

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей

Т.П. Макарова¹, В.П. Булатов¹, Н.В. Самойлова¹, Г.М. Самойлова¹, Л.В. Поладова²,
И.Н. Черезова¹, Ю.С. Мельникова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань, Россия

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Structure of Cystic Dysplasia in Children

T.P. Makarova¹, V.P. Bulatov¹, N.V. Samoylova¹, G.M. Samoylova¹, L.V. Poladova², I.N. Cherezova¹,
Yu.S. Melnikova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Кистозные дисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, на долю которых в структуре врожденных аномалий почек приходится 12–15%, а в структуре причин хронической почечной недостаточности у детей – 8–10%. Представлены результаты наблюдений пациентов с поликистозной болезнью почек. С целью изучения клинических особенностей течения различных форм кистозных дисплазий у детей проанализированы истории болезни детей с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным поликистозом почек. Выявлены клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения различных вариантов кистозных дисплазий почек.

Ключевые слова: дети, поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек, сонография.

Для цитирования: Макарова Т.П., Булатов В.П., Самойлова Н.В., Самойлова Г.М., Поладова Л.В., Черезова И.Н., Мельникова Ю.С. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 172–176. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176

Cystic dysplasia is a heterogeneous group of diseases, with 12–15% share in the structure of congenital kidney anomalies and 8–10% share in the structure of the causes of chronic renal failure in children. The article presents the results of observation of patients with polycystic kidney disease. To study the clinical features of the course of various forms of cystic dysplasia in children we analyzed the histories of children with autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease. We revealed clinical, laboratory and instrumental features of the course of various types of cystic renal dysplasia.

Key words: children, polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, sonography.

For citation: Makarova T.P., Bulatov V.P., Samoylova N.V., Samoylova G.M., Poladova L.V., Cherezova I.N., Melnikova Yu.S. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Structure of Cystic Dysplasia in Children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 172–176 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Булатов Владимир Петрович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0392-6883

Самойлова Наталья Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Черезова Ирина Николаевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

Мельникова Юлия Сергеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Самойлова Галина Михайловна – врач ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы

Поладова Людмила Вадимовна – зав. нефрологическим отделением ГАУЗ Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9586-4634

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Кистозные дисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, на долю которых в структуре врожденных аномалий почек приходится 12–15%, а в структуре причин хронической почечной недостаточности у детей – 8–10% [1]. В 2010 г. S. Vonsib предложил классификацию кистозных заболеваний почек и врожденных пороков развития органов мочевой системы, представленную ниже в сокращенном виде [2].

I. Поликистозные заболевания почек:

A. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек:

- классическая форма – у новорожденных, у детей до 1 года жизни (инфантильная);
- детский тип с фиброзом печени;

B. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек: классическая форма (у взрослых); форма с ранней манифестацией в детском возрасте;

C. Доброкачественная кистозная болезнь почек;

D. Гломерулярная кистозная болезнь почек;

- II. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей;
 III. Тубулоинтерстициальные синдромы ± кисты;
 IV. Кистозные неоплазмы и неопластические кисты;
 V. Смешанные кисты.

Поликистозные заболевания более 10 лет назад стали идентифицировать с расстройствами, связанными с патологией цилий. Цилиопатии — генетически обусловленные заболевания, возникающие при нарушении структуры или функции цилий (ресничек), когда вследствие аномальной структуры ресничек усилена пролиферация кистозных клеток и секреция жидкости в просвет. Полиорганность поражений при поликистозной болезни почек легко объяснить, если рассматривать данную группу заболеваний с позиции цилиопатий [3].

Развитие кистозных аномалий связывают с нарушением эмбриогенеза в первые недели внутриутробной жизни, что приводит к несрастанию первичных почечных канальцев с зачатками собирательных трубочек протока метанефроса. В остальном нефрон формируется нормально и даже начинает функционировать. Однако не имея выхода в мочевыводящие пути, такой нефрон расширяется и превращается, по сути, в типичную ретенционную кисту. Кисты локализуются первоначально в корковом слое почек и никогда не имеют сообщения с нижележащими выводными протоками. Дальнейшие расхождения в генезе различных форм кистозных дисплазий почек носят в основном количественный характер.

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 20 детей с различными кистозными дисплазиями. Пациенты находились на обследовании в нефрологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) с 2016 по 2017 г. Основные кистозные заболевания у детей были следующими: аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) — у 6; аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПКП) — у 8; мультикистозная дисплазия почек — у 6 пациентов. Остальные заболевания были представлены лишь единичными случаями, среди которых: нефронофтиз Фанкони, врожденный нефротический синдром финского типа, кистозные дисплазии в рамках наследственных синдромов Барде—Бидля и Цельвегера. Для выявления особенностей течения заболевания выбраны критерии: возраст постановки диагноза; отягощенная наследственность; присутствие болевого, мочевого синдромов, артериальной гипертензии; наличие инфекции мочевой системы; снижение функции почек (стадия хронической болезни почек); наличие кистозных поражений других органов; сопутствующие аномалии развития мочевой системы.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП, поликистоз почек у взрослых, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь, Поттер III). В 90% случаев удается проследить семейный характер забо-

левания, но 10% случаев возникают спорадически. Мутации в гене *PDK1* обнаруживаются в 85% случаев АДПКП. Ген *PDK1* (16p13.3) кодирует белок полицистин-1. Кисты в почках определяются к 10 годам у 64% больных и к 20 годам — у 90%. Почечная недостаточность, как правило, развивается к 50 годам. Мутации в гене *PDK2* составляют около 15% случаев АДПКП. Ген *PKD2* (4q21-23) кодирует белок полицистин-2. У этих пациентов болезнь прогрессирует медленнее и почечная недостаточность развивается к 70 годам.

До недавнего времени возраст проявления патологии рассматривался как критерий доминантного наследования поликистоза. Это было связано с тем, что зачастую заболевание диагностировалось только при появлении первых признаков хронической почечной недостаточности, которая в таких случаях возникает поздно, как правило, в возрасте 40–50 лет. Однако в настоящее время показано, что «взрослый» тип болезни может проявиться и у детей, и в определенной части случаев причиной хронической почечной недостаточности у них является именно это заболевание [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) служит ценным скрининговым методом при подозрении на поликистоз почек. На ранних стадиях АДПКП диаметр кист составляет от 0,1 до 5 мм. В этих случаях кисты определяются в виде повышения эхогенности паренхимы и эхографическая картина может быть неотличимой от АРПКП, однако пациенты обычно старше [5].

Мы наблюдали мальчика 11 лет с отягощенной наследственностью — поликистоз почек у матери. Из анамнеза: в возрасте 3 лет при УЗИ впервые отмечена повышенная эхогенность паренхимы почек. В 6 лет при УЗИ определена паренхима повышенной эхогенности с обеих сторон, неоднородная за счет гиперэхогенных включений и множественных диффузно расположенных мелких кист (2–4 мм) в корковом слое и субкапсулярно. Ребенку поставлен диагноз: поликистоз почек по аутосомно-доминантному типу.

При прогрессировании АДПКП эхографическая картина становится более типичной с увеличением размеров почек, содержащих множество кист различных размеров, приводящих к неровностям контуров почек. Между кистами могут обнаруживаться островки сохраненной паренхимы. Если при проведении скрининга к возрасту 19 лет кисты или паренхиматозные нарушения в почках не обнаруживаются, то диагноз АДПКП является крайне маловероятным.

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПКП, поликистозная болезнь новорожденных, Поттер I) обычно протекает тяжелее, а встречается значительно реже, чем АДПКП, — с частотой 1:10 000–1:50 000 населения. АРПКП обычно диагностируется в детском возрасте, в том числе у новорожденных. Существует связь с перипортальным фиброзом печени и протоковой гиперплазией, которые могут вызывать портальную гипертензию.

АРПКП обусловлен мутацией гена *PKHD1*, расположенного на коротком плече хромосомы 6 (br12.3-p12.2). Продукт гена — белок фиброцистин (полидуктин) — вовлечен в ключевые моменты развития, дифференцировки, регуляции клеточной пролиферации в собирательных трубочках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. Мутантный фиброцистин быстро распадается. Нарушается функция ресничек, развивается расширение и удлинение канальцев. Признаки заболевания можно обнаружить внутриутробно при УЗИ, как правило, после 20-й недели беременности. В наших наблюдениях у 4 из 8 пациентов диагноз был установлен внутриутробно с выявлением характерной ультразвуковой картины медулярного нефрокальциноза, синдрома «больших белых почек». У 4 детей диагноз установлен в возрасте до 2 лет.

Болезнь может быть классифицирована на следующие формы, различающиеся по проценту вовлеченных в патологический процесс канальцев, что, соответственно, определяет продолжительность жизни:

- перинатальная форма (поликистоз новорожденных) — встречается у младенцев, быстро приводит к летальному исходу, вовлечено 90–93% почечных канальцев. Почки увеличены в размерах, гиперэхогенны за счет нефросклероза, чашечно-лоханочная система не дифференцируется;
- инфантильная форма — вовлечено 60% канальцев, у младенцев развивается уремия, однако продолжительность жизни больше, чем при перинатальной форме;
- младенческий поликистоз — вовлечено 25% канальцев, у детей младшего возраста заболевание представлено артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью. Инфантильная форма и младенческий поликистоз, как правило, осложняются медулярным нефрокальцинозом;
- ювенильная форма — вовлечено около 10% канальцев, симптомы обычно связаны с фиброзом почек, печени, портальной гипертензией. В этих поздних случаях вследствие процессов компенсаторной регенерации здоровой паренхимы почки значительно увеличены в размерах (в наших наблюдениях до 17х11 мм) с неровными контурами на фоне нефросклероза, что создает картину «больших белых почек», корково-мозговая дифференцировка отсутствует.

Сонографические признаки. Почки увеличены в размерах с множественными мелкими кистами (1–2 мм в диаметре), которые образуются из собирательных трубочек. Кисты выстраиваются радиально и становятся более сферическими при росте. Диффузное расширение канальцев разрывает почечную архитектонику с потерей кортико-медулярной дифференцировки. Под капсулой почки может наблюдаться тонкий ободок сдавленной почечной паренхимы, которая гипоехогенна относительно слиш-

ком экзогенных остатков паренхимы. Внутриутробно у здорового плода почечный периметр составляет 27–30% абдоминального периметра; при поликистозной болезни новорожденных этот показатель повышается до 60%, что позволяет осуществлять пренатальную диагностику.

В наших наблюдениях у 4 из 8 детей отмечался синдром артериальной гипертензии. Кистозные поражения других органов наблюдались у 2 пациентов с АРПКП в виде множественных кист печени. У одного ребенка была выявлена сопутствующая аномалия развития мочевой системы — подковообразная почка. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечалось у 6 детей: хроническая болезнь почек 1-й стадии — у 1 ребенка, 2-й стадии — у 2 детей, 4-й стадии — у 2 детей, 5-й стадии — у 1. У двух девочек 11 и 17 лет с ювенильным вариантом АРПКП показатели СКФ сохранялись в пределах 73–93 мл/мин/1,73 м.

Клинический случай 1. Мальчик П., 2 лет. Диагноз: аутосомно-рецессивный поликистоз почек, инфантильный тип; пиелонефрит вторичный, хроническое рецидивизирующее течение; нефрогенная гипертензия; хроническая болезнь почек 5-й стадии; фиброз печени, портальная гипертензия; дефект межпредсердной перегородки; анемия смешанного генеза средней степени тяжести.

Ребенок от пятой беременности: первая беременность — ребенок умер в возрасте 1 дня, на вскрытии — поликистоз почек, вторая беременность — девочка 6 лет без признаков поликистоза, третья, четвертая — неразвивающиеся беременности. Данная беременность с угрозой прерывания в I триместре.

На сроке 31 нед методом УЗИ плода выявлен порок развития органов мочевой системы — обнаружены почки больших размеров с недифференцированной паренхимой, представленной участками гипо- и гиперэхогенности. Установлен пренатальный диагноз: двусторонний поликистоз почек. От прерывания беременности родители отказались. В III триместре отмечалось выраженное маловодие. Роды третьи, на сроке 38 нед путем кесарева сечения. Ребенок родился в асфиксии средней степени с оценкой по шкале Апгар 4/5 баллов. Масса тела 3550 г, длина 52 см. Обращал на себя внимание увеличенный в размере живот, выраженная подкожная венозная сеть, пальпировались плотные увеличенные почки, пальпация печени и селезенки невозможна. Отмечались характерные признаки синдрома Поттера — уплощенный нос, западающий подбородок, микрогнатия.

На 3-й день жизни мальчик переведен в отделение реанимации новорожденных ДРКБ МЗ РТ на аппарате искусственной вентиляции легких в очень тяжелом состоянии с явлениями дыхательной, почечной недостаточности, с выраженным синдромом угнетения ЦНС. В ходе обследования

выявлено: анемия тяжелой степени, повышение уровня креатинина в крови до 188 мкмоль/л, мочевины до 33 ммоль/л, смешанный ацидоз. Артериальное давление 112/60 – 128/78 мм рт. ст.

Данные УЗИ: почки значительно увеличены в размерах, контуры четкие ровные. Дыхательная экскурсия слабая. Правая почка: 101x56 мм, левая почка: 105x56 мм. Паренхима правой почки – 22,8 мм, левой – 23,8 мм (утолщена). Кортиково-мозговая дифференцировка не определяется, паренхима повышенной эхогенности. При большом увеличении ткань почек представлена мелкими кистами диаметром до 1 мм (рис. 1).

Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 2 мес был переведен в нефрологическое отделение ДРКБ МЗ РТ, где находился в течение двух лет. Состояние ребенка тяжелое за счет почечной недостаточности, артериальной гипертензии (артериальное давление 120/68 – 131/70–145/77 мм рт.ст.). Масса тела 10 200 г, длина тела 78 см. (дистрофия по типу гипотрофии 2-й степени). Кормится смесью (полный гидролизат) через зонд. Живот значительно увеличен в объеме, пальпируются увеличенные почки, занимающие практически всю брюшную полость, печень +2 см. Диурез 500–550 мл/сут. В динамике в лабораторных показателях нарастала азотемия: креатинин крови 245–349 мкмоль/л, мочевина 40–45 ммоль/л. По данным УЗИ почек: правая почка 130x84 мм, левая – 135x84 мм. В возрасте 2 года 4 мес – летальный исход вследствие почечной и полиорганной недостаточности.

Приведенный клинический случай не представлял сложности для постнатальной диагностики. Однако он является яркой демонстрацией сложных этических проблем, возникающих при рождении ребенка с тяжелой генетической патологией, в том числе в плане ранней антенатальной диагностики

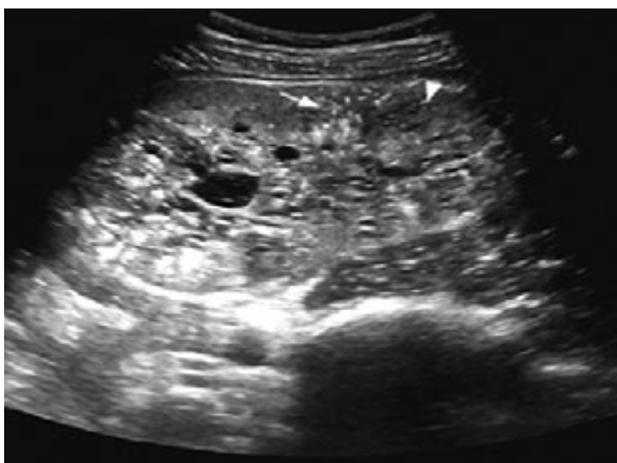


Рис. 1. Сонограмма почек ребенка П. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек
Fig. 1. Sonogram of the child's kidneys P. Autosomal recessive polycystic kidney

пороков и решения вопроса о пролонгировании или прерывании беременности, а также трудностей симптоматической терапии полиорганных нарушений у ребенка с АРПКП.

Клинический случай 2. Девочка В., 10 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. От второй беременности – девочка 4 лет (без признаков поликистоза почек).

Заболевание выявлено внутриутробно – «большие белые почки». С раннего возраста отмечались рецидивы пиелонефрита, эритроцитурия, микропротеинурия. Физическое, нервно-психическое развитие девочки соответственно возрасту. В возрасте 7 лет по результатам суточного мониторирования артериального давления выявлена гипертоническая нагрузка в дневное время по систолическому артериальному давлению – 92%, в ночное – по систолическому давлению – 63%, по диастолическому – 38%. Эпизодов мочевой инфекции, протеинурии не было. СКФ 83–95 мл/мин/1,73 м². В анализах мочи по пробе Зимницкого – колебания удельного веса 1005–1018 при суточном диурезе 860–900 мл.

УЗИ почек: почки увеличены в размерах. Контур ровные, четкие. Положение обычное. Дыхательная экскурсия активная. Размеры: левая – 111x45 мм, паренхима – 13 мм.; правая – 106x42 мм., паренхима – 12 мм. Эхогенность паренхимы обеих почек повышена, I–II степень, преимущественно за счет медулярного слоя с обеих сторон. В проекции медулярного слоя мелкие кальцинаты от 1,7 до 2 мм в диаметре и единичные кальцинаты в проекции коркового слоя по ходу *arteria arcuata* с обеих сторон. Визуализируются мелкие анэхогенные структуры от 1,7 мм до 2 мм в диаметре с обеих сторон, справа – до 4 мм в диаметре. Кортиково-мозговая дифференцировка нечеткая (рис. 2).



Рис. 2. Сонограмма почек ребенка В., 10 лет. Поликистоз почек, осложненный медулярным нефрокальцинозом. Симптом «веточки укропа»
Fig. 2. Sonogram of the of the child's kidneys V., 10 years old. Polycystic kidney disease complicated by medullar nephrocalcinosis. Symptom of «sprigs of dill»

Спиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства: на серии томограмм печень незначительно увеличена, структура без достоверных очаговых изменений, контуры ровные, внутривенные желчные протоки не расширены. Увеличение размеров почек, единичные мелкие гиподенсивные очаги, не накапливающие контраст в паренхиме правой и левой почек.

Заключение

Кистоз почек является актуальной проблемой педиатрии, что обусловлено большой распространенностью, особенностями течения и исхода, серьезным прогнозом. Наиболее актуальными в педиатрической практике являются следующие варианты кистозных аномалий почек: аутосомно-рецессивный поликистоз почек (Поттер I), мультикистозная дисплазия (Поттер II) и аутосомно-доминантный поликистоз почек (Поттер III), требующие современной диагностики для определения прогноза и тактики ведения пациентов.

При АРПКП характерно осложненное течение беременности и отягощенный акушерский анамнез: гестоз, угроза прерывания в I триместре. Предшествующие беременности матерей пациентов с АРПКП сопровождались внутриутробной гибелью плода и смертью новорожденного в первые дни жизни. Маловодие представляется как важный прогностический признак тяжелого течения АРПКП. Пренатальное выявление «больших белых почек» предполагает тяжелое течение АРПКП, однако возможно и при относительно благоприятном течении юношеской формы заболевания. Выявлена высокая частота развития артериальной гипертензии у новорожденных и грудных детей с АРПКП.

Необходимо динамическое обследование гепатобилиарной системы пациентов, поскольку

АРПКП и АДПКП сопровождаются поликистозом печени и поджелудочной железы (холангиокистоз при АРПКП и простые кисты при АДПКП). Сонография является достаточным и высокоинформативным методом диагностики данных заболеваний. Возможно возникновение сложностей при дифференцировании АРПКП и АДПКП с ранним дебютом (что встречается редко). При относительно благоприятной ювенильной форме АРПКП и на ранних стадиях АДПКП по данным УЗИ кисты в почках могут выглядеть одинаково. В таких случаях наличие фиброза печени или болезни Кароли указывает на АРПКП, а при АДПКП следует искать поликистоз почек у одного из родителей.

Для своевременной диагностики АДПКП необходимо проведение динамического (сонографического) наблюдения за детьми, у которых в семейном анамнезе значатся случаи поликистоза почек. Наблюдение должно быть ежегодным до достижения возраста 19 лет. Если манифестация поликистоза почек не произошла до этого возраста, можно быть уверенным, что в дальнейшем у обследуемого нет риска развития поликистоза почек.

В настоящее время при диагностике поликистоза почек требуется генетическая идентификация. Молекулярно-генетический метод имеет большую диагностическую значимость в подтверждении как АРПКП, так и АДПКП, однако он остается дорогостоящим. Семьи, имеющие детей с поликистозом почек, нуждаются в медико-генетическом консультировании, так как с помощью молекулярно-генетической диагностики возможны уточнение генетической формы болезни, оценка риска рождения больного ребенка при последующих беременностях, а также определение показаний и проведение пренатальной ДНК-диагностики. Несомненно, следует учитывать и многообразные этические моменты, связанные с этой тяжелой генетической патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С.* Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития. *Нефрология и диализ* 2011; 13(2): 66–75. [Ignatova M.S. Problems of nephrology of childhood at the present stage of development. *Nefrologiya i dializ* 2011; 13(2): 66–75. (in Russ)]
2. *Bonsib S.M.* The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(4): 554–568. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.554
3. *Андреева Э.Ф., Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Поликистоз почек. *Клиническая нефрология детского возраста.* Санкт-Петербург: Левша 2008; 121–143. [Andreeva E.F.,

- Papayan A.V., Savenkova N.D. Polycystic kidney disease. *Clinical Nephrology of childhood.* Saint Petersburg: Levsha 2008; 121–143. (in Russ)]
4. *Андреева Э.Ф.* Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. Catamnesis of children and adolescents with polycystic kidney disease. *Nefrologiya* 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
5. *Bergman C.* ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatric Nephrology* 2015; 30(1): 15–30. DOI 10.1007/s00467-013-2706-2

Поступила 29.07.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Received on 2018.07.29

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.