

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.121>

И. А. Козыро

СЛУЧАЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОНОФТИЗА У РЕБЕНКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Нефронофтиз – аутосомно-рецессивное кистозное заболевание почек, являющееся самой частой среди кистозных болезней почек генетического происхождения причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности и летального исхода в возрасте до тридцати лет. В статье широко представлен интересный клинический случай неинвазивной диагностики нефронофтиза у пациента пятнадцати лет. Диагноз был выставлен на основании данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследований без проведения биопсии ткани почки.

УЗИ выявило диффузные изменения в паренхиме, кисты обеих почек, снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек. Основным методом, позволившим подтвердить НФ, стал молекулярно-генетический, который по сравнению с биопсией ткани почки мало инвазивен, что предпочтительнее для педиатрических пациентов.

Ключевые слова: нефронофтиз, клинический случай, ген NPHP1.

I. A. Kazyra

A CASE OF NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF NEPHRONOPHTHISIS IN A CHILD

Nephronophthisis is an autosomal recessive cystic kidney disease, which is the most common among cystic kidney diseases of genetic origin the cause of end-stage chronic renal failure and death before the age of thirty years. The article widely presents an interesting clinical case of non-invasive diagnosis of nephronophthisis in a fifteen-year-old child. The diagnosis based on anamnesis, clinical data, and results of laboratory, instrumental and molecular-genetic methods of examination.

Ultrasound revealed diffuse changes in the parenchyma, cysts of both kidneys, a decrease in the intensity of blood flow in the parenchyma of both kidneys. The main method that made it possible to confirm NF was molecular genetic, which is less invasive compared to kidney tissue biopsy, which is preferable for pediatric patients.

Key words: nephronophthisis, clinical case, gene NPHP1.

Нефронофтиз (НФ) – тубулоинтерстициальное заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и частотой встречаемости 1:50 000–1 000 000 новорожденных (ORPHA655). НФ является самой частой (10–25 %) наследственной причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у детей и подростков. В переводе с греческого «нефронофтиз» означает «распад, исчезновение нефронов, почечная дегенерация». Выделяют первичный идиопатический и вторичный (при генетических синдромах) нефронофтиз. НФ в рамках наследственных синдромов может сочетаться с фиброзом печени, дегенерацией сетчатки, гипоплазией

червя мозжечка, аномалиями скелета, эктодермальной дисплазией, пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра, НФ рассматривают в подклассе Q 61.5 (медуллярный кистоз почки, губчатость почки) или в классах и подклассах соответствующих наследственных синдромов [1, 2].

Впервые в 1945 г. Smith С. и Graham J. представили клиническое наблюдение тяжелой анемии у ребенка с врожденными медуллярными кистами, а о генетической природе НФ (мутация в гене NPHP1) стало известно в 1997 г., позднее

была подтверждена роль 20 генов, которые являются моногенной причиной изолированного НФ. Наиболее часто встречаются моногенные мутации NRHP1 (20–62 %, по некоторым данным до 93 % случаев), мутации NRHP3 составляют 2,3–5,7 % (до 15 %), а NRHP4, NRHP7, NRHP9 генов устанавливаются редко. Несмотря на успехи молекулярной генетики, в 40–50 % случаях НФ и генетическая природа остается нераскрытой. Согласно современной классификации выделяют следующие клинические типы НФ: инфантильный (ORPHA 93591, OMIM 602088, OMIM 615382, OMIM 604387, OMIM 613820, OMIM 614844); ювенильный (ORPHA 93592, OMIM 256100, OMIM 615382, OMIM 606966); НФ с поздним началом (юношеский, взрослый) (ORPHA 93589, OMIM 604387, OMIM 613159, OMIM 617271, OMIM 606966, OMIM 613824) [1–3].

В большинстве случаев до появления признаков хронической почечной недостаточности (ХПН) манифестация НФ у детей остается незамеченной в силу неспецифичности симптомов, таких как анемия, задержка роста, энурез, полиурия и полидипсия [3]. Клиническими критериями нефронофтиза в детском возрасте являются: ХПН неустановленной причины; клинические симптомы: анемия, полиурия, никтурия, вторичный энурез, полидипсия (особенно ночью), идиопатическая гипостенурия, синдром хронической усталости, мышечные спазмы и судороги, задержка роста. Ювенильный нефронофтиз – самая частая клиническая форма, обусловленная мутацией в NRHP1 и прогрессирующая в тХПН в детском возрасте. Первые симптомы манифестируют не ранее 2-х летнего возраста, в 5–10 лет присоединяются гипостенурия, полиурия и полидипсия, отставание в физическом развитии. По результатам УЗИ органов мочевой системы на начальных стадиях НФ почки нормальных размеров, кисты выявляются, как правило, при развитии поздних стадий ХПН.

Диагностика нефронофтиза включает оценку следующих факторов:

1. Генеалогический метод – позволяет предположить тип наследования (чаще всего это аутосомно-рецессивный вариант);

2. Молекулярно-генетический метод – с учетом гетерогенности и неспецифичности внепочечных клинических проявлений считается «золотым стандартом» диагностики НФ;

3. УЗИ почек, доплерография сосудов почек. Критерии диагностики НФ: 1) гиперэхогенность па-

ренхимы почек; 2) исчезновение кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы; 3) объем почек в норме или уменьшен; 4) мелкие (около 5 мм, реже до 10–15 мм) почечные кисты, локализующиеся преимущественно на границе кортикальной и медуллярной зон и не увеличивающиеся в динамике. При этом отсутствие почечных кист по УЗИ не даёт возможности исключить диагноз, так как зачастую они становятся различимы только в тХПН; 5) внепочечное расположение кист не характерно.

Нефробиопсия не является обязательным методом диагностики НФ, так как гистологическая картина неспецифична, характеризуется типичными признаками хронического тубулоинтерстициального процесса (фиброза, атрофии) и не отличается при различных типах НФ. Зачастую диагностика НФ происходит на поздних стадиях ХПН, когда проведение биопсии почки сопряжено с высоким риском кровотечения и других осложнений.

Нефронофтиз прежде всего необходимо дифференцировать с другими кистозными болезнями почек. От аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АРПП) нефронофтиз отличают характер почечных и внепочечных проявлений, картина УЗИ (объем почек, диаметр и динамика роста кист), возраст развития тХПН, а также мутации в генах при проведении молекулярно-генетического обследования. В 86–96 % случаев АДПП вызван мутациями в гене PKD1 на 16-й хромосоме, который кодирует белок полицистин 1; большинство остальных случаев связаны с мутацией в гене PKD2 (кодирует полицистин 2) на 4-й хромосоме. В свою очередь диагноз НФ подтверждают мутации в 11 генах (NRHP1-NRHP9, NRHP11, NRHP1L), приводящие к повреждению структуры белков нефроцистинов и инверсина, развитию цилиопатии (изменяя структуру и функцию первичной реснички) клеток канальцев нефрона.

Консервативное лечение нефронофтиза у детей сводится к стандартам ведения пациента хронической почечной недостаточностью. Риск рецидива НФ после трансплантации почки низкий, однако, внепочечные симптомы могут прогрессировать независимо от выполненной трансплантации почки [1–7].

Клиническое наблюдение. Девочка А. 15 лет обратилась к педиатру с жалобами на боли в животе (с 07.2019 г.). При проведении УЗИ органов мочевой системы (ОМС) были выявлены изменения в виде 2 кист правой почки размерами

5/10×12 мм. В общем анализе крови (ОАК) отмечалась анемия, нарастающая на фоне приема препаратов железа, в биохимическом анализе крови (БАК) – повышение уровней креатинина до 10^9 мкмоль/л, мочевины до 7,2 ммоль/л (норма лаборатории до 6,3), холестерина до 6,06 ммоль/л. Со слов матери изменений в общем анализе мочи (ОАМ) ранее не было. Консультирована урологом, по рекомендации была проведена динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ) в 09.2019 г.: накопительно-выделительная функция почек нарушена по типу «вялого яблока». Выставлен диагноз «ХПН неясной этиологии» и назначены: пентоксифиллин, хофитол, препараты железа. В 10.2019 г. консультирована нефрологом с рекомендациями госпитализации в нефрологическое отделение УЗ «2 ГДКБ» г. Минска с целью уточнения диагноза.

В 10.2019 г. первое стационарное обследование в УЗ «2 ГДКБ» г. Минска. Рост – 162 см (10–25 %), масса тела – 43 кг (3–10 %). Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования: ОАК (Эр. – $3,57 \times 10^{12}$ л, Hb – 104 г/л, СОЭ – 14 мм/ч); БАК (креатинин – 139 мкмоль/л, мочевина – 7,7 ммоль/л, Fe – 11,1 мкмоль/л, ферритин – 11,7 мкг/л), скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 40–49 мл/мин; ОАМ – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; проба на концентрацию (удельный вес от 1008 до 1014); КОС – без патологии; УЗИ ОМС – выраженное снижение интратенального кровотока почек и кисты обеих почек (1 киста в правой почке размером 7,9×6 мм, 2 кисты в левой почке 11×13 мм и 5,9×4,6 мм); СМАД – артериальная гипертензия (АГ) не зарегистрирована; УЗИ ОБП – печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без видимых эхоструктурных изменений. Консультирована генетиком в РНПЦ «Мать и дитя», взяты анализы. Клинический диагноз: Поликистоз почек, аутосомно-доминантный тип, с нарушением парциальных функций почек. Оксалатная кристаллурия. Железодефицитная анемия легкой степени. Дефицит массы тела. Назначено лечение: препараты железа внутрь из расчета 200 мг/сут. по элементарному железу – 1 месяц, затем – 100 мг/сут по элементарному железу – 2 месяца.

Повторная госпитализация состоялась в 01.2020 г. Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования: ОАК (Эр. – $3,53 \times 10^{12}$ л, Hb – 88 г/л, СОЭ – 8 мм/ч); БАК (мочевина – 9,1 ммоль/л, креатинин – 140 мкмоль/л, Fe – 13,8 мкмоль/л); КОС (без патологии); рСКФ –

46–50 мл/мин; выраженное снижение концентрационной функции почек (удельный вес от 1012 до 1015); ОАМ – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; УЗИ ОМС: диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); по СМАД АГ не зарегистрирована; УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Клинический диагноз: Поликистоз почек, аутосомно-доминантный тип, с нарушением парциальных функций почек. Железодефицитная анемия средней степени. Дефицит массы тела. От проведения нефробиопсии принято решение воздержаться, рекомендовано уточнить результаты генетического исследования. Показано продолжение приема препаратов железа внутрь из расчета 100 мг/сут. по элементарному железу – 3 месяца; фолиевая кислота по 1 мг 2 раза в день внутрь – 3 месяца.

В 01.2020 г. амбулаторно проведено генетическое обследование в «Медико-генетическом центре имени академика Бочкова» г. Москва, поиск патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с наследственными формами НФ, поликистоза почек, гипероксалурии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Заключение: значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

В 05.2020 г. консультирована гематологом в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии с рекомендациями продолжить дальнейшую терапию препаратами железа внутривенно. В 05–06.2020 г. девочка получила курс терапии феринжеком. После окончания лечения уровень Hb 93 г/л, сывороточного железа 22,3 мкмоль/л. Повторно консультирована гематологом в 07.2020 г., с рекомендациями решения вопроса о назначении рекомбинантного эритропоэтина.

В 07.2020 г. повторная госпитализация в нефрологическое отделение. Результаты обследования: БАК: повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л, мочевины до 10,7 ммоль/л, Fe – 13,4 мкмоль/л, ферритин – 149,2 мкг/л, снижение рСКФ до 34 мл/мин; ОАК (Эр. – $2,98 \times 10^{12}$ л, Hb – 90 г/л, СОЭ – 12 мм/ч); ОАМ – без патологии; КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; по СМАД АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Диагноз: Хроническая болезнь

почек С3А1 как исход ВАМС (врожденной аномалии органов мочевой системы): поликистоза почек. Анемия средней степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. На фоне лечения препаратом рекомбинантного эритропоэтина в дозе по 2000 МЕ 2 раза в неделю подкожно уровень Нв повысился до 120–124 г/л, после чего доза эритропоэтина была снижена до 1000 МЕ 1 раз в 2 недели подкожно. Также девочка получала препараты железа в дозе 100мг/сутки per os, фолиевую кислоту в течение 2-х недель 2 таб. 3 р/д.

Во время госпитализации в 11.2020 г.: БАК: уровень креатинина 187 мкмоль/л, мочевины до 9,9 ммоль/л, рСКФ 37 мл/мин, Fe – 17,97 мкмоль/л, ферритин – 116,2 мкг/л, снижение рСКФ до 34 мл/мин; ОАК (Эр. – $4,13 \times 10^{12}$ л, Hb – 123 г/л, СОЭ – 12 мм/ч); ОАМ – без патологии; КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С3А1 как исход поликистоза почек, аутосомно-доминантного типа. Анемия средней степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. Рекомендовано: эпоцим 2000 МЕ 1 раз в 10 дней, ежедневно препараты железа в дозировке 100 мг/сут., фолиевая кислота 4 мг/сут.

К моменту следующей госпитализации в 05.2021 г. было проведено генетическое обследование в медико-генетическом центре г. Сан-Франциско, США: в гене NPH1P1 идентифицированы 2 патогенных варианта, связанных с нефронофтизом аутосомно-рецессивного типа наследования. При госпитализации (05.2021 г.) выявлены изменения: БАК: уровень креатинина 187–203 мкмоль/л, мочевина до 11 ммоль/л, рСКФ – 31 мл/мин, Fe – 18,9 мкмоль/л, ферритин – 99,2 мкг/л; ОАК (Эр. – $3,49 \times 10^{12}$ л, Hb – 107 г/л, СОЭ – 8 мм/ч); ОАМ – снижение удельного веса мочи (1008); КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – без патологии. Согласно полученным данным выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С3А1 как исход нефронофтиза аутосомно-рецессивного типа. Анемия легкой степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. Рекомендации: прием препаратов железа из расчета 100 мг/сут, фолиевая кислота 500 мкг/сутки

внутри, эритропоэтин (эпоцим) по 2000 МЕ 1 раз в 10 дней подкожно.

Последняя госпитализация 10–11.2021 г. (накануне 18-летия). Рост – 163 см (3–10 %), масса тела – 44,5 кг (10–25 %). Результаты обследования: БАК: прогрессирующее повышение уровня креатинина до 249 мкмоль/л, мочевины до 12,51 ммоль/л, снижение рСКФ до 21 мл/мин, Fe – 12,39 мкмоль/л, ферритин – 47,37 мкг/л; ОАК (Эр. – $3,86 \times 10^{12}$ л, Hb – 115 г/л, СОЭ – 10 мм/ч); ОАМ – снижение удельного веса мочи (1006); КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; СМАД – зарегистрирована нагрузка повышенным систолическим артериальным давлением (САД) в 36 % измерений, повышенным диастолическим артериальным давлением (ДАД) в 45 % измерений, средние значения САД и ДАД днем и ночью ниже пограничных величин для АГ; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек, УЗИ-доплерография сосудов почек – умеренное снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек; УЗИ ОБП – без патологии. Выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С4А1 как исход нефронофтиза аутосомно-рецессивного типа. Анемия легкой степени смешанного генеза. Вторичный гиперпаратиреоз. Астенический синдром с наличием цефалгий на фоне основного заболевания. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Проплапс митрального клапана 1 ст. Дефицит массы тела. Рекомендовано: наблюдение нефролога в кабинете почечно-заместительной терапии; амлодипин 2,5 мг 1 р/д на ночь длительно под контролем АД; эпоцим 2000 МЕ 1 р/нед. подкожно постоянно, под контролем ОАК, БАК; препараты железа из расчета 100 мг/сут. по элементарному железу – длительно под контролем ОАК, БАК; кальций Д3 мик по 1 капсуле 3 р/д под контролем уровня кальция и фосфора в БАК.

Заключение. На основании данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования ребенку был выставлен диагноз нефронофтиза. Манифестация заболевания случилась в 15-летнем возрасте с анемии и изменений в биохимическом анализе крови, отражающих нарушение почечных функций (повышение уровня креатинина, мочевины крови), и мочи (гипостенурия). УЗИ выявило диффузные изменения в паренхиме, кисты обеих почек, снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек. Основным методом, позволившим подтвер-

диль НФ, стал молекулярно-генетический, который по сравнению с биопсией ткани почки мало инвазивен, что предпочтительнее для педиатрических пациентов. Мутация в гене NRHP1 доказала наиболее частую ювенильную форму нефронофтиза, являющуюся причиной терминальной уремии уже в детском или молодом взрослом возрасте. Пациентка переведена для наблюдения нефрологом взрослой службы и планирования заместительной почечной терапии на консервативном лечении хронической болезни почек.

Литература

1. Савенкова, Н. Д. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей // Санкт-Петербургский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – С. 299–309.
2. Андреева, Э. Ф., Савенкова Н. Д. Кистозные болезни почек у детей. Учебное пособие для студентов // Санкт-Петербургский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2012. – 40 с.
3. Smith, C., Graham J. Congenital medullary cysts with severe refractory anemia // *Am J Dis Child.* – 1945. – № 6. – P. 1–49.
4. Wolf, M. T. F. Nephronophthisis and related syndromes // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2015. – Vol. 27(2). – P. 201–211.
5. Kang, H. G., Cheong Hil. Nephronophthisis // *Child kidney Dis.* – 2015. – Vol. 19. – P. 23–30.
6. Fanconi, G., Hanhart E., von Albertini A., Uhlinger E., Dolivo G., Prader A. Familial, juvenile nephronophthisis (idiopathic

parenchymal contracted kidney) // *Helv Pediatr Acta.* – 1951. – № 6. – P. 1–49.

7. Mochizuki, T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. – 2018. – Vol. 195. – P. 31–41.

References

1. Savenkova, N. D. Nasledstvennyye bolezni pochek u detey. Rukovodstvo dlya vrachej // Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy universitet Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii. – 2020. – P. 299–309.
2. Andreyeva, E. F., Savenkova N. D. Kistoznyye bolezni pochek u detey. Uchebnoye posobiye dlya studentov // Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy universitet Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii. – 2012. – 40 s.
3. Smith, C., Graham J. Congenital medullary cysts with severe refractory anemia // *Am J Dis Child.* – 1945. – № 6. – P. 1–49.
4. Wolf, M. T. F. Nephronophthisis and related syndromes // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2015. – Vol. 27(2). – P. 201–211.
5. Kang, H. G., Cheong Hil. Nephronophthisis // *Child kidney Dis.* – 2015. – Vol. 19. – P. 23–30.
6. Fanconi, G., Hanhart E., von Albertini A., Uhlinger E., Dolivo G., Prader A. Familial, juvenile nephronophthisis (idiopathic parenchymal contracted kidney) // *Helv Pediatr Acta.* – 1951. – № 6. – P. 1–49.
7. Mochizuki, T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. – 2018. – Vol. 195. – P. 31–41.

Поступила 14.05.2022 г.