

*В.В. Савош³, А.В. Сукало¹, Т.А. Летковская³, И.А. Козыро¹, Н.И. Тур²***ДИСГЕНЕЗИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ:
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ***V.V. Savosh, A.V. Sukalo, T.A. Letkovskaja, I.A. Kozyro, N.I. Tur***RENAL PROXIMAL TUBULES DISGENESIS: CASE HISTORY WITH
SUCCESSFUL OUTCOME**¹ Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней; ² 2-я детская городская клиническая больница, г. Минск; ³ Белорусский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии**РЕФЕРАТ**

Авторы приводят описание случая диагностики врожденной дисгенезии проксимальных канальцев почки, явившейся причиной хронической почечной недостаточности у новорожденного ребенка. Диагноз морфологически верифицирован в возрасте 11 дней, включая иммуногистохимическое исследование нефробиоптата с антителами к эпителиальному мембранному антигену. С 3-дневного возраста было налажено проведение автоматического перитонеального диализа и сеансов вено-венозной гемофильтрации с последующей успешной трансплантацией почки (в возрасте 4,1 года).

Ключевые слова: дисгенезия проксимальных почечных канальцев, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

ABSTRACT

Authors describe a case of diagnostic of proximal renal tubules congenital dysgenesis leded to chronic kidney disease in newborn. Diagnosis was morphologically proved at the age of 11 days, including immunohistochemical study of kidney biopsy specimen with monoclonal antibodies to epithelial membrane antigen. Automatic peritoneal dialysis and veno-venous hemofiltration were started at the age of 3 days with positive effect. The successful kidney transplantation was done in 4,1 years old child.

Key words: renal proximal tubules dysgenesis, chronic kidney disease, renal replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Почечная канальцевая дисгенезия (ПКД), синдром примитивных почечных канальцев, дисгенезия проксимальных канальцев почки – это редкая, в большинстве случаев летальная форма поражения почек, характеризующаяся недостаточным количеством или отсутствием проксимальных канальцев [1]. О частоте этого заболевания судить тяжело, поскольку большинство имеющихся публикаций посвящены описанию отдельных случаев ПКД, как причины полной анурии в периоде новорожденности или в качестве находки в секционном материале. Единичные эпидемиологические исследования ПКД, выполненные на аутопсийном материале плодов (≥ 20 нед гестации) и мертворожденных, продемонстрировали частоту этого заболевания от 0,78 [2] до 1,4% [3] случаев перинатальной смерти.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клинический случай пациента с вро-

жденной ХПН вследствие дисгенезии проксимальных канальцев почки.

Мальчик С., родился от I беременности I родов на сроке гестации 36–37 нед путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны матери (наличие симфизиопатии). Мать ребенка в I–II триместрах беременности неоднократно лечилась по поводу острых респираторных и урогенитальных инфекций, кроме того, с 29-й недели беременности периодически беспокоили боли в области лонного сочленения (симфизит), по поводу которых она краткосрочно принимала нимесулид в терапевтической дозе. В III триместре беременности при УЗИ начали регистрировать маловодие и хроническую внутриматочную гипоксию плода.

Масса тела ребенка при рождении 2880 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Через 3 ч после рождения по причине нарастания дыхательной недостаточности ребенок был переведен на ИВЛ. Выслушивался выраженный систолический шум над всей областью сердца, однако проведенное УЗИ позволило исключить диагноз порока сердца.

В течение последующих 2 сут состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Диурез отсутствовал, появились отеки, прибавка в массе тела 265 г. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз со сдвигом в формуле влево, увели-

Козыро И.А. Республика Беларусь. 220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83. У.О. «Белорусский государственный медицинский университет» 1-я кафедра детских болезней. E-mail: Kozyroia@mail.ru

чение CO_2 , в биохимическом анализе крови – повышение уровня креатинина до 210–360 мкмоль/л, мочевины – до 21,5 ммоль/л; со стороны кислотно-основного состояния – компенсированный метаболический ацидоз (pH 7,33, P_{CO_2} = 31 мм рт. ст., SB = 19 ммоль/л, BE = –2,0 ммоль/л).

С учетом тяжести состояния, обусловленной интоксикацией, выраженной гипергидратацией на фоне острой почечной недостаточности (ОПН) и нарастанием полиорганной недостаточности, в 3-дневном возрасте ребенку по экстренным показаниям имплантирован перитонеальный катетер и начато проведение автоматического перитонеального диализа (АПД). С 5-го дня жизни, учитывая неэффективную ультрафильтрацию на перитонеальном диализе (значительное увеличение массы тела, нарастание отеочного синдрома, нестабильную гемодинамику), мальчику добавлено проведение сеансов вено-венозной гемофильтрации (CVVH).

В ходе комплексного обследования ребенка исключены нарушение кровотока в почечных сосудах, патология со стороны мочевыводящих путей. Для морфологической верификации диагноза в возрасте 11 дней под УЗ-контролем произведена чрескожная пункционная нефробиопсия нижнего полюса правой почки.

При световой микроскопии в нефробиоптате выявлено 28 клубочков фетального типа, все клубочки малокровны, со значительным расширением капсулы Шумлянского–Боумана с накоплением в ее просвете большого количества ультрафильтрата (рис. 1).

Отмечались значительные изменения канальцев и интерстиция. Канальцевый эпителий с явлениями гиалиново-капельной и гидropической дистрофии, некроз отдельных эпителиоцитов (рис. 2), просвет канальцев расширен, заполнен эозинофильным содержимым, имеются единичные канальцевые кисты.

В строме наблюдались отек и миелоз, преимущественно мозгового слоя, а также выраженная очаговая круглоклеточная инфильтрация с примесью большого количества эозинофильных лейкоцитов (рис. 3).

Для дифференциации имеющихся в препарате канальцев выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование нефробиоптата с моноклональными антителами (АТ) к эпителиальному мембранному антигену (ЭМА) (DakoCytomation, Дания), который в норме маркирует дистальные канальцы и собирательные трубочки (рис. 4).

В результате ИГХ-исследования было выявлено позитивное окрашивание практически всех имею-

щихся в препарате канальцев, что позволило отнести их к собирательным трубочкам или дистальным канальцам, в то время как неокрашенными, т.е. проксимальными, оставались лишь единичные канальцы (рис. 5).

Таким образом, практически полное отсутствие в ткани почки проксимальных канальцев в сочетании с нарушением оттока мочи и развитием почечной недостаточности с первых дней жизни ребенка позволило выставить диагноз редкой врожденной патологии – дисгенезии проксимальных канальцев (ДПК). Учитывая отсутствие случаев врожденной почечной недостаточности в семье, а также наличие у матери сопутствующей патологии во время беременности и прием ею лекарственных препаратов (в частности нимесулид), в данном случае ДПК, вероятнее всего, следует отнести к приобретенной форме.

К моменту катамнеза пациенту 5 лет. Все время с рождения ребенок находился на почечной заместительной терапии методом ПД, а в возрасте 4 года 1 мес (по достижении массы тела 14,4 кг) пациенту проведена операция трансплантации родственной почки (донором стал отец мальчика). Функция трансплантата удовлетворительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клиническое наблюдение пациента, которому в период новорожденности был установлен диагноз врожденной ХПН вследствие дисгенезии проксимальных канальцев почки, начата заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа.

Впервые ДПК как семейное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, описал J.E. Allanson в 1983 г. у двух мертворожденных девочек от двух беременностей у некровнородственной пары из Китая. Гистологически на аутопсии отсутствовали проксимальные канальцы, а все канальцы напоминали собирательные трубочки [1]. Всего в мировой литературе описано 48 случаев этой аномалии, в большинстве случаев всего ассоциированной с синдромом Поттера (низко посаженные уши, плоский нос, аномалии конечностей, гипоплазия костей свода черепа) и легочной гипоплазией [2, 3]. ДПК может быть как наследственной, так и приобретенной.

Наследственная форма является семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, гомозиготными или гетерозиготными мутациями в генах, кодирующих ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и рецептор к ангиотензину II [4]. Приобр-

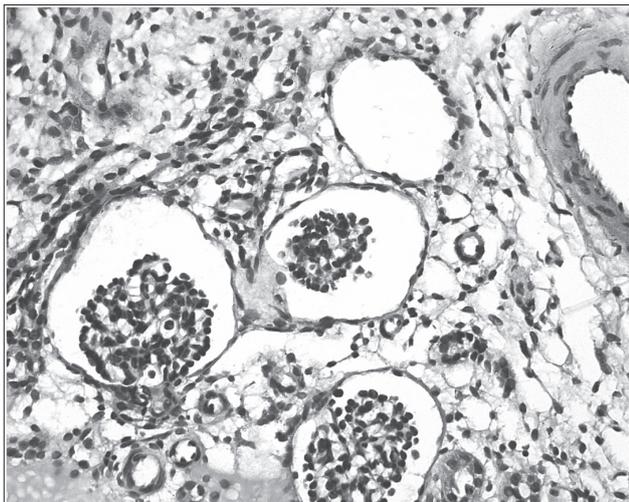


Рис. 1. Клубочки фетального типа с расширением капсулы Шумлянско-Боумана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

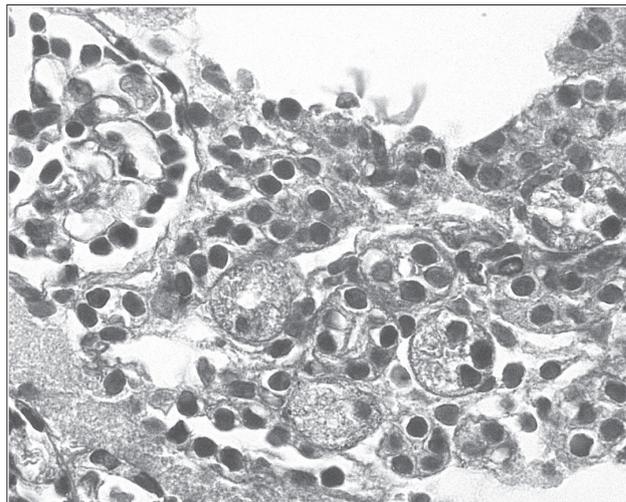


Рис. 2. Некроз эпителиальных клеток в отдельных канальцах. Окраска по Массону. Ув. 1000.

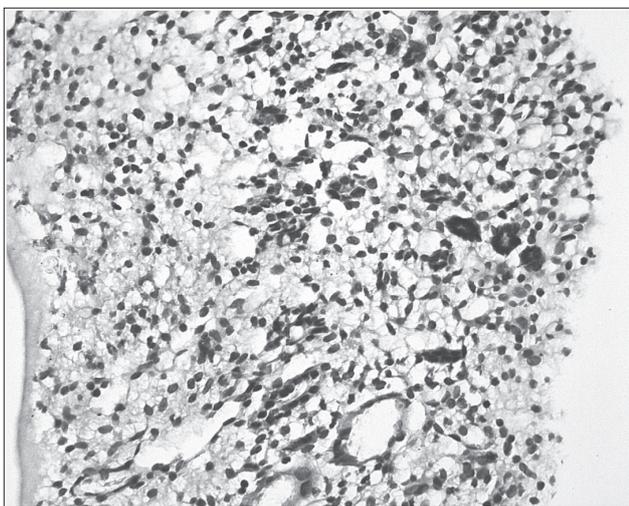


Рис. 3. Интерстициальная инфильтрация с примесью большого количества эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

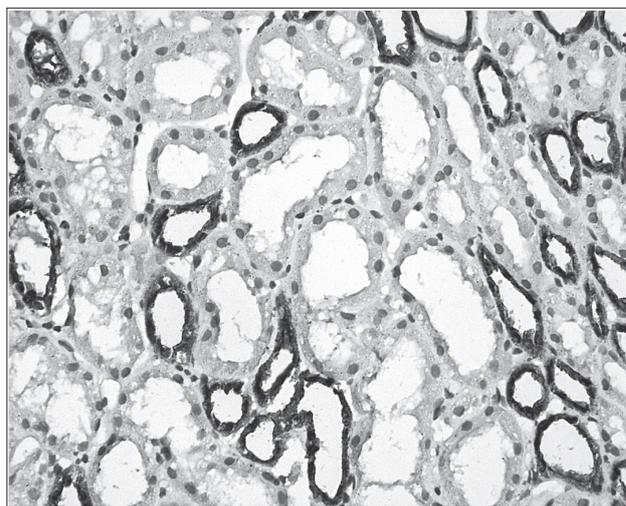


Рис. 4. ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА. Экспрессия ЭМА в нормальной ткани почек. Хромоген DAB. Ув. 400.

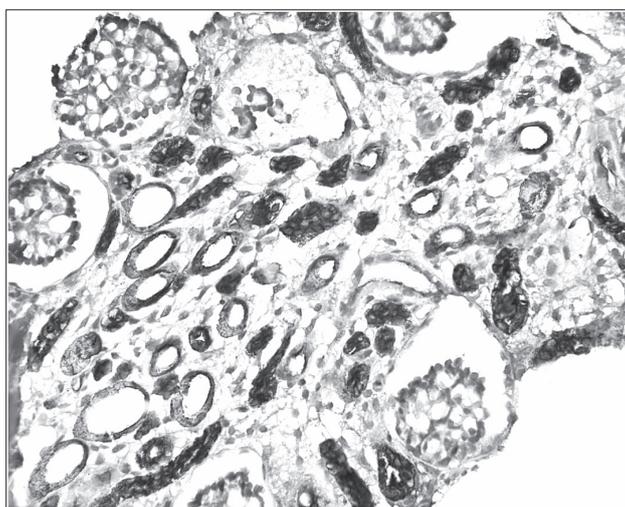


Рис. 5. ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА. Экспрессия ЭМА во всех имеющихся канальцах. Хромоген DAB. Ув. 400.

ретенные формы могут быть обусловлены приемом матерью во время беременности различных медикаментозных препаратов либо внутриутробной гипоксией (фето-фетальный синдром, акардия) [3]. В литературе описаны случаи развития канальцевой дисгенезии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами [5], ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II [6], тироксину [7]. В редких случаях возможно развитие ПКД как одностороннего поражения на фоне стеноза почечной артерии при артериитах или кальцинозе средней оболочки (media) артерии [8]. Клиника и патоморфология почек оказались идентичными находкам у пациентов с наследственной и приобретенной формой данной патологии [9].

Гистологически ПКД характеризуется уменьшением или отсутствием проксимальных канальцев, наличием примитивных канальцев; повышенным количеством нормально дифференцированных, тесно расположенных клубочков, диффузным утолщением стенок артериол, а также выраженным интерстициальным нефритом и фиброзом [1, 3]. При окраске препаратов реактивом Шиффа в большинстве случаев отсутствует щеточная каемка канальцевого эпителия. ИГХ эпителиального мембранного антигена (ЭМА), который селективно связывается с дистальными канальцами и собирательными трубочками, демонстрирует полное отсутствие или значительное снижение количества проксимальных и преобладание в ткани почек дистальных канальцев [10].

Патогенез заболевания до конца не изучен. Имеется гипотеза о том, что внутриутробная ишемия клубочков приводит к их недоразвитию и нарушению формирования других отделов нефрона, в первую очередь проксимальных канальцев, что нарушает процесс формирования и выведения мочи и является причиной развития последующих клинических проявлений – маловодия, почечной недостаточности [1, 2]. Маловодие при антенатальном УЗИ-исследовании плода появляется не сразу, а, как правило, с 22-й недели гестации, что приводит к различным деформациям у плода в связи с давлением стенки матки и формированием синдрома Поттера [1, 3].

М. Varg и соавт. отмечают отсутствие четкой взаимосвязи между сроком появления маловодия и наличием сопутствующих легочных аномалий [11]. Если олигогидрамнион по времени непродолжителен, то легочные аномалии могут не развиваться.

Пренатальная диагностика ПКД крайне затруднительна, особенно в случае приобретенных форм

или отсутствия семейного анамнеза при рождении первого ребенка. По данным С. Ramalho ДПК можно предположить лишь в том случае, если определяется маловодие на поздних сроках беременности и нормальные по размеру, гиперэхогенные почки при УЗИ-исследовании, с неизменным почечным кровотоком при доплерографии [5]. Однако данные признаки не являются патогномоничными для ПКД, аналогичная ультразвуковая картина может наблюдаться при ряде других заболеваний почек (поликистоз почек, токсическое повреждение почки (особенно при цитомегаловирусной инфекции), синдромах Барде–Бидля и Меккеля и др.) [12].

Прогноз ПКД неблагоприятный, в абсолютном большинстве случаев заболевание является летальным в неонатальном периоде, а в 15% случаев смерть наступает внутриутробно [10]. Лечение симптоматическое с поддержанием водно-электролитного баланса и питания, хронический диализ. Наблюдаемому нами ребенку проведена трансплантация родственной почки в возрасте 4 года 1 мес. Трансплантация почки возможна в возрасте 1–2 лет (по достижении массы тела свыше 10 кг). Однако в Японии в 2006 г М. Uematsu и соавт. зафиксировали единственный случай спонтанного восстановления диуреза в возрасте 29 дней у девочки с ПКД, рост и развитие которой в дальнейшем не отличались от нормальных [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение указывает на возможность начала проведения заместительной почечной терапии ребенку в возрасте 3 дней, что позволило сохранить жизнь, обеспечить рост и развитие ребенка при наличии тяжелой врожденной патологии – дисгенезии проксимальных почечных канальцев.

Тактика ведения беременных женщин, особенно при наличии у будущей мамы соматической патологии, требует пристального внимания к назначению любых лекарственных препаратов с учетом их возможного тератогенного эффекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Allanson JE, Hunter AGW, Mettler GS, Jimenez C. Renal tubular dysgenesis: a not uncommon autosomal recessive syndrome: a review. *Am J Med Genetics* 1992; 43:811-814
2. M. Moldavsky Renal tubular Dysgenesis in Israel: Pathologist's experience and literature review. *IMAJ* 2009; 11:6-9
3. Genest DR, Lage J. Absence of normal-appearing proximal tubules in the fetal and neonatal kidney: prevalence and significance. *Hum Pathol* 1991; 22: 147–53
4. Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am J Med Genet* 1983; 16: 57-60
5. Ramalho C, Matias A, Brandao O, Montenegro N. Renal

tubular dysgenesis: report of two cases in a non-consanguineous couple and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 10-13

6. Vavasseur C. Conduite a tenir echographique devant des reins hyperechogenes. *Med Foet Echo Gynecol* 2006; 66: 30-39

7. Lacoste M, Guicharnaud L, Mounier F et al. Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the Renin-Angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2253-2263

8. Robin YM, Reynaud P, Orliaguet T et al. Renal tubular dysgenesis like lesions and hypocalvaria: Report of two cases involving indomethacin. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 791-794

9. Querfeld U, Ramalho C, Allanson JE et al. RTD: a report of two cases. *J Perinatal* 1996; 16: 498-500

10. Mukta M, Pankaj H, Vinay A et al. Renal tubular dysgenesis. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 1041

11. Kemper MJ, Neuhaus TJ, Timmermann K et al. Antenatal oligohydramnios of renal origin: postnatal therapeutic and prognostic challenges. *Clin Nephrol* 2001; 56: 9-12

12. Swinford AE, Bernstein J, Toriello HV, Higgins JV. Renal tubular dysgenesis: delayed onset of oligohydramnios. *Am J Med Genetics* 1989; 32: 127-132

13. Querfeld U, Ortmann M, Vierzig A, Roth B. Renal tubular dysgenesis: a report of two cases. *J Perinatal* 1996; 16: 498-500

14. Barr M, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 408-413

15. Uematsu M, Sakamoto O, Nishio T et al. A case surviving for over a year of renal tubular dysgenesis with compound heterozygous angiotensinogen gene mutations. *Am J Med Genet* 2006; 140: 2355-2360

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.