

© Коллектив авторов, 2009

Ю.А. Григоренко<sup>1</sup>, А.В. Сукало<sup>2</sup>, Т.А. Летковская<sup>3</sup>, С.В. Байко<sup>1</sup>,  
В.В. Савош<sup>3</sup>, И.А. Козыро<sup>2</sup>

## ДИСГЕНЕЗИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

<sup>1</sup>Детская городская клиническая больница № 2 г. Минска, <sup>2</sup>кафедра детских болезней № 1 и <sup>3</sup>кафедра патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

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

**Ключевые слова:** новорожденный ребенок, врожденная дисгенезия проксимальных почечных канальцев, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

Authors describe case of proximal tubuli congenital dysgenesis led to chronic renal failure in neonate. Diagnosis was morphologically proved at the age of 11 days, including immunohistochemical examination 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.

**Key words:** neonate, proximal tubuli congenital dysgenesis, chronic renal failure, dialysis.

Почечная канальцевая дисгенезия (ПКД), синдром примитивных почечных канальцев, дисгенезия проксимальных канальцев почки – это редкая летальная форма поражения почек, характеризующаяся недостаточным количеством или отсутствием проксимальных канальцев. Это редкий случай полной анурии в периоде новорожденности [1].

Впервые ПКД как семейное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования описал Allanson J.E. 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 [2]. Всего в мировой литературе описано 48 случаев этой аномалии, в большинстве случаев ассоциированной с синдромом Поттера (низко посаженные уши, плоский нос, аномалии конечностей, гипоплазия костей свода черепа) и легочной гипоплазией [3, 4].

ПКД может быть как наследственной, так и при-

обретенной. Наследственная форма является семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, с гомозиготными или гетерозиготными мутациями в генах, кодирующих ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и рецептор к ангиотензину II [5]. Приобретенные 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 [6], ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II [7], тироксину [8]. В редких случаях возможно развитие ПКД как одностороннего поражения на фоне стеноза почечной артерии при артериитах или кальцинозе средней оболочки (media) артерии [9]. Клинические проявления и патоморфология почек были идентичными у больных с наследственной и приобретенной формой данной патологии [10].

### Контактная информация:

Григоренко Юлия Александровна – врач-ординатор каф. детских болезней № 1 БГМУ

Адрес: 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

Тел.: (37528) 341-87-37, E-mail: kozyroia@mail.ru

Статья поступила 19.02.09, принята к печати 23.09.10.

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. Иммуногистохимическое определение 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 [11].

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 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]. Barr M. et al. отмечают отсутствие четкой взаимосвязи между сроком появления маловодия и наличием сопутствующих легочных аномалий [12]. 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 Ramalho C. и соавт. [3], ПКД можно предположить лишь в том случае, если определяется маловодие на поздних сроках беременности и нормальные по размеру гиперэхогенные почки при УЗИ, с неизменным почечным кровотоком на доплере. Однако данные признаки не являются патогномичными для ПКД, аналогичная УЗ-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 крайне неблагоприятный, в абсолютном большинстве случаев заболевание является летальным в неонатальном периоде, а в 15% случаев смерть наступает внутриутробно [10]. Лечение симптоматическое с поддержанием водного баланса и питания, хронический диализ. Трансплантация почки возможна в возрасте 1–2 лет. Однако в Японии в 2006 г. M. Uematsu et al. зафиксировали единственный случай спонтанного восстановления диуреза в возрасте 29 дней у девочки с ПКД, рост и развитие которой в дальнейшем не отличались от нормальных [13].

Представляем наблюдение пациента с врожденной хронической почечной недостаточностью (ХПН) вследствие

твие дисгенезии проксимальных канальцев почки.

Мальчик С., родился от I беременности I родов в 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 периодический беспокоили боли в области лонного сочленения (симфизит), по поводу которых она краткосрочно принимала нимесулид в терапевтической дозе. В III триместре беременности начала регистрировать маловодие и хроническую внутриматочную гипоксию плода.

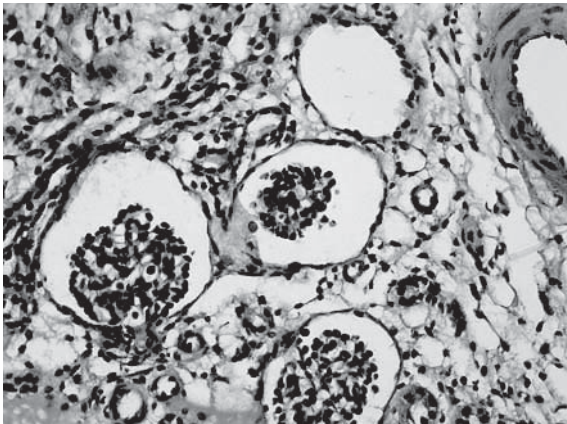
Масса тела ребенка при рождении 2880 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Через 3 ч после рождения, учитывая нарастание дыхательной недостаточности, ребенок был переведен на ИВЛ. Выслушивался выраженный систолический шум над всей областью сердца, однако выполненное УЗИ позволило исключить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

В течение последующих 2 суток состояние ребенка ухудшалось. Диурез отсутствовал, появились отеки, прибавка в массе тела 265 г. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, 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, PCO<sub>2</sub>=31 мм рт. ст., SB=19 ммоль/л, BE=-2,0 ммоль/л).

Учитывая тяжесть состояния, обусловленную интоксикацией, выраженной гипергидратацией на фоне острой почечной недостаточности (ОПН) и нарастание 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 со значительным увеличением массы тела и отекающего синдрома, нарастание нестабильности гемодинамики, добавлено проведение сеансов вено-венозной гемофильтрации (CVVH).

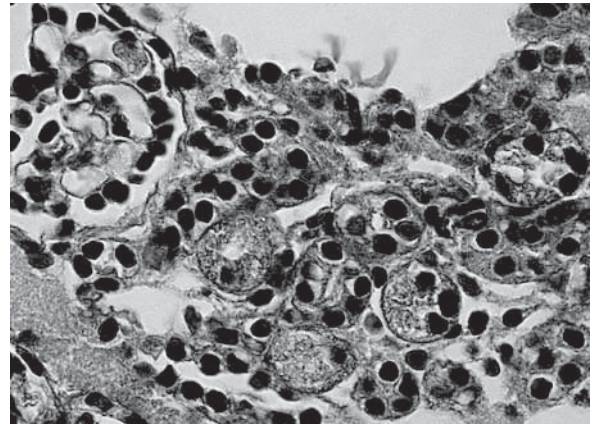
В ходе комплексного обследования ребенка были исключены нарушение кровотока в почечных сосудах, патология со стороны мочевыводящих путей. Для морфологической верификации диагноза в возрасте 11 дней под УЗ-контролем произведена чрескожная пункционная нефробиопсия нижнего полюса правой почки.

При световой микроскопии в нефробиоптате выявлено 28 клубочков фетального типа, все клубочки малокровны, со значительным расширением капсулы Шумлянско–Боумана с накоплением в ее просвете большого количества ультрафильтрата (рис. 1). Отмечались значительные изменения канальцев и интерстиция. Канальцевый эпителии с явлениями гиалиново-капельной и гидрорической дистрофии, некроз отдельных эпителиоцитов (рис. 2), просвет канальцев расширен, заполнен эозинофильным содержимым, имеются единичные канальцевые кисты. В строме наблюдаются отек и миелоз, преимущественно мозгового слоя, а



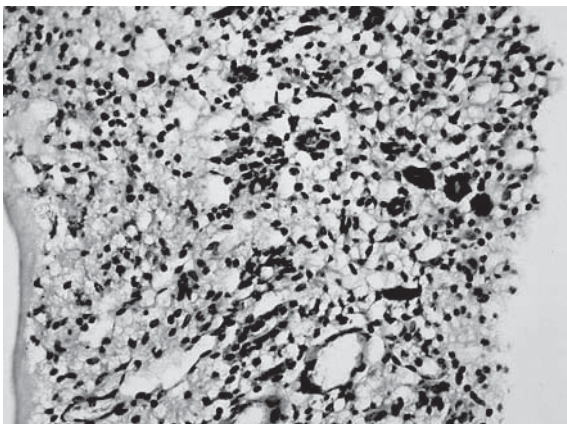
**Рис. 1.** Клубочки фетального типа с расширением капсулы Шумлянско-Боумана.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40.



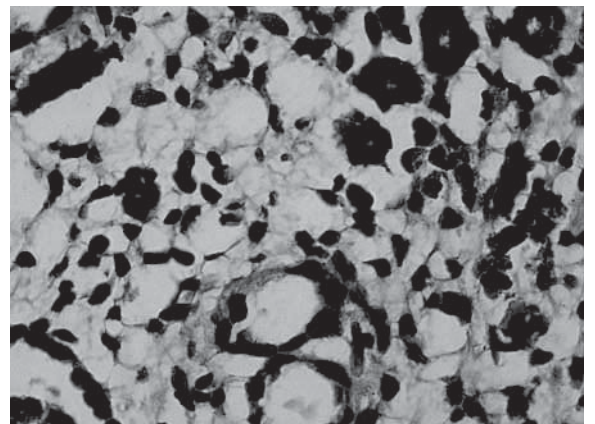
**Рис. 2.** Некроз эпителиальных клеток в отдельных канальцах.

Окраска массонем, ув. 100.



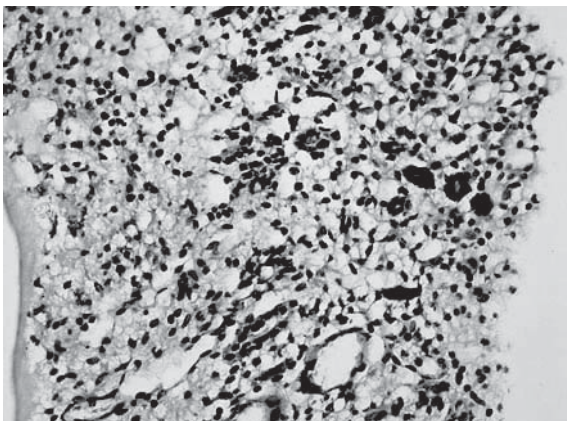
**Рис. 3.** Круглоклеточная инфильтрация в интерстиции почек.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20.



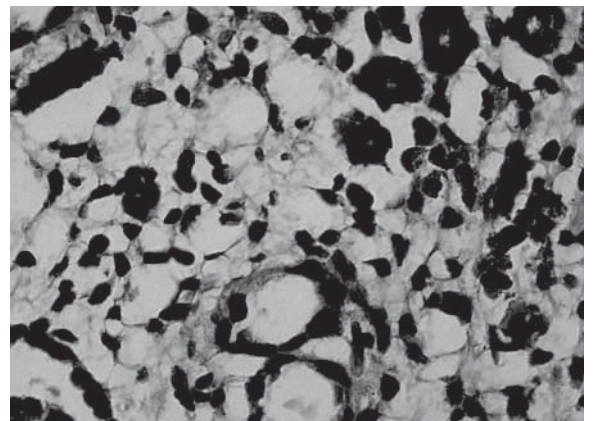
**Рис. 4.** Интерстициальная инфильтрация с примесью большого количества эозинофилов.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.



**Рис. 5.** ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА: экспрессия ЭМА в нормальной ткани почек.

Окраска хромогеном DAB, ув. 40.



**Рис. 6.** ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА: экспрессия ЭМА во всех имеющихся канальцах.

Окраска хромогеном DAB, ув. 40.

также выраженная очаговая круглоклеточная инфильтрация с примесью большого количества эозинофильных лейкоцитов (рис. 3 и 4).

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 каналцы и собирательные трубочки (рис. 5).

В результате ИГХ-исследования было выявлено позитивное окрашивание практически всех имеющихся в препарате канальцев, что позволило отнести их к собирательным трубочкам или дистальным канальцам,

в то время как неокрашенными, т.е. проксимальными, были лишь единичные канальцы (рис. 6). Таким образом, практически полное отсутствие в ткани почки проксимальных канальцев в сочетании с нарушением оттока мочи и развитием почечной недостаточности позволило выставить диагноз редкой врожденной патологии дисгенезии проксимальных канальцев. Учитывая отсутствие случаев врожденной почечной недостаточности в семье, а также наличие у матери сопутствующей патологии во время беременности и прием ею лекарственных препаратов (например, нимесулид), в данном случае ДПК, вероятней всего, следует отнести к приобретенной форме.

В течение последующих 2 месяцев мальчику проводилось лечение АПД, что привело к стабилизации и улучшению его состояния. В 2-месячном возрасте ребенок весит 4450 г, дышит самостоятельно (ЧД 26–32/мин), гемодинамика стабильная (АД 70–95/40–70 мм рт. ст., ЧСС 115–130/мин), сохраняется систолический шум над всей поверхностью сердца. Кожа чистая, бледная, периферические отеки отсутствуют (рис. 7). Диурез до 40 мл/сут. Учитывая сохранение олигоурии и почечной недостаточности, продолжается проведение перитонеального диализа. Мальчик выписан домой.

В течение последующих 3 месяцев состояние ребенка без ухудшений. Наблюдается динамика нарастания массы и длины тела – соответственно 8500 г и 56 см. Нервно-психическое развитие: мануальная деятельность рук не нарушена, движения целенаправленные: малыш берет игрушку руками; переворачивается со спины на живот. Приближение матери к ребенку вызы-



Рис. 7. Мальчик С. в возрасте 2 месяцев.

вает у него комплекс оживления. Произносит отдельные слоги. Олигоурия сохраняется, диурез до 50 мл/сут. Продолжается проведение перитонеального диализа в необходимом объеме.

Данное клиническое наблюдение указывает на возможность начала проведения заместительной почечной терапии у ребенка в возрасте 3 дней, что позволило сохранить жизнь маленькому пациенту, обеспечить рост и развитие при наличии тяжелой врожденной патологии. 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.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Allanson JE, Hunter AGW, Mettler GS, Jimenez C. Renal tubular dysgenesis: a not uncommon auto-somal recessive syndrome: a review. *Am. J. Med. Genetics.* 1992; 43: 811–814.
2. Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am. J. Med. Genet.* 1983; 16: 57–60.
3. 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.
4. Vavasseur C. Conduite a tenir echographique devant des reins hyperechogenes. *Med. Foet. Echo. Gynecol.* 2006; 66: 30–39.
5. 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.
6. 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.
7. Querfeld U, Ramalho C, Allanson JE et al. RTD: a report of two cases. *J. Perinatal.* 1996; 16: 498–500.
8. Mukta M, Pankaj H, Vinay A et al. Renal tubular dysgenesis. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71: 1041.
9. Kemper MJ, Neuhaus TJ, Timmermann K et al. Antenatal oligohydramnios of renal origin: postnatal therapeutic and prognostic challenges. *Clin. Nephrol.* 2001; 56: 9–12.
10. Swinford AE, Bernstein J, Toriello HV, Higgins JV. Renal tubular dysgenesis: delayed onset of oligohydramnios. *Am. J. Med. Genetics.* 1989; 32: 127–132.
11. Querfeld U, Ortmann M, Vierzig A, Roth B. Renal tubular dysgenesis: a report of two cases. *J. Perinatal.* 1996; 16: 498–500.
12. Barr M, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 408–413.
13. 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; 140A: 2355–2360.