

Является ли болезнь тонких базальных мембран predisposing фактором к развитию другой нефрологической патологии?

М.С. Игнатова¹, Л.С. Приходина¹, Е.П. Голицина², В.А. Варшавский², В.В. Длин¹
¹ ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава»;
² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Is the thin basement membrane disease a predisposing factor to others glomerulopathies?

M.S. Ignatova, L.S. Prikhodina, E.P. Golitsina, V.A. Varshavsky, V.V. Dlin

Ключевые слова: болезнь тонких базальных мембран, гломерулопатии, предрасположение, электронная микроскопия с морфометрией нефробиоптатов.

Представлена частота, клиническая и морфологическая характеристика болезни тонких базальных мембран (БТБМ) у детей с использованием морфометрии ультратонких срезов капилляров клубочка. Отмечено, что БТБМ выявлена у 10 (19,2%) из 52 детей, которым проведена нефробиопсия в детском специализированном нефрологическом отделении в 2004–2005 гг. Электронно-микроскопическое изучение материала показало, что только в 1 случае из 10 отмечалась изолированная БТБМ, во всех остальных случаях (90%) БТБМ сочеталась с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МезПГН), у четырех больных диагностирована IgA-нефропатия. У трех больных отмечался нефротический синдром (НС). При НС после проведения нефробиопсии и установления диагноза использовали для лечения преднизолон и цитостатики, у двух – циклофосфан, у одного – циклоспорин А. Все 10 детей лечились ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В проспективном наблюдении через 6–12 месяцев у всех детей сохранялась микрогематурия и микропротеинурия. Явления НС купированы. Функциональное состояние почек оставалось удовлетворительным (средняя СКФ – $97,2 \pm 8,2$ мл/мин). Высказывается мнение, что БТБМ является predisposing фактором к развитию различных гломерулопатий.

The study presents frequency of occurrence, clinical and morphological features of Thin Basement Membrane Nephropathy (TBMN) in children. TBMN was diagnosed using EM ultrastructural morphometry of the kidney biopsy specimens. TBMN was diagnosed in 10 (19,2%) of 52 children subjected to renal biopsy in years 2004–2005 only in one of 10 patients. Other 9 children had TBMN combined with mesangial-proliferative glomerulonephritis. Four patients had IgA-nephropathy, three had nephrotic syndrome. After renal biopsy children with nephrotic syndrome were treated with steroids and immunosuppressive drugs: two with cyclophosphamide, one – with cyclosporine A. All 10 children also were treated with ACE-inhibitors. After the follow up period all children have had microscopic hematuria and mild proteinuria. There were no signs of either nephrotic syndrome or renal progression (mean GFR $97,2 \pm 8,2$ ml/min). Our preliminary data suggest that TBMN could be predisposition factor for different glomerular diseases.

В последние годы при изучении различных заболеваний большое внимание уделяют predisposing факторам. К этим факторам при развитии иммунных нефропатий, несомненно, относятся антигены HLA-системы [2]. Predisposing фактором к развитию нефротического синдрома с минимальными изменениями в гломерулах А.-Т. Landenkari et al. (2004) [8] считают обнаруженный ими полиморфизм гена нефрина. Изучение эмбриогенеза органов мочевой системы приводит к выводам, что явления дизэмбриогенеза могут быть основой развития разнообразной нефрологической патологии [11]. В этом отношении показательно нередкое обнаружение при гипопластической дисплазии почек гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита, выявляемых на основании биопсийного исследования почек [1].

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ) является одной из наиболее частых причин персистирующей гематурии у детей и взрослых. Это заболевание встречается приблизительно у 1% обследованных в

неза могут быть основой развития разнообразной нефрологической патологии [11]. В этом отношении показательно нередкое обнаружение при гипопластической дисплазии почек гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита, выявляемых на основании биопсийного исследования почек [1].

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, отделение наследственной и приобретенной патологии
Телефон: 488-51-13. Игнатова Майя Сергеевна
E-mail: nepbrolog@pedklin.ru

популяции [13]. Клиническими проявления БТБМ являются: микроскопическая гломерулярная гематурия, минимальная протеинурия (возможно ее отсутствие), нормальная функциональная способность почек [5], из-за чего БТБМ называют также «доброкачественной семейной гематурией». Высказывается мнение, что БТБМ может быть фактором, предрасполагающим к развитию IgA-нефропатии [14]. О предрасполагающем значении БТБМ в развитии различной нефрологической патологии свидетельствуют и исследования аутопсийного материала [10]. По мнению патологов, тонкие базальные мембраны нередко оказываются «плацдармом» для отложения иммунных комплексов. Описания сочетания БТБМ с другими гломерулопатиями немногочисленны и касаются в большей мере взрослых больных.

Целью исследования являлось изучение частоты, клинических и морфологических характеристик сочетанной патологии – БТБМ с другими гломерулопатиями у детей.

Больные и методы исследования

Мы включили в исследование 10 из 52 детей, которым проведена почечная биопсия в отделении нефрологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава» с января 2004 по декабрь 2005 г. В группу вошли 5 мальчиков и 5 девочек, средний возраст детей к моменту начала нашего наблюдения составлял $8,9 \pm 1,8$ года (от 5 до 17 лет). Все эти больные имели персистирующую гломерулярную гематурию. Средняя продолжительность болезни к моменту поступления под наблюдение была $5,9 \pm 1,53$ года (от 0,8 до 6 лет) (табл.).

Методы исследования включали: анализ родословных, изучение клинической картины болезни в ретроспективном и проспективном плане, проведение пункционной биопсии почки. Последняя осуществля-

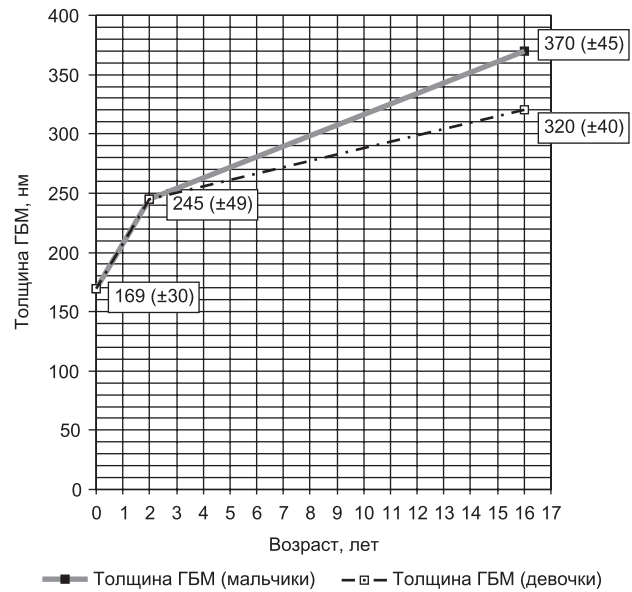


Рис. 1. Показатели толщины ГБМ у здоровых детей различного возраста

лась в тех случаях, когда, кроме персистирующей гематурии, у ребенка имелись другие проявления гломерулярного поражения: протеинурия, склонность к артериальной гипертензии, отечный синдром. Почечный биоптат исследовался путем проведения световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии (ЭМ). У всех больных осуществлялась морфометрия ультратонких срезов биоптата. Для проведения морфометрического исследования использовался график зависимости изменения толщины гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) от возраста здоровых детей, построенный по данным ВОЗ. Визуально тонкие базальные мембраны измеряли на негативах при стандартном увеличении $\times 20\ 000$ в разных участках и сравнивали среднее значение с соответствующей величиной на графике, отмечая также минимальную и максимальную толщину базальной мембраны. При этом считали правомочным диагноз БТБМ в том случае, если тонкие базальные мембраны составляли не менее 50% исследуемых ГБМ (рис. 1).

Результаты

При анализе родословных оказалось, что семейной гематурии не выявлялось ни у кого, кроме одной семьи, где у двух девочек-близнецов, которые находились под нашим наблюдением, отмечалась гематурия. В семьях и у обследованных детей не было нейросенсорной тугоухости и врожденных аномалий зрения. Ни у кого в семьях наблюдаемых нами десяти больных не было случаев развития хронической почечной недостаточности. При электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала у обследованных детей не отмечалось характерных для синдрома Альпорта признаков: утолщения ГБМ со своеобразным изменением ее структуры.

Средний возраст выявления персистирующей гломерулярной гематурии у обследованных пациентов составлял $3,6 \pm 1,29$ года (от 4 месяцев до 9 лет). Протеинурия имела место у всех детей в начале на-

Таблица
Характеристика детей с БТБМ

№ п/п пациентов	Пол	Возраст выявления гематурии	Возраст проведения нефробиопсии	Диагноз
1	Ж.	4 мес.	8 лет	БТБМ
2	Ж.	1 год 2 мес.	7 лет 8 мес.	БТБМ, МезПГН
3	Ж.	2 года 3 мес.	5 лет 7 мес.	БТБМ, МезПГН
4	М.	2 года	11 лет	БТБМ, МезПГН
5	М.	9 лет	11 лет	БТБМ, IgA-нефропатия, СЗНС
6	М.	5 лет	5 лет	БТБМ, МезПГН, СРНС
7*	Ж.	1,5 года	8 лет	БТБМ, IgA-нефропатия
8*	Ж.	6 мес.	8 лет	БТБМ, IgA-нефропатия
9	М.	6 лет	7 лет	БТБМ, IgA-нефропатия, СРНС
10	М.	6 лет	16 лет	БТБМ, МезПГН

* Близнецы.

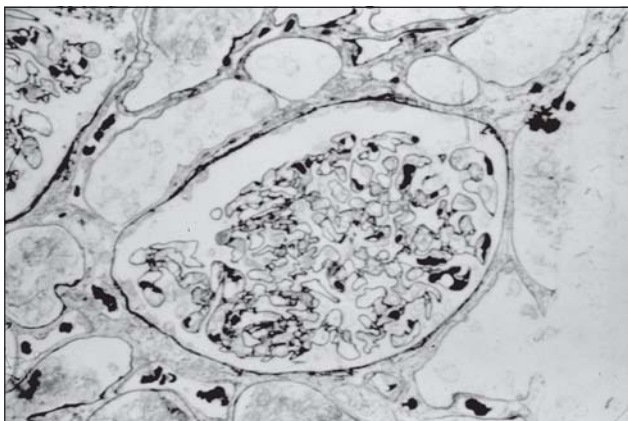


Рис. 2. Большой □ 1. Гломерула с минимальными изменениями при БТБМ. Серебрение (x200)

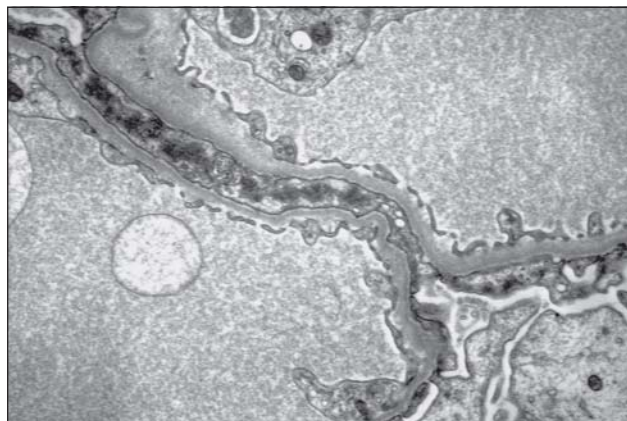


Рис. 3. Большой □ 1. Тонкая ГБМ, максимальная толщина – 50 нм. ЭМ (x10 000)

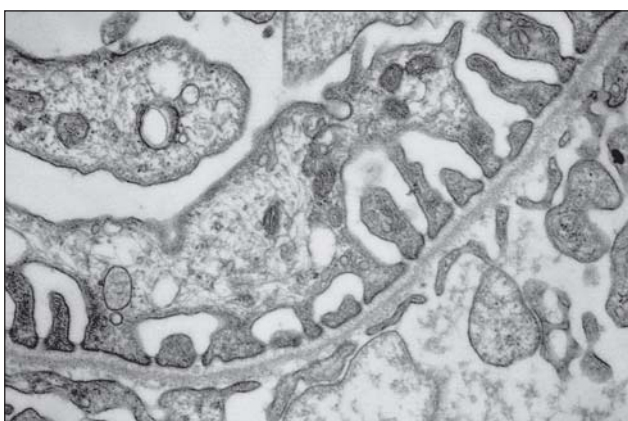


Рис. 4. Большой □ 1. Тонкая ГБМ без других изменений в клубочке. ЭМ (x20 000)

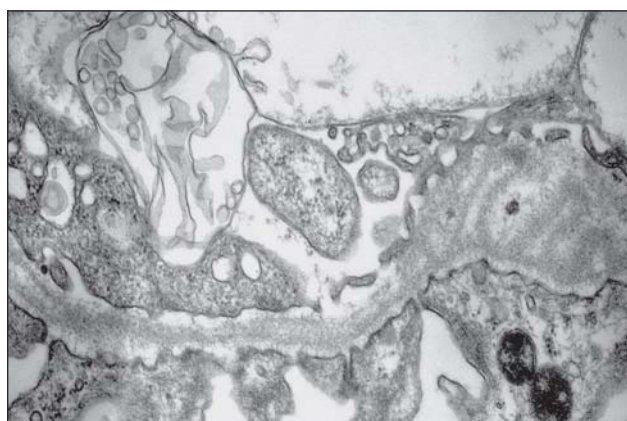


Рис. 5. Большой □ 1. Складка на тонкой базальной мембране, образованная lamina rara interna. ЭМ (x20 000)

шего наблюдения за больными: $0,4 \pm 0,08$ г/л. Трое из десяти пациентов имели нефротический синдром (НС) с нормальной функцией почек. Дети с НС до выполнения нефробиопсии лечились глюкокортикоидами, причем использовалась традиционная схема их применения [6]. У двух пациентов был стероид-резистентный НС (СРНС), у одного – стероид-зависимый (СЗНС). У троих больных выявлялась умеренная артериальная гипертензия, которая впервые была отмечена в возрасте 5, 11 и 16 лет соответственно. Средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла $104,1 \pm 6,6$ мл/мин. У двух из десяти пациентов СКФ была менее 90 мл/мин. Снижение СКФ отмечено у одного больного со СРНС, у другого – с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МезПГН). У обоих детей не отмечено повышения артериального давления.

Почечная биопсия была проведена всем детям до начала проспективного наблюдения. Диагноз устанавливался на основании клинических и морфологических данных. Наличие БТБМ определялось на основании морфометрического исследования электронно-микроскопического материала с учетом данных, приведенных на рис. 1. Только у одного ребенка (□ 1) при световой микроскопии не выявлялось изменений в клубочках (рис. 2). При иммунофлуоресцентном исследовании у этого ребенка не определялось фикса-

ции иммуноглобулинов и комплемента в почечной ткани. При ЭМ имело место диффузное истончение ГБМ (50 нм) и их фрагментация, а также очаговое образование электронно-прозрачной щели на месте lamina densa (рис. 3). При этом не наблюдалось каких-либо изменений со стороны подоцитов и эндотелиоцитов (рис. 4). Местами lamina rara interna образовывала складки (рис. 5).

При световой микроскопии у остальных девяти детей выявлялся МезПГН (рис. 6). При иммунофлуоресцентном исследовании у 4 больных отмечалась изолированная фиксация IgA на ГБМ (рис. 7), что позволило им поставить диагноз: IgA-нефропатия (IgA-N). У двух из этих четырех детей клинически был выражен НС, у одного отмечен СРНС, у другого – СЗНС. При IgA-N на ультратонких срезах в мезангиуме определялись электронно-плотные депозиты (рис. 8). Аналогичные депозиты обнаруживались в ГБМ на месте lamina densa (рис. 9). При этом толщина ГБМ не превышала 100 нм (рис. 10). У одного ребенка (□ 9), у которого имелся НС при IgA-N, выявлена сглаженность малых отростков подоцитов, преимущественно в местах наиболее тонких участков ГБМ (рис. 11). У двух больных отмечалась фиксация IgM в клубочковых капиллярах, у всех остальных при иммунофлуоресценции выявлялись депозиты C₃-фракции комплемента. У больного со СРНС (□ 6) сглаживание ножек подо-

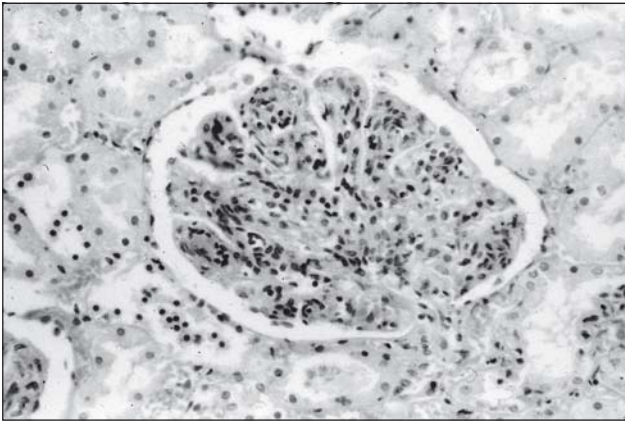


Рис. 6. Больной □ 9. Клубочек при МэПГН. Гематоксилин-эозин (x200)

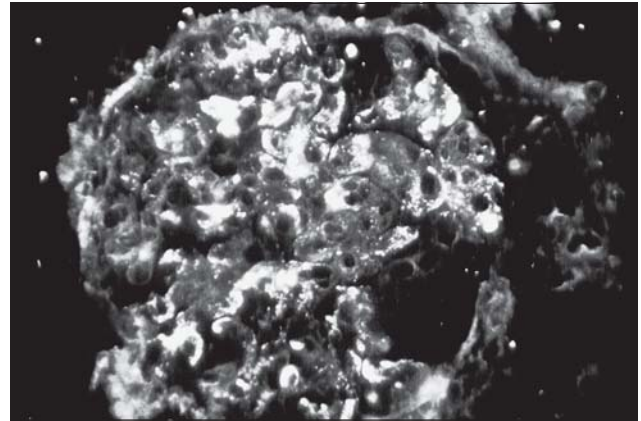


Рис. 7. Больной □ 9. Очаговая фиксация IgA гранулярного характера на ГБМ и в мезангиуме (x400)



Рис. 8. Больной □ 9. Плотный депозит в мезангиуме при IgA-нефропатии и БТБМ. ЭМ (x26 000)

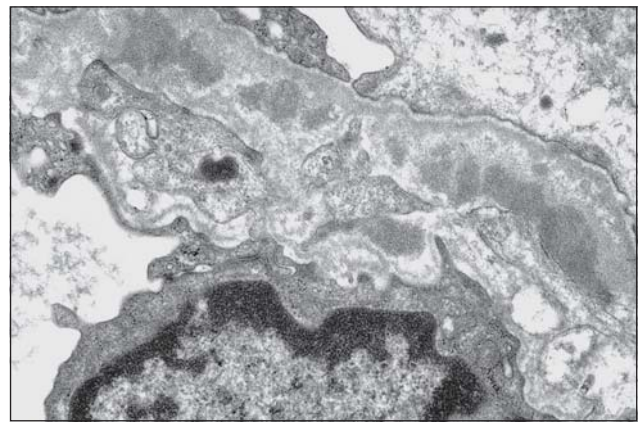


Рис. 9. Больной □ 9. Плотный депозит в тонкой ГБМ на месте lamina densa. ЭМ (x16 000)

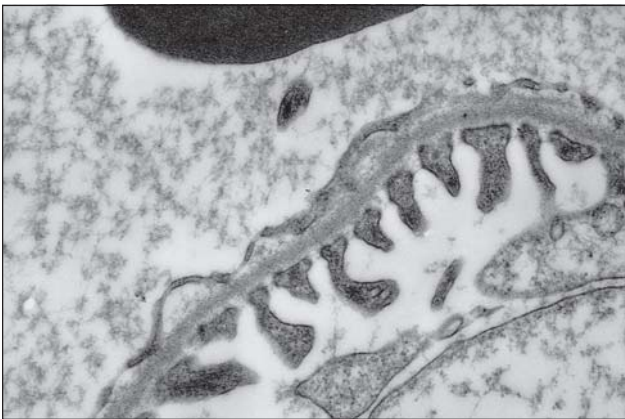


Рис. 10. Больной □ 9. Фрагмент тонкой ГБМ – минимальная толщина 100 нм (x20 000)



Рис. 11. Больной □ 9. Расщепление тонкой ГБМ, фокальное сглаживание малых отростков подоцитов. ЭМ (x20 000)

цитов было резко выражено, особенно в местах наиболее тонких ГБМ (рис. 12). Таким образом, после морфологического исследования диагноз у обследованных детей был различным, но у 9 из 10 пациентов БТБМ сочеталась с другими гломерулярными заболеваниями (табл.).

Под нашим наблюдением находится мальчик И.Б. (□ 10), рожденный матерью, страдающей мочекаменной болезнью.

Беременность протекала с токсикозом и угрозой самопроизвольного прерывания. В 6 лет у ребенка при диспансерном обследовании впервые обратили внимание на наличие микрогематурии. Предполагали наличие тубулоинтерстициального нефрита, в местном стационаре проводили лечение уросептиками и индометацином без эффекта. Гломерулярная гематурия сохранялась, усиливаясь после респираторных заболеваний. В 12 лет появилась пастозность век и голеней, в моче определялся белок – 0,165 г/л. По месту жительства ребенка

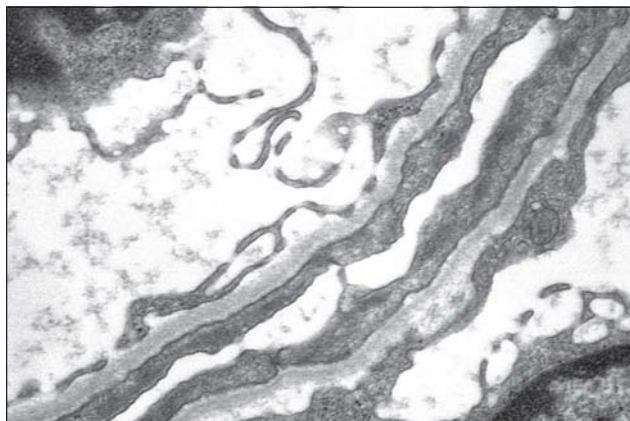


Рис. 12. Больной № 6 (см. табл.). Слияние и сглаживание малых ножек подоцитов по ходу наиболее тонких участков ГБМ. ЭМ (x20 000)

поставлен диагноз: гломерулонефрит, проведено лечение преднизолоном, хлорбутином, гепарином, курантилом. Протеинурия и пастозность исчезли, но гематурия сохранялась. В возрасте 13 лет мальчик поступил под наше наблюдение. Самочувствие удовлетворительное, определяется 5 внешних стигм дизэмбриогенеза. Обнаружен пролапс митрального клапана. Выявлена микрогематурия, микропротеинурия, никтурия. Повышены в крови фибриноген и циркулирующие иммунные комплексы. При УЗИ незначительно увеличены размеры почек, отмечаются диффузные изменения почечной паренхимы. В связи с наличием у ребенка хронического тонзиллита ему проведена тонзиллэктомия. Гематурия сохранялась. Нарастала протеинурия, появилась тенденция к повышению артериального давления. Это стало показанием для проведения в возрасте 16 лет нефробиопсии. Предположительный диагноз: БТБМ, гломерулонефрит. При световой микроскопии обнаружен МезПГН с очаговой фиксацией C_3 -фракции комплемента на ГБМ гранулярного характера. При ЭМ с морфометрией более 50% ГБМ сформировано неправильно: они истончены от 50 до 150 нм, трехслойность мембран не прослеживается. Имеет место умеренное накопление мембраноподобного вещества со сдавливанием отдельных капилляров. Подоциты и эндотелиоциты отечны, вакуолизированы. В просветах капилляров значительное количество эритроцитов, в большинстве капилляров имеются вирусоподобные тельца. Диагноз: МезПГН в сочетании с БТБМ.

Таким образом, у мальчика, рожденного матерью с нефрологической патологией и тяжело протекавшей беременностью, с внешними и соматическими стигмами дизэмбриогенеза отмечалась случайно выявленная микрогематурия. До 12 лет микрогематурия имела персистирующий изолированный характер. На протяжении этого времени отмечались повторные обострения хронического тонзиллита, мальчик нередко болел острыми респираторными заболеваниями, что, возможно, способствовало развитию МезПГН. Гломерулонефрит манифестировал появлением протеинурии, пастозности тканей, склонности к повышению артериального давления, изменениями паренхимы почек, определяемыми при УЗИ. Предрасполагающим фактором к развитию гломерулонефрита, по-видимому, было наличие БТБМ. Пациенту назначен энап в дозе 5 мг/сут. Через 6 месяцев при контрольном обследовании белок в моче не определялся, артериальное давление при однократных измерениях и суточном мониторинговании в пределах нормы. Гематурия сохранялась.

После проведения нефробиопсии и установления диагноза трое детей с НС получали лечение преднизолоном и иммуносупрессивными препаратами: двое из них лечились циклофосфамидом, один – циклоспорином А (Гексал). Все десять пациентов получали ингибиторы АПФ. При проспективном обследовании: через 6, 12 и более месяцев у всех детей сохранялась микрогематурия и микропротеинурия. Двое из 10 больных имели артериальную гипертензию без снижения СКФ ($97,2 \pm 8,2$ мл/мин).

Обсуждение и заключение

Стойкая изолированная гематурия встречается, по данным эпидемиологических исследований, приблизительно у 2% детей [3]. По мнению P. van Raassen et al. (2004) [15], БТБМ относится к одному из наиболее распространенных заболеваний, протекающих с изолированной персистирующей гематурией. Генетические исследования обнаруживают при БТБМ мутацию генов $COL4A4/COL4A3$ [12]. Так как мутация этих же генов возможна и при синдроме Альпорта (СА), большое значение имеет дифференциальный диагноз СА и БТБМ, характеризующихся различным прогнозом [9]. Известно, что сочетание СА с другими гломерулярными заболеваниями – чрезвычайная редкость. Существует мнение, что наличие положительной иммунофлюоресценции в клубочках при нефробиопсии ставит под сомнение наличие СА у таких больных [16].

Сочетание БТБМ с другими гломерулопатиями, особенно с IgA-Н, не является редкостью [14]. Применяемая ферментологические исследования в биоптатах почечной ткани при IgA-нефропатии, S.M. Jalalah et al. (2002) [7] показали, что пролиферирующие мезангиальные клетки вызывают ферментную деградацию ГБМ, за счет чего последние истончаются. Однако химическая структура врожденных тонких базальных мембран и измененных ГБМ при болезни Берже различна.

В нашем исследовании БТБМ была обнаружена в 19,2% случаев биопсий среди 52 детей, которым морфобиоптическое исследование осуществлялось в 2004–2005 гг. У этих больных не было признаков СА: не было случаев гематурии и ранней почечной недостаточности в семье, не было нейросенсорной тугоухости и врожденных аномалий зрения, не выявлялось расщепления и утолщения ГБМ при ЭМ биоптата. Однако у детей наряду с персистирующей гематурией, выявленной нередко на 2-м и даже первом году жизни, появлялась и нарастала протеинурия, у некоторых развивался НС или повышалось артериальное давление. Эти признаки заставляли проводить почечную биопсию, при которой в 9 случаях из 10 (90%), кроме БТБМ, выявлялся МезПГН. Очень часто трудно найти причину развития гломерулопатии. Однако в тех случаях, когда у ребенка имеется врожденная неполноценность ГБМ в виде БТБМ, можно предполагать, что именно неполноценность структуры базальных мембран является основой для локализации на них иммунных комплексов с развитием гломерулонефрита. Конечно, нужно помнить и о том, что сама БТБМ не всегда доброкачественна и может у взрослого человека привести к развитию почечной недостаточности.

ти [4]. В тех же случаях, когда уже в детском возрасте развивается при наличии БТБМ иммунная гломерулопатия, несомненно, следует думать о ее предрасполагающем значении при наслоении другой гломерулопатии.

По-видимому, даже при отсутствии БТБМ целесообразно использовать средства, препятствующие прогрессированию гломерулопатии. Для этой цели нами использованы ингибиторы АПФ, причем во всех случаях в проспективном наблюдении не было ухудшения в течении заболеваний и признаков снижения почечных функций.

Литература

1. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989: 455.
2. *Патсян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1997; 7: 19.
3. *Dodge W.F., West E.F., Smith E.H.* et al. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatrics* 1976; 88: 327–347.
4. *Gandbi S., Kalantar-Zadeh K., Don B.* Thin-glomerular-basement-membrane nephropathy: is it benign cause of isolated hematuria? *South Med J* 2002; 95 (7): 768–771.
5. *Gregory M.C.* Clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25 (3): 140–145.
6. *International Study of Kidney Disease in Children.* The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with

minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisolone. *J of Pediatrics* 1981; 98: 561–564.

7. *Jalalab S.M., Alzabrani I.H., Furness P.N.* Glomerular changes in microscopic haematuria, studied by quantitative immunoelectron microscopy and *in situ* zymography. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (9): 1586–1593.

8. *Labdenkari A.-T., Kestila M., Holmberg Cb.* Nephin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856–1863.

9. *Liapis H., Gokden N., Hniel P., Miner J.* Histopathology, ultrastructure and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. *Hum Pathol* 2002; 33 (8): 836–845.

10. *Mandache E., Cberghiceanu M.* Ultrastructural defects of glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies. *Ultrastructural Pathol* 2004; 28 (2): 103–108.

11. *Pohl M., Bhatnager V., Mendoza A.* et al. Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 2002; 61: 10–19.

12. *Rana K., Wang Y.Y., Buzza M.* et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25 (3): 163–170.

13. *Savige J., Rana K., Tonina S.* et al. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 169–178.

14. *Tonina S., Wang Y., MacGregor D.* et al. The risk of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25 (3): 171–175.

15. *van Paassen P., van Breda Vriesman P., van Rie H., Tervaert J.* Signs and syndromes of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease – The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 909–913.

16. *Yum M., Bernstein J.* Basement membrane nephropathy: a new classification for Alport's syndrome and asymptomatic hematuria based on ultrastructural findings. *Hum Pathol* 1983; 14 (11): 86–91.