



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

ДИСЕРТАЦИЯ

на д-р Мария Симеонова Гайдарова

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

София, 2016

Съдържание:

I. Списък на използваните таблици	3
II. Списък на използваните фигури	6
III. Списък на използваните съкращения	9
IV. Увод	11
V. Цели и задачи	14
VI. Литературен обзор	15
1. Дефиниция	15
2. Епидемиология	15
2.1. ОПИГН	15
2.2. IgA-нефрит	16
2.3. Henoch-Shönlein purpura	17
2.4. SLE	17
2.5. БПГН	18
3. Патогенеза	18
3.1. ОПСГН	18
3.2. БПГН	20
3.3. IgA-нефрит	22
3.4. МПГН	23
3.5. СЛЕ	25
4. Патология	25
4.1. ОПИГН	25
4.2. БПГН	27
4.3. IgA нефрит и Henoch-Shönlein purpura	28
4.4. МПГН	30
4.5. СЛЕ	31
5. Клинична картина	33
5.1. ОПСГН	33
5.1.1. Клинични варианти	35
5.1.2. Усложнения	37
5.2. БПГН	38
5.3. IgA нефрит	39
5.4. Henoch-Shönlein purpura (HSP)	40

5.5. МПГН	41
5.6. СЛЕ	43
5.7. Грануломатоза на Wegener и микроскопски полиангиит.....	44
6. Лабораторни изследвания.....	45
6.1. Имунологични изследвания	45
7. Образни изследвания	48
7.1. УЗ изследване	48
7.2. Рентгенография на белите дробове.....	48
8. Бъбречна биопсия.....	48
8.1. Индикации за провеждане на бъбречна биопсия в ранната фаза:	48
8.2. Индикации за провеждане на бъбречна биопсия в ранната фазата на оздравяване	49
9. Диференциална диагноза.....	49
10. Лечение.....	49
10.1. ОПСГН	49
10.2. БПГН	50
10.3. IgA-нефрит	51
10.4. МПГН	51
10.5. SLE и други васкулити.....	52
11. Прогностични фактори	53
11.1. ОПСГН	53
11.2. БПГН	56
11.3. IgA-нефрит	57
VII. Материал и методи	60
VIII. Резултати	64
IX. Обсъждане	120
X. Изводи.....	137
XI. Заключение	138
XII. Приноси	139
1. С оригинален характер.....	139
2. С потвърдителен характер	139
XIII. Приложения	140
XIV. Библиография.....	141

I. Списък на използваните таблици

Таблица 1: Хистологична класификация на HSP нефрит (International Study of Kidney Disease in children).....	29
Таблица 2: Ревизирана хистопатологична класификация на лупусния нефрит (ЛН) (International Society of Nephrology Renal Pathology Society, 2002).....	33
Таблица 3: Индекси на активност и хроничност при ЛН.....	33
Таблица 4: Връзка между половата предилекция и наличието или не на бъбречна биопсия при деца с ОНС.....	71
Таблица 5: Връзка между полова предилекция и провеждането на бъбречна биопсия за различните години	72
Таблица 6: Връзка между наличието на предхождаща инфекция и провеждането на бъбречна биопсия	73
Таблица 7: Период от началото на заболяването до появата на симптомите	74
Таблица 8: Период от началото на заболяването до хоспитализацията.....	75
Таблица 9: Връзка между наличието на бъбречна биопсия и периода от началото на заболяването до поява на симптомите/хоспитализацията.....	75
Таблица 10: Динамика на нивата на хемоглобина в рамките на различните хоспитализации	76
Таблица 11: Разлики в стойностите на хемоглобина при проследяване на децата с ОНС... ..	76
Таблица 12: Разлики в нивата на хемоглобина при биопсирани и небиопсирани деца при всяка една хоспитализация.....	76
Таблица 13: Разлики в нивата на хемоглобина между биопсирани и небиопсирани деца в рамките на първите две хоспитализации	77
Таблица 14: Проследяване стойностите на креатинина за общата популация.....	78
Таблица 15: Разлики в нивата на креатинина при различните хоспитализации	78
Таблица 16: Връзка между проследяването на стойностите на креатинина и наличието на бъбречна биопсия	79
Таблица 17: Връзка между динамиката на стойностите на креатинина и провеждане на бъбречна биопсия	80
Таблица 18: Проследяване на еритроцитурията.....	81

Таблица 19: Сравнение на хематурията между различните хоспитализации	82
Таблица 20: Връзка между проследяването на хематурията и наличието на бъбречна биопсия.....	82
Таблица 21: Корелация между нивата на креатинина и наличието на хиперволемиа при различните хоспитализации	83
Таблица 22: Корелация между нивата на C3 фракцията на компонента и наличието или не на хиперволемиа в рамките на различните хоспитализации	84
Таблица 23: Проследяване на връзката хемоглобин-хиперволемиа	85
Таблица 24: Връзка между наличието на хиперволемиа и наличие на хиперехогенност на бъбречния паренхим и проминиращи пирамиди при УЗ изследване.....	85
Таблица 25: Динамика на C3-фракцията на комплемента.....	87
Таблица 26: Сравнение на C-3 фракцията на комплемента при първата и втората хоспитализация.....	87
Таблица 27: Корелация между нивата на C3 и провеждането на бъбречна биопсия при различните хоспитализации	88
Таблица 28: Разлики в нивата на C3 в зависимост от провеждането или не на бъбречна биопсия при поредни хоспитализации.....	88
Таблица 29: Корелация- наличие на протеинурия-нива на C3 фракция на комплемента	89
Таблица 30: Връзка между стойностите на C3 и ултразвуковата находка на бъбреците	90
Таблица 31: Отношение между: C3 фракция на комплемента, наличие на бъбречна биопсия и хиперехогенност на бъбречния паренхим при УЗ изследване.....	91
Таблица 32: Зависимост нива на C3- до поява на симптомите или до хоспитализацията ...	92
Таблица 33: Процентно отношение между децата с ниски C3 и C4, ниска C3 и нормална C4 и нормални C3 и C4 фракции на комплемента	93
Таблица 34: Динамика на протеинурията	93
Таблица 35: Сравнение на протеинурията при различните хоспитализации.....	94
Таблица 36: Корелация протеинурия-хиперехогенност на бъбречния паренхим	95
Таблица 37: Връзка между количеството белтък в урината и C3 фракцията на комплемента.....	95
Таблица 38: Корелация между хематурията и C3 фракцията на комплемента	96

Таблица 39: Корелация еритроцитурия-бъбречна хиперехогенност при УЗ изследване	96
Таблица 40: Зависимост протеинурия-УЗ находка	97
Таблица 41: Проследяване на артериалното налягане при деца с ОНС.....	98
Таблица 42: Динамика в систолното и диастолното артериално налягане (SAP и DAP).....	98
Таблица 43: Полово разпределение на деца с ОНС и зависимост от артериалното налягане.....	100
Таблица 44: Зависимост SAP, DAP и наличие на бъбречна биопсия	101
Таблица 45: Отношение SAP/DAP- хемоглобин-креатинин	103
Таблица 46: Проследяване на албуминурията	103
Таблица 47: Корелация САН/ДАН-протеинурия при проследяване на деца с ОНС	104
Таблица 48: Проследяване на креатининовия клирънс	106
Таблица 49: Сравняване на креатининовия клирънс	106
Таблица 50: Връзка между креатининовия клирънс в динамика и провеждането на бъбречна биопсия	107
Таблица 51: Корелация между промяната в креатининовия клирънс и провеждането на бъбречна биопсия	107
Таблица 52: Отношение креатининов клирънс при проследяване и наличие на хиперволемиа.....	108
Таблица 53: Връзка креатининов клирънс- белодробен оток	109
Таблица 54: Динамика на САН	110
Таблица 55: Динамика на САН	111
Таблица 56: Сравнение на САН и ДАН в динамика при деца с ОНС	111

II. Сисък на използваните фигури

Фиг. 1: Разпределение на хоспитализираните деца с ОНС по пол	62
Фиг. 2: Възрастово разпределение при момичета през 2012 г.	63
Фиг. 3: Възрастово разпределение при момичета през 2013 г.	63
Фиг. 4: Възрастово разпределение при момичета през 2014 г.	64
Фиг. 5: Възрастово разпределение при момчета през 2012 г.....	64
Фиг. 6: Възрастово разпределение при момчета през 2013 г.....	64
Фиг. 7: Възрастово разпределение при момчета през 2014 г.....	65
Фиг. 8: Разпределение по пол и по месец на приемане	65
Фиг. 9: Вид на предшестващата инфекция при остър нефритен синдром.....	66
Фиг. 10: Макроскопска хематурия при ОНС.....	67
Фиг. 11: Протеинурия.....	67
Фиг. 12: Хипокомплементемия.....	68
Фиг. 13: Предшестваща инфекция	68
Фиг. 14: Повишени нива на АСТ.....	69
Фиг. 15: Степен бъбречна недостатъчностпри пациенти с ОПСГН	69
Фиг. 16: Хистологичен анализ на проведените ПББ при деца с ОНС.....	70
Фиг. 17: Динамика в степента на БН при изследвани 13 деца	71
Фиг. 18: Отношение между половете и провеждането на бъбречна биопсия при деца с ОНС	72
Фиг. 19: Отношение между половете и провеждането на бъбречна биопсия за различните години.....	73
Фиг. 20: Зависимост между предхождаща инфекция и биопсия	74
Фиг. 21: Нива на хемоглобина при първа и втора хоспитализация при деца с ОНС	76
Фиг. 22: Сравнение между стойностите на хемоглобина при биопсирани/небиопсирани деца при първите две хоспитализации	77
Фиг. 23: Динамика на хемоглобина и наличието или не на бъбречна биопсия.....	78
Фиг. 24: Динамика на бъбречната функция, измерена чрез стойностите на креатинина	79
Фиг. 25: Отношение креатинин-провеждане на бъбречна биопсия.....	80
Фиг. 26: Корелация креатинин-бъбречна биопсия	81

Фиг. 27: Еритроцитурия при различните хоспитализации	82
Фиг. 28: Връзка креатинин-хиперволемиа при проследяване.....	84
Фиг. 29: Връзка нива на С3-хиперволемиа при дебюта на ОНС	84
Фиг. 30: Отношение нива на хемоглобин-хиперволемиа	85
Фиг. 31: Сравнение между наличието на хиперволемиа и горепосочената УЗ находка в динамика	86
Фиг. 32: Проследяване на С3-фракцията при първите две хоспитализации при всички деца с ОНС.....	87
Фиг. 33: Връзка между нивата на С3 и наличието на бъбречна биопсия в динамика	88
Фиг. 34: Връзка стойности на С3-бъбречна биопсия	89
Фиг. 35: Зависимост между наличието на протеинурия и нивта на С3 фракцията на комплемента.....	90
Фиг. 36: Проследяване на зависимостта между УЗ изменения на отделителната система и С3 фракцията на комплемента	91
Фиг. 37: Корелация- биопсия-УЗ на бъбреците	92
Фиг. 38: Сравнителна характеристика на протеинурията	94
Фиг. 39: Проследяване на връзката между наличието на протеинурия и УЗ находка при деца с ОНС.....	95
Фиг. 40: Връзка между наличието или не на хематурия и нивата на С3.....	96
Фиг. 41: Проследяване на зависимостта между еритроцитурията и УЗ находка на отделителната система.....	97
Фиг. 42: Динамика протеинурия-УЗ находка.....	98
Фиг. 43: Проследяване на диастолно артериално налягане (ДАН)	99
Фиг. 44: Проследяване на систолно артериално налягане (САН).....	99
Фиг. 45: САН и полова предилекция в динамика	101
Фиг. 46: ДАН и полова предилекция	101
Фиг. 47: Корелация САН- бъбречна биопсия.....	102
Фиг. 48: Корелация ДАН- бъбречна биопсия.....	102
Фиг. 49: Динамика в степента на албуминурия при различните хоспитализации.....	104
Фиг. 50: САН-албуминурия в динамика	105

Фиг. 51: ДАН-албминурия в динамика.....	105
Фиг. 52: Промяна на на креатининовия клирънс при различните хоспитализации.....	106
Фиг. 53: Креатининов клирънс-бъбречна биопсия.....	107
Фиг. 54: Креатининов клирънс в динамика-бъбречна биопсия	108
Фиг. 55: Корелация креатининов клирънс-хиперволемиа	109
Фиг. 56: Проследяване на отношението белодробен оток-креатининов клирънс.....	110
Фиг. 57: Проследяване на САН	111
Фиг. 58: Проследяване на ДАН	111

III. 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

IV. 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 β -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 ендокапилярен 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[8], 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[102]. 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 ендокapиларен гломерулонефрит и ендокapиларен и екстракапиларен гломерулонефрит.

Симптоми на бъбречно засягане се наблюдават през първата година от началото на заболяването при 40 до 80% от децата със системен лупус еритематозус[93]. 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[23]. 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 клиничко-лабораторни промени, включително имунологични маркери и резултатите от бъбречната биопсия.

V. Цели и задачи

Целта на дисертационния труд е изследване на епидемиологичните особености, клинично-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 клинично-лабораторни зависимости в протичането на острия нефритен синдром в детската възраст.
3. Да се представят клиничните особености на острите нефрити при децата.
4. Да се проследят факторите, влияещи върху протичането на острия нефрит при децата.
5. Да се анализират прогностичните фактори за прогресия на заболяването.
6. Да се съпостави протичането, клиничната картина и лабораторните изследвания при биопсирани и небиопсирани пациенти.

VI. Литературен обзор

1. Дефиниция

Острият нефритен синдром в детската възраст обхваща широк спектър от гломерулопатии, често с неизвестна етиология, с различни хистологични прояви и съответно прогноза. Острият постстрептококов гломерулонефрит (ОПСГН) е архетип на ОГН.

Още Хипократ описва естествения ход на ОГН като болка в гърба и хематурия, последвани от олигурия или анурия. Richard Bright описва клиничното протичане на ОГН през 1827 г., поради което заболяването е известно още като болест на Bright. С въвеждането на микроскопа Langhans описва патофизиологичните промени, настъпващи в гломерулите.

ОГН се дефинира като внезапна поява на хематурия, протеинурия и еритроцитни цилиндри. Тази лабораторна находка се съпровожда от хипертония, отоци, азотемия (т.е. намалена скорост на гломерулна филтрация (СГФ)) и задържане на соли и вода. Острият ГН може да се дължи на първично бъбречно заболяване или на системно заболяване.

2. Епидемиология

Гломерулонефритите представляват около 10-15 % от гломерулните заболявания и са причина за 25-30% от случаите на терминално бъбречно заболяване(ТБЗ). Има съобщения за различна честота, което най-вероятно се дължи на субклиничното протичане при повече от 50% от засегнатата популация. Около 25 % от пациентите дебютират с остър нефритен синдром.

2.1.ОПИГН

ОПИГН се среща по целия свят [71][114][83][128][80][84]и е най-често срещаната гломерулопатия, особено в развиващите се страни, и се причинява от

широк спектър от инфекциозни причинители, които водят до бъбречно увреждане. ОПСГН в тропиците се среща като усложнение на пиодермия във връзка с топлия климат и високата влажност на въздуха. Малки кожни лезии, ухапвания от насекоми и лошите хигиенни условия са предлазполагащи фактори за поява на инфекцията, причинена от β -хемолитичен стрептокок група А [129]. 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. 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 ипетиго. 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 [106]. По-рискови популации са децата и войниците вследствие на тесния контакт, препълнените помещения, които обитават, лошите хигиенни и санитарни условия. Отношението мъжки: женски пол е 2:1, но при включване на субклиничните групи мъжката преобладава изчезва. Заболяването е най-често при деца между 3 и 12 години, въпреки, че има съобщения за ОПСГН в ранна детска възраст [82]. Рискът от развитие на ОПСГН след инфекция с нефритогенни щамове β -хемолитичен стрептокок група А е около 15 %, за М тип 49 е 5% след фарингеална инфекция и 25 % след пиодермия [10]. Има описани случаи на ОПСГН след пиърсинг [9], циркумцизия [137] и бъбречна трансплантация [124], но те са рядкост. Освен β -хемолитичен стрептокок група А, ОПСГН може да се причини и от групи С и G, поради наличие на общ нефритогенен антиген (ендострептозин) в трите групи [48][15].

2.2. IgA-нефрит

Най-често срещаната гломерулосклероза в света. Установява се в около 10 % от биопсирани 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[35][147]. Различията в честотата се дължат на скрининговите изследвания на урина за микроскопска хематурия в някои страни[147][73][149][96], при които се диагностицират повече случаи на IgAN, както и на различните критерии за бъбречна биопсия [147][75][29] при наличие на изолирана микроскопска хематурия. Чест е при деца с изолирана микроскопска хематурия (до 35%) или хематураия, съчетана с ненефротична протеинурия (30%) [147][148]. Първичният IgA гломерулонефрит се среща често сред мъжкия пол [35].

2.3. Henoch-Shönlein purpura

Честотата на Henoch-Shönlein purpura според Gardner-Medwin et al.[45] 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.

2.4. SLE

Честотата на SLE за общата популация за САЩ е 1: 2000, но във връзка с трудностите при диагностицирането му се счита, че реалната честота е между 1: 500 и 1:1000. Географското разпределение показва по-висока честота в Европа и Австралия в сравнение със САЩ. Честотата на бъбречното засягане при SLE е между 30 и 90 %, като лупусен нефрит се наблюдава в около 50 % от засегнатите пациенти. Възрастовият пик на SLE е между 20 и 40-годишна възраст. С полова предилекция женски:мъжки пол=9:1, но по-тежко клинично протичане се наблюдава в мъжката популация.

2.5. БПГН

Не е известна честотата на бързопрогресиращият гломерулонефрит (БПГН) в детската 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 [30]. 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 [96]. Голямо проучване на данни от пациенти с БПГН от Индия [127], САЩ [126], Великобритания[63] и Франция [94] 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. Janette JC et al. [65]изследват 73 пациента на възраст от 1 до 20 години с БПГН, като при 45% се установява имунокомплексен гломерулонефрит, а при 42%-олигоимунен гломерулонефрит.

3. Патогенеза

3.1. ОПСГН

Известно е, че ОПСГН е имунокомплексно заболяване. Предполагаемите механизми на действие са:

- отлагане на циркулиращи имунни комплекси, съдържащи нефритогенен антиген в гломерулите;
- вграждане на нефритогенния антиген в гломерула с последващо *in situ* образуване на имунни комплекси;

- молекулярна мимикрия между стрептококовите антигени и нормалните гломерулни антигени с последващо образуване на антитела спрямо стрептококовите антигени;
- директно активиране на системата на комплемента след имплантиране на стрептококовите антигени в гломерула.

Съществува дебат във връзка с идентичността на нефритогенния антиген[152][105]. Много протеини като ендострептозин (endostreptosin), стрептококов пирогенен екзотоксин β (streptococcal pyrogenic exotoxin β , преабсорбиращ антиген (preabsorbing antigen), nephritis strain-associated protein, нефрит-асоцииран плазминов рецептор (nephritis associated plasmin receptor) се обсъждат като потенциални нефритогенни антигени при ОПСГН[32][31][79][78][107][144][97][150][16].

За да се докаже патогенността на нефритогенният антиген, същият трябва се изолира както при бъбречна биопсия на пациенти с ОПСГН, така и от стрептококи от същия пациент, но не и от пациент с ревматична болест. Накрая, серум от пациент с ОПСГН в конвалесцентния стадий трябва да съдържа сигнификантен титър от антитела, насочени срещу нефритогенния антиген.

Според Lange и сътр.[79][78]идеалният кандидат за нефритогенен антиген, изпълняващ и трите условия, е ендострептозин. Интересен е фактът, че ендострептозин се изолира от ранни, но не и от късни бъбречни биоптати. Авторите доказват, че ако се имплантира ендострептозин в ранните стадии на заболяването, същият се открива чрез имунофлуоресценция и антистрептолизинови антитела в бъбречните гломерули. В по-късните стадии на болестта организмът образува антитела спрямо този антиген и поради това не се отлага в бъбреците. Двамата слаби момента в тази теория са свързани с това, че ендострептозинът е анионен антиген и свързването с негативно заредената базална мембрана би трябвало да е

затруднено и факта, че инжекция на ендострептозин не довежда до клинична картина или хистологични промени, характерни за ОПСГН.

Vogt и сътр.[144]считат, че катийонни антигени са отговорни за ОПСГН. Идентифицирайки катийонни антигени при 8 от 18 биопсии на пациенти с ОПСГН, те потвърждават, че стрептококови култури, взети от пациенти с ОПСГН произвеждат катийонни антигени. По-късно е установено, че този антиген е стрептококовия пирогенен екзотоксин В (зимоген).

Друг кандидат за нефритогенен антиген е плазмин-свързващият мембранен рецептор глицералдехид фосфат дехидрогеназа[144]. Последните два антигена предизвикват дълготраен антителен отговор и антитела спрямо плазмин-свързващият мембранен рецептор глицералдехид фосфат дехидрогеназа могат да се открият 10 години след преболедуване от ОПСГН. Това обяснява защо рецидивирането на ОПСГН е изключително рядко. Общият път на двата антигена е свързване с плазмина, при което се активира комплемента, осъществява се хемотаксис и деградация на компоненти от гломерулната базална мембрана (ГБМ). Нефритогенният потенциал не е запазен не само за β-хемолитичния стрептокок от група А , но и от С и G при спорадични случаи.

Batsford и сътр. съобщават, че са изолирали последните два антигена от бъбречни биопсии и серум на пациенти с ОПСГН[142]и считат стрептококовия пирогенен екзотоксин β за основен антиген в патогенезата на бъбречното засягане. Циркулиращи имунни комплекси или такива, формирани *in situ* активират каскадата на комплемента, което води до продукция на различни цитокини и други клетъчни имунни фактори, които предизвикват възпалителен отговор, изразяващ се в клетъчна пролиферация и оток на гломерулите[125][88].

3.2. БПГН

Най-характерното за бързопрогресиращият гломерулонефрит (БПГН, полулунен нефрит) е наличието на полулуния в Баумановата капсула при над 50 %

от гломерулите. Полулунията се състоят от коагулационни протеини, макрофаги, Т-клетки, фибробласти и висцерални епителни клетки[65].

Смущения на хуморалния и Т1-клетъчен имунитет имат участие в патогенезата на БПГН [65]. Макрофаги и Т-лимфоцити водят до нарушение в интегритета на капилярната стена на Баумановата капсула, в резултат на което в Баумановото пространство навлизат плазмени протеини и инфламаторни медиатори с последващо образуване на фибрин, навлизане на проинфламаторни клетки и освобождаване на проинфламаторни цитокини (интерлевкин-1 и TNF- α). Освен това те водят до пролиферация на париеталния и висцералния слой епителни клетки. Нарушаването на целостта на Баумановата капсула води до навлизане на клетки и медиатори от интерстициума с последващо перигломеруларно възпаление.

След стадия на възпаление следва образуване на фиброцелуларни и фиброзни полулуния, медирано от фибробластния растежен хормон (FGF) и трансформация растежен фактор (TGF- β).

На базата на хистологичните и имунофлуоресцентните промени на бъбречна тъкан при бъбречна биопсия, БПГН се класифицира в 3 категории, различаващи се по механизъм на гломерулното увреждане.

1. Имунокомплексен гломерулонефрит с отлагания на имунни комплекси по капилярната стена и мезангиума.
2. Олигоимунен гломерулонефрит с минимални или липсващи отлагания, с или без наличие на системен васкулит.
3. Анти-GBM (гломерулобазалномембранен) гломерулонефрит с линейни отлагания на анти-GBM антитела.

Пациентите с имунокомплексен гломерулонефрит представляват хетерогенна група, в която различни стимули водят до пролиферативен полулунен гломерулонефрит. Етиологично това са инфекции и имунни стимули-автоимунни гломерулонефрити.

ОПСГН може да премине в БПГН. Други инфекции, асоциирани с БПГН са инфекциозният ендокардит, инфектирани атриовентрикуларни шънтове и висцерални абсцеси. При клас IV, по-рядко при клас III лупусен нефрит, може да се наблюдават полулуния, както и рядко при изолирана мембранозна нефропатия. Наличието на полулуния при Henoch-Shönlein purpura не е рядко, се срещат и при IgA- нефрит и мембранопродлиферативния гломерулонефрит.

Микроскопсият полиангиит и грануломатозата на Wegener се характеризират с васкулит на малките съдове, който засяга гломерулните капилляри и води до некротизиращ полулунен гломерулонефрит с малко или липсващи имунни отлагания при имунофлуоресцентно изследване[126][94].

Над 80 % от пациентите с олигоимунен гломерулонефрит имат положителни антинеутрофилно цитоплазмени антитела (ANCA) в серума. При тях заболяването може да бъде ограничено в рамките на бъбрека или да е налице системен ANCA-асоцииран васкулит (грануломатоза на Wegener, синдром на Churg-Strauss или микроскопски полиангиит). Свързването на ANCA с неутрофили и моноцити води до отделяне на радикали на окислението, дегранулация на клетките и потискане на бактерицидната им функция.

Анти-GBM БПГН не е чест в детската възраст. Нефритогенно автоантитяло е насочено спрямо 28 kDa мономер, намиращ се в $\alpha 3$ -веригата на колаген тип IV (Goodpasture антиген). Имунният отговор срещу базално-мембрания антиген може да бъде лимитиран в рамките на бъбрека или да се развие пулмо-ренален синдром, наречен синдром на Goodpasture[7].

3.3. IgA-нефрит

Основното при двете форми на нефрит е отлагане на IgA, както и високи серумни нива на IgA, основно на IgA1 под формата на полимери[96][67]при над 50% от пациентите, повишен брой IgA-съдържащи В-лимфоцити с превалиране на Th2 и активираните T α -хелперни клетки[116]. Предвид тези особености, се счита,

че както системният, така и локалният имунитет са ангажирани в патогенезата на заболяването.

Натрупването на IgA-съдържащи комплекси заедно с фракции на комплемента в гломерулите, първоначално описани като IgA имунни комплекси (IgAIC), се счита, че се дължи на мукозен имунен отговор с предимно синтезиране на IgA полимери[38][37]. Тази хипотеза обяснява връзката между лигавичните инфекции и макроскопската хематурия. При 30 до 70 % от пациентите се установяват високи нива на IgAIC, повечето от които са от субклас IgA1, произхождащи от костния мозък[64][47]. В бъбречния мезангиум не са установени специфични вирусни или хранителни антигени, което насочва към хипотезата да се касае за дисрегулация на IgA имунния отговор.

Взаимодействието между Fc α рецепторите на IgA1 и мезангиалните клетки води до клетъчна активация и синтеза на медиатори на възпалението, вкл. много цитокини (IL6, PDGF0, IL1, INF- α , TGF- β), вазоактивни фактори (простагландини, тромбоксан, левкотриени, ендотелин, PAF, азотен окис) или хемокини (MSP-1, IL-8, MIP-1, RANTES) (Davin et al.). Навлизането на моноцити и лимфоцити в мезангиума е опосредствано от наличието на C3 в отложените IgA комплекси.

Активирането на мезангиалните клетки води до свиването им, промени в хемодинамиката и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) [72]. Ангиотензин II усилва активирането на цитокините и хемокините и потенцира действието на PDGF и TGF- β като растежни фактори на мезангиалните клетки, като по този начин стимулират пролиферацията и експанзията на екстрацелуларния матрикс, а впоследствие прогресията е до склероза.

3.4. МПГН

Основна характеристика на МПГН тип I, II (или болест на плътните отлагания) и III е хипокомплементемията, предизвикана от наличието на

автоантитяло, наречено „нефритен фактор”, насочено срещу комплемента. При дебюта на заболяването С3 фракцията на комплемента е ниска в 80-95% от случаите. Възможните 4 механизма, отговорни за хипокомплементемията са:

1. наличие на циркулиращи имунни комплекси, активиращи комплемента по класическия път,
2. нефритния фактор, който влияе върху нормалния контрол на каскадата на комплемента,
3. инхибиране на синтеза на С3 от циркулиращи отпадни продукти на обмяната на веществата и
4. генетичен дефицит или мутации на регулиращите комплемента протеини[1].

От пациентите с МПГН тип I около 40% имат освен ниски С3 и ниски С4 фракция на комплемента, което показва активиране не само на алтернативния, но и на класическия път на комплемента.

Нормалните нива на С4 и липсата на отлагане на С4 в гломерулите при МПГН тип III показва, че образуването на имунни комплекси не играе основна роля в патогенезата на заболяването.

Изключение прави МПГН тип II (Болест на плътните отлагания), при който различни фактори водят до неконтролируемо активиране на алтернативния път на комплемента и по-точно на С3-конвертазата С3bBb, а именно: наличие на С3Nef (С3-нефритен фактор), липсваща или непълна активност на фактор Н (дефицит или нарушена функция на фактор Н, инхибиране на фактор Н от автоантитела) и по-рядко-мутация на свързващото място на фактор Н към С3 (болестта на Marder) или С3-автоантитела.

За разлика от предходните 2 типа, МПГН тип II (болест на плътните отлагания) се появява в резултат на нарушена регулация на алтернативния път на комплемента, по-специално в резултат на неограничено активиране на С3

конвертаза от алтернативния път C3bBb и би трябвало да се счита за отделна нозологична единица.

3.5. СЛЕ

Въпреки, че етиологията на СЛЕ остава неясна, счита се, че основна роля играе абнормната регулация на клетъчния и хуморалния имунитет, което води до увреждане на тъканите. Имунната система при СЛЕ се характеризира със сложно взаимодействие между сръхактивни В-, Т-клетки, антигенпрезентиращи клетки, което води до производство на проинфламаторни цитокини, апоптозни клетки, автоантитела и имунни комплекси, които активират ефекторните клетки и системата на комплемента, което води до увреждане на тъканите. При пациентите със СЛЕ се доказват голям брой антитела срещу собствени структури. Най-често се срещат антителата срещу ядрени и цитоплазмени компоненти, особено срещу нуклеозомни структури, двойно-верижна ДНК и фосфолипидни молекули[6] [20][120].

Според редица автори причината за синтез на някои автоантитела (насочени срещу ДНК, нуклеозомни структури, фосфолипиди и др.) е свързана с дефект в апоптозата.

4. Патоанатомия

4.1. ОПИГН

Най-характерната особеност, наблюдавана на СМ (светлинен микроскоп) е дифузно уголемяване на всички гломерули в резултат на хиперцелуларитет.

Установява се едем на ендотелните клетки, което води до облитерация на капилярните бримки[5]. Количеството на мезангиалните клетки е увеличено. Струпването на различни възпалителни клетки в гломерулите, основно полиморфонуклеарни левкоцити (ПНЛ) и моноцити, е известно като ексудативен

пролиферативен гломерулонефрит. Ако мезангиалната пролиферация е аксиална, гломерулът има лобулиран вид. Капилярните стени не са задебелени. Артериолите и тубулите са съхранени, независимо, че могат да се наблюдават полиморфонуклеарни левкоцити в лумена на тубулите. Понякога се среща оток на интерстициума и инфилтрация с ПНЛ. Рядко пролиферацията на париеталните клетки в Баумановата капсула може да доведе до формиране на полулуния и ако процентът им е висок, заболяването може да премине в бързо-прогресиращ гломерулонефрит.

Имунофлуоресцентно се наблюдават неравномерно отлагане на комплемент и имуноглобулини. Най-често се установяват С3 и IgG, но също така може да се срещнат С4, С1q, IgM, фибриноген и фактор В. Sorger и сътр.[123] описват три типа на имунни отлагания при ОПСГН:

- Тип „Звездно небе” се наблюдава през първата седмица от началото на заболяването и представлява фино грануларно отлагане на IgG и С3 по капилярните стени.
- Мезангиален модел се среща между 4-тата и 6-тата седмица и е свързан с отлагане на С3 в мезангиума.
- Плътни и конфлуиращи имунни отлагания тип „Гирлянда” се установяват по дължината на капилярните бримки като мезангиалните и ендокапилярните пространства са съхранени.

Субепителната локализация на отлаганията корелира с гърбиците (humps) при електронна микроскопия. Типа „Гирлянда” се асоциира с масивна протеинурия и не е зависим от времето до провеждане на бъбречната биопсия[122]. Електронномикроскопски се установяват типичните за заболяването гърбици (humps), разположени субепително върху базалната мембрана. Тези отлагания изчезват след 6-тата седмица от началото на заболяването [122].

4.2. БПГН

Бъбречните хистологични промени при различните форми на полулуния нефрит са сходни. Гломерулните полулуния като натрупване на 1 или 2 реда клетки частично или изцяло изпълват Баумановата капсула. Появата им, както вече бе отбелязано, е свързана с пролиферация на епителните клетки от париеталния лист на капсулата на Бауман, навлезли от циркулацията макрофаги и фибробласти. Полулунията могат да бъдат сегментни или дифузно разпределени, което зависи от основното заболяване и вида на среза на гломерула. Полулунията при анти-GBM-нефритът и при ANCA-асоциираните нефрити обичайно са дифузно разпределени, докато при имунно-комплексните БПГН обичайно са сегментни. Интерстициалните промени варират от свежи възпалителни инфилтрати до хронична интерстициална фиброза и тубулна атрофия. Компресията на капилярните бримки от полулунията води до исхемични промени в тубулите.

Полулунията могат да бъдат изцяло клетъчни, фиброзни или клетъчно-фиброзни. Клетъчните полулуния се характеризират с пролиферация на макрофаги, епителни клетки и неутрофили. Фиброклетъчните се състоят от колагенни фибри, мембранни протеини и клетки. При фиброзните полулуния клетките са заменени изцяло от колаген.

Бъбречните биопсии при пациенти с васкулити често са с полулуния в различен стадий на прогресия във връзка с рецидивирания характер на заболяванията. Ранните промени са със сегментна фибриноидна некроза с или без полулуния. Тежките остри лезии са с фокална и дифузна некроза в съчетание с дифузно разположени полулуния. Васкулитите на малките съдове засягат интерлобуларните артерии. Рядко може да се види ангиит, ангажиращ vasa recta.

Имунофлуоресцентните изследвания спомагат за установяване на вида на БПГН в зависимост от наличието, локализацията и вида на имунните отлагания. Мезангиални отлагания на IgA се установяват при IgA-нефрита и Henoch-Shönlein

purpura; грануларни субепителни отлагания от IgG и C3 при ОПИГН; мезангиални, субендотелни и интрамембранозни отлагания на IgG и C3 се наблюдават при МПГН а “full house” (пълна къща)- при отлагания в капилярната стена и мезангиума на IgG, IgA, IgM, C3, C4 и C1q при СЛЕ. Гломерулите на пациенти с васкулит, с или без ANCA имат слабо или липсват имунни отлагания. Анти- GBM-нефритът се характеризира с линейарни отлагания на IgG (рядко на IgM и IgA) и C3 по базалната мембрана.

4.3. IgA нефрит и Henoch-Schönlein purpura

Първичният IgA нефрит се представя с фокален или дифузен хиперцелуларитет и експанзия на мезангиалния матрикс. Други промени в гломерулите са : фокална или дифузна ендокапилярна пролиферация, екстракапилярна пролиферация с наличие на полулуния, гломерулна хиалиноза и сегментна или дифузна склероза. Описани са ограничени области на некроза като при васкулит на малките кръвоносни съдове. Хистологичните промени в детската възраст са умерени и рядко се установявя полулунен нефрит.

На базата на хистологичните промени Naas[52]създава класификация на IgA-нефрита, която има 5 класа, като при I-ви липсват или има минимален мезангиален хиперцелуларитет без гломерулосклероза, при II-ри има фокална и сегментна гломерулосклероза без наличие на активна клетъчна пролиферация, III-ти е фокален пролиферативен, IV-ти-дифузен пролиферативен и V-ти се касае за тези с $\geq 40\%$ склерозирали гломерули или $\geq 40\%$ атрофия на тубулите.

Светлинномикроскопските промени не са характерни единствено за IgA-нефритът, ето защо диагнозата се поставя чрез установяване на IgA, и по-точно IgA1 отлагания в мезангиума, както вече е упоменато.

Таблица 1: Хистологична класификация на HSP нефрит (International Study of Kidney Disease in children)

Хистологична класификация на HSP нефрит
Група I: Минимални изменения
Група II: Чиста мезангиална пролиферация без полулуния
Група III: Мезангиопролиферативен гломерулонефрит с полулуния < 50 % IIIa: Фокален IIIб: Дифузен
Група IV: Мезангиопролиферативен гломерулонефрит с полулуния от 50 до 75% IVa: Фокален IVб: Дифузен
Група V: Мезангиопролиферативен гломерулонефрит с полулуния над 75% Va: Фокален Vб: Дифузен
Група VI: Мембранопролиферативен (мезангиокапилярен) гломерулонефрит-

Подобни отлагания и данни за мезангиалноклетъчна пролиферация се наблюдават при Henoch-Shönlein purpura като класификацията, предложена от патологоанатомите към Международното Проучване на Бъбречните Заболявания в Детската възраст (International Study of Kidney Disease in Children) се различава до голяма степен от тази при IgA-нефрита. На база на клиникопатологични и прогностични корелации са оформени VI групи. Нефротичен синдром се наблюдава в 25% от пациентите в групи I, II и III, които хистологично отговарят съответно на минимални изменения, чиста мезангиалноклетъчна пролиферация без полулуния и мезангиопролиферативен гломерулонефрит с < 50% полулуния с две подгрупи- фокален и дифузен. Хематурия се наблюдава във всички групи, а прогнозата при първите III групи е степенно по-добра с възстановяване на нормалната бъбречна

функция, докато при групи IV, V и VI съответно с дифузен мезангиопролиферативен гломерулонефрит с >50% , >75% полулуния и мембранопролиферативен (мезангиокапилярен) гломерулонефрит е опесимистична с персистиране на протеинурията, хематурията и достигане до терминална бъбречна недостатъчност.

4.4. МПГН

Мембранопролиферативният модел се характеризира с мезангиална пролиферация и задебеляване на ГБМ. Терминът „модел” се използва във връзка с това, че се среща и при други заболявания, различни от МПГН. Задебеляването се дължи на интерпониране на мезангиални клетки в ГБМ, което води до двойното ѝ контуриране [33][121][49]. Мезангиалната пролиферация и навлизане в периферната базална мембрана води до детелиноподобен изглед на гломерулите. В повечето случаи тези характерни гломерулни изменения са следствие на имунни отлагания в гломерулната капилярна стена и така описания морфологичен модел довежда до използването на термина като синоним на МПГН: мезангиокапилярен гломерулонефрит или лобуларен гломерулонефрит[92][41].

Светлинномикроскопски при МПГН тип I се установява дифузна мезангиалноклетъчна пролиферация, двойно контуриране на ГБМ (тип ”трамвайна линия”), вмъкване на мезангиалните клетки с последваща детелиноподобна структура на гломерула, докато при тип II се установява различна по степен мезангиалноклетъчна пролиферация с подчертано задебеляване на ГБМ, по-рядко интерпониране на мезангиума между капилярните бримки и двойно контуриране на ГБМ. При тип III МПГН, подобно на тип I, има дифузна мезангиалноклетъчна пролиферация с двойно контуриране и задебеляване на ГБМ и вмъкване на мезангиални клетки. Във връзка с голямото сходство между МПГН тип I и III (с двата подвида на Bruckholder и Anders and Strife) се обсъжда дали МПГН тип III не е вариант на МПГН тип I или е отделна клинично-патологична единица

[121][49][92]. Разликата е, че при втория подтип на тип III МПГН освен, че ГБМ е задебелена, на места изглежда неравномерна, „раздърпана”, двойна на места като „изядена от молци”.

Имунофлуоресцентно при МПГН тип I е псевдолинеарно или грануларно отлагане основно на C3 ± IgG (по-рядко на IgM, IgA, C1q) по капилярната стена, следващо детелиноподобния модел на гломерулите, за разлика от МПГН тип II, при който има линейно интрамембранозно отлагане на C3. При МПГН тип III няма разлика между двата подтипа с отлагания на C3 ± IgG (по-рядко на IgM, IgA, C1q). Тя се базира на електронната микроскопия. При варианта на Bruckholder се наблюдават електронно-плътни отлагания субендотелно и субепително на ГБМ, както и дискретно в мезангиума, докато при варианта на Strife and Andrews отлаганията са основно субендотелно.

4.5. СЛЕ

Имунофлуоресцентните отлагания при СЛЕ са упоменати при бързопрогресиращия гломерулонефрит. Хистологичната класификация на лупусния нефрит първоначално е създадена през 1975 г. от СЗО (Световната Здравна Организация) и впоследствие модифицирана през 1982 и 1995г. Освен, че съдържа вида и степента на бъбречното засягане, осигурява информация за необходимото имunosупресивно лечение и прогнозата на заболяването. Класификацията е ревизирана от Международното Дружество по Нефрология (International Society of Nephrology) и Дружеството по Бъбречна Патология (Renal Pathology Society) през 2002 г. с цел да се унифицират дефинициите, да се подчертаят клинично свързаните хистологични промени и да се осъществи еднаква интерпретация в различните центрове[36][139].

Класовете I и II включват единствено мезангиално засягане, с или без мезангиален хиперцелуларитет, докато при клас III и IV се касае съответно за фокален и дифузен гломерулонефрит с подкласове в зависимост от това-дали се

установяват активни или хронични промени. Клас V е представен от мембранозния лупусен нефрит, а при клас VI се наблюдават напреднали склеротични изменения в над 90 % от всички гломерули с липсваща остатъчна активност.

Таблица 2: Ревизирана хистопатологична класификация на лупусния нефрит (ЛН)
(International Society of Nephrology Renal Pathology Society, 2002)

Ревизирана хистопатологична класификация на лупусния нефрит	
I.	Минимален мезангиален ЛН.
II.	Мезангиопролиферативен ЛН.
III.	Фокален ЛН: III А-Активен фокален пролиферативен ЛН; III А/С- Активен и склеротичен фокален пролиферативен; III С- Неактивен склеротичен фокален ЛН.
IV.	Дифузен сегментен (IV-S) или глобален (IV-G) ЛН: IV А- Активен дифузен сегментен или глобален пролиферативен ЛН; IV А/С- Дифузен сегментен или глобален пролиферативен ЛН; IV С- Дифузен сегментен или глобален склеротичен ЛН.
V.	Мембранозен ЛН.
VI.	Напреднал склеротичен ЛН.

Както при лупусния нефрит, така и при останалите нефрити се използва система за определяне на хроничността и активността на хистопатологичните изменения[98]. Активните гломерулни и тубулоинтерстициални лезии са потенциално обратими и се оценяват със скала с максимум 24 точки като индекс над 12 се счита, че е лош прогностичен белег.

Таблица 3: Индекси на активност и хроничност при ЛН

Индекс на активност	Индекс на хроничност
Гломерулна	Гломерулна
Ендокапилярен хиперцелуларитет	
Фибриноидна некроза	
Кариорексис	Гломерулна склероза
Клетъчни полулуния	Фибринови полулуния
Хиалинни тромби	Фибринови сраствания
Субендотелни отлагания	Екстрамембранозни отлагания
Хематоксилинови телца	
Левкоцитна инфилтрация	
Тубулоинтерстициална	Тубулоинтерстициална
Мононуклеарна клетъчна инфилтрация	Интерстициална фиброза
Тубулна некроза	Тубулна атрофия

5. Клинична картина

Освен общите за острите гломерулонефрити прояви, характеризиращи се с хематурия, протеинурия, артериална хипертония с или без азотемия, за всяка една нозологична единица има специфични особености.

5.1. ОПСГН

Латентният период до поява на ОПСГН е 10 до 14 дни след фарингит/ангина и 2 до 3 седмици след пиодермия. 30 % от пациентите имат микроскопска хематурия и дискретна протеинурия през латентния период. Обичайно, заболяването има внезапно начало с клиника на нефритен синдром (отоци, олигурия, хипертония, азотемия, хематурия). В началото може да се наблюдават неспецифични симптоми като бледост, втрисане, субфебрилитет, отпадналост, безапетитие и главоболие.

Ако при дете с ОИГДП на 2-ия или 3-ия ден се появи остър нефритен синдром, трябва да се мисли по посока на IgA-нефропатия.

Макроскопска хематурия се наблюдава при 30 до 70% от децата с ОПСГН, докато при 100% има микроскопска хематурия. Фазовоконтрастно микроскопско изследване на урината показва дисморфични еритроцити и еритроцитни цилиндри. Макроскопски урината се описва като с цвят на кока-кола, чай, мито месо, ръжда и др. Макроскопската хематурия може да се наблюдава за часове през деня и след 1-2 седмици преминава в микроскопска. Рецидиви на макроскопска хематурия, след като веднъж е изчезнала може да се провокират от физическо натоварване или интеркурентна инфекция. Описани са малко пациенти с беден уринен седимент с малко еритроцити на фона на тежка клинична картина при ОПСГН [28][103].

Отоците при ОПСГН са в резултат на задръжка на вода и соли. Те не винаги се разпознават от родителите и се отчитат в диуретичната фаза при значителната редукция на телесното тегло. Повечето деца имат сутрешни периорбитални отоци. Може да има както претибиални, така и генерализирани с наличие на плеврални изливи и асцит. Ранната рестрикция на приетите течности и сол може да предотврати отоците, циркулаторната конгестия и хипертонията.

Хипертонията е 3-тия главен симптом на ОПСГН и се установява в 70 % от хоспитализираните болни. Тя е нискоренинова и се дължи на задръжката на вода и соли, което води до увеличаване на екстрацелуларните течности и последващо потискане на ренин-ангиотензиан- алдостероновата система (RAAS). Обичайно е умерена и има бифазен характер. Високостепенната хипертония в съчетание с изменения в съдовете на ретината говори в полза на предхождащо бъбречно заболяване. Нормализирането на бъбречната функция става успоредно с увеличване на диурезата. Персистиране на артериална хипертония над 4 седмици, трябва на насочи вниманието към бързопрогресиращ или първично хроничен гломерулонефрит[4].

5.1.1. Клинични варианти

Rodrigues и сътр.[106] установяват, че ОПСГН се проявява клинично само в 10 % от всички случаи, докато 90% остават като субклинични. Нефротичен синдром (0,4%) и бързопрогресиращ гломерулонефрит(0,1%) са рядък дебют на заболяването. Честотата на субклиничните варианти (изразена като отношение субклиничен: клиничен вариант) варира между 0,03 и 19 [118][112]. Разликата се дължи основно на приложената методология и типа на изследваната популация- епидемични контакти [10], членове на семейството [118][104][136] или пациенти с добре документирана стрептококова инфекция [112][104]. Честотата също така зависи дали рисковата популация е изследвана за аномалии в урината и хипокомplementемия еднократно или неколkokратно, като в последния случай вероятността да се регистрират промени в урината или хипокомplementемия, която е транзиторна, е по-голяма.

Segel и сътр.[112] изследват 248 деца от различни райони в Ню Йорк, 4-6 седмици след документирана стрептококова инфекция. Двадесет от тях са с абнормен анализ на урината и хипокомplementемия, като само 1/20 са със симптоми на остър нефритен синдром. Според това проучване честотата на нефрит след стрептококова инфекция е 8,08% , отношението субклинично:клинично пртичане е 19,0. Бъбречна биопсия е проведена при 20-те деца и при всички се установяват хистологични промени, вариращи от лека фокална клетъчна пролиферация до класически ексудативен и пролиферативен гломерулонефрит. Само при 1 дете не са установени промени в хистологичния препарат. Авторите стигат до извода, че децата с клинично проявен ОПСГН са малцинство или „върхът на айсберга”.

Yoshizawa и сътр.[151] провеждат подобно проучване в Япония, при което 12 от 49 пациента с добре документирана стрептококова инфекция имат субклиничен нефрит (24%) и всички 12 имат промени в бъбречните хистологии.

В проучване на членове на фамилии на деца с ОПСГН в Македония е установено, че честотата на нефрит при родителите и сиблингите е 0% и 9,4 % респективно[136]. Авторите стигат до извода, че родителите са протектирани срещу ОПСГН. Отношението клиничен: субклиничен вариант при контактните е 1:28. При по-далечни хора, контактни на семейството също са установени гломерулен тип микроскопска хематурия и високи титри на ASO, така че спекулативно би могло да се твърди, че също биха могли да са със субклиничен вариант на ОПСГН, но нивата на комплемента да са се нормализирали преди появата на нефрита.

Lange и сътр.[79][77]обръщат внимание на факта, че при пациенти с хроничен гломерулонефрит или на хемодиализа се установяват сигнификантни титри на антитела спрямо ендострептозин, което би могло да се дължи на предшестващо субклинично протичане на ОПСГН.

Нефротичен синдром се наблюдава при 4 до 25 % от хоспитализираните деца с ОПСГН. Обичайно се постига обратна еволюция в рамките на 2 до 3 седмици, но ако синдромът продължи след този период, е асоцииран с лоша прогноза. По-малко от 1 % от хоспитализираните пациенти развиват бързопрогресиращ гломерулонефрит, който се характеризира с пролонгирана олиго-анурия, уремия, хипертония, анемия и персистиране на нефротичния синдром. При бъбречна биопсия се установява полулунен нефрит, при който процента на пулулунията корелира с тежестта на заболяването и прогнозата.

Освен церебрален васкулит, при пациенти с ОПСГН може да се наблюдава кожен и гастроинтестинален васкулит и по този начин да имитира Henoch-Shönlein ригрига[50]. В много редки случаи ОПСГН може да се асоциира с ревматична болест [113][87]. Необичаен и нетипичен курс на протичане е описан при пациенти със съпътстващо заболяване: IgA нефропатия, захарен диабет тип I, хемолитично-уремичен синдром (ХУС), рефлуксна нефропатия и билатерална бъбречна хипоплазия [55][24][119][91].

При болни с ОПСГН е описана едновременната поява на остра тромбоцитопенична пурпура[68][134]. Предполага се, че най-вероятният механизъм е образуване на аутоантитела, кръстосано реагиращи с тромбоцитите [134].

5.1.2. Усложнения

Най-често срещаното усложнение при деца, хоспитализирани по повод на ОПСГН е циркулаторната конгестия. Ако е тежка, може да доведе до белодробен оток. Симптомите на циркулаторна конгестия са тахикардия, диспнея, ортопнея и кашлица. При аускултация се установяват крепитации. Понякога клиничните прояви са дискретни, но рентгенографията на белите дробове показва конгестия. Поради това, че децата имат по принцип интактна сърдечно-съдова система, рядко се наблюдава сърдечна недостатъчност.

Хипертензивната енцефалопатия е друго сериозно усложнение, което се установява при 0,5 до 10 % от хоспитализираните деца[106]. Най-често срещаните клинични прояви са гадене, повръщане, главоболие, нарушено съзнание, което варира от сомнолентност до кома. Могат да се появят гърчове, хемипарези, амавроза и афазия. Причините са рязко повишаване на артериалното налягане, което нарушава мозъчната авторегулация в резултат на вазогенен оток. Електроенцефалографските записи са с неспецифични промени, които претърпяват обратно развитие успоредно с неврологичната симптоматика. Анализът на цереброспиналната течност може да покаже наличие на белтък, но не и на клетъчни елементи. Ядрено-магнитния резонанс е с типични промени в задното бяло мозъчно вещество, които са известни като обратим заден левкоенцефалопатен синдром[43]. Неврологичните усложнения при ОПСГН не могат да бъдат свързани единствено с хипертензивната енцефалопатия или абнормните биохимични изследвания особено при пациенти с нормално артериално налягане по време на инцидента (напр. гърч).

С напредването на образните изследвания се установява, че при някои деца се развива церебрален васкулит[69][111].

Третото голямо усложнение при ОПСГН е острата бъбречна увреда, характеризираща се с олигурия, азотемия, нарушения в електролитите и киселинно-алкалното състояние.

5.2. БПГН

Клиничните прояви при дебют на БПГН са подобни на тежко протичащ ОПИГН и включват макрокопска хематурия (при 60-90% от децата), олигурия (60-100%), хипертония (60-80%) и отоци (60-90%) [127][126]. Заболяването може да бъде усложнено с хипертензивни прояви, белодробен оток и сърдечносъдова недостатъчност. Нефротичен синдром се среща рядко и то предимно при пациенти с по-лек стадий на бъбречна недостатъчност.

За разлика от класическия ход на ОПСГН при олигоимунния БПГН се срещат системни прояви: от страна на горните дихателни пътища (кашлица, синусит), кожни промени (васкулитен обрив), мускуло-скелетни (артралгия/артрит) и неврологични (гърчове, промени в сетивността). 60-70% от децата с грануломатоза на Wegener имат полулунен гломерулонефрит и от тях 80% имат белодробни симптоми. Рецидивиращи системни и бъбречни симптоми се наблюдават при 1/3 от пациентите с васкулит[90].

Децата с анти-GBM гломерулонефрит могат да имат хемофтиза и по-рядко белодробен кръвоизлив. Подобна клинична изява се среща при грануломатоза на Wegener, СЛЕ, Henoch-Shönlein purpura и друг тежък гломерулонефрит с наличие на белодробен оток.

Вида и тежестта на клиничните промени в началото на БПГН зависи от вида на подлежащото заболяване като най-тежки са при анти-GBM гломерулонефрита,

следвани от олигоимунните ГН и най-накрая-имунокомплексните полулунни ГН [65].

5.3. IgA нефрит

За разлика от ОПИГН, болестта на Berger (първичният IgA нефрит) се характеризира с епизоди на макроскопска хематурия в хода на ОИГДП или други възпалителни промени на лигавиците, по-рядко след имунизация или след тежко физическо натоварване. При други деца единствените симптоми са микроскопска хематурия и/или протеинурия[35]. Липсата на системни прояви го отличава от други остри нефрити като Henoch-Shönlein purpura, СЛЕ, криоглобулинемия или др. като чернодробни заболявания или инфекции на долните пикочни пътища.

Първият епизод на макроскопска хематурия обичайно се проявява между 15 и 30-годишна възраст, средно между 7 и 10 години преди провеждане на бъбречна биопсия[35]. Тъй като се предполага, че патологичния процес, водещ до отлагане на IgA и поява на клинични симптоми продължава няколко години, началото на нефрита е още по-рано. Засегнатите деца нямат симптоми преди 3-годишна възраст, поради което честотата нараства с възрастта. Макроскопска хематурия се наблюдава в 30-40% от случаите[147][149][75]. Интервалът между отключващият момент (най-често инфекция) и поява на макроскопска хематурия е много къс (12-72 часа) за разлика от 1 до 3 седмици при ОПСГН. Макрохематурията продължава по-малко от 3 дни и понякога е съпроводена от лумбални болки или фебрилитет. Урината видимо е подобна на тази при ОПСГН- червеникаво-кавява или с цвят на кола и рядко се виждат съсиреци.

Епизодите на макроскопска хематурия рецидивират като между тях обичайно има еритроцитурия с или без нискостепенна протеинурия. Yoshikawa et al. [149]съобщават за серия от деца, биопсирани по повод на персистираща микроскопска хематурия с или без протеинурия и при 30 до 50 % от случаите се

установява IgA-нефрит. Те често имат изолирана микроскопска хематурия в продължение на години преди появата на протеинурия.

При асимптомни пациенти при профилактични изследвания може да се установи протеинурия в 3 до 13 % [147][73][75]. Транзиторно нарастване на протеинурията се появява в хода на епизодите на макроскопска хематурия. При 6% от децата дебютът на заболяването може да е с нефротичен синдром и единствено бъбречната биопсия може да постави диагнозата. В редки случаи IgA-нефритът се наслагва върху предхождащ недиагностициран чист нефротичен синдром [147][149][75].

В редки случаи се наблюдава остър нефритен синдром, подобен на ОПСГН. В тези случаи макроскопската хематурия е съчетана с висок серумен креатинин и урея, както и артериална хипертония[147][149][75]. В още по-редки случаи дебютът е тежък нефритен синдром с бързо развитие на хронична бъбречна недостатъчност в резултат на полулунен нефрит[81].

И накрая, може да се наблюдава остра и обратима олигурична бъбречна недостатъчност в хода на макроскопска хематурия, дължаща се на обструкция на тубулите от еритроцитни цилиндри. При проследяване, в рамките на няколко години, при по-тежките случаи, се установява артериална хипертония[147]

5.4. Henoch-Shönlein purpura (HSP)

Между 20 и 80% от пациентите с HSP имат бъбречно засягане[89]. Голямата вариабилност на данните се дължи на разликата в критерии, определящи „бъбречното засягане” и методите за определяне на микроскопската хематурия. Микроскопската хематурия се установява при всички пациенти с HSN [89], при 20-30% тя е макроскопска и при 30-70% се среща албуминурия с микрохематурия за повече от седмица.

Ставните, кожните, гастроинтестиналните и бъбречните симптоми могат да възникват във всякаква последователност в рамките на дни или седмици. Като цяло,

промените в урината следват проявите от другите органи и ситеми, но е възможно хематурията да е първи симптом на HSP.

При 80% от децата с промени в урината, те се установяват 4 седмици след началото на заболяването. При друга част- до 8 седмици и в много малък процент- няколко месеца по-късно [60].

Извънбъбречните прояви флукутират в рамките на дни до седмици преди да изчезнат. Рецидивите са чести и се появяват повече при тези със сериозно бъбречно засягане. Meadow et al. [89] установяват, че при 25% от 88 деца с HSP има късни рецидиви след 2 и повече месеца от началото на заболяването като те се появяват обичайно в хода на ОИГДП [89].

Уринните промени включват албуминурия и микроскопска хематурия. При малък процент се наблюдава макрокопска хематурия, за разлика от IgA-нефрита и ОПСГН. Остър нефритен синдром се установява при малка част от децата с HSP, както и бъбречна недостатъчност или нефротичен синдром. Последните две клинични прояви могат да се появят независимо една от друга, но е по-вероятно да се установят у дете с предхождащ остър нефритен синдром.

5.5. МПГН

Клиничната картина на МПГН е представена от 3 категории: нефротичен синдром, нефритен синдром и случайно установени асимптомна хематурия и протеинурия. Поради наличието на голямо клинично припокриване, различните типове МПГН не могат да бъдат диференцирани на базата на тези симптоми [62].

Асимптомна еритроцитурия и протеинурия се установява при почти 50 % от децата с МПГН. Тези прояви са най-чести при МПГН тип III [62]. Бъбречната функция и серумните нива на креатинина обичайно са нормални.

Нефротичен синдром се среща при около 1/3 от пациентите с МПГН тип I и III. Те обикновено имат масивна протеинурия, микроскопска хематурия,

еритроцитни и гранулирани цилиндри и отоци. Около 70-80 % имат ниски С3 фракция на комплемента. IgG и серумните албумини също обичайно са ниски.

Макроскопска хематурия с остър нефритен синдром се наблюдава при около 25% от болните с МПГН. Често се съпътства от лекостепенна хипоалбуминемия при запазена бъбречна функция. Малък процент от тях развиват БПГН, съпътстван от ниски нива на С3, поради което трябва да се разграничи от ОПСГН. В тази ситуация бъбречна биопсия не се провежда, ако С3 фракцията на комплемента се нормализира, което е типично за ОПСГН.

Бъбречна недостатъчност (измерена чрез СГФ) [19], както и артериална хипертония са по-чести при дебюта на деца с МПГН тип I в сравнение с тези с тип III. Хипертензивна енцефалопатия се среща рядко в дебюта на заболяването, но е описана при проследяването както на лекуваните, така и на нелекуваните пациенти[131].

Конституционални оплаквания (отпадналост, умора и загуба на тегло) се наблюдават при около 25% от пациентите с МПГН тип I и не са описани при тип III [62]. Рядко срещана е нормоцитна, нормохромна анемия без данни за бъбречна недостатъчност при деца с МПГН тип I.

Клиничните симптоми при МПГН тип III (болест на плътните отлагания) не се различават съществено от тези при другите подвидове. В около 50% от случаите се предхождат от инфекция, подобно на други нефрити, което показва ролята на биологичните агенти при бъбречното засягане. При дебюта на заболяването винаги има микроскопска хематурия и понякога протеинурия. В 50% от случаите се наблюдава нефротичен синдром [117], което е лош прогностичен белег [76]. В 20% от случаите има макроскопска хематурия и в 30%-артериална хипертония[117]. Макар и рядко, може да се прояви с клиника на бъбречна недостатъчност в рамките на БПГН[53].

Клиничният курс може да протича с нефротичен синдром и прогресираща артериална хипертония [76][53]или да остане „тих” с пълно изчезване на

микроскопската хематурия, протеинурия и единствено персистиращи ниски нива на С3-фракцията на комплемента [53]. Явни признаци на нефрит могат да се появят в хода на инфекцията и да персistirат във времето.

В допълнение на бъбречното засягане, могат да се наблюдават промени в други органи и системи в отговор на системния характер на заболяването като очите (с данни за макуларна дегенерация) [54], слезката[138] и мастната тъкан (като липодистрофия основно на лицето и горната част на тялото) [86].

5.6. СЛЕ

Симптомите в началото на СЛЕ в детска възраст са разнообразни, като често те са неспецифични (отпадналост, болка, периодични фебрилитети, безапетитие, гадене и загуба на тегло) с поява на специфичен пеперудообразен обрив в рамките на седмици или месеци. Повечето органи и системи са ангажирани (лупусен нефрит, мускулноскелетна система, плеврални/белодробни промени, хепатосплено и/или лимфаденомегалия, ЦНС, сърдечно-съдова система, гастроинтестинален тракт, синдром на Raynaud), но се срещат и необичайни прояви при дебюта на заболяването, поради което СЛЕ е наречен още „един от големите имитатори” [61].

При 20 % от случаите дебютът на СЛЕ е в детска и то основно в юношеска възраст. В едно от най-големите проучвания при 201 деца със СЛЕ при 6 (3%) началото на заболяването е преди 6-годишна възраст, при 41 (20%)-между 6 и 10 години, при 62 (31%)- между 11 и 13 години и при 92 (46 %)-между 14 и 18 години [85]с предиспозиция на женския пол от 80%.

Между 60 и 80 % от децата със СЛЕ имат бъбречно засягане в началото на заболяването [21]. Сравнително проучване на Cameron et al. [21] от 1994 г., включващо анализ на 208 деца с лупусен нефрит показва, че 55% дебютират с нефротичен синдром и други 43% с различна по тежест протеинурия.

Болшинството имат микроскопска хематурия и само 1,4%- макроскопска. 50% са с

нарушена бъбречна функция от началото на заболяването и едва 1,4%- остра бъбречна недостатъчност, налагаща провеждане на бъбречно-заместителна терапия. Малка част са с бързопрогресиращ биопсично доказан гломерулонефрит. Артериална хипертония се установява при 40% от децата.

5.7. Грануломатоза на Wegener и микроскопски полиангиит

Грануломатозата на Wegener засяга най-вече респираторния тракт и бъбреците, но може да ангажира всеки орган или система.

Бъбреците са засегнати от 10 до 100 % в детската възраст [42]. Най-тежката клинична изява е некротизиращия гломерулонефрит. Често се срещат микроскопска хематурия, протеинурия и бъбречна недостатъчност, а по-рядко-макроскопска хематурия и артериална хипертония. 57% от децата с грануломатоза на Wegener достигат до бъбречна недостатъчност, а при 17% е необходимо диализно лечение [141].

Засягането на долния респираторен тракт се проявява с кашлица, диспнея и хемоптиза, подобно на други васкулити с бъбречно засягане (синдром на Goodpasture и др.) [22]. Рентгенографията на белите дробове е с данни за окръглени инфилтрати и нодули.

Други клинични прояви са нарушено зрение, болка в очите, конюнктивит, еписклерит, рецидивиращ среден отит, миалгия. Артралгия се среща подобно на другите васкулитни синдроми с честота от 30 до 78% от децата[17][110][58]. Кожните лезии могат да бъдат по типа на левкоцитокластичен васкулит, нодуларни, везикуларни или папуларни. Среща се и засягане на ЦНС с парализа на черепно-мозъчни нерви, гърчове и невропатии[22]. Сърдечно-съдови промени се установяват изключително рядко.

Децата с микроскопски полиангиит често се проявяват клинично с бързопрогресиращ гломерулонефрит с или без белодробни симптоми[51]. Анализът на урината показва активен седимент и често се среща бъбречна недостатъчност.

6. Лабораторни изследвания

При почти всички пациенти с ОПСГН се установява протеинурия и хематурия. Наличието на еритроцитни цилиндри и дисморфични еритроцити доказва гломерулния произход на хематурията. При малка част от пациентите беден уринен седимент контрастира с тежка клинична картина.

Лекостепенна дилуционна анемия може да се наблюдава в началото на заболяването, която се дължи на хиперволемиа. Изключително рядко се установява тромбоцитопения и наличието ѝ предполага системен лупус еритематозус (СЛЕ) или хемолитично-уремичен синдром (ХУС). При липса на съществено намалена гломерулна филтрационна функция, биохимичните изследвания са почти нормални. Високостепенно нарушение на бъбречната функция води до хиперкалемия, уремия и ацидоза. Хипопротеинемия, хипоалбуминемия и хиперлипидемия има при асоциация с нефротичен синдром.

Свидетелства за преболедувана стрептококова инфекция са антитела спрямо стрептококови антигени (AST, ASO, antihyaluronidase, antiDNA-se B titer) или комбинация от антигени (стрептозим). Микробиологично изследване на гърлен и кожен секрет показва наличие на персистираща инфекция. АСТ-титрите след пиодермия са незначително повишени. Изследване на антизимогенните титри е метод с висока чувствителност и специфичност при болни с ОПСГН, но тестът е трудно достъпен. Също така се установява висок титър на антитела спрямо глицералдехид фосфат дехидрогеназа.

6.1. Имунологични изследвания

Наблюдава се маркантно намаляване в серума на СН50 и С3 в резултат на активиране на алтернативния път от каскадата на комплемента. При някои пациенти също така се срещат ниски нива на С2 и С4 фракциите, което предполага активиране на класическия и алтернативния път[145]. Типично нивата на

комплемента се нормализират между 6-та и 8-та седмица. Ако хипокомплемента персистира над 3 месеца, би трябвало да се обсъди алтернативна диагноза като мембранопротролиферативен гломерулонефрит.

Kozyго и сътр. [74]изследват деца с ОПСГН за наличие на антитела спрямо С1q и установяват, че при 8 от 24 пациента те са позитивни. Анти-С1q-болните имат по-тежко клинично протичане с хипертония, протеинурия и по-неблагоприятна прогноза.

Подобно на ОПСГН, при БПГН се установява хематурия с наличие на дисморфни еритроцити и еритроцитни цилиндри при всички пациенти, като при повечето се наблюдава макроскопска хематурия. Над 65% от пациентите имат различна по степен неселективна протеинурия (от 2 до 4+). В седимента на урината се срещат левкоцитни, гранулирани и тубулни епителни цилиндри.

За разлика от ОПСГН при почти всички деца с дебют на БПГН се установява различна по степен бъбречна недостатъчност. Наблюдава се и лекостепенна нормоцитна нормохромна анемия, която се задържа за дълъг период от време, а не изчезва, както при ОПСГН.

Серологичните изследвания са неизменна част от диагностичния алгоритъм и също така показват имунологичната активност. Ниски нива на С3 и СН50 се наблюдават при ОПСГН, лупусния нефрит и мембранопротролиферативния ГН и обратнопропорционално корелират с активността на заболяването. Пациенти със СЛЕ и МПГН тип I допълнително имат ниски нива на С1 и С4 в резултат на активиране на класическия път на комплемента.

Както е споменато вече, високи титри на АСО и АСТ показват предхождаща стрептококова инфекция. Пациенти със СЛЕ имат висок титър на АНА и anti-Ds DNA.

Високи нива на ANCA предполагат наличие на васкулитен синдром и се установяват при повечето пациенти с олигоимунен полулуен ГН. Повечето ANCA

са положителни за миелопероксидаза (MPO) или протеиназа-3 (PR3). ANCA се изследват последователно чрез индиректна имунофлуоресценция и ELISA за установяване на MPO и PR3. Пациенти с олигоимунен полулунен нефрит и отрицателни резултати от индиректната имунофлуоресценция трябва да се изследват чрез ELISA, поради това, че само в 5% от случаите тя се позитивира. При грануломатозата на Wegener обичайно са положителни PR3 ANCA с цитоплазмена локализация при индиректната имунофлуоресценция (c-ANCA) за разлика от бъбречно-ограничения васкулит и лекарствено-индуцирания олигоимунен полулунен нефрит, при които се установява MPO ANCA с перинуклеарна локализация (p-ANCA). Пациенти с микроскопски полиангиит имат почти еднакво разпределение на MPO ANCA/p-ANCA и PR3 ANCA/c-ANCA. Около 10 % от децата с грануломатоза на Wegener и микроскопски полиангиит са отрицателни за ANCA. Автоантитела (обикновено p-ANCA) се установяват при 20 до 30% при болни с anti-GBM гломерулонефрит и рядко при идиопатичен имунокомплексен БПГН, възпалителни чревни заболявания, ревматоиден артрит и СЛЕ[25].

Освен за постяване на диагнозата титрите на ANCA служат за мониториране на активността на системния васкулит. Персистирането или повторната поява на ANCA при пациент в ремисия се свързва с предстоящ рецидив. Аналогично, рискът от рецидив на заболяването при деца с отрицателна ANCA е нисък. Независимо от това, промяна в титрите на антителата не може да бъде единствен аргумент в полза на промяна в терапията на пациенти със системни васкулити[130].

Високи титри на anti-GBM антитела установени чрез ELISA се установяват при anti-GBM нефрит или синдрома на Goodpasture и корелират с активността на заболяването. Около 5% от ANCA положителните пациенти са и anti-GBM положителни, както и 20-30% от anti-GBM-положителните са положителни и за ANCA. Ето защо се препоръчва изследване на серология за ANCA както при всички пациенти с anti-GBM- антитела, така и при тези с линейно отлагане на IgG по гломерулната базална мембрана.

Изследванията при останалите остри нефрити са упоменати в рамките на клиничната им картина и патогенезата.

7. Образни изследвания

7.1. УЗ изследване

УЗ изследване при острите нефрити е неспецифично и обичайно е с данни за повишена ехогенност на бъбречния паренхим, проминиращи пирамиди и често увеличени размери на бъбреците, особено в случаите, при които има данни за бъбречна недостатъчност. Също така могат да се установят изливи в телесни кухини под формата на асцит, плеврални, перикардни (при всеки остър нефрит с тежка циркулаторна конгестия или в рамките на полисерозит, както е при СЛЕ).

7.2. Рентгенография на белите дробове

Рентгенография на белите дробове се провежда при съмнение за белодробна хиперволемия, белодробен оток или друг патологичен процес в белите дробове при остри нефрити в рамките на системни васкулити (синдром на Goodpasture, грануломатоза на Wegener).

8. Бъбречна биопсия

Всички възрастните пациенти с нефритен синдром биват биопсирани. За разлика от тях, при по-голямата част от децата не се провежда бъбречна биопсия.

8.1. Индикации за провеждане на бъбречна биопсия в ранната фаза:

- Кратък латентен период;
- Тежка анурия;
- Бързопрогресиращ ход на заболяването;
- Артериална хипертония над 2 седмици;
- Намалена СГФ (скорост на гломерулна филтрация) над 2 седмици;

- Нормални серумни нива на С3-фракцията на комплемента;
- Екстраренални прояви;

8.2. Индикации за провеждане на бъбречна биопсия в ранната фаза на оздравяване

- Намалена СГФ над 4 седмици;
- Хипокомplementемия над 12 седмици;
- Персистиране на протеинурията над 6 месеца;
- Персистиране на хематурията над 18 месеца.

9. Диференциална диагноза

ОПСГН се диференцира от : IgA нефрит (към латентен период), херeditарен нефрит (фамиленост, към латентен период), мембранопрoлиферативен гломерулонефрит (персистиращи хипокомplementемия и нефритен синдром), лупусен нефрит(персистираща хипокомplementемия, системни прояви), гломерулонефрит при остри и хронични инфекции (наличие на други нестрептококови инфекции), васкулити (полиартеритис нодоза, Henoch-Shönlein ригура) и ХУС (хемолиза и тромбоцитопения).

10. Лечение

10.1. ОПСГН

Освен ограничаване във физическата активност, приложение на диуретици, антихипертензивни средства и субституиращо при наличие на бъбречна недостатъчност, антибиотично лечение се прилага при наличие на белези на инфекция или при положителни микробиологични проби от гърло и кожа. Установено е, че антибиотичното лечение не променя курса на заболяването, но органичава контаминация на контактните с нефритогенни щамове β -хемолитични стрептококи [133].

Според Vogl et al. продължителната антибиотична профилактика не е оправдана, поради малкия риск от рецидив при ОПСГН.

10.2. БПГН

За разлика от ОПСГН, БПГН се характеризира не само с голяма хетерогенност, но и с незадоволителния резултат от провежданото лечение. Липсват клинични проучвания в детската възраст, поради което съществуващите данни са на базата на клинични случаи на деца и проспективни проучвания при възрастни [66]. Подкрепящата терапия включва осигуряване на водно-електролитен баланс, адекватен хранителен режим, контрол на инфекциите и хипертонията.

Специфичното лечение на БПГН се състои от 2 фази: индукция и поддържане на ремисия. През първата фаза се цели контрол на възпалението и имунния отговор. След постигане на ремисия, поддържащата терапия цели да предпази бъбреците от по-нататъчно увреждане и да предотврати рецидивите.

Комбинацията от високи дози кортикостероиди и циклофосфамид е съвременният стандарт за индукционно лечение, съчетана с допълнителна терапия при живото- или орган-застрашаващи състояния.

Поддържащата терапия при БПГН зависи от подлежащото заболяване. Повечето пациенти с ANCA-асоциирани васкулити имат нужда от продължително поддържащо лечение, поради високия риск от рецидив. Употребата на азатиоприн, иначе неподходящ за индукция на ремисия, е уместна за предотвратяване на рецидиви.

Плазмаферезата се използва с различен успех при полулунния нефрит. Точният механизъм на действие не е изцяло изяснен, но се предполага, че чрез нея се отстраняват автоантитела, коагулационни фактори и цитокини.

10.3. IgA-нефрит

Обсъжда се ролята на тонзилектомията като процедура, намаляваща антигенемията при IgA-нефрита. Има описан ефект в намаляването на епизодите на макроскопска хематурия, но дългосрочните ѝ предимства не са доказани. Други опити за намаляване на антигенното излагане са безглутенова диета, приложение на дапсон (стабилизира IgA агрегатите), дифенилхидантоин (намалява IgA полимерите) и динатриев хромогликат (намалява абсорбцията на хранителните алергени).

Съвременните аспекти при лечение на IgA-нефрита включват модулиране на гломерулния отговор спрямо имунните отлагания с цел да се намали последващото увреждане.

Терапевтичните усилия са насочени спрямо деца с полулунен IgAнефрит и тези с масивна протеинурия, при които се прилагат кортикостероиди, Imuran, циклоспорин А, а при всички се включват ACE инхибитори и/или ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) с цел намаляване на протеинурията и артериалната хипертония.

10.4. МПГН

Известно е, че стандартна терапия при деца и възрастни с МПГН не съществува[146][132]. Терапевтичните възможности обикновено се установяват емпирично[11].

Неспецифичното лечение за МПГН тип I включва: лечение на подлежаща инфекция, ACE-инхибитори и/или АРБ (намаляват протеинурията и забавят възпалителното и фиброзно увреждане на бъбречния паренхим) и намаляващи липидите препарати (намаляват прогресията на бъбречното заболяване и ендотелната дисфункция).

Специфичното лечение при първичен МПГН тип I включва кортикостероиди и други имunosупресори (циклофосфамид, микофенолат мофетил), моноклонални

антитела (анти CD20), антикоагуланти/ тромбоцитни антиагреганти и плазмафереза при пациенти с МПГН тип II. И при трите типа първичен МПГН има доказан добър ефект по отношение на протеинурията и бъбречната функция от лечение с преднизон[146][132].

При МПГН тип II освен кортикостероиди, упоменати в предходния абзац, се използват калцинеуринови инхибитори (циклоспорин, такролимус), трансфузия на плазма/плазмафереза и моноклонали анти C5-антитела (екулизумаб)[56][12][57].

10.5. SLE и други васкулити

Терапията при SLE, подобно на тази при БПГН, включва индукционно и поддържащо лечение. Индукционното лечение се състои от кортикостероидни и/или циклофосфамидни пулсове, плазмафереза, моноклонални антитела (анти CD20), микофенолат мофетил, азатиоприн и интравенозен имуноглобулин, докато поддържащото лечение освен споменатите вече кортикостероиди, азатиоприн и микофенолат мофетил, включва и хидроксихлороквин. Допълнително при наличие на антифосфолипиден синдром се прибавят антикоагуланти. Взимат се и общи мерки, касаещи фоточувствителността, имунизациите и лечението на интеркурентни инфекции.

При Henoch-Shönlein purpura лечението е в зависимост от стадията на базата на бъбречната биопсия и варира от тромбоцитни антиагреганти до кортикостероиди, циклофосфамид и плазмафереза.

Лечението при ANCA-асоцираните васкулити е сходно: кортикостероиди, циклофосфамид, плазмафереза и моноклонални антитела с последващо преминаване към поддържаща терапия като при БПГН с кортикостероиди, азатиоприн, метотрексат с описани няколко случая на добър ефект от профилактика със сулфаметоксазол-триметроприм при грануломатоза на Wegener.

11. Прогностични фактори

Прогностичните фактори при острите нефрити се базират на клиничния ход, параклиничните изследвания в хода на заболяването, резултатите от бъбречната биопсия и ефекта от лечението. За всеки отделен гломерулонефрит има специфични особености, свързани с прогнозата.

11.1. ОПСГН

Известен е фактът, че ранната прогноза на деца с ОПСГН е отлична, със смъртност от 1%, като добрите резултати се дължат на подобреното лечение и достъпността до диализа.

По отношение на далечната перспектива мненията са противоположни-варирайки от много добра прогноза според Potter et al[153]до неблагоприятна според Baldwin et al.[14][100]. Според Cameron [143]тези разлики се дължат на различните критерии при селекцията (selection bias) на пациентите. При сравняване на резултатите трябва да се има предвид, че са включени само клинично проявените (10%) деца с ОПСГН, докато субклиничните и леките форми не присъстват в анализите. От тези болни, които посещават лекар, само малка част от най-тежките клинични случаи се насочват към нефролог за провеждане на бъбречна биопсия. При гореспоменатите проучвания има разлика в следните параметри: деца/възрастни, спорадични/епидемични, документирана/недокументирана предшестваща стрептококова инфекция, с/без бъбречна биопсия и с/без наличие на полулуния от бъбречната биопсия.

В проучване на Vogt et al.[26]са включени 36 деца и 101 възрастни с биопсично и серологично доказан ОПСГН и са проследени за период от 2 до 13 години. Нито едно от децата не достигат терминална бъбречна недостатъчност, но при 10 % от тях се наблюдава трайно повишени нива на креатинина от 88 до 172 $\mu\text{mol/l}$.

Clark et al.[115] представят данни от продължително проследяване на деца с ОПСГН с документирана стрептококова инфекция, първоначално биопсирани, а част от тях-биопсирани повторно. Тридесет деца се проследяват за период от 14,6 до 22 години (средно 19 години). При 20 % се установяват промени в урината, но при нито едно от децата- намаление на СГФ, изчислено на базата на креатининовия клирънс. Clark et al. поставят въпроса за ролята на бъбречната биопсия при поставяне на диагнозата и проследяване на деца с ОПСГН.

В гореспоменатото проучване на Baldwin et al. [14][100] с неблагоприятната прогноза при пациенти с ОПСГН са включени 126 пациента, от които 37 деца. От тях 11 пациента достигат до терминална бъбречна недостатъчност, от които 9- в първите 6 месеца. При проследяване за период от 2 до 15 години при 50 % от включената популация се установява протеинурия, хипертония и намалена СГФ. Проведени са общо 174 бъбречни биопсии. През първите години след острия епизод болшинството показват пролиферативни изменения, а при късните биопсии преобладават склеротичните промени, които Baldwin et al. тълкуват като белег на хроничност. Резултатите от това проучване се критикуват, поради високо селектираната популация на пациентите (selection bias), в която 20% дебютират с нефротичен синдром. Пациентите, починали от терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) в рамките на 6 месеца, са с полулунен нефрит при първата бъбречна биопсия. Липсва и проследяване на част от пациентите с фокус върху тези с по-тежко заболяване. В същото проучване СГФ не е съобразена с пола, възрастта и телесната повърхност на пациентите. В групата със 6-те пациента с ОПСГН, които достигат до ТБН от 2 до 12 години след преминаване на острата фаза и нормализиране на СГФ, 5 от тях са с нефротичен синдром при дебюта на заболяването[44].

Gallo et al.[44] представят данни от морфологичните промени, установени при бъбречни биопсии на пациенти, преболели от ОПСГН, при които гломерулната и съдова склероза нарастват с времето[109]. Клиничният резултат от

този оздравителен процес е намаляване на бъбречния функционален резерв при протеин-натоварващ тест[27][108].

Две проучвания от Maracaibo, Venezuela са с данни за прогресиращ характер на заболяването[46][39]. 120 пациенти, от които 101- деца, проследение след епидемията през 1968 г, са проследени за периода от 1973 до 1975г. Протеинурия, микрохематурия, хипертония или намалена СГФ са установени при 36,7% от възрастните пациенти и при 8,7% от децата. Бъбречните биопсии са с данни за напреднала гломерулосклероза при всички пациенти с абнормни параклинични изследвания.

В контраст с тези съобщения, Dodge et al.[39] и Travis et al.[140] показват пълно клинично и хистологично възстановяване на педиатричната популация в техните серии. Dodge et al. [39] установяват, че протеинурията корелира с хистологични промени и че става ортостатична преди изцяло да изчезне.

Проучване от Македония включва 40 деца след ОПСГН, проследени за период от 3 месеца до 10 години, при които не се установява нарастване на протеинурията след умерено до тежко физическо натоварване [99].

Perlman et al.[101] преоценяват 61 деца 10 години след епидемия през 1963г. Всички са с нормална СГФ, 3 деца са с протеинурия над 100 мг/24 часа и всички имат нормална морфология при бъбречна биопсия. От общо 16 деца, при които е проведена ПББ, 4 имат минимална фокална пролиферация и нито едно-склеротични промени.

Три проучвания от Trinidad оценяват далечната прогноза при пациенти с ОПСГН. Те включват най-голямата педиатрична кохорта и показват отлични резултати по отношение на промените в урината, хипертонията и намалената бъбречна функция [135][70][40].

Много проучвания не включват бъбречна биопсия като диагностичен и прогностичен критерий при деца с ОПСГН, ако диагнозата е прецизирана на базата на клинично и серологично документирана предшестваща стрептококова инфекция,

както и на транзиторна хипокомплементемия. Резултатите от тях показват благоприятно протичане и малък процент на абнормен седимент, хипертония и намалена СГФ [135][70][40].

За разлика от класическия вариант, ОПСГН, причинен от група С *Streptococcus zoodermidis* е с по-неблагоприятна прогноза. При проследяване на пациенти от Бразилия за 5,4 години след епидемия с описания стрептокок, се установява относително висок процент с данни за микроалбуминурия, хипертония и намалена гломерулна филтрация [35]. Поради малкото включени педиатрични пациенти в групата, не могат да се правят изводи за тази възрастова група.

Базиран на различни клинични проучвания, следните рискови фактори се асоциират с неблагоприятна прогноза при пациенти с ОПСГН:

- по-късна възраст;
- висок серумен креатинин в началото на заболяването;
- нефротичен синдром като дебют;
- наличие на полулуния при ПББ. Въпреки първоначалното възстановяване на бъбречната функция, намаление на СГФ може да се установи години след

проявата на заболяването, поради което децата с данни за полулуния от ПББ подлежат на активно проследяване.

11.2. БПГН

Прогнозата при пациенти с БПГН е подобрена в последните десетилетия с възстановяване и задържане на бъбречната функция при 60-70% от случаите за дълъг период от време [13]. Прогностичните фактори до голяма степен са свързани с тежестта на бъбречната недостатъчност в началото на заболяването, времето до започване на лечението, резултатът от бъбречното хистологично изследване и подлежащото заболяване.

Деца с постстрептококов полулуноен гломерулонефрит имат отлична прогноза със спонтанно подобряване след подпомагащо лечение. Прогнозата при олигоимунен полулуноен гломерулонефрит, МПГН и идиопатичен БПГН е по-неблагоприятна за разлика от Henoch-Shönlein purpura и СЛЕ.

Потенциалът за възстановяване корелира с относителния дял на клетъчните и фиброзни компоненти на полулунията и наличието на тубулоинтерстициална фиброза. Както беше упоменато по-горе, хистологични белези, които не се повлияват от лечението и водят до по-неблагоприятна прогноза, са : фиброзни полулуния, тубулна атрофия, интерстициална фиброза и гломерулосклероза. Прогнозата при постстрептококов гломерулонефрит е по-благоприятна при деца със субепителни, отколкото със субендотелни и интраембранозни отлагания.

11.3. IgA-нефрит

Теорията, че IgA нефрита има по-добра прогноза в детската възраст в сравнение с тази при възрастни, не се оправда при продължителни клинични проучвания в тази област. Според регистъра на ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Trnasplant Association) 67% от пациентите с IgA гломерулопатия на възраст от 24 до 54 години достигат до хронична бъбречна недостатъчност, а 22% от тях са на възраст под 30 години. Поради бавното намаляване на бъбречната функция (25% от пациентите имат нужда от диализа на 20-годишна възраст), е ясно, че прогресията на IgA- нефрита започва в детска възраст.

При деца с умерена микроскопска хематурия без протеинурия и с минимални отклонения от бъбречната биопсия, в рамките на десетилетия не се наблюдава прогресия на бъбречната недостатъчност. Факторите, които се асоциират с прогресия на IgA- нефропатията при възрастните, като намалена бъбречна функция при дебюта на заболяването и персистираща хипертония[3] са редки в

детската възраст. За разлика от това, протеинурията е надежден рисков фактор за прогресия, който се установява в ранните стадии на IgA-нефрита при децата [59].

Съобщават се сигнификантно различни прогностични резултати при пациенти с протеинурия над и под 1 г/24 часа. Независимо от това повечето автори смятат, че протеинурия над 1 г/24 часа е прогностичен белег за прогресия. При използване на стъпаловиден множествен регресионен анализ се установява, че независими прогностични фактори за прогресия при IgA нефропатията са: количество на протеинурията в началото на заболяването, персистиране на масивна протеинурия и протеинурия след 1 година, както и продължителност на протеинурията в годините.

Не само количественото, но и качествено съдържание на протеинурията корелира с клиничното протичане. Наличието на тубулна протеинурия, (нискомолекулярни протеини и особено на α -1 микроглобулин) е отрицателен прогностичен индекс. Аналогично, повишената екскреция на цитокини и хемокини от тубулите (интерлевкин 6 (IL6), моноцит-хемотаксичен протеин 1 (MCP-1) и намалената екскреция на тубулен епителен растежен протеин (EGF)), представляват сериозен рисков фактор за прогресия (169).

Ролята на рецидивиращата макроскопска хематурия като фактор за прогресия при IgA нефропатията е много дискутирана. Според D'Amico et al. прогнозата е добра при наличие на свободни от хематурия епизоди между тези с макроскопска хематурия [34]. За разлика от него Kincaid- Smith et al. установяват наличие на сегментна некроза и малки, пресни полулуния при бъбречни биопсии по време на макрохематурични епизоди при пациенти с IgA нефрит, насочващи към по-неблагоприятен клиничен ход на заболяването [95][18]. Общият фактор в двете проучвания е наличието или не на инволюция на уринната находка между епизодите на макрохематурия, което е добър прогностичен белег за разлика от наличието на изразена монотонна микроскопска хематурия, често съчетана с протеинурия.

Подобно на хистологичните фактори за прогресия при БПГН, и при IgA нефропатията тежестта на гломерулосклерозата и изразените тубулоинтерстициални лезии са най- силните независими прогностични фактори[2] [35].

VII. 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:

1. при хоспитализацията
 - при контролните прегледи, провеждани на 1-ви и 2-ри месец след изписването от болницата, след което –по индикации

Лабораторни изследвания

Стандартни лабораторни изследвания

Проследени са задължително като минимум:

2. пълна кръвна картина - еритроцити, еритроцитни индекси, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите, тромбоцити, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
3. 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 урината – тест лента за химичен анализ и 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 Митов” и в специализираната лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ „Александровска“ София:

V. Задължително за всички деца: C3, C4, IgA, IgG, IgM

VI. При показания:

-Изследване на серума за наличие и титър на антинуклеарни антитела (antinuclear antibodies - ANA)

-Изследване на панел ANA чрез ELISA метод, - RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, dsDNA, MPOANCA, 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 е изследван хистологично, 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 рутинно 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.

1. Параметрични методи.

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение;

2. 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.

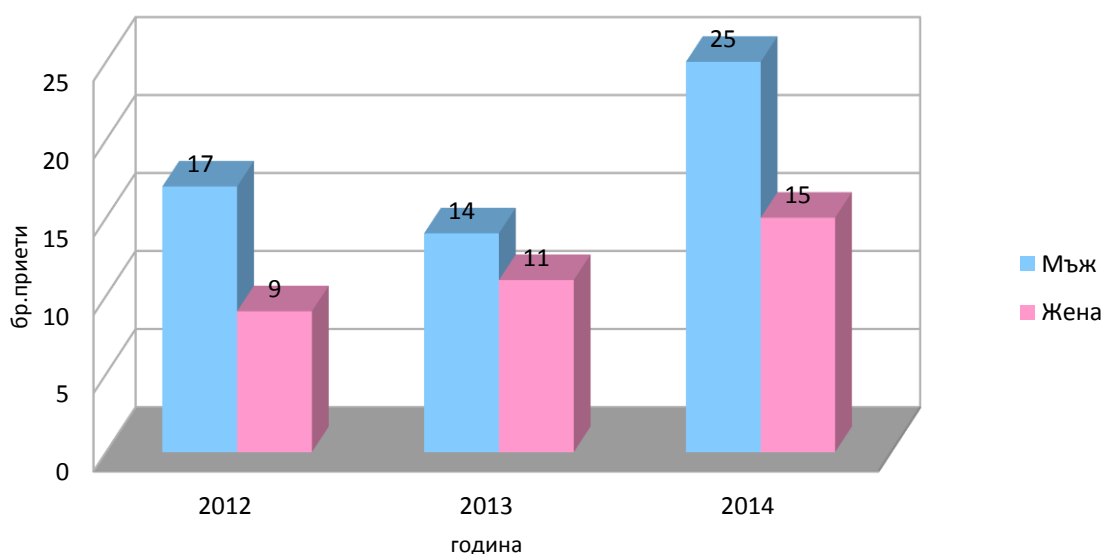
Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α .

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

VIII. Резултати

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

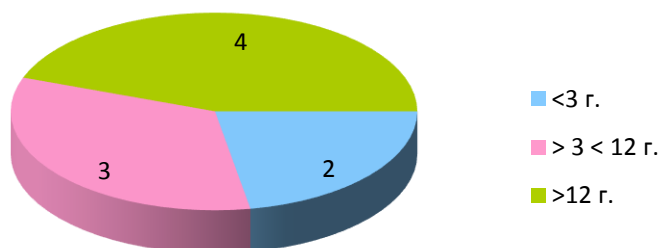
Проследяването на пациентите е от 1 месец до 1 г. 3 месеца в рамките на проучването в зависимост от времето на хоспитализацията и необходимостта от проследяване.



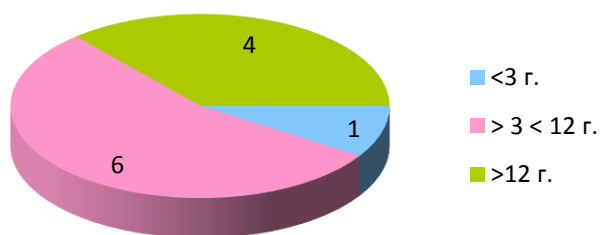
Фиг. 1: Разпределение на хоспитализираните деца с ОНС по пол

Възрастовото разпределение на момичетата, хоспитализирани с 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 момичета 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

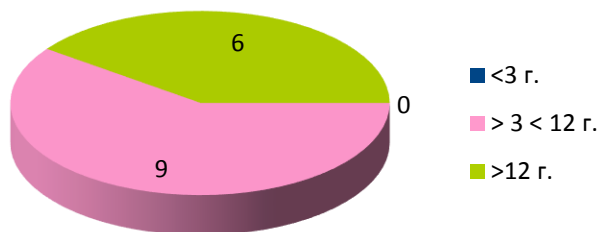
години-повишаване на процентния дял спрямо останалата популация-за 2012 г.- 29,41%, за 2013 г.- 50%, за 2014 г.-64%.



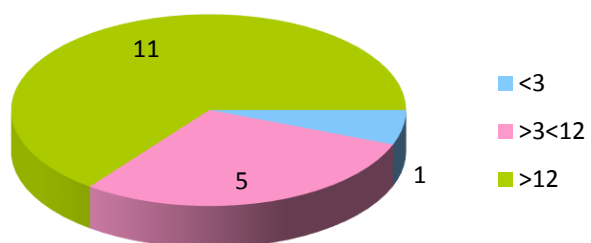
Фиг. 2: Възрастово разпределение при момичета през 2012 г.



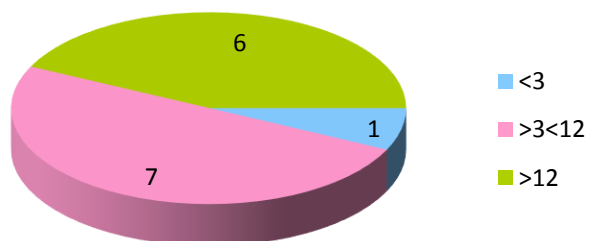
Фиг. 3: Възрастово разпределение при момичета през 2013 г.



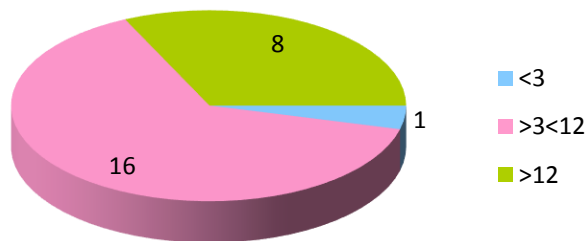
Фиг. 4: Възрастово разпределение при момичета през 2014 г.



Фиг. 5: Възрастово разпределение при момчета през 2012 г.

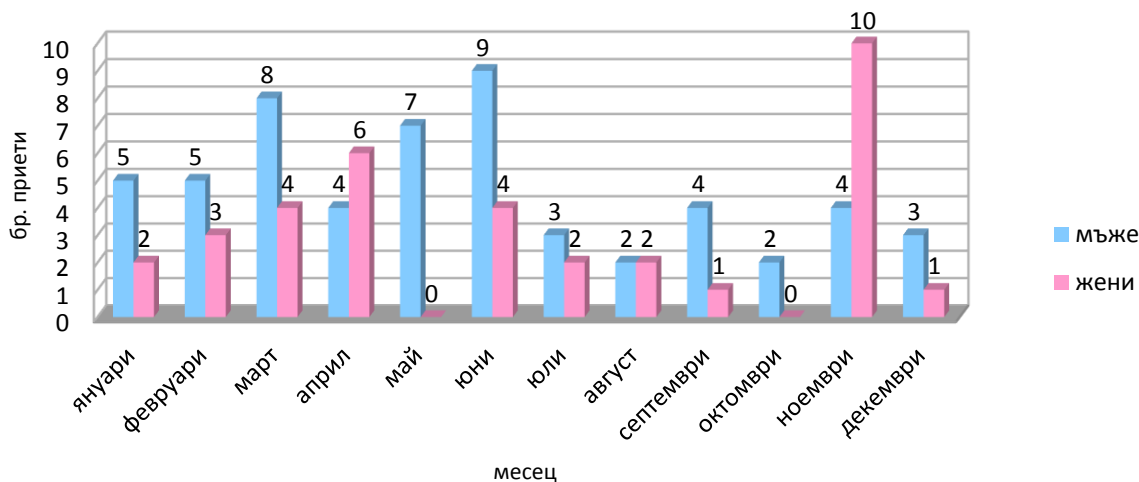


Фиг. 6: Възрастово разпределение при момчета през 2013 г.



Фиг. 7: 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.

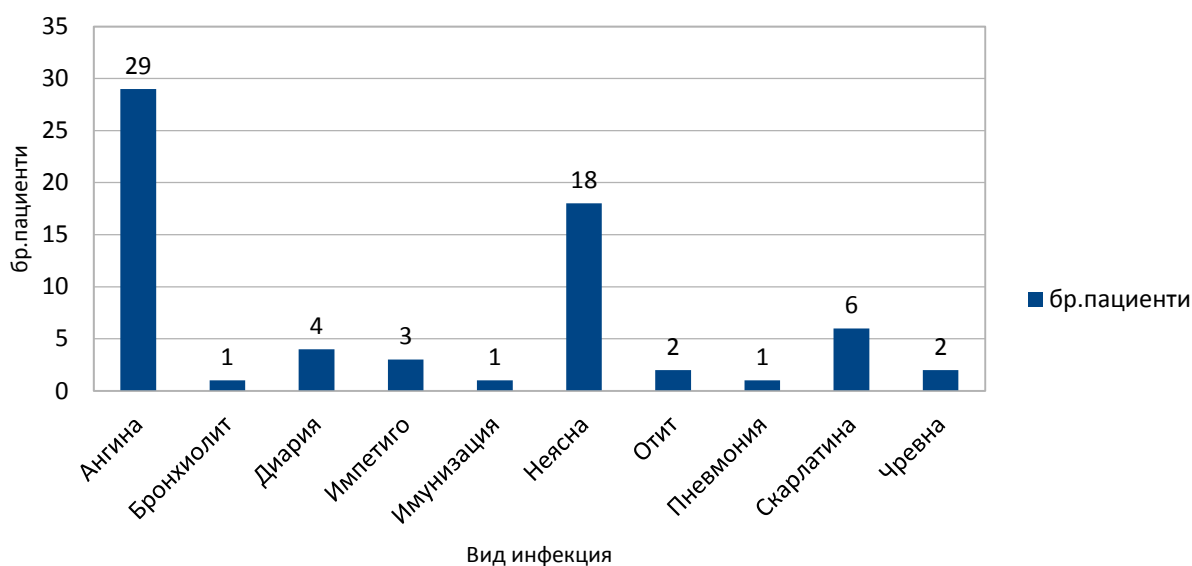


Фиг. 8: Разпределение по пол и по месец на приемане

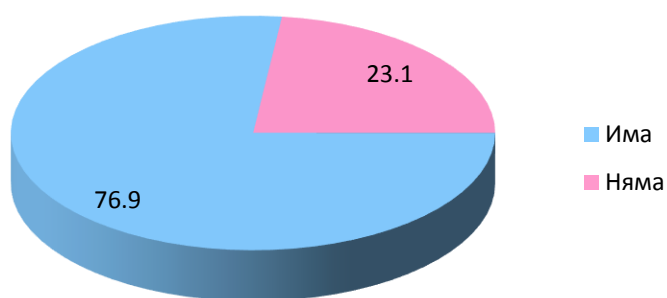
От децата с налична предшестваща инфекция, най-голям дял се пада на тези с ангина (43,28%), следвани от тези с неясна инфекция (26,87%). Малък дял са децата с предшестващо импетиго (4,48%).

При 37 деца (40,66 %) е изследван гърлен секрет и при 7 (7,69%) е изолиран S.aureus, при 8 (8,79%) е изолиран β-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 β-хемолитичен стрептокок гр.Г.

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

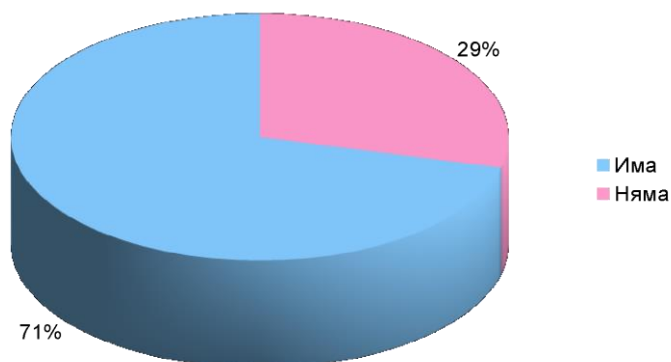


Фиг. 9: Вид на предшестващата инфекция при остър нефритен синдром



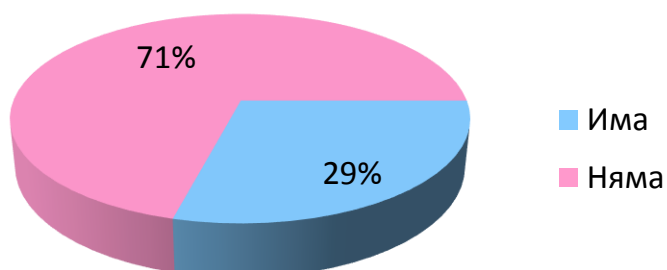
Фиг. 10: Макроскопска хематурия при ОНС

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



Фиг. 11: Протеинурия

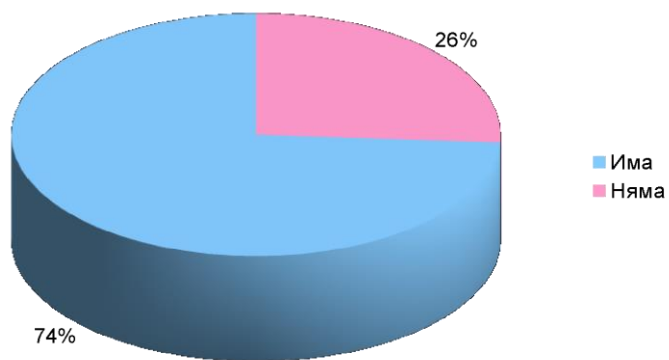
Хипокомplementемия (ниска C3 фракция на complementa) се регистрира при 29% от децата, а при 71% не се установява.



Фиг. 12: Хипокомplementемия

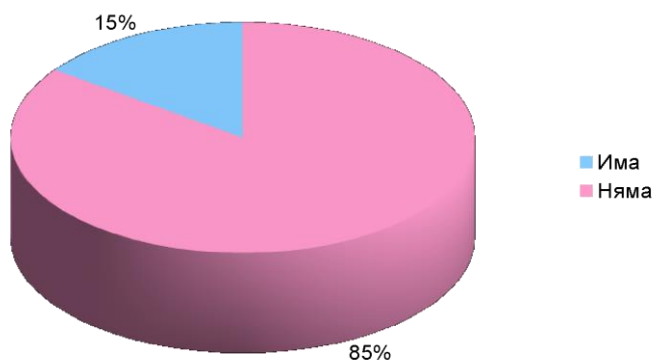
Хипокомplementемия (ниска C3 фракция на complementa) се регистрира при 29% от децата, а при 71% не се установява.

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



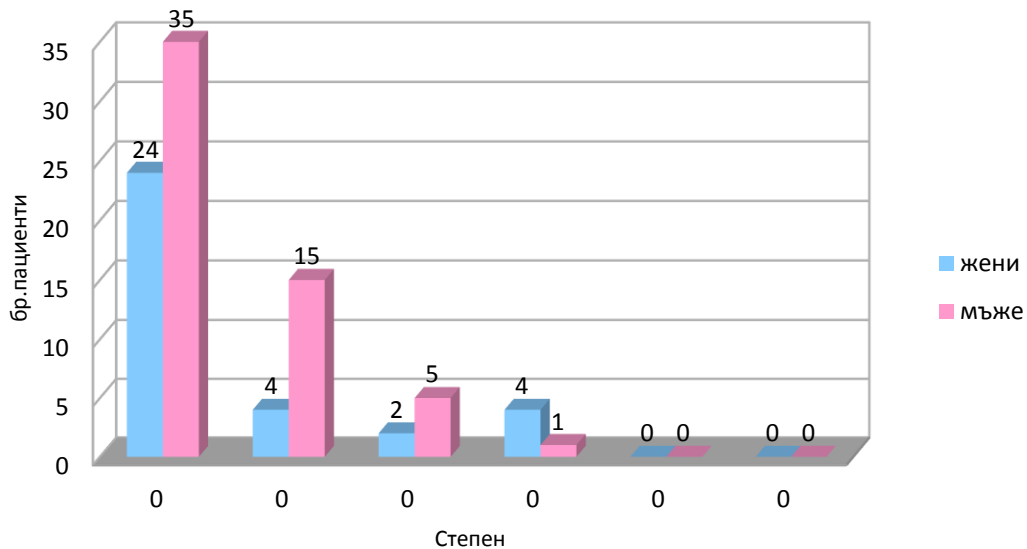
Фиг. 13: Предшестваща инфекция

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



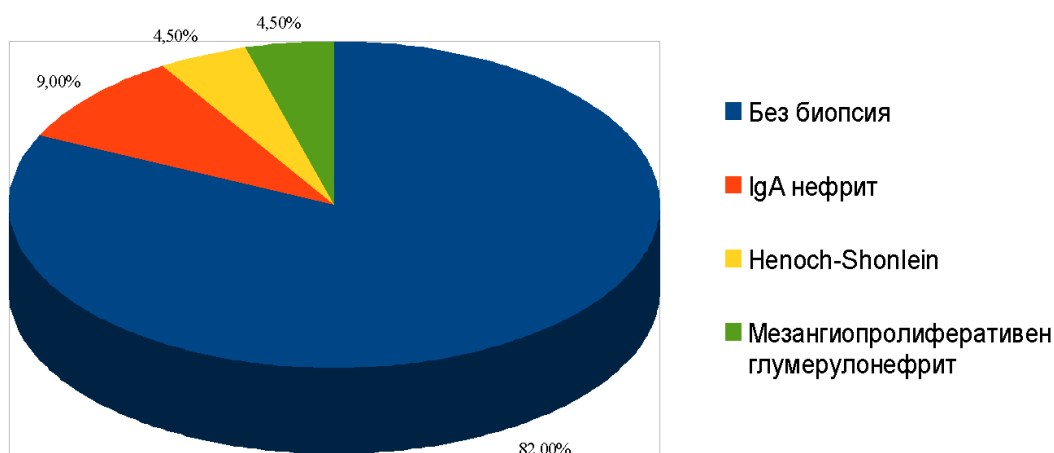
Фиг. 14: Повишени нива на AST

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



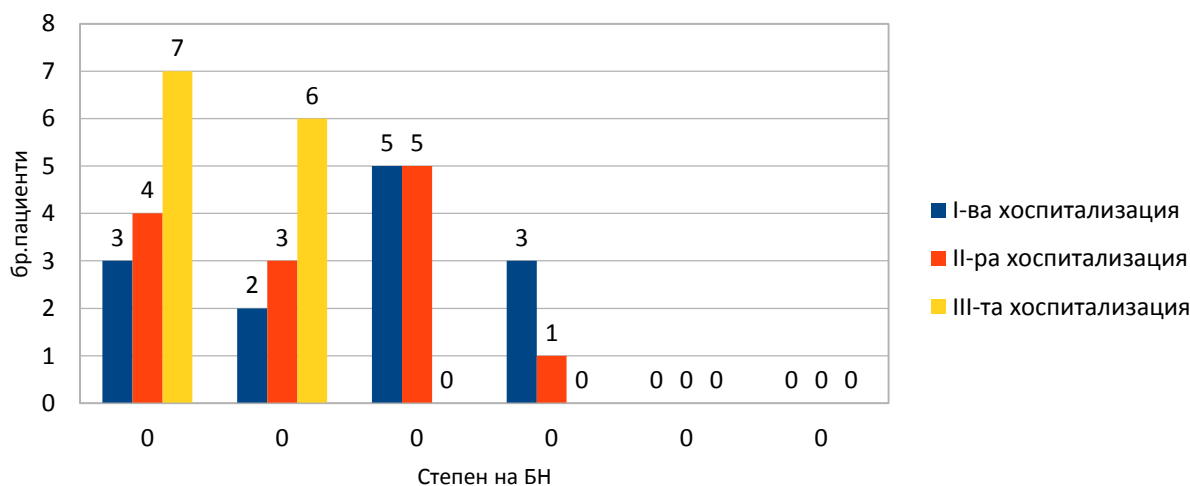
Фиг. 15: Степен бъбречна недостатъчност при пациенти с ОПСГН

При 82% от децата с остър нефрит, 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

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

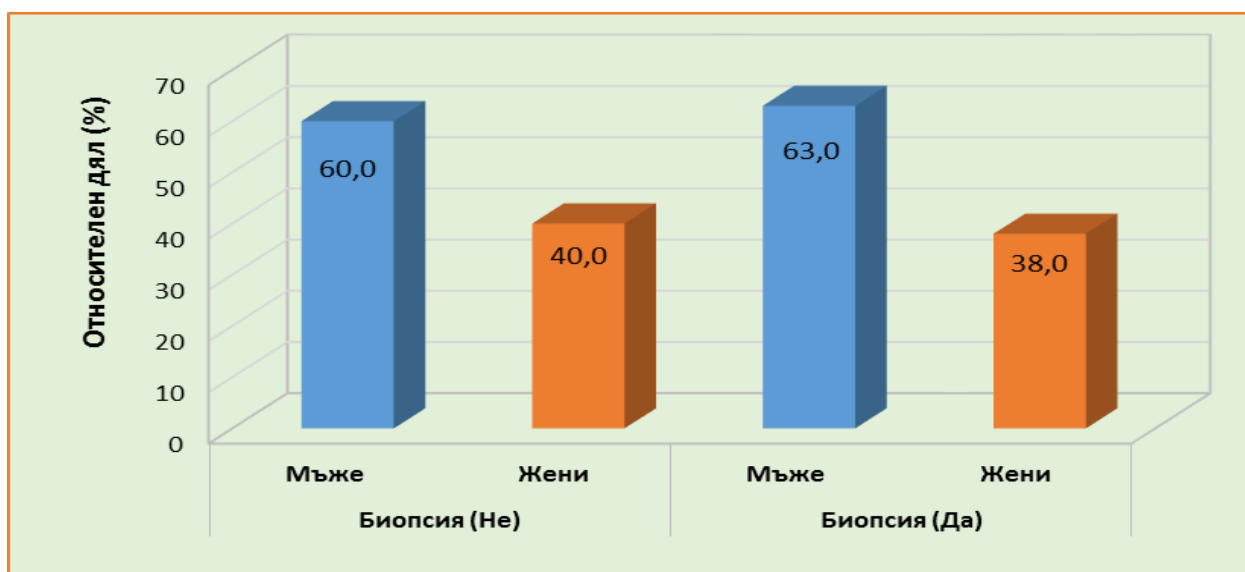


Фиг. 17: Динамика в степента на БН при изследвани 13 деца

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 нефрит, който остава 18 % и 82 % са тези, при които не е проведена бъбречна биопсия за проследявания период.

Таблица 4: Връзка между половата предилекция и наличието или не на бъбречна биопсия при деца с ОНС

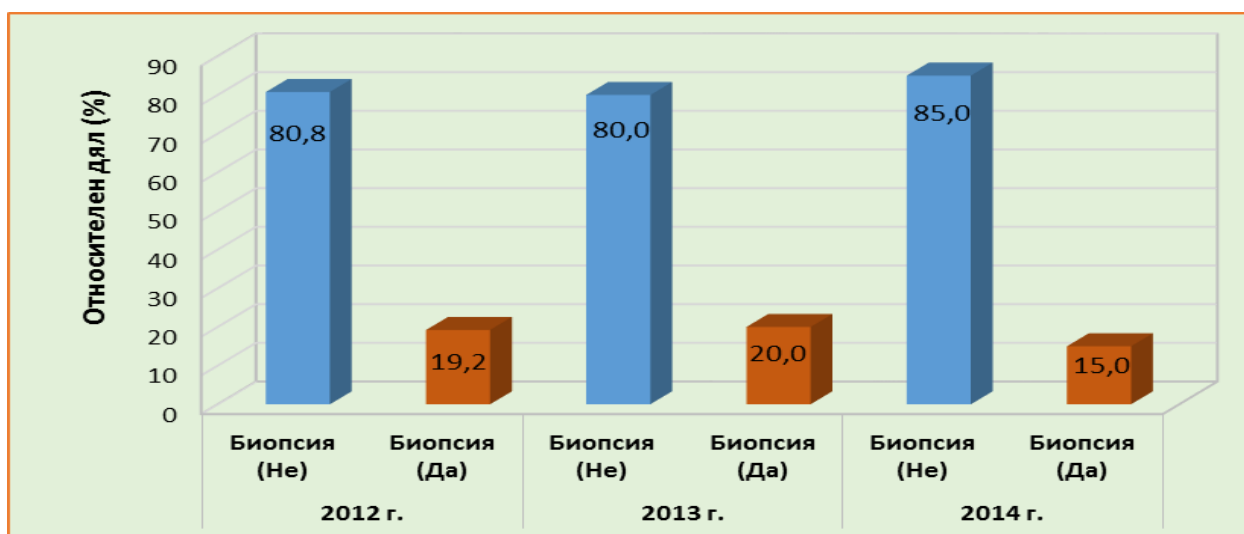
Биопсия	Пол	N	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Не	Мъже	45	8,51	4,84	0,90	17,00
	Жени	30	7,54	4,77	2,00	17,00
	Общо	75	8,12	4,80	0,90	17,00
Да	Мъже	10	12,00	4,59	5,00	17,00
	Жени	6	8,33	4,41	4,00	14,00
	Общо	16	10,63	4,75	4,00	17,00
Общо		91	8,56	4,86	0,90	17,00



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

Таблица 5: Връзка между полова предилекция и провеждането на бъбречна биопсия за различните години

Година на приемане	Биопсия	N	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
2012	Не	21	8,96	5,34	0,90	16,00
	Да	5	9,00	4,85	4,00	15,00
	Общо	26	8,97	5,16	0,90	16,00
2013	Не	20	7,85	5,08	2,00	17,00
	Да	5	10,40	3,51	6,00	14,00
	Общо	25	8,36	4,86	2,00	17,00
2014	Не	34	7,76	4,35	2,00	17,00
	Да	6	12,17	5,78	4,00	17,00
	Общо	40	8,43	4,78	2,00	17,00

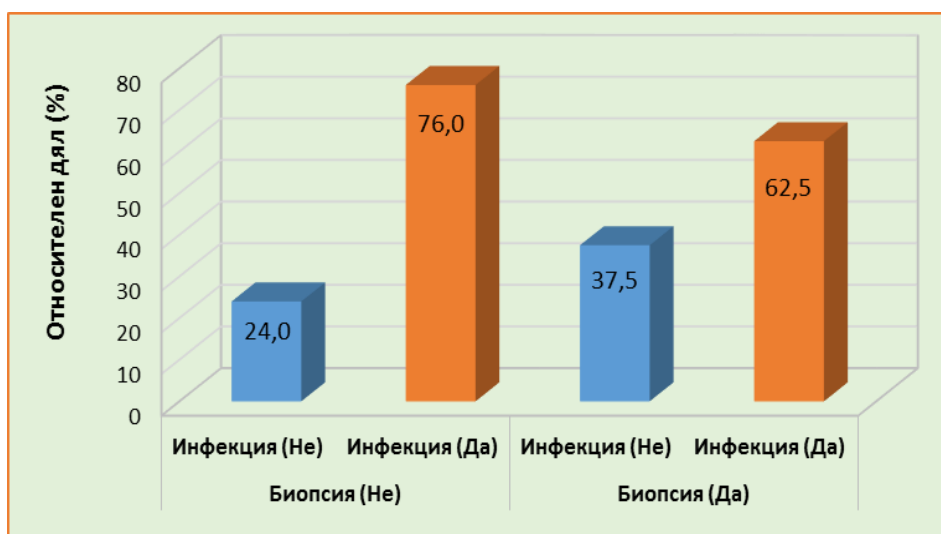


Фиг. 19: Отношение между половете и провеждането на бъбречна биопсия за различните години

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

Таблица 6: Връзка между наличието на предхождаща инфекция и провеждането на бъбречна биопсия

Инфекция		Биопсия		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	18	6	24	0,266
	%	24,0	37,5	26,4	
Да	N	57	10	67	
	%	76,0	62,5	73,6	
Общо	N	75	16	91	
	%	100	100	100	



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 7: Период от началото на заболяването до появата на симптомите

Период до поява на симптоми (в седм.)	N	%
0,0	9	9,9
0,1	3	3,3
0,2	5	5,5
0,3	2	2,2
0,5	1	1,1
1,0	11	12,1
2,0	12	13,2

3,0	2	2,2
4,0	8	8,8
Липсващ	38	41,8
Общо	91	100,0

Таблица 8: Период от началото на заболяването до хоспитализацията

Период до хоспитализация (в седм.)	N	%
0,0	7	7,7
0,1	2	2,2
0,2	3	3,3
0,3	1	1,1
1,0	9	9,9
2,0	7	7,7
3,0	4	4,4
4,0	5	5,5
8,0	1	1,1
20,0	1	1,1
52,0	1	1,1
Липсващ	50	54,9
Общо	91	100,0

Таблица 9: 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 ($p=0,021$).

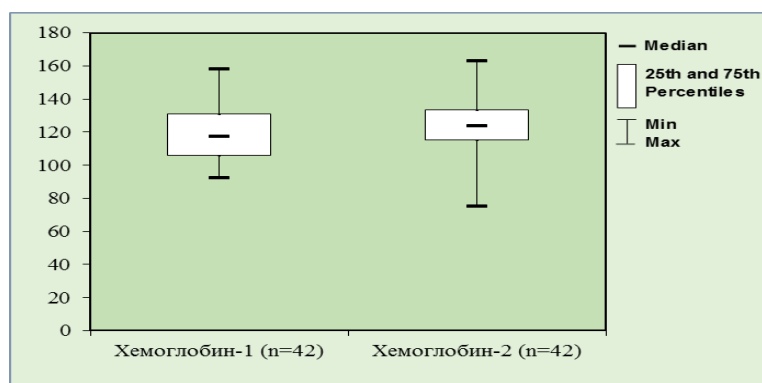
Намира се статистически значима разлика в стойностите на хемоглобина между първата и втората хоспитализация при небиопсирани пациенти ($p=0,039$). Отчитат се и по-ниски нива на хемоглобина при първата и втората хоспитализация при небиопсирани в сравнение с биопсирани деца. Не се установяват значими разлики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

Таблица 10: Динамика на нивата на хемоглобина в рамките на различните хоспитализации

Хемоглобин	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Hb1	91	121,80	15,12	122,00	92,00	170,00
Hb2	42	122,50	16,30	123,50	75,00	163,00
Hb3	7	119,14	10,51	114,00	109,00	137,00

Таблица 11: Разлики в стойностите на хемоглобина при проследяване на децата с ОНС

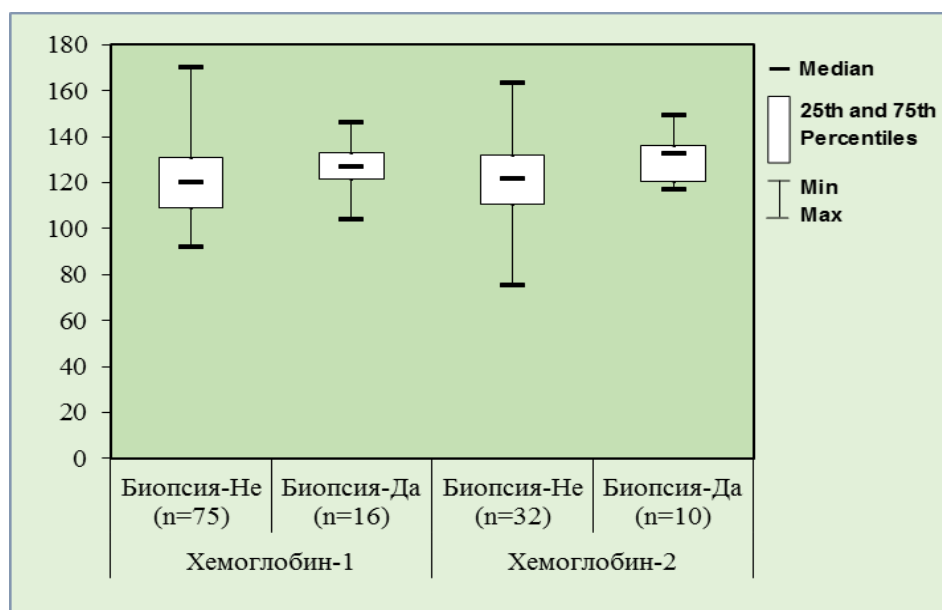
Хемоглобин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Hb1	42	118,83	16,51	117,00	92,00	158,00	0,021
Hb2	42	122,50	16,30	123,50	75,00	163,00	
Hb1	7	115,71	15,74	122,00	98,00	133,00	0,235
Hb3	7	119,14	10,51	114,00	109,00	137,00	
Hb2	7	114,14	13,50	116,00	96,00	134,00	0,2
Hb3	7	119,14	10,51	114,00	109,00	137,00	



Фиг. 21: Нива на хемоглобина при първа и втора хоспитализация при деца с ОНС

Таблица 12: Разлики в нивата на хемоглобина при биопсирани и небиопсирани деца при всяка една хоспитализация

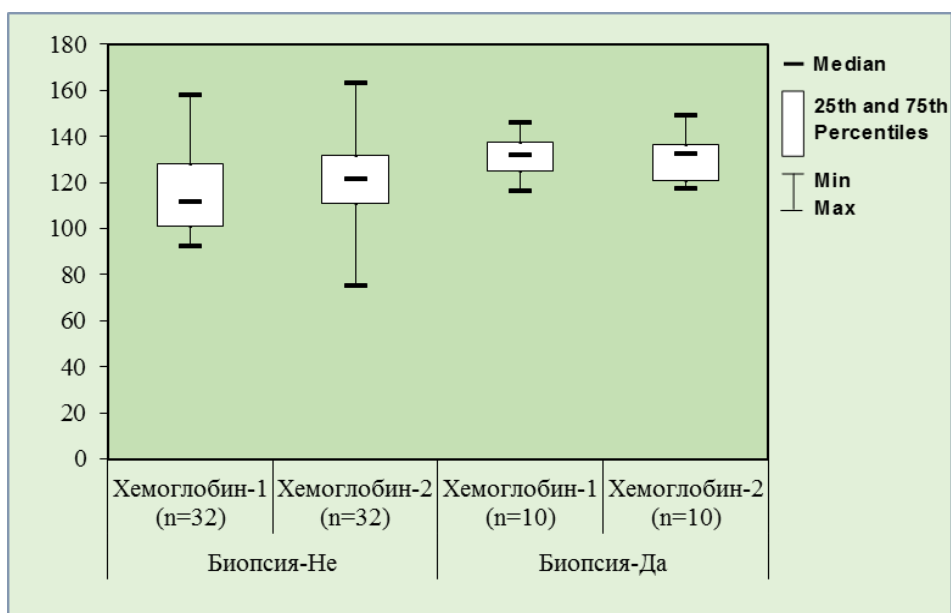
Хемоглобин	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Hb1	Не	75	120,61	15,76	120,00	92,00	170,00	0,039
Hb1	Да	16	127,38	10,24	127,00	104,00	146,00	
Hb2	Не	32	120,00	17,15	121,50	75,00	163,00	0,046
Hb2	Да	10	130,50	10,19	132,50	117,00	149,00	
Hb3	Не	5	113,80	5,54	113,00	109,00	123,00	n/a
Hb3	Да	2	132,50	6,36	132,50	128,00	137,00	



Фиг. 22: Сравнение между стойностите на хемоглобина при биопсирани/небиопсирани деца при първите две хоспитализации

Таблица 13: Разлики в нивата на хемоглобина между биопсирани и небиопсирани деца в рамките на първите две хоспитализации

Биопсия	Хемоглобин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Не	Hb1	32	114,84	16,40	111,50	92,00	158,00	0,007
	Hb2	32	120,00	17,15	121,50	75,00	163,00	
Да	Hb1	10	131,60	8,85	132,00	116,00	146,00	0,878
	Hb2	10	130,50	10,19	132,50	117,00	149,00	



Фиг. 23: Динамика на хемоглобина и наличието или не на бъбречна биопсия При

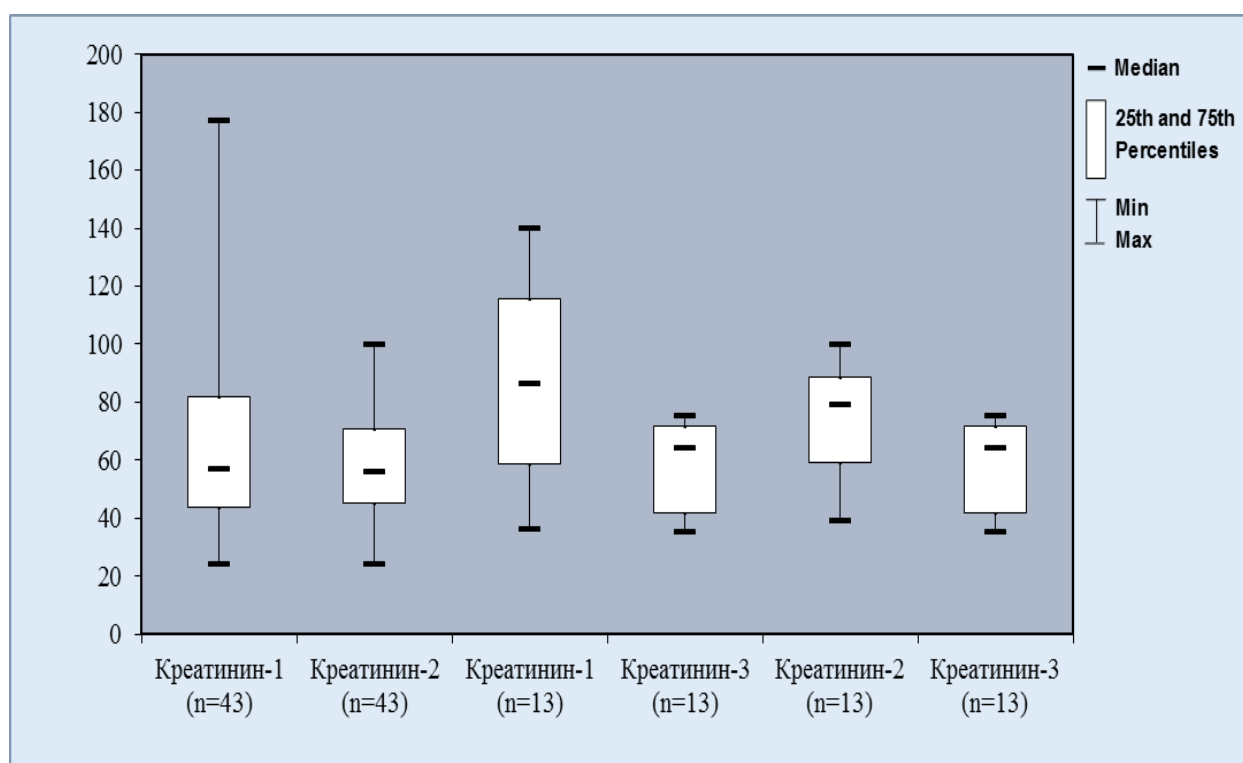
проследяване на креатинина в динамика за общата популация се установяват значими разлики в стойностите му между първата и третата ($p=0,06$) и втората и третата хоспитализации. Статистически значими разлики има и при проследяване на креатинина за същите хоспитализации при небиопсирани болни.

Таблица 14: Проследяване стойностите на креатинина за общата популация

Креатинин	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Креатинин-1	90	55,65	28,78	51,00	3,50	177,00
Креатинин-2	44	57,99	18,88	55,00	24,00	99,50
Креатинин-3	13	57,69	14,91	64,00	35,00	75,00

Таблица 15: Разлики в нивата на креатинина при различните хоспитализации

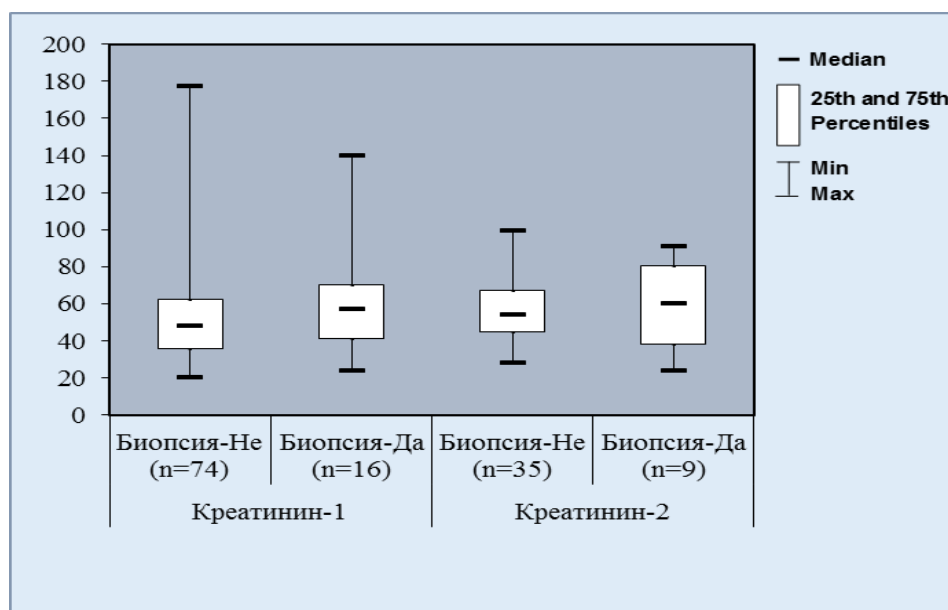
Креатинин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатинин-1	43	66,80	33,73	57,00	24,00	177,00	0,121
Креатинин-2	43	58,45	18,85	56,00	24,00	99,50	
Креатинин-1	13	86,48	31,29	86,00	36,00	140,00	0,006
Креатинин-3	13	57,69	14,91	64,00	35,00	75,00	
Креатинин-2	13	74,81	17,91	79,00	39,00	99,50	0,006
Креатинин-3	13	57,69	14,91	64,00	35,00	75,00	



Фиг. 24: Динамика на бъбречната функция, измерена чрез стойностите на креатинина

Таблица 16: Връзка между проследяването на стойностите на креатинина и наличието на бъбречна биопсия

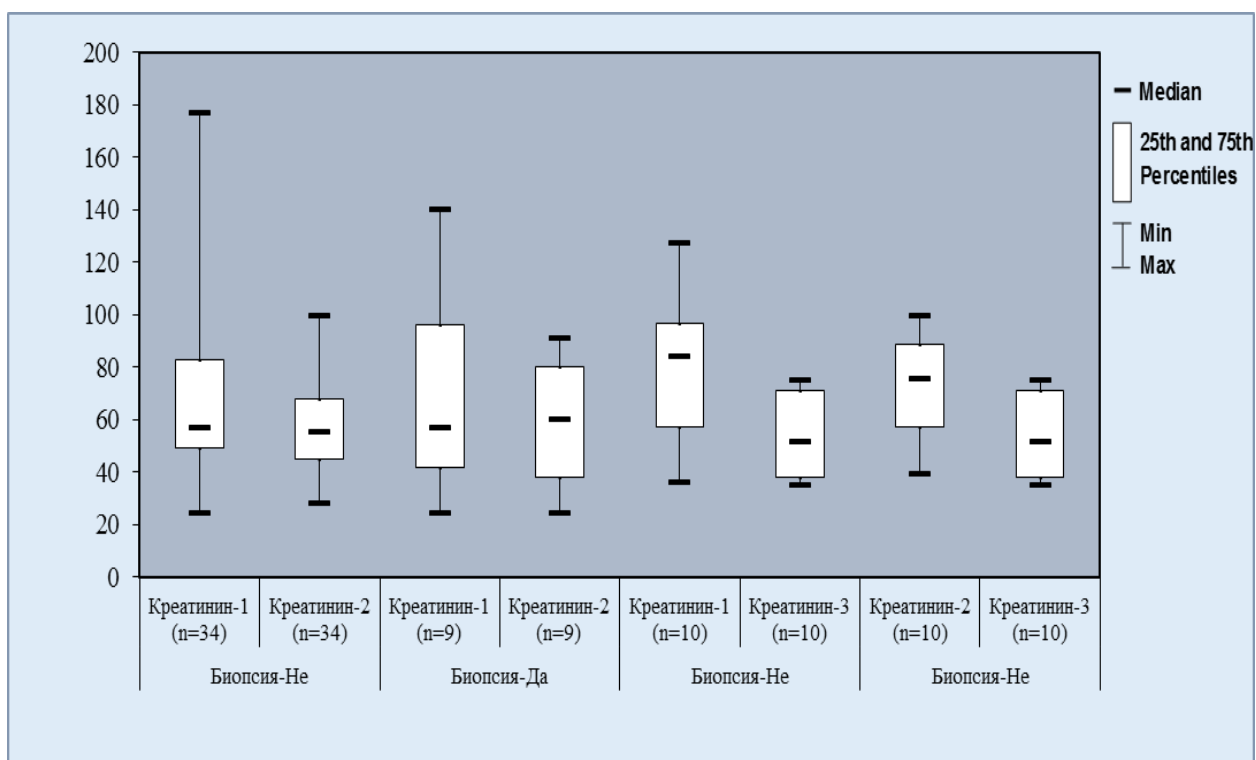
Креатинин	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатинин-1	Не	74	54,19	28,07	48,00	3,50	177,00	0,282
	Да	16	62,38	31,97	57,00	24,00	140,00	
Креатинин-2	Не	35	57,70	18,00	54,00	28,00	99,50	0,782
	Да	9	59,11	23,18	60,00	24,00	91,00	
Креатинин-3	Не	10	54,30	15,38	51,50	35,00	75,00	n/a
	Да	3	69,00	4,58	70,00	64,00	73,00	



Фиг. 25: Отношение креатинин-провеждане на бъбречна биопсия

Таблица 17: Връка между динамиката на стойностите на креатинина и провеждане на бъбречна биопсия

Биопсия	Креатинин	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Не	Креатинин-1	34	66,30	33,03	57,00	24,00	177,00	0,224
	Креатинин-2	34	58,28	17,94	55,00	28,00	99,50	
Да	Креатинин-1	9	68,67	38,32	57,00	24,00	140,00	0,677
	Креатинин-2	9	59,11	23,18	60,00	24,00	91,00	
Не	Креатинин-1	10	79,53	27,41	84,00	36,00	127,00	0,022
	Креатинин-3	10	54,30	15,38	51,50	35,00	75,00	
Да	Креатинин-1	3	109,67	38,03	122,00	67,00	140,00	n/a
	Креатинин-3	3	69,00	4,58	70,00	64,00	73,00	
Не	Креатинин-2	10	73,05	19,56	75,50	39,00	99,50	0,022
	Креатинин-3	10	54,30	15,38	51,50	35,00	75,00	
Да	Креатинин-2	3	80,67	11,68	83,00	68,00	91,00	n/a
	Креатинин-3	3	69,00	4,58	70,00	64,00	73,00	



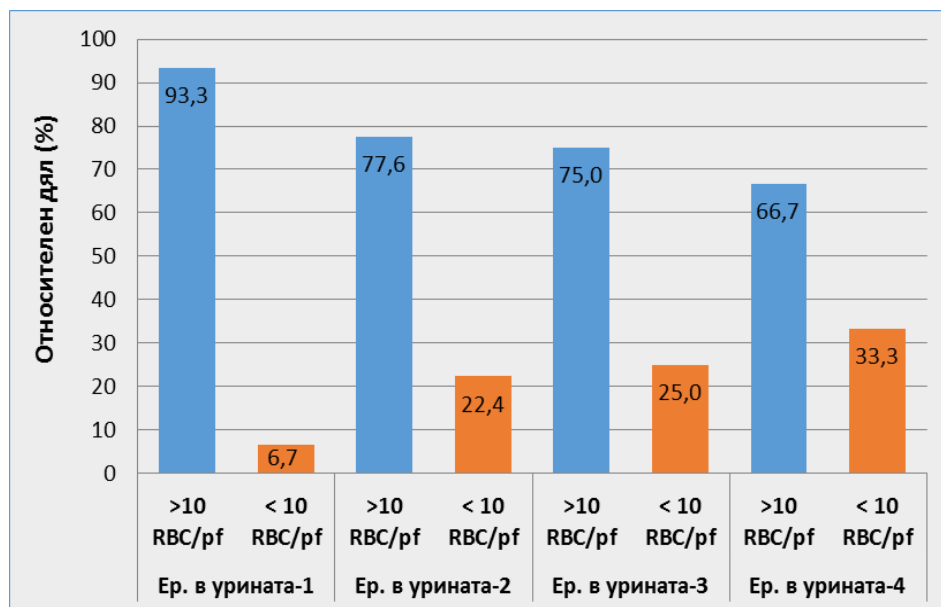
Фиг. 26: Корелация креатинин-бъбречна биопсия

При проследяване на еритроцитурията се установява статистически значима разлика между първата и втората хоспитализация на децата с остър нефрит ($p < 0,01$) 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 небиопсирани деца в рамките на различните хоспитализации.

Таблица 18: Проследяване на еритроцитурията

Ер. В урината	Ер. В урината-1		Ер. В урината-2		Ер. В урината-3		Ер. В урината-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
>10 RBC/pf	84	92,3	45	49,5	21	23,1	8	8,8
< 10 RBC/pf	6	6,6	13	14,3	7	7,7	4	4,4

Липсващи	1	1,1	33	36,3	63	69,2	79	86,8
Общо	91	100,0	91	100,0	91	100,0	91	100,0



Фиг. 27: Еритроцитурия при различните хоспитализации

Таблица 19: Сравнение на хематурията между различните хоспитализации

Сравнения		р
Ер. В урината-1	Ер. В урината-2	<0,001
Ер. В урината-1	Ер. В урината-3	n/a
Ер. В урината-1	Ер. В урината-4	n/a
Ер. В урината-2	Ер. В урината-3	0,038
Ер. В урината-2	Ер. В урината-4	n/a
Ер. В урината-3	Ер. В урината-4	0,625

Таблица 20: Връзка между проследяването на хематурията и наличието на бъбречна биопсия

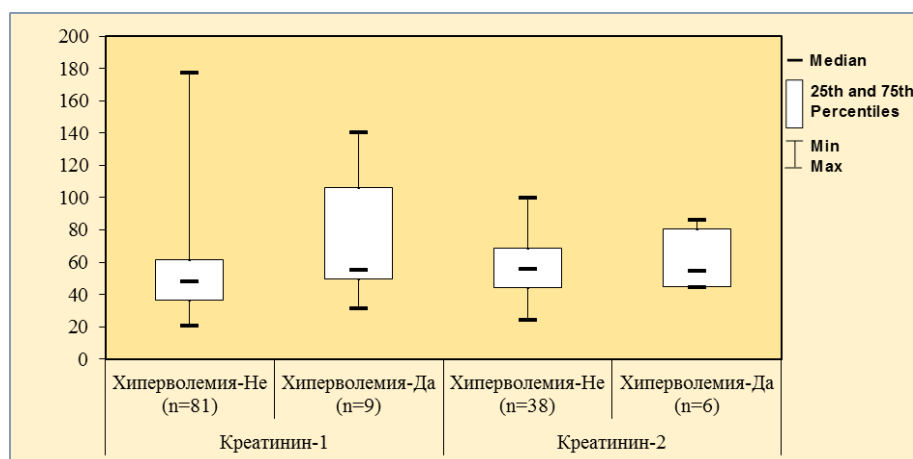
Ер. В урината		Биопсия		Общо n(%)	p
		Не n(%)	Да n(%)		
Ер. В урината-1	>10 RBC/pf	69 (93,2)	15 (93,8)	84 (93,3)	1,000
	< 10 RBC/pf	5 (6,8)	1 (6,3)	6 (6,7)	
	Общо	74 (100)	16 (100)	90 (100)	
Ер. В урината-2	>10 RBC/pf	39 (79,6)	6 (66,7)	45 (77,6)	0,404
	< 10 RBC/pf	10 (20,4)	3 (33,3)	13 (22,4)	
	Общо	49 (100)	9 (100)	58 (100)	
Ер. В урината-3	>10 RBC/pf	19 (76)	2 (66,7)	21 (75)	1,000
	< 10 RBC/pf	6 (24)	1 (33,3)	7 (25)	
	Общо	25 (100)	3 (100)	28 (100)	
Ер. В урината-4	>10 RBC/pf	6 (66,7)	2 (66,7)	8 (66,7)	1,000
	< 10 RBC/pf	3 (33,3)	1 (33,3)	4 (33,3)	
	Общо	9 (100)	3 (100)	12 (100)	

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 СЗ 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 нефрит, изразяваща се в повишена ехогенност на бъбречния паренхим и липсата на белодробна хиперволемиа ($p = 0,025$).

Таблица 21: Корелация между нивата на креатинина и наличието на хиперволемиа при различните хоспитализации

Креатинин	Хиперволемиа	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатинин-1	Не	81	53,89	26,61	48,00	20,40	177,00	0,072
	Да	9	75,00	37,35	55,00	31,00	140,00	
Креатинин-2	Не	38	57,59	19,25	55,50	24,00	99,50	0,797
	Да	6	60,50	17,78	54,50	44,00	86,00	
Креатинин-3	Не	10	57,20	14,63	58,50	35,00	73,00	n/a
	Да	3	59,33	19,14	65,00	38,00	75,00	

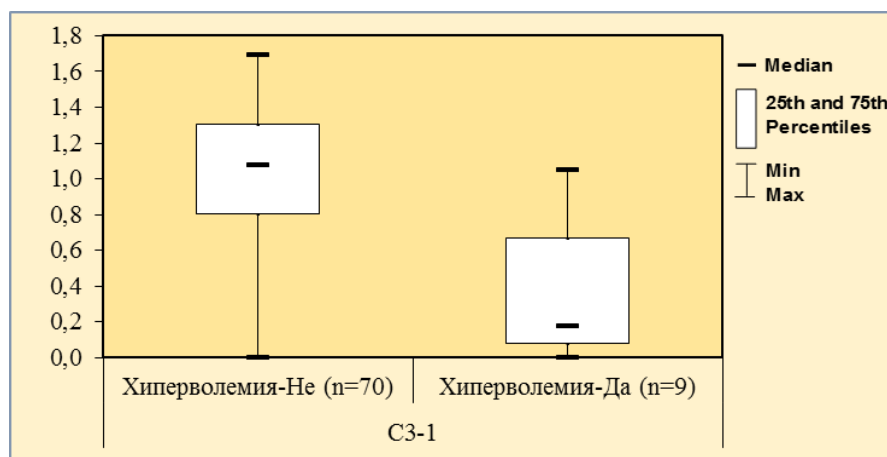


Фиг. 28: Връзка креатинин-хиперволемиа при проследяване

Таблица 22: Корелация между нивата на С3 фракцията на компонента и наличието или не на хиперволемиа в рамките на различните хоспитализации

С3	Хиперволемиа	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	Не	70	1,00	0,41	1,08	0,00	1,69	<0,001
	Да	9	0,35	0,37	0,17	0,00	1,05	

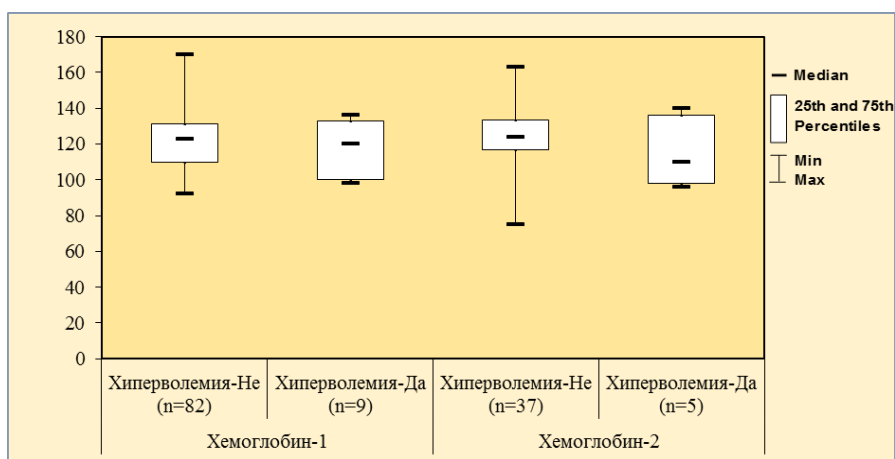
C3-2	Не	24	1,02	0,41	1,07	0,00	1,58	n/a
	Да	3	0,73	0,72	0,76	0,00	1,44	
C3-3	Не	6	1,07	0,14	1,11	0,81	1,20	n/a
	Да	2	0,54	0,56	0,54	0,14	0,93	



Фиг. 29: Връзка нива на C3-хиперволемиа при дебюта на ОНС

Таблица 23: Проследяване на връзката хемоглобин-хиперволемиа

Хемоглобин	Хиперволемиа	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Hb1	Не	82	122,20	15,14	122,50	92,00	170,00	0,590
Hb1	Да	9	118,22	15,31	120,00	98,00	136,00	
Hb2	Не	37	123,43	15,90	124,00	75,00	163,00	0,403
Hb2	Да	5	115,60	19,51	110,00	96,00	140,00	
Hb3	Не	4	125,50	9,61	125,50	114,00	137,00	n/a
Hb3	Да	3	110,67	2,08	110,00	109,00	113,00	



Фиг. 30: Отношение нива на хемоглобин-хиперволемиа

Таблица 24: Връзка между наличието на хиперволемиа и наличие на хиперехогенност на бъбречния паренхим и проминиращи пирамиди при УЗ изследване

Ултразвукова находка		Хиперволемиа		Общо n(%)	p
		Не n(%)	Да n(%)		
Ултразвукова находка-1	Не	31 (38,3)	0 (0,0)	31 (34,4)	0,025
	Да	50 (61,7)	9 (100)	59 (65,6)	
	Общо	81 (100)	9 (100)	90 (100)	
Ултразвукова находка-2	Не	15 (51,7)	2 (40,0)	17 (50,0)	1,000
	Да	14 (48,3)	3 (60,0)	17 (50,0)	
	Общо	29 (100)	5 (100)	34 (100)	



Фиг. 31: Сравнение между наличието на хиперволемия и горепосочената УЗ находка в динамика

С3 и С4 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 2 деца с поставена диагноза лупус еритематозус.

AntiDs-DNA изследвана при 4 деца, като при 2 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.

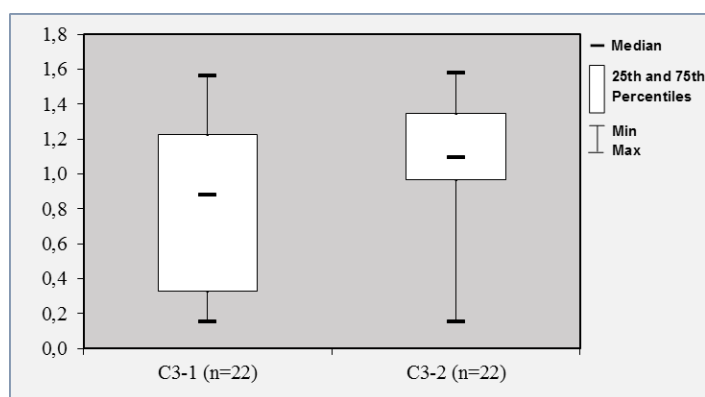
Капиляроскопия е проведена при 1 дете и е нормална. Установява се статистически значима разлика с повишаване на C3 фракцията на комплемента при проследяване на децата с остър нефритен синдром при първата и втората хоспитализация ($p=0,013$).

Таблица 25: Динамика на C3-фракцията на комплемента

C3	N	Mean	SD	Median	Min	Max
C3-1	79	0,93	0,45	1,05	0,00	1,69
C3-2	27	0,99	0,44	1,06	0,00	1,58
C3-3	8	0,94	0,35	1,06	0,14	1,20

Таблица 26: Сравнение на C-3 фракцията на комплемента при първата и втората хоспитализация

C3	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
C3-1	22	0,81	0,47	0,88	0,15	1,56	0,013
C3-2	22	1,07	0,37	1,10	0,15	1,58	

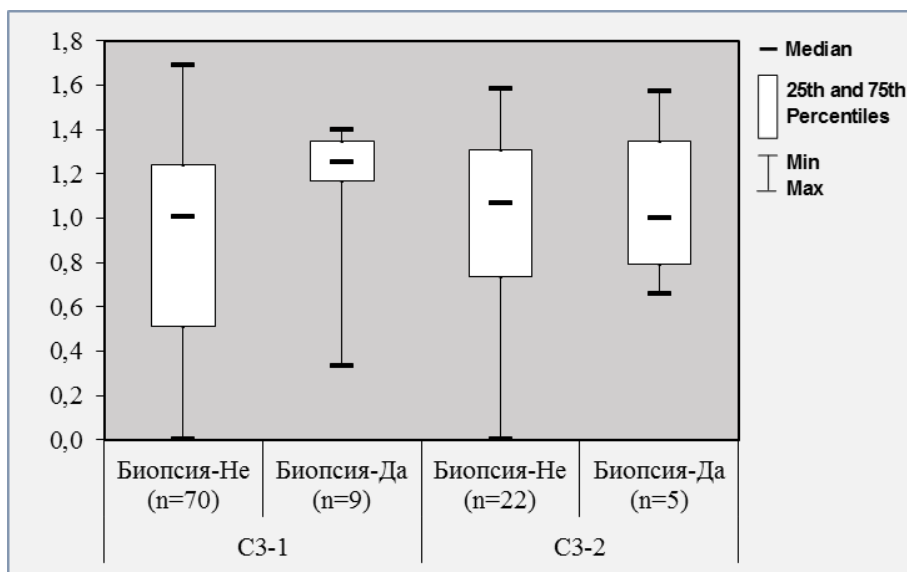


Фиг. 32: Проследяване на C3-фракцията при първите две хоспитализации при всички деца с ОНС

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.

Таблица 27: Корелация между нивата на С3 и провеждането на бъбречна биопсия при различните хоспитализации

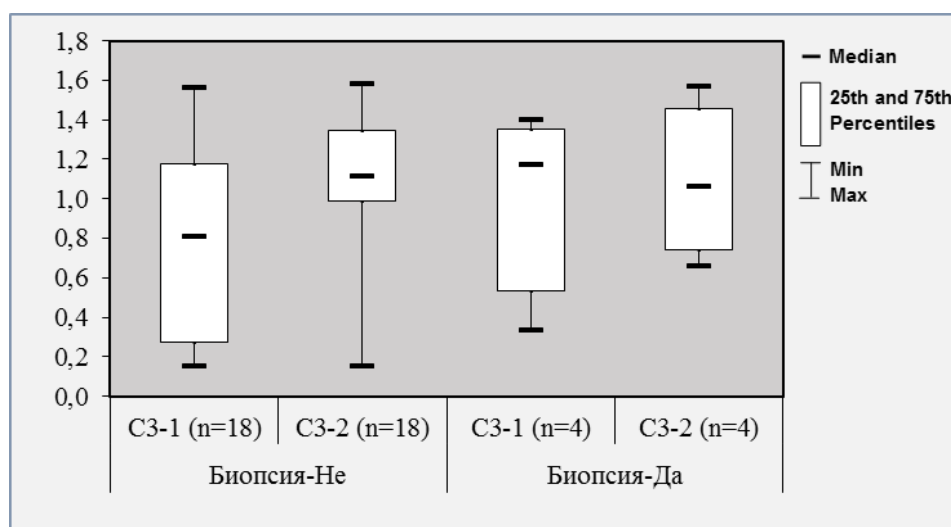
С3	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	Не	70	0,90	0,46	1,01	0,00	1,69	0,027
	Да	9	1,17	0,33	1,25	0,33	1,40	
С3-2	Не	22	0,97	0,47	1,07	0,00	1,58	0,803
	Да	5	1,05	0,33	1,00	0,66	1,57	
С3-3	Не	7	0,92	0,37	1,08	0,14	1,20	n/a
	Да	1	1,04		1,04	1,04	1,04	



Фиг. 33: Връзка между нивата на С3 и наличието на бъбречна биопсия в динамика

Таблица 28: Разлики в нивата на C3 в зависимост от провеждането или не на бъбречна биопсия при поредни хоспитализации

Биопсия	C3	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Не	C3-1	18	0,77	0,47	0,81	0,15	1,56	0,026
	C3-2	18	1,07	0,38	1,11	0,15	1,58	
Да	C3-1	4	1,02	0,47	1,17	0,33	1,40	n/a
	C3-2	4	1,09	0,38	1,06	0,66	1,57	

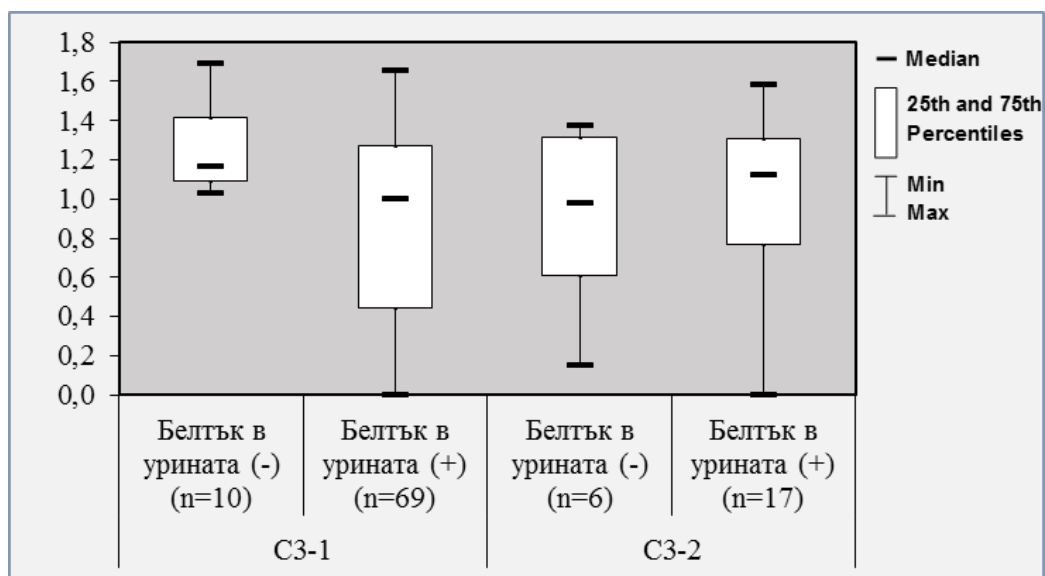


Фиг. 34: Връзка стойности на C3-бъбречна биопсия

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

Таблица 29: Корелация- наличие на протеинурия-нива на С3 фракция на комплемента

С3	Белтък в урината	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	Негативен	10	1,25	0,21	1,17	1,03	1,69	0,019
	Позитивен	69	0,88	0,46	1,00	0,00	1,65	
С3-2	Негативен	6	0,92	0,44	0,98	0,15	1,37	0,575
	Позитивен	17	1,01	0,46	1,12	0,00	1,58	
С3-3	Негативен	4	0,83	0,49	0,99	0,14	1,20	n/a
	Позитивен	2	0,99	0,08	0,99	0,93	1,04	

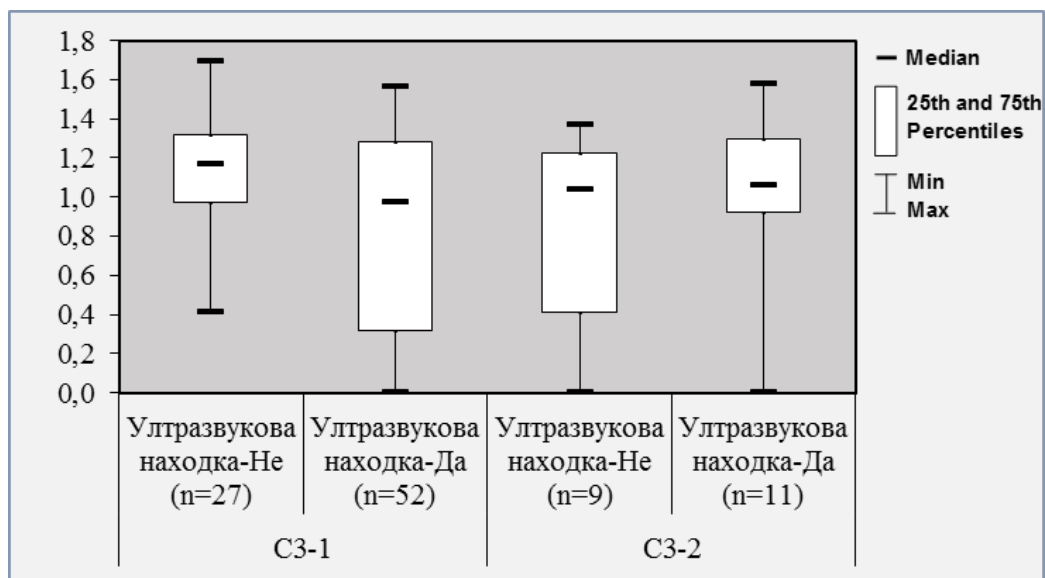


Фиг. 35: Зависимост между наличието на протеинурия и нивта на С3 фракцията на комплемента

Съществува значима корелация между ниските нива на С3 фракцията на комплемента в началото на заболяването и наличието на хиперехогенност на бъбречния паренхим при УЗ изследване ($p < 0,001$).

Таблица 30: Връзка между стойностите на С3 и ултразвуковата находка на бъбреците

С3	Ултразвукова находка	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	Не	27	1,13	0,27	1,17	0,41	1,69	0,001
	Да	52	0,82	0,49	0,97	0,00	1,56	
С3-2	Не	9	0,84	0,49	1,04	0,00	1,37	0,595
	Да	11	1,02	0,42	1,06	0,00	1,58	

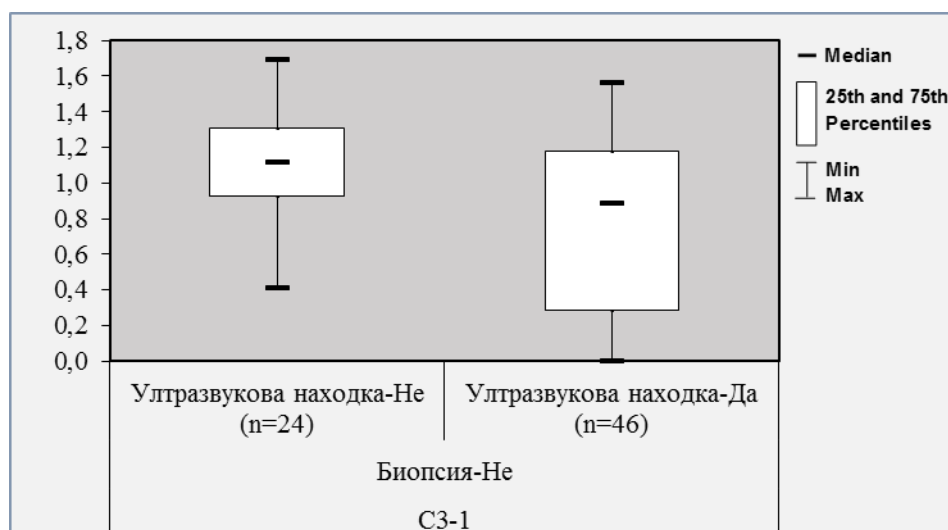


Фиг. 36: Проследяване на зависимостта между УЗ изменения на отделителната система и С3 фракцията на комплемента

Установява се корелация между наличието на УЗ находка (хиперехогенност на бъбречния паренхим) и ниската фракция на С3 на комплемента при небиопсираните деца с остър нефрит в дебюта на заболяването ($p=0,004$).

Таблица 31: Отношение между: С3 фракция на комплемента, наличие на бъбречна биопсия и хиперехогенност на бъбречния паренхим при УЗ изследване

С3	Биопсия	Ултразвукова находка	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	Не	Не	24	1,11	0,28	1,12	0,41	1,69	0,004
		Да	46	0,78	0,49	0,88	0,00	1,56	
	Да	Не	3	1,28	0,10	1,25	1,20	1,40	n/a
		Да	6	1,12	0,40	1,28	0,33	1,36	



Фиг. 37: Корелация- биопсия-УЗ на бъбрецитея

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

Таблица 32: Зависимост нива на С3- до поява на симптомите или до хоспитализацията

С3		Период до поява на симптоми (в седм.)	Период до хоспитализация (в седм.)
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 33: Процентно отношение между децата с ниски С3 и С4, ниска С3 и нормална С4 и нормални С3 и С4 фракции на комплемента

С4		С3		
		Ниско	Норма	Общо
Ниско	N	27	42	69
	% С4	39,13	60,87	100,00
	% С3	100,00	95,45	97,18
Норма	N	0	2	2
	% С4	0,00	100,00	100,00
	% С3	0,00	4,55	2,82
Общо	N	27	44	71
	% С4	38,03	61,97	100,00
	% С3	100,00	100,00	100,00

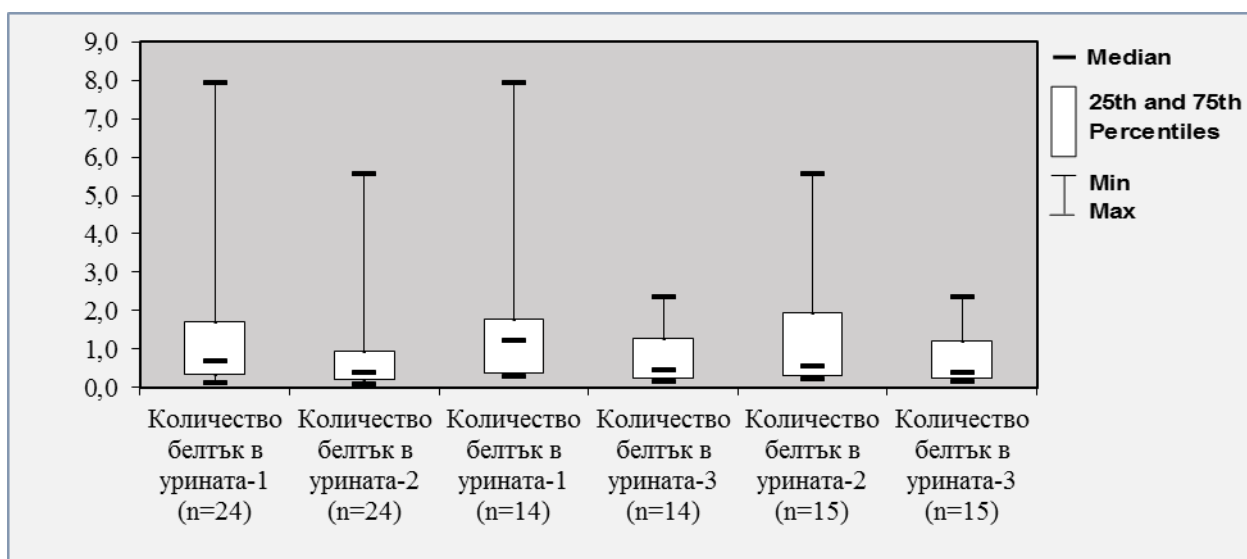
Проследяването на количеството на протеинурията (g/l) показва значимо намаляване между първата и третата и втората и третата хоспитализация на децата с нефритен синдром (съответно $p=0,035$ и $p=0,033$).

Таблица 34: Динамика на протеинурията

Количество белтък в урината	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Количество белтък в урината-1	65	0,88	1,21	0,47	0,07	7,93
Количество белтък в урината-2	32	0,74	1,26	0,29	0,00	5,57
Количество белтък в урината-3	15	0,68	0,67	0,38	0,12	2,36
Количество белтък в урината-4	3	0,31	0,07	0,27	0,27	0,39

Таблица 35: Сравнение на протеинурията при различните хоспитализации

Количество белтък в урината	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Количество белтък в урината-1	24	1,22	1,59	0,67	0,10	7,93	0,067
Количество белтък в урината-2	24	0,95	1,41	0,38	0,06	5,57	
Количество белтък в урината-1	14	1,56	1,96	1,20	0,27	7,93	0,035
Количество белтък в урината-3	14	0,72	0,68	0,44	0,14	2,36	
Количество белтък в урината-2	15	1,35	1,66	0,55	0,20	5,57	0,033
Количество белтък в урината-3	15	0,68	0,67	0,38	0,12	2,36	

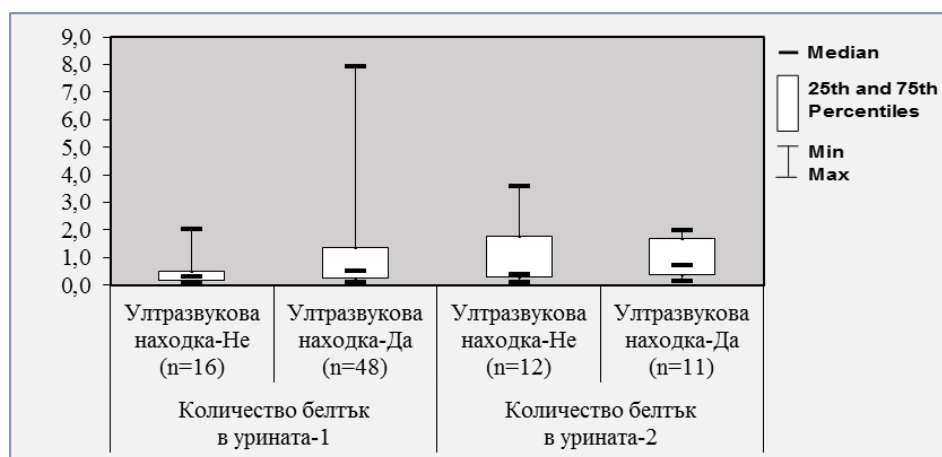


Фиг. 38: Сравнителна характеристика на протеинурията

Съществува положителна корелация между наличието на протеинурия и ултразвуковата находка при дебюта на заболяването ($p=0,040$). Такава корелация не се установява при проследяване на пациентите.

Таблица 36: Корелация протеинурия-хиперехогенност на бъбречния паренхим

Количество белтък в урината	Ултразвукова находка	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P
Количество белтък в урината-1	Не	16	0,46	0,49	0,31	0,07	2,00	0,040
	Да	48	1,01	1,35	0,52	0,10	7,93	
Количество белтък в урината-2	Не	12	0,92	1,07	0,37	0,10	3,59	0,061
	Да	11	0,98	0,66	0,70	0,15	1,98	



Фиг. 39: Проследяване на връзката между наличието на протеинурия и УЗ находка при деца с ОНС

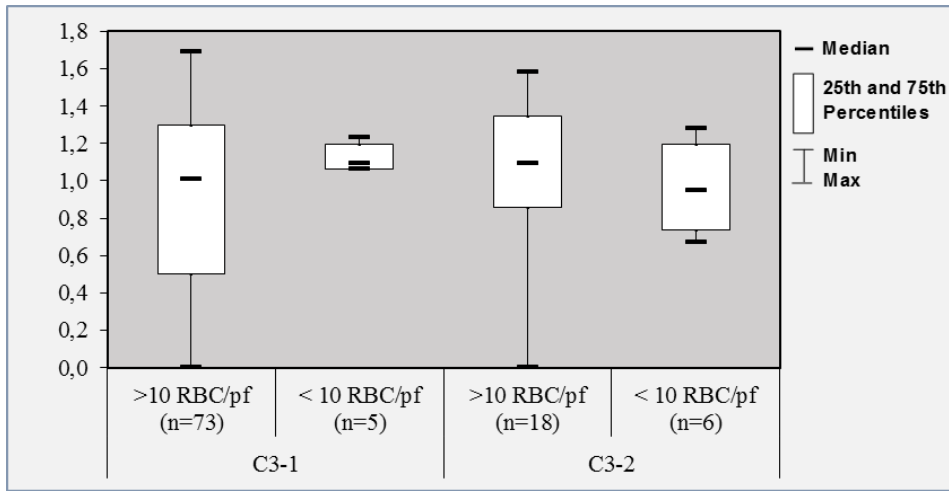
Таблица 37: Връзка между количеството белтък в урината и С3 фракцията на комплемента

Връзка между:		r	p	n
С3-1	Количество белтък в урината-1	-0,012	0,930	56
С3-2	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 $p=0,386$).

Таблица 38: Корелация между хематурията и С3 фракцията на комплемента

С3	Ер. В урината	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
С3-1	>10 RBC/pf	73	0,91	0,47	1,01	0,00	1,69	0,450
	< 10 RBC/pf	5	1,12	0,07	1,09	1,06	1,23	
С3-2	>10 RBC/pf	18	1,00	0,49	1,10	0,00	1,58	0,386
	< 10 RBC/pf	6	0,96	0,24	0,95	0,67	1,28	

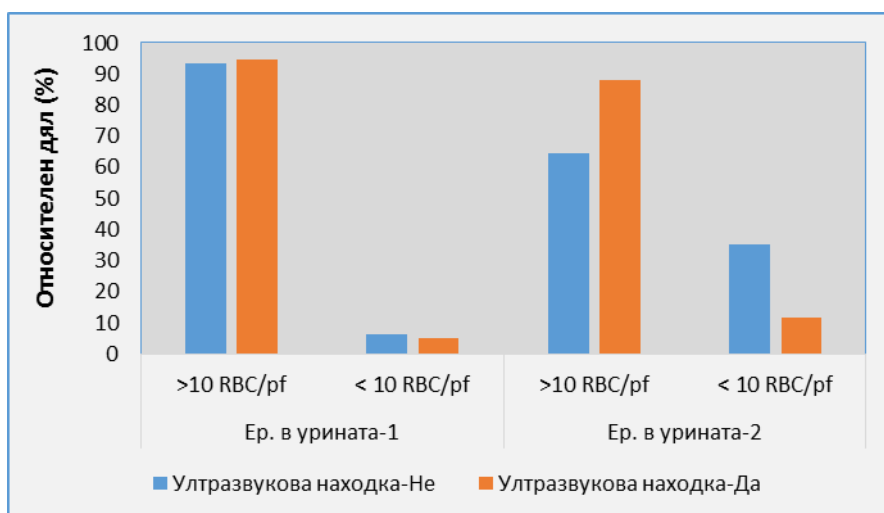


Фиг. 40: Връзка между наличието или не на хематурия и нивата на C3

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

Таблица 39: Корелация еритроцитурия-бъбречна хиперехогенност при УЗ изследване

Ер. В урината		Ултразвукова находка		Общо n(%)	p
		Не n(%)	Да n(%)		
Ер. В урината-1	>10 RBC/pf	29 (93,5)	55 (94,8)	84 (94,4)	1,000
	< 10 RBC/pf	2 (6,5)	3 (5,2)	5 (5,6)	
	Общо	31 (100)	58 (100)	89 (100)	
Ер. В урината-2	> 10 RBC/pf	11 (64,7)	15 (88,2)	26 (76,5)	0,225
	< 10 RBC/pf	6 (35,3)	2 (11,8)	8 (23,5)	
	Общо	17 (100)	17 (100)	34 (100)	



Фиг. 41: Проследяване на зависимостта между еритроцитурията и УЗ находка на отделителната система

Таблица 40: Зависимост протеинурия-УЗ находка

Белтък в урината		Ултразвукова находка		Общо n(%)	p
		Не n(%)	Да n(%)		
Белтък в урината-1	Негативен	4 (12,9)	7 (11,9)	11 (12,2)	1,000
	Позитивен	27 (87,1)	52 (88,1)	79 (87,8)	
	Общо	31 (100)	59 (100)	90 (100)	
Белтък в урината-2	Негативен	5 (29,4)	3 (18,8)	8 (24,2)	0,688
	Позитивен	12 (70,6)	13 (81,3)	25 (75,8)	
	Общо	17 (100)	16 (100)	33 (100)	



Фиг. 42: Динамика протеинурия-УЗ находка

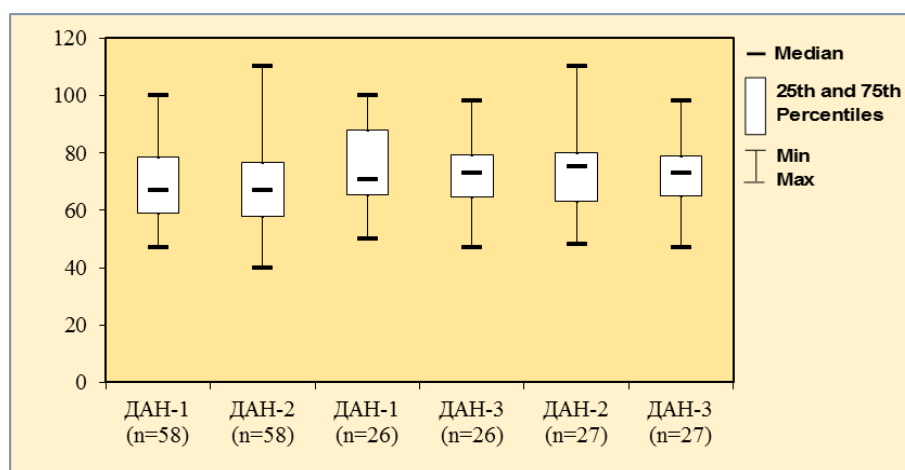
Установява се значимо понижаване на систолното артериално налягане при деца с остър нефритен синдром между първата и третата и втората и третата хоспитализации (съответно $p=0,021$ и $p=0,030$).

Таблица 41: Проследяване на артериалното налягане при деца с ОНС

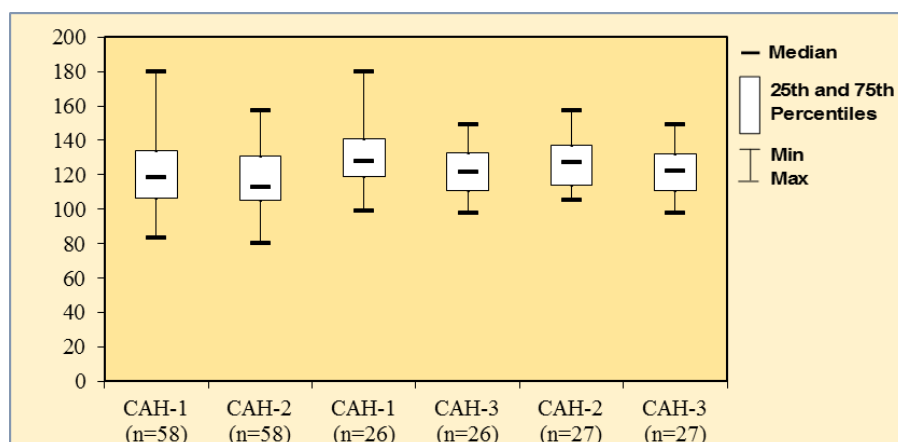
АН	N	Mean	SD	Median	Min	Max
SAP_1	87	118,85	19,51	116,00	83,00	180,00
SAP_2	59	116,63	16,79	113,00	80,00	157,00
SAP_3	27	121,81	13,64	122,00	98,00	149,00
DAP_1	87	70,26	14,44	67,00	47,00	118,00
DAP_2	59	67,49	13,24	67,00	40,00	110,00
DAP_3	27	72,52	11,36	73,00	47,00	98,00

Таблица 42: Динамика в систолното и диастолното артериално налягане (SAP и DAP)

AH	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
SAP_1	58	119,00	18,75	118,50	83,00	180,00	0,149
SAP_2	58	116,55	16,92	113,00	80,00	157,00	
SAP_1	26	129,85	17,88	127,50	99,00	180,00	0,021
SAP_3	26	121,73	13,90	121,50	98,00	149,00	
SAP_2	27	126,93	14,50	127,00	105,00	157,00	0,030
SAP_3	27	121,81	13,64	122,00	98,00	149,00	
DAP_1	58	69,83	14,01	67,00	47,00	100,00	0,197
DAP_2	58	67,50	13,35	67,00	40,00	110,00	
DAP_1	26	75,31	15,51	70,50	50,00	100,00	0,32
DAP_3	26	72,27	11,51	73,00	47,00	98,00	
DAP_2	27	72,56	14,27	75,00	48,00	110,00	0,99
DAP_3	27	72,52	11,36	73,00	47,00	98,00	



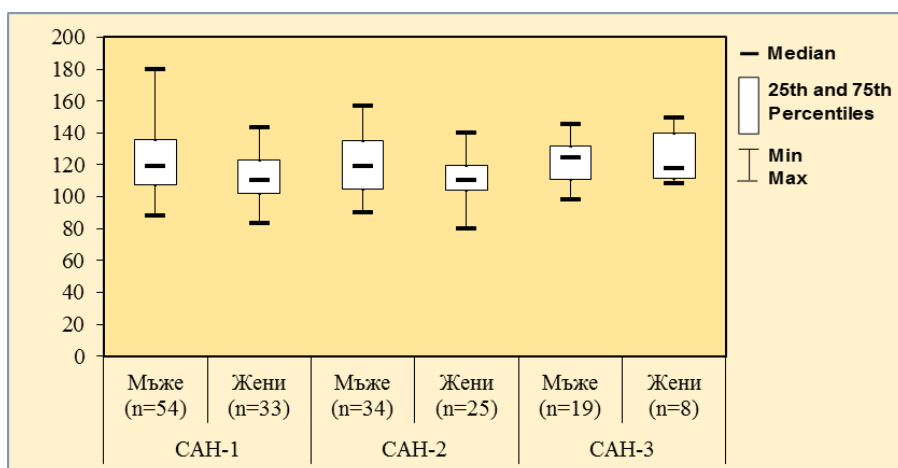
Фиг. 43: Проследяване на диастолно артериално налягане (ДАН)



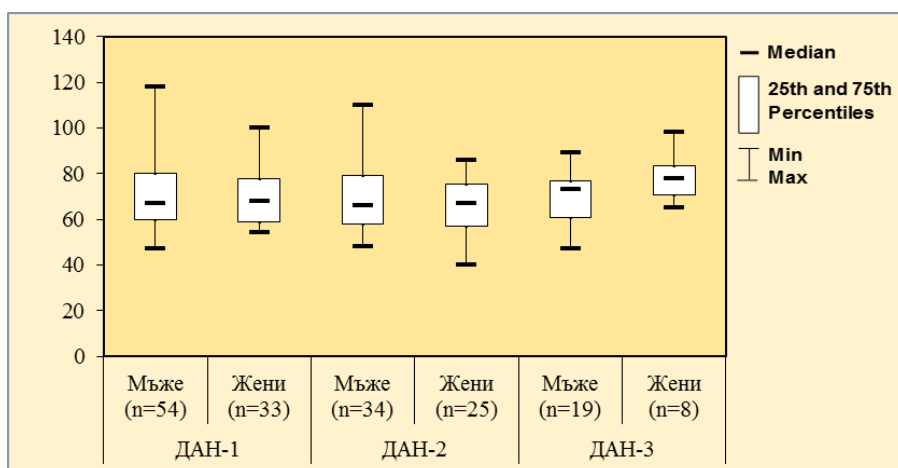
Отчитат се значимо по-високи стойности на систолното артериално налягане при момчета при дебюта на нефритния синдром в сравнения с момичета ($p=0,046$). Подобна полова предилекция не се наблюдава при проследяване на артериалното налягане (систолно и диастолно) в двата пола.

Таблица 43: Полово разпределение на деца с ОНС и зависимост от артериалното налягане

АН	Пол	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
SAP_1	Мъже	54	122,44	20,91	119,00	88,00	180,00	0,046
	Жени	33	112,97	15,54	110,00	83,00	143,00	
SAP_2	Мъже	34	120,44	18,08	119,00	90,00	157,00	0,121
	Жени	25	111,44	13,53	110,00	80,00	140,00	
SAP_3	Мъже	19	121,26	13,13	124,00	98,00	145,00	0,958
	Жени	8	123,13	15,65	117,50	108,00	149,00	
DAP_1	Мъже	54	70,80	15,99	67,00	47,00	118,00	0,979
	Жени	33	69,39	11,63	68,00	54,00	100,00	
DAP_2	Мъже	34	68,53	14,03	66,00	48,00	110,00	0,878
	Жени	25	66,08	12,22	67,00	40,00	86,00	
DAP_3	Мъже	19	70,05	11,17	73,00	47,00	89,00	0,11
	Жени	8	78,38	10,16	78,00	65,00	98,00	



Фиг. 45: САН и полова предилекция в динамика

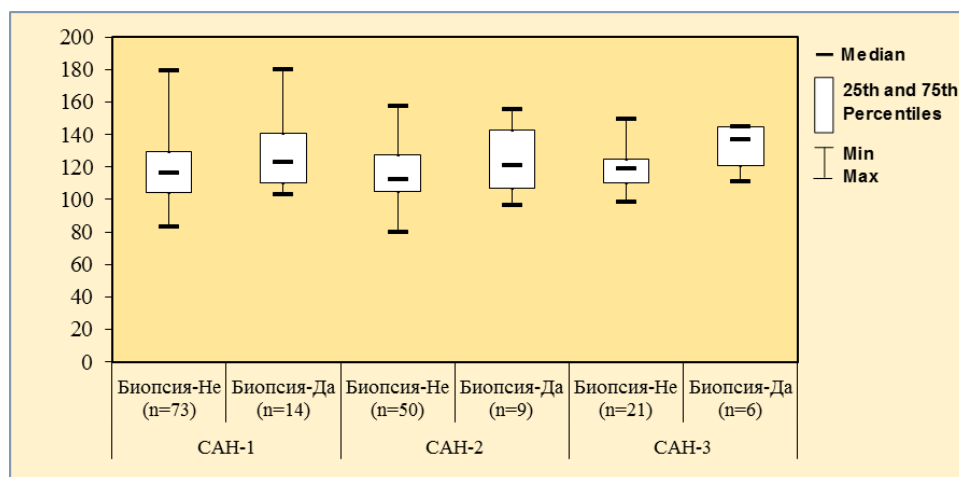


Фиг. 46: ДАН и полова предилекция

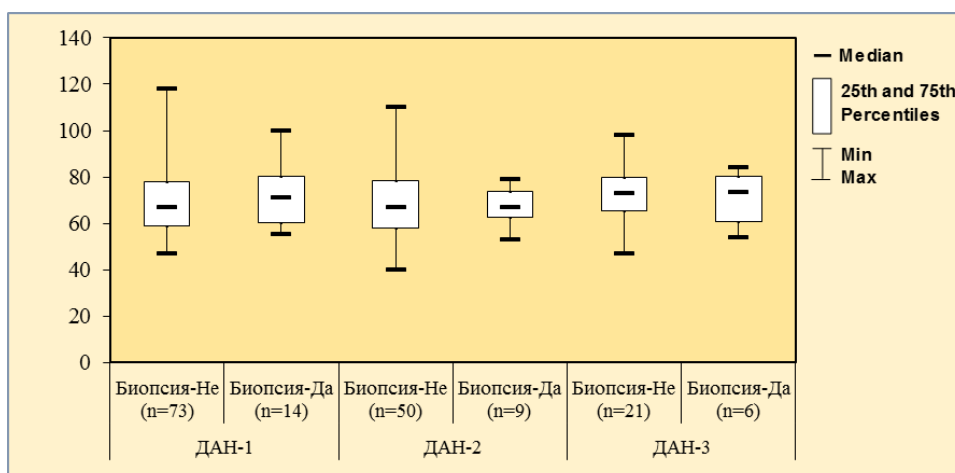
Таблица 44: Зависимост SAP, DAP и наличие на бъбречна биопсия

АН	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
SAP_1	Не	73	117,36	19,07	116,00	83,00	179,00	0,116
	Да	14	126,64	20,64	122,50	103,00	180,00	
SAP_2	Не	50	115,18	15,99	112,00	80,00	157,00	0,177
	Да	9	124,67	19,76	121,00	96,00	155,00	

SAP_3	Не	21	118,57	12,12	119,00	98,00	149,00	0,038
SAP_3	Да	6	133,17	13,44	137,00	111,00	145,00	
DAP_1	Не	73	69,93	14,80	67,00	47,00	118,00	0,412
DAP_1	Да	14	72,00	12,72	71,00	55,00	100,00	
DAP_2	Не	50	67,50	14,04	67,00	40,00	110,00	0,924
DAP_2	Да	9	67,44	7,94	67,00	53,00	79,00	
DAP_3	Не	21	72,90	11,66	73,00	47,00	98,00	0,86
DAP_3	Да	6	71,17	11,16	73,50	54,00	84,00	



Фиг. 47: Корелация САН- бъречна биопсия



Фиг. 48: Корелация ДАН- бъречна 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 ($p = 0,026$).

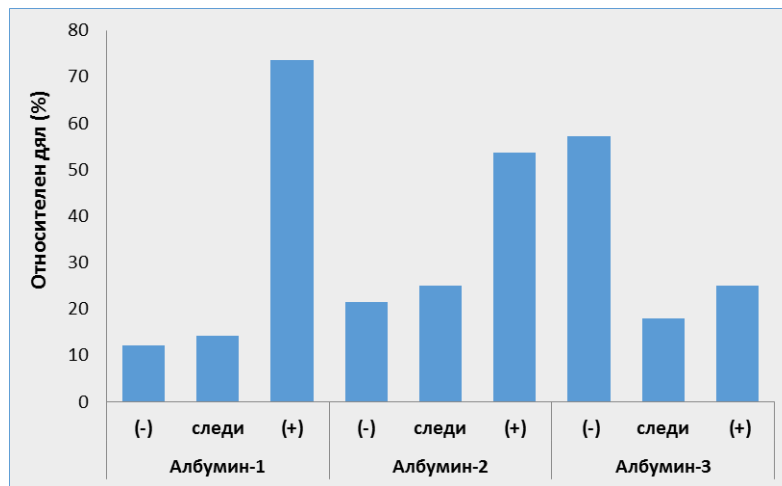
Таблица 45: Отношение SAP/DAP- хемоглобин-креатинин

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.

Таблица 46: Проследяване на албинурията

Албумин	Албумин-1		Албумин-2		Албумин-3	
	N	%	N	%	N	%
Не	11	12,1	12	21,4	16	57,1
Следи	13	14,3	14	25,0	5	17,9
Да	67	73,6	30	53,6	7	25,0
Общо	91	100,0	56	100,0	28	100,0



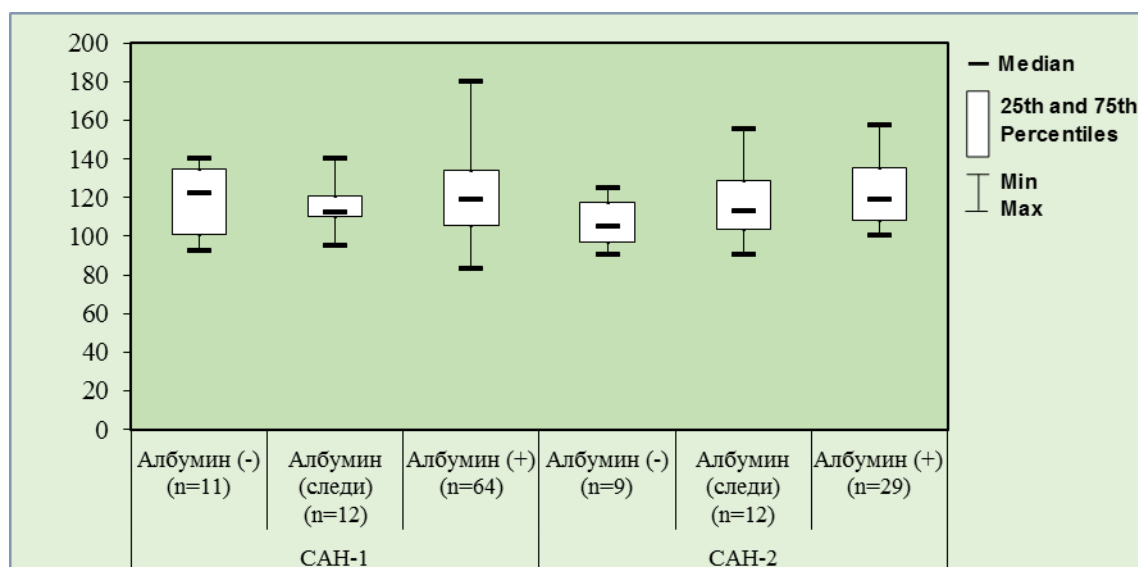
Фиг. 49: Динамика в степента на албинурия при различните хоспитализации

Установява се корелационна зависимост между високите стойности на систолното ($p=0,036$) и диастолното ($p<0,001$) артериално налягане и степента на протеинурията при проследяване на пациентите след дебюта на острия нефрит.

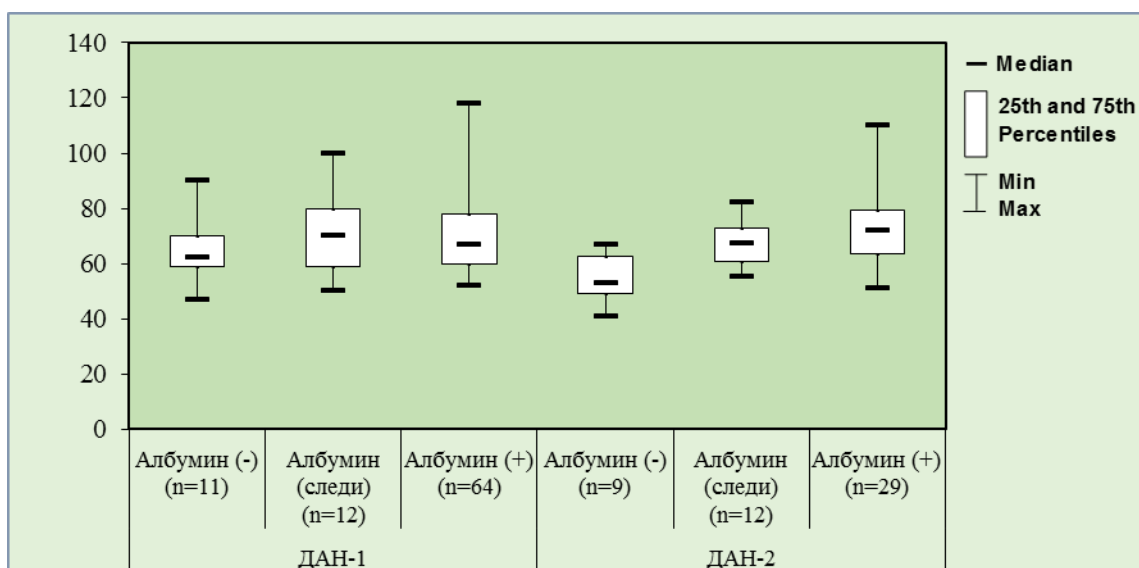
Таблица 47: Корелация САН/ДАН-протеинурия при проследяване на деца с ОНС

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. 50: САН-албуминурия в динамика



Фиг. 51: ДАН-албуминурия в динамика

Обратнопропорционално на креатинина, се установява нестатистически значимо повишаване на креатининовия клирънс при всички деца между първата и третата ($p=0,009$) и втората и третата ($p=0,011$) хоспитализации.

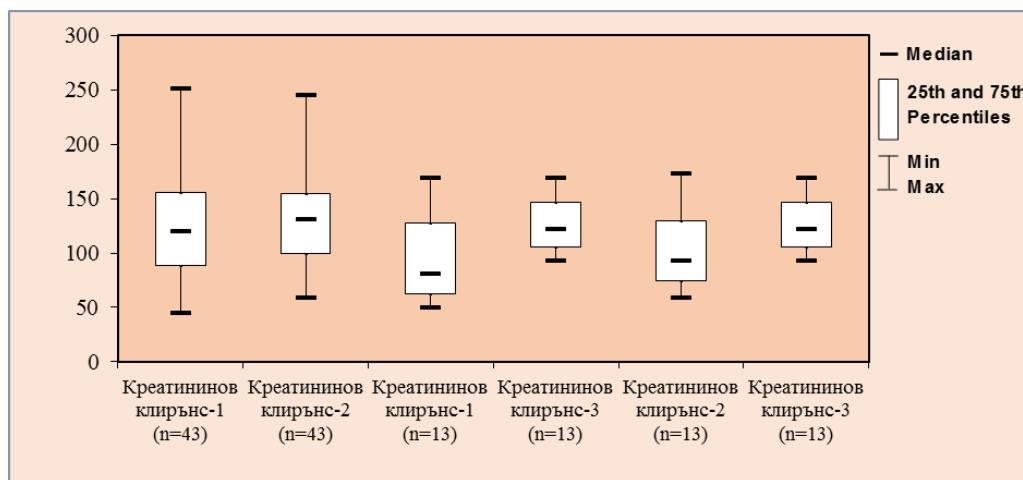
Таблица 48: Проследяване на креатининовия клирънс

Креатининов клирънс	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Креатининов клирънс-1	90	139,66	46,24	136,59	44,57	285,83
Креатининов клирънс-2	44	130,69	38,93	130,64	58,11	245,00
Креатининов клирънс-3	13	127,66	25,76	121,52	92,77	168,70

Таблица 49: Сравняване на креатининовия клирънс

Креатининов клирънс	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатининов клирънс-1	43	124,57	49,03	119,16	44,57	251,13	0,423
Креатининов клирънс-2	43	129,47	38,54	130,60	58,11	245,00	
Креатининов клирънс-1	13	93,92	41,60	80,91	49,45	168,70	0,009
Креатининов клирънс-3	13	127,66	25,76	121,52	92,77	168,70	

Креатининов клирънс-2	13	101,68	36,06	92,17	58,11	172,48	0,011
Креатининов клирънс-3	13	127,66	25,76	121,52	92,77	168,70	

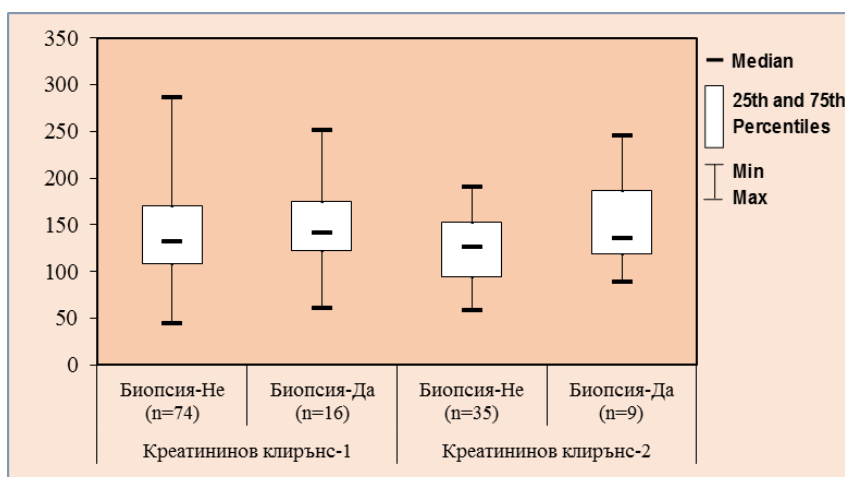


Фиг. 52: Промяна на на креатининовия клирънс при различните хоспитализации

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.

Таблица 50: Връзка между креатининовия клирънс в динамика и провеждането на бъбречна биопсия

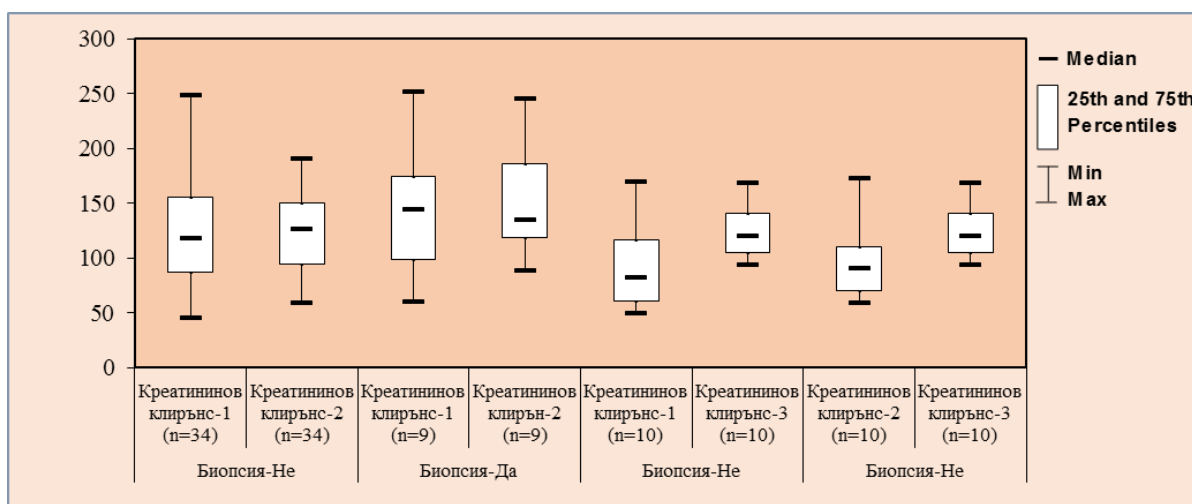
Креатининов клирънс	Биопсия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатининов клирънс-1	Не	74	138,26	46,57	132,12	44,57	285,83	0,432
	Да	16	146,15	45,53	140,51	59,84	251,13	
Креатининов клирънс-2	Не	35	125,24	35,09	126,07	58,11	190,49	0,206
	Да	9	151,92	47,73	134,75	87,96	245,00	
Креатининов клирънс-3	Не	10	123,53	23,59	119,35	92,77	168,00	n/a
	Да	3	141,42	33,31	151,25	104,30	168,70	



Фиг. 53: Креатининов клирънс-бъбречна биопсия

Таблица 51: 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	

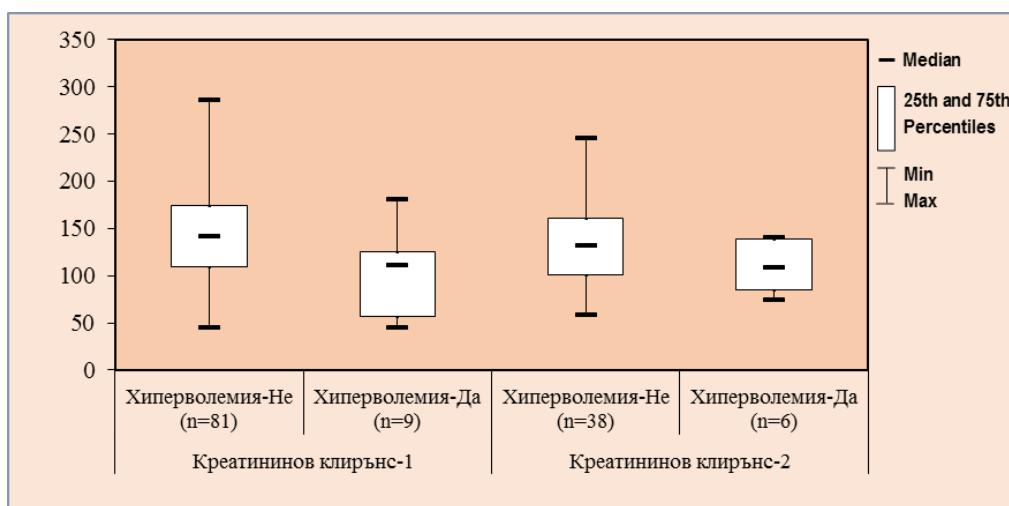


Фиг. 54: Креатининов клирънс в динамика-бъбречна биопсия

Наблюдава се статистически значима зависимост между по-високите стойности на креатининовия клирънс и липсата на хиперволемия ($p=0,010$) или белодробен оток ($p < 0,001$) при дебюта на децата с остър нефрит. При проследяването им зависимостта се запазва само в групата на тези с белодробния оток ($p=0,013$).

Таблица 52: Отношение креатининов клирънс при проследяване и наличие на хиперволемия

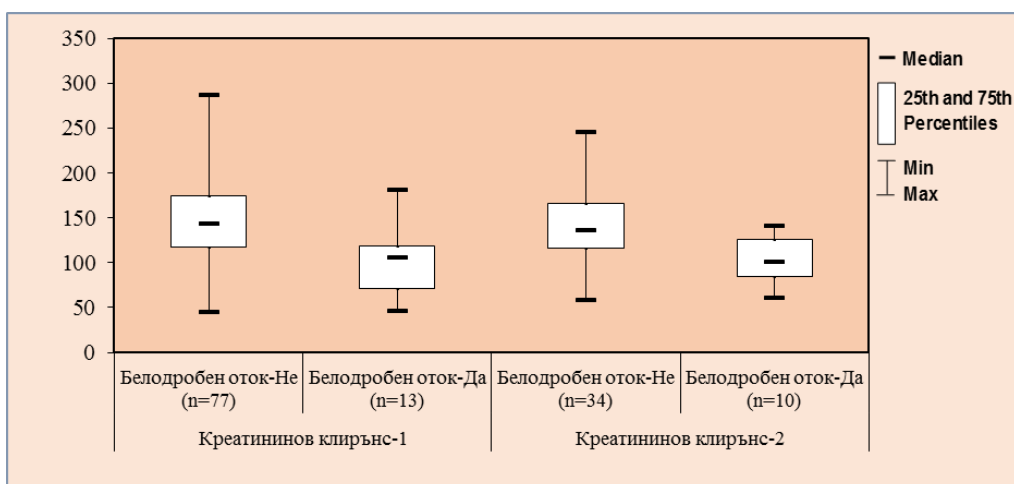
Креатининов клирънс	Хиперволемия	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Креатининов клирънс-1	Не	81	144,11	44,59	141,06	44,57	285,83	0,010
	Да	9	99,70	43,67	110,47	45,15	180,19	
Креатининов клирънс-2	Не	38	134,05	39,64	132,00	58,11	245,00	0,151
	Да	6	109,45	27,98	108,27	73,50	140,47	
Креатининов клирънс-3	Не	10	133,03	24,49	131,21	104,30	168,70	n/a
	Да	3	109,76	25,65	97,25	92,77	139,26	



Фиг. 55: Корелация креатининов клирънс-хиперволемиа

Таблица 53: Връзка креатининов клирънс- белодробен оток

Креатининов клирънс	Белодробен оток	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P
Креатининов клирънс-1	Не	77	146,70	44,14	143,48	44,57	285,83	<0,001
	Да	13	98,02	36,33	104,76	45,15	180,19	
Креатининов клирънс-2	Не	34	138,55	38,79	136,28	58,11	245,00	0,013
	Да	10	103,97	26,45	100,54	60,62	140,47	
Креатининов клирънс-3	Не	7	127,08	24,03	117,17	104,30	168,70	n/a
	Да	6	128,34	29,98	130,39	92,77	168,00	

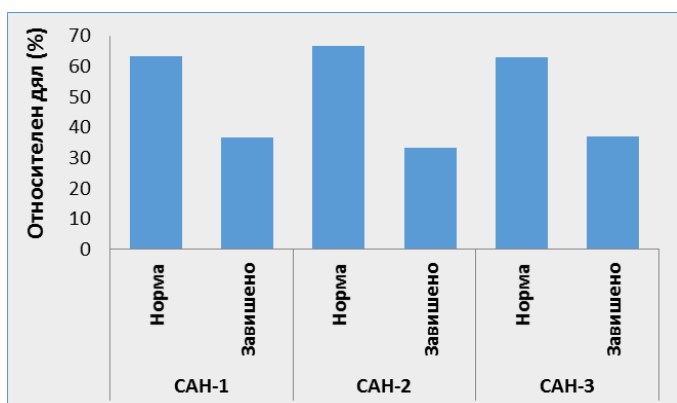


Фиг. 56: Проследяване на отношението белодробен оток-креатининов клирънс

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

Таблица 54: Динамика на САН

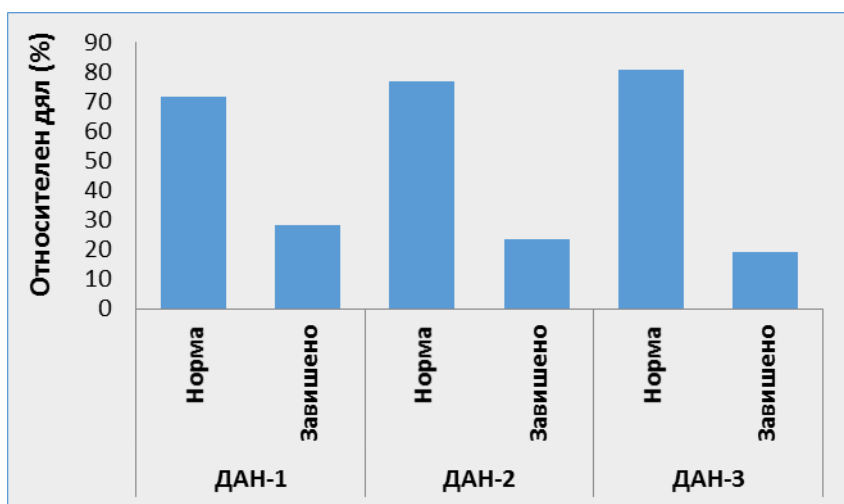
САН	САН-1		САН-2		САН-3	
	N	%	N	%	N	%
Норма	55	63,2	40	66,7	17	63,0
Завишено	32	36,8	20	33,3	10	37,0
Общо	87	100,0	60	100,0	27	100,0



Фиг. 57: Проследяване на САН

Таблица 55: Динамика на САН

ДАН	ДАН-1		ДАН-2		ДАН-3	
	N	%	N	%	N	%
Норма	63	71,6	46	76,7	21	80,8
Завишено	25	28,4	14	23,3	5	19,2
Общо	88	100,0	60	100,0	26	100,0



Фиг. 58: Проследяване на ДАН

Таблица 56: Сравнение на САН и ДАН в динамика при деца с ОНС

Сравнения		p
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

IX. 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 натриево и водно 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, фамилеността, 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 предилекция на мъжкия пол (общо за цялата популация отношението мъжки:женски пол е 1,6:1), задържаща се в годините на проучването, което се приближава до литературните данни (2:1). Липсата на полово предилекция при включване на субклиничните групи не е оценена в нашето проучване, поради факта, че прицелната група са лежащо-болни деца.

Възрастовото разпределение на момичетата, 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 момичета 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 ипетиго. 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 импетиго (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 β -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 β -хемолитичен стрептокок гр.Г, което отново отговаря на етиологичния спектър в страните с умерен климат.

Известно е, че освен β -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 (28,29), 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 IgАнефрит, 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 небιοпсираните 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 небιοпсираните 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 установи имунологична констелация за SLE с високи титри на ANA 1:1280 и (+) Ad-sDNA. 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 бързопрогресиращият гломерулонефрит (БПГН) в детската 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, хипертриглицеридемия 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.

Хипокомplementемия (ниска C3 фракция на complementa) 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 C3-фракция на complementa, наличие на деца в латентния период, по време на който е възможно наличие на промени в уринната находка с нормална C3-фракция на complementa 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 C3 при децата с и без хиперволемиа ($p < 0,01$), по-ниско при децата с хиперволемиа, 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 C3-фракция на комплемента- като лупусен нефрит, мембранопролиферативен гломерулонефрит или шънт- нефрит.

C3 и C4 фракция на комплемента са изследвани при всички пациенти. Налице са пациенти с: ниски C3 и C4 фракции на комплемента, ниска C3 и нормална C4 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.

Waalер-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 постстрептококовия гломерулонефрит.

64,8% от децата с остър нефрит при дебюта на заболяването нямат данни за бъбречна недостатъчност, 20,88% имат I степен бъбречна недостатъчност, 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 бъбречна недостатъчност (с 33,33%), липса на динамика в бъбречната функция при II степен бъбречна недостатъчност 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 биопсираните деца, 4,5% имат мезангиопролиферативен гломерулонефрит, 9%-IgA нефрит, 4,5%- Непоч-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 хематурията и артериалната 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 биопсираните 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.

Установява се корелация между наличието на УЗ находка (хиперехогенност на бъбречния паренхим) и ниската фракция на С3 на комплемента при небиопсираните деца с остър нефрит в дебюта на заболяването ($p=0,004$), което е свързано с патогенезата на острите постинфекциозни гломерулонефрити, характеризиращи се с натрупване на имунни комплекси, хиперцелуларитет, оток на ендотела, мезангиално-клетъчна пролиферация и струпване на възпалителни клетки в гломерулите, корелиращо с повишената ехогенност на бъбречния паренхим при УЗ изследване. Не при всички други деца с остър нефритен синдром с различна етиология, включени в проучването има подобна находка на хиперехогенен паренхим.

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 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 детската възраст.

При изследване на еритроцитурията се установява статистически значимо намаляване между първата и втората хоспитализация на ($p<0,01$) 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 мембранопролиферативния 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 небиопсираните 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 за ОНС.

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 остро бъбречно заболяване 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 хиперволемия ($p=0,010$) или белодробен оток ($p < 0,001$) при дебюта на децата с остър нефрит, 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 БПН-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;

Х. Изводи

1. Установяват се демографски характеристики на децата с остър нефрит, 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 на острите нефрити е свързан със сезонността на водещите предшестващите инфекции (ноември-април), характерни за климата в страната.
3. Установяват се клиничко-лабораторни зависимости в протичането на острите нефрити, 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 острите нефрити 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 хипокомplementемия, 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 complementемията, както и на артериалната хипертония, както и липса на данни за хроничност при ПББ).

XI. 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 превалиране 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.

ХІІ. Приноси

1. С оригинален характер

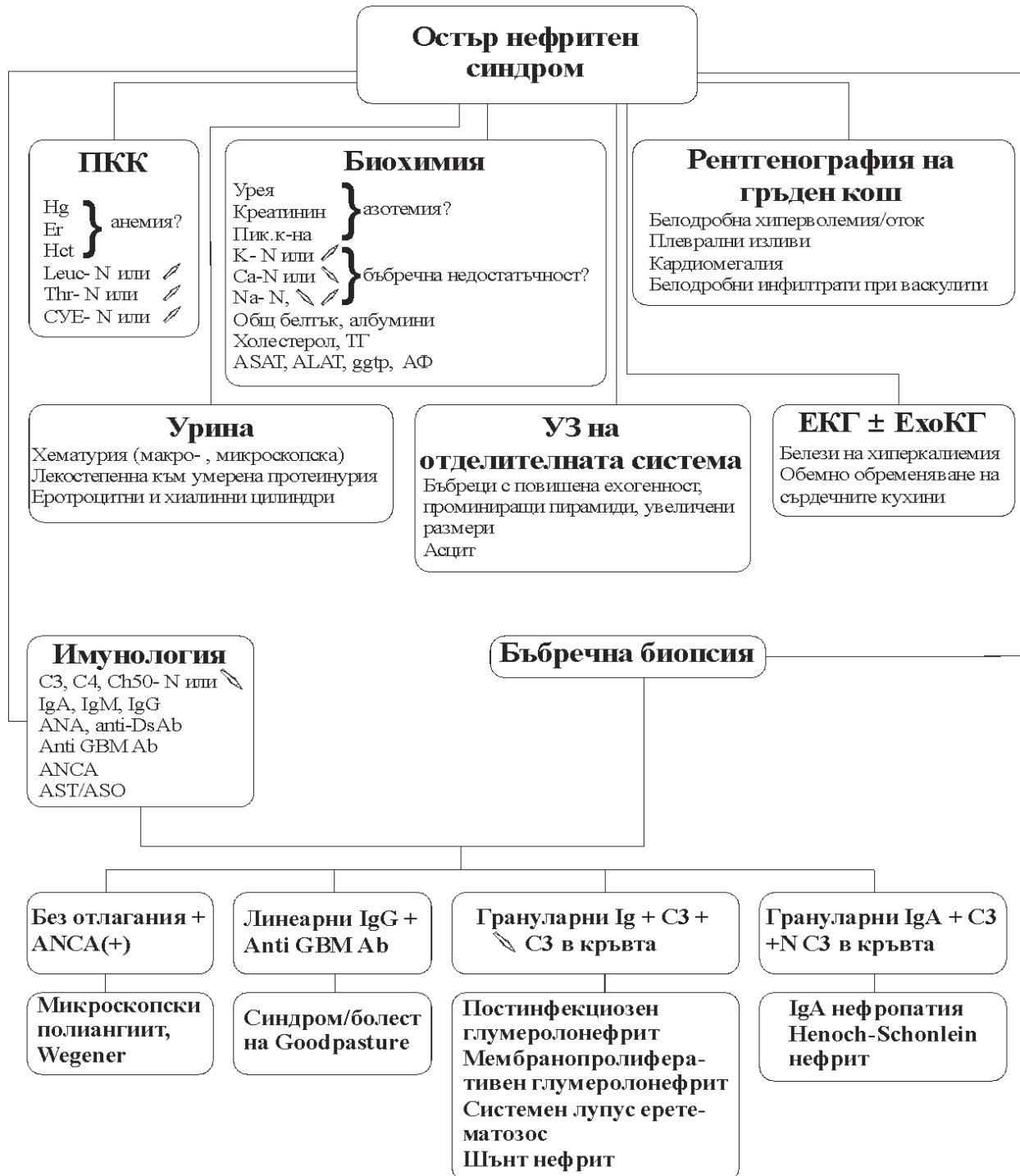
1. За първи път в страната се осъществява проучване на демографските, клиничко-лабораторните и прогностични характеристики на острия нефритен синдром при хоспитализирани деца.
2. Осъществява се групиране на острия нефритен синдром на базата на наличие или не на проведена бъбречна биопсия.
3. Извеждат 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 клиничко-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.

XIII. Приложения

Приложение 1 Диагностичен алгоритъм при остър нефритен синдром



XIV. Библиография

- 1: Богов Б. , Мембранопролиферативен гломерулонефрит, 2015
- 2: Делийска Б. , Васкулитите-морфологични промени и прогностични критерии, 2002
- 3: Киперова Б. и сътр. , Прогноза на ИгА гломерулонефрит, 1990
- 4: Кумчев Е. и сътр, Остър постинфекциозен гломерулонефрит, 2015
- 5: Минкова В., Хистоморфологично изследване на бъбречна тъкан, 2015
- 6: Николова М., Лупусен нефрит-етиология, патогенеза, клиничко-лабораторни характеристики, 2003
- 7: Тилкиян, Е. и сътр. , Антигломерулобазален гломерулонефрит, 2015
- 8: West CD, Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management, 1986
- 9: Ahmed –Jushuf IH et al, Acute poststreptococcal glomerulonephritis following ear pearsing, 1984
- 10: Anthony BF et al., Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of of the respiratory tract, 1969
- 11: Appel GB, Cook HT, et al, Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update, J Am Soc Nephrol 16(5):1392-403, 2005.164. Hillmen P, Hall C, et al: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2004
- 12: Appel GB, Waldman M, et al, New approaches to the treatment of glomerular diseases, 2006
- 13: Arving B et al, Rapidly progressive glomerulonephritis, 2008
- 14: Baldwin DS et al., The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis, 1974
- 15: Barnham M et al, Nephritis caused by strstococcus zooepidemicus (Lancefield group C), 1983
- 16: Batsford SR et al., Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH?, 2005

- 17: Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ, Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis, 2002
- 18: Bennett WM, Kincaid-Smith P, Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction, 1993
- 19: Braun M, West C, Strife C, Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in long-term responses to an alternate-day prednisone regimen, 1999
- 20: Brunner HI et al., Risk factors for damage in childhood onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage,, 2002
- 21: Cameron JS, Lupus nephritis in childhood and adolescence,, 1994
- 22: Cassidy JT, Petty RE, Polyarteritis nodosa and related vasculitides, 2005
- 23: Causer WG et al, Mediation of immune glomerular injury, 1993
- 24: Chadaverian JP et al., Acute glomerulonephritis and hemolytic uremic syndrome, 1980
- 25: Citera G, Wilson WA:, Ethnic and geographic perspectives in SLE, 1993
- 26: Clark G et al., Poststreptococcal glomerulonephritis in children: clinico-pathological correlations and long-term prognosis, 1980
- 27: Cleper R et al., Renal functional reserve after acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1997
- 28: Cohen JA et al., Acute glomerulonephritis with few urinary abnormalities. Report of two cases proved by renal biopsy, 1963
- 29: Coppo R et al., Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children, 1998
- 30: Covic A et al., Epidemiology of renal disease in Romania: A ten year review of two regional renal biopsy databases, 2006
- 31: Cronin W et al, Immunologic evidence for the in situ deposition of a cytoplasmic streptococcal antigen (endostreptosin) on the glomerular basement membrane in rats, 1990
- 32: Cronin W et al., Endostreptosin isolation of the probable immunogen of acute poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN), 1989
- 33: D'Agati V et al., Membranoproliferative glomerulonephritis, 2005
- 34: D'Amico G, Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy, 1998

- 35: D'Amico G et al., Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients, 1985
- 36: Daha MR et al, Stabilization of homologous and heterologous cell- bound amplification convertases, C3bBb, by C3 nephritic factor, 1981
- 37: De Groot K et al., Randomized controlled trial of daily oral vs pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA- associated vasculitis: meta- analysis and critical review, 2001
- 38: De Groot K et al., Randomized controlled trial of daily oral vs pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA- associated systemic vasculitis, 2005
- 39: Dodge WF et al., Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children, 1971
- 40: Drukker A et al., Natriuretic response to i.v. saline loading after acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1986
- 41: Ferrario F et al., Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephriti, 2004
- 42: Frosch M, Foell D:, Wegener granulomatosis in childhood and adolescence, 2004
- 43: Fux CA et al., Reversible encephalopathy complicating poststreptococcal glomerulonephritis, 2006
- 44: Gallo GR et al., Role of intrarenal vascular sclerosis in progression of poststreptococcal glomerulonephritis, 1980
- 45: Gardner- Medwin Jm et al., Incidence of Henoch- Schönlein purpura, Kawazaki disease and rear vasculitides in children of different ethnic origins, 2002
- 46: Garsia R et al., Long-term prognosis of epidemic poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo: follow-up studies 11-12 years after the acute episode, 1981
- 47: Gianviti A et al., Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis, 1996
- 48: Gnann JW et al., Acute glomerulonephritis following group C streptococcal infection, 1987
- 49: Gokden N et al., Membranoproliferative injury pattern in a renal allograft, 2005
- 50: Goodyer PR et al., Acute poststreptococcal glomerulonephritis mimicking Henoch-Shönlein purpura, 1978
- 51: Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, et al, Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide

- alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients, 1995
- 52: Haas M, Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinico- pathologic study of 244 cases, 1997
- 53: Habib R et al. , Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis, 1975
- 54: Hageman GS et al. , A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration, 2005
- 55: Hiki Y et al., Superimposition of poststreptococcal acute glomerulonephritis on the course of IgA nephropathy, 1991
- 56: Hillmen P, Hall C, et al, Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2004
- 57: Hillmen P, Young NS, et al, The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2006
- 58: Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al, Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, 1992
- 59: Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, et al, Prognostic indicators in children with IgA nephropathy—Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group, 1994
- 60: Hurly RM et al., Anaphylactoid purpura nephritis. Clinicopathological correlations, 1972
- 61: Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD, Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children, 1999
- 62: Jackson E et al., Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in clinical presentation, glomerular morphology, and complement perturbation.,
- 63: Jardim HM et al., Crescentic glomerulonephritis in children, 1992
- 64: Jayne D et al., A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, 2003
- 65: Jennette JC, Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis,
- 66: Jindal KK, Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations, 1999

- 67: Jindal KK, Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence- based recommendations, 1999
- 68: Kaplan BS et al., Thrombocytopenia in patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1978
- 69: Kaplan RA et al., Cerebral vasculitis in acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1993
- 70: Kashara T et al., Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed, 2001
- 71: Knuffash FA et al., Sporadic pharyngitis-associated acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1986
- 72: Koukoulaki M et al., Micophenolate mofetil in anti- neutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis, 2006
- 73: Koyama A et al., Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy, 1997
- 74: Kozyro I et al., Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis, 2006
- 75: Kusumoto Y et al., Long term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese, 1987
- 76: Lamb Vet al. , Membranoproliferative glomerulonephritis with dense intramembranous alterations. A clinical pathologic study., 1977
- 77: Lange K et al., Asymptomatic poststreptococcal glomerulonephritis in relatives of patients with symptomatic glomerulonephritis. Diagnostic value of endostreptosin antibodies, 1988-89
- 78: Lange K et al., A hitherto unknown streptococcal antigen and its probable relation to acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1976
- 79: Lange K et al., Evidence for the in situ origin of poststreptococcal glomerulonephritis: glomerular localization of endostreptosin and the clinical significance of the subsequent antibody response, 1983
- 80: Leung DTY et al., Post-streptococcal glomerulonephritis in Hong-Kong, 1987
- 81: Levy M et al., Berger's disease in children. Natural history and outcome, 1985
- 82: Li Volti et al., Acute poststreptococcal glomerulonephritis in an 8-year old girl, 1993

- 83: Majeed HA et al, Children with acute rheumatic fever and acute poststreptococcal glomerulonephritis and their families in a subtropical zone: a three-year prospective comparative epidemiological study, 1987
- 84: Margolis HS et al., Acute glomerulonephritis and streptococcal skin lesions in Eskimo children, 1980
- 85: Marks SD, Hiraki L, Hagelberg S, Silverman ED, Hebert D:, Agerelated renal prognosis of childhood-onset SLE, 2002
- 86: Mathieson PW et al. , Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera, 1993
- 87: Matsell DG et al., Acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever: occurrence in the same patient, 1990
- 88: Matsell DG et al., Terminal complement complexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1994
- 89: Meadow SR et al., Shcönlein- Henoch nephritis, 1972
- 90: Morgan MD et al., Anti- neutrophil cytoplasm- associated glomerulonephritis, 2006
- 91: Naito Yoshida Y et al., Poststreptococcal acute glomerulonephritis superimposed on bilateral renal hypoplasia, 2005
- 92: Nakopoulou L, Membranoproliferative glomerulonephritis, 2001
- 93: Niaudet P et al, Systemic lupus erythematosus, 2004
- 94: Niaudet P et al., Glomerulonephritis a croissants diffuse. Nephrologie Pediatricue, 1983
- 95: Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P, The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults, 1984
- 96: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, NAPRTCS 2006 annual report,
- 97: Parra G et al., Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute glomerulonephritis: a multicentric study, 1998
- 98: Pavenstadt H et al., Cell biology og the glomerular podocyte, 2003
- 99: Pearlman LV et al., Poststreptococcal glomerulonephritis. A ten-year follow-up of an epidemic, 1965
- 100: Potter E et al., Twelve-to seventeen- year of follow up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad, 1982

- 101: Potter EV et al., Clinical healing two to six years after poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad, 1978
- 102: Rai A et al., Henoch- Shönlein purpura nephritis, 1999
- 103: Robson WL et al., Poststreptococcal glomerulonephritis in the urinary sediment, 1992
- 104: Rodrigues-Iturbe B et al., Attack rate of poststreptococcal glomerulonephritis in families. A prospective study, 1981
- 105: Rodriguez-Iturbe B et al., Nephritis-associated streptococcal antigens. Where are we now?, 2004
- 106: Rodriguez-Iturbe B, Acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1988
- 107: Rodriguez-Iturbe B et al, 36. Characterization of the glomerular antibody in acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1980
- 108: Rodriguez-Iturbe B et al., Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo. Evidence for progression to chronicity, 1976
- 109: Rodriguez-Iturbe B et al., Response of acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients:evidence for glomerular hyperfiltration, 1985
- 110: Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, et al, Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome, 1993
- 111: Rovang RD et al., Cerebral vasculitis associated with acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1997
- 112: Sagel A et al., Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children, 1973
- 113: Said R et al., Simultaneous occurrence of acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever, 1986
- 114: Sarkissian A et al, An epidemic of acute postinfectious glomerulonephritis in Armenia, 1997
- 115: Schacht RG et al., Progression to uremia after remission of acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1976
- 116: Schmit WH et al., Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing, 2004
- 117: Schwertz R et al., Outcome of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. , 1996

- 118: Sharret AR et al., Subclinical nephritis in South Trinidad, 1971
- 119: Sheridan RJ et al., Reflux nephropathy complicated by acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1983
- 120: Siegel M et al., The epidemiology of systemic lupus erythematosus, 1973
- 121: Silva FG, Membranoproliferative glomerulonephritis, 1998
- 122: Sorger K et al., The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological and follow-up studies, 1983
- 123: Sorger K et al., Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsis of clinical and pathological features, 1982
- 124: Sorof JM et al., Acute poststreptococcal glomerulonephritis in a renal allograft, 1995
- 125: Soto HM et al., Circulating levels of cytokines in poststreptococcal glomerulonephritis, 1997
- 126: Southwest Pediatric Nephrology Study Group, A clinico- pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children, 1985
- 127: Srivastava RN et al., Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases, 1992
- 128: Streeton CL et al., An epidemic of acute post-streptococcal glomerulonephritis among aboriginal children, 1995
- 129: Svartman M et al. , Streptococcal infection of scabetic lesions related to acute glomerulonephritis in Trinidad, 1973
- 130: Symmons DP, requery of lupus in people of African origin, 1995
- 131: Tarshish P et al., Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisolone: a report of the international study of kidney disease in children, 1992
- 132: Tarshish P, Bernstein J, et al, Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children, 1992
- 133: Tasic V, Postinfectious glomerulonephritis, 2008
- 134: Tasic V et al, Thrombocytopenia during the course of acute poststreptococcal glomerulonephritis, 2003
- 135: Tasic V et al., Prognosis of poststreptococcal glomerulonephritis five to fifteen years after the acute episode, 1998

- 136: Tasic V et al., Occurrence of subclinical poststreptococcal glomerulonephritis in family contacts, 2003
- 137: Tasic V et al., Acute poststreptococcal glomerulonephritis following circumcision, 2000
- 138: Thorner P, Baumal R., Extraglomerular dense deposits in dense deposit disease, 1982
- 139: Timmerman JJ et al, Differential expression of complements in human fetal and adult kidneys, 1996
- 140: Travis LB et al., Acute glomerulonephritis in children. A review of the natural history with emphasis on prognosis, 1973
- 141: U.S. Department of Health and Human Services, Pediatric endstage renal disease.USRDS 1999 annual data report, 1999
- 142: Villches AR et al., Persistent anti-DNA antibodies and DNA-anti-DNA complexes in poststreptococcal glomerulonephritis, 1984
- 143: Vogl W et al., Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults, 1986
- 144: Vogt A et al., Cationic antigens in poststreptococcal glomerulonephritis, 1983
- 145: Wayatt RJ et al., Complement profiles in acute poststreptococcal glomerulonephritis, 1998
- 146: West, CD, Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management, 1986
- 147: Wyatt RJ, Julian BA, Bhatena DB, et al, IgA nephropathy: Presentation, clinical course, and prognosis in children and adults, 1984
- 148: Yaguki Y et al., Comparative studies of clinicalpathologic changes in patients with adult and juvenile- on set of IgA nephropathy, 1994
- 149: Yoshikawa N et al., IgA nephropathy in children, 1999
- 150: Yoshisawa N et al., Nephritis-associated plasmin reseptor and acute glomerulonephritis characterization of the antigen and associated immune response, 2004
- 151: Yoshizawa N et al., Asymptomatic acute poststreptococcal glomerulonephrritis following upper respiratory tract infections caused by Group A streptococci, 1996
- 152: Yoshizawa N et al., Acute glomerulonephritis, 2000
- 153: Yui V et al., The safety nad use of short-acting nifedipine in hospitalized hypertensive children, 2004