 лет от начала ГФХГН [2]. Ряд авторов сообщили о развитии терминальной ХПН у 11,0 - 15,5 % через 15 лет течения ГФХГН [7, 8]. В связи с этим актуальным является изучение отдаленных исходов ГФХГН в современных условиях, выявлением факторов риска развития ХПН и прогнозирование ее формирования.

Целью работы явилось изучение частоты развития ХПН в зависимости от длительности ГФХГН, выявление факторов неблагоприятного исхода заболевания и разработка математической модели прогнозирования формирования ХПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретро- и проспективный анализ результатов обследования пациентов в зависимости от длительности ГФХГН: дебют ГН (95 пациентов), до 5 лет (95 пациентов), от 6 до 10 лет (65 больных). Возраст обследованных составил 2-15 лет (в среднем $6,7 \pm 0,4$ года) в дебюте ГН, 7-19 лет (в среднем $11,0 \pm 0,5$ года) при длительности ГФХГН до 5 лет, 8-23 лет (в среднем $15,5 \pm 0,5$ года) при длительности ГФХГН от 6 до 10 лет. Для изучения отдаленных исходов обследованы 45 больных в возрасте 13-26 лет (в среднем $19,8 \pm 0,5$ года) с длительностью ГФХГН более 10 лет.

Выраженность эритроцитурии определяли по данным пробы по Нечипоренко: при незначительной степени содержание эритроцитов не превышало 10×10^6 /л, при умеренной было от 10×10^6 /л до 60×10^6 /л, при выраженной – более 60×10^6 /л. Протеинурию исследовали в утренней и суточной моче. Функциональное состояние почек оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей по формуле Шварца, у пациентов старше 18 лет по формуле Cockcroft – Gault.

Ультрасонография почек проводилась аппаратами «Sonolayer LS SAL 38 AS Toshiba» (датчики 3,5-5 МГц), «Sonos 100 CF Hewlett Packard» (датчики 2-3,5; 5-7,5 МГц), EnVisor Philips (мультичастотный датчик 2,5-5,0; 3,5-8,0 МГц).

В качестве неблагоприятного исхода ГФХГН рассматривали формирование ХПН. Стадии ХПН для детей и взрослых определяли согласно действующим приказам МЗ Украины (№ 365 от 20.07.05, № 65/462 от 30.09.03). Кроме определения процента больных, сформировавших ХПН при различной длительности заболевания, рассчитана относительная величина интенсивности возникновения ХПН. Данный показатель характеризовал степень распространения ХПН среди больных с ГФХГН и представлял собой отношение числа больных, сформировавших ХПН, к суммарному сроку их наблюдения. Расчет относительной величины интенсивности развития ХПН у обследованных пациентов приводился к

базе сравнения равной 100, как наиболее оптимальной для имеющейся выборки и выполнялся по формуле:

$$ОВИ_{ХПН} = \frac{A}{B_a} \times 100\%$$

где $ОВИ_{ХПН}$ – относительная величина интенсивности возникновения ХПН; A – количество больных с ГФХГН, сформировавших ХПН, в течение изучаемого периода заболевания; B_a – суммарный срок наблюдения пациентов с ГФХГН в изучаемом периоде заболевания.

Рассчитанный таким способом показатель дал возможность определить относительную величину интенсивности формирования ХПН в каждом из периодов наблюдения на 100 пациентов с ГФХГН – на 100 пациенто-лет.

Факторы риска формирования ХПН изучены в зависимости от длительности ГФХГН. Морфологические факторы неблагоприятного прогноза исследованы у 43 обследованных пациентов на основании прижизненного морфологического исследования почечной ткани, полученной путем чрескожной нефробиопсии. Морфологическое исследование почек включало световую микроскопию (гематоксилин-эозин, PAS-реакция).

Оценка полученных данных производилась с использованием математического пакета статистического анализа «STATISTICA 6.0». Для сравнения показателей различных выборок применялись стандартные непараметрические статистические критерии проверки гипотез (Манна-Уитни), при сравнении частоты встречаемости номинальных показателей применяли χ^2 -критерий для таблиц сопряженности признаков. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. С целью выявления неблагоприятных прогностических факторов течения ГФХГН и разработки прогностической модели нами был применен метод расчета коэффициентов бинарной логистической регрессии [5]. С помощью такого вида логистической регрессии определяли вероятность развития ХПН у детей с ГФХГН в зависимости от выявленных факторов риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Оценка функционального состояния почек у обследованных больных показала, что ХПН в течение первых 5 лет ГФХГН развилась в 9,5 %, в последующие 6-10 лет – в 18,5 % случаях. Количество больных с ХПН через 10 лет составило 40,0 %, что было достоверно больше, чем при длительности болезни до 5 лет ($p < 0,05$) и от 6 до 10 лет ($p < 0,05$). У большинства пациентов имела место ХПН I стадии, ее наличие регистрировалось чаще при длительности ГФХГН более 10 лет, чем при длительности до 5 лет (26,6 % против 8,5 %, $p < 0,05$) и от 6 до 10

лет (14,0 %, $p < 0,05$). ХПН IV стадії розвилась у 5 (5,3 %) із 95 обстежених хворих за всі періоди спостереження, частіше формувалась через 10 років течія ГФХГН, ніж в перші 5 років хвороби (6,7 % проти 1,0 %, $p < 0,05$).

При визначенні відносної величини інтенсивності виникнення ХПН урахувались вперше зареєстровані випадки ХПН в кожному періоді захворювання: від початку ГФХГН до 5 років розвитку ХПН відмічалось у 9 із 95, від 6 до 10 років – у 12 із 65, більше 10 років – у 16 із 45 обстежених хворих. Суммарне кількість років в кожному періоді захворювання становило 250 років, 135 років і 66 років, відповідно. Відносна величина інтенсивності

виникнення ХПН при тривалості хвороби до 5 років становила 3,6, від 6 до 10 років – 8,9, більше 10 років – 24,2 випадків на 100 пацієнто-років.

Для оцінки впливу клініко-лабораторних факторів на розвиток ХПН проведено порівняння цих показників у хворих, сформованих ХПН, і у пацієнтів з благоприємним результатом ГФХГН.

У дітей з тяжкістю анамнезу по нефропатії достовірно частіше розвивалась ХПН в результаті захворювання: $72,2 \pm 7,6$ % проти $18,6 \pm 5,1$ %, $p < 0,05$.

Неблагоприємні фактори, сприяючі розвитку ХПН, проаналізовані в залежності від тривалості ГФХГН (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-лабораторні та ультразвукові показники у пацієнтів з різною тривалістю ГФХГН в залежності від формування в результаті захворювання ХПН

Показатель	Длительность ГФХГН											
	дебют ГН			до 5 лет			от 6 до 10 лет			более 10 лет		
	наличие ХПН, n=36	отсутствие ХПН, n=59	p	наличие ХПН, n=36	отсутствие ХПН, n=59	p	наличие ХПН, n=25	отсутствие ХПН, n=40	p	наличие ХПН, n=18	отсутствие ХПН, n=27	p
Артериальная гипертензия, n (P±p%)	4 (11,1±5,3)	0 (0,0±0,0)	<0,05	4 (11,1±5,3)	2 (3,4±2,4)	>0,05	7 (28,0±9,2)	3 (7,5±4,2)	<0,02	8 (44,4±12,0)	0 (0,0±0,0)	<0,001
Эритроцитурия, n (P±p%)	34 (94,4±3,9)	56 (94,9±2,9)	>0,05	36 (100,0±0,0)	59 (100,0±0,0)	>0,05	15 (60,0±10,0)	27 (67,5±7,5)	>0,05	12 (66,7±11,4)	16 (59,3±9,6)	>0,05
-незначительная, n (P±p%)	4 (11,1±5,3)	13 (22,0±5,4)	>0,05	9 (25,0±7,3)	16 (27,1±5,8)	>0,05	6 (24,0±8,7)	10 (25,0±6,9)	>0,05	6 (33,3±11,4)	10 (37,0±9,5)	>0,05
-умеренная, n (P±p%)	9 (25,0±7,3)	14 (23,7±5,6)	>0,05	16 (44,4±8,4)	30 (50,8±6,6)	>0,05	3 (12,0±6,6)	10 (25,0±6,9)	>0,05	5 (27,8±10,9)	3 (11,1±6,2)	>0,05
-выраженная, n (P±p%)	21 (58,3±8,3)	29 (49,1±6,6)	>0,05	11 (30,6±7,8)	13 (22,0±5,4)	>0,05	6 (24,0±8,7)	7 (17,5±6,1)	>0,05	1 (5,6±5,6)	3 (11,1±6,2)	>0,05
Протеинурия, г/л, M±m	1,08±0,28	0,36±0,10	<0,02	0,68±0,25	0,15±0,05	<0,04	0,44±0,18	0,08±0,03	<0,05	0,55±0,22	0,06±0,03	<0,04
Суточная протеинурия, г, M±m	0,58±0,16	0,20±0,07	<0,04	0,66±0,22	0,10±0,03	<0,01	0,44±0,20	0,04±0,02	<0,05	0,51±0,22	0,08±0,05	<0,05
Креатинин крови, ммоль/л, M±m	0,09±0,03	0,05±0,00	>0,05	0,08±0,02	0,06±0,00	>0,05	0,12±0,02	0,07±0,01	<0,01	0,18±0,04	0,09±0,00	<0,02
Утрата дифференцировки почек, n (P±p%)	6 (16,7±6,3)	3 (5,1±2,9)	<0,05	8 (22,2±7,0)	0 (0,0±0,0)	<0,001	8 (32,0±9,5)	2 (5,0±3,5)	<0,005	4 (22,2±10,1)	1 (3,7±3,7)	<0,05

В дебюте ГН тільки у дітей, сформованих в подальшому ХПН, спостерігалась АГ. При тривалості захворювання від 6 до 10 років АГ в 3,7 рази частіше мала місце у дітей, сформованих в результаті хвороби ХПН. Через 10 років хвороби АГ мала місце тільки у обстежених з благоприємним результатом ГФХГН.

Середні значення протеїнурії в загальному аналізі сечі і суточній протеїнурії були вище у дітей з благоприємним результатом забо-

левання вне зависимости от длительности заболевания. По данным Думан В.Л., Шилова Е.М. [6], изучавшим влияние протеинурии на почечную выживаемость у больных хроническим ГН с изолированным мочевым синдромом, выявлено, что прогностически неблагоприятной является не только протеинурия более 1 г/сут, но и минимальная протеинурия, превышающая 0,4 г/л в общем анализе мочи. По нашим данным, уровень протеинурии более 0,44 г/сут имеет

прогностически неблагоприятное значение для формирования ХПН у больных с ГФХГН.

У больных, сформировавших ХПН, по сравнению с пациентами с благоприятным исходом заболевания при длительности заболевания более 6 лет достоверно выше было среднее значение креатинина сыворотки крови (табл. 1).

Нами установлен такой фактор, способствующий формированию ХПН, как утрата кортикомедуллярной дифференцировки при ультрасонографии почек, не зависящий от длительности ГФХГН.

Степень выраженности эритроцитурии не оказывали влияние на формирование ХПН вне зависимости от длительности ГФХГН.

По данным прижизненного морфологического исследования почек основной морфологической формой у детей с ГФХГН был мезангиопролиферативный ГН (85,5 %), который по иммуногистохимической характеристике чаще относился к IgA-нефропатии (87,5 %) II морфологического класса (57,1 %). При изучении неблагоприятных прогностических морфологических изменений в почках установлено, что у детей, сформировавших ХПН в исходе болезни, достоверно чаще наблюдались гиалиноз и склероз клубочков, крупноочаговая инфильтрация интерстиция (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические изменения почечной ткани у пациентов с ГФХГН в зависимости от формирования в исходе заболевания ХПН, n (P±p%)

Показатель	ХПН		p
	наличие, n=21	отсутствие, n=22	
Пролиферация мезангиальных клеток:			
– незначительная	8 (38,1±10,9)	7 (31,8±10,2)	>0,05
– умеренная	10 (47,6±11,2)	11 (50,0±10,9)	>0,05
– выраженная	3 (14,3±7,8)	4 (18,2±8,4)	>0,05
Увеличение мезангиального матрикса			
– незначительное или очаговое	19 (90,5±6,6)	19 (86,4±7,5)	>0,05
– умеренное	6 (28,6±10,1)	8 (36,4±10,5)	>0,05
– выраженное	7 (33,3±10,5)	6 (27,3±9,7)	>0,05
– выраженное	6 (28,6±10,1)	5 (22,7±9,1)	>0,05
Гиалиноз клубочков	8 (38,1±10,9)	1 (4,5±4,5)	<0,008
Склероз клубочков	9 (42,9±11,1)	2 (9,1±6,3)	<0,01
Состояние эпителия канальцев:			
– дистрофия вакуолярная	13 (61,9±10,9)	16 (72,7±9,7)	>0,05
– дистрофия гиалиново-капельная	7 (33,3±10,5)	6 (27,3±9,7)	>0,05
– некроз отдельных клеток	9 (42,9±11,1)	8 (36,4±10,5)	>0,05
– некроз групп клеток	9 (42,9±11,1)	11 (50,0±10,9)	>0,05
– атрофия	10 (47,6±11,2)	6 (27,3±9,7)	>0,05
Инфильтрат интерстиция:			
– крупноочаговый	14 (66,7±10,5)	10 (45,4±10,9)	>0,05
– крупноочаговый	9 (42,9±11,1)	1 (4,5±4,5)	<0,003

Частота и степень увеличения мезангиального матрикса, выраженность пролиферации мезангиальных клеток, тубулярные изменения не оказывали влияния на формирование ХПН в исходе заболевания у больных с ГФХГН.

С целью индивидуального прогнозирования формирования ХПН при ГФХГН с учетом неблагоприятных прогностических факторов разработана комплексная математическая модель, которая описывается следующей формулой:

$$P_{ХПН} = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

где $P_{ХПН}$ – вероятность наступления ХПН;
e – экспонента, значение которой равно 2,718;
z – переменная

В формулу вводится значение переменной z, которая различна в зависимости от длительности заболевания - дебют ГН (1), до 5 лет (2), от 6 до 10 лет (3) и более 10 лет от начала заболевания

(4), а также данных прижизненного морфологического исследования почечной ткани(5).

$$1. z = -1,649 + 1,059 \times x_{\text{Ан}} + 2,014 \times x_{\text{АГ}} + 0,324 \times x_{\text{п}} + 0,165 \times x_{\text{сп}} + 0,932 \times x_{\text{уд}}$$

$$2. z = -1,018 + 0,092 \times x_{\text{п}} + 1,064 \times x_{\text{сп}} + 0,938 \times x_{\text{уд}}$$

$$3. z = -3,297 + 0,735 \times x_{\text{АГ}} - 1,182 \times x_{\text{п}} + 3,593 \times x_{\text{сп}} + 28,702 \times x_{\text{кр}} + 0,523 \times x_{\text{уд}}$$

$$4. z = -6,517 + 1,577 \times x_{\text{п}} + 0,421 \times x_{\text{сп}} + 53,308 \times x_{\text{кр}} + 1,144 \times x_{\text{уд}}$$

где $x_{\text{Ан}}$ – отягощенность анамнеза по нефропатии,

$x_{\text{АГ}}$ – АГ,

$x_{\text{п}}$ – протеинурия в общем анализе мочи,

$x_{\text{сп}}$ – суточная протеинурия,

$x_{\text{кр}}$ – креатинин крови,

$x_{\text{уд}}$ – утрата кортикомедуллярной дифференцировки почек (по данным УЗИ).

$$5. z = -0,979 + 2,113 \times x_1 + 0,630 \times x_2 + 2,400 \times x_3,$$

где x_1 – наличие гиалиноза клубочков, x_2 – наличие склероза клубочков, x_3 – наличие крупноочаговой инфильтрации интерстиция.

При значении $p_{\text{ХПН}} > 50\%$ формирование ХПН вероятно. Разработанные варианты математических моделей адекватно характеризуют вероятность формирования ХПН при ГФХГН и имеют высокую чувствительность (от 73,0 % до 78,6 %) и специфичность (от 74,6 % до 86,7 %).

ВЫВОДЫ:

1. Относительная величина интенсивности возникновения ХПН при длительности ГФХГН до 5 лет составляет 3,6 случаев на 100 пациенто-лет, от 6 до 10 лет – 8,9 случаев на 100 пациенто-лет, более 10 лет – 24,2 случаев на 100 пациенто-лет. В основном развивается ХПН I стадии.
2. Неблагоприятными прогностическими факторами течения ГФХГН являются отягощенность семейного анамнеза по нефропатии, наличие протеинурии, утрата кортикомедуллярной дифференцировки почек по данным УЗИ, морфологические изменения в виде гиалиноза и склероза клубочков, крупноочаговой инфильтрации интерстиция. Через 6 лет от начала ГФХГН неблагоприятную прогностическую значимость также имеют АГ, повышение креатинина сыворотки крови.

3. Для прогнозирования формирования ХПН у детей с ГФХГН целесообразно в условиях детских нефрологических отделений использовать прогностические математические модели в зависимости от длительности заболевания и данных прижизненного морфологического исследования почечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гострий та хронічний гломерулонефрит у дітей: українські стандарти діагностики та лікування (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 436 від 31.08.2004) // Doctor. – 2006. – № 2. – С. 20–25.
2. Лоскутова С.А. Выживаемость больных первичным гломерулонефритом, дебютировавшим в детском возрасте / С. А. Лоскутова, А.В. Чупрова, Е.А. Мовчан // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 29–33.
3. Майданник В. Г. Гломерулярные болезни почек у детей / В. Г. Майданник. – К. : Знання України. – 2002. – 228 с.
4. Ни А. Результаты катamnестического наблюдения детей, перенесших гломерулонефрит / А. Ни, В.Н. Лучанинова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 39–42.
5. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР, 2006. – 304 с.
6. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Е.М. Шилов, Н.Ю. Батанина [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 29–35.
7. Hastings M. C. Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy / M.C. Hastings, R.J. Wyatt, N.M. Santos // Pediatr. nephrol. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 317–318.
8. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy / N. Yata, K. Nakanishi, Y. Shima [et al.] // Pediatr. nephrol. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 905–912.
- 9.

Надійшла до редакції 11.05.2012

Прийнята до друку 18.05.2012