



**Медицински университет-София  
Медицински факултет  
Катедра по педиатрия**

**Д-р Мария Симеонова Гайдарова**

**Епидемиология,  
клинико-лабораторна характеристика и прогностични  
фактори при острите нефрити в детската възраст**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационния труд

за присъждане на образователна и научна степен

**”ДОКТОР”**

Научен ръководител: проф. д-р Борис Илиев Богов, дмн

**София, 2016**

Дисертационният труд е написан на 150 стандартни машинописни страници и е онагледен с 54 таблици и 56 фигури. Библиографската справка съдържа 153 литературни източника, от които 7 на кирилица, останалите на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедра по педиатрия, Медицински Университет-София.

Дисертантът е асистент в Клиника по нефрология и диализа към СБАЛДБ „Проф. Ив. Митев“-ЕАД, София и към Катедрата по педиатрия към Медицинския Университет-София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.06.2016 г. от 14.00 часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Ив. Митев“-ЕАД, София, бул. „Акад. Иван Гешов“ № 11, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м.
2. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска, д.м.н.
3. Доц. д-р Адриана Кирилова Анадолийска, д.м.н.
4. Доц. д-р Снежинка Славчова Томова, д.м.
5. Проф. д-р Борис Господинов Бойкинов, д.м.н.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицинския Факултет към Медицинския Университет-София, както и на интернет страницата на Медицински Университет-София.

## Съдържание :

I. СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ .....	3
II. УВОД.....	5
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	8
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	9
V. РЕЗУЛТАТИ.....	12
1. Епидемиология.....	12
2. Клинико-лабораторна характеристика .....	16
3. Хистологичен анализ при децата с ОНС, при които е проведена ПББ.....	19
4. Проследяване на децата с ОНС .....	19
VI. ОБСЪЖДАНЕ .....	45
VII. ИЗВОДИ.....	58
VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	59
IX. ПРИНОСИ.....	60
1. С оригинален характер .....	60
2. С потвърдителен характер .....	60
X. ПРИЛОЖЕНИЕ.....	61
XI. ПУБЛИКАЦИИ .....	62
XII. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ .....	63

## I. Списък на използваните съкращения

### На кирилица:

НС	Нефритен синдром
ОГН	Остър гломерулонефрит
ПББ	Пункционна бъбречна биопсия
ОПСГН	Остър постстрептококов гломерулонефрит
ОПИГН	Остър постинфекциозен гломерулонефрит
ОБУ	Остра бъбречна увреда
ОБН	Остра бъбречна недостатъчност
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ОНС	Остър нефритен синдром
БПГН	Бързо-прогресиращ гломерулонефрит
ГБМ	Гломерулна базална мембрана
БХСГАВ	Хемолитичен стрептокок група А
ПНЛ	Полиморфонуклеарни левкоцити
ОИГДП	Остра инфекция на горните дихателни пътища
РААС	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
ЕЕГ	Електроенцефалография
ХУС	Хемолитично-уремичен синдром
СЛЕ	Системен лупус еритематозус
СГФ	Скорост на гломерулна филтрация
ТБН	Терминална бъбречна недостатъчност
ЛН	Лупусен нефрит
САН	Систолно артериално налягане
ДАН	Диастолно артериално налягане

**На латиница:**

HSP	Henoch-Shönlein purpura
ANA	Антинуклеарни антитела
Anti Ds-DNA	Анти-двойно-верижна ДНК
ASO	Антистрептолизин О
AST	Анти-стрептолизинов титър
Anti-DNAse	Анти-ДНК-антитела
GBM	Гломерулна базална мембрана
RAAS	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
IgAN	IgA нефропатия
IgAIC	Имуноглобулин А-имунни комплекси
UG	Утероглобулин
IL	Интерлевкин
PDGF	Тромбоцитен растежен фактор
TNF	Тумор некрозис фактор
TGF	Трансформиращ растежен фактор
RANTES	Regulated on Activation, Normal T-Expressed and Secreted-цитокин
SLE	Системен лупус еритематозус
ELISA	Ензимно-свързан имуносорбентен анализ
ANCA	Антинеутрофилно-цитоплазмени антитела
MPO	Миелопероксидаза
PR3	Протеиназа 3
SAP	Систолно артериално налягане
DAP	Диастолно артериално налягане

## II. Увод

Нефритният синдром (НС) представлява съчетание от хематурия, протеинурия и често артериална хипертония с или без бъбречна недостатъчност. Хематурията обикновено е в рамките на т.нар „активен“ (нефритен, патологичен) уринен седимент – в комбинация със стерилна левкоцитурия и цилиндрурия. Протеинурията е от не-нефрозен порядък – т.е., под 3 г/24 ч., обичайно без промяна в серумните нива на общия белтък и албумина. Налице е и оточен синдром, свързан с натриева и водна задръжка. НС се дължи на гломерулно увреждане и възпаление. Клиничната изява може да бъде като: остър нефритен синдром, синдром на бързо-прогресиращ гломерулонефрит, синдром на рецидивираща макроскопска хематурия и синдром на хроничен гломерулонефрит. Всеки един от тях може да се асоциира с различни видове гломерулонефрити. Клиничната картина, фамилността, наличието на екстраренални симптоми, резултатите от имунологичните изследвания и бъбречната биопсия допринасят за диагностициране на подлежащото заболяване.

Острият нефритен синдром (ОНС) в детската възраст най-често се дължи на остър постинфекциозен гломерулонефрит, а също така и на първичен IgA гломерулонефрит, anti-GBM и ANCA-асоциирани гломерулонефрити, мембрано-пролиферативен гломерулонефрит или на HSP, лупусен нефрит.

Острият постинфекциозен гломерулонефрит най-често е следствие на инфекция на горните дихателни пътища или кожата с нефритогенни щамове на  $\beta$ -хемолитични стрептококи от група А2. Диагнозата обичайно се поставя на базата на клиничната картина, повишените титри на AST, ASO, anti-DNAse и съществено, но транзиторно понижаване на нивата на C3 и C4. Ако се проведе бъбречна биопсия, хистологичните промени са както при дифузен ендокапиларен пролиферативен гломерулонефрит, с обилие от полинуклеарни клетки и „гърбици“ от екстрареналната страна на гломерулната базална мембрана.

Остър нефритен синдром може да се развие и при МПГН, чиято клинична изява може да имитира остър постинфекциозен

или постстрептококов гломерулонефрит и да се появи след инфекция. При МПГН протеинурията персистира, както и ниските нива на С3. При МПГН тип I, освен С3, са ниски и С4 в резултат на активиране на двата пътя от каскадата на комплемента, докато при МПГН тип II ниски са само С3, поради участие само на алтернативния път. В голям процент от случаите анти-IgG-антитяло (С3 нефритен фактор) се свързва с С3 конвертаза и води до постоянна активация на алтернативния път на комплементната каскада.

Дебют на заболяването при неголяма част от пациентите с IgA-нефропатия е острият нефритен синдром. Може да се наблюдава при деца с anti-GBM гломерулонефрит и ANCA-асоциирани васкулити, въпреки че изявата по-често е като бързо-прогресиращ гломерулонефрит.

Острият нефритен синдром може да се появи при деца със системни заболявания, например HSP или системен лупус еритематозус. Бъбречното засягане при HSP обичайно се демонстрира няколко дни до 4 седмици след началото на системните симптоми. Анализът на урината показва макро- или микроскопска хематурия, протеинурия и еритроцитни или др. клетъчни цилиндри. При бъбречната биопсия имунофлуоресцентно се наблюдават грануларно отлагане предимно от IgA комплекси в мезангиума. Светлинно-микроскопски могат да се разграничат различни видове: мезангиален гломерулонефрит, фокален и сегментен гломерулонефрит, дифузен пролиферативен ендокапилярен гломерулонефрит и ендокапилярен и екстракапилярен гломерулонефрит.

Симптоми на бъбречно засягане се наблюдават през първата година от началото на заболяването при 40 до 80% от децата със системен лупус еритематозус. Микроскопска хематурия, лека до умерена протеинурия и при по-тежък нефрит- артериална хипертония и намалена гломерулна филтрация са характерни прояви при лупусен нефрит. Anti-Ds-DNA е маркер с по-висока специфичност спрямо ANA. Изразена хипокомплементемия се наблюдава в 75% от случаите при дебют на заболяването. Бъбречната биопсия при деца с остър нефритен синдром обичайно показва клас III или IV нефропатия (фокален или дифузен

пролиферативен гломерулонефрит) с имунни отлагания на IgG1, IgG3, също така на IgA, IgM, C1q, C4 и C3, т.нар *full house*.

В патогенезата на нефритният синдром водещо е гломерулното възпаление. Различни имунологични събития могат да доведат до имунологично дразнене и увреждане. Добре известна е ролята на антителата и комплементарната каскада.

Взаимодействието между антитела и антигени *in situ* в гломерула, което може или не да доведе до образуване на имунни комплекси, е основният механизъм на гломерулно увреждане, докато отлагане на циркулиращи имунни комплекси е далеч по-рядко. Клетъчният имунен отговор, медиран от Т-лимфоцитите води до гломерулно увреждане, доказано при експериментални модели и води до инфилтрация на гломерулите с циркулиращи клетки на имунното възпаление. Независимо от този факт, при по-голяма част от гломерулонефритите участват както хуморалният, така и клетъчният имунитет.

Прогнозата на острия нефритен синдром зависи основно от вида на гломерулонефрита, наличието на системност, от навременната диагноза и лечение, както и от комбинация от клинично-лабораторни промени, включително имунологични маркери и резултатите от бъбречната биопсия.



### III. Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е изследване на епидемиологичните особености, клинико-лабораторната характеристика и прогностичните фактори в развитието на остър нефритен синдром при деца.

За постигането на тази цел си поставихме следните **задачи**:

1. Да се анализира демографската характеристика и сезонността на хоспитализираните деца с остър нефритен синдром.
2. Да се докажат клинико-лабораторни зависимости в протичането на острия нефритен синдром в детската възраст.
3. Да се представят клиничните особености на ОНС при децата.
4. Да се проследят факторите, влияещи върху протичането на острия нефритен синдром в детска възраст.
5. Да се анализират прогностичните фактори за прогресия на заболяването.
6. Да се съпостави протичането, клиничната картина и лабораторните изследвания при биопсираните и небиопсирани пациенти.

## IV. Материал и методи

За периода от м.01.2012 до м.12.2014г. вкл. в клиниката по нефрология и хемодиализа са хоспитализирани 91 деца с остър нефритен синдром на средна възраст  $8,5 \pm 4,86$  години, от които 56 момчета и 35 момичета ( отношение 1,6:1).

Групирането е осъществено на базата на пол, година на приемане и наличие или не на бъбречна биопсия.

### **Клинични изследвания**

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус:

- при хоспитализацията;
- при следваща хоспитализация или контролен преглед, провеждани на 1-вия месец след изписването от болницата, след което –по индикации

### **Лабораторни изследвания**

#### Стандартни лабораторни изследвания

Проследени са задължително като минимум:

- пълна кръвна картина - еритроцити, еритроцитни индекси, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите, тромбоцити, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
- биохимични изследвания: С-реактивен протеин (C-reactive protein – CRP), чернодробни трансминази: аспартат аминотрансфераза (АсАТ), аланин аминотрансфераза (АлАТ), гама- глутамилтранспептидаза (ГГТП), алкална фосфатаза, общ белтък, албумин, кръвна захар, общ холестерол, триглицериди, урея, креатинин, пикочна киселина, натрий, калий, хлор, калций, фосфор.

Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

Изследвана е урина – тест лента за химичен анализ, микроскопски анализ на седимента и морфология на еритроцитите чрез светлинна микроскопия.

Количество белтък в урина за 24 часа или протеин/креатинин в еднократна порция урина.

### Имунологични изследвания:

Проведени са в лабораторията към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев” и в Специализираната лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ „Александровска“ София:

- Задължително за всички деца: С3, С4, IgA, IgG, IgM
- При показания:
  - Изследване на серум за титър на антинуклеарни антитела (antinuclear antibodies - ANA)
  - Изследване на панел ANA чрез ELISA метод, - RNP/Sm, Anti Sm Ab, SS-A, SS-B, Anti dsDNA, MPO-ANCA, Anti-Scl70, PR3ANC anti Ro, anti La.

Микробиологични изследвания: микробиологично изследване на гърлен/кожен секрет и антистрептолизинов титър (AST)

**Образни изследвания:** абдоминална ехография, рентгенография на гръден кош, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиография (ЕхоКГ).

При децата, при които е проведена **пункционна бъбречна биопсия**, материалът се изследва хистологично и имунофлуоресцентно в 3 лаборатории- УМБАЛ „Александровска болница”, ВМА-София и УМБАЛ-Пловдив. Материалът се обработва на замразяващ микротом с дебелина 5 микрона и стандартен набор от антисеруми, който включва Anti IgG, Anti IgA, Anti IgM, антисерум срещу 3 фракции на комплемента: C1q, C3 и C4 и антисерум срещу човешки фибриноген.

Хистологично препаратите с дебелина на средата 2 микрона се оцветяват с хематоксилин-еозин, PAS трихром по Масон, JMS (сребърна импрегнация), конго червено за амилоид.

## **Статистически методи на обработка на данните:**

### **Дескриптивна статистика.**

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана.
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни и относителни честоти.
- Графично представяне на резултатите – линейни, стълбовидни и секторни диаграми.

### **Методи за проверка на хипотези.**

- Параметрични методи.
    - Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение;
  - Непараметрични методи.
    - Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на честотните разпределения при количествени променливи;
    - Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) при сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;
    - Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) при изследване на връзката между две категорийни променливи.
    - Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.
- Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ .  
Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ .

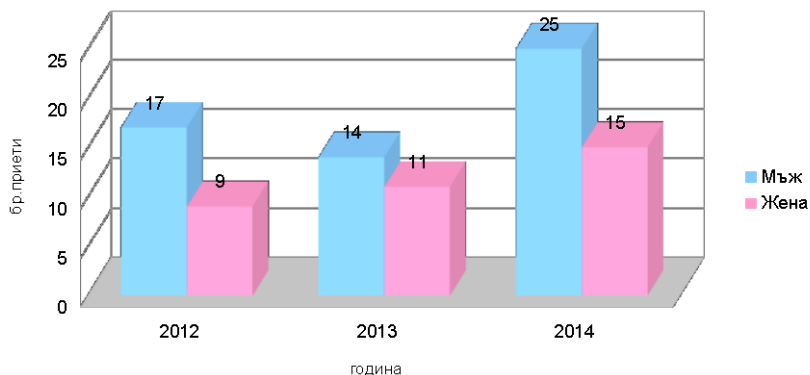
За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 13.0.

## V. Резултати

### 1. Епидемиология

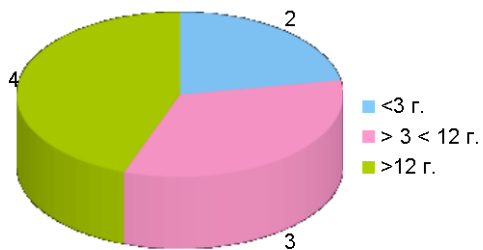
При хоспитализираните деца с остър нефритен синдром има преобладаване на мъжкия пол (общо за цялата популация отношението мъжки:женски пол е 1,6:1), задържаща се в годините на проучването.

Проследяването на пациентите е от 1 месец до 1 г. 3 месеца в рамките на проучването в зависимост от времето на хоспитализацията и необходимостта от проследяване.

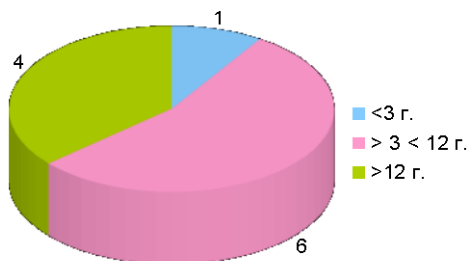


Фиг. 1: Разпределение на хоспитализираните деца с ОНС по пол

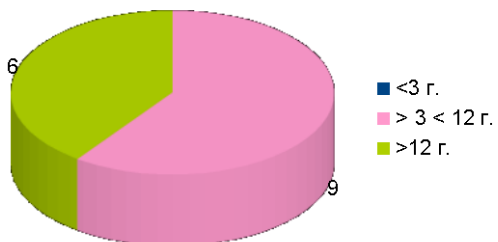
Възрастовото разпределение на момичетата, хоспитализирани с ОНС през 2014 г. показва, че най-висок процент 66,6% са във възрастта между 3 и 12 години, под 3-годишна възраст са 33,3%, а над 12-годишна-0%. Установява се нарастване на процента на момичета във възрастта от 3 до 12 години. През 2012 г. те представляват 29,41%, през 2013 г.-60%, а през 2014 г.-66,6%. Същата зависимост се вижда при момчетата във възрастта между 3 и 12 години-повишаване на процентния дял спрямо останалата популация-за 2012 г.- 29,41%, за 2013 г.- 50%, за 2014 г.-64%.



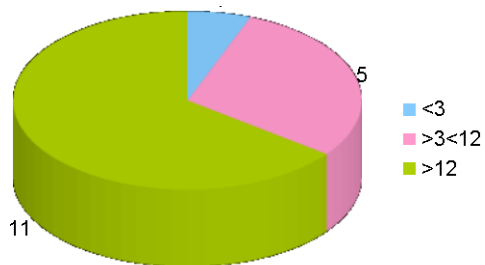
Фиг. 2: Възрастово разпределение при момичета през 2012 г.



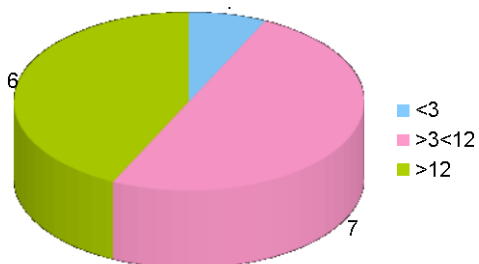
Фиг. 3: Възрастово разпределение при момичета през 2013 г.



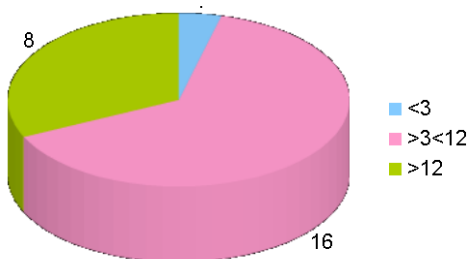
Фиг. 4: Възрастово разпределение при момичета през 2014 г.



Фиг. 6: Възрастово разпределение при момчета през 2012 г.



Фиг. 7: Възрастово разпределение при момчета през 2013 г.



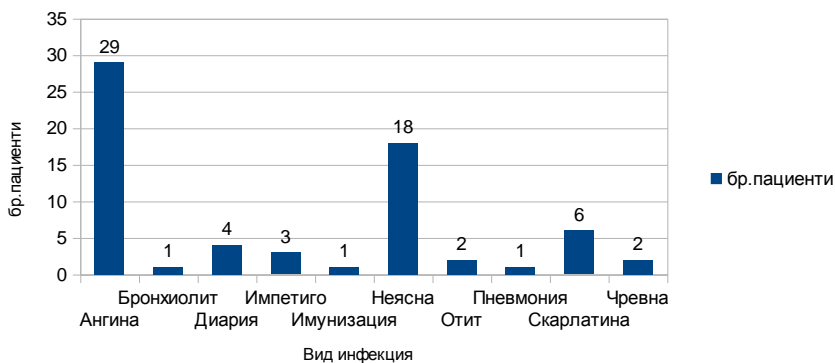
Фиг. 5: Възрастово разпределение при момчета през 2014 г.

Установява се сезонна зависимост в честотата на хоспитализираните деца с остър нефрит с най-малък брой пациенти, приети през летните месеци ( юли, август) и по-висока честота през зимно-пролетния сезон.



Фиг. 8: Разпределение по пол и по месец на приемане

От децата с налична предшестваща инфекция, най-голям дял е на тези с ангина (43,28%), следвани от пациентите с неясна инфекция ( 26,87%). Малък дял са децата с предшестващо импетиго ( 4,48%).



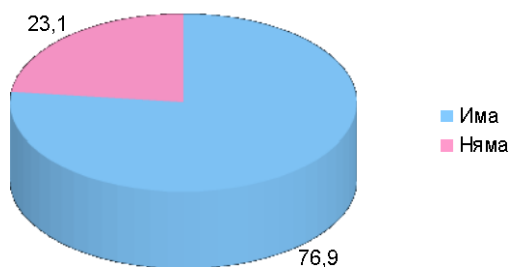
Фиг. 9: Вид на предшестващата инфекция при остър нефритен синдром



При 37 деца ( 40,66 %) е изследван гърлен секрет и при 7 ( 7,69%) е изолиран *S.aureus*, при 8 ( 8,79%)- $\beta$ -хемолитичен стрептокок гр.А, при 20 ( 21,98%) се установява нормална флора, при 1 ( 1,10%)- *Klebsiella pneumoniae* и при още 1 ( 1,10%)- изолиран  $\beta$ -хемолитичен стрептокок гр.Г.

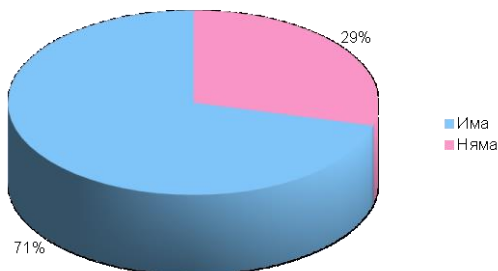
## 2. Клинико-лабораторна характеристика

Макроскопска хематурия се установява при 76,9 % от децата при дебюта на заболяването.



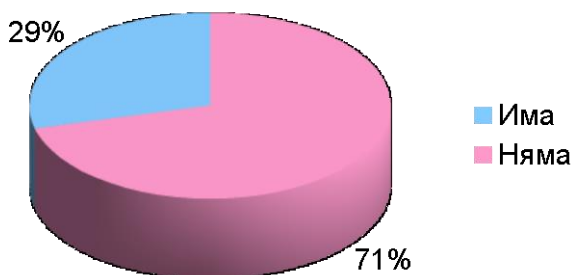
Фиг. 10: Макроскопска хематурия в началото при ОНС

Протеинурия се наблюдава при 71 % от децата в началото на заболяването, съответно-при 29%-липсва.



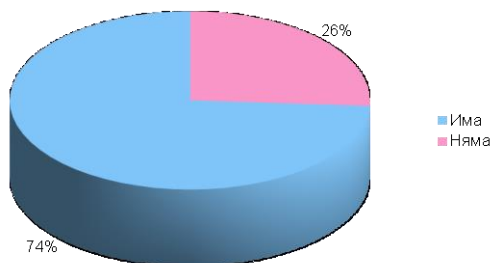
Фиг. 11: Протеинурия при дебюта

Хипокомплементемия (ниска C3 фракция на комплемента) се регистрира при 29% от децата, а при 71% не се установява.



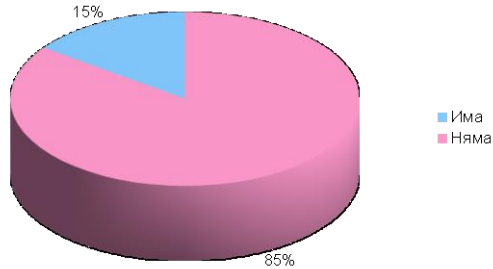
Фиг. 12: Хипокомплементемия

Предшестваща инфекция (разгледана в детайли по-горе) се установява в 74 % от случаите, докато при 26% липсва.



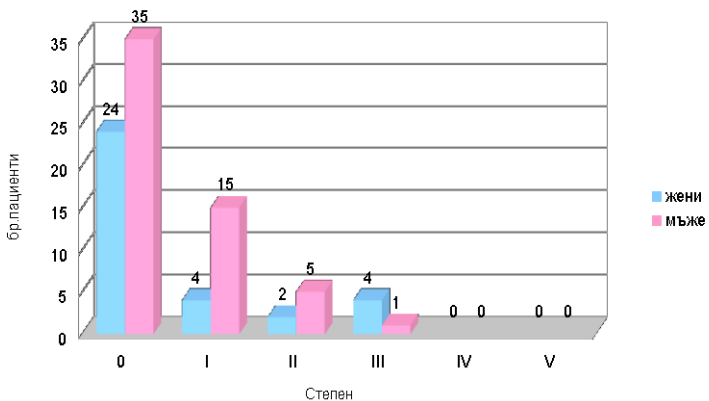
Фиг. 13: Предшестваща инфекция

Повишени нива на AST се доказват при 15% от децата с остър нефритен синдром.



Фиг. 14: Повишени нива на AST

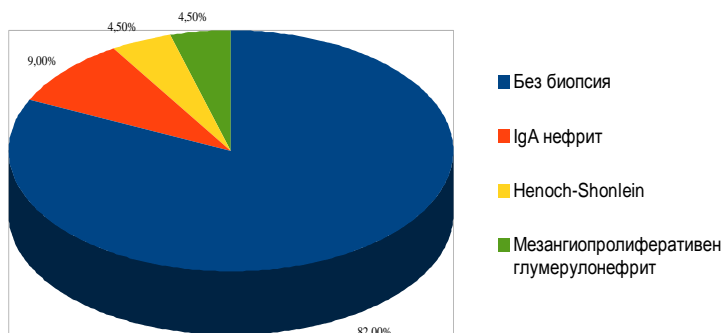
64,8% от децата с при дебюта на заболяването нямат данни за бъбречно увреждане, 20,88% имат I степен, 7, 69% имат II степен и 5,49 % имат III степен.



Фиг. 15: Степен бъбречното увреждане при пациенти с ОПСГН

### **3. Хистологичен анализ при децата с ОНС, при които е проведена ПББ.**

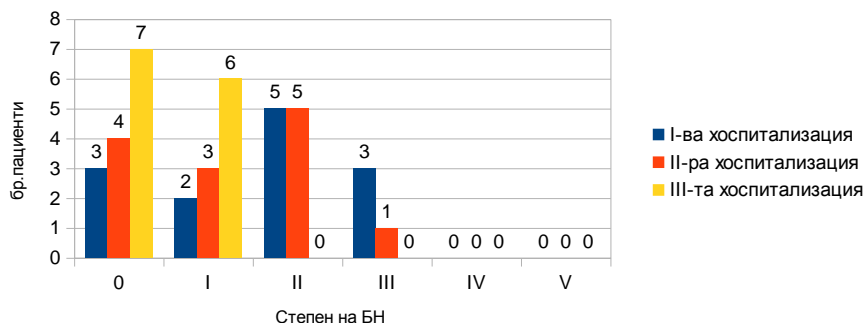
При 82% от децата, хоспитализирани в клиниката, не е проведена пункциона бъбречна биопсия. От 18 % от биопсираните деца, 4,5% имат мезангиопролиферативен гломерулонефрит, 9 %- IgA нефрит, 4,5 %- Henoch-Shönlein нефрит.



*Фиг. 16: Хистологичен анализ на проведените ПББ при деца с ОНС*

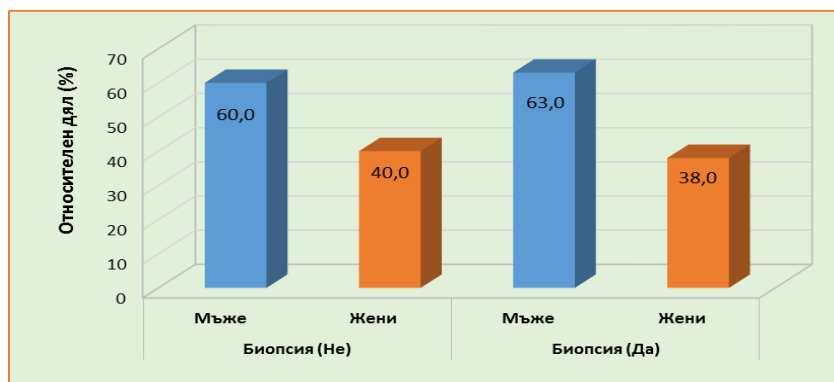
### **4. Проследяване на децата с ОНС**

При проследяване на бъбречната функция на децата се устано-вява намаляване на бъбречната увреда в групите без ( с 42,85%), с I-ва степен ( с 33,33%), липса на динамика в бъбречната функция при II степен и намаляване на процента деца с III-та степен ( със 66 %).

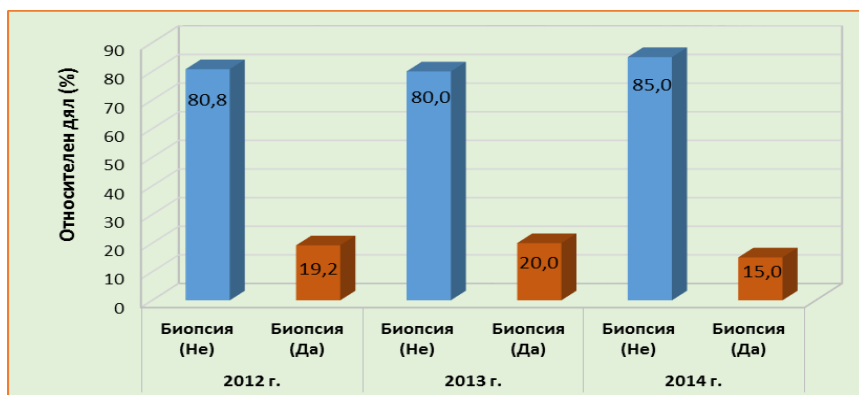


Фиг. 17: Динамика в степента на бъбречна увреда при 13 деца

Не се установява статистически значима разлика между половата предилекция и наличието или не на биопсия общо за всички деца и при проследяване в годините. Запазва се и относителния дял на биопсираните деца с остър нефритен синдром, който остава 18 %, докато 82 % са тези, при които не е проведена бъбречна биопсия за проследявания период.

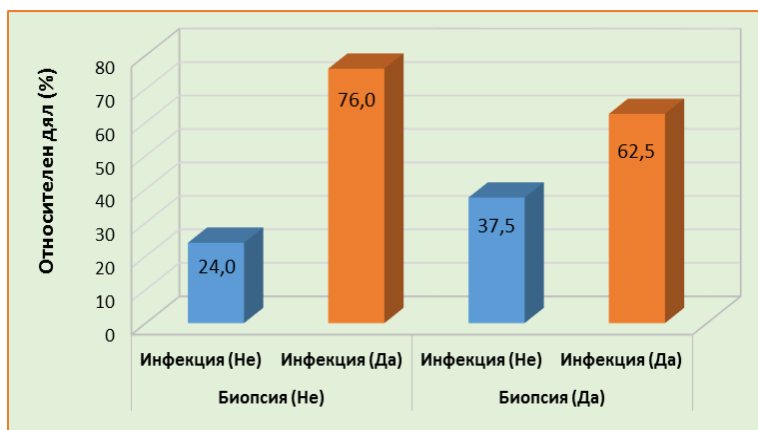


Фиг. 18: Отношение между половете и провеждането на бъбречна биопсия при деца с ОНС



Фиг. 19: Отношение между половете и провеждането на бъбречна биопсия за различните години

Наличие на предхождаща инфекция се наблюдава при 57 % от небиопсираните и 10% от биопсираните деца. Не се наблюдава значима връзка между наличието на инфекция и извършената биопсия ( $p=0.266$ ).



Фиг. 20: Зависимост между предхождаща инфекция и биопсия

При най-голям процент от децата с предшестваща инфекция (25,3%) интервалът между предхождащата инфекция и появата на симптомите е между 7 и 14 дни. Следва групата на тези (9,9%),

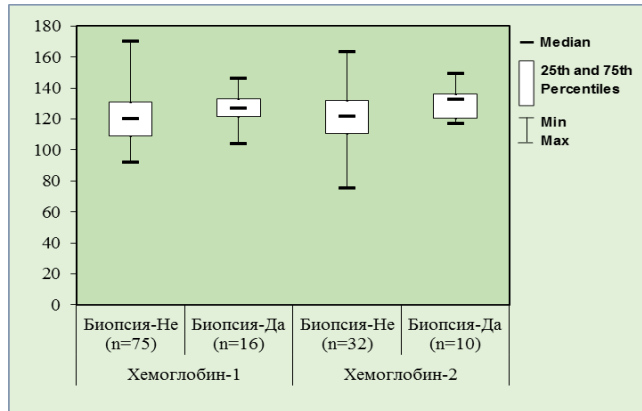
при които появата на симптомите е в хода на инфекция. При 38 % от пациентите няма данни за наличие на предшестваща инфекция. Установява се статистически значима разлика в периода до хоспитализацията, който е по-дълъг при небиопсираните деца ( $p=0.04$ ).

*Таблица 1: Връзка между наличието на бъбречна биопсия и периода от началото на заболяването до поява на симптомите/хоспитализацията*

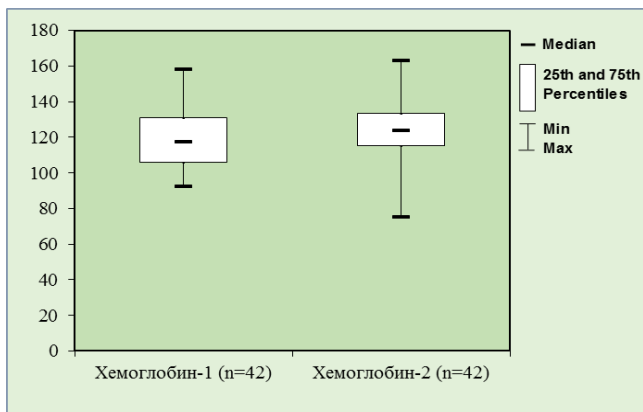
Показател	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Период до поява на симптоми (в седм.)	Не	45	1,5	1,4	1,0	0,0	4,0	0,064
	Да	8	0,8	1,4	0,2	0,0	4,0	
	Общо	53	1,4	1,4	1,0	0,0	4,0	
Период до хоспитализация (в седм.)	Не	35	3,9	9,1	2,0	0,0	52,0	0,004
	Да	6	0,2	0,4	0,1	0,0	1,0	
	Общо	41	3,3	8,5	1,0	0,0	52,0	

При проследяване на нивата на хемоглобина за цялата полпулация се установява значимо повишаване на хемоглобина от първата до втората хоспитализация ( $p=0,021$ ).

Намира се статистически значима разлика в стойностите на хемоглобина между първата и втората хоспитализация при небиопсираните пациенти ( $p=0,039$ ). Отчитат се и по-ниски нива на хемоглобина при първата и втората хоспитализация при небиопсирани в сравнение с биопсирани деца. Не се установяват значими разлики в нивата на хемоглобина между първата и третата и втората и третата хоспитализации на децата.

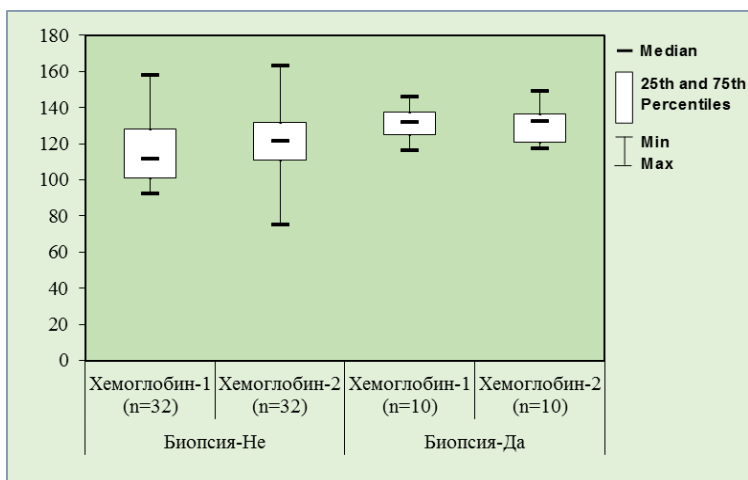


Фиг. 21: Сравнение между стойностите на хемоглобина при биопсирани/небиопсирани деца при първите две хоспитализации



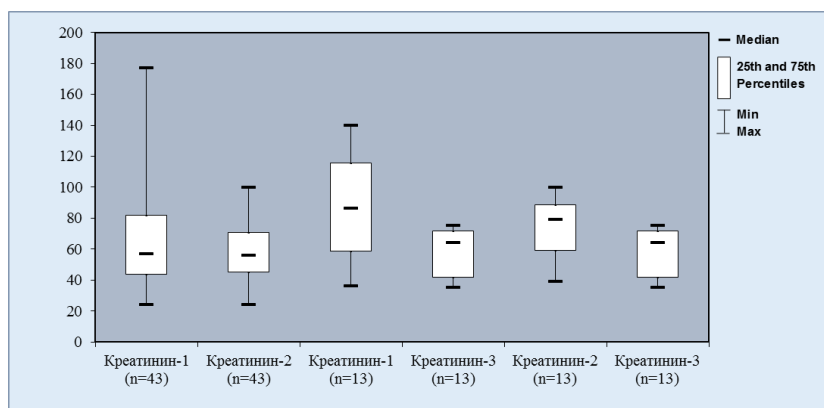
Фиг. 22: Нива на хемоглобина при първа и втора хоспитализация при деца с ОНС



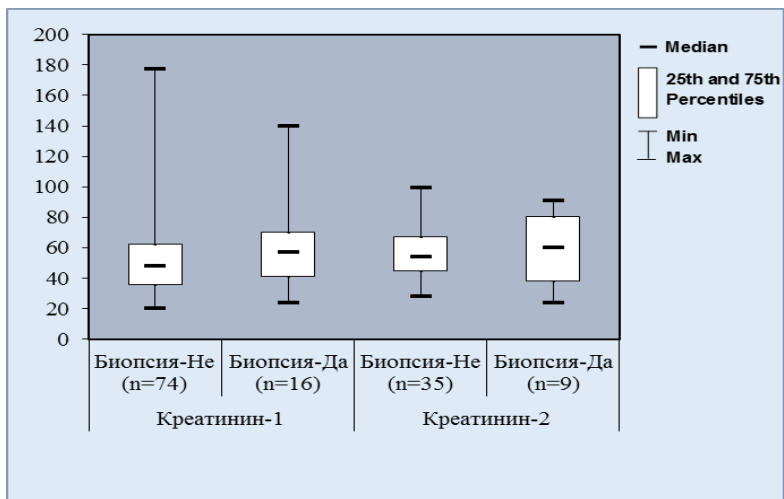


Фиг. 24: Динамика на хемоглобина и наличието или не на бъбречна биопсия

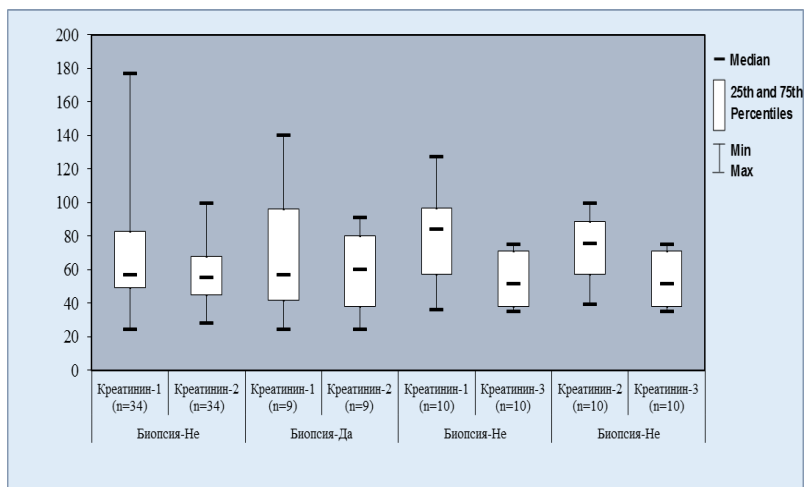
При проследяване на креатинина в динамика за общата популация се установяват значими разлики в стойностите му между първата и третата ( $p=0,06$ ) и втората и третата хоспитализации. Статистически значими разлики има и при проследяване на креатинина за същите хоспитализации при небиопсирани болни.



Фиг. 23: Динамика на бъбречната функция, измерена чрез стойностите на креатинина

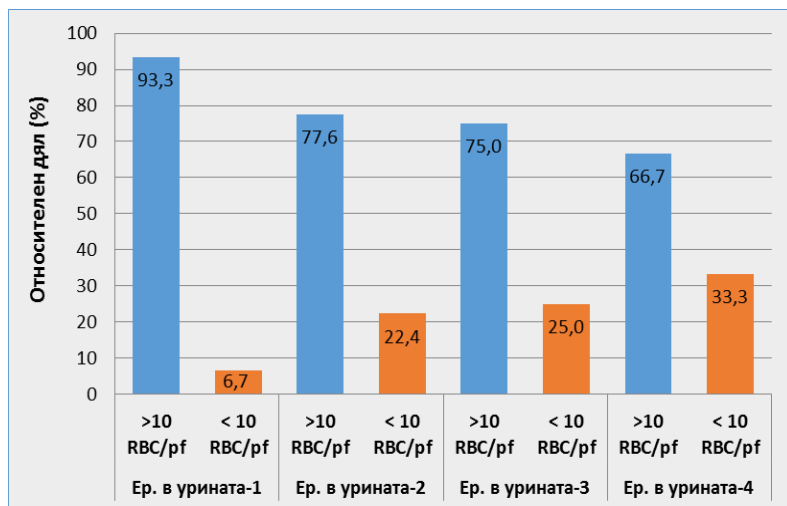


Фиг. 25: Зависимост между нивата на креатинина и провеждане на бъбречна биопсия



Фиг. 26: Корелация креатинин-бъбречна биопсия

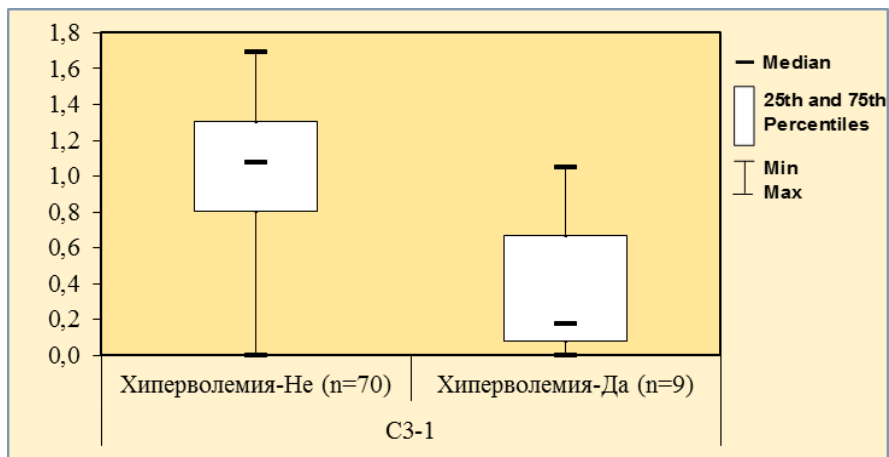
При проследяване на еритроцитурията се установява статистически значима разлика между първата и втората хоспитализация на децата с остър нефритен синдром ( $p < 0,01$ ) и не се установява значима разлика между еритроцитурията при първата и третата, втората и четвъртата, първата и четвъртата и третата и четвъртата хоспитализации. Не се установява зависимост между еритроцитурията при биопсирани и небипсирани деца в рамките на различните хоспитализации.



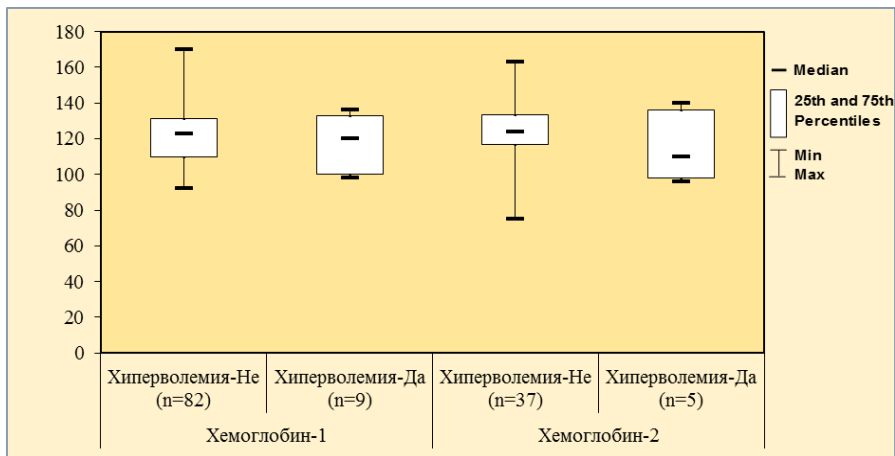
Фиг. 27: Еритроцитурия при различните хоспитализации

Не се установява значима разлика в стойностите на креатинина при деца с и без хиперволемиа в рамките на различните хоспитализации. Намира се статистически значима разлика между изходното С3 при децата с и без хиперволемиа ( $p < 0,01$ ), което е по-ниско при децата с хиперволемиа. Не се установяват значими разлики в нивата на хемоглобина при първата хоспитализация, както и в динамика при децата с и без хиперволемиа.

Има данни за зависимост между ултразвуковата находка на бъбреците при първа хоспитализация на дете с остър нефритен синдром, изразяваща се в повишена ехогенност на бъбречния паренхим и липсата на белодробна хиперволемиа ( $p = 0,025$ ).



Фиг. 28: Връзка нива на С3-хиперволемия при дебюта на ОНС



Фиг. 29: Отношение на нивата на хемоглобина и наличието на хиперволемия



Фиг. 30: Сравнение между наличието на хиперволемия и горепосочената УЗ находка в динамика

C3 и C4 фракция на комплемента са изследвани при всички пациенти. При 62 деца е изследван IgA, като при 13 деца е установена висока за съответната възраст стойност, но само 2 от тях са с Henoch-Shönlein purpura и при 2 деца са установени ниски нива на IgA. IgG е изследван при 58 деца и при едно са установени високи стойности. IgM е изследван при 54 деца и е в границите на референтните стойности.

ANA е изследвана при 14 деца със съмнение за SLE, като при 5 от тях е увеличена в титър над 1:1280, от които до края на проучването има 3 деца с поставена диагноза лупус еритематозус.

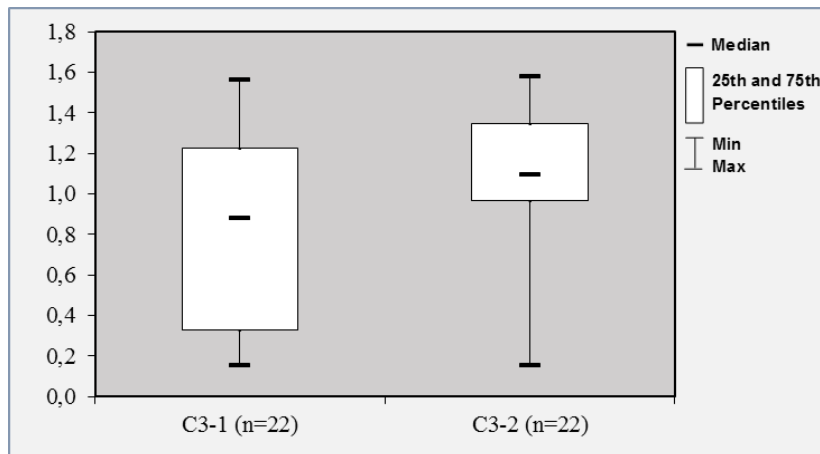
AntiDs-DNA изследвана при 4 деца, като при 3 резултатите са положителни и при 2-отрицателни.

AntiSm-Ab са изследвани при 4 деца и са отрицателни.

Waalер-Rose- при 4 деца- в референтни стойности, ANCA-MPO-ANCA, PR3-ANCA, anti-SSB, anti-SSA, anti Scl70, Anti-Jo-1, anti centromer B- при 2 деца са отрицателни, а anti-SSA и антинуклеозоми-изследвани при 1 дете- положителни и ANCA-MPO и PR3-отрицателни.

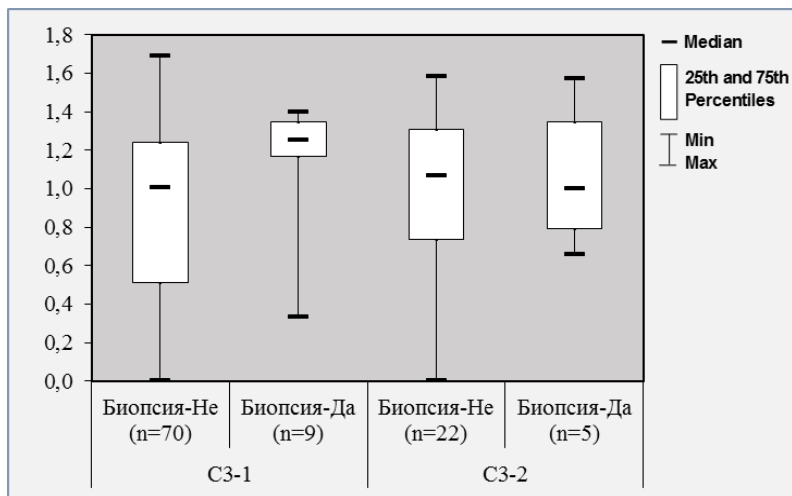
Капиляроскопия е проведена при 1 дете и е нормална.

Установява се статистически значима разлика с повишаване на С3 фракцията на комплемента при проследяване на децата с остър нефритен синдром при първата и втората хоспитализация ( $p=0,013$ ).

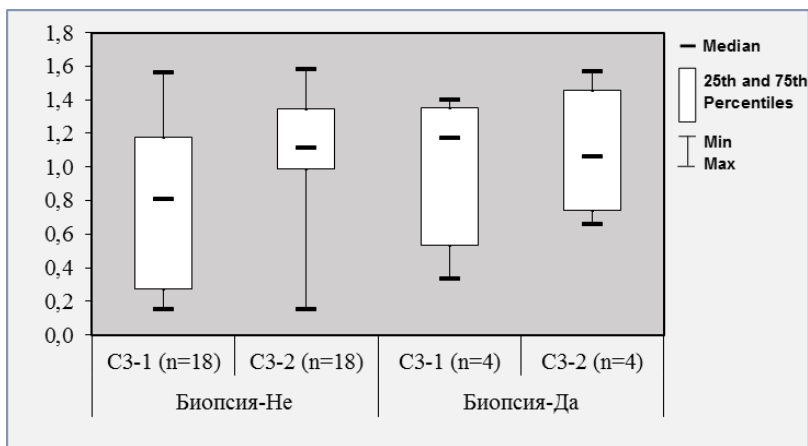


*Фиг. 31: Проследяване на С3-фракцията при първите две хоспитализации при всички деца с ОНС*

Налична е корелация между ниските нива на С3 фракцията на комплемента и липсата на бъбречна биопсия при деца с остър нефритен синдром при първата хоспитализация ( $P = 0,027$ ). Същата не е открита при следващите проследявания.

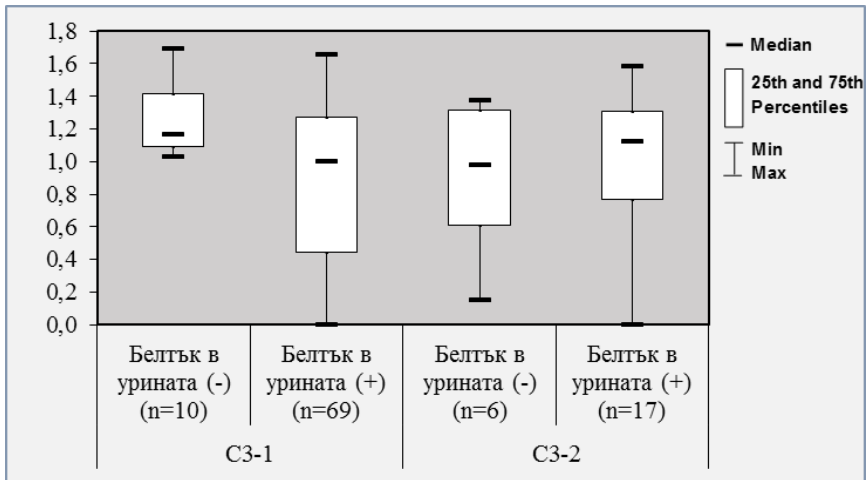


Фиг. 32: Връзка между нивата на C3 и наличието на бъбречна биопсия в динамика

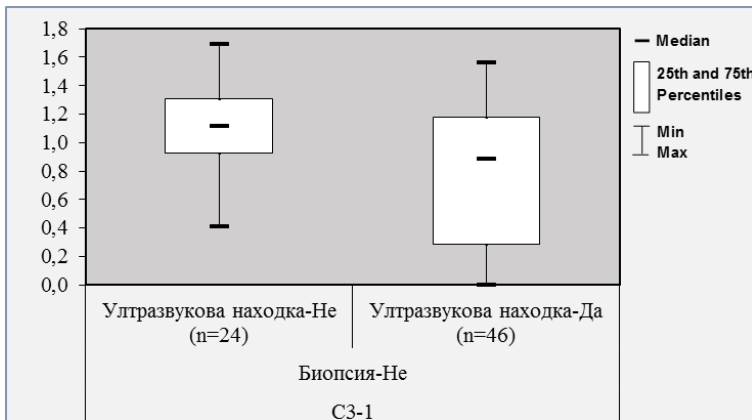


Фиг. 33: Връзка стойности на C3-бъбречна биопсия

Установява се положителна корелация между наличието на протеинурия при дебюта на нефритния синдром и ниската C3 фракция на комплемента ( $p=0,019$ ).



Фиг. 34: Зависимост между наличието на протеинурия и нивата на С3 фракцията на комплемента



Фиг. 35: Корелация- биопсия-УЗ на бъбреците



Не се установява зависимост на нивата на С3 фракцията на комплемента между появата на симптомите на острия нефрит до началото на хоспитализацията.

*Таблица 2: Зависимост- нива на С3- до поява на симптомите или до хоспитализацията*

<b>С3</b>		<b>Период до поява на симптоми (в седм.)</b>	<b>Период до хоспитализация (в седм.)</b>
С3-1	r	-0,160	-0,177
	p	0,288	0,308
	N	46	35
С3-2	r	-0,029	-0,149
	p	0,902	0,611
	N	20	14
С3-3	r	-0,109	0,316
	p	0,816	0,604
	N	7	5

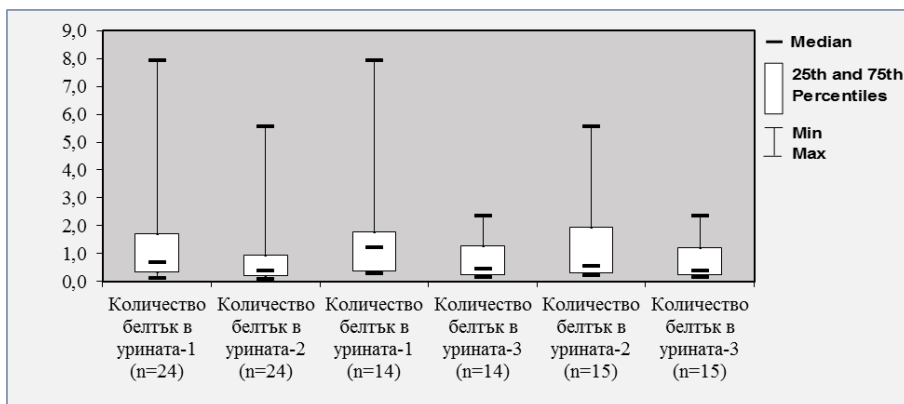
Не се открива статистически значима разлика между пациентите с: ниски С3 и С4 фракции на комплемента, ниска С3 и нормална С4 фракция на комплемента и нормални С3 и С4 фракции на комплемента.

*Таблица 3: Процентно отношение между децата с ниски С3 и С4, ниска С3 и нормална С4 и нормални С3 и С4 фракции на комплемента*

<b>С4</b>		<b>С3</b>		
		<b>Ниско</b>	<b>Норма</b>	<b>Общо</b>
<b>Ниско</b>	N	27	42	69
	% С4	39,13	60,87	100,00
	% С3	100,00	95,45	97,18
<b>Норма</b>	N	0	2	2
	% С4	0,00	100,00	100,00
	% С3	0,00	4,55	2,82

<b>Общо</b>	N	27	44	71
	% C4	38,03	61,97	100,00
	% C3	100,00	100,00	100,00

Проследяването на количеството на протеинурията ( g/l) показва значимо намаляване между първата и третата и втората и третата хоспитализация на децата с нефритен синдром ( съответно  $p=0,035$  и  $p=0,033$ ).



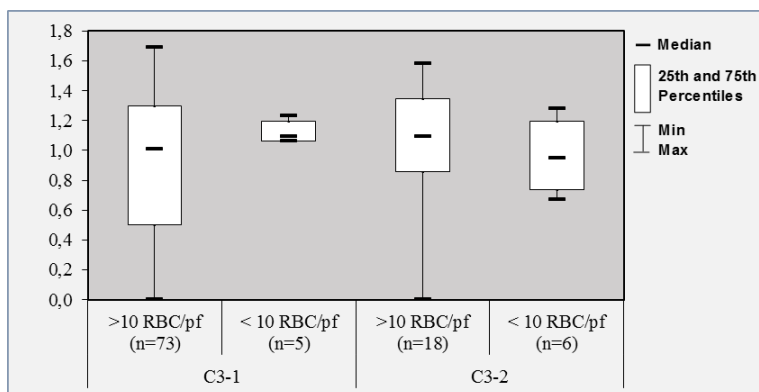
Фиг. 36: Сравнителна характеристика на протеинурията

Таблица 4: Връзка между количеството белтък в урината и С3 фракцията на комплемента

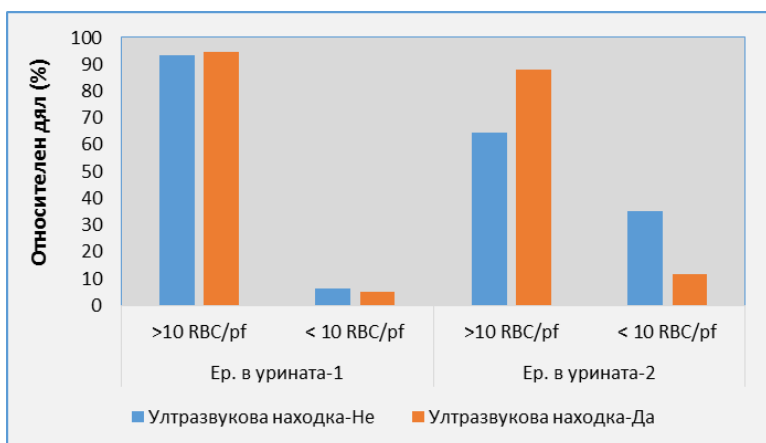
<b>Връзка между:</b>		<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
C3-1	Количество белтък в урината-1	-0,012	0,930	56
C3-2	Количество белтък в урината-2	-0,073	0,766	19

Не се установява значителна корелация между степента на хематурията и нивата на С3 фракцията на комплемента при различните хоспитализации на децата с нефритен синдром ( $p=0,450$  и  $p=0,386$ ).

Не се установява статистически значима връзка между степента на еритроцитурията, наличието на протеинурия и ултразвуковата находка при дебюта на заболяването (  $p=1$ ).



Фиг. 37: Връзка между наличието или не на хематурия и нивата на C3



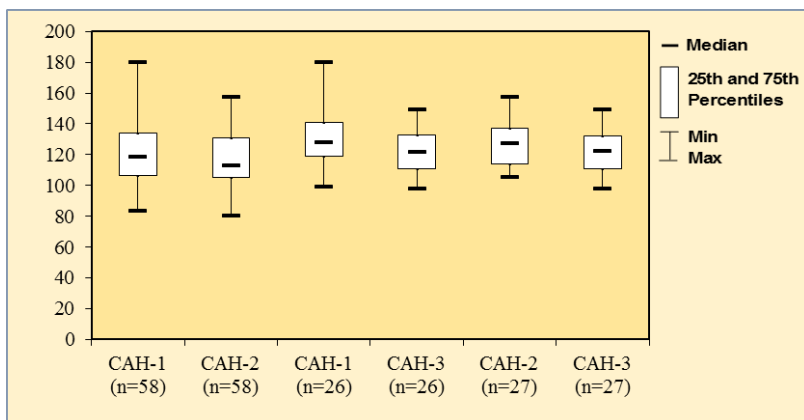
Фиг. 38: Проследяване на зависимостта между еритроцитурията и УЗ находка на отделителната система



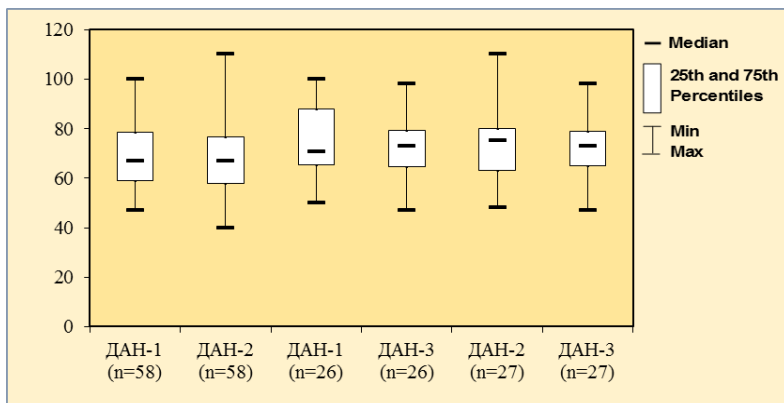
Фиг. 39: Динмика- протеинурия-УЗ находка

Установява се значимо понижаване на систолното артериално налягане при деца с остър нефритен синдром между първата и третата и втората и третата хоспитализации ( съответно  $p=0,021$  и  $p=0,030$ ).

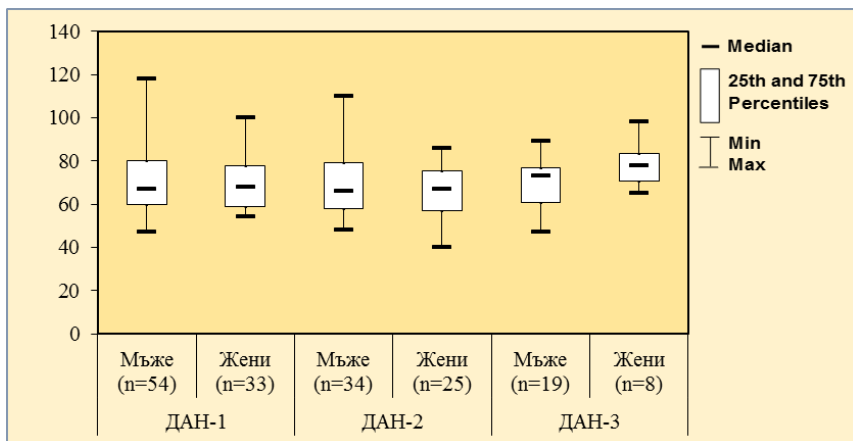
Отчитат се значимо по-високи стойности на систолното артериално налягане при момчета при дебюта на нефритния синдром в сравнения с момичета (  $p=0,046$  ). Подобна полова предилекция не се наблюдава при проследяване на артериалното налягане ( систолно и диастолно) в двата пола.



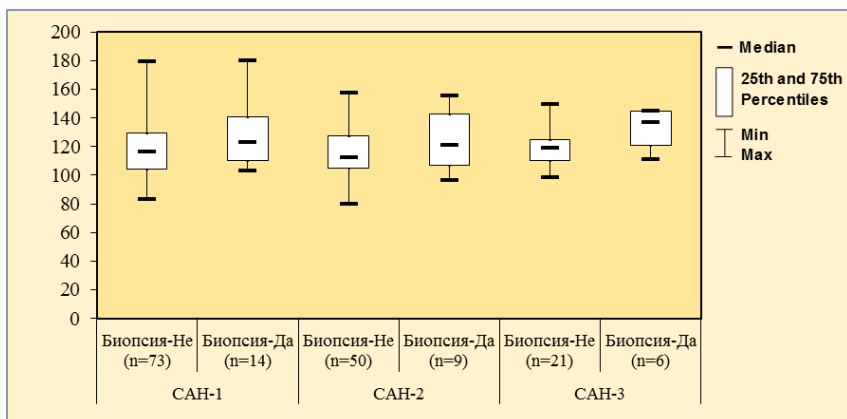
Фиг. 40: Проследяване на систолно артериално налягане (САН)



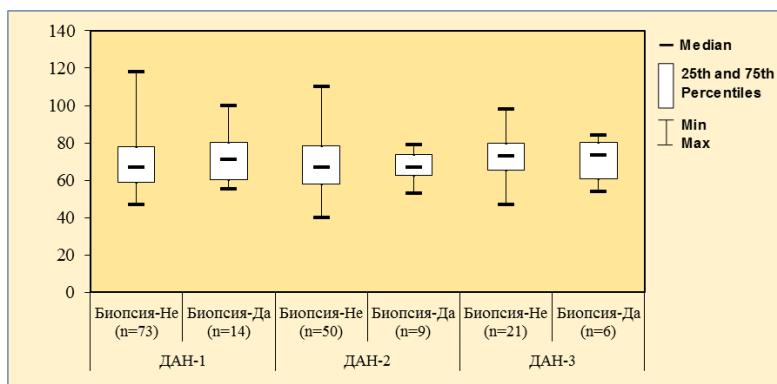
Фиг. 41: Проследяване на диастолично артериално налягане (ДАН)



Фиг. 42: ДАН и полова предилекция



Фиг. 43: Корелация САН- бъбречна биопсия



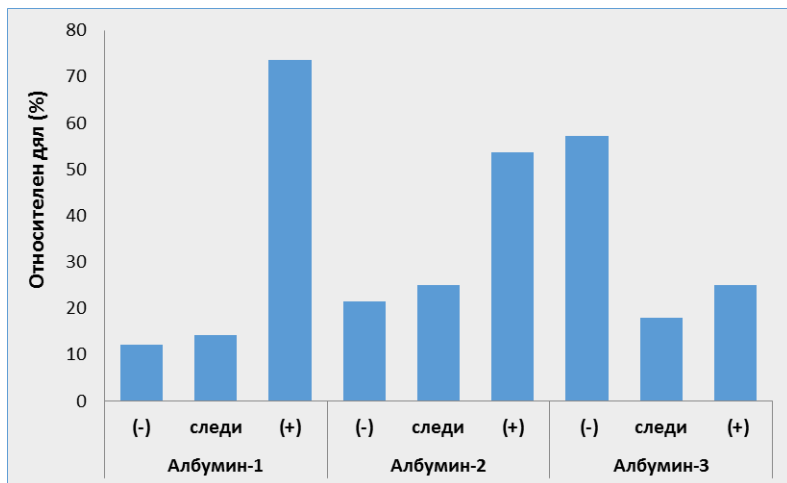
Фиг. 44: Корелация ДАН- бъбречна биопсия

Установява се статистически значима зависимост между систолното артериално налягане, нивата на хемоглобина и креатинина ( $p < 0,001$ ) и нестатистически значима зависимост между стойностите на диастолното артериално налягане, хемоглобина и креатинина ( $p = 0,026$ ).

Таблица 5: Отношение SAP/DAP- хемоглобин-креатинин

АН		Нб	Креатинин
SAP	r	0,323	0,481
	p	0,002	<0,001
	N	87	86
DAP	r	0,179	0,241
	p	0,097	0,026
	N	87	86

Наблюдава се намаляване на относителния дял на децата с 1(+) протеинурия (от 73,6% до 25% при третата хоспитализация) и увеличаване на дела на тези без протеинурия (от 12,1% до 57,1%) при проследяване на пациентите.



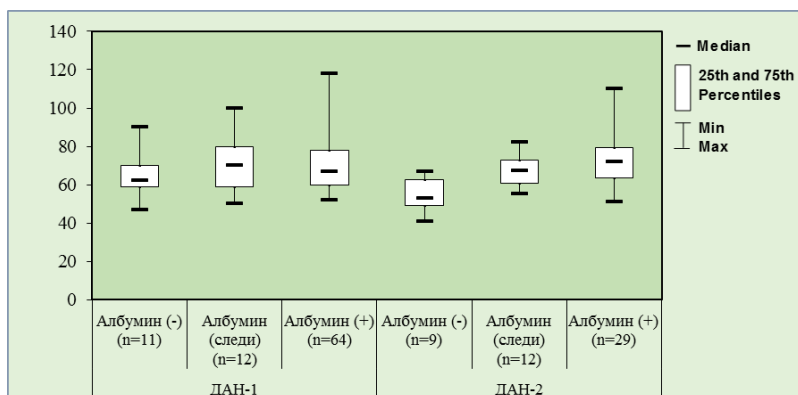
Фиг. 45: Динамика в степента на албуминурия при различните хоспитализации

Установява се зависимост между високите стойности на систолното ( $p=0,036$ ) и диастолното ( $p<0,001$ ) артериално

налягане и степента на протеинурия при проследяване на пациентите след дебюта на острия нефритен синдром.

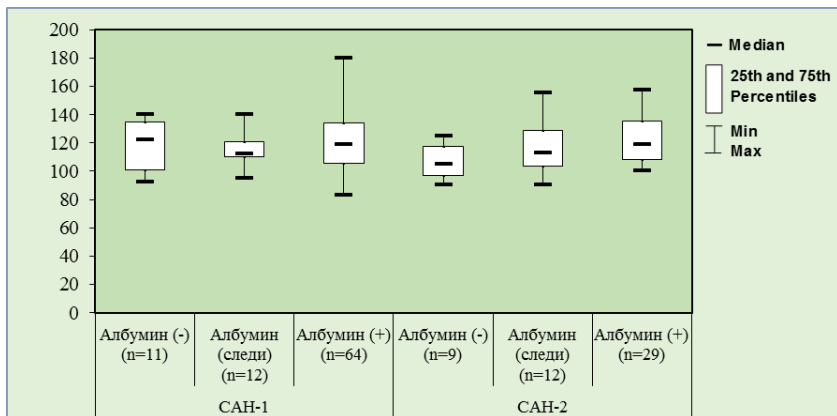
Таблица 6: Корелация САН/ДАН-протеинурия при проследяване на деца с ОНС

АН	Албумин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
SAP_1	Не	11	118,09	16,43	122,00	92,00	140,00	0,572
	Следи	12	113,50	12,11	112,00	95,00	140,00	
	Да	64	119,98	21,08	118,50	83,00	180,00	
DAP_1	Не	11	65,55	11,80	62,00	47,00	90,00	0,516
	Следи	12	71,00	14,21	70,00	50,00	100,00	
	Да	64	70,94	14,92	67,00	52,00	118,00	
SAP_2	Не	9	106,11	11,84	105,00	90,00	125,00	0,036
	Следи	12	116,17	19,38	113,00	90,00	155,00	
	Да	29	122,38	15,70	119,00	100,00	157,00	
DAP_2	Не	9	54,44	8,38	53,00	41,00	67,00	0,001
	Следи	12	68,17	8,26	67,50	55,00	82,00	
	Да	29	72,69	12,76	72,00	51,00	110,00	



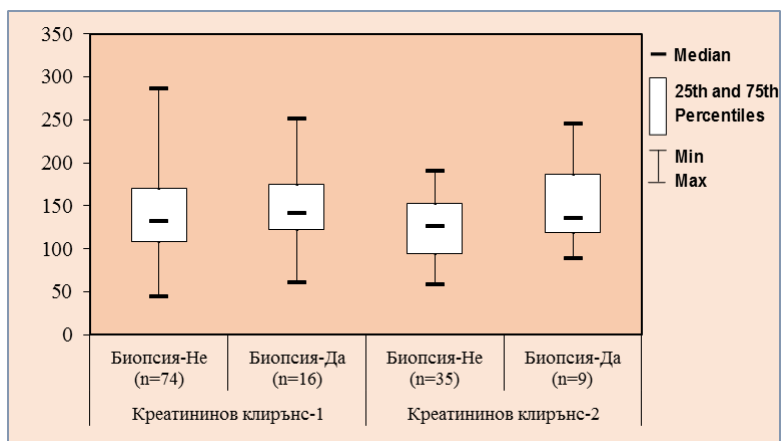
Фиг. 46: ДАН-албуминурия в динамика





Фиг. 47: САК-албуминурия в динамика

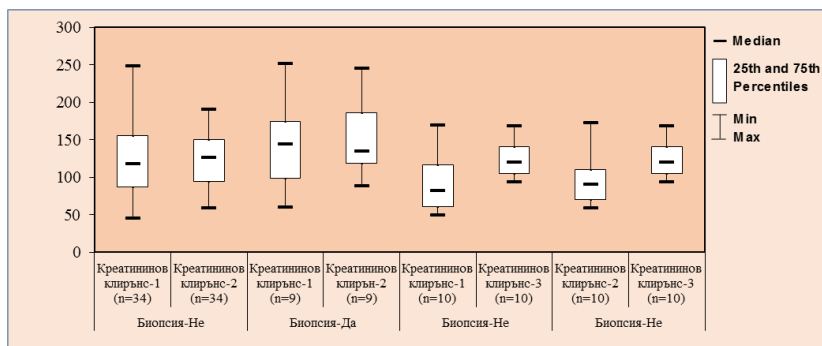
Установява се значимо повишаване в стойностите на креатининовия клирънс при небιοпсирани деца между първата и третата ( $p=0,028$ ) и втората и третата ( $p=0,028$ ) хоспитализации.



Фиг. 48: Креатининов клирънс-бъбречна биопсия

Таблица 7: Корелация между промяната в креатининовия клирънс и провеждането на бъбречна биопсия

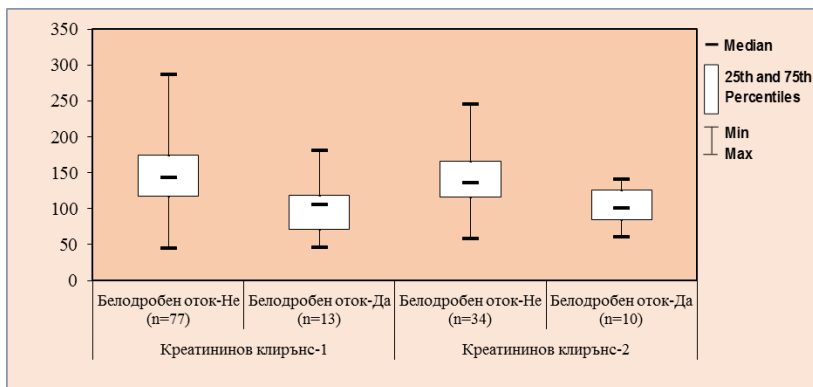
Биопсия	Креатининов клирънс	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Не	Креатининов клирънс-1	34	119,89	46,62	117,38	44,57	248,27	0,313
	Креатининов клирънс-2	34	123,53	34,12	125,50	58,11	190,49	
Да	Креатининов клирънс-1	9	142,23	56,69	143,48	59,84	251,13	0,859
	Креатининов клирънс-2	9	151,92	47,73	134,75	87,96	245,00	
Не	Креатининов клирънс-1	10	92,11	40,59	82,08	49,45	168,70	0,028
	Креатининов клирънс-3	10	123,53	23,59	119,35	92,77	168,00	
Да	Креатининов клирънс-1	3	99,95	53,85	78,86	59,84	161,15	n/a
	Креатининов клирънс-3	3	141,42	33,31	151,25	104,30	168,70	
Не	Креатининов клирънс-2	10	95,38	35,55	90,13	58,11	172,48	0,028
	Креатининов клирънс-3	10	123,53	23,59	119,35	92,77	168,00	
Да	Креатининов клирънс-2	3	122,69	35,43	121,33	87,96	158,78	n/a
	Креатининов клирънс-3	3	141,42	33,31	151,25	104,30	168,70	



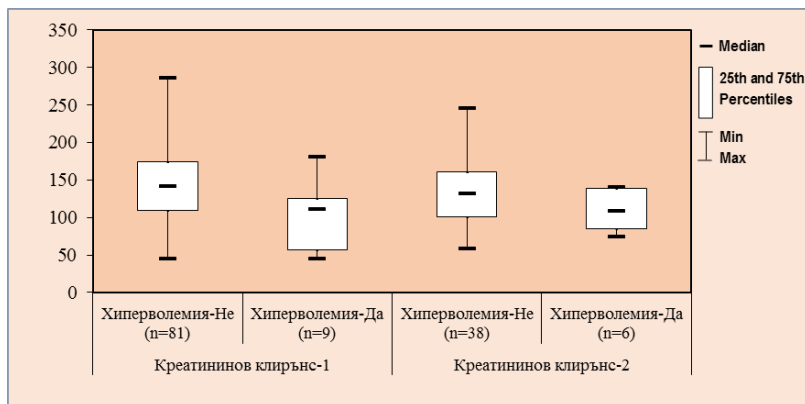
Фиг. 49: Креатининов клирънс в динамика-бъбречна биопсия

Наблюдава се статистически значима зависимост между високите стойности на креатининовия клирънс и липсата на хиперволемиа ( $p=0,010$ ) или белодробен оток ( $p < 0,001$ ) при

дебюта на децата с остър нефритен синдром. При проследяването им зависимостта се запазва само в групата на тези с белодробния оток  
( $p=0,013$ ).

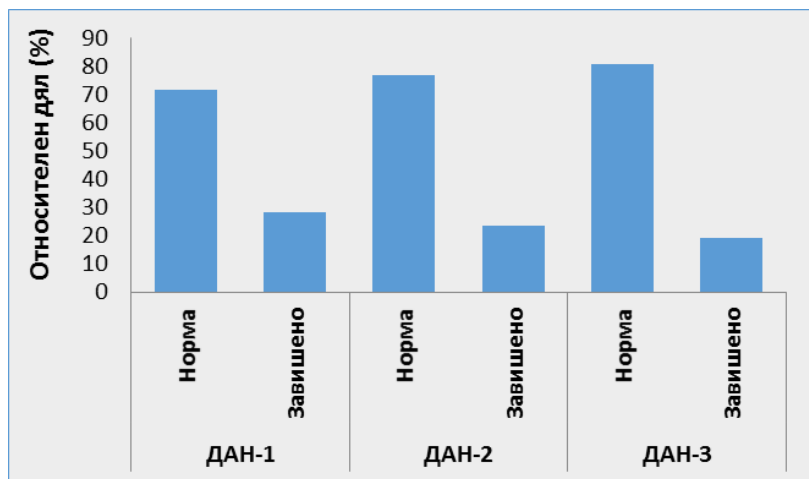


Фиг. 50: Проследяване на отношението белодробен оток-креатининов клирънс

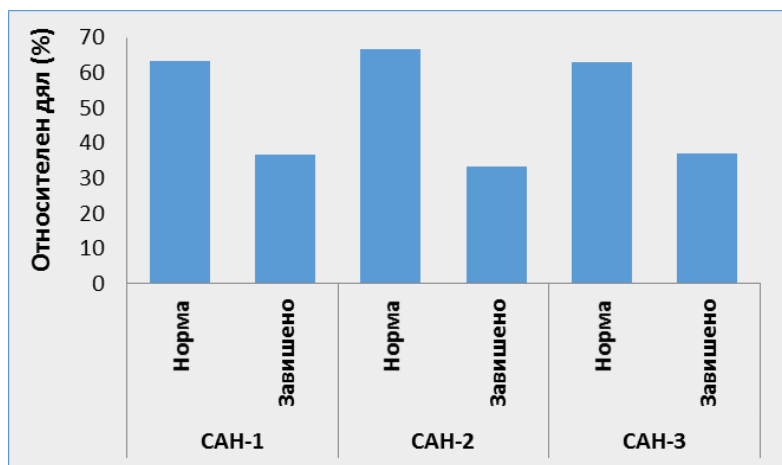


Фиг. 51: Корелация креатининов клирънс-хиперволемия

Наднормени стойности на артериалното налягане се установяват при 35,7% за систолното и 23,6% за диастолното налягане на децата с остър нефритен синдром за периода на проследяването им.



Фиг. 53: Проследяване на ДАН



Фиг. 52: Проследяване на САН

Таблица 8: Сравнение на САН и ДАН в динамика при деца с ОНС

Сравнения		р
САН-1	САН-2	0,092
САН-1	САН-3	0,008
САН-2	САН-3	0,070
ДАН-1	ДАН-2	0,607
ДАН-1	ДАН-3	0,031
ДАН-2	ДАН-3	0,219

## VI. Обсъждане

Нефритният синдром (НС) представлява съчетание от хематурия, протеинурия и често артериална хипертония с или без бъбречна недостатъчност. Хематурията обикновено е в рамките на т.нар „активен“ (нефритен, патологичен) уринен седимент – в комбинация със стерилна левкоцитурия и цилиндрурия. Протеинурията е от не-нефрозен порядък – т.е., под 3 г/24 ч., обичайно без промяна в серумните нива на общия белтък и албумина. Налице е и оточен синдром, свързан с натриева и водна задръжка. Клиничната изява може да бъде като: остър нефритен синдром, синдром на бързо-прогресиращ гломерулонефрит, синдром на рецидивираща макроскопска хематурия и синдром на хроничен гломерулонефрит. Всеки един от тях може да се асоциира с различни видове гломерулонефрити. Клиничната картина, фамилността, наличието на екстраренални симптоми, резултатите от имунологичните изследвания и бъбречната биопсия допринасят за диагностициране на подлежащото заболяване.

Най-често срещаната причина за ОНС в детска възраст е ОПИГН.

При хоспитализираните деца с остър нефритен синдром има преобладаване на мъжкия пол (общо за цялата популация отношението мъжки:женски пол е 1,6:1), задръжка се в годините на проучването, което се приближава до литературните данни (2:1). Липсата на полово преобладаване при включване на субклиничните групи не е оценена в нашето проучване, поради факта, че прицелната група са лежачо-болни деца.

Възрастовото разпределение на момчетата, хоспитализирани с остър нефрит през 2014 г. показва, че най-висок процент 66,6% са във възрастта между 3 и 12 години, под 3-годишна възраст са 33,3%, а над 12-годишна-0%. Установява се нарастване на процента на момчета с остър нефрит във възрастта от 3 до 12 години. През 2012 г. те представляват 29,41%, през 2013 г.-60%, а през 2014 г.-66,6%. Същата зависимост се вижда при момчетата във възрастта между 3 и 12 години-повишаване на процентния дял спрямо останалата популация-за 2012 г.- 29,41%, за 2013 г.- 50%, за 2014 г.-64%. Подобни са данните от други

автори, независимо, че има описани случаи на деца с остър нефрит в ранна детска възраст, какъвто е и нашия опит.

По литературни данни в страни с умерен и студен климат ОПСГН е усложнение на инфекции на горните дихателни пътища (фарингити) през зимните месеци. М тип 2, 47, 49, 55 и 60 се асоциират с пиодермия, докато М тип 1, 2, 3, 4, 12, 25 и 45 се срещат при ОПСГН след фарингит.

Типизирането при проследяваните от нас деца не е проведено, поради което не е възможно да се направи анализ на подтиповете и тяхната асоциация с определена инфекция.

Заболяването има сезонен характер, независимо от това, че при определени ситуации може да се наблюдава целогодишно. В миналото са се срещали епидемии от ОПСГН след ипетито. В някои райони на света (напр. Тринидат, Маракайбо) се наблюдава цикличност в епидемиите на всеки 5 до 7 години, като липсва ясно обяснение на този феномен.

Подобен анализ е трудно да се направи във връзка с факта, че е обхванатата от нас популация е от деца, хоспитализирани в една болница, а не в цялата страна и поради това, че не са включени субклиничните форми на ОПИГН.

Установената сезонна зависимост в честотата на хоспитализираните деца с ОНС с най-малък брой пациенти, приети през летните месеци (юли, август) и по-висока честота през зимно-пролетния сезон отговаря на климатичните особености в страната ни.

От децата с налична предшестваща инфекция, най-голям дял се пада на тези с ангина (43,28%), следвани от тези с неясна инфекция (26,87%). Малък дял са децата с предшестващо импетито (4,48%). При 37 деца (40,66 %) е изследван гърлен секрет и при 7 (7,69%) е изолиран *S.aureus*, при 8 (8,79%) е изолиран  $\beta$ -хемолитичен стрептокок гр.А, при 20 (21,98%) се установява нормална флора, при 1 (1,10%)- *Klebsiella pneumoniae* и при още 1 (1,10%)- изолиран  $\beta$ -хемолитичен стрептокок гр.Г, което отново отговаря на етиологичния спектър в страните с умерен климат.

Известно е, че освен  $\beta$ -хемолитичен стрептокок група А, ОПСГН може да се причини и от групи С и Г, поради наличие на общ нефритогенен антиген (ендострептозин) в трите групи, както е установено при гореописаното дете с ОПСГН. Няма случаи на

ОПИГН след циркумцизия, пиърсинг или бъбречна трансплантация, както се споменава от редица автори като рядък феномен.

При най-голям процент от децата с предшестваща инфекция (25,3%) интервалът между предхождащата инфекция и появата на симптомите е между 7 и 14 дни, което влиза в границите на инкубационния период при острите постинфекциозни гломерулонефрити. Следва групата на тези (9,9%), при които появата на симптомите е в хода на инфекция, т.нар. „синфарингитни”, и това корелира с етиологичната диагноза на IgAнефрит, доказана чрез бъбречна биопсия на следващ етап. При 38% от пациентите няма данни за наличие на предшестваща инфекция.

Установява се статистически значима разлика в периода до хоспитализацията, който е по-дълъг при небиопсираните деца ( $p=0.04$ ), което отново показва зависимостта между началото на инфекцията, периода до поява на клинични симптоми и вида на острия гломерулонефрит. При небиопсираните пациенти се касае най-често за остър постинфекциозен гломерулонефрит, докато при биопсираните- за други нефрити като IgA и Henoch-Shönlein.

Наличие на предхождаща инфекция се наблюдава при 57 % от небиопсираните и 10% от биопсираните деца, което от една страна е свързано с преобладаването на острите постинфекциозни гломерулонефрити, а от друга с корелацията- инфекция-диагноза-прогноза.

По литературни данни IgA-нефритът като най-често срещаната гломерулопатия в света, се установява в около 10 % от биопсираните болни с известни географски различия. В Азия достига 40 % от ПББ, в Европа- около 20%, докато в Северна Америка- 10%. Честотата му зависи от етнически фактори и фактори на околната среда с най-голямо разпространение в Средиземноморието, северна Европа, Азия и Австралия. Различията в честотата се дължат на скрининговите изследвания на урина за микроскопска хематурия в някои страни, при които се диагностицират повече случаи на IgAN, както и на различните критерии за бъбречна биопсия при наличие на изолирана микроскопска хематурия. Чест е при деца с изолирана микроскопска хематурия ( до 35%) или хематурия, съчетана с



ненефротична протеинурия (30%). Първичният IgA гломерулонефрит се среща по-често сред мъжкия пол.

При хистологичния анализ на ПББ при наблюдаваните от нас деца с ОНС се установява, че 9% от тях са с IgA-нефрит, което отговаря на литературните данни от Северна Америка. Установената полова предилекция от нас е 1: 3 в полза на мъжкия пол, но поради малкия брой на децата с доказан IgA-нефрит в хода на ОНС не може да се направи достоверен извод за половата предилекция при това заболяване.

Честотата на Henoch-Shönlein purpura според Gardner-Medwin et al. е 22,1 на 100 000. Това го прави най-често срещания васкулит в детската възраст. В над 60 % от случаите засяга деца под 6 –годишна възраст, а над 90 % -под 10 години. Съотношението момчета: момичета е 2:1.

От децата с ОНС, хоспитализирани в клиниката за съответния период с Henoch-Shönlein purpura има 8 момчета и 3 момичета ( съотношение 2,67 :1), което се доближава до данните на други автори. Не при всички това е първа изява на заболяването. Ето защо не може да се направи сравнение на честотата на заболяването в различните възрастови групи.

По литературни данни честотата на бъбречното засягане при SLE е между 30 и 90 %, като лупусен нефрит се наблюдава в около 50 % от засегнатите пациенти с полова предилекция женски:мъжки пол=9:1, но по-тежко клинично протичане в мъжката популация.

При три от включените в проучването деца с ОНС ( две момичета и едно момче), протичащ със задържащи се ниски С3 и С4-фракции на комплемента се установява имунологична констелация за SLE с високи титри на ANA 1:1280 и (+) AdsDNA. Бъбречната биопсия при тях не е включена в анализа, поради това, че са хоспитализирани в края на проучването. Започнато е лечение по протокол за SLE в детската възраст.

Не е известна честотата на бързопрогресиращия гломерулонефрит ( БПГН) в детска възраст. Полулунният гломерулонефрит представлява 5% от всички неселектирани бъбречни биопсии, проведени при деца. По данни от Румъния годишната честота е 3,3 на 1 000 000 от възрастното население. През 2006 г. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative

Studies database (Северноамериканската база данни за детски бъбречни проучвания и съвместни изследвания) показва, че идиопатичният БПГН е причина в 1,8% за бъбречна трансплантация. Голямо проучване на данни от пациенти с БПГН от Индия, САЩ, Великобритания и Франция показва, че имунокомплексният гломерулонефрит е най-честата причина за БПГН ( в 75 до 80%). Олигоимунният ГН, макар най-често срещан у възрастни, е рядък при децата ( 15-20%) с БПГН. Процентното намаление в честотата на постинфекциозния гломерулонефрит в рамките на БПГН води до промяна в етиологичния профил на БПГН.

За периода на наблюдение на деца с ОНС нито едно то тях не е с доказан бързопрогресиращ гломерулонефрит, независимо от срещаните в други години подобни случаи.

По литературни данни макроскопска хематурия се наблюдава при 30 до 70% от децата с ОНС, докато при 100% има микроскопска хематурия

При включените в проучването деца макроскопска хематурия се установява при 76,9 % при дебюта на заболяването, което е над горна граница на съобщаваните данни, докато микроскопска хематурия има при 100 % от пациентите, което напълно съвпада с описанията на други автори.

Не са установени случаи на деца с тежка клинична картина при ОНС и беден уринен седимент, както е описано от редица автори.

Фазовоконтрастното микроскопско изследване на урината би показало наличието на дисморфични еритроцити и еритроцитни цилиндри.

Същото не е проведено при нас, поради липсата на подходяща апаратура. Наличието на дисморфични еритроцити е оценено светлинно-микроскопски и показва между 10 и 90 % дисморфични еритроцити при доказан гломерулонефрит, с което се демонстрира ненадежността на методиката.

Нискостепенна до умерена протеинурия се наблюдава при 71 % от децата в началото на заболяването, докато при 29%-липсва, което е нормална находка както на фона на макрохематурия, така и в контекста на острия нефрит сам по себе си. Изключение правят 4 деца с масивна протеинурия между 3,37 и

7,93 г/л/24 часа, като при 2 от тях е доказан първично-хроничен гломерулонефрит, наложил провеждане на кортикостероидно лечение, докато при останалите протеинурията постепенно намалява и изчезва в хода на овладяването на острия имунологичен процес. За разлика от нефротичния синдром при нашите пациенти освен протеинурията не е наблюдавана типичната констелация от хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридмия и масивни отоци.

Повечето деца по литературни данни имат сутрешни периорбитални отоци. Може да има както претибиални, така и генерализирани с наличие на плеврални изливи и асцит.

При изследваните от нас деца само 13 ( 14,29 %) са с данни за белодробна хиперволемия, което би могло да се обясни с ранната диагноза на острия нефритен синдром и започнатото своевременно лечение или с естествения характер на заболяванията, водещи до тази клинична картина.

Хипокомплементемия (ниска С3 фракция на комплемента) се регистрира при 29% от децата, а при 71% не се установява. Причината за ниския процент най-вероятно се дължи на няколко фактора: наличие на гломерулонефрити, дебютиращи като остри, с нормална С3-фракция на комплемента, наличие на деца в латентния период, по време на който е възможно наличие на промени в уринната находка с нормална С3-фракция на комплемента и по-продължително отстояние от предхождащата инфекция ( при наличие на такава ) с тенденция към нормализиране на имунологичния статус.

Намира се статистически значима разлика между изходното С3 при децата с и без хиперволемия ( $p < 0,01$ ), по-ниско при децата с хиперволемия, което е свързано с по-честата клинична изява на циркулаторна, вкл. и белодробна конгестия при наблюдаваните от нас деца с остър постинфекциозен гломерулонефрит. Настоящото заключение е свързано и с факта, че от тях няма нито едно с доказан друг гломерулонефрит, свързан с ниска С3-фракция на комплемента- като лупусен нефрит, мембранопродлиферативен гломерулонефрит или шънт- нефрит.

С3 и С4 фракция на комплемента са изследвани при всички пациенти. Налице са пациенти с: ниски С3 и С4 фракции на комплемента, ниска С3 и нормална С4 фракция на комплемента и

нормални C3 и C4 фракции на комплемента, което би могло да се наблюдава както в зависимост от вида на подлежащия нефрит, така и в резултат разлики във времето от началото на инфекцията до изследване на имунологията.

При 62 деца е изследван IgA, като при 13 деца е установена висока за съответната възраст стойност, но само 2 от тях са с Henoch-Shönlein purpura, за разлика от възрастните пациенти, при които честотата на високите IgA в кръвта е значително по-висока. Изследването на останалите имуноглобулине не показва отклонение, което би могло да е свързано с основната диагноза на пациентите.

ANA е изследвана при 14 деца със съмнение за SLE, като при 5 от тях е увеличена в титър над 1:1280, от които до края на проучването има 3 деца с поставена диагноза лупус еритематозус с положителни AntiDs-DNA и отрицателни AntiSm-Ab. При тях не е проведена бъбречна биопсия до края на наблюдавания период и затова не са включени в анализа на биопсиите.

Waalser-Rose- при 4 деца – в референтни стойности, ANCA-MPO-ANCA, PR3-ANCA са отрицателни, поради липса на ANCA-асоциирани остри нефрити в обхванатата от нас популация.

Налична е корелация между ниските нива на C3 фракцията на комплемента и липсата на бъбречна биопсия при деца с остър нефритен синдром при първата хоспитализация ( $P = 0,027$ ). Това е свързано с преобладаването на хипокомплементария постинфекциозен гломерулонефрит, което рядко налага провеждане на бъбречна биопсия, поради самоограничаващия си характер и съответно добрата прогноза.

Повишени нива на AST се доказват едва при 15% от децата с остър нефритен синдром, което би могло да се обясни с наличието на предхождащо антибиотично лечение, липсата на достатъчно време за позитивиране на титрите, включване в групата от 10-15 % с нормални титри на AST, както е по литературни данни от постстрептококови имунологични феномени като ревматичната болест или постстрептоковите нефрити, както и на ОНС в резултат на различен от постстрептоковия гломерулонефрит.

64,8% от децата при дебюта на заболяването нямат данни за бъбречно увреждане, 20,88% имат I степен, 7, 69% имат II степен и

5,49 % имат III степен. При проследяване на бъбречната функция на децата се установява намаляване на креатинина в групите без (с 42,85%), с I-ва степен бъбречно увреждане (с 33,33%), липса на динамика в бъбречната функция при II степен и намаляване на процента деца с III-та степен (със 66 %). Този факт, както и по литературни данни съвпада с като цяло благоприятната изява и до голяма степен прогноза при ОНС в детска възраст, свързани с преобладаването на самоограничаващия се постинфекциозен гломерулонефрит.

При 82% от децата с ОНС, хоспитализирани в клиниката, не е проведена пункциона бъбречна биопсия, за разлика от възрастните пациенти, при които биопсия се осъществява в 100 % от случаите. От 18% от биопсираниите деца, 4,5% имат мезангиопролиферативен гломерулонефрит, 9%-IgA нефрит, 4,5%-Henoch-Shönlein нефрит. При 2 от децата с мезангиопролиферативен гломерулонефрит индикация за провеждане на биопсията са персистиращите хематурия и особено протеинурия, а при другите 2- високостепенна протеинурия освен хематурия и артериална хипертония, с установен първично-хроничен гломерулонефрит, наложил включване на кортикостероидно лечение.

Не се установява статистически значима разлика между половата предилекция и наличието или не на биопсия общо за всички деца и при проследяване в годините. Това би могло да се обясни с малкия брой биопсии и разнообразието в етиологичния спектър на острия нефритен синдром в детска възраст.

Запазва се и относителния дял на биопсираниите деца, който остава 18% и 82% са тези, при които не е проведена бъбречна биопсия за проследявания период, което отново показва благоприятната прогноза на ОНС.

По литературни данни хипертонията като 3-тия главен симптом на ОНС се установява в 70 % от хоспитализираните болни. В нашето проучване 76 % от децата са с артериална хипертония в началото на заболяването, което се приближава до данните на другите автори.

Отчитат се значимо по-високи стойности на систолното артериално налягане при момчета при дебюта на нефритния синдром в сравнения с момичета ( $p=0,046$ ), което би могло да се

обясни с с факта, че преобладаващата възраст на момчетата е над 12 години, както и с вида на гломерулонефрита.

Установената статистически значима зависимост между високите стойности на систолното артериално налягане, ниските нива на хемоглобина ( $p=0,02$ ) и високите на креатинина ( $p<0,001$ ) е очаквана и свързана с патогенезата на ОНС, при която корелират намалената гломерулна филтрация, задръжката на течности и свързаните с това дилуционна анемия и систолна артериална хипертония.

Проследяването на пациентите до голяма степен е свързано с оценка на клиничното протичане, лабораторните изследвания, при показания- провеждане на бъбречна биопсия и извеждане на прогностичните фактори при ОНС.

При проследяване на креатинина в динамика за общата популация и при небиопсирани болни се установява тенденция за намаляването му между първата и третата ( $p=0,06$ ) и втората и третата хоспитализации, което е един от благоприятните прогностични фактори за ОНС в детска възраст.

При изследване на еритроцитурията се установява статистически значимо намаляване между първата и втората хоспитализация ( $p<0,01$ ) и не се установява значима разлика между еритроцитурията между първата и третата, втората и четвъртата, първата и четвъртата и третата и четвъртата хоспитализации. Това до голяма степен е свързано с факта, че болшинството деца дебютират с макроскопска хематурия, която в рамките на месец степенно намалява.

Не се установява разлика между еритроцитурията при биопсирани и небиопсирани деца при различните хоспитализации, което съответства на факта, че еритроцитурията с изключение на фактора продължителност над 18 месеца сама по себе си не е индикация за провеждане на ПББ и неблагоприятен прогностичен белег.

При проследяване на нивата на хемоглобина за цялата популация се установява значимото му повишаване от първата до втората хоспитализация ( $p=0,021$ ). Намаляването на анемичния синдром, характерно за острия постинфекциозен гломерулонефрит и задържането/задълбочаването му, типично за мембранопродлиферативния и бързо-прогресиращия

гломерулонефрит, показват че най-голям процент от децата, включени в нашето проучване, имат добра прогноза. Намирането на статистически значимо повишаване на стойностите на хемоглобина между първата и втората хоспитализация при небιοпсираните пациенти ( $p=0,039$ ) за разлика от биопсирани деца служи отново в подкрепа на този факт.

Установява се значителна разлика с повишаване на С3 фракцията на комплемента при проследяване на децата с остър нефритен синдром при първата и втората хоспитализация ( $p=0,013$ ), което е свързано със стихване на имунологичния процес при преобладаващите остри постинфекциозни гломерулонефрити, корелиращо с добрата им прогноза.

Не се намира значима разлика в стойностите на креатинина при деца с и без хиперволемиа в рамките на различните хоспитализации, т.е. наличието на хиперволемиа само по себе си не е лош прогностичен белег. Не се установяват значими разлики в нивата на хемоглобина при първата хоспитализация, както и в динамика при децата с и без хиперволемиа. Този факт показва, че хемодилуцията при изследваните от нас деца не е съществена до степен, че даде статистически значими разлики.

Проследяването на количеството на протеинурията (g/l) показва значимо намаляване между първата и третата и втората и третата хоспитализация на децата с нефритен синдром (съответно  $p=0,035$  и  $p=0,033$ ), което е един от добрите прогностични фактори при ОНС в детска възраст. Наблюдава се намаляване на относителния дял на децата с 1(+) протеинурия (от 73,6% до 25% при третата хоспитализация) и увеличаване на дела на тези без протеинурия (от 12,1% до 57,1%) при проследяване на пациентите.

Не се установява значителна корелация между степента на хематурията и нивата на С3 фракцията на комплемента при различните хоспитализации на децата с нефритен синдром ( $p=0,450$  и  $p=0,386$ ). Такава зависимост не се и очаква, поради това, че съществуват както гломерулонефрити, протичащи с нормална С3-фракция на комплемента и хематурия (напр. IgA нефрит, Henoch-Shönlein purpura), така и случаи при които има данни за ОПСГН с нормални С3.

Налично е значимо понижаване на систолното артериално налягане при деца с остър нефритен синдром между първата и

третата и втората и третата хоспитализации ( съответно  $p=0,021$  и  $p=0,030$ ), което е един от основните добри прогностични белези в детската възраст.

Установява се зависимост между високите стойности на систолното ( $p=0,036$ ) и диастолното ( $p<0,001$ ) артериално налягане и степента на протеинурията при проследяване на пациентите. Това са два независими фактора за прогресия на бъбречното заболяване при ОНС.

Обратнопропорционално на креатинина, е налично незначимо повишаване на креатининовия клирънс при всички деца между първата и третата ( $p=0,009$ ) и втората и третата ( $p=0,011$ ) хоспитализации. По-скоро липсата на остра бъбречна увреда в по-висока степен, отколкото лошата прогноза при децата с ОНС би обяснило този факт.

Установява се значимо повишаване в стойностите на креатининовия клирънс при небиопсирани деца между първата и третата ( $p=0,028$ ) и втората и третата ( $p=0,028$ ) хоспитализации. Наличието на подобряване на бъбречната функция при небиопсираните деца е свързано с преобладаващия процент на тези с класическия и най-чест ОПСГН и добрата му прогноза в повечето случаи.

Наблюдава се зависимост между по-високите стойности на креатининовия клирънс и липсата на хиперволемиа ( $p=0,010$ ) или белодробен оток ( $p<0,001$ ) при дебюта на децата с нефритен синдром, което е свързано с по-тежката клинична изява при намалена гломерулна филтрация с последваща циркулаторна, в частност белодробна конгестия. При проследяването им зависимостта се запазва само в групата на тези с белодробния оток ( $p=0,013$ ).

Наднормени стойности на артериалното налягане се установяват при 35,7% за систолното и 23,6% за диастолното налягане на децата с ОНС за периода на проследяването им, което отговаря с голяма точност на процента на децата с различни от острите постинфекциозни гломерулонефрити, съдейки по резултатите от проведените бъбречни биопсии и поставените диагнози на базата на допълнителни имунологични изследвания ( напр. лупусен нефрит). Следователно персистиращата артериална



хипертония остава водещ прогностичен белег при ОНС в детската възраст.

Прогностичните фактори при нефритите в детска възраст по литературни данни са формирани на базата на клиничния ход, лабораторните изследвания при проследяване, резултатите от проведената по съответни индикации бъбречна биопсия и ефекта от лечението.

При ОПСГН в детска възраст е известно, че ранната прогноза е отлична, със смъртност от 1 %, докато по отношение на далечната прогноза мненията са противоположни, варирайки от много добра според Potter et al. до неблагоприятна според Baldwin et al. Cameron et al. отдава тези различия на критериите при селекцията на пациентите с разлики в клинично/субклинично протичане, деца/възрастни, документирана/недокументирана предшестваща стрептококова инфекция, наличие или не на бъбречна биопсия.

Изведените общи неблагоприятни прогностични фактори са начало в по-късна възраст, висок серумен креатинин при дебюта на заболяването, наличие на нефротична протеинурия, данни за полулуния при ПББ.

Прогностичните фактори при БПГН са свързани с тежестта на бъбречната недостатъчност в началото на заболяването, времето до започване на лечението, резултатът от хистологичното изследване при ПББ и съответно подлежащото заболяване.

При IgA-нефрита факторите, които се асоциират с прогресия при възрастните, а именно намалена бъбречна функция при дебюта на заболяването и персистиращата артериална хипертония, са редки в детската възраст. За разлика от това, протеинурията е надежден рисков фактор за прогресия, особено когато надвишава 1 г/л/24 часа, задържа се между епизодите на макроскопска хематурия и в годините.

При системните заболявания дебютът с остър нефритен синдром не е благоприятен прогностичен белег. Обикновено налага включване на кортикостероидно и/или имunosупресивно лечение и отговорът спрямо бъбречната функция и основно степента на протеинурия са тези, които определят прогнозата.

Хистологичните фактори за прогресия са свързани с тежестта на гломерулосклерозата, тубулоинтерстициална фиброза или атрофия и при БПГН-процентът и видът на полулунията.

Общите за изследваните от нас деца с остър нефритен синдром благоприятни прогностични фактори са свързани с:

- възраст между 3 и 12 години;
- липса на напреднала бъбречна недостатъчност при дебюта на заболяването, както и прогресиране на бъбречната недостатъчност;
- липса на масивна протеинурия в началото и при проследяването;
- изчезване на нискостепенната протеинурия в рамките на първите 6 месеца;
- изчезване на хематурията до 18 месеца;
- нормализиране на артериалната хипертония за 2 седмици;
- ниска С3-фракция на комплемента в началото на заболяването, нормализираща се за 6-8 седмици;
- нормализиране на анемичния синдром;
- липса на екстраренални прояви и отицателен разширен имунологичен скрининг;
- липса на белези на хроничност при хистологичен анализ на материал от бъбречна биопсия.

Съответно неблагоприятни прогностични фактори са:

- възраст под 3 и над 16 години;
- напреднала бъбречна недостатъчност при поставяне на диагнозата или прогресирането ѝ;
- нефротична протеинурия;
- персистиране на лека или умерена протеинурия над 6 месеца;
- наличие на хематурия над 18 месеца;
- персистиране на артериалната хипертония при проследяване;
- нормална С3 фракция на комплемента в началото на заболяването;
- задържане на ниска С3 фракцията над 12 седмици;
- задържане или задълбочаване на анемията;
- наличие на екстраренални прояви или положителна имунология за системни заболявания;
- наличие на полулуния при ПББ или данни за гломерулосклероза и интерстициална фиброза/атрофия;

## VII. Изводи

1. Установяват се демографски характеристики на децата с остър нефритен синдром, характеризиращи се с мъжка полова предилекция ( 1,6:1) и възрастово разпределение с пик между 3-тата и 12-тата година.
2. Пикът на честотата е свързан със сезонността на водещите предшестващите инфекции ( ноември-април), характерни за климата в страната.
3. Установяват се клинично-лабораторни зависимости в протичането на острия нефритен синдром, кореспондиращи на тежестта на заболяването и прогностичните фактори за прогресията на заболяването.
4. Доказват се разлики в клиничното протичане и лабораторните данни при биопсираните и небиопсираните деца.
5. Процентът на децата с ОНС в детска възраст, при които липсват индикации за провеждане на бъбречна биопсия е висок ( 82%), за разлика от възрастната популация, поради преобладаващия ОПИГН.
6. При острия нефритен синдром неблагоприятните прогностични фактори са клинични, лабораторни и хистологични ( напреднала бъбречна недостатъчност към момента на доказване на ГН, персистиращ патологичен уринен седимент, трайна хипокомплементемия, артериална хипертония, възрастов интервал под 3 и над 16 години и данни за хроничност от ПББ).
7. Благоприятните прогностични фактори са свързани с по-малката възраст на децата ( между 3 и 12 години), липсата на бъбречна недостатъчност или прогресията ѝ, изчезване на протеинурията и хематурията, нормализиране на комплементемията, както и на артериалната хипертония и липса на данни за хроничност при ПББ).

## VIII. Заключение

Острият нефритен синдром в детска възраст с характерните за него хематурия, протеинурия и често артериална хипертония с или без бъбречна недостатъчност е представен основно от острия постинфекциозен гломерулонефрит. С клиника на ОНС, макар и по-рядко, могат да се проявят IgA-нефрита, мембранопролиферативния гломерулонефрит, бързопрогресиращия гломерулонефрит, Henoch-Shönlein purpura и SLE.

Епидемиологията на ОНС при проследените от нас хоспитализирани деца е свързана с климатичните особености и по-висока честота през есенно-зимния сезон. Възрастовото разпределение с преваляване на децата между 3 и 12 години и половото- с по-висока честота у мъжкия пол съвпада с данните от литературните източници.

Клинико-лабораторните характеристики при дебюта на нефритния синдром и в хода на проследяването са свързани както с уточняване на подлежащия тип гломерулонефрит с или без провеждане на бъбречна биопсия, така и с прогнозата на заболяването.

На база на клиничния ход, лабораторните изследвания, вкл. имунологични, резултатите от проведеното лечение и по индикации- бъбречната биопсия, са изведени благоприятни и неблагоприятни прогностични фактори при наблюдаваните от нас деца с острия нефритен синдром.

Въвеждането на диагностичен алгоритъм за поведение при деца с ОНС допринася за своевременното поставяне на диагноза и съответно-започване на лечение, което е от съществено значение за по-добрата прогноза.

## **IX. Приноси**

### ***1. С оригинален характер***

1. За първи път в страната се осъществява проучване на демографските, клинично-лабораторните и прогностични характеристики на острия нефритен синдром при хоспитализирани деца.
2. Осъществява се групиране на острия нефритен синдром на базата на наличие или не на проведена бъбречна биопсия.
3. Извеждат се общите за острия нефритен синдром благоприятни и неблагоприятни прогностични фактори за прогресия на заболяването.
4. Предлага се диагностичен алгоритъм за острия нефритен синдром в детска възраст.

### ***2. С потвърдителен характер***

1. Доказва се значението на възрастовата, половата предилекция и сезонността в честотата на острия нефритен синдром в детската възраст.
2. Потвърждава се зависимостта между клиничното протичане и лабораторните промени при деца с остър нефритен синдром.
3. Потвърждават се клинично-лабораторните и хистологични промени и се отчита влиянието им върху прогнозата на острия нефритен синдром.
4. Потвърждават се имунологичните особености, клиничното протичане и прогнозата при деца с остър нефритен синдром.

# Х. Приложение

Приложение 1 Диагностичен алгоритъм при остър нефритен синдром



## XI. Публикации

1. Остър нефритен синдром в детската възраст-М.Гайдарова, Б.Богов, А.Буева, С.Маринова,Г.Златанова, Д.Русинов, П. Митева, сп. Педиатрия ( под печат) .
2. Остър гломерулонефрит- М. Гайдарова, GP News, 2013, 04, 21-22.
3. Бързопрогресиращ гломерулонефрит- М. Гайдарова, Практическа педиатрия, 2008, бр.8, 6-8
4. Васкулити в детската възраст- М.Гайдарова, JP News, 2008, бр.4(96),8-10
5. Диагностичен алгоритъм при острите нефрити в детската възраст- М.Гайдарова, сп. Практическа педиатрия, 2/2016, година XVIII, 12-13.

## ХІІ. Научни съобщения

1. Св.Маринова, А.Буева, **М.Гайдарова**- Хистология на гломерулонефритите, ХІ-ти Национален конгрес по педиатрия с международно участие, 2009, 16-18.10.
2. А. Буева, **М.Гайдарова**- Необичайна клинична изява при Henoch-Shönlein purpura, ХІV-та национална конференция „Диализата в 21-ви век”, 20-22 юни, 2014, Трявна, България.
3. **М.Гайдарова**- Остър постинфекциозен гломерулонефрит, Национална конференция по педиатрия, Велико Търново, 27-18.02.2015.
4. **М.Gaydarova**, A.Boueva, S.Marinova, G.Zlatanova-Acute nephritic syndrome- 3 years of experience, 52 ERA-EDTA Congress, London, UK, May 28-31, 2015.
5. **М.Gaydarova**, S.Marinova, G.Zlatanova, A.Boueva, D.Roussinov, P.Miteva-Clinical profile and outcome of acute nephritic syndrome, 48-th ESPN Meeting, Brussels, September 2015