

М.Ю. Каган

Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей

Контактная информация:

Каган Михаил Юдович, врач-нефролог высшей категории, педиатр высшей категории отделения гастроэнтерологии и нефрологии ОДКБ г. Оренбурга

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3, тел.: +7 (3532) 57-20-04, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Статья поступила: 10.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит, являясь одним из самых частых гломерулонефритов в детском возрасте, продолжает оставаться серьезной проблемой для педиатров и детских нефрологов в различных странах мира. Заболевание обусловлено предшествующей стрептококковой инфекцией, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А. Нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса и стрептококковый пирогенный экзотоксин В считаются основными нефротропными антигенами. Клинические признаки заболевания могут варьировать от бессимптомной микрогематурии до развернутой картины острого нефритического синдрома (отеки, макрогематурия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность). Основными лабораторными признаками острого постстрептококкового гломерулонефрита являются изменения в общем анализе мочи (дисморфные эритроциты, протеинурия различной степени выраженности, эритроцитарные цилиндры, сегментоядерные нейтрофилы), увеличение титра антистрептококковых антител и гипокомплементемия. Лечение больных в основном симптоматическое и направлено, прежде всего, на ликвидацию гипervолемии и ее осложнений (отеки, артериальная гипертензия). В этой ситуации наиболее эффективными препаратами являются петлевые диуретики и антигипертензивные средства. Прогноз у детей в основном благоприятный. В обзоре проанализированы современные представления о патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и прогнозе острого постстрептококкового гломерулонефрита.

Ключевые слова: дети, острый постстрептококковый гломерулонефрит, патогенез, лечение, прогноз.

(Для цитирования: Каган М.Ю. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497)

ВВЕДЕНИЕ

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) привлекает внимание педиатров и детских нефрологов как заболевание, встречающееся в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек в различных регионах Российской Федерации. Являясь одним из осложнений стрептококковой инфекции, ОПСГН был впервые описан более 200 лет назад у больного в периоде реконвалесценции скарлатины, и эта публикация — одна из самых ранних в истории клинической нефрологии [1]. ОПСГН — иммунопатологическое состо-

яние. Пиогенный стрептококк никогда не высевается из мочи пациентов, однако некоторые его антигены могут длительно сохраняться в крови или фиксироваться в почечной ткани и вызывать образование повреждающих клубочки иммунных комплексов. Нефротропные иммунные комплексы могут формироваться в крови или *in situ*, т.е. непосредственно в мезангиуме, и/или в гломерулярной базальной мембране [2]. ОПСГН имеет сходство с гломерулонефритом при экспериментальной сывороточной болезни и в большинстве случаев протекает как болезнь «одного выстрела» (не имея склонно-

М.Ю. Каган

Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children

Acute post-streptococcal glomerulonephritis is the most common form of glomerulonephritis in children, continues to be a major concern for pediatricians and nephrologists worldwide. The disease is caused by prior streptococcal infection caused by β -hemolytic streptococcus of A group. Nephritis-associated plasmin receptor and streptococcal pyrogenic exotoxin B are considered to be major renotropic antigens. Clinical findings of the disease can vary from asymptomatic gross hematuria to the full-blown acute nephritic syndrome (edema, gross hematuria, hypertension, renal failure). The main laboratory findings of acute post-streptococcal glomerulonephritis include an abnormal common urine analysis (dysmorphic erythrocytes, varying degrees of proteinuria, red blood cell casts, and segmentonuclear neutrophils), an elevated titer of antibodies to antistreptococcal antigens, and hypocomplementemia. Treatment of patients is mainly supportive and is focused upon the elimination of hypervolemia and its complications (edema, hypertension). In this situation, the most effective agents are loop diuretics and antihypertensive agents. The prognosis in children is generally favourable. The review analyses the current understanding of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of acute post-streptococcal glomerulonephritis.

Key words: children, acute post-streptococcal glomerulonephritis, pathogenesis, treatment, prognosis.

(For citation: Kagan M.Yu. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (1): 25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497)

сти к длительному сохранению активности и рецидивам) с элиминацией в течение нескольких недель стрептококкового антигена и недолгой экспозицией повреждающих гломерулы иммунных механизмов [3]. Прогноз обычно благоприятный. Однако у некоторых пациентов заболевание может сопровождаться образованием полулуний (экстракапиллярная пролиферация) и приобретать черты быстро прогрессирующего гломерулонефрита. В этих случаях после купирования острого эпизода возможно развитие прогрессирующей хронической болезни почек вследствие необратимого повреждения значительного числа клубочков [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОПСГН вместе с острой ревматической лихорадкой относится к негнойным осложнениям стрептококковой инфекции, однако существенные эпидемиологические и клинические отличия этих двух заболеваний привели к формированию концепции о существовании различных ревмато- и нефритогенных штаммов стрептококка [5]. В отличие от ревматической лихорадки ОПСГН рецидивирует крайне редко, что, вероятно, объясняется формированием длительного иммунитета к нефротропным антигенам и делает потенциально возможной разработку эффективной вакцины [6]. ОПСГН встречается повсеместно и является самым частым гломерулонефритом детского возраста. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируют около 470 тыс. новых случаев заболевания, из которых 400 тыс. приходится на детский возраст, причем 97% всех пациентов проживают в странах с низким уровнем экономического развития, где распространено стрептококковое импетиго [7]. В этих странах ежегодно регистрируют от 9,5 до 28,5 случаев ОПСГН на 100 тыс. населения, тогда как в экономически развитых странах распространенность заболевания не превышает 0,3 случаев на 100 тыс. населения [7]. Снижение частоты и уменьшение степени тяжести болезни в индустриальных странах, по-видимому, связано с рядом факторов, включая снижающее контагиозность возбудителя антибактериальное лечение стрептококковых инфекций, более высокий санитарно-гигиенический уровень, широкое распространение фторирования воды, обладающее бактерицидным действием в отношении *Streptococcus pyogenes* [8]. В основном заболевают дети в возрасте от 4 до 14 лет; у взрослых заболеваемость выше в пожилом возрасте [7]. У мужчин ОПСГН встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [7]. Низкий уровень жизни и плохие жилищно-коммунальные условия являются факторами, способствующими циркуляции стрептококка, в связи с чем ОПСГН чаще поражает детей из бедных, многодетных, социально неблагополучных семей [7]. При этом пациенты из маргинальных слоев населения нередко имеют сопутствующие заболевания — анемию, глистную инвазию или чесотку [9].

ОПСГН может встречаться в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. Хорошо изучены и описаны в прошлом эпидемии ОПСГН у детей с пиодермией в индейских резервациях в Миннесоте (США), в Порт-оф-Спейн (Тринидат и Тобаго), в районе озера Маракайбо (Венесуэла) [10–12]. Риск развития гломерулонефрита в период эпидемических вспышек варьирует от 5% при фарингеальной стрептококковой инфекции до 25% при пиодермии [12]. ОПСГН после стрептодермии чаще встречается летом, в то время как после фарингеальной инфекции — чаще зимой. Подобной сезонной вариативности не отмечается в странах с тропическим климатом

[12]. В 1998 г. в Бразилии возникла необычная вспышка ОПСГН в результате заражения β -гемолитическим стрептококком группы С (*Streptococcus zooepidemicus*) при употреблении в пищу непастеризованных молочных продуктов от коров, страдающих маститом. Среди пациентов преобладали взрослые. Предшествующий гломерулонефриту инфекционный процесс характеризовался лихорадкой, миалгией, увеличением шейных лимфатических узлов и головной болью [13].

ЭТИОЛОГИЯ

В большинстве случаев ОПСГН развивается после стрептококковых инфекций, вызванных нефритогенными штаммами β -гемолитического стрептококка группы А. Наиболее часто это фарингеальная локализация (фарингит, ангина, скарлатина) или стрептодермия, но возможны и другие варианты инфекционного процесса: отит, лимфаденит и др. Нефротропные серотипы этого вида стрептококка включают М-типы 1, 2, 3, 4, 12, 18, 25, 31, 49, 52, 55, 56, 57, 59, 60 и 61 [14].

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время выдвинуты 3 основные гипотезы патогенеза ОПСГН. Так, предполагается, что развитие болезни происходит в результате отложения в гломерулах циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входит стрептококковый антиген [15]. Вторая гипотеза предполагает возможную первичную фиксацию стрептококкового антигена в гломерулярной базальной мембране и/или мезангиуме с последующим образованием иммунных комплексов *in situ* [15]. Третье предположение относительно патогенеза ОПСГН основывается на фиксации стрептококкового антигена в почечной ткани с развитием феномена молекулярной мимикрии с перекрестным взаимодействием антител с гломерулярными структурами [16].

Принято считать, что исходным звеном в цепи патологических реакций, вызывающих развитие ОПСГН, является так называемый нефротропный антиген [15]. На протяжении многих лет эту роль при ОПСГН отводили М-протеину. В последние годы активно обсуждается значение таких антигенов стрептококка, как нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса (англ. nephritis-associated plasmin receptor, NAPIr) [17], стрептококковый пирогенный экзотоксин В (SpeB) и его предшественник зимоген [18]. Доказано, что эти протеины обладают аффинностью к гломерулярным структурам, индуцируют альтернативный путь активации компонента, усиливают экспрессию молекул клеточной адгезии, связываются с плазмином и увеличивают его протеолитическую активность [17, 18]. Антитела к NAPIr и SpeB обнаруживают у пациентов с ОПСГН как в острой фазе заболевания, так и на протяжении длительного времени после ремиссии [17, 18]. Нельзя исключить возможность того, что в различных географических зонах и у различных пациентов за развитие ОПСГН могут быть ответственны разные антигены стрептококка [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классический вариант ОПСГН обычно возникает внезапно, с развитием острого нефритического синдрома (гематурия, отеки, артериальная гипертензия, азотемия) через определенный период времени после перенесенной стрептококковой инфекции. Длительность этого периода, обычно называемого латентным, зависит от варианта инфекции и составляет 1–3 нед после фарингита и 3–6 нед после пиодермии. Отсутствие

латентного периода или его продолжительность, не превышающая нескольких дней, особенно после фарингита, заставляют предположить «синфарингитный» синдром, характерный для IgA-нефропатии [4, 9]. Степень проявлений клинических симптомов ОПСГН может быть различной, варьируя в диапазоне от субклинических форм, протекающих с изолированными изменениями в моче, до развития синдрома быстро прогрессирующего гломерулонефрита [19].

Самыми первыми симптомами, вызывающими беспокойство, обычно являются отеки. Отеки отмечаются в 90% случаев. Они начинаются на лице, но могут иметь и значительное распространение с развитием асцита и гидроторакса, что наиболее часто наблюдается у детей дошкольного возраста [4, 9].

Гематурия встречается у всех больных с ОПСГН, но макрогематурия отмечается только в половине случаев. При этом обнаруживается мутная моча, обычно имеющая темно-коричневый цвет, описываемый многими авторами как подобный цвету кока-колы. Такая окраска связана с изменением цвета гемоглобина в кислой моче. Реже, при щелочной реакции, моча приобретает красный цвет и имеет вид «мясных помоев». Протеинурия в первые дни болезни присутствует у всех больных. Около 2–4% пациентов развивают протеинурию нефротического уровня и выраженную гипоальбуминемию [12].

Артериальная гипертензия встречается более чем у 75% пациентов. Она обычно наиболее выражена в дебюте болезни, а в период увеличения диуреза постепенно снижается, и артериальное давление нормализуется [20].

Гипертоническая энцефалопатия встречается у 5% детей и является грозным осложнением раннего периода ОПСГН. При этом отмечаются головная боль, рвота, расстройство зрения с возможным развитием потери сознания и судорог [20].

При тяжелом ОПСГН обязательно развивается острое повреждение почек с повышением содержания мочевины и креатинина сыворотки и значительным нарушением экскреции воды и натрия [21]. Именно возрастание объема внеклеточной жидкости вызывает такие проявления болезни, как отеки, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность с одышкой, увеличением размеров сердца, гепатомегалией, набуханием шейных вен и рентгенологическими изменениями в легких. Задержка воды и натрия не может быть объяснена только снижением клубочковой фильтрации, и в прошлом ее пытались связать с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако эти взгляды были полностью опровергнуты в последние десятилетия, когда, напротив, было доказано снижение концентрации как ренина, так и альдостерона сыворотки [21, 22] и повышение уровня предсердного натрийуретического фактора [23]. Стало очевидно, что эти изменения носят вторичный, адаптивный к гиперволемии характер, а ретенция воды и натрия имеет первичную ренальную природу. В настоящее время предполагается, что при остром нефритическом синдроме возникает усиление независимой от антидиуретического гормона и альдостерона дистальной канальцевой реабсорбции воды и натрия вследствие выделения ряда эндотелиальных и мезангиальных факторов, нарушения баланса аутокоидов (простагландинов, кининов, оксида азота) и гиперэкспрессии натриевых каналов [24]. Развитие выраженной гиперволемии может приводить у части больных (особенно с сопутствующим заболеванием сердца) к появлению симптомов острой сердечной недостаточности (кардиаль-

ная астма, отек легких), обусловленных застоем крови в малом круге кровообращения [20].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Тяжесть морфологических изменений почечной ткани может быть различной и обычно коррелирует со степенью клинических проявлений. Световая микроскопия выявляет диффузный пролиферативный гломерулонефрит с выраженной эндокапиллярной пролиферацией и лейкоцитарной инфильтрацией капиллярных петель с преобладанием нейтрофилов. Окраска трихромом по Массону может обнаружить субэпителиальные депозиты по типу «горбов». Формирование полулуний — редкое, но возможное проявление этой формы гломерулонефрита, связанное с худшим прогнозом болезни [25].

Иммунофлуоресцентная микроскопия демонстрирует преобладающее гранулярное свечение IgG и C₃ в мезангиуме и капиллярной стенке. Наиболее типичные признаки обнаруживаются при электронной микроскопии, которая выявляет куполообразные субэпителиальные электронно-плотные депозиты, называемые «горбами». Наряду с этим в большинстве случаев имеются и мелкие субэндотелиальные депозиты [25].

ДИАГНОСТИКА

ОПСГН может быть с большой вероятностью заподозрен на основании клинических данных, когда острый нефритический синдром сочетается с признаками недавней стрептококковой инфекции. Наряду с анамнезом, о перенесенной инфекции могут свидетельствовать остаточные явления стрептодермии, регионарный лимфаденит, шелушение кожи после скарлатины. В идеале при фарингите необходимо иметь бактериологическое подтверждение, выделив чистую культуру стрептококка из зева. На практике это получается редко, а в момент развития ОПСГН выделить культуру из зева удается уже только в 20–25% случаев [26]. С другой стороны, стрептококковое импетиго может быть диагностировано клинически, без взятия посева из раны. Нужно иметь в виду, что высеv патогенного стрептококка из зева или с поверхности кожи нельзя трактовать изолированно от клинических симптомов и считать абсолютным доказательством перенесенной инвазивной инфекции, т.к. бактерионосительство стрептококка достаточно распространено в популяции [27]. Именно поэтому необходимость бактериологического подтверждения необязательна для диагностики ОПСГН [26, 27].

Получить доказательства предшествовавшей стрептококковой инфекции возможно при помощи ряда других лабораторных тестов. Повышение титров антистрептококковых антител в сыворотке является одним из критериев, свидетельствующих о, вероятно, недавно перенесенной инфекции. Наиболее часто в клинической практике используют определение титра антистрептолизина O (АСЛ-O), который достигает пика приблизительно через 2–4 нед после эпизода фарингита и остается увеличенным в течение нескольких месяцев, поэтому его нарастание в динамике имеет диагностическое значение [28]. Однако некоторые обстоятельства ограничивают диагностические возможности этого теста. Прежде всего, титр АСЛ-O в клинической практике обычно исследуется однократно, в момент начальной презентации ОПСГН. Этот период может оказаться слишком ранним для достижения пика титра, в результате чего может быть получен ложноотрицательный результат [28]. Кроме того, титр АСЛ-O может оказаться в пределах нормы у пациентов, которым проводили антибактериальную

терапию, что делает его менее чувствительным [28]. Титр АСЛ-О часто не повышается при кожной стрептококковой инфекции, т.к. липиды кожи препятствуют попаданию стрептолизина в циркуляцию [28], поэтому существенную диагностическую ценность наряду с АСЛ-О представляет исследование титров других антистрептококковых антител. Это повышает и чувствительность и специфичность серологической диагностики [28]. Например, в отличие от титра АСЛ-О увеличение концентрации анти-ДНКазы В наблюдается не только при стрептококковом фарингите, но и при пиодермии [28].

Вероятно, наибольшую ценность в диагностике ОПСГН имеет определение концентрации в сыворотке C_3 -фракции комплемента. Снижение содержания C_3 отмечается более чем в 90% случаев [27, 29], причем оно возникает даже на несколько дней раньше развития острого нефритического синдрома и персистирует в течение 4–8 нед. Гипокомplementемия сама по себе не является патогномоничной для ОПСГН, т.к. встречается и при некоторых других гломерулонефритах [29]. Однако транзиторная гипокомplementемия характерна и почти патогномонична для ОПСГН. К сожалению, в момент начальной клинической презентации еще неизвестно, окажется ли снижение C_3 транзиторным. Диагностическая ценность этого теста значительно возрастает, когда одновременно определяется титр C_4 -фракции комплемента [26, 27, 29]. При ОПСГН существенно преобладает альтернативный путь активации системы комплемента, поэтому снижение концентрации C_3 происходит на фоне нормальных значений уровня C_4 , что помогает отличить ОПСГН от ряда других гломерулонефритов [29].

При ОПСГН у всех больных имеются изменения в анализах мочи с обязательным присутствием гематурии и протеинурии. Часто обнаруживают эритроцитарные цилиндры и лейкоцитурию. С помощью фазово-контрастной микроскопии можно идентифицировать дисморфные эритроциты, указывающие на гломерулярное происхождение гематурии [26].

В клиническом анализе крови нередко регистрируют умеренный лейкоцитоз, обычно вторичный по отношению к недавней инфекции. Содержание тромбоцитов может быть несколько снижено в результате гемодилюции, но значение менее 50×10^9 /л должно настораживать и заставлять искать другую причину тромбоцитопении. Концентрация гемоглобина также может быть умеренно снижена. У 30% пациентов она может снижаться ниже 100 г/л, но уровень менее 80 г/л крайне редок и не может быть объяснен одной только гиперволемией [29].

Уровень электролитов сыворотки крови обычно остается нормальным, хотя вследствие гемодилюции возможно развитие гипонатриемии [29]. При значительной почечной недостаточности могут развиваться гиперкалиемия и ацидоз (выделительный почечный). У 2/3 пациентов возрастает концентрация мочевины крови, в то время как увеличение содержания креатинина отмечают только в 20% случаев [29]. При значительном увеличении концентрации креатинина (более 50% от верхней границы нормы) его уровень необходимо определять каждые 12 ч, т.к. развитие быстро прогрессирующего варианта ОПСГН требует ранней диагностики и неотложных действий [29].

Для подтверждения диагноза в большинстве случаев не требуется выполнения биопсии почки. Тем не менее

она может быть показана при нетипичном ОПСГН, например, когда имеется нормальный уровень C_3 или развивается нефротический синдром [26, 27, 29]. При прогрессирующем увеличении концентрации креатинина и развитии тяжелой олигурии могут возникнуть показания для проведения неотложной нефробиопсии с целью ранней идентификации клинико-морфологического варианта быстро прогрессирующего гломерулонефрита и своевременного назначения адекватной терапии [26, 27, 29].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику болезни следует проводить с рядом других гломерулопатий детского возраста, которые характеризуются острым нефритическим синдромом или синдромом гематурии, включая IgA-нефропатию, иммунокомплексный мембранопрлиферативный гломерулонефрит, C_3 -гломерулопатию, синдром Альпорта, другие формы постинфекционного гломерулонефрита. В перечень для дифференциальной диагностики должны быть включены и вторичные гломерулонефриты: люпус-нефрит, нефрит при геморрагическом васкулите, болезнь Гудпасчера, нефрит при АНЦА-васкулите¹. Большое значение в этом плане имеет тщательно собранный анамнез и физикальный осмотр.

Одним из основных, требующих особого уточнения моментов является вопрос о заболеваниях, перенесенных в течение нескольких недель, предшествующих началу гломерулонефрита. Это необходимо для того, чтобы установить вероятность недавней стрептококковой инфекции, которая могла быть не диагностирована или принята за острую респираторную инфекцию. Важно отметить, что обнаружение в анамнезе перенесенной инфекции может иметь место при ряде других гломерулонефритов, т.к. инфекция является универсальным триггером любой иммуопосредованной патологии [30].

При объективном осмотре могут быть обнаружены симптомы, заставляющие усомниться в диагнозе ОПСГН — язвы в полости рта, длительный кашель, гемофтиз, абдоминальная боль, диарея, артралгии, артрит, высыпания на коже. Очень важно при изучении семейного анамнеза расспросить о наличии у близких родственников заболеваний почек, аутоиммунных болезней, глухоты, хронической почечной недостаточности. Одним из главных диагностических тестов, необходимых для дифференциальной диагностики гломерулонефритов, служит определение в сыворотке крови содержания C_3 и C_4 . Выявление гипокомplementемии с выраженным снижением C_3 при нормальном C_4 значительно сужает круг дифференциально-диагностических мероприятий. Подобные признаки не характерны для таких заболеваний, как IgA-нефропатия, нефрит при геморрагическом васкулите и других системных васкулитах, нефрит при антителах к гломерулярной базальной мембране [29]. При системной красной волчанке активация системы комплемента происходит по классическому пути с выраженной депрессией как C_3 , так и C_4 . Однако другие постинфекционные гломерулонефриты также могут сопровождаться схожими с ОПСГН изменениями в системе комплемента, и в этой ситуации очень важно определить характерный и обязательный для ОПСГН латентный период — промежуток времени между инфекционным эпизодом и дебютом гломерулонефрита. В отличие от ОПСГН многие дру-

¹ АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

гие постинфекционные гломерулонефриты (нефрит при инфекционном эндокардите, шунт-нефрит и т.д.) возникают при еще сохраняющихся инфекционных проявлениях, например, таких, как лихорадка. В подобных ситуациях при отсутствии латентного периода и сохраняющейся активности инфекционного процесса с продолжающейся экспозицией антигена обычно присутствует достаточно выраженная активация системы комплемента по классическому пути с потреблением и снижением как C_3 , так и C_4 , что нехарактерно для ОПСГН [29].

В отдельных случаях возникает необходимость в посеве крови на стерильность, исследовании маркеров воспаления, эхокардиоскопии. Большие диагностические трудности могут возникать при атипичном затяжном течении ОПСГН с длительным сохранением нефритической активности или при длительном, более 8 нед, снижении уровня C_3 . В подобных ситуациях в большинстве случаев необходимо проведение нефробиопсии с морфологической верификацией диагноза [29].

ЛЕЧЕНИЕ

Теоретически можно было бы предположить, что раннее применение антибиотиков для лечения стрептококковой инфекции должно сократить экспозицию стрептококковых антигенов и таким образом уменьшить степень иммунного ответа. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что таким способом можно предотвратить развитие ОПСГН. В Кохрановском обзоре по лечению острой стрептококковой фарингеальной инфекции проанализированы результаты 17 исследований, в которых тестировалась эффективность 5–10-дневных курсов лечения пенициллинами и цефалоспоридами. Была подтверждена важность полноценного антибактериального лечения как для смягчения симптомов текущего инфекционного процесса, так и для профилактики большинства осложнений стрептококковой инфекции, включая острую ревматическую лихорадку. Однако не было получено статистически значимых подтверждений профилактического действия этой терапии в отношении развития ОПСГН [31].

В настоящее время не существует терапевтических средств, способных повлиять на патогенетические механизмы ОПСГН. Отсутствуют доказательства эффективности иммуносупрессивной терапии, показанием для которой может быть только развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита [32, 33]. В связи с этим лечение ОПСГН заключается в эрадикации инфекции и лечении острого нефритического синдрома. Антибактериальная терапия показана вне зависимости от сохранения симптомов активной инфекции к моменту диагностики гломерулонефрита, т.к. даже у пациентов с купированием инфекционного процесса может сохраняться длительное носительство патогенного стрептококка, и они могут представлять эпидемическую опасность [32]. У таких больных в большинстве случаев достаточно пероральной терапии антибиотиками пенициллинового ряда в течение 7–10 сут [32, 33]. При аллергии к пенициллинам назначают макролиды [33].

Лечение острого нефритического синдрома направлено на купирование основных его симптомов (отеков, гипертензии, гиперкалиемии, почечной недостаточности), которые особенно выражены в первые дни болезни и обычно кратковременны. Степень тяжести этих симптомов может быть различной, и при этом необходим тщательный контроль их динамики. Поскольку отеки и артериальная гипертензия при ОПСГН в первую очередь обусловлены задержкой воды и натрия, лече-

ние следует начинать с ограничения приема жидкости и соли [33], а также с назначения диуретической терапии [33]. Наиболее эффективны в этой ситуации петлевые диуретики, хотя при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин достаточно эффективны и тиазидные диуретики [29, 33]. Необходимо избегать назначения калийсберегающих диуретиков в связи с существующим риском развития гиперкалиемии. Если диуретическая терапия оказывается недостаточной для контроля артериального давления, должны быть назначены блокаторы кальциевых каналов или β -блокаторы [29, 33]. Блокаторы кальциевых каналов могут способствовать задержке жидкости и отекам, поэтому при ОПСГН они должны применяться только в сочетании с диуретиками [29]. β -Блокаторы могут вызывать гиперкалиемию, и поэтому при их использовании необходим тщательный лабораторный мониторинг [29]. Применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина при ОПСГН следует с осторожностью. Теоретически они не должны быть эффективны при гиперволемии, т.к. у таких пациентов отмечаются низкие уровни ренина и альдостерона в сыворотке. Тем не менее интравенное содержание ренина при ОПСГН, вероятно, повышено [33], и эти препараты оказывают достаточный антигипертензивный эффект. Однако их обычно не используют ввиду риска возникновения гиперкалиемии и снижения скорости клубочковой фильтрации [29, 33]. Для контроля гиперкалиемии обычно достаточно ограничить прием калия с пищей на протяжении нескольких дней и применить диуретики [29, 33].

При развитии неконтролируемой гиперкалиемии, гиперволемии с угрозой отека легких или при значительном (более 35 ммоль/л) увеличении концентрации мочевины сыворотки необходимо проведение диализа [29, 33]. Потребность в диализе при ОПСГН возникает редко, и обычно на короткий период времени до появления начальных признаков ослабления активности болезни. При сохранении тяжелых симптомов почечной недостаточности показано применение 3 внутривенных пульсов метилпреднизолона и выполнение биопсии почки [33, 34]. В этой ситуации после получения результатов морфологического исследования принимают решение о целесообразности дальнейшей иммуносупрессивной терапии [33, 34].

ПРОГНОЗ

Несмотря на отсутствие эффективной патогенетической терапии, ближайший прогноз при ОПСГН у детей в большинстве случаев благоприятный [29, 32, 33]. Отеки и артериальная гипертензия купируются быстро, обычно в течение 10–14 сут. Показатели мочевины и креатинина сыворотки почти всегда нормализуются в течение 3–4 нед. В течение 1 мес у большинства пациентов исчезает протеинурия, но микрогематурия сохраняется долго — в течение нескольких месяцев или даже лет. Летальные случаи крайне редки, описаны в основном у взрослых и были следствием значительной гиперкалиемии или отека легких [29].

Отдаленный прогноз при ОПСГН — предмет дебатов. В первой половине XX в. предполагали, что заболевание почти всегда заканчивается полным выздоровлением [35]. Однако в большинстве проведенных в те годы исследований период наблюдения за пациентами был достаточно коротким, и применявшиеся статистические методы не соответствовали современным стандартам. В последнее десятилетие было завершено несколько длительных катамнестических исследова-

ний, которые дали не столь оптимистичные результаты. Неблагоприятный прогноз наблюдали у пациентов, перенесших заболевание в период вспышки инфекции, вызванной *S. zooepidemicus*, в Бразилии. Через 5 лет хроническая болезнь почек развивалась в 8% случаев [13]. Однако эта эпидемия отличалась как необычно редким возбудителем, так и преобладанием среди пациентов взрослых людей. У детей прогноз более благоприятный. В. Rodriguez-Iturbe и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты длительного (15–18 лет) наблюдения за 110 пациентами, перенесшими ОПСГН в детском возрасте. Протеинурия ниже нефротического уровня отмечена у 7,2%, микрогематурия — у 5,4%, артериальная гипертензия — у 3,9%, азотемия — у 0,9% детей. Нормальная концентрация C_3 в активную фазу болезни, развитие нефротического синдрома и выявление полулуний при биопсии служили предикторами более серьезного прогноза [35].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wells CD. Observations on the dropsy which succeeds scarlet fever. *Trans Soc Imp Med Chir Knowledge*. 1812;3:167–186.
2. Lange K, Seligson G and Cronin W. Evidence for the in situ origin of post streptococcal glomerulonephritis: glomerular localization of endostreptosin and clinical significance of the subsequent antibody response. *Clinical Nephrology*. 1983;19:3–10.
3. Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med*. 1961;113:899–920.
4. Berrios X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzman B, Riedel I. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in Chile 20 years of experience. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):306–312. DOI: 10.1007/s00467-003-1340-9.
5. Rammelkamp CH, Weaver RS, Dingle JH. Significance of the epidemiologic differences between acute nephritis and acute rheumatic fever. *Trans Assoc Am Phys*. 1952;65:168–175.
6. Dale JB, Fischetti VA, Carapetis JR, Steer AC, Sow S, Kumar R, Mayosi BM, Rubin FA, Mulholland K, Hombach JM, Schodel F, Henao-Restrepo AM. Group A streptococcal vaccines: paving a path for accelerated development. *Vaccine*. 2013;31(Suppl.2):216–222. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.045.
7. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1–27. DOI: 10.1007/82_2012_280.
8. Thongboonkerd V, Luengpailin J, Cao J, Pierce WM, Cai J, Klein JB, Doyle RJ. Fluoride exposure attenuates expression of Streptococcus pyogenes virulence factors. *J Biol Chem*. 2002;277:16599–16605.
9. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abely M, Morville P, Pietremont C. Acute post streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3 year retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:275–280. DOI: 10.1007/s00467-009-1325-4.
10. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, Briese FW, Chapman SS. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infections of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest*. 1969;48:1697–704. DOI: 10.1172/JCI106135.
11. Poon-King T, Mohammed I, Cox R, Potter EV, Simon NM, Siegel AC, Earle DP. Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med*. 1967;277:728–733. DOI: 10.1056/NEJM196710052771403.
12. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic post streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1984;25:129–136. DOI: 10.1038/ki.1984.19.
13. Sesso R, Wyton S, Pinto L. Epidemic glomerulonephritis due to Streptococcus zooepidemicus in Nova Serrana, Brazil. *Kidney Int Suppl*. 2005;97:132–136. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09722.x.
14. Tan LK, Eccersley LR, Sriskandan S. Current views of haemolytic streptococcal pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):155–164. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000047.
15. Nordstrand A, Norgren M, Holm SE. Pathogenic mechanism of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis*. 1999;31:523–537.
16. Christensen P, Schalen C, Holm SE. Reevaluation of experiments intended to demonstrate immunological crossreactions between mammalian tissues and streptococci. *Prog Allergy*. 1979;26:1–41.
17. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MD. Nephritis-associated plasmin receptor and acute post streptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1785–1793. DOI: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
18. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of post streptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int*. 2007;71:1094–1104. DOI: 10.1038/sj.ki.5002169.
19. Lange K, Azadegan AA, Seligson G, Bovie RC, Majeed H. Asymptomatic post streptococcal glomerulonephritis in relatives of patients with symptomatic glomerulonephritis. Diagnostic value of endostreptosin antibodies. *Child Nephrol Urol*. 1988;9:11–15.
20. Sanjad S, Tolaymat A, Whitworth J, Levin S. Acute glomerulonephritis in children: a review of 153 cases. *South Med J*. 1977;70:1202.
21. Rodriguez-Iturbe B, Baggio B, Colina-Chouria J. Studies on the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int*. 1981;19:445–453. DOI: 10.1038/ki.1981.38.
22. Watanabe T, Nitta K. Transient hyporeninemic hypoaldosteronism in acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(6):959–963. DOI: 10.1007/s00467-002-0984-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПСГН возникает после перенесенной стрептококковой инфекции через определенный (латентный) период. Наиболее типичными клиническими признаками являются гематурия, генерализованные отеки и артериальная гипертензия. Диагноз подтверждается изменениями в общем анализе мочи, повышением титра антистрептококковых антител и гипокомплементемией. Лечение направлено на контроль артериальной гипертензии и устранение отечного синдрома. В редких случаях (при развитии тяжелой гиперволемии, гиперкалиемии и азотемии) может возникнуть необходимость в проведении диализа. ОПСГН имеет циклическое течение с купированием экстраренальных симптомов в течение нескольких недель. В период реконвалесценции микрогематурия может сохраняться длительно. Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Рецидивы заболевания и хроническая болезнь почек развиваются крайне редко.

23. Rodríguez-Iturbe B, Colic D, Parra G. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int.* 1990;38: 512–517. DOI: 10.1038/ki.1990.233.
24. Juncos LI. Intrarenal mechanisms of salt and water retention in the nephritic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:1182–1195. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00203.x.
25. Fogo AB, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC, Alpers CE. Post infectious Glomerulonephritis. In: *Fundamentals of Renal Pathology.* Verlag, Berlin. 2014. P. 61–67. DOI: 10.1007/978-3-642-39080-7_5.
26. Pan CG, Avner ED. Acute post streptococcal glomerulonephritis. In: *Nelson's textbook of pediatrics.* Ed. Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, Behrman RE. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015. P. 2498–2501.
27. Rodríguez-Iturbe B, Burdmann EA, Ophascharoensuk V, Barsoum R. Glomerular disease associated with infection. In: *Comprehensive Clinical Nephrology.* Ed. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. London: Mosby. 2007. P. 305–316.
28. Parks T, Smeesters PR, Curtis N, Steer AC. ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):845–849. DOI: 10.1007/s10096-014-2303-8.
29. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:165–180. DOI: 10.1007/s00467-010-1554-6.
30. Prasto J, Kaplan BS, Russo P, Chan E, Smith RJ, Meyers KE. Streptococcal infection as possible trigger for dense deposit disease (C3 glomerulopathy). *Eur J Pediatr.* 2014;173(6):767–772. DOI: 10.1007/s00431-013-2245-7.
31. Van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4): CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.
32. Welch TR. An approach to the child with acute glomerulonephritis. *Int J Pediatr.* 2012; Article ID426192. DOI: 10.1155/2012/426192.
33. Rodríguez-Iturbe B, Mezzano S. Acute post infectious glomerulonephritis. In: *Pediatric Nephrology.* Ed. Avner ED., Harmon WE., Niaudet P., Yoshikawa N. Berlin, Heidelberg: Springer. 2009. P. 744–755.
34. Wong W, Morris M, Zwi J. Outcome of severe acute post streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1021–1026. DOI: 10.1007/s00467-008-1086-5.
35. Rodríguez-Iturbe B., Musser JM. The current state of post streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19: 1855–1864. DOI: 10.1681/ASN.2008010092.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Двенадцатилетний мальчик доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение ОДКБ г. Оренбурга в связи с развившимися накануне периорбитальными отеками, изменением цвета мочи и одышкой. За 10 дней до этого в течение 3 сут у ребенка отмечалась боль в горле при глотании в сочетании с лихорадкой до 38,2°C. Лечился самостоятельно в домашних условиях полосканиями зева нитрофуралом. При поступлении в стационар объективный осмотр выявил нормальную температуру тела, отеки на лице, стопах и голенях. Имела место одышка с частотой дыханий 24 в мин, усиливающаяся при физической нагрузке и в горизонтальном положении. Обнаружена артериальная гипертензия 150/90 мм рт. ст. Моча мутная, темно-коричневого цвета. В общем анализе крови: Hb — 98 г/л (норма 115–155 г/л), лейкоциты — $12,8 \times 10^9$ /л (норма 4,3–9,5 $\times 10^9$ /л), тромбоциты — 372×10^9 /л (норма 150–350 $\times 10^9$ /л). В клиническом анализе мочи: удельный вес — 1012, эритроциты покрывают все поля зрения (норма до 3 в поле зрения), имеются эритроцитарные цилиндры, лейкоциты — 10–12 в поле зрения (норма до 3 в поле зрения), белок — 0,6 г/л (в норме отсутствует или до 0,033 г/л). В биохимическом анализе крови: общий белок — 66 г/л (норма 60–80 г/л), альбумин — 32 г/л (норма 38–54 г/л), холестерин — 4,1 ммоль/л (норма 2,93–5,1 ммоль/л), мочевина — 11,5 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинин — 135 мкмоль/л (норма 36–90 мкмоль/л), АЛТ — 22 Е/л (норма до 39 Е/л), общий билирубин — 16 мкмоль/л (норма 3,4–17,1 мкмоль/л), натрий — 137 ммоль/л (135–155 ммоль/л), калий — 4,4 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), хлор — 112 ммоль/л (норма 98–107 ммоль/л). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки показало затемнение прикорневых отделов легких с обеих сторон.

Вопрос 1. Какой синдром и какой диагноз можно предположить у пациента с подобной клинической картиной?

Комментарий. Сочетание гематурии, протеинурии и артериальной гипертензии характерно для гломеру-

лонефрита. Выявление эритроцитарных цилиндров подтверждает гломерулярную причину гематурии. Азотемия и интерстициальный отек легких являются частыми атрибутами острого нефритического синдрома. Развитие острого нефритического синдрома у ребенка через 10 сут после перенесенной фарингеальной инфекции дает возможность предположить ОПСГН.

Вопрос 2. Какие дополнительные исследования помогут установить диагноз?

Комментарий. Для подтверждения ОПСГН важными дополнительными лабораторными тестами служат исследование титра антистрептококковых антител и C₃, C₄-фракций системы комплемента.

Продолжение описания клинического случая

Дополнительные исследования продемонстрировали снижение C₃ сыворотки до 0,24 г/л (норма 0,9–1,8 г/л) при нормальном уровне C₄ 0,22 г/л (норма 0,14–0,27 г/л). Титр АСЛ-О составил 1000 ЕД/мл (норма менее 200 ЕД/мл).

Вопрос 3. Каково значение результатов дополнительных исследований?

Комментарий. Высокий титр АСЛ-О доказывает недавнюю стрептококковую инфекцию. Выраженное снижение содержания C₃ при нормальном C₄ свидетельствует об альтернативном пути активации комплемента. В совокупности эти исследования подтверждают диагноз ОПСГН.

Вопрос 4. Какое лечение должно быть назначено пациенту?

Комментарий. В связи с наличием отеков, артериальной гипертензии и респираторного дистресс-синдрома пациенту были назначены постельный режим и бессолевой стол. Инъекция фуросемида в дозе 40 мг в/м была сделана еще в приемном покое. В нефрологическом отделении был назначен нифедипин *per os* в дозе 5 мг $\times 4$ раза/сут, фуросемид 40 мг в/м $\times 2$ раза/сут и амоксициллин *per os* в дозе 250 мг $\times 3$ раза/сут.

Вопрос 5. Каково течение и прогноз ОПСГН?

Комментарий. В большинстве случаев наступает полное выздоровление. Отеки обычно купируются не позднее чем через 10–14 сут. Артериальная гипертензия уменьшается в первые 7–14 сут и исчезает к 4-й нед заболевания. Протеинурия проходит в течение 1-го мес, гематурия у большинства больных разрешается через 1–3 мес, но иногда микрогематурия может персистировать до 1–2 лет.

Продолжение описания клинического случая

Пациент получал амоксициллин в течение 1 нед. С 3-х сут болезни в связи с уменьшением отеочного синдрома инъекции фуросемида были отменены, препарат был назначен *per os* в дозе 40 мг × 2 раза/сут. Через 1 нед отеочный синдром был полностью купирован, и фуросемид был отменен. Нифедипин пациент получал в течение 4 нед до нормализации артериального давления. Через 1,5 мес после начала заболевания на амбулаторном приеме в общем анализе мочи протеинурия отсутствовала, зафиксировано 10 эритроцитов в поле зрения. Концентрация C_3 — 0,96, C_4 — 0,19 г/л.

Заключение. При наличии у ребенка гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии, отеков и других клинических признаков гиперволемии должен быть заподозрен ОПСГН. Подтверждает диагноз латентный период после перенесенной инфекции в сочетании с высоким титром антистрептококковых антител, а также низкий уровень C_3 при нормальном содержании C_4 . Медикаментозное лечение включает применение антибиотиков пенициллинового ряда, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов. Прогноз обычно благоприятный.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основными клиническими признаками острого нефритического синдрома являются:

- А. Отеки, высокая протеинурия, гипоальбуминемия
- Б. Отеки, гематурия, артериальная гипертензия
- В. Гематурия, абдоминальная боль, кожные высыпания
- Г. Высокая лихорадка, дизурия, лейкоцитурия

2. ОПСГН развивается после инфекции, вызванной:

- А. *Streptococcus pneumoniae*
- Б. *Streptococcus anhaemolyticus*
- В. *Streptococcus pyogenes*
- Г. *Streptococcus viridans*

3. Какой из антигенов β-гемолитического стрептококка группы А является нефритогенным?

- А. Стрептолизин О
- Б. Стрептокиназа

- В. Нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса
- Г. Дезоксирибонуклеаза

4. Патогномоничным морфологическим признаком ОПСГН является:

- А. Диффузное слияние ножек подоцитов при электронной микроскопии
- Б. Доминантное отложение IgA в мезангиуме
- В. Диффузное истончение гломерулярных базальных мембран при электронной микроскопии
- Г. Субэпителиальные депозиты («горбы») при электронной микроскопии

5. Больному с выраженными клиническими симптомами ОПСГН в первую очередь должны быть назначены:

- А. Преднизолон и диуретики
- Б. Диуретики и антигипертензивные средства
- В. Преднизолон и инфузии 20% альбумина
- Г. Преднизолон и антигистаминные препараты

6. Какая из перечисленных характеристик ОПСГН неверна:

- А. Гематурия и отеки типичны для дебюта болезни
- Б. В клинической картине могут преобладать симптомы застойной недостаточности кровообращения
- В. Гломерулонефрит развивается синхронно с фарингальной инфекцией или через 1–2 сут после ее начала
- Г. Прогноз обычно благоприятный

7. При выздоровлении от ОПСГН какой симптом сохраняется дольше всего?

- А. Гематурия
- Б. Отеки
- В. Артериальная гипертензия
- Г. Протеинурия

8. Из иммунологических диагностических тестов при ОПСГН наибольшую ценность представляют:

- А. Определение титра антистрептококковых антител и C_3 , C_4 -компонентов системы комплемента
- Б. Определение общего IgE
- В. Анализ на фенотипирование лимфоцитов
- Г. Определение циркулирующих иммунных комплексов

ОТВЕТЫ

1 — Б	5 — Б
2 — В	6 — В
3 — В	7 — А
4 — Г	8 — А