

© В.Г.Сиповский, И.К.Клемина, А.А.Кисина, Е.С.Рысс, Е.В.Антонова, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков, 2004
УДК 616.61-007

*В.Г. Сиповский, И.К. Клемина, А.А. Кисина, Е.С. Рысс, Е.В. Антонова,
Ю.А. Ермаков, И.Г. Каюков*

СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ОЛИГОМЕГАНЕФРОНИИ У ВЗРОСЛОГО

*V.G. Sipovsky, I.K. Klemina, A.A. Kisina, E.S. Ryss, E.V. Antoniva,
Yu.A. Ermakov, I.G. Kayukov*

A CASE OF DETECTION OF OLIGOMEGANEPHRONIA IN AN ADULT

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: олигомеганефрония, гипоплазия почек, хроническая болезнь почек.

Key words: oligomeganephronia, hypoplasia of the kidneys, chronic disease of the kidneys.

Олигомеганефрония впервые описана в 1962 году. Состояние считается вариантом почечной гипоплазии, особенностью которого является уменьшение количества нефронов. Олигомеганефрония обычно манифестирует уже в раннем детском возрасте и с течением времени неизбежно приводит к терминальной почечной недостаточности [1]. Тем не менее сейчас появляется все больше данных о том, что олигомеганефрония может выявляться и у взрослых, или во всяком случае пациенты с олигомеганефронией могут представлять определенную терапевтическую проблему для «взрослых» нефрологов [2], которые должны вести таких пациентов в конечных стадиях хронической болезни почек (ХБП). Ниже мы приводим наблюдение, иллюстрирующее возможность выявления олигомеганефронии у взрослого пациента молодого возраста.

Больной М. 20 лет, студент, поступил в клинику 3.02.2004 г. в плановом порядке с жалобами на неопределенный, периодически возникающий дискомфорт в поясничной области.

Из анамнеза известно, что в возрасте 14 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. Функциональное состояние почек в то время было не нарушенным. 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 не отягощена, 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, рост 187 см, масса тела 73 кг, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, отмечалась небольшая пастозность лица.

Пuls 68 уд./мин, ритмичный, обычных свойств. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца не изменены, шумов нет. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. При перкуссии легких ясный легочный звук, границы легких не изменены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает по L. medioclavicularis из-под реберной дуги. Край ее мягкий, безболезненный. Почки не пальпировались, болезненности в мочеточниковых точках и при поколачивании по пояснице не выявлялось.

Клинический анализ крови. Hb – 159 г/л, Er – $4,8 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,99, тромбоциты – 221×10^9 /л, L – $4,8 \times 10^9$ /л, (палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 66%, эозинофилы – 2%, базофилы – 1%, лимфоциты – 23%, моноциты – 7), СОЭ – 2 мм/час.

Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок – 71 г/л (альбумины-56,8%, глобулины-43,2%: α_1 -2,3%, α_2 -11,3%, β -15,0%, γ -14,6%), креатинин – 0,18 ммоль/л, мочевина – 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, АСАТ-0,48, АЛАТ-0,54, Na-141 ммоль/л, К-5,0 ммоль/л, Са_(ионизированный) – 1,16 ммоль/л, Fe-10,0 мкмоль/л.

Протромбиновый индекс -104%, Фибриноген – 2,88.

Пробы на HCVAb и HbsAg отрицательные, Форма 50 – отрицательная.

Электрокардиографически регистрировалась синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 в мин, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса.

При рентгенографии грудной клетки признаков патологии не выявлено.

При внутривенной 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 10 x 4,5 см, слева – 11 x 5 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 – кислая, относительная плотность – 1010, белок – 0,74 г/л, L – 0-2 в п/з, Eг – 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, Eг – 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, Eг – 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, калия – 5,2 ммоль/л, натрия – 141 ммоль/л, кальция общего – 2,5 ммоль/л, кальция ионизированного – 1,11 ммоль/л, хлора – 104 ммоль/л, неорганического фосфора – 1,2 ммоль/л. Концентрации в моче: креатинина – 7,9 ммоль/л, мочевины – 218 ммоль/л, калия – 26 ммоль/л, натрия – 99 ммоль/л, кальция 1,0 ммоль/л, хлора – 104 ммоль/л, неорганического фосфора – 14,2 ммоль/л. Суточный диурез – 1,9 л. Суточная экскреция: креатинина – 15,01 ммоль, мочевины – 414,2 ммоль, калия – 49,4 ммоль, натрия – 188 ммоль, кальция 1,9 ммоль, хлора – 197,6 ммоль, неорганического фосфора – 27 ммоль, титруемых кислот – 38 ммоль, ионов аммония-19,0 ммоль, мочевой кислоты – 4,24 ммоль. pH мочи – 5,0.

Клиренс креатинина (Ccr)-51,1 мл/мин, СП-2,51 г/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), 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 кальция (0,47 мл/мин) и закономерное нарастание экскретируемых фракций 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 почечной недостаточности (ХПН) IIА ст. или ХБП 3 ст.

Данные морфологического исследования нефробиоптата. При световой микроскопии (8 стандартных окрасок) определялся корковый слой с числом клубочков до 11, из них 2 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.

Заключение по данным световой микроскопии: данных в пользу гломерулонефрита нет, признаки умеренно выраженной олигомеганефронии. Данные морфологического исследования представлены на рис. 1 и 2.

При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата (использовались антисыворотки анти Ig, анти IgG, анти IgM, анти IgA, анти C₃, анти C₁) выявлено отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках и тубулоинтерстициальной системе.

Заключение – олигомеганефрония.

Окончательный диагноз: олигомеганефрония, удвоение левой почки, изолированный мочевого синдром, ХБП III, ХПН IIА.

Как отмечают L. W. Welling и J. J. Grantham [1], олигомеганефрония, или олигонефрическая гипоплазия, является одной из форм истинной гипоплазии почек. 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. 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 заболевания по гистологической картине олигомеганефронию трудно отличить от гломерулонефрита или пиелонефрита в фазе выраженного склероза. Она также

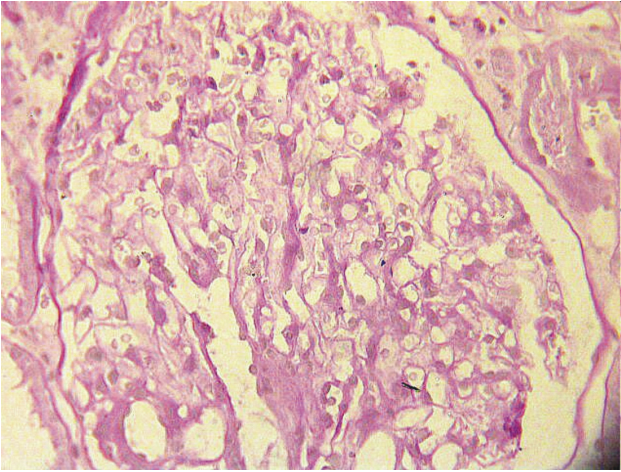


Рис. 1. Увеличенный в размерах тонкопетлистый клубочек без пролиферации и расширения мезангиального матрикса (PAS-реакция, увеличение $\times 400$).

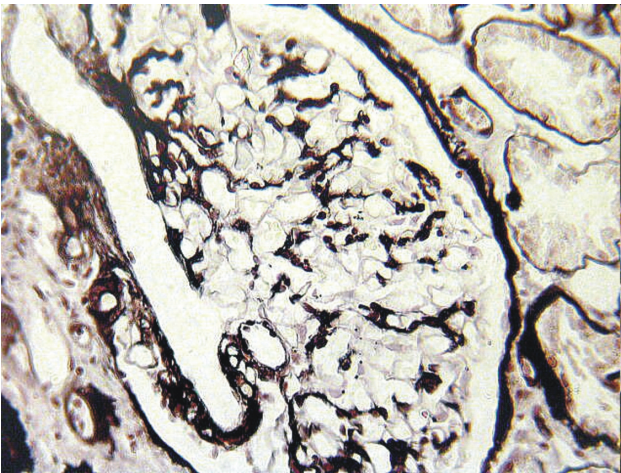


Рис. 2. Увеличенный клубочек с тонкими базальными мембранами, без расширения мезангиального матрикса и клеточной пролиферации. Умеренный склероз капсулы Шумлянско-Боумена (серебрение по Джонс-Моури, увеличение $\times 400$).

довольно редко сочетается с другими аномалиями мочевыводящих путей.

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. Нарушения функций почек развиваются в течение 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. Лечение сводится к гемодиализу и трансплантации почки.

Однако имеются данные [2], которые указывают на возможность манифестации олигомеганефронии у взрослых. Так или иначе, это объясняется врожденным уменьшением числа нефронов. По мере нарастания общей массы тела на фоне врожденного дефицита числа нефронов может проявиться симптоматика заболевания.

Есть предположение, что развитие олигомеганефронии во многом связано с нарушениями питания беременных. Интересно, что не обнаружена связь между наличием этого состояния и доношенностью беременности, что может указывать на формирование данной патологии на достаточно ранних сроках внутриутробного развития.

Так или иначе, предполагается врожденный, а не наследственный характер данной патологии [3,4]. Однако при этом состоянии обнаружена вероятность мутации, относящейся к PAX2-фактору транскрипции [5], что, однако, требует дальнейшего подтверждения.

В нашем случае больной со случайно выявленным мочевым синдромом с умеренной и высокой протеинурией наблюдался нефрологом в течение 6 лет с 14-летнего возраста. Основной диагностической гипотезой был хронический гломерулонефрит, так же обсуждался хронический интерстициальный нефрит (хронический пиелонефрит) на фоне удвоения левой почки. Однако смущало стойкое отсутствие осадка в общих анализах мочи на фоне прогрессирования протеинурии, нормальные цифры артериального давления, стерильность мочи. Так же не было четких оснований для подозрения как на первичный, так и на вторичный амилоидоз. У больного прогрессировала ХПН. В связи с явной диссоциацией результатов клинико-лабораторного и инструментального наблюдения единственным диагностическим методом явилась прижизненная нефробиопсия, которая и позволила выявить олигомеганефронию.

Одной из особенностей настоящего наблюдения является позднее выявление диагноза олигомеганефронии. Этот случай долго маскировался под диагнозом хронического гломерулонефрита, хотя более внимательный анализ доступных результатов клинического наблюдения мог заставить усомниться в нем. Настораживало отсутствие клинических проявлений в виде нефротического, нефритического синдромов, артериальной гипертензии, стабильного отсутствия мочевого осадка на протяжении 5-6-летнего наблюдения за больным, прогрессирование азотемии и нарастающая протеинурия. Тем не менее, диагноз заболевания мог быть установлен только при прижизненном морфологическом исследовании почек, которое, к сожалению, было выполнено гораздо позже, чем нужно. Поздняя ди-

агностика олигомеганефронии у рассматриваемого пациента, безусловно, связана не только (и не столько) с несвоевременным проведением диагностической нефробиопсии. Более важное значение здесь может иметь сравнительно медленное прогрессирование ХБП, что возможно связано со сравнительно умеренным уменьшением числа нефронов. Тем не менее, данный случай четко иллюстрирует то, что на фоне врожденного уменьшения массы нефронов развитие почечной недостаточности становится неизбежным. У этого больного уже имеет место начальная азотемия и снижение СКФ. К сожалению, мало оснований надеяться, что прогрессирование ХБП у него удастся замедлить, поскольку, как уже указывалось выше, методы лечения олигомеганефронии не разработаны. Известные нам руководства предлагают только ожидание наступления терминальной ХПН и последующее начало заместительной почечной терапии. Тем не менее, существующие представления о механизмах прогрессирования хронической болезни почек позволяют полагать, что обычные меры нефропротекции (малобелковая диета, ингибиторы ангиотензин I превращающего фермента, антагонисты AT1-рецепторов ангиотензина II, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов) могут быть, хотя бы частично, эффективными в плане замедления

прогрессирования почечной недостаточности. Во всяком случае, данному пациенту рекомендован прием лизиноприла, и он продолжает находиться под наблюдением клиники.

Данный случай служит ярким примером того, что олигомеганефрония не обязательно манифестирует в младенчестве, и может сочетаться с другими аномалиями мочевыделительной системы (удвоение левой почки у рассматриваемого больного). Наконец, это наблюдение подчеркивает необходимость своевременного выполнения диагностической нефробиопсии, поскольку только прижизненное морфологическое исследование ткани почек во многих случаях может решить вопрос о диагнозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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
2. 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
3. Potter EL. *Normal and abnormal development of the kidney.* Medical Publishers, Chicago, 1972
4. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. III. Complete and incomplete urinary obstruction. *Invest Urol* 1981;19: 101-105
5. Salomon R, Tellier AL, Bitach TA. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001; 59: 457-461

Поступила в редакцию 12.04.2004 г.