

ТЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВАРИАНТА ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА ЧУГУНОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ol_chugunova@mail.ru

СВЕТЛАНА ВЯЧЕСЛАВНА ЧЕРКАСОВА, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, тел. +7(965)343-93-10, e-mail: cherkasovasv@mail.ru

ПЕТР ВАЛЕНТИНОВИЧ ШУМИЛОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ЕЛИЗАВЕТА ЮРЬЕВНА ГРЕБЁНКИНА, студентка 7-го курса вечернего педиатрического отделения ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, тел. +7(903)552-67-63

МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА ЛАТЫШЕВА, клинический ординатор кафедры педиатрии медицинского факультета ФБГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Минобрнауки России, Москва, Россия, тел. +7(926)114-34-47

Реферат. Цель исследования — изучение особенности течения аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у новорожденного ребенка на примере клинического случая. *Материал и методы.* Описан клинический случай течения аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек на примере новорожденного ребенка с врожденным пороком развития почек. *Результаты и их обсуждение.* В данном примере на 24-й нед беременности методом ультразвуковой диагностики плода выявлен порок развития органов мочевой системы — обнаружены почки больших размеров с недифференцированной паренхимой, представленной участками гипо- и гиперэхогенности, был выставлен пренатальный диагноз: двусторонний поликистоз почек. Ребенок родился на сроке 36 нед беременности в асфиксии легкой степени с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. В неонатальном периоде диагноз определялся как поликистоз почек по инфантильному типу; хроническая почечная недостаточность; нефрогенная артериальная гипертензия. Была рекомендована симптоматическая терапия, контроль за артериальным давлением, диурезом, биохимией крови, в 1-й месяц жизни проведение перитонеального диализа после нефрэктомии. Однако родители ребенка от предложенного лечения отказались. Проводилась только симптоматическая терапия. На фоне проводимой терапии состояние ребенка продолжало ухудшаться. В возрасте одного месяца 26 дней отмечалось резкое ухудшение состояния, и на фоне проводимых реанимационных мероприятий наступила остановка сердечной и дыхательной деятельности. Была констатирована биологическая смерть. *Заключение.* Данный клинический случай демонстрирует сложные этические проблемы, возникающие при рождении ребенка с данной генетической проблемой, а также трудности симптоматической коррекции проявлений аутосомно-рецессивного варианта поликистоза почек.

Ключевые слова: новорожденный, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек.

A COURSE OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN NEWBORN

OLGA L. CHUGUNOVA, M.D., Professor of the Department of hospital pediatrics of SBEI HPE «National Research Medical University after name Nicolai I. Pirogov» Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, e-mail: ol_chugunova@mail.ru

SVETLANA V. CHERKASOVA, Ph.D., Assistant Professor of the Department of hospital pediatrics of SBEI HPE «National Research Medical University after name Nicolai I. Pirogov» Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, tel. +7(965)343-93-10, e-mail: cherkasovasv@mail.ru

PETR V. SHUMILOV, M.D., Head of the Department of hospital pediatrics of SBEI HPE «National Research Medical University after name Nicolai I. Pirogov» Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ELIZAVETA YU. GREBENKINA, medical student, pediatric faculty of SBEI HPE «National Research Medical University after Name Nicolai I. Pirogov» Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, tel. +7(903)-552-67-63

MARIA A. LATYSHEVA, medical resident of Department pediatric of medical faculty FBSEI HPE «People's Friendship University of Russia» Russian Ministry of Education, Moscow, Russia, tel. +7(926)114-34-47

Abstract. *Aim.* The purpose of this research is to study the peculiarities of autosomal recessive polycystic kidney disease in the newborn child based on clinical case. *Materials and methods.* A clinical case of autosomal recessive polycystic kidney disease in the newborn child presented as an example of a newborn child with a congenital kidney development. *Results and discussion.* In this case, ultrasound diagnostics revealed the fetal malformation of urinary tract at 24 gestation weeks. A large kidneys with undifferentiated parenchyma represented areas of hypo- and

hyperechogenicity. The prenatal diagnosis was established: bilateral polycystic kidney disease. The child was born at 36 weeks of pregnancy in mild asphyxia classified 7—5 points of Apgar score. In the neonatal period the diagnosis was defined as: polycystic kidney disease, the infantile type; chronic renal failure; renal hypertension. Symptomatic therapy, monitoring of blood pressure, urine output, blood biochemistry, nephrectomy on first month of life followed by peritoneal dialysis after nephrectomy were recommended. However, parents of the child refused from the proposed treatment. Only symptomatic therapy was carried out. On the therapy the illness aggravated. At the age of 1 month 26 days there was an acute deterioration. During resuscitation cardiac and respiratory arrest occurred. Biological death was pronounced. *Conclusion.* This case demonstrates the complex ethical issues that arise when a child is born with this genetic problem and the difficulty of correction of symptomatic manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease variant.

Key words: newborn, polycystic kidney disease, polycystic kidney and hepatic disease.

Поликистозная болезнь почек (Polycystic kidney disease) — это генетически обусловленный патологический процесс, который связан с образованием и прогрессированием кист в почках, происходящий из эпителиоцитов канальцев и (или) собирательных трубочек, представленный двумя по сути разными вариантами — аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным [3]. Положение о наследственной природе поликистоза почек впервые было высказано в 1889 г. P. Steiner, первое описание поликистозных почек у детей принадлежит Couverlaine и С. Bunting, а W. Marquardt доказал аутосомно-рецессивный путь передачи этого заболевания [2]. Пациенты с поликистозной болезнью почек составляют 8—10% всех больных с терминальной почечной недостаточностью, процент летальных исходов также велик — до 75% при аутосомно-рецессивном типе поликистозной болезни почек. Аутосомно-доминантный тип поликистоза почек — наиболее распространенное генетически детерминированное поражение почек с частотой встречаемости от 1:400 до 1:1000 новорожденных, аутосомно-рецессивный тип поликистоза почек встречается гораздо реже от 1:10000 до 1:20000 новорожденных, половое и расовое распределение равномерное при обоих типах [4].

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек обусловлена мутацией гена, расположенном на коротком плече 16-й хромосомы (16p21) с 25% риском заболевания у потомства. Ген PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease), мутации в котором приводят к аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, состоит из 66 экзонов, экспрессируется в почках, печени, поджелудочной железе взрослых и почек плода. Мутации в гене PKHD1 встречаются во всех экзонах, однако, по данным литературы, наиболее часто выявляются в экзонах 3, 9, 16, 24, 32, 36, 43, 57, 58 и 61 методом прямого секвенирования [1]. Белковый продукт гена PKHD1 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 [7]. Кроме того, при аутосомно-рецессивном типе поликистозной болезни почек в кистозном эпителии обнаруживают инструментальными методами в уже зрелых тканях продукт гена SGP2 клаустерин, нахождение которого характерно только для незрелого эпителия [4]. Аутосомно-доминантный тип поликистоза почек обусловлен в 85% случаев мутацией гена PKD1(хромосома

16p13.3), в 10—15% мутацией гена PKD2 (хромосома 4q21), небольшая доля семей может иметь другую, неопределенную пока генную мутацию (PKD3). Эти гены кодируют белки, называемые полицистинами 1 и 2 (PC1 и PC2). Полицистины и фиброцистин — это интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматическими частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матричных взаимодействиях. Вышеуказанные белки регулируют ключевые аспекты поведения клеток: пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез и трансэпителиальную секрецию жидкости, фиброцистин связан с полицистином 1 через N-конец. Поликистозную болезнь почек по праву можно отнести к «цилиопатиям», так как ее патогенез связан с первичными изменениями в первичных аксонемах, в структуру которых входят полицистины и фиброцистин. Цилии являются механосенсорами тока мочи, реагируя наклоном на протекающую жидкость, активируют сигнальные пути. Снижение полицистинов и фиброцистина нарушает механорецепцию, происходит снижение внутриклеточного кальция, активируются пролиферативные процессы эпителия, эпителиоциты делятся в случайном направлении, образуя кисту. Но, учитывая снижение различных белков при аутосомно-рецессивном и аутосомно-доминантном типе поликистозной болезни почек, нарушения цистогенеза отличны друг от друга и определяют различную картину клинических симптомов. Кроме того, в стадии клинической разработки находятся проекты патогенетического лечения аутосомно-доминантного типа поликистозной болезни почек. В настоящее время патогенетического лечения аутосомно-рецессивного типа не существует. Прогноз зависит от процента пораженных нефронов (от 20 до 90%), продолжительность жизни до 10 лет либо несколько часов соответственно [1, 6, 7].

Трудности адекватной терапии демонстрирует следующее **клиническое наблюдение** течения аутосомно-рецессивного варианта поликистозной болезни почек у новорожденного ребенка.

Мальчик *В.*, ребенок от женщины 28 лет, от 3-й беременности, двое детей в семье здоровы, 5 и 8 лет женского пола. Данная беременность протекала без особенностей в I триместре, во II триместре отмечалась угроза прерывания беременности, в 24 нед методом ультразвуковой диагностики плода выявлен порок развития органов мочевой системы — обнаружены почки большого размера с недифференцированной паренхимой, представленной участками гипо- и гиперэхогенности, был выставлен

пренатальный диагноз: двусторонний поликистоз почек. В III триместре отмечалось выраженное маловодие. Роды третьи, преждевременные, самопроизвольные, в головном предлежании плода, на 35-й нед. 23 сентября 2013 г. родился живой мальчик в асфиксии легкой степени с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. Масса—3050 г, рост — 50 см, окружность головы — 35 см, окружность грудной клетки — 34 см, обращал на себя внимание увеличенный в размере живот — 38 см в диаметре, пальпировались в брюшной полости опухолевидные образования. Состояние при рождении расценивалось как тяжелое за счет неврологической симптоматики, выраженного синдрома угнетения, дыхательной недостаточности 1—2-й степени, конъюгационной гипербилирубинемии со вторых суток жизни с максимальным повышением уровня непрямого билирубина до 208 мкмоль/л. При проведении дополнительных методов исследования выявлены компенсированный метаболический ацидоз, повышение уровня креатинина до 166 мкмоль/л. Уровень мочевины и другие биохимические показатели были в пределах нормы. Со вторых по четвертые сутки отмечались эпизоды апноэ.

После проведенного симптоматического лечения состояние ребенка стабилизировалось, на 8-е сут жизни мальчик был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Городской детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова. При переводе выставлен диагноз: врожденный порок развития почек: двусторонний поликистоз почек. Гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС (синдром угнетения). Внутриутробная инфекция. Конъюгационная желтуха. Недоношенность 35 нед. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена умеренно выраженными проявлениями дыхательной недостаточности, симптомами эксикоза, течением гипербилирубинемии, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения ЦНС, недоношенностью. Обращали на себя внимание увеличенный в размере живот (40 см в диаметре), а также внешние характерные признаки синдрома Поттера — уплощенный нос, западающий подбородок, микрогнатия (рис. 1).

При дальнейшем наблюдении выявлена артериальная гипертензия с максимальным подъемом до 160/80 мм рт.ст., купировалась введением гипотензивных препаратов. Также периодически отмечалась олигурия менее 0,5 мл/кг/ч, корригировалась мочегонными средствами.



Рис. 1. Фотография ребенка на 8-й день жизни с диагнозом: аутосомно-рецессивный вариант поликистозной болезни почек

Биохимический анализ крови проводился неоднократно, данные представлены в *табл. 1*. Обращало на себя внимание сохраняющееся увеличение креатинина (рис. 2).

По данным общего анализа крови в динамике, прокальцитонина, показателям СРБ воспалительных изменений не отмечалось на фоне постоянно проводимой антибактериальной терапии, однако прогрессировало постепенное снижение количества гемоглобина до 75 г/л и эритроцитов до $2,4 \times 10^{12}/л$. В общем анализе мочи отмечалась протеинурия до 3,2 г/л, остальные показатели в норме.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек, проводимом неоднократно, было выявлено значительное увеличение почек в динамике; так, размер правой и левой почки за 25 дней вырос в среднем на 20 см, паренхима почек не дифференцирована, представлена множественными мелкими кистами (рис. 3). По результатам доплерографии — кровотоки в почках обеднены, сосудистый рисунок деформирован.

Т а б л и ц а 1

Данные биохимического исследования крови в динамике

Показатель	Норма	01.10.13	07.10.13	14.10.13	21.10.13	28.10.13	04.11.13	12.11.13
Мочевина	2,5—4,5 ммоль/л	6,3	2,6	2,3	4,1	5,1	3,7	4,0
Креатинин	36—62 ммоль/л	149,1	122,8	111,7	98,9	89,2	82	86,3
K	4,5—6,5 ммоль/л	3,95	4,17	3,78	4,59	4,81	5,49	4,6
Na	135—155 ммоль/л	134,6	133,4	135,5	126,9	127,2	132,3	130,5
Ca	1,9—2,6 ммоль/л	2,2	2,31	2,34	2,44	2,47	2,6	2,53
Фосфор	1,8—2,7 ммоль/л	1,35	1,83	1,98	2,36	2,23	2,33	2,3

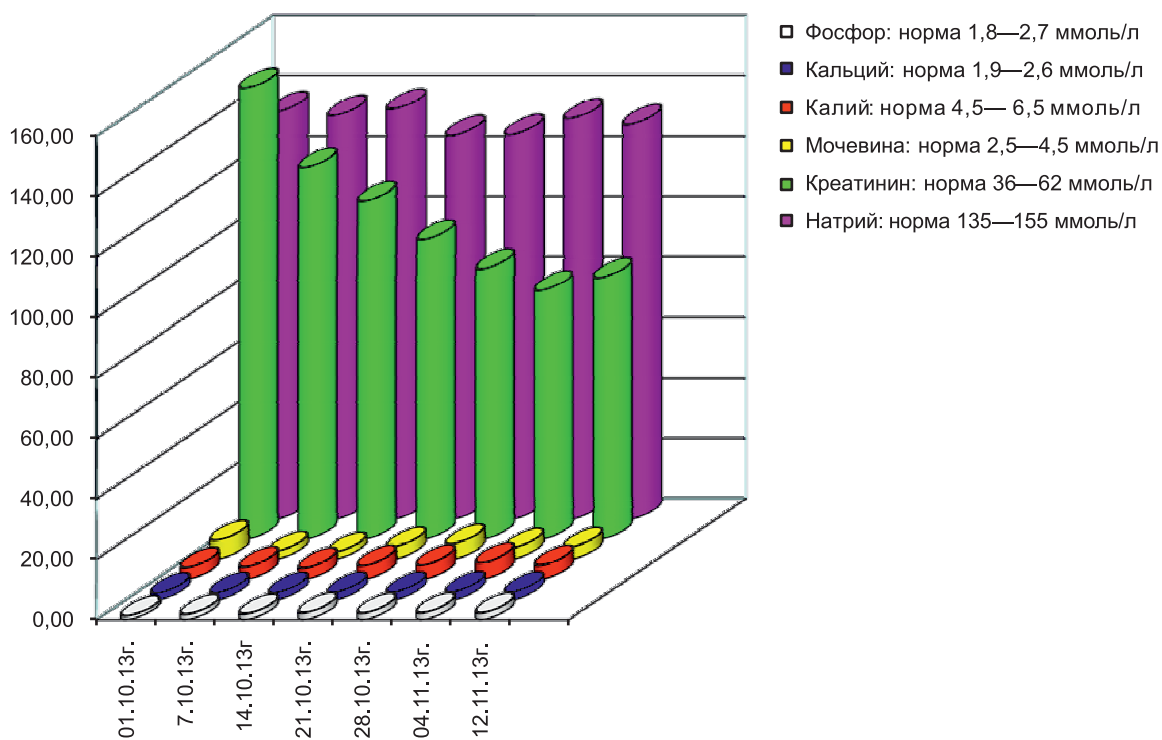


Рис. 2. Динамика биохимических показателей крови у новорожденного ребенка с аутосомно-рецессивным вариантом поликистозной болезни почек



Рис. 3. Данные УЗИ почек ребенка с аутосомно-рецессивным вариантом поликистоза почек. Почки резко увеличены в размерах, паренхима не дифференцирована, представлена участками гипо- и гиперэхогенности

Данные УЗИ почек в динамике представлены в табл. 2.

Проводились следующие исследования: УЗИ головного мозга — структуры головного мозга сформированы и расположены правильно, признаки

незрелости, мелкие гиперэхогенные включения по ходу сосудов. Умеренно однородно повышена эхогенность ПВЗ. УЗИ органов брюшной полости: органы брюшной полости сдавлены увеличенными почками, отмечается гиперэхогенность паренхимы печени.

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования почек новорожденного ребенка с аутосомно-рецессивным вариантом поликистозной болезни почек в динамике

Размеры	Норма	1.10.13 г.	15.10.13 г.	25.10.13 г.
<i>Правая почка</i>				
Длина, мм	42	108	108	125
Ширина, мм	22	63	63	67
Лоханка		5	12	17
Стенки		3	5	6
Примечание		Паренхима не дифференцирована, представлена множественными мелкими кистами, кровоток обеднен, сосудистый рисунок деформирован		
<i>Левая почка</i>				
Длина, мм	42	120	120	137
Ширина, мм	22	65	65	73
Лоханка		Щелевидная	13	16
Стенки		3	5	6
Примечание		Паренхима не дифференцирована, представлена множественными мелкими кистами, кровоток обеднен, сосудистый рисунок деформирован		

В возрасте 25 дней проводился консилиум в составе нефрологов, специалистов гемодиализа, трансплантолога. Выставлен диагноз: поликистоз почек по инфантильному типу. Хроническая почечная недостаточность. Нефрогенная артериальная гипертензия. Рекомендовано: симптоматическая терапия, контроль за артериальным давлением, диурезом,

биохимией крови, в 1-й месяц жизни проведение перитонеального диализа после нефрэктомии. Однако родители ребенка от предложенного лечения отказались. Проводилась симптоматическая терапия: гипотензивная (нифедипин) [5], инфузионная терапия (10% раствор глюкозы с компонентами), мочегонная (фуросемид), коррекция анемии эритропоэтинами, препаратами железа (мальтофер, актиферрин). Антибактериальная терапия проводилась непрерывно.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка продолжало ухудшаться: нарастала анемия (гемоглобин — 78 г/л, эритроциты — $2,2 \times 10^{12}/л$), артериальная гипертензия приобрела стойкий характер, появился и в динамике усиливался отечный синдром. В возрасте 1 мес 24 дня развился геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на нижних конечностях. Значительно увеличались размеры живота — с 38 см при поступлении до 80 см через полтора месяца.

В возрасте 1 мес 26 дней отмечалось резкое ухудшение состояния, на осмотр не реагировал, кожные покровы бледные, с землистым оттенком, падением сатурации до 59%, диспноэ, ЧСС — 120 уд/мин. На фоне проводимых реанимационных мероприятий наступила остановка сердечной и дыхательной деятельности. Констатирована биологическая смерть.

Патолого-анатомическое исследование подтвердило значительно увеличенные в размере почки, масса их составила 810 г при норме 29,6 г. На разрезе в корковом и мозговом веществе определяется большое количество мелких полостей — кист. Нормальная паренхима почек отсутствует (рис. 4). Кроме того, отмечается выраженный фиброз портальных трактов.



Рис. 4. Макропрепарат почек ребенка 1 мес 26 сут жизни с аутосомно-рецессивным вариантом поликистозной болезни почек. Паренхима резко увеличенных в размерах почек представлена множественными мелкими полостями — кистами.

Выставлен **окончательный диагноз**: поликистоз почек, детская форма.

Осложнения. Нефрогенная артериальная гипертензия (гипертрофия миокарда левого желудочка). Двусторонняя серозно-десквамативная пневмония с интерстициальным компонентом. Очаговые кровоизлияния под плевро и легочную паренхиму правого и левого легкого. Фиброз портальных трактов. Паренхиматозные дистрофии печени, миокарда, надпочечников. Отек и набухание вещества головного мозга. Отек легких.

Сопутствующие. Недоношенность 35 нед. Гипоплазия тимуса (дефицит массы тела 57,3%). Перидуктальный фиброз.

Непосредственной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность (сердечно-легочная, хроническая почечная), развившаяся вследствие основного заболевания.

Вывод. Данный клинический случай демонстрирует сложные этические проблемы, возникающие при рождении ребенка с данной генетической проблемой, а также трудности симптоматической коррекции проявлений аутосомно-рецессивного варианта поликистоза почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Е.Ф. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек / Э.Ф. Андреева, В.И. Ларинова, Н.Д. Савенкова // Нефрология. — 2004. — Т. 8, № 2. — С.7—13.
2. Арутюнян, С.С. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей / С.С. Арутюнян, Н.Д. Савенкова, В.И. Ларинова // Нефрология. — 2010. — Т. 14, № 3. — С.58—67.
3. Ермоленко, В.М. Аутосомно-доминантная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты / В.М. Ермоленко, С. Батэрдэнэ // Нефрология и диализ. — 2008. — № 2 — С.111—122.
4. Игнатова, М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития / М.С.Игнатова // Нефрология и диализ. — 2011. — Т. 13, № 2. — С.66—75.
5. Фомин, В.В. Применение длительно действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения и профилактики хронической болезни почек: возможности и перспективы / В.В. Фомин, С.С. Гирина // Клиническая нефрология. — 2010. — Т. 2, № 3. — С.72—75.
6. Чугунова, О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые

технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Л. Чугунова. — М., 2001. — 57 с.

7. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal polycystic kidney disease / P.C. Harris, K.T. Bae, S. Rossetti [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — № 17. — P.3013—3019.

REFERENCES

1. Andreeva, E.F. Autosomno-dominantnyi i autosomno-recessivnyi polikistoz pochek [Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease] / E.F. Andreeva, V.I. Larinova, N.D. Savenkova // Nefrologiya [Nephrology]. — 2004. — Т. 8, № 2. — С.7—13.
2. Arutyunyan, S.S. Autosomno-dominantnyi polikistoz pochek u vzroslykh i detei [Autosomal dominant polycystic kidney disease in adults and children] / S.S. Arutyunyan, N.D. Savenkova, V.I. Larinova // Nefrologiya [Nephrology]. — 2010. — Т. 14, № 3. — С.58—67.
3. Ermolenko, V.M. Autosomno-dominantnaya bolezn' pochek: novye patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty [Autosomal dominant kidney disease: new pathogenetic and therapeutic aspects] / V.M. Ermolenko, S. Baterdene // Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis]. — 2008. — № 2 — С.111—122.
4. Ignatova, M.S. Problemy nefrologii detskogo vozrasta na sovremennom etape razvitiya [Problems Nephrology childhood at the present stage of development] / M.S. Ignatova // Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis]. — 2011. — Т. 13, № 2. — С.66—75.
5. Fomin, V.V. Primenenie dlitel'no deistvuyuschih digidropiridinovykh antagonistov kal'ciya dlya lecheniya i profilaktiki hronicheskoi boleznii pochek: vozmozhnosti i perspektivy [The use of long-acting dihydropyridine calcium antagonists in the treatment and prevention of chronic kidney disease: opportunities and prospects] / V.V. Fomin, S.S. Girina // Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]. — 2010. — Т. 2, № 3. — С.72—75.
6. Chugunova, O.L. Porazhenie organov mochevoi sistemy v perinatal'nom i neonatal'nom periode (novye tehnologii v diagnostike, ocenke effektivnosti v lechenii i prognoze) [The defeat of the urinary system in the perinatal and neonatal period (new technologies in the diagnosis, evaluation of the effectiveness of treatment and prognosis)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / O.L. Chugunova. — М., 2001. — 57 s.
7. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal polycystic kidney disease / P.C. Harris, K.T. Bae, S. Rossetti [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — № 17. — P.3013—3019.

Принята 22.10.2014