

© К.С.Комиссаров, М.В.Дмитриева, Т.Н.Цвирко, К.С.Ефремова, В.С.Пилотович, 2011
УДК 616.61-008.6:616.61-006.3

*К.С. Комиссаров¹, М.В. Дмитриева², Т.Н. Цвирко³, К.С. Ефремова³,
В.С. Пилотович¹*

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ПОЧЕК: ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ

*K.S. Komissarov, M.V. Dmitrieva, T.N. Tsvirko, K.S. Efremov,
V.S. Pilotovich*

NEPHROTIC SYNDROME IN THE FRAMES OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: DESCRIPTION OF TWO CASES

¹Кафедра урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, ²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, ³отделение нефрологии 1-й городской клинической больницы, г. Минск, Белоруссия

РЕФЕРАТ

Представлены два случая развития нефротического синдрома у пациенток, страдающих аутосомно-доминантным поликистозом почек. При нефробиопсиях были установлены морфологические диагнозы: IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии. Изолированное назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента не привело к снижению протеинурии, однако его комбинирование с метилпреднизолоном и цитостатиками в течение различных сроков позволило достоверно уменьшить протеинурию и добиться стабилизации почечной функции. Наши случаи показали целесообразность выполнения нефробиопсии у больных с поликистозом почек и нефротическим синдромом с целью определения дальнейшей тактики лечения и профилактики прогрессирования почечной недостаточности.

Ключевые слова: нефротический синдром, аутосомно-доминантный поликистоз почек, глюкокортикоиды, цитостатики, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия.

ABSTRACT

Two cases of nephrotic syndrome in patients suffering from autosomal dominant polycystic kidney disease is described. During nephrobiopsy were the following morphological diagnoses stated: IgA-nephropathy and membranous nephropathy. Isolated appointment of ACE inhibitor did not lead to a reduction in proteinuria, but its combination with methylprednisolone and cytotoxic drugs for different periods allowed significantly reduce proteinuria and stabilize renal function. Our cases showed the appropriateness of the nephrobiopsy in patients with polycystic kidney disease and nephrotic syndrome in order to determine further management treatment and prevention of progression of renal failure.

Key words: nephrotic syndrome, autosomal dominant polycystic kidney disease, glucocorticoids, cytostatics, IgA-nephropathy, membranous nephropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) – наследственное заболевание почек с распространенностью 1:700 – 1:1000 человек, характеризующееся прогрессирующим двусторонним формированием кист в почечной паренхиме, которое ведет к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. Одним из симптомов этого заболевания является умеренная протеинурия, которая редко достигает нефротического уровня [2, 3]. Среди описанных сопутствующих гистологических изменений у пациентов с АДПКП наиболее частым является фокально-сегментарный гломе-

рулосклероз (ФСГС) [4]. Основными клиническими отличиями вторичного ФСГС от идиопатического будут являться более низкий уровень протеинурии, нормальный уровень альбумина крови и невыраженные отеки, тогда как для идиопатического ФСГС будет характерна типичная картина развернутого нефротического синдрома [5].

В своем сообщении мы представляем два клинических случая сочетания АДПКП и нефротического синдрома (НС), гистологическими причинами которого явились IgA-нефропатия и мембранозная нефропатия (МН).

Случай 1. Больная А., 1970 г.р., поступила в отделение нефрологии в феврале 2009 г. с жалобами на отеки нижних конечностей, общую слабость, повышение температуры тела до 37,2 °С. Считает себя больной около

Комиссаров К.С., 220116, Беларусь, Минск, ул. Алибегова 18 – 12, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и нефрологии. Тел.: +375296807097; факс: + 375172923435; E-mail: kirill_ka@tut.by

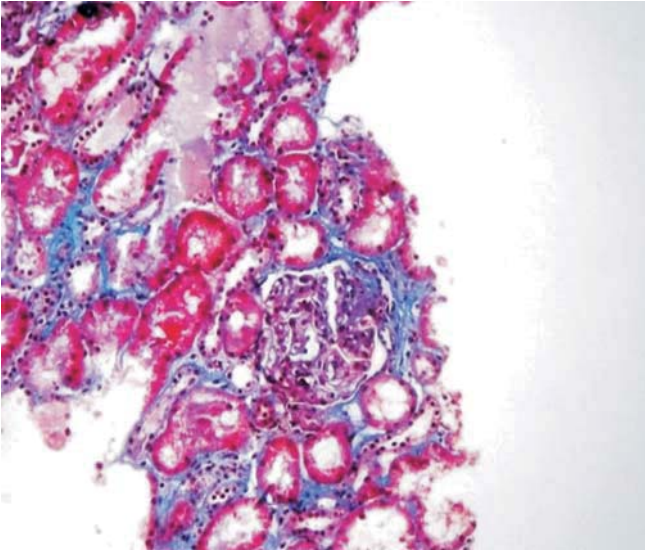


Рис. 1 А. В клубочках пролиферация мезангиальных клеток с расширением матрикса, участки сегментарного склероза. (массон+трихром x 200).

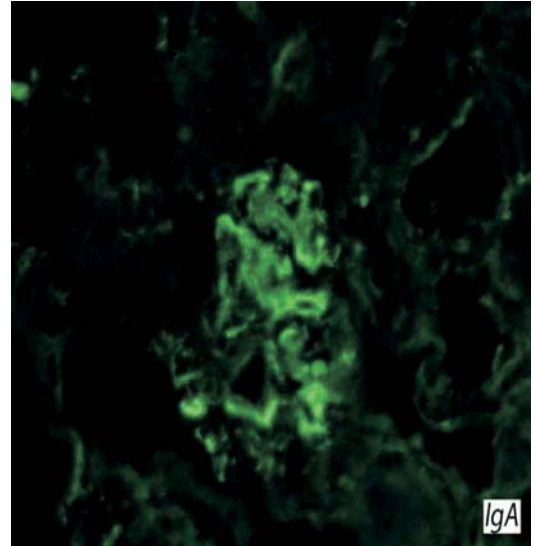


Рис. 1 Б. Значительные отложения IgA в зонах мезангия и парамезангиально (иммунофлюоресценция с IgA x 400)

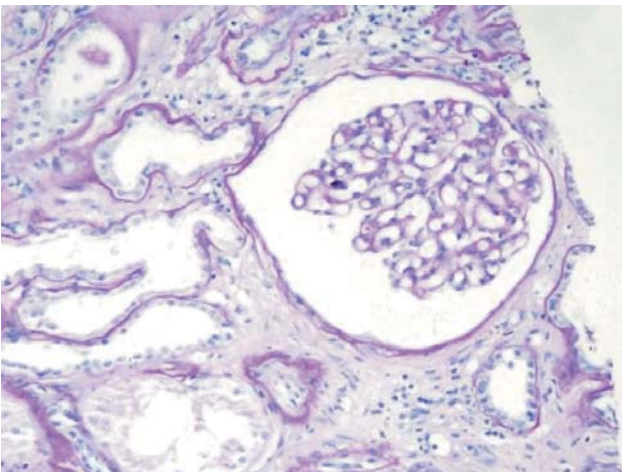


Рис. 2 А. В клубочках – утолщение базальных мембран, без существенной гиперклеточности (PAS x 200)

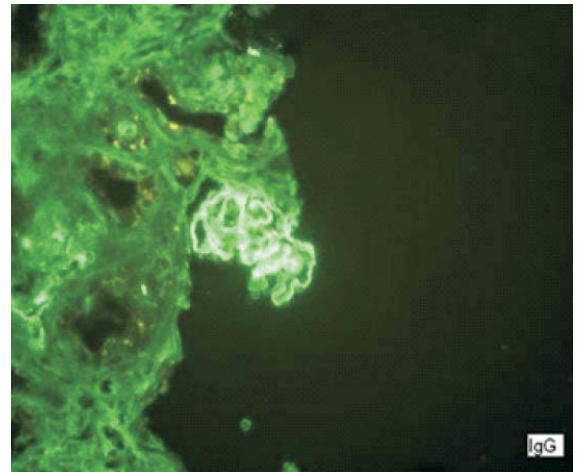


Рис. 2 Б. Мелкоточечное свечение IgG вдоль базальных мембран клубочков (иммунофлюоресценция с IgG x 400)

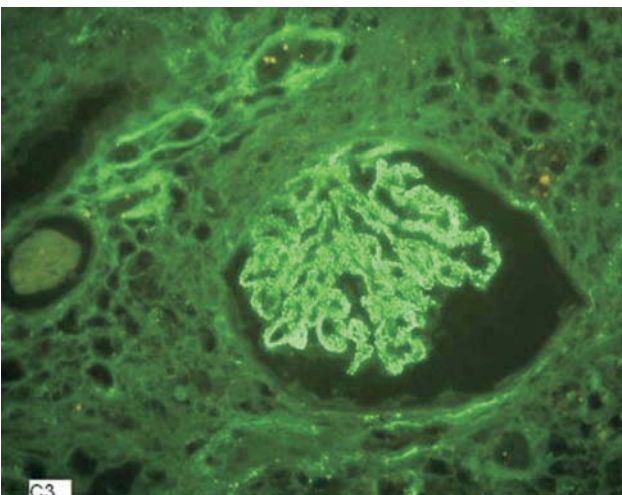


Рис. 2 В. Свечение мелкогранулярное по базальным мембранам гломерул (иммунофлюоресценция с C3 x 400)

1 месяца, когда после переохлаждения появились вышеуказанные жалобы. Наблюдается с 1993 г. по поводу АДПКП, семейный анамнез – родная сестра страдает поликистозом почек. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы бледные, отмечаются отеки нижних конечностей до средней трети голени. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 уд/мин, артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Почки через переднюю брюшную стенку не пальпируются. Симптом поколачивания слабopоложительный с обеих сторон. Диурез до 1,5 л/сут. В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 80 г/л, эритроциты $3,22 \times 10^{12}$), лейкоциты $5,9 \times 10^9$, тромбоциты 183×10^{12} , СОЭ – 32 мм/ч. В биохимическом анализе сыворотки крови: глюкоза 5,16 ммоль/л; мочеви́на 3,6 ммоль/л, креатинин 0,06 ммоль/л; моче́вая кислота 0,37 ммоль/л; холестерин 8,2 ммоль/л; общий белок 40 г/л; альбумин 55,5%, АСАТ 27, АЛАТ 21,

сывороточное железо 3,3; С-реактивный белок (ЦРБ) отрицательный. Клиренс эндогенного креатинина составляет 89,3 мл/мин. Суточная протеинурия 5,7 г. Относительная плотность мочи низкая 1007, мочевого осадок скудный – белок 3,22 г/л, лейкоциты 5–7 в поле зрения, эритроциты 2–3, бактерий нет. Иммунологические исследования без патологии: ANA и ANCA – отрицательные, LE-клетки не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. При ультразвуковом исследовании почки равновелики 130 – 62 мм, паренхима повышенной эхогенности до 16 мм с множественно кист от 20 до 25 мм в диаметре. С целью снижения протеинурии был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл в дозе 20 мг/сут и дипиридамол в дозе 150 мг/сут. В течение 1 мес протеинурия была в пределах 5 г/сут, сохранялся нефротический синдром, отмечена плохая переносимость терапии, снижение давления ниже 90/60 мм рт. ст., доза эналаприла была снижена до 5 мг/сут. Через 2 мес ввиду отсутствия эффекта от лечения была выполнена пункционная чрескожная нефробиопсия (рис. 1, А, Б). После установления диагноза IgA-нефропатии была назначена патогенетическая терапия: метилпреднизолон в дозе 0,5г/кг в сутки (в максимальной дозе 36 мг/сут) в течение 3 мес с постепенным снижением дозы до 4 мг/сут. Через 6 мес прием кортикостероида был прекращен. Протеинурия снизилась до 0,8 г/сут, отмечено увеличение общего белка крови до 60 г/л, отеки полностью прошли, АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм рт. ст., почечная функция остается сохранной, клиренс по креатинину 78 мл/мин.

Случай 2. Больная К., 1973 г.р., около 10 лет наблюдается амбулаторно по поводу АДПКП. Ухудшение самочувствия в течение 2 нед. Поступила в стационар с жалобами на отеки нижних конечностей, лица, увеличение в размерах живота, температуру до 38 °С. В анамнезе: после беременности в течение 5 лет повышается АД до 150/100 мм рт. ст. При объективном осмотре – кожные покровы чистые, отмечается отек век, передней стенки живота и нижних конечностей. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90 в 1 мин, АД 135/90 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен за счет свободной жидкости и увеличенных почек. Симптом поколачивания слабоположительный с обеих сторон. Суточный диурез до 700 мл/сут. Данные лабораторных исследований выявили ускоренное СОЭ 34 мм/ч, эритроциты $4,23 \times 10^{12}$, гемоглобин 128 г/л, лейкоциты $5,7 \times 10^9$; лейкоцитарная формула без особенностей. Суточная протеинурия составила 11 г. В общем анализе мочи – относительная плотность 1013, белок 7,22 г/л, эритроциты 25–30 в поле зрения, лейкоциты 5–7 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 0–1. Биохимическое исследование сыворотки крови – глюкоза 5,7 ммоль/л; мочевины 6,4 ммоль/л; креатинин 0,079 ммоль/л; общий белок 48 г/л, общий холестерин 11,4 ммоль/л. Клиренс эндогенного креатинина 74 мл/мин. ANA, ревматоидный фактор, LE-клетки отрицательные. По данным ультразвукового исследования сердца (УЗИ) выявлен тромбознокардит аортального клапана, систолическая функция сохранена (фракция выброса левого желудочка 58%). Рентгенологическая картина легких и сердца без особенностей. При УЗИ обнаружено, что почки 170–50 мм, контуры неровные, в паренхиме крупные кисты по 50–60 мм и слева по 25–30 мм в диаметре.

В брюшной полости свободная жидкость. Печень и селезенка без особенностей. Назначенная симптоматическая терапия иАПФ, низкомолекулярным гепарином подкожно, антибиотиками не привели к улучшению самочувствия. Учитывая выраженный нефротический синдром с целью определения тактики дальнейшего лечения, была выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия (рис. 2, А, Б, В). Принимая во внимание наличие мембранозной нефропатии, был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 24 мг/сут и проведено 3 пульса циклофосфана в дозе 600 мг один раз в месяц, что привело к снижению протеинурии до 1 г/сутки, исчезновению асциты и уменьшению отеков нижних конечностей. Сохранялась гипопроотеинемия (общий белок 45 г/л), клиренс по креатинину в пределах 68 мл/мин, контроль УЗИ сердца отметил уменьшения вегетаций. АД снизилось до 120/80 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Потеря белка с мочой до 2 г в сутки, наряду с гематурией и повышенным артериальным давлением, является часто встречающимся клинико-лабораторным симптомом АДПКП [6]. Распространенность протеинурии у пациентов без нарушения функции почек, по данным АВ.Сарман и соавт., колеблется от 14 до 34% и достигает 80% у больных с признаками ХПН [2]. Появление НС для этой категории пациентов нехарактерно и может быть симптомом другого накладываются гломерулярного заболевания [2, 3].

Впервые в 1957 г. O.Z. Dalgaard описал три случая протеинурии нефротического уровня у пациентов с АДПКП, однако нефробиопсия этим пациентам не выполнялась [6]. Первый случай морфологически подтвержденного НС в рамках минимальных морфологических изменений у пациента с АДПКП был опубликован в 1972 г. [7]. В 1995 г. G. Contreras и соавт. проанализировали данные литературы, касающиеся НС и АДПКП, и показали, что это сочетание было описано у 14 пациентов [3]. Суммировав данные Т. Ниуа и соавт., полученные в Японии, со случаем, описанным позже R.K. Wan и соавт. и нашими наблюдениями, мы расширили регистр, который включил в себя 24 пациента (таблица) [3, 8, 9].

В таблице отмечено, что, несмотря на относительные противопоказания для биопсии при поликистозе почек, у 7 из 24 пациентов, включая наши случаи, она была выполнена чрескожным методом, у оставшихся больных почечная ткань была получена открытым хирургическим методом или с помощью лапароскопии. Возраст пациентов находился в диапазоне от 14 до 70 лет, из них 11 женщин и 13 мужчин. По данным морфологических исследований, наиболее частой причиной НС были ФСГС и нефропатия с минимальными изменениями (МИ):

**Число клинических случаев сочетания АДПКП и нефротического синдрома,
подтвержденного морфологически**

№ случая	Автор наблюдения	Возраст(лет)	Пол	Альбумин крови (г/л)	CCr (мл/мин)/ Cr (моль/л)	Пр/У (г/сут)	Метод биопсии	Морфологический диагноз	Исход
1	Contreras	65	Ж	37	47	5,8	О	ФСГС	ССр 38 мл/мин
2	Murphy	44	М	34	Cr 0,88	7	О	ФСГС	ГД через 32 мес
3	Montoyo	35	М	24	22	14	О	ФСГС	ГД через 3 мес
4	Dionisio	58	М	Н/У	снижен	8	О	ФСГС	ГД через 6 лет
5	Maeshima	23	М	22	Cr 0,43	17	П	ФСГС	ГК, стабилен
6	Kida	34	М	Н/У	32	5,3	О	МИ	ГК, ЦС, Пр/У < 1 г/сут
7	Nakahama	14	М	17	114	23	П	МИ	ГК, Пр/У < 300 мг/сут
8	Kuroki	18	Ж	34	64	5,4	О	МИ	ГК, ЦС, ремиссия
9	Nishimura	62	М	27,9	Cr 0,10	7,4	О	МИ	ГК, ремиссия
10	Kurosu	50	Ж	15	104,8	6,8	О	МИ	ГК, ремиссия
11	Abe	55	Ж	30	103	7,7	О	МН	Н/У
12	Shikata	53	Ж	22	56	6	О	МН	Н/У
13	Oguro	24	М	18	77	4,6	П	МН	ГК, Пр/У 2,6 г/сут
14	Panisello	19	Ж	44	Cr 0,55	4,2	О	IgA-н	Cr 0,813
15	Hiura	70	М	22	31,5	5,76	О	IgA-н	ГК, ССр 40,9 мл/мин, Пр/У 0,08 г/сут ч/з 5 лет
16	Licina	69	Ж	Н/У	Cr 0,44	3+	О	П/Л ГН	КГ, ЦС, Cr 0,212 через 3 мес
17	Hariharan	44	М	25	Cr 0,114	11	П	ДН	ГД через 1 год
18	Villar	25	М	27	Cr 0,486	12	О	МПГН	ПД через 10 мес
19	Villar	28	М	Н/У	Cr 0,50	4,7	О	П/и ГН	ПД через 1 год
20	Mizutani	50	Ж	Н/У	59	4	О	Амилоидоз	Н/У
21	Okubo	51	М	Н/У	Cr 0,32	6,3	О	МзП ГН	Н/У
22	Wan	49	Ж	27	40	6,4 г/л	П	ЛН (5 класс)	ГК, ЦС, ССр 33,4 мл/мин через 2 мес
23	Случай 1	39	Ж	28	89,3	5,7	П	IgA-н	ГК, через 1 год, Пр/У 0,7 г/сут, ССр 78 мл/мин
24	Случай 2	36	Ж	30	73,9	11,3	П	МН	ГК, ЦС, через 3 мес Пр/У 1г/сут, ССр 70мл/мин

Примечание. Н/У – не уточнен; ССр – клиренс креатинина; Cr – креатинин сыворотки крови; Пр/У – протеинурия; О – открытая операция; П – пункционная чрескожная нефробиопсия; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; МИ – минимальные морфологические изменения; МН – мембранозная нефропатия; IgA-н – IgA-нефропатия; П/Л ГН – гломерулонефрит с полулуниями; ДН – диабетическая нефропатия; МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; П/и ГН – постинфекционный гломерулонефрит; МзПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит; ЛН – люпус-гломерулонефрит; ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ГК – глюкокортикоиды; ЦС – цитотоксан.

они были выявлены в равном отношении у 10 пациентов. У четырех, с учетом нашего наблюдения, была выявлена МН. IgA-нефропатия встретилась, включая и наш случай, у 3 больных. Описано 2 случая амилоидоза почек и по одному случаю гломерулонефрита с полулуниями, диабетического гломерулосклероза, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, острого постстрептококкового и мезангиопролиферативного гломерулонефрита [3, 8, 9].

Анализ клинических случаев привел нас к мнению, которое согласуется с предположением J.L. Olson и соавт. о том, что ФСГС может являться гистологическим проявлением внутриклубочковой гиперfiltrации нефронов, оставшихся функционирующими, наряду с погибшими в результате длительной компрессии паренхимы почек увеличивающимися кистами [11]. Доказательством этому может служить экспериментальная работа В.М. Brenner, получившего схожие морфологические изменения в здоровых почках после субтотальной

нефрэктомии, которые сопровождалась умеренной протеинурией [12]. Таким образом, появление НС у пациентов с АДПКП должно рассматриваться как возможность наличия второго независимого заболевания почек, которое будет ускорять развитие почечной недостаточности, если не назначать специфического патогенетического лечения.

Сочетание IgA-нефропатии с АДПКП, прежде описанное в двух случаях, характеризуется плохим прогнозом. Неблагоприятное течение IgA-нефропатии с быстро прогрессирующим снижением функции почек описано J.M. Panissello и соавт., тогда как Т. Hiura и соавт. в своем наблюдении показали, что, несмотря на исходное снижение скорости клубочковой фильтрации, назначение 30 мг преднизолона привело к снижению уровня протеинурии и стабилизации почечной функции при сроке наблюдения 5 лет [8, 13]. В нашем случае назначение метилпреднизолона в максимальной начальной дозе 36 мг в течение 6 мес позволило снизить протеинурию до минимальных значений, а при последую-

щих 12 мес почечная функция находилась в пределах нормы.

Выбор тактики лечения МН достаточно сложен, с одной стороны, следует учитывать высокий процент спонтанной ремиссии, а с другой – протеинурию нефротического типа, которая является независимым фактором риска снижения почечной функции и началом диализа [14]. Немногочисленные литературные данные, касающиеся сочетания МН и АДПКП, свидетельствуют, что назначение глюкокортикоидов вместе с цитостатиками ведет к снижению протеинурии и ликвидации проявлений НС, а в случае R.K.Wan и соавт. иммуносупрессивная терапия позволила подавить иммунной ответ, который развился в рамках системной красной волчанки [9, 15–17].

Назначенная нами комбинированная иммуносупрессивная терапия позволила снизить экскрецию белка с мочой, а также ликвидировать внепочечные системные проявления заболевания со стороны сердца и крови. Положительный результат от назначения стероидов и цитостатиков согласуется с вышеприведенным наблюдением R.K.Wan и соавт. и может быть связан с проявлениями мембранозной нефропатии на более ранних стадиях системной красной волчанки, еще до появления положительных иммунологических тестов [9, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно лишь предполагать, что не все случаи НС, сочетавшиеся с АДПКП, были опубликованы в медицинской литературе. Понятно, что существование параллельно поликистозной дегенерации почек и гломерулопатии указывает на возможность взаимного утяжеления течения двух различных по патогенезу почечных заболеваний. Классическими факторами прогрессирования ХПН при поликистозе являются неконтролируемая АГ и ишемическая компрессия почечной паренхимы увеличивающимися в размерах кистами. Однако из данных литературы, суммированных в таблице, хорошо видно, что наличие протеинурии нефротического уровня способствует прогрессивному снижению СКФ. Так из 24 пациентов 7 через 6 лет наблюдения находились на лечение диализом или имели клиренс креатинина ниже 10 мл/мин, а оставшиеся группа больных уже в начале наблюдения имела сниженную СКФ – меньше 60 мл/мин.

В этой связи у пациентов с поликистозом по-

чек и нефротическим синдромом необходимо соизмерять потенциальную пользу от патогенетической терапии, назначаемой с целью стабилизации почечной функции, с возможными осложнениями нефробиопсии и побочными эффектами иммунодепрессивных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151–164
2. Chapman AB, Johnson AM, Gabrow PA et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1349–1354
3. Contreras G, Mercado A, Pardo V et al. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1354–1359
4. Chapman AB, Johnson AM, Kaehny WD, Schrier R, Gabow P. Glomerular hyperfiltration: an early manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 203 A.
5. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223–1241
6. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidney. A follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* 1957; 328: 1–255
7. Kida H, Nakamoto Y, Shinoda A. Case of polycystic kidney with nephritic syndrome. *Naika Int Med* 1972; 29: 168–172
8. Hiura T, Yamazaki H, Saeki T et al. Nephrotic syndrome and Ig nephropathy in polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 136–139
9. Wan RK, Kipgen D, Morris S, Rodger RSC. A rare cause of nephrotic syndrome in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2: 136–138
10. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM., Rector FC, eds. *The kidney*. 4th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 1991: 1182–1279
11. Olson JL, de Urdaneta AG, Heptinstall RH. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 1985; 52: 387–398
12. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647–655
13. Panisello JM, Martinez-Vea A, Garcia C, Carrera M et al. Ig A nephropathy and polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 1988; 8: 477–478
14. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010; 23 (2): 156–163
15. Abe R, Yamaguchi K, Igarashi N, Fukuda Y et al. A case of polycystic kidney associated with membranous nephropathy. *Jin to Touseki* 1985; 19: 389–392
16. Shikata K, Makino H, Ota Z. A membranous nephropathy associated with adult polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 223–227
17. Oguro T, Yasuoka N, Tanioka K, Itahara T et al. A case of nephrotic syndrome and membranous nephropathy in polycystic kidney disease (abstract). *Jpn J Nephrol* 1989; 31: 1329
18. Adu D, Gwyn WD, Taube D et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med* 1983; 52: 471–487

Поступила в редакцию 10.03.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.