

Поражение почек при туберозном склерозе: хромофобный рак, множественные кисты почки и почечная недостаточность у молодого пациента

Е.И. Прокопенко, В.В. Базаев, В.А. Степанов, Е.О. Щербакова, А.В. Виноградов, Ю.В. Павлова, И.А. Казанцева, Т.В. Павлова
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: chromophobe renal cell carcinoma, multiple renal cysts and renal failure in young patient

E.I. Prokopenko, V.V. Basaev, V.A. Stepanov, E.O. Shcherbakova, A.V. Vinogradov, J.V. Pavlova, I.A. Kazantseva, T.V. Pavlova
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Ключевые слова: туберозный склероз, поражение почек, хроническая болезнь почек, опухоли почки, хромофобный рак почки

В статье описан хромофобный рак почки и множественные почечные кисты у пациента молодого возраста с туберозным склерозом при отсутствии характерных для данного заболевания поражений центральной нервной системы и других органов. Обсуждаются ключевые симптомы, варианты поражения почек и перспективы лечения туберозного склероза.

Article describes chromophobe renal cell carcinoma and multiple renal cysts in a young patient with tuberous sclerosis complex in the absence of the typical for this disease central nervous system and other organs lesions. Key symptoms of the disease, variants of renal damage and prospects for treatment are discussed.

Keywords: tuberous sclerosis, renal damage, chronic kidney disease, kidney tumors, chromophobe renal cell carcinoma

Туберозный склероз (ТС), называемый также болезнью Бурневилля-Прингла, – генетическое заболевание из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования и частотой 1:6000 рождений, встречающееся у представителей всех рас и этнических групп [30]. Для ТС характерно развитие множественных гамартом – опухолеподобных образований, представленных сочетанием различных непропорционально развитых, задержавшихся в своей дифференцировке компонентов соответствующих органов и тканей. Название болезни (ТС) связано с тем, что при разрезе в коре головного мозга часто обнаруживаются грибовидные опухолевидные образования, или туберсы (бугры). Триада Фохта, наблюдающаяся при классической

форме ТС, включает ангиофибромы лица, интеллектуальные нарушения и эпилепсию, однако при этом заболевании могут поражаться любые органы и системы (кожа, ЦНС, орган зрения, почки, сердце, легкие, опорно-двигательная и эндокринная системы). Помимо классической формы, выделяют также психоневрологическую, кожную и ликворную, когда на первый план выходят симптомы ликворной гипертензии [4].

Наиболее часто ТС манифестирует неврологическими симптомами: у 90% пациентов наблюдаются судороги, у половины имеются когнитивные расстройства, аутизм или другие нарушения поведения [2]. Поражение почек является вторым по частоте проявлением ТС. Специфическое для ТС

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна. 129110 Москва, ул. Щепкина д. 61/2.
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Телефон: 8-495-684-57-91 e-mail: renalnephron@gmail.com

поражение легких – лимфангиолейомиоматоз – более характерно для женщин и встречается примерно у 35% пациенток. Гораздо реже (в 2% случаев) наблюдается еще один вариант легочного поражения при ТС – мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов [27]. Необходимо отметить, что все три составляющих триады Фохта наблюдаются менее чем у 40% больных ТС [12]. Часть пациентов с относительно нетяжелым течением заболевания достигают взрослого возраста без судорожного синдрома и когнитивных нарушений.

Патогенез ТС стал более понятным после открытия в 1990-х годах двух «виновных» генов – *TSC1* [40] и *TSC2* [17], кодирующих белки гамартин и туберин. В клетках эти белки образуют комплекс, который ингибирует mTOR (mammalian target of rapamycin) сигнальный путь, отвечающий за клеточный рост и пролиферацию [37], поэтому мутации *TSC1* и *TSC2* растормаживают опухолевый рост. В настоящее время доступность генетического анализа позволяет подтверждать диагноз ТС у взрослых пациентов, не имеющих судорожного синдрома и нарушений интеллекта. Описана связь определенных симптомов с генотипом *TSC2*, однако на индивидуальный фенотип может влиять множество факторов, поэтому предсказывать появление тех или иных клинических проявлений болезни на основании данных генотипирования достаточно сложно. Более того, у 10-15% больных ТС не обнаруживаются известных мутаций в *TSC1* и *TSC2* [23, 34].

Последовательность возникновения клинических симптомов ТС имеет возрастные закономерности: наиболее ранней манифестацией заболевания являются рабдомиомы сердца (иногда они диагностируются даже у плода) [42]. Судороги в сочетании с кортикальными туберсами и субэпендимальными узлами чаще всего появляются в младенческом возрасте. Субэпендимальные узлы нередко трансформируются в гигантоклеточную астроцитому, поэтому для своевременного хирургического лечения у больных детей рекомендуется проводить в динамике нейрорадиологические исследования не реже 1 раза в год [1]. Разнообразные кожные проявления (гипопигментные пятна, ангиофибромы лица, участки «шагреневой кожи», околоногтевые фибромы, фиброзные бляшки) возникают в дошкольном и школьном возрасте, хотя иногда встречаются и у новорожденных [3, 29]. К типичным проявлениям ТС относятся также мелкопятнистая лейкодерма, пятна цвета «кофе с молоком», атрофичные пятна, фиброэпителиальные опухоли кожи и слизистых оболочек различной локализации, подкожные узлы, «винные» гемангиомы, частичный альбинизм и участки депигментированных волос (полиозис), трофические изменения ногтевых пластинок, фиброматозная гиперплазия десен [24]. Почечные ангиомиолипомы появляются обычно в пубертатном периоде. Ангиомиолипомы представляют собой до-

брокачественные опухоли, состоящие из тонкостенных сосудов, гладких мышц и жировой ткани, при этом соотношение различных элементов в опухоли может быть неодинаковым. Следует иметь в виду, что у ряда больных ТС почечная ткань, которая выглядит нормально при УЗИ и рентгенографии, содержит микроскопические ангиомиолипомы и кисты, выявляющиеся только при морфологическом исследовании.

Частота поражения почек при ТС составляет около 70% [9, 31, 41]. Патологические изменения почечной ткани у больных ТС включают ангиомиолипомы (56-85% больных), почечные кисты (28-45%) и, реже, карциномы (2,6-4,2%) [7, 9, 31, 34, 41]. Менее чем у 2% больных ТС развивается поликистозная болезнь почек [15]. Множественные и двусторонние ангиомиолипомы характерны именно для ТС, в то время как спорадические ангиомиолипомы бывают чаще всего единичными и односторонними [5]. Почечные кисты и ангиомиолипомы вызывают хроническую болезнь почек (ХБП), поражающую в мире примерно один миллион пациентов с ТС [16].

Ангиомиолипомы большого размера (диаметром более 4 см) ассоциированы с высоким риском спонтанных кровотечений, поскольку из сосудистого компонента больших ангиомиолипом часто формируются аневризмы, склонные к разрывам. Риск геморрагических осложнений у больных ТС с ангиомиолипомами составляет 25-50% [26]. У 20-30% больных на фоне кровотечений развивается геморрагический шок, и такие пациенты нуждаются в реанимационной помощи. С целью предотвращения кровотечений большие ангиолипомы должны удаляться, может также производиться катетерная эмболизация сосудов опухоли, что позволяет сохранить почечную паренхиму и избежать нефрэктомии [14, 20]. Иногда при развитии угрожающих жизни кровотечений почку все таки приходится удалять. В литературе имеется описание последовательной правосторонней и левосторонней нефрэктомии у больного с ТС и ангиомиолипомами из-за повторных массивных забрюшинных кровотечений и успешной аллотрансплантации почки (без предварительного лечения диализом) [10].

Солідные образования в почках при ТС чаще всего представляют собой бедные жиром ангиомиолипомы, но могут также встречаться онкоцитомы (доброкачественные опухоли) и почечноклеточные карциномы. Частота почечноклеточного рака у больных ТС составляет менее 2%. При обычной окраске гематоксилином и эозином эпителиоидный вариант ангиомиолипомы очень похож на почечноклеточный рак, поэтому для дифференциальной диагностики этих опухолей применяются иммуногистохимические исследования, направленные на выявление НМВ-45 и меланина А – маркеров ангиомиолипомы. В редких случаях у пациентов с ТС одновременно выявляются ангиомиолипомы и по-

чечноклеточный рак, при этом карциномы могут находиться даже внутри больших ангиомиолипом [22]. При ТС описано одновременное обнаружение в удаленной почке двух гистологически различных типов рака и множественных ангиомиолипом [25]. Особенностью ТС является возможность развития почечноклеточного рака (в сочетании с ангиомиолипомами или без них) уже в детском возрасте [6].

Одним из вариантов опухолей почки у больных ТС является хромофобный рак. Хромофобная карцинома почки является достаточно редкой опухолью – её частота составляет всего 5% всех эпителиальных почечных опухолей. Средний возраст пациентов с хромофобным почечноклеточным раком почки составляет около 60 лет [32]. Опухоль имеет бежевую, светло-желтую или коричневатую окраску на разрезе, переходящую в светло-серую после фиксации формалином, и представлена обычно крупными, хорошо очерченными полигональными клетками с бледной цитоплазмой, напоминающими растительные. Данные клетки нередко чередуются с более мелкими клетками с гранулярной эозинофильной цитоплазмой. Эозинофильный вариант хромофобной карциномы целиком состоит из эозинофильных клеток. Особенности хромофобного рака являются слабое окрашивание цитоплазмы гематоксилином и эозином, слабая реакция на реактив Шиффа, интенсивное окрашивание реактивом Хейла (коллоидное железо), обнаружение микровезикул при электронной микроскопии, положительный результат иммуногистохимического исследования на цитokerатин и отрицательный – на виментин [38]. Считается, что послеоперационный прогноз для пациентов с хромофобным раком почки существенно лучше, чем для больных со светлоклеточной карциномой [11, 28]. В то же время, у части больных могут развиваться отдаленные метастазы спустя многие годы после удаления опухоли [36], а у пациентов с ТС и с синдромом Берта-Хогга-Дьюба описаны множественные и двусторонние хромофобные карциномы почки [21].

До недавнего времени ведение пациентов с ТС заключалось в тщательном наблюдении и своевременном хирургическом и дерматологическом лечении, но сейчас появились перспективы патогенетической терапии. Поскольку мутации генов – опухолевых супрессоров *TSC1* и *TSC2*, имеющиеся у большинства больных ТС, приводят к гиперактивации внутриклеточного mTOR-зависимого сигнального пути, препараты – ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) могут быть перспективными средствами таргетной терапии у пациентов с ТС. Показана эффективность эверолимуса в лечении субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом при ТС [18], поэтому препарат уже одобрен в США и многих европейских странах для лечения пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с ТС. Имеются данные о клинической эф-

фективности ингибиторов mTOR и при почечных ангиомиолипомах, эпилепсии, кожных поражениях, рабдомиоме сердца, ассоциированных с ТС [8, 13, 18, 39]. Ожидаются результаты целого ряда клинических исследований ингибиторов mTOR при различных клинических проявлениях ТС, которые позволят более четко сформулировать показания к применению препаратов данной группы. Известно также, что недавно эверолимус вошел в арсенал средств таргетного лечения распространенного и/или метастатического почечноклеточного рака при неэффективности антиангиогенной терапии. Таким образом, при развитии множественного рака почек у больных с ТС применение ингибиторов mTOR особенно оправдано.

Недавно группой специалистов были разработаны рекомендации по ведению больных с поражением почек на фоне ТС [33]. Сразу после установления диагноза ТС рекомендуется выполнение УЗИ брюшной полости и определение уровня сывороточного креатинина. Эти исследования повторяются в дальнейшем не реже 1 раза в 3-5 лет, если при первичном обследовании не было выявлено патологических изменений. После достижения 20-летнего возраста специалистами предлагается проводить мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) почек, поскольку данные методы позволяют более точно выявлять и мониторировать ангиомиолипомы. Биопсия объемного образования почки обсуждается в случае появления кальцификатов, центрального некроза или быстрого роста опухоли. Скрининг лимфангиолейомиоматоза проводится с помощью МСКТ легких у женщин с ТС в возрасте от 18 до 30-40 лет. При разрыве ангиомиолипомы с кровотечением лечением первой линии считается эмболизация. Бессимптомные ангиомиолипомы с высоким риском развития кровотечения (размер более 80 мм, преобладающий сосудистый компонент, наличие микроаневризм) должны подвергаться превентивному лечению – предпочтительно, с помощью эмболизации. В рекомендациях указывается, что роль ингибиторов mTOR в лечении ТС пока окончательно не определена [33].

Ведение пациентов с поражением почек в рамках ТС должно соответствовать принципам лечения больных с ХБП, основной целью которого является максимально возможное сохранение массы действующих нефронов и отдаление сроков наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В этом плане очень важна адекватная коррекция артериальной гипертензии, значимым фактором риска которой у пациентов с ТС является наличие почечных кист [16]. Препараты выбора в лечении артериальной гипертензии при ТС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. При развитии пятой стадии ХБП у больных ТС возможна успешная трансплантация почки, однако следует

помнить о возможности прогрессирования органических поражений, связанных с основным заболеванием, и повышенном онкологическом риске [10, 35]. Для предотвращения опухолевого роста на фоне иммуносупрессии рекомендуется одновременно с трансплантацией выполнять удаление собственных почек. Кроме того, в схему иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки целесообразно включать ингибиторы mTOR, обладающие и иммуносупрессивным, и противоопухолевым действием [19].

Представляем собственное наблюдение пациента с ТС и опухолью почки, у которого диагноз был установлен в возрасте 26 лет.

Больной К., 1987 г.р., в раннем детстве развивался нормально физически и интеллектуально. В возрасте 1,5 лет (сентябрь 1988 г.) однократно наблюдались сложные фокальные судорожные приступы на фоне дизентерии, в последующем судорог не было. С 1994 г. начали формироваться участки изменения кожных покровов по типу «шагреневой кожи», а в 1996 г. появилось гипопигментное пятно на передней брюшной стенке. В 11-летнем возрасте (в 1998 г.) лечился стационарно по поводу хронического гастродуоденита в ст. обострения. При обследовании артериальной гипертензии, патологических изменений в клиническом анализе крови и общем анализе мочи не выявлено, уровень креатинина сыворотки составлял 77 мкмоль/л. При экскреторной урографии был обнаружен только левосторонний нефроптоз.

В 2003 г., в возрасте 17 лет, пациент по поводу ноющих болей в животе поступил в хирургический стационар. В результате комплексного обследования был установлен клинический диагноз: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Недостаточность замыкательной функции кардии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь III ст. с клиническими проявлениями. Дисплазия соединительной ткани. Хронический гастрит. Хронический гастродуоденит в стадии ремиссии. Нарушения проводимости (синоатриальная блокада I степени), частая желудочковая экстрасистолия. Пропалс митрального клапана. Распространенный остеохондроз с преимущественным поражением шейного отдела. Продольно-поперечное плоскостопие правой стопы II ст. и левой стопы I ст. Миопия слабой степени, ангиопатия сетчатки. Хронический пиелонефрит, ст. ремиссии. Пиелозктазия справа.

Уровень АД был нормальным – 120/70 мм рт.ст. Данные клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови – в пределах нормальных значений. Мочевина сыворотки 4,8 ммоль/л, креатинин – 85 мкмоль/л. При УЗИ почек отмечено некоторое утолщение паренхимы левой почки, повышение ее эхогенности, расширение отдельных чашечек, что расценено как проявление хронического пиелонефрита. По

данным экскреторной урографии почки были нормальных размеров, выделение контрастного вещества начиналось своевременно. Справа отмечалось незначительное расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), слева ЧЛС не была расширена. Имелись косвенные признаки добавочных сосудов в области лоханочно-мочеточниковых сегментов с обеих сторон.

Тогда же в связи с изменениями кожи поясничной области пациент был консультирован дерматологом, который диагностировал «гигантский гипертрофический, гиперпластический невус поясничной области», была выполнена биопсия – иссечение кожи гиперплазированных участков с гистологическим исследованием. Рекомендовано наблюдение у онколога. К сожалению, данные гистологического исследования не сохранились.

Весной 2013 г. у пациента появился дискомфорт в нижних отделах живота, по поводу чего в июне 2013 г. проведено амбулаторное обследование. В клиническом анализе крови патологических изменений не выявлено. В общем анализе мочи – белок 0,24 г/л, остальные показатели в норме. При биохимическом исследовании сыворотки крови получены нормальные показатели общего белка, альбумина, билирубина, натрия, калия, кальция. Однако было выявлено повышение уровня мочевой кислоты до 449 мкмоль/л, креатинина – до 140 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 56,5 мл/мин/1,73 кв. м (формула MDRD), и 59,3 мл/мин/1,73 кв. м (СКД-EPI), что соответствует хронической болезни почек (ХБП) стадии 3а. Данные рентгенографии грудной клетки были в норме. При УЗИ почек 26.06.2013 г. установлено следующее: правая почка выглядит обычно, эхоструктура однородная с обеих сторон, в режиме цветного дуплексного картирования сосудистый рисунок прослеживается везде. Индекс резистивности (ИР) 0,63. Контуры левой почки неровные и нечеткие. Нет четкой дифференцировки структур. ЧЛС не расширена. В режиме ЦДК сосудистый рисунок прослеживается фрагментарно. ИР 0,64. При УЗИ заподозрено наличие объемного образования левой почки, по поводу чего 28.06.13 г. выполнена МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастным усилением.

МСКТ-картина печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы – без отклонений от нормы. Правая почка выглядит обычно. Левая почка несколько увеличена. В паренхиме левой почки в проекции пирамидок определяются множественные участки неоднородно повышенной плотности с четкими неровными контурами (кальцинаты?). В заднем и медиальном отделе левой почки определяются образования размерами 5x6 мм жидкостной плотности, с четкими ровными контурами, однородной структуры, не накапливающие контрастный препарат. В нижнем полюсе левой почки в лате-

ральном отделе определяется образование округлой формы с четкими ровными контурами однородной структуры и плотности размерами 21x22x20 мм, равномерно накапливающее контрастный препарат аналогично почечной паренхиме. Объем образования около 9 см³. ЧЛС обеих почек не расширены. Обе почки накапливают и выделяют контраст своевременно и одновременно. Паранефральная клетчатка и сосудистые ножки дифференцированы с обеих сторон. Лимфатические узлы не увеличены. Аорта и нижняя полая вена – без патологии. Заключение: КТ-признаки объемного образования левой почки, кист левой почки, множественных кальцинатов левой почки (рис. 1).

В связи с выявленными в почках изменениями и снижением почечной функции пациент летом 2013 г. (в возрасте 26 лет) обратился в центр трансплантации и диализа МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При осмотре состояние больного удовлетворительное. Интеллектуальных нарушений нет (работает менеджером в крупной компании). Физически развит хорошо, рост 186 см, масса тела 80 кг. На коже живота имеются гипопигментные пятна, а на коже спины – несколько бляшек большой площади цвета нормальной кожи, слегка возвышающиеся над уровнем кожи, с тисненой поверхностью типа «кожуры апельсина» (соединительнотканнные невусы) (рис. 2). На пальцах стоп – околоногтевые фибромы или опухоли Кенена (рис. 3).

В остальном при физическом обследовании патологии не выявлено. ЧСС 72 в мин, АД 125/80 мм рт.ст. При беседе с матерью больного выяснилось, что кожные изменения, подобные обнаруженным у пациента, имелись у его отца, который длительное время живет отдельно от семьи. УЗИ, выполненное в центре трансплантации и диализа, подтвердило наличие объемного образования, кальцинатов, и кист левой почки (рис. 4, 5).

На основании обнаруженных характерных изменений кожи, семейного анамнеза, а также наличия множественных кист и объемного образования почки у 26-летнего пациента, заподозрен туберозный склероз. Рекомендовано дополнительное обследование: консультация генетика, невролога, уролога – с целью определения лечебной тактики в отношении объемного образования почки, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, динамическая нефросцинтиграфия.

По рекомендации уролога в октябре 2013 г. пациент был госпитализирован в урологическую клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для дополнительного обследования и лечения. При объективном обследовании: общее состояние удовлетворительное. Отеков нет. АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный при глубокой пальпации в проекции левой почки. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез 2 л/сут. В ортостазе слева

пальпируются извитые, расширенные вены гроздевидного сплетения. Осмотр per rectum: простата не увеличена, безболезненна, контуры ровные, четкие. В общем анализе мочи белок 0,4 г/л. Креатинин сыворотки 149 мкмоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л.

Электрокардиограмма: эктопический средний правопредсердный ритм, ЧСС – 70-79 в мин. Нормальное направление электрической оси сердца. Изменения миокарда желудочков. По данным СМАД зарегистрирована лабильная преимущественно диастолическая артериальная гипертензия в ночное время суток. Суточный ритм АД не нарушен. При ЭКГ-мониторировании (23 ч) регистрировался базовый синусовый ритм с ЧСС от 46 до 127 в мин. Средняя ЧСС за сутки составила 75 в мин. Диагностически значимых изменений сегмента ST не зарегистрировано. Выявлены нарушения ритма: две одиночные предсердные экстрасистолы, один эпизод парных предсердных экстрасистол.

Динамическая нефросцинтиграфия: умеренная степень нарушения накопительно-выделительной функции правой почки. Средняя степень нарушения выделительной функции левой почки со снижением накопления препарата и очаговыми дефектами. Вклад в общее накопление: левая почка – 33%, правая почка – 67%.

Консультация невролога: данных за неврологическую патологию не выявлено, противопоказаний к оперативному лечению нет. Консультация дерматолога: Кожная патология является проявлением основного заболевания – туберозный склероз. Противопоказаний к оперативному лечению нет. Консультация генетика: Туберозный склероз, аутосомно-доминантный тип наследования. Рекомендовано наблюдение дерматолога, нефролога, невролога, лечение симптоматическое, в том числе хирургическое – по показаниям. Пациент также был консультирован специалистом по туберозному склерозу Дорофеевой М.Ю.: диагноз подтвержден.



Рис. 1. МСКТ-картина объемного образования нижнего полюса левой почки: * – опухоль



Рис. 2. Гигантские невусы на коже поясничной области



Рис. 3. Околоногтевые фибромы (опухоли Кенена) на пальцах стоп

фролога, дерматолога, невролога.

Через 3 месяца после оперативного лечения пациент консультирован нефрологом. Самочувствие хорошее. АД 140/90 мм рт. ст. Показатели клинического анализа крови – в пределах нормы. В общем анализе мочи следы белка, лейкоцитурии, эритроцитурии нет. Общий белок сыровотки крови 72,3 г/л, мочевина 8,6 ммоль/л, креатинин 159,9 мкмоль/л, СКФ 48,8 мл/мин (MDRD). При УЗИ почек объемных образований почечной ткани, расширения ЧЛС, образований в паранефральной клетчатке не выявлено. Пациенту назначена диета с ограничением соли до 3-4 г/сут, белка до 0,6 г/кг/сут, лозартан 50 мг/сут с целью коррекции АД и нефропротекции, рекомендовано продолжить динамическое наблюдение.

В связи с тем, что объемное образование левой почки по своим характеристикам не соответствовало доброкачественной опухоли, активно накапливало контрастный препарат, было решено удалить его, а учитывая наличие левостороннего варикоцеле – симультанно произвести перевязку семенной вены. 17.10.13 г. под общей анестезией выполнена операция – перевязка наружной семенной вены слева и резекция нижнего полюса левой почки с опухолью в условиях гипотермии (рис. 6, 7).

На третьи сутки после операции развилось кровотечение в забрюшинное пространство, которое было купировано консервативно. В послеоперационном периоде в течение недели отмечалась лихорадка, обусловленная наличием небольшой гематомы в паранефральной клетчатке. На фоне дренирования и антибактериальной терапии (цефоперазон/сульбактам) наблюдалась положительная динамика – температура тела нормализовалась. Заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением, швы удалены на 12 сутки.

Заключение морфолога по доставленному материалу: макроскопически – рассеченный хирургом фрагмент почки 3,5x3x2,5 см с наличием узла бледно-желтого цвета, расположенного под капсулой, диаметром 2,5 см. Гистологически: хромофобная карцинома солидно-альвеолярного строения. Опухоль окружена капсулой и псевдокапсулой (рис. 8, 9). В прилежащей паренхиме почки – множественные кисты, выстланные уплощенным и кубическим эпителием.

При выписке из стационара состояние удовлетворительное. В общем анализе крови 05.11.13 г.: лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,23 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 124 г/л, СОЭ 20 мм/ч. Биохимическое исследование: креатинин сыворотки – 124 мкмоль/л, калий – 4,0 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л. Контрольное УЗИ: левая почка подвижна при дыхании, ЧЛС не расширена, в паранефральной клетчатке жидкостных образований не выявлено. Рекомендованы магнитно-резонансная томография головного мозга, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства через 3 месяца, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 6 месяцев, наблюдение уролога, онколога, не-

Обсуждение

Представленное наблюдение демонстрирует определенные сложности диагностики ТС, особенно при отсутствии типичных неврологических симптомов. Диагноз генетического заболевания

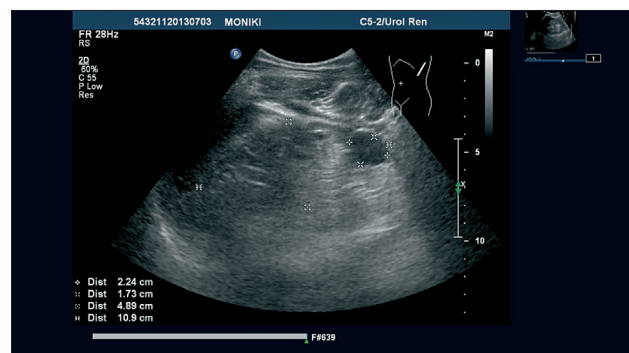


Рис. 4. УЗИ почек: объемное образование нижнего полюса левой почки

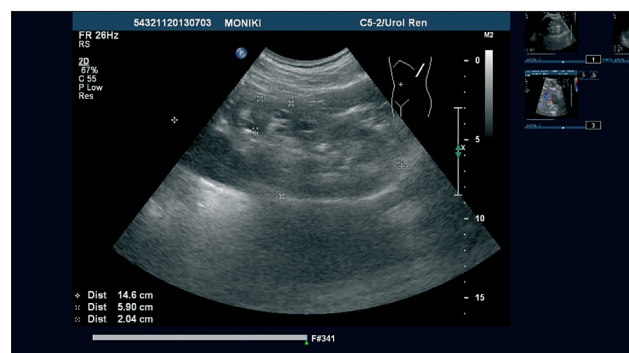


Рис. 5. Нарушение дифференциации коркового и мозгового слоя левой почки с наличием кист и кальцинатов в почечной ткани

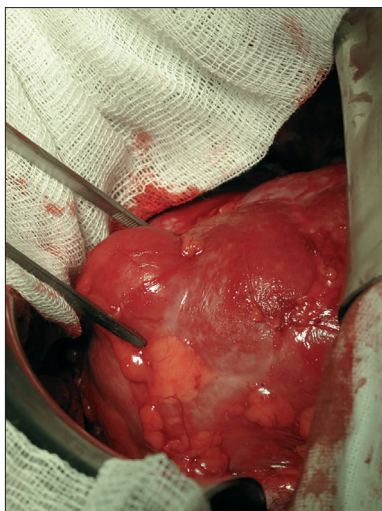


Рис. 6. Опухоль почки между браншами пинцета

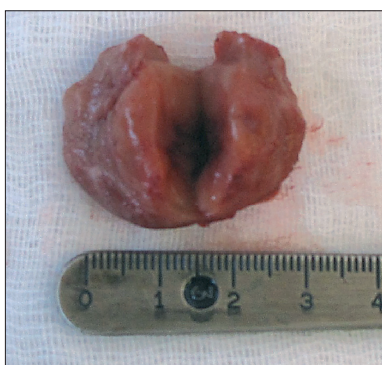


Рис. 7. Удаленная опухоль левой почки

был установлен впервые только в возрасте 26 лет после обращения к нефрологу по поводу обнаружения структурных изменений почечной ткани при УЗИ и МСКТ и снижения почечной функции. Однако такая ситуация представляется нередкой для пациентов с ТС. Среди 65 больных ТС, получающих лечение по поводу терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в диализных центрах Франции, в половине случаев именно признаки ХПН послужили клинической манифестацией заболевания и поводом к серьезному

обследованию, при этом судороги и/или задержка интеллектуального развития наблюдались только у 47,9% больных, а средний возраст диагностики ТС составил 29 лет [35].

Заподозрить ТС у нашего пациента позволило в первую очередь именно наличие характерных поражений кожи – гигантских невусов, гипопигментированных пятен, околоногтевых фибром [24]. В то же время типичные кожные элементы у больного начали формироваться уже с семилетнего возраста, и было известно о наличии таких же изменений кожи, но существенно сильнее выраженных, у его отца. В 17-летнем возрасте обнаружен гигантский невус поясничной области и изменения структуры почечной ткани по данным УЗИ, расцененные в то время как проявления хронического пиелонефрита, хотя лейко-

цитурии, бактериурии, клинической картины пиелонефрита ни разу не наблюдалось.

Особенностью течения болезни у нашего пациента является отсутствие неврологической симптоматики, преимущественное поражение левой почки (кисты, кальцинаты, объемное образование) при практически нормальной ультразвуковой и МСКТ-картине правой почки. У больного не было явных ангиомиолипом – наиболее типичного проявления ТС, что не исключает, конечно, наличия в почечной ткани микроскопических ангиомиолипом [7], а удаленное объемное образование оказалось достаточно редкой формой почечноклеточной карциномы – хромофобным раком почки [11]. При этом хромофобные карциномы описаны у пациентов с ТС [21].

Было решено не проводить молекулярно-генетическую диагностику заболевания (хотя в Москве имеется такая возможность), так как клиническая картина и аутосомно-доминантный тип наследования соответствовали ТС. В то же время отрицательный результат генетического анализа не исключал бы диагноз ТС, так как известно, что у 10-50% больных мутации в генах *TSC1* и *TSC2* не выявляются [23, 34].

При обнаружении объемного образования почки нередко выполняется его биопсия, но, поскольку имелось существенное клиническое подозрение на злокачественный характер новообразования, решено было сразу удалить его. После операции обсуждался вопрос о назначении таргетной противоопухолевой терапии – ингибиторов mTOR, но так как опухоль у нашего пациента была единичной и подверглась хирургическому удалению, признано целесообразным пока воздержаться от данных препаратов. В дальнейшем, в случае рецидива опухолевого процесса в почках, появления метастазов или развития других серьезных органных проявлений ТС, возможно повторное обсуждение применения ингибиторов mTOR. В любом случае, пациент нуждается в постоянном наблюдении и тщательном мониторинговании ультразвуковой и МСКТ-картины почек, состояния почечной функции.

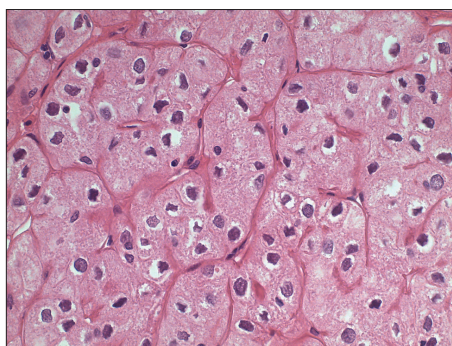


Рис. 8. Хромофобная карцинома почки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400: крупные полигональные клетки с эозинофильной цитоплазмой

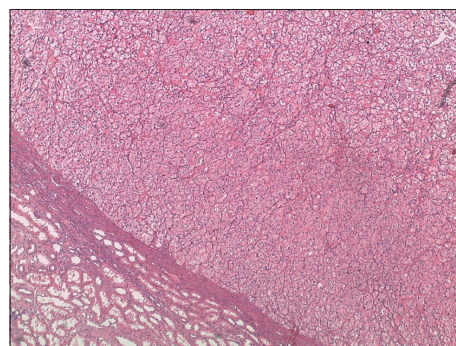


Рис. 9. Хромофобная карцинома почки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x40: опухоль четко отграничена от почечной ткани тонкой фиброзной капсулой

Очевидно, что своевременная диагностика ТС и ведение больных с этим заболеванием является мультидисциплинарной проблемой [3], и знания о клинической картине ТС, вариантах его течения, особенностях поражения ЦНС, кожи, почек и тактике лечения необходимы не только педиатрам, неврологам, офтальмологам, нейрохирургам, дерматологам, но и нефрологам, урологам и трансплантологам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Горельщиков С.К., Сатанин А.А., Хужлаева Е.А. и др. Опухоли боковых желудочков у больных с туберозным склерозом: диагностика и хирургическое лечение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2009. №3-4. С. 65-75.
2. Крапивкин А.И., Дорофеева М.Ю. Нарушения умственного развития и поведения у детей с туберозным склерозом // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2011. №4. С. 78-83.
3. Куклин П. А., Кениксфест Ю. В., Волкова Н.В. и др. Болезнь Прингла-Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. № 4. С. 55-62.
4. Львов А. Н., Теплюк Н. П., Паничкина Г. С. и др. Болезнь Бурневилля-Прингла // Рос. журн. кожных и венер. болезней. 2001. № 6. С. 12 – 16.
5. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гурафий А.А. и др. Гигантские ангиомиолипомы почек как проявление болезни Бурневилля-Прингла // Онкоурология. 2011. № 3. С. 132-135.
6. Behnes C.L., Schütz G., Engelke C. et al. 13-year-old tuberous sclerosis patient with renal cell carcinoma associated with multiple renal angiomyolipomas developing multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia // BMC Clin. Pathol. 2013. Vol. 13. P. 4.
7. Bernstein J., Robbins T.O. Renal involvement in tuberous sclerosis // Ann. N. Y. Acad. Sc. 1991. Vol. 615. P. 36-49.
8. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381(9869). P. 817-24.
9. Castagnetti M., Vezzù B., Laverda A. et al. Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex // J. Urol. 2007. Vol. 178. P. 2155-2159.
10. Corsenca A., Aebersold F., Moch H. et al. Combined nephrectomy and pre-emptive renal transplantation in a tuberous sclerosis patient with angiomyolipoma, renal carcinoma and life-threatening abdominal haemorrhages // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 3330-3333.
11. Crotty T.B., Farrow G.W., Lieber M.M. Chromophobe cell renal carcinoma; clinicopathological features of 50 cases // J. Urol. 1995. Vol. 154(3). P. 964-967.
12. Curatolo P. Tuberous Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinic Phenotypes. London. Mac Keith Press. 2003.
13. Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2012. Vol. 16(6). P. 582-586.
14. De Pasquale V., Natali G., Falappa P. et al. Selective arterial embolization of giant renal tuberous sclerosis // Indian J. Pediatr. 2013. Vol. 80(3). P. 263-265.
15. Dhakal M., Dhakal O.P., Bhandari D. Polycystic kidney disease and chronic renal failure in tuberous sclerosis // BMJ Case Rep. 2013. pii: bcr2013200711.
16. Dixon B. P., Hulbert J.C., Bissler J.J. Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease // Nephron Exp. Nephrol. 2011. Vol. 118. P. e15-e20.
17. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16 // Cell. 1993. Vol. 75. P. 1305-1315.
18. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2013. Vol. 381(9861). P. 125-132.
19. Haidinger M., Hecking M., Weichhart T. et al. Sirolimus in renal transplant recipients with tuberous sclerosis complex: clinical effectiveness and implications for innate immunity // Transpl. Int. 2010. Vol. 23(8). P. 777-785.
20. Harabayashi T., Shinobara N., Katano H. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex // J. Urol. 2004. Vol. 171. P. 102-105.
21. Hidai H., Chiba T., Takagi Y. et al. Bilateral Chromophobe Cell Renal Carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex // Int. J. Urol. 1997. Vol. 4. P. 86-89.
22. Hussain M., Mubarak M., Sultan G. et al. Renal transplant in a tuberous sclerosis patient with bilateral giant renal angiomyolipomas and concurrent renal carcinoma // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2013. Vol. 24(2). P. 318-321.
23. Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 64. P. 1305-1315.
24. Kane K.S.-M., Lio P.A., Stratigos A.J. Color atlas & synopsis of pediatric dermatology. New York: Medical. 2002. P. 227 – 231.
25. Kang S.G., Ko Y.H., Kang S.H. et al. Two different renal cell carcinomas and multiple angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis // Korean J. Urol. 2010. Vol. 51. P. 729-732.
26. Kessler O.J., Gillon G., Neuman M. et al. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases // Eur. Urol. 1998. Vol. 33. P. 572-575.
27. Kobashi Y., Sugiu T., Mouri K.M. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis: differentiation from multiple atypical adenomatous hyperplasia // Jpn. J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 38. P. 451-454.
28. May M., Zigeuner R., Azjiz A. et al. Postoperative prognosis of chromophobic renal cell carcinoma: Comparative analysis of the multinational CORONA database // Urologe A. 2013 Jul 10. [Epub ahead of print].
29. Mettin R.R., Merckenschlager A., Bernhard M.K. et al. Wide

- spectrum of clinical manifestations in children with tuberous sclerosis complex - Follow-up of 20 children // *Brain Dev.* 2013 Jun 7. pii: S0387-7604(13)00170-8.
30. Osborne J.P., Jones A.C., Burley M.W. et al. Nonpenetrance in tuberous sclerosis // *Lancet* 2000. Vol. 355. P. 1698.
31. Rakowski S.K., Winterkorn E.B., Paul E. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 1777–1782.
32. Raman S.P., Johnson P.T., Allaf M.E. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: multiphase MDCT enhancement patterns and morphologic features // *Am. J. Roentgenol.* 2013. Vol. 201(6). P. 1268–1276.
33. Rouvière O., Nivet H., Grenier N. et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations // *Diagn. Interv. Imaging.* 2013. Vol. 94(3). P. 225–237.
34. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype–phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex // *Eur. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 13. P. 731–741.
35. Schillinger F., Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. P. 481–485.
36. Talarico F., Capizzi D., Iusco D.R. Solitary liver metastasis of chromophobe renal cell carcinoma 17 years after nephrectomy. A case report and review of the literature // *Ann. Ital. Chir.* 2013 Oct 25. P. 84.
37. Tee A.R., Fingar D.C., Manning B.D. et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002. Vol. 99. P. 13571–13576.
38. Thoenes W., Storkel S.T., Rumpelt H.J. Human chromophobe cell renal carcinoma // *Virchows Arch. (Cell Pathol.)* 1985. Vol. 48. P. 207–217.
39. Tiberio D., Franz D.N., Phillips J.R. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus // *Pediatrics.* 2011. Vol. 127. P. 1335–1337.
40. van Slechtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 // *Science.* 1997. Vol. 277. P. 805–808.
41. Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Hamasaki T., Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients // *PLoS One.* 2013. Vol. 8(5). P. e63910.
42. Zhang Y.-X., Meng H., Zhong D.-R. et al. Cardiac rhabdomyoma and renal cyst in a fetus. Early onset of tuberous sclerosis with renal cystic disease // *J. Ultrasound. Med.* 2008. Vol. 27. P. 979–982.

Дата получения статьи: 24.2.14

Дата принятия к печати: 14.5.14