

**К.В. Растольцев, И.А. Кузьмичева, В.М. Михайлов,
Р.А. Буренков**

Калужская областная детская больница

Пренатальная диагностика аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени (клинико-анатомическое наблюдение)

Ключевые слова: пренатальная диагностика, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, врожденный фиброз печени.

Контактная информация: Растольцев Константин Викторович.

E-mail: rastoltsev@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2013

Пренатальная диагностика (ПД) наследственных и врожденных болезней – раздел медицинской генетики, возникший в 1980-х годах. В плане практической медицины ПД представляет собой комплекс врачебных и диагностических мероприятий, направленных на выявление различных аномалий внутриутробного развития человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 2,5–3% всех новорожденных обнаруживают различные пороки развития [1]. Врожденные пороки развития – одна из важнейших причин репродуктивных потерь в различные сроки беременности – от 14 до 22% в зависимости от срока беременности [2]. Они занимают стабильно высокое место в структуре младенческой смертности: в Калужской области в 2009–2011 гг. – от 23,7 до 29,3% [3].

В настоящее время благодаря лучшей выявляемости наблюдается неуклонный рост числа детей с врожденной и наследственной патологией различных органов и систем, в том числе почек и печени. Причем обусловленные ими заболевания – одна из основных причин развития хронической почечной и печеночной недостаточности [4] – ведут к тяжелой соматической и социальной дезадаптации больных с крайне неблагоприятным клиническим исходом. Наиболее перспективное направление курации этих состояний – ПД.

Историческая справка. Впервые аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП) описан как особая форма поликистоза почек в 1902 году. В 1947-м Р. Lambert опубликовал работу о гистолопографическом и функциональном состоянии кис-

K.V. RASTOLTSEV, I.A. KUZMICHEVA, V.M. MIKHAILOV, R.A. BURENKOV

Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (clinico-anatomic observation)

Key words: prenatal diagnosis, autosomal recessive polycystic kidney disease, congenital hepatic fibrosis.

тозно измененных нефронов и высказал положение о кистозно измененном нефроне как функционирующей единице почки [5]. В 1949 году Э.И. Гимпельсон, описывая поликистоз почек, нашел подтверждение этому в одновременном образовании кист в печени и других органах [5]. В 1964 году V. Osathanondh и E. Potter классифицировали АРПП как 1-й тип поликистоза [6]. В 1971 году H. Blythe и B. Ockenden выделили четыре клинико-морфологические формы АРПП – перинатальную, неонатальную, инфантильную и ювенильную – в зависимости от процентного поражения канальцевого аппарата почек [6]. Дальнейшее изучение проблемы АРПП показало неоднородность морфологических изменений в почках с наличием в них кист как 1-го типа, так и комбинации 1-го и 3-го типов по классификации E. Potter [7].

Врожденный фиброз печени (ВФП) – врожденная фиброкистозная болезнь печени (билиарный фиброангиоматоз печени, фиброангиоаденоматоз печени) как изолированное страдание, не связанное с патологией почек, впервые описано в XIX веке. В 1929 году Mc Mahon выделил его как самостоятельную нозологическую единицу [8]. Синонимы данного заболевания отражают разные по форме, но единые по сути патоморфологические изменения печени у данной группы больных. По МКБ-10 АРПП

и ВФП относятся к врожденным порокам развития мочевой системы и врожденным аномалиям желчных протоков и печени [9].

В 1973 году M. Thaler et al. высказали предположение о том, что АРПП и ВФП – единая болезнь, в основе которой лежит нарушение эмбрионального развития соединительной ткани [6]. В 1995 году L.M. Guay-Woodford et al. установили, что АРПП и ВФП – действительно единое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, связанное с хромосомой 6 (p21.1–p12), дефектом гена PKHD1, состоящего из 67 экзонов [10, 11].

Основные, обязательные морфологические признаки болезни – эктазия почечных канальцев и фиброкистозные изменения внутрипеченочных желчных протоков разной степени выраженности. В клинической и морфологической картине болезни, как правило, имеется обратная зависимость между поражением почек и печени [7, 12].

Данные о распространенности болезни противоречивы – от 1:6000 до 1:55000 рождений [13]; по данным K. Zerres, G. Myocher, J. Becker et al., – 1:20000 рождений; частоте гетерозиготных носителей – 1:70 [10, 14].

Приводим клинико-анатомическое наблюдение ПД аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени (ВФП) у членов одной

Фото 1. Множественные тубулярные кисты почек. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

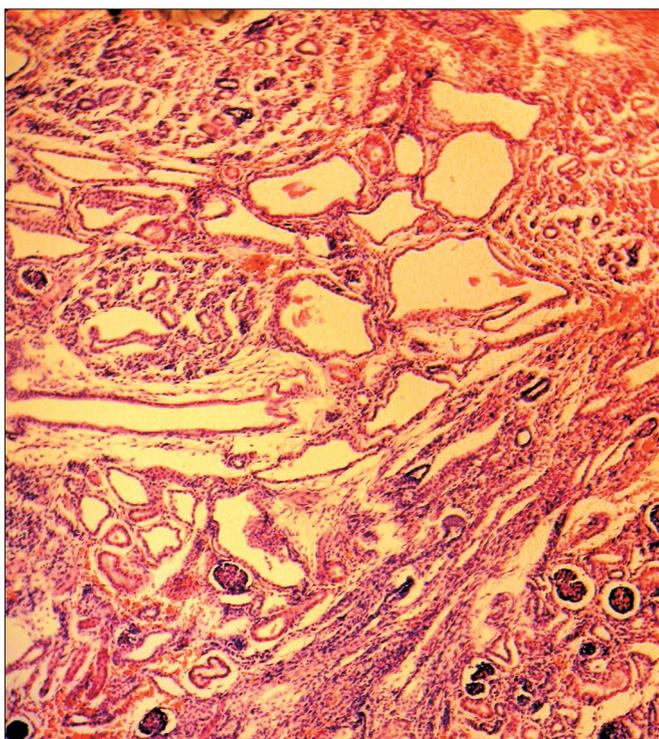
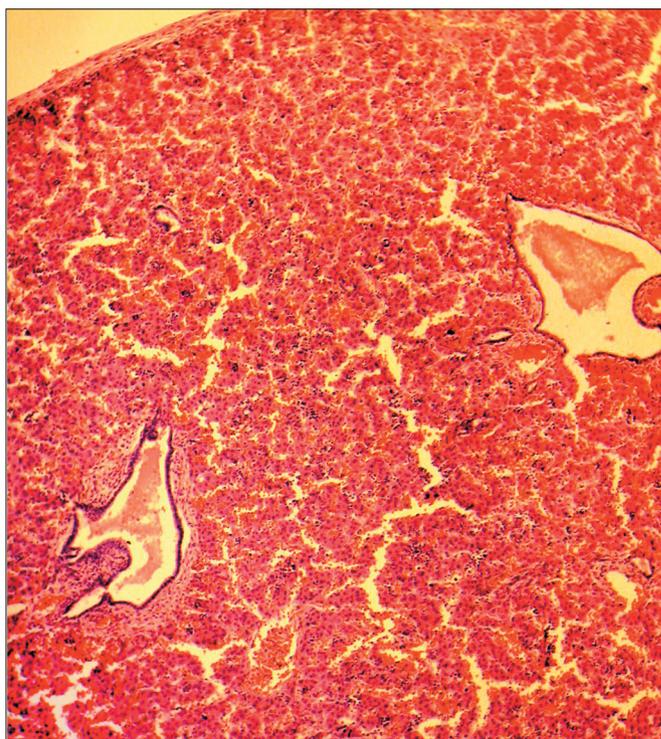


Фото 2. Кистозно расширенные желчные протоки фиброзированной портальной трактов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$



семьи, проведенное на базе Калужской областной детской больницы совместно с лабораторией ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН.

Семья Д: мать – 31 год, отец – 33 года, клинически здоровы. Первая и вторая беременности у матери (нежеланные) завершились медицинскими абортми в ранние сроки.

Пробанд 1: плод мужского пола, масса 810 г, длина 34 см, от 3-й беременности (2009 г.), протекавшей с гестационным пиелонефритом на 12–14-й нед. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода в срок 20–21 нед беременности выявлен поликистоз почек, в связи с чем произведены индуцированные роды по медицинским показаниям со стороны плода на сроке 24 нед. После рождения и в динамике состояние плода крайне тяжелое за счет нарушений функции центральной нервной системы и сердечно-легочной недостаточности. Прожив 1 сутки и 5 ч, плод умер. *Патологоанатомический диагноз:* аутопсия с гистологическим исследованием кусочков внутренних органов плода с помощью стандартных методик: АРПП и ВФП (фенотипически) с множественными тубулярными кистами 1-го и 3-го типов (по классификации *E. Potter*), выраженными кистозными изменениями собирательных трубочек в почках (*фото 1*); фиброз, расширение порталных трактов печени с беспорядочным расположением кистозных желчных протоков (*фото 2*). Смерть плода наступила в результате полиорганной недостаточности. Родителям было настоятельно рекомендовано генетическое обследование, от которого они отказались.

Пробанд 2: плод женского пола, масса 509 г, длина 32 см, от 4-й беременности (2010 г.), протекавшей с угрозой прерывания на 11–12-й нед. При проведении ПД и целенаправленного УЗИ плода на 20-й нед беременности выявлен поликистоз почек. В это же время проведена инвазивная ПД (кордоцентез) с получением пуповинной крови плода. На 22-й нед произведено прерывание беременности по медицинским показаниям путем внутрипузырной заливки гипертонического раствора NaCl. После аутопсии и гистологического исследования по стандартным методикам поставлен основной патологоанатомический диагноз: АРПП и ВФП. Антенатальная асфиксия плода при индуцированном нарушении маточно-плацентарного кровотока (*табл. 1*).

Пробанд 3: плод женского пола, от 5-й беременности (2011 г.), группа высокого генетического риска (25%) по аутосомно-рецессивному поликистозу почек. В 11 нед беременности проведена инвазивная ПД (аспирация ворсин хориона).

Молекулярно-генетическое исследование: ДНК-анализ семьи Д. способом прямого автоматического секвенирования на наличие мутаций в десяти наиболее распространенных на территории РФ экзонах гена PKHD1 (прямым и косвенным методом). Характер материала: кровь отца, матери; пуповинная кровь 2-го пробанда; ворсины хориона 3-го пробанда. Результат ДНК-анализа (*табл. 1*): у отца установлена мутация His3124Tyr в экзоне 58 гена PKHD1 в гетерозиготном состоянии (His3124Tyr/N); у матери – N/N; у пробандов 2, 3 – His3124Tyr/N.

Для дальнейшей верификации диагноза и возможной перспективы проведения последующей ПД

Таблица 1

Результаты ДНК-анализа семьи Д.

ДНК	58 экзон	D6S452	D6S465	D6S1662	D6S294	Rs765525	Rs9296669	Rs9689306
1. Отец	His3124Tyr	A1	D3	B1	C1	a	c	g
	/N	A3	D1	B4	C3	g	c	g
2. Мать	N	A1	D4	B3	C1	g	c	g
	/N	A2	D2	B2	C2	a	t	c
3. Плод 2	His3124Tyr	A1	D3	B1	C1	a	c	g
	/N	A1	D4	B3	C1	g	c	g
4. Плод 3	His3124Tyr	A1	D3	B1	C1	a	c	g
	/N	A2	D2	B3	C1	a	t	c

■ Мутантные аллели отца ■ Мутантные аллели матери

прямым и косвенным методом предпринято исследование ДНК семьи Д. с использованием полиморфных маркеров D6S452, D6S1662, D6S294, D6S465, фланкирующих область локализации гена PKHD1. У пробанда 3 обнаружена рекомбинация в хромосоме, полученной от матери (B3, C1), с риском рождения больного ребенка 50%.

Проведено дополнительное молекулярно-генетическое исследование с использованием внутривенных (внутренних) маркеров rs765525, rs9296669, rs9689306. Установлено, что у пробанда 3 – рекомбинация в хромосоме, полученной от матери, произошла в 5' – участке гена (экзоны 1–32). С учетом физического размера гена вероятность рекомбинации в данной области – 6%. Вероятность рождения здорового ребенка – 94%.

УЗИ плода на 17-й, 21-й, 36-й нед беременности: патологии почек и других внутренних органов не выявлено. Роды своевременные – 15.02.2012 г., масса тела девочки – 3250 г, длина – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период без особенностей. Выписана из родильного дома домой в удовлетворительном состоянии.

У двух первых пробандов семьи Д. диагностировано редкое, генетически детерминированное заболевание АРПП и ВФП с наличием верифицированной мутации His3124Tyr в экзоне 58 гена PKHD1 в гетерозиготном состоянии (His3124Tyr/N). Носитель данной мутации в семье – отец пробандов. Благодаря ПД и углубленной генетической верификации болезни, несмотря на наличие мутации (His3124Tyr/N) и у 3-го пробанда, в семье Д. произошло рождение здорового ребенка. Прогнозирован дальнейший репродуктивный потенциал этой семьи.

Выводы

Наблюдение иллюстрирует необходимость комплексного подхода к диагностике и верификации врожденной патологии, выявленной в результате ПД, демонстрирует необходимость более широкого привлечения к работе специалистов клинических отделений (отделение генетики, Центр планирования и репродукции семьи), параклинических служб областной детской больницы, в частности, отделения патологической анатомии.

Авторы статьи выражают глубокую признательность сотрудникам Медико-генетического научного центра РАМН, лаборатории ДНК-диагностики за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э. и др. Пренатальная диагностика в акушерстве // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике (Под. ред. А.Б. Масленникова). Вып. 5. – Новосибирск, Альфа Виста, 2004, с. 29–30.
2. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Яманди Т.А. и др. Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы в общей структуре пороков развития у новорожденных Московской области /Материалы 6-го съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010 г. // Медицинская генетика, 2010, с. 63–64.
3. Аналитическая справка по младенческой смертности 2009, 2010, 2011 гг. – ГБУЗ КО «Калужская областная детская больница». – Калуга, 2011.
4. Папаян А.В., Савенкова Н.А. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Сотис», 1997, с. 710.
5. Пытель А.А., Пугачев А. Г. Очерки по детской урологии. – М., 1977, с. 17–49.
6. Лазюк Г.И. Тератология человека. – М., 1991, с. 289–293.
7. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. – Л., 1989, с. 34.
8. Мазурин А.В. Болезни органов пищеварения у детей. – М., 1984., с. 455–456.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – Женева, ВОЗ, 1995, т. 1, ч. 2. с. 163–169.
10. Вассерман Н.Н., Гудзенко С.В., Полтавец Н.В. и др. Мутации в гене PKHD1, приводящие к развитию аутосомно-рецессивного поликистоза почек / Материалы 6-го съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010 г. // Медицинская генетика, 2010, с. 34–35.
11. Guay-Woodford L.M., Myocher G., Hopkins S.D., et al. The sever form of autosomal recessive polycystic disease (ARPKD) maps to chromosome 6p21. – p12: implications for genetic counseling. Am J Hum Genet 1995; 56: 1101–7.
12. Чумакова О.В., Сергеева Т.В., Сенякович В.М. и др. Особенности течения кистозных болезней почек у детей // Медицинский научный и учебно-методический журнал, 2001, вып. 5, с. 179–189.
13. Potter E. Normal and abnormal development of kidney. Chicago, 111: Year Book Medical; 1972. p. 6–112.
14. Zerres K., Myocher G., Becker J., et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998; 76: 137–44.