

© И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.В.Смирнов, В.Г.Сиповский, А.Г.Кучер, 2008
УДК 616.61-002-02:612.6.05

И.Г. Каюков¹, А.М. Есаян¹, А.В. Смирнов², В.Г. Сиповский³, А.Г. Кучер²

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА: НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ (СИНДРОМ АЛЬПОРТА), БОЛЕЗНЬ ТОНКОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ, ОЛИГОМЕГАНЕФРОНИЯ

I.G. Kayukov, A.M. Essaian, A.V. Smirnov, V.G. Sipovsky, A.G. Kucher

RARE DISEASES IN THE PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGISTS: INHERITED NEPHRITIS (ALPORT SYNDROME), THE THIN BASEMENT MEMBRANE DISEASE, OLIGOMEGANEPHRONIA

Кафедры ¹нефрологии и диализа, ²пропедевтики внутренних болезней, ³Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: наследственный нефрит, синдром Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония, диагностика, лечение.

Key words: inherited nephritis, Alport syndrome, the thin basement membrane disease, oligomeganephronia, diagnostics, treatment.

В настоящее время во «взрослой» нефрологии складывается довольно интересная ситуация. Врачи этой специальности все чаще сталкиваются со случаями заболеваний (обычно имеющих генетическую или врожденную природу), которые до последнего времени в основном были прерогативой педиатров, да и в их практике наблюдались довольно редко. Это связано со многими факторами. Во-первых, улучшилось качество лечения, что позволяет педиатрам-нефрологам «дотягивать» своих пациентов до возраста, в котором они переходят под наблюдение «взрослых» специалистов. Во-вторых, значительно расширились диагностические возможности, что позволяет выявлять такие варианты патологии, которые раньше либо просматривались, либо наблюдались под масками более распространенных заболеваний. В-третьих, значительно вырос общий теоретический уровень современной нефрологии. Есть основания полагать и то, что образованность большинства «взрослых» нефрологов также существенно возрасла, что дает им возможность более детально «присматриваться» к многим не вполне стандартным ситуациям. Наконец, в-четвертых, не исключено, что в силу не вполне понятных причин ряд наследственных и врожденных заболеваний, действительно, начинает манифестировать в более старшем возрасте.

Так или иначе, требования к «взрослым» нефрологам, в плане всего сказанного выше, меняются. От них требуется намного больший объем знаний и умение прилагать эти знания к не всегда привычным для них клиническим ситуациям. В то же время информация по затронутым вопросам, ориентированная именно на «взрослых» специалистов, крайне ограничена. В данной связи, опираясь, прежде всего, на собственный многолетний опыт преподавания на кафедре нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, мы решили подготовить серию небольших методических пособий по современным подходам к диагностике и лечению ряда сравнительно редко встречающихся в практике состояний и заболеваний почек с которыми, тем не менее, может столкнуться врач-нефролог.

Данное пособие является первым в этой серии и мы надеемся, что оно окажется полезным не только практикующим специалистам-нефрологам, но и студентам старших курсов, врачам-интернам и клиническим ординаторам терапевтических специальностей.

Наследственный нефрит (синдром Альпорта)

Определение и терминология. Синдром Альпорта – генетически гетерогенное, наследственное (чаще сцепленное с X-хромосомой) заболевание, характеризующееся ультраструктурными изменениями гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), клинически

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: 812-3463926; факс: 812-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

проявляющееся нефритическим синдромом с гематурией и нередко ассоциирующееся с сенсоневральной глухотой и поражениями органа зрения. В настоящее время нет полного согласия о том считать ли синдром Альпорта одним из вариантов наследственного нефрита или расценивать эти термины как синонимы. Авторы данного сообщения при дальнейшем изложении материала будут придерживаться второй точки зрения.

История. Первое описание семьи, в которой наблюдались случаи гематурии в нескольких поколениях принадлежит L. Guthrie (1902). A. Hurst, продолжая наблюдение за этой семьей, проследил развитие у некоторых ее членов уремии (1923). В 1927 г. A. Alport отметил, что у нескольких родственников той же семьи имеется тугоухость, а уремия развивается раньше у мужчин, чем у женщин [1].

Распространенность. Частота синдрома Альпорта в США составляет от 1:5000 до 1:10000, в России – 17:100000 детской популяции. Синдром Альпорта является причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) у 2,5% детей и 0,3% взрослых (0,3 – 2,3% среди всех пациентов с ТПН в Европе, Индии или Соединенных Штатах) [2-4].

Этиология и патогенез. В основе заболевания чаще лежит генетический дефект приводящий к патологии коллагена IV типа, входящего в состав ГБМ. Возможна также и патология генов, кодирующих некоторые другие белки, например, тяжелую цепь ПА немышечного миозина (синдромы Эпштейна и Фечтнер – см. ниже).

В состав коллагена IV типа может входить шесть альфа цепей (альфа-1 – альфа-6) и каждая молекула коллагена состоит из трех таких цепей. В гломерулярных базальных мембранах (ГБМ) взрослого человека в основном находится $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ -тример коллагена типа IV. Соединяясь между собой С-терминальными концами, $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ -тримеры образуют пары, каждая из которых, в свою очередь, связывается с тремя аналогичными в области N-терминали. В конечном итоге образуется своеобразная сеть, во многом определяющая свойства ГБМ. Эта же изоформа четвертого типа коллагена имеется в базальных мембранах дистальных канальцев и собирательных трубок, альвеолярных базальных мембранах и специфических мембранах глаза и улитки. Интересно, что в эмбриональном периоде в ГБМ и всех остальных базальных мембранах нефрона преобладают $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ - $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ коллагеновые сети, которые после рождения в ГБМ постепенно замещаются $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ - $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ сетями. $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ - $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ -сети находятся также в капсуле Боумена (но не ГБМ),

базальных мембранах собирательных трубок, эпидермиса и гладких мышц.

Шесть генов коллагена типа IV расположены попарно, встречно по отношению к направлению считывания на трех хромосомах. Гены COL4A1 COL4A2 расположены на 13-й хромосоме. Гены COL4A3 и COL4A4 на 2-й хромосоме. Гены COL4A5 и COL4A6 на длинном плече X-хромосомы (локус Xq21.3). Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой – ассоциирован с мутацией COL4A5 локуса. Синдром Альпорта с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования – ассоциирован с мутациями COL4A3 и COL4A4 локусов, расположенных на 2-й хромосоме (табл.1).

Классификация [5].

Тип I – доминантно наследуемый ювенильный тип нефрита с потерей слуха, при котором больные мужчины не могут иметь потомства. Анализ родословных не информативен для разграничения наследования сцепленного с X-хромосомой от аутосомно-доминантного наследования. Тип I является временной категорией и нуждается в пересмотре, потому что заместительная почечная терапия может восстанавливать репродуктивную функцию, а новые генетические методы могут выявлять хромосомные локализации дефектных генов.

Тип II ювенильный тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5 альфа-5 цепи базальной мембраны типа IV коллагена).

Тип III «взрослый» тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5).

Тип IV «взрослый» тип нефрита с доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5). До распространения гемодиализа и трансплантации почек считалось, что в пораженных семьях не наблюдаются выраженные нарушения слуха, однако в настоящее время стало известно, что они появляются либо вскоре после начала либо в течение десяти лет проведения заместительной почечной терапии.

Тип V аутосомно-доминантный нефрит с нарушениями слуха и тромбоцитопатией (синдром Эпштейна). Это заболевание было описано в 12 семьях и 4 спорадических случаях, передача дефекта происходит от мужчины к мужчине. Природа генетического дефекта до последнего времени не была известна. Сейчас ее связывают с патологией гена MYH9, кодирующего, тяжелую цепь ПА немышечного миозина [6] (см. табл. 1).

Таблица 1

Основные генетические варианты синдрома Альпорта [1]

Название	Код OMIM*	Геномный локус	Генетический дефект
Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой	301050	Xq22.3	COL4A5 (303630)
Синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом	308940	Xq22.3	COL4A5 (303630), COL4A6 (303631)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией (синдром Эпштейна)	153650	22q11.2	MYH9 (160775)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией и лейкоцитарными включениями (синдром Фетчер)	153640	22q11.2	MYH9 (160775)
Аутосомно-доминантный синдром Альпорта	104200	2q35-q37 (?)	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта	203780	2q36-q37	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Синдром Альпорта с отставанием умственного развития, дисморфией лица и эллиптоцитозом	300195	Xq22.3	COL4A5 (303630)FACL4 (300157)**

*OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; ** FACL4 (300157) – ген, кодирующий длинную цепь ацил-CoA-синтетазы.

Тип VI – ювенильный тип нефрита с потерей слуха и аутосомно-доминантным наследованием (вызывается, по крайней мере в части случаев, мутацией в генах COL4A3 и COL4A4 альфа-3 и альфа-4 цепей коллагена базальной мембраны IV типа, но не исключается повреждение других генов).

Ювенильным типом нефрита считается его выявление в возрасте менее 31 года.

Существуют другие промежуточные типы синдрома Альпорта, которые не могут быть классифицированы на типы I-VI по представленной выше схеме. В частности, синдром Альпорта, ассоциированный с лейомиоматозом, и другие состояния, вызванные значительной делецией, объединяющей лежащие рядом на X-хромосоме гены COL4A5 и COL4A6, и, возможно, другие гены, приводя к развитию «синдрома соприкасающихся генов» («contiguous gene syndrome») [3] (см. табл. 1).

Так или иначе, в настоящее время описан ряд генетических вариантов синдрома Альпорта (табл. 1).

Морфология. При световой микроскопии изменения неспецифичны. У маленьких детей (< 5 лет) биоптаты могут выглядеть нормальными или близкими к норме (возможно выявление недоразвитых клубочков, расположенных поверхностно и/или пенистых клеток в интерстиции).

В более старшем возрасте – мезангиальная пролиферация, утолщение и расслоение базальных мембран, сегментарный и глобальный склероз клубочков, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз, локальные утолщения базальных мембран канальцев, наличие пенистых клеток в интерстиции.

По мере прогрессирования формируется картина фокально-сегментарного или глобального гломерулосклероза с наличием гиалиноза, особенно при нефротическом уровне протеинурии

Иммунофлюоресцентное исследование, как правило, негативно. Изредка выявляются отложения C3 и IgM – различной локализации. У незначительной части больных обнаруживают антитела к базальным мембранам капилляров клубочка.

Использование антисывороток к субъединицам коллагена IV типа выявляет сохранность альфа-1 цепи и отсутствие альфа-5 и альфа-3 цепей в гломерулярных базальных мембранах больных мужчин с X-хромосомосцепленным нефритом. У пациентов с аутосомно-рецессивными формами болезни Альпорта обычно отсутствуют альфа-3 цепи в ГБМ, но сохраняется иммунореактивность альфа-5 цепей в капсуле Боумена, собирательных трубах и коже.

Электронная микроскопия. В начальных стадиях заболевания может выявляться только утончение ГБМ, практически не отличающееся от изменений при болезни тонких базальных мембран (см. ниже).

В более поздних стадиях характерными считаются утолщения, утончения, слоистость, расщепление ГБМ. Однако и эти изменения недостаточно специфичны и могут встречаться у людей с отсутствием семейной истории нефрита. В таких случаях можно предполагать наличие носительства дефектного гена у родителей или появление новой мутации.

Эндотелий ГК обычно интактен. Может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов в области повреждений ГБМ. Мезангий обычно не изменен на ранних стадиях, но по мере прогрессирования заболевания может выявляться его расширение и интерпозиция в стенки капилляров, а также пролиферация мезангиальных клеток.

Клиника. Заболевание обычно проявляется в детском возрасте или у молодых людей. Характерна стойкая микрогематурия с эпизодами мак-

Показания/противопоказания к донорству почечного трансплантата при X-сцепленном синдроме Альпорта [8]

Таблица 2

Пол потенциального донора	Гематурия	Повышен ли риск прогрессирования у донора?
Мужской	Есть	Да (абсолютное противопоказание к донорству)
Мужской	Нет	Нет (нет противопоказаний для донорства)
Жеский	Есть	Да (относительные противопоказания для донорства)*
Жеский	Нет**	Нет (нет противопоказаний для донорства)

* Почка может быть получена от женщин в возрасте 45-60 лет при отсутствии других живых доноров. В качестве доноров могут рассматриваться только женщины с изолированной микрогематурией, нормальной функцией почек, отсутствием протеинурии и нарушений слуха. Желательно выполнение нефробиопсии перед забором почки. Наличие отчетливой морфологической картины синдрома Альпорта является противопоказанием для донорства. **5-7% женщин-гетерозигот являются асимптоматичными.

рогематурии (часто появляются на фоне физических нагрузок или ОРВИ). На фоне эпизодов макрогематурии могут возникать боли в животе.

Протеинурия, обычно умеренная вначале, прогрессирует с возрастом. Возможно развитие нефротического синдрома.

Гипертензия, как правило, выявляется в поздних стадиях заболевания.

У мужчин почечная недостаточность обычно прогрессирует медленно и достигает терминальной в возрасте 16-35 лет. Описаны случаи очень медленного прогрессирования с достижением терминальной почечной недостаточности (ТПН) в возрасте 45-65 лет.

Заболевание проявляется только у части женщин, в том числе у некоторых носительниц дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорта, обычно протекает легче чем у мужчин, но и у них возможно развитие ТПН [7] (см. *болезнь тонкой базальной мембраны*).

Частота выявления нейросенсорной глухоты составляет 30-50%. Нарушения слуха всегда сопровождаются патологией почек. Тяжесть нарушений слуха переменна (от изменений только на аудиограмме до полной глухоты). Явных нарушений вестибулярного аппарата обычно нет.

Патология органа зрения выявляется в 15-30%. Наиболее характерное нарушение – передний лентиконус (выпячивание центральной части хрусталика в переднюю капсулу).

Могут наблюдаться также:

- кератоконус
- сферофакция
- пигментный ретинит
- миопия
- катаракта
- амавроз и др.

Диагностика.

Необходимо наличие трех из следующих пяти признаков:

ха по данным аудиографии;

- врожденная патология зрения.

Генетический скрининг синдрома Альпорта затруднен из-за наличия большого числа мутаций и отсутствия «горячих точек» («hot spot» – участков генома наиболее подверженных изменениям) [3]. Дифференциальный диагноз – см. *болезнь тонких базальных мембран*.

Лечение синдрома Альпорта не разработано. Целесообразными считаются мероприятия по ренопротекции (малобелковая диета, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II, коррекция артериальной гипертензии), хотя доказательств эффективности такого лечения нет. При достижении ТПН необходима заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки).

Однако при проведении трансплантации почек пациентам с синдромом Альпорта, возникают две проблемы, специфические для данного состояния. Первая связана с пересадкой почки от живых родственных доноров, многие из которых, как следует из генетической природы заболевания, сами им страдают или, по крайней мере, являются носителями дефектного гена. Очевидно, что в такой ситуации удаление почки может оказаться существенным фактором риска, ускоряющим прогрессирование ХБП у донора. Поэтому при отборе родственных доноров необходимо их тщательное нефрологическое обследование и взвешенный подход к окончательному решению.

В настоящее время считают, что при X-сцепленном синдроме Альпорта существуют следующие показания/противопоказания к донорству почки [8] (табл. 2).

При аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта в качестве доноров могут рассматриваться асимптоматичные носители дефектных генов COL4A3 и COL4A4, а также представители, имеющие клиническо-морфологическую картину болезни тонких базальных мембран при отсутствии

- семейный анамнез гематурии или летального исхода от ХПН в семье;

- гематурия и (или) протеинурия в семье;

- специфические изменения БМ гломерулярных капилляров при электронной микроскопии;

- снижение слу-

артериальной гипертензии и протеинурии.

При аутосомно-доминантном синдроме Альпорта противопоказана трансплантация от родственников, имеющих гематурию.

Второй важной проблемой является то, что у больных с синдромом Альпорта после трансплантации в 3-5% случаев развивается гломерулонефрит с антителами к базальной мембране, что в 90% случаев ведет к потере трансплантата. Это возможно потому, что в здоровой почке имеются альфа-3 – альфа-5 цепи коллагена типа IV, одна из которых может отсутствовать при соответствующем генетическом варианте синдрома Альпорта. Поэтому организм начинает воспринимать такую цепь, как чужеродный антиген, на который вырабатываются антитела [3,4,8]. Такая ситуация несколько напоминает синдром Гудпасчера, при котором отмечается патология альфа-3 цепи.

Анти-ГБМ нефрит после трансплантации чаще развивается у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта, хотя может встречаться и при других вариантах заболевания.

Относительно низкий риск развития Анти-ГБМ нефрита имеет место у:

- женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта
- пациентов, у которых сохраняется, хотя бы частичная экспрессия $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ -тримеров коллагена типа IV в ГБМ
- мужчин с X-сцепленным вариантом синдрома Альпорта, у которых отсутствуют нарушения слуха, а ТПН развивается в возрасте старше 40 лет.

В эксперименте сейчас изучается возможность использования клеточных методов терапии (пересадка стволовых клеток), статинов, ингибиторов металлопротеиназ и блокады хемокин-1 рецепторов [4].

Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ; «доброкачественная семейная гематурия»)

Определение. БТБМ рассматривается как состояние, характеризующееся утончением ГБМ при электронной микроскопии, клинически проявляющееся изолированной гематурией, часто наблюдающейся у членов одной семьи, при отсутствии экстраренальных проявлений.

История. БТБМ была впервые описана примерно 80 лет назад как «курабельная форма геморрагического нефрита». В дальнейшем было представлено много наблюдений врожденной гематурии с хорошим прогнозом под разными названиями. Связь рецидивирующей доброкачественной

гематурии с истончением ГБМ впервые была показана в 1973 г. при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптатов [9].

Этиопатогенез. Генетические исследования свидетельствуют о том, что БТБМ является генетически гетерогенным заболеванием, которое чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу, который редко наблюдается при синдроме Альпорта.

По крайней мере в части случаев (40%) БТБМ может быть связана с мутациями COL4A3/ COL4A4 генов, что позволяет включить ее в группу заболеваний коллагена типа IV. При этом, в отличие от синдрома Альпорта, в базальных мембранах гломерулярных капилляров, несмотря на их утончение, иммуногистохимически выявляется наличие всех присутствующих там обычно альфа-цепей коллагена типа IV, в том числе альфа-3 и альфа-5 [4,9].

Многие специалисты считают, что абсолютно четкой грани между синдромом Альпорта и болезнью тонких мембран в настоящее время провести нельзя. В принципе не очень понятно уже то, почему мутации того же самого гена, например COL4A3, в одних случаях приводят к развитию картины БТБМ, в других – аутосомных вариантов синдрома Альпорта. Во всяком случае попытки найти связь между конкретным типом мутации соответствующего гена и фенотипом пока закончились не слишком удачно. Точка зрения об отсутствии непреодолимой границы между синдромом Альпорта и БТБМ находит подтверждение и в результатах некоторых других медико-генетических исследований. Например, пациенты с признаками БТБМ могут рассматриваться как гетерозиготы, имеющие дефектные гены COL4A3 или COL4A4 на одной хромосоме 2. В таком смысле они являются носителями поврежденного гена аутосомно-рецессивного варианта синдрома Альпорта. В аналогичной роли могут выступать и женщины, имеющие поврежденный ген COL4A5 и способные передать его своим потомкам мужского пола, у которых в этом случае развивается X-сцепленный синдром Альпорта. При этом у большинства женщин-носителей выявляется микрогематурия (95%), истончение базальных мембран, а примерно у 30% может формироваться клинко-морфологическая картина синдрома Альпорта с прогрессирующим снижением функции почек. Появление последнего связывают с феноменом частичной инактивации нормальной X-хромосомы, который также имеет место у женщин с развитием клинической картины болезни Фабри [7] – см. ниже. В таких ситуациях в одних клетках может «работать» нормальный ген, в других – поврежденный. Это, например,

приводит к появлению каритны «мозаичной» экспрессии соответствующих альфа-цепей коллагена типа IV при иммуногистохимическом исследовании. Наконец, интересны наблюдения за членами семей, в которых наблюдается аутосомно-доминантный синдром Альпорта. Данные пациенты являются гетерозиготами в отношении COL4A3/COL4A4-мутаций и, казалось бы, заболевание должно развиваться у всех носителей этого дефекта. Тем не менее, было обнаружено, что у части представителей таких семей, действительно, формируется клинко-морфологическая картина аутосомно-доминантного синдрома Альпорта, который обычно характеризуется тяжелым течением, тогда как у других клинические и морфологические проявления скорее соотносятся с БТБМ [4].

В связи с приведенными выше сведениями предлагают выделять «истинную» БТБМ (некоторые виды мутаций COL4A3/COL4A4) и случаи синдрома Альпорта, имитирующие БТБМ (женщины – носители дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорта, мужчины и женщины с аутосомными формами этого заболевания). Теоретические основы такого разделения, по-видимому, не вполне обоснованы, хотя в настоящее время оно может принести определенную практическую пользу, хотя бы в плане формулировки диагноза (см. *диагноз и дифференциальный диагноз*). На практике при длительном наблюдении диагноз БТБМ иногда приходится пересматривать в пользу диагноза синдрома Альпорта.

Распространенность. БТБМ, по видимому, не очень редкое заболевание, поскольку ее признаки при электронномикроскопическом исследовании биоптата могут выявляться в 0,8-11% случаев у пациентов с изолированной гематурией. Так как далеко не все нефробиоптаты подвергаются электронно-микроскопическому анализу, есть все основания полагать, что истинная частота БТБМ сильно недооценена. По некоторым оценкам распространенность БТБМ в популяции может достигать 1% и даже 10% (!) [4,9].

Клиника. У пациентов обычно наблюдается изолированная микрогематурия, которая может выявляться в разном возрасте – от младенческого до старческого. Это заболевание, по-видимому, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, хотя и не все исследования подтверждают такую тенденцию. При анализе родословных оказывается, что примерно в двух третях случаев гематурия может быть обнаружена, по крайней мере, у одного из родственников. У оставшейся трети можно предполагать развитие мутации *de novo* или отсутствие пенетрантности дефектного гена у дру-

гих членов семьи [9].

Изредка могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, чаще связанные с респираторными инфекциями или физическим перенапряжением.

Протеинурия или отсутствует или минимальна (< 0,5 г/сут). Причем она чаще встречается у взрослых пациентов, чем у детей.

Несмотря на то, что отсутствие экстраренальных проявлений является одним из условий выделения БТМ, при длительном наблюдении у 30-35% пациентов с данной патологией может выявляться артериальная гипертензия. Не исключено, однако, что в таких случаях она имеет эссенциальную природу.

Течение заболевания, как правило, благоприятное, хотя иногда может наблюдаться медленное снижение функции почек.

Морфология. При световой микроскопии почки обычно выглядят интактными (иногда выявляются эритроцитарные цилиндры в просвете канальцев). Иммунофлюоресценция – негативна. Электронная микроскопия выявляет утончение ГБМ < 200 нм. При толщине ГБМ >200 < 250 нм результаты считаются сомнительными.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике синдрома Альпорта и БТБМ следует прежде всего учитывать семейный анамнез. Для выявления латентных форм полезно хотя бы элементарное нефрологическое обследование родственников (микрогематрия, протеинурия, состояние функции почек). Нельзя забывать том, что могут наблюдаться и спорадические случаи данных заболеваний, что как уже указывалось выше, может быть связано как с отсутствием пенетрантности поврежденного гена, так и с развитием новой мутации.

Необходимы консультации офтальмолога и оториноларинголога, выполнение аудиограммы.

В более широком дифференциально-диагностическом плане синдром Альпорта и БТБМ обычно приходится отличать от других вариантов клубочковых гематурий: IgA нефропатии, постинфекционного гломерулонефрита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Такая диагностика проводится на основе результатов современных клинко-иммунологических и морфологических методов исследования с обязательным иммунофлюоресцентным или иммуногистохимическим исследованием нефробиоптатов. При использовании этого подхода выявление описанных выше причин гломерулярных гематурий обычно особых трудностей не представляет.

В настоящее время наиболее доступным методом, позволяющим не только отличить синдром

Таблица 3

**Дифференциальная диагностика
сомнительных случаев* синдрома Альпорта
и БТБМ у взрослых**

Семейный анамнез	Диагноз
Нет Случаи гематурии в семье без признаков прогрессирования почечной недостаточности, выраженной протеинурии, нарушений слуха и повреждений глаз Случаи гематурии/протеинурии, почечной недостаточности, нарушений слуха и повреждений глаз в семье	БТБМ БТБМ Синдром Альпорта (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой)

*Клиническая картина представлена изолированной микрогематурией, а при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптата выявляется только истончение ГБМ.

Таблица 4

**Показатели клинического анализа крови
больного С**

Показатели	09.01.04	04.02.04
Гемоглобин, г/л	150	152
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6	4,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	322	248
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,2	8,0
СОЭ, мм/ч	2	6

ческое исследование нефробиоптатов для выявления альфа-3, альфа-4 и альфа-5 цепей коллагена типа IV, желательнее не только в ГБМ, но и в базальных мембранах канальцев и капсуле Боумена. При диагностике X-сцепленных вариантов синдрома Альпорта дополнительную информацию может дать иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи (отсутствие экспрессии альфа-5 цепи коллагена типа IV).

Молекулярно-генетический анализ скорее может подтвердить наличие синдрома Альпорта или БТБМ, чем отдифференцировать их.

К сожалению, как иммуногистохимические, так и молекулярно-генетические методы сейчас еще крайне мало доступны.

Еще одним вопросом является дифференциальная диагностика «истинной» БТБМ и вариантов синдрома Альпорта, протекающего под маской доброкачественной семейной гематурии. В настоящее время на практике на наш взгляд можно руководствоваться следующими подходами к дифференциальной диагностике синдрома Альпорта и БТБМ в сомнительных случаях у взрослых (табл. 3).

Проблемы, возникающие при диагностике синдрома Альпорта и БТБМ, иллюстрирует следующее собственное наблюдение.

Таблица 5

Показатели общего анализа мочи больного С

Показатели	09.01.04	13.01.04	19.01.04
Белок, г/л	0,3	0,2	Нет
Лейкоциты, п/зр.	Единичные	0-1	1
Эритроциты, п/зр.	Единичные	3-4	10-15, измененные
Цилиндры гиалиновые, п/зр.	Нет	Единичные	Нет

Пациент С., 1987 г.р., находился в клинике с 08.01.2004 по 06.02.2004.

Жалобы при поступлении: эпизодические головокружения, чаще в вечернее время, без четкой связи с физической нагрузкой. Эпизодические подъемы АД до 150 мм/рт.ст., субъективно переносимые удовлетворительно.

Анамнез заболевания: с возраста 1 год отмечается микрогематурия (1-6 в п/зр). С 14 лет нарастание гематурии до 40-50 эритроцитов в п/зр. Гематурия регистрировалась у матери пациента, а также его родных сестры и брата. Нарушений со стороны органов зрения и слуха ни у кого из родственников не регистрировались. Родной брат пациента (1984 г.р.) ранее обследовался в нефрологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в 2002-м году. Проводилась нефробиопсия и выставлялся диагноз «болезнь тонких мембран с мезангиальной пролиферацией».

пролиферацией».

Данные физикального обследования: без особенностей.

Результаты лабораторных исследований. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи представлены в табл. 4 и 5.

Биохимические показатели в сыворотке крови и характеристики функционального состояния почек у пациента не отклонялись от нормы (табл. 6). Скорость клу-

**Биохимические показатели и характеристики
состояния функции почек у пациента С**

Показатели	Значения
Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	0,09
Концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л	4,8
Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	4,9
Концентрация натрия в сыворотке крови, ммоль/л	142,0
Концентрация общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л	2,55
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	106,02
Суточная протеинурия, г/сут	Следы
Суточный диурез, л	1,90

Альпорта и БТБМ от другой гломерулярной патологии, но и более-менее надежно дифференцировать эти состояния между собой остается электронномикроскопическое исследование нефробиоптатов. Проблемы возникают на ранних стадиях синдрома Альпорта, когда по электронномикроскопической картине он не отличим от БТБМ. В таких случаях может помочь иммуногистохими-



Рис. 1. Результаты электронномикроскопического исследования нефробиоптата пациента С.

бочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD составила 97,4 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела.

Нефробиопсия

Световая микроскопия. В срезах мозговой и корковый слой с числом клубочков до 22. Клубочки средних размеров с тонкими развернутыми петлями. В отдельных клубочках наблюдается незначительная очаговая пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильные отложения только в мезангии. Дистрофия эпителия канальцев незначительная, зернистая. В просветах канальцев встречаются свежие эритроциты. Строма тонкая, наблюдается только периваскулярный склероз. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

Иммунофлуоресцентное исследование. В клубочках и тубулоинтерстициальной системе почки отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента не обнаружено.

Электронная микроскопия. Базальные мембраны гломерулярных капилляров тонкие, с ровными контурами. Электронно-плотных депозитов в мембранах не выявлено (рис. 1).

Заключение. Болезнь тонких мембран с незначительной мезангиальной пролиферацией.

Диагноз

Болезнь тонких базальных мембран с мезангиальной пролиферацией. Сохранная функция почек.

В данном случае у пациента и его ближайших родственников по мужской и женской линии отмечено наличие гематурии, у родного брата при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптата обнаружено утончение ГБМ. Тем не менее ни у кого из них, не зарегистрировано выраженной протеинурии, случаев развития почечной недостаточности, патологии органов слуха и зрения. Поэтому, несмотря на выявление незначительной пролиферации мезангиоцитов, которая является весьма неспецифическим признаком почечных повреждений, были все основания остановиться на диагнозе БТБМ. Существенно, что гематурия име-

ется у матери больного, у его родных брата и сестры. В этом случае скорее всего можно предполагать наличие мутации COL4A3 или COL4A4 у матери (спорадической или полученной от ее родителей – к сожалению сведений об этом поколении данной семьи получить не удалось), которую она по аутосомно-доминантному пути, наиболее характерному для БТБМ, передала всем своим детям. Альтернативой может быть носительство дефектного гена при аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта у всех четырех членов семьи. Однако, мало вероятно, что поврежденный ген от матери перешел всем ее детям. В силу последнего обстоятельства можно отвергнуть (хотя, в принципе, нельзя полностью исключить) вариант синдрома Альпорта, сцепленный с X-хромосомой. Тем более, что в таком случае следовало бы ожидать более тяжелых клинических проявлений заболевания, по крайней мере, у представителей данной семьи мужского пола.

Олигомеганефрония (олигонефрическая дисплазия, олигонефрическая гипоплазия)

История, определение, этиопатогенез. Олигомеганефрония впервые описана в 1962 году. Олигомеганефрония является одной из форм истинной гипоплазии почек. Особенностью данного состояния является уменьшение количества нефронов в отличие от простой гипоплазии, при которой число нефронов не изменяется [10-12].

Уменьшение числа нефронов при олигомеганефронии считается врожденным, а не наследственным. Есть предположение, что во многом оно связано с нарушениями питания беременных. Интересно, что не обнаружена связь между олигомеганефронией и доношенностью беременности, что может указывать на формирование этой патологии на достаточно ранних сроках внутриутробного развития. В последние годы, однако, появились сведения, указывающие на генетическую предрасположенность к развитию олигомеганефронии. При этом состоянии обнаружена вероятность мутации, относящейся к PAX2-фактору транскрипции. Другим кандидатным геном является ген гепацитарного нуклеарного фактора 1-бета (HNF1B). Тем не менее эти данные требуют дальнейшего подтверждения [13].

Олигомеганефрония – классическая модель гемодинамического механизма прогрессирования хронической болезни почек.

Морфология. Почки при этом состоянии, как правило, малы по размерам (масса обеих почек у детей составляет менее 20 г), обычно состоят из одной или нескольких долей. В классических случаях популяция нефронов не превышает 20% от

нормы. В то же время клубочки увеличены в диаметре примерно в два раза, по площади в пять раз, а по объему – в двенадцать. Проксимальные канальцы увеличены еще больше. Их длина в четыре раза больше нормальной, а объем может превышать обычный в семнадцать раз. Все это часто сочетается с расширением юкстагломерулярного аппарата, а в канальцах нередко отмечаются небольшие дивертикулы. Эти изменения рассматриваются как попытка компенсации резкого уменьшения массы функционирующих нефронов и в конечном итоге приводят к развитию выраженного гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. В поздних стадиях олигомеганефронии по гистологической картине трудно отличить от гломерулонефрита или пиелонефрита в фазе выраженного склероза. Она также довольно редко сочетается с другими аномалиями мочевыводящих путей [10].

Клиника. В классическом варианте олигомеганефрония, как правило, выявляется у детей уже на первом-втором годах жизни. В этом возрасте она проявляется полиурией, полидипсией, диареей, рвотой, острой дегидратацией. У пациентов выявляется нарушение реабсорбции ионов натрия, снижение клиренса креатинина, метаболический ацидоз со сниженными значениями HCO_3^- и повышенной сывороточной концентрацией Cl^- , умеренной, но неуклонно прогрессирующей протеинурией, при отсутствии или скудных изменениях мочевого осадка. Нарушения функций почек развиваются в течении 10-15 лет и, вероятно, ассоциируются с нарастанием общей массы тела по отношению к массе почек, развитием гломерулярного склероза, атрофии канальцев и интерстициального склероза. Артериальная гипертензия появляется в стадии терминальной почечной недостаточности [10].

Однако в последнее время все чаще первая манифестация олигомеганефронии наблюдается у подростков или молодых взрослых людей [14]. В какой-то мере это соответствует мнению о врожденном, а не наследственном характере данной патологии, хотя и некоторые наследственные заболевания почек (например, синдром Гительмана) тоже, иногда, впервые проявляются во взрослом или даже пожилом возрасте. В случаях поздней манифестации олигомеганефронии, которые можно связать с относительно умеренным уменьшением числа нефронов, по мере нарастания общей массы тела по отношению к дефициту нефронов может проявиться клинико-лабораторная симптоматика.

Приводим собственное наблюдение.

Больной М. 20 лет, студент поступил в клинику 3.02.2004 г. в плановом порядке с жалобами на неопреде-

ленный, периодически возникающий дискомфорт в поясничной области.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 14-15 лет при случайной сдаче анализа мочи (профосмотр) выявлена протеинурия (1,0 г/л). Субъективно жалоб не предъявлял. Гипертензии, отеков, дизурических расстройств не было. В 2000 г. при сдаче анализа мочи вновь выявлена протеинурия (более 1,0 г/л), единичные эритроциты в п/з, незначительная лейкоцитурия и цилиндрурия. В том же году обследован стационарно в нефрологическом отделении, но нефробиопсия не выполнялась. Обнаружена аномалия развития почек: удвоение левой почки при сохранной функции почек. Обсуждался вопрос о наличии хронического гломерулонефрита. Проходил стационарное обследование в 2001 г., и вновь пациент и его родственники отказались от проведения диагностической нефробиопсии. Тогда же выполнена компьютерная томография почек (КТ). Обнаружена КТ-картина диффузных изменений паренхимы обеих почек по типу нефросклероза. Данных за объемный процесс не получено. В периодически сдаваемых анализах мочи выявлялась довольно стойкая протеинурия как правило на уровне 1,0 г/сут. В январе 2004 г. в анализах мочи белок 1,1-3,3 г/л, лейкоциты 0-1 в п/з, единичные эритроциты. Уровень суточной протеинурии (СП) составил 3,6 г/сут. В связи с этим был вновь госпитализирован для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни. Родился в г. Элиста. Наследственность неотягощена, вес при рождении 3,100 кг. С 2000 г. проживает в Санкт-Петербурге. Условия жизни в детстве хорошие. В армии не служил.

В детстве перенес корь. В 1999 г. оперирован по поводу варикоцеле. Во взрослом возрасте страдал только ОРВИ. Указаний на пищевую или лекарственную аллергию не было. Мать здорова. Об отце или других родственниках сколь-нибудь подробных сведений получить не удалось.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, нормостеник, рост 187 см, масса тела 73 кг, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Со стороны внутренних органов и систем без особенностей.

Анализ сыворотки крови на момент госпитализации: общий белок – 71,0 г/л (альбумин – 56,8%, глобулины – 43,2%: a_1 -2,3%, a_2 -11,3%, β -15,0%, γ -14,6%), креатинин – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,0 ммоль/л, мочевая кислота – 0,44 ммоль/л, С-реактивный белок (-), холестерин – 5,4 ммоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, билирубин – 9,8 мкмоль/л, АСТ – 0,48, АЛТ – 0,54, Na – 141 ммоль/л, K – 5,0 ммоль/л, Ca (ионизированный) – 1,16 ммоль/л, Fe – 10,0 мкмоль/л.

При экскреторной урографии от 03.01.2001 тени почек расположены обычно. Выведение контраста справа замедлено с 3-й минуты, полостная система левой почки удвоена. Тонус полостных систем снижен. Тонус мочеточников снижен. Размеры почек – справа 10x4,5 см, слева – 11x5 см.

Сонография почек от 07.12.2001: Снижение почечного индекса слева, снижение почечного кровотока слева, удвоение чашечно-лоханочной системы слева.

Проба Зимницкого: ночной диурез – 810 мл, дневной диурез – 1000 мл, относительная плотность мочи 1008–1013.

Общий анализ мочи: 6.02.2004. Цвет – с/ж, реакция –

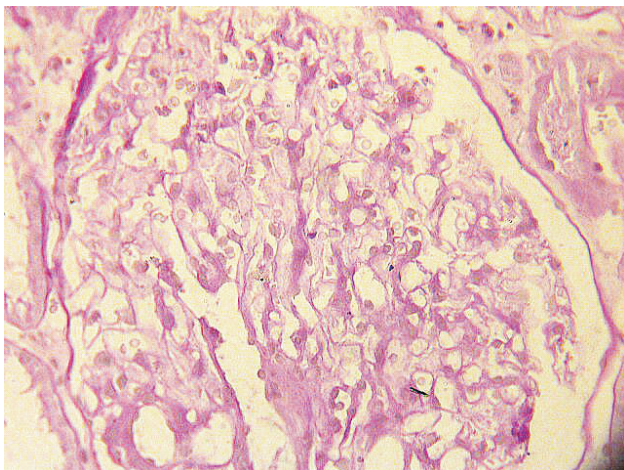


Рис. 2. Увеличенный в размерах тонкопетлистый клубочек без пролиферации и расширения мезангиального матрикса (PAS-реакция, ув. х 400).

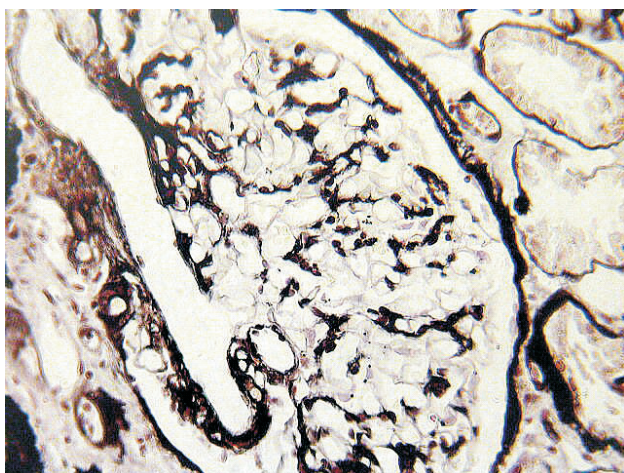


Рис. 3. Увеличенный клубочек с тонкими базальными мембранами, без расширения мезангиального матрикса и клеточной пролиферации. Умеренный склероз капсулы Шумлянско-Боумана (серебрение по Джонс-Моури, ув. х 400).

кислая, относительная плотность – 1010, белок – 0,74 г/л, L – 0-2 в п/з, Ег – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 10.02. 2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1002, белок – 1,0 г/л, L – 0-1 в п/з, Ег – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 13.02. 2004 Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1012, белок – 1,04 г/л, L – 0-1 в п/з, Ег – 0-1 в п/з, единичные гиалиновые цилиндры.

Функциональное исследование почек. Концентрации в сыворотке крови: креатинина – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л, Клиренс креатинина (Сср)–51,1 мл/мин, суточная потеря белка (СПБ)–2.51 г/сут. Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), оцененная согласно уравнению MDRD₇ – 42,4 мл/мин.

Таким образом по результатам функционального обследования почек определялись следующие нарушения: начальная азотемия, снижение СКФ, оцененной как по клиренсу креатинина, так и формуле MDRD₇. Кроме того, имели место уменьшение клиренса Са (0,47 мл/мин) и закономерное нарастание экскретируемых фракции натрия (EF_{Na}), хлора (EF_{Cl}), неорганического фосфора (EF_P) – 1,60; 2,28; 26,96%, соответственно. Отмечалась высокая суточная экскреция аммиака и мочевой кислоты. Подобные изменения соответствуют хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) IIА ст. или хронической болезни почек (ХБП) 3 ст.

Нефробиопсия. При световой микроскопии (8 стандартных окрасок) определялся корковый слой с числом клубочков до 11, 2 из них склерозированы полностью. Отмечается двукратное уменьшение числа клубочков на единицу площади. Размер клубочков увеличен в 4 раза. Клубочки тонкопетлистые, без признаков клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Капсулы клубочков несколько утолщены. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильных отложений не определяется. В одном клубочке гиалиноз приводящей артерии. Дистрофия эпителия канальцев умеренная, зернистая. Несколько участков очагового склероза стромы, в зоне склероза много пенистых клеток. Артерии среднего калибра не изменены. Реакция с Конго-Рот отрицательная (рис. 2,3).

Заключение. По данным световой микроскопии: данных в пользу гломерулонефрита нет, признаки умеренно выраженной олигомеганефронии.

При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата (использовались антисыворотки анти Ig, анти IgG, анти IgM, анти IgA, анти C₃, анти C_{1g}) выявлено отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках и тубулоинтерстициальной системе.

Заключение – олигомеганефрония

Клинический диагноз: олигомеганефрония, удвоение левой почки, изолированный мочевого синдром, ХБП 3 ст., ХПН IIА ст.

Терапия. В настоящее время сводится к ЗПТ при развитии ТПН. При наличии артериальной гипертензии назначается гипотензивная терапия. Поскольку, как указывалось выше, олигомеганефрония является примером практически чистого гемодинамического пути прогрессирования хронической болезни почек можно ожидать определенных результатов от назначения малобелковой диеты, ингибиторов АПФ, и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II. К сожалению сведений об эффективности такого лечения при олигомеганефронии в настоящее время нет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
2. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. Детская нефрология. Л., Медицина, 1989; 445
3. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, sixth edition, 2000, W.B. Saunders, Philadelphia et al.; 1350-1448
4. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(1): 24-37
5. Clifford E, Kashtan MD, Alfred F, Michael MD. Alport syndrome: From bedside to genome to bedside. *Am J Kidney Dis* 1993; 5: 627-640
6. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-1045
7. Kashtan CE. Alport syndrome and the X-chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females.

Nephrol Dial Transplant 2007; 22:1499-1505

8. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 651-657

9. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 813-822

10. Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental diseases of kidney. In; Brenner BM, ed. Brenner & Rector. The Kidney 4th ed. Saunders, Philadelphia et al, 1998: Vol.2, Chap. 38

11. Potter EL. *Normal and abnormal development of the kidney*. Medical Publishers, Chicago, 1972

12. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. III. Complete and incomplete urinary obstruction. *Invest Urol* 1981;19: 101-105

13. Salomon R, Tellier AL, Bitach TA. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001; 59: 457-461

14. Drukker A. Oligonephropathy: from a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *Isr Med Assoc J* 2002; 4 (3):191-195

Поступила в редакцию 09.04.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.