

К.С. Король

**НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ: РЕДКИЙ И СЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

**Научные руководители: д-р мед. наук, проф. И.А. Козыро,
канд. мед. наук, доц. А.Г. Белькевич**

1-я кафедра детских болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

K.S. Korol

**NEPHROPATHIC CYSTINOSIS: RARE AND DIFFICULT DIAGNOSIS
IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIAN**

**Tutor: professor I.A. Kazyra,
PhD, associate professor A.G. Bialkevich**

*1st Department of Children's Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В статье приведены результаты наблюдения за пациентами с нефропатическим цистинозом. Изучен анамнез, проанализированы возраст на момент дебюта и установления диагноза, данные биохимического анализа крови, общего анализа мочи, расчетная СКФ по Шварцу, суточный белок и глюкоза мочи, кислотно-основное состояние, результаты УЗИ МВС при первичном обследовании, возраст установления терминальной стадии хронической болезни почек.

Ключевые слова: цистиноз, синдром Фанкони, ген *CTNS*, цистеамин.

Resume. The article presents the results of follow-up of patients with nephropathic cystinosis. Catamnesis was studied, age at the time of manifestation and diagnosis were analyzed. Biochemical blood count, urine test, GFR according to Schwartz, daily urine protein and glucose, acid-base status at the time of initial examination were evaluated. Results of ultrasound examination of the urinary system at the time of initial examination, age of establishment of the terminal stage of chronic kidney disease were analysed.

Keywords: cystinosis, Fanconi syndrome, *CTNS* gene, cysteamine.

Актуальность. Нефропатический цистиноз (НЦ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождающееся прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) в детском возрасте. НЦ – одна из наиболее частых наследственных причин синдрома Фанкони (СФ) [1].

Частота встречаемости НЦ составляет 0,5–1:100000–200000 живорожденных. Всего в мире зарегистрировано около 2000 пациентов с НЦ, при этом дети с НЦ составляют 1–2% всех случаев терминальной ХБП (тХБП) [3].

Основная причина НЦ – это мутации в гене *CTNS*, картированном на хромосоме 17p13 и кодирующем синтез протеина цистинозина, являющегося лизосомальным транспортером цистина. В результате дефекта транспорта цистина от лизосом к цитоплазме происходит аккумуляция цистина в лизосомах клеток, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз [1].

Существует 3 клинические формы цистиноза:

- Инфантильный НЦ – встречается у 95 % пациентов, наиболее тяжелая форма цистиноза, так как симптомы возникают на первом году жизни;
- Ювенильный НЦ – менее тяжелая форма, так как заболевание дебютирует в подростковом возрасте;
- Офтальмологический (ненефропатический) цистиноз – редко диагностируется до достижения зрелого возраста, при данной форме цистин накапливается только в роговице [1].

Клинически НЦ проявляется СФ, который включает в себя метаболический ацидоз, аминоацидурию, протеинурию, глюкозурию, фосфатурию, гипофосфатемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гипоурикемию, полиурию, рахитические деформации конечностей. Также у детей наблюдаются задержка темпов физического развития, мышечная гипотония, нефрокальциноз, снижение остроты зрения, светобоязнь, поражение эндокринных органов (гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм) [2].

Основными методами диагностики НЦ являются:

1. Клиническо-анамнестический метод с оценкой темпов физического развития, выявлением деформаций скелета, полидипсии и полиурии;
2. Осмотр офтальмолога с помощью щелевой лампы для обнаружения кристаллов цистина в роговице;
3. Лабораторный метод для обнаружения глюкозурии, протеинурии, фосфатурии, гипофосфатемии, метаболического ацидоза;
4. Ультразвуковое исследование (узи) почек, мочевого пузыря для выявления нефрокальциноза, уролитиаза;
5. Рентгенологический метод: Обнаружение конкрементов, оценка костно-суставного аппарата при наличии деформаций;
6. Молекулярно-генетический метод;
7. Определение цистина в лейкоцитах крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

Лечение НЦ включает адекватную регидратацию, высококалорийную диету, продукты с высоким содержанием калия, кальция и фосфора, коррекцию метаболического ацидоза и рахита. Специфическая терапия НЦ предполагает прием препарата, содержащего цистеамин битартрат. Лечение начинается с низкой дозы 0,2 г/м²/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 4–6 недель до целевой 1,30 г/м²/сут (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет). Раннее назначение цистеамина способствует сохранению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает весоростовые показатели. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5% не менее 4 раз/сут). При НЦ в тХБП выполняется трансплантация почки, при этом СФ никогда не рецидивирует в трансплантате, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина. Лечение цистеамином после трансплантации почки должно продолжаться с целью коррекции экстраренальных проявлений цистиноза [2].

Цель: представить генетические, клинические и лабораторные особенности НЦ, которые могут быть использованы для своевременной диагностики данной патологии.

Задачи:

1. Изучить катамнез пациентов с НЦ.
2. Проанализировать возраст на момент дебюта заболевания и постановки диагноза.
3. Оценить лабораторные показатели на момент первичного обследования и в динамике, результаты УЗИ мочевыделительной системы (УЗИ МВС).

Материалы и методы. В исследование включены все пациенты (n=4) с НЦ, наблюдавшиеся во 2-ГДКБ г. Минска с 2004 года. Проанализированы возраст на момент дебюта и установления диагноза, данные биохимического анализа крови (БАК), общего анализа мочи (ОАМ), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца, суточный белок (Pt) и глюкоза мочи, суточная экскреция электролитов, кислотно-основное состояние (КОС), результаты УЗИ МВС при первичном обследовании. Обработка данных выполнена в Statistica 10,0 и Excel. При описании количественных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), качественных показателей – количества (n) и доли (%).

Результаты и их обсуждение. Все 4 пациента (3 девочки и 1 мальчик) без отягощенного наследственного анамнеза имели инфантильную форму НЦ. Первыми проявлениями заболевания в возрасте 7,5 (4,0–13,0) месяцев у 3/4 детей были изменения в ОАМ в виде Pt (0,284 (0,115–0,45) г/л) и глюкозурии, у 1/4 – полиурия и полидипсия, у всех пациентов отмечалась задержка темпов физического развития (рис. 1).



Рис. 1 – Оценка физического развития пациентов

Показатели БАК и рСКФ по Шварцу у наших пациентов представлены в таблице 1.

Табл. 1. Показатели БАК и рСКФ, Ме (25 – 75%)

| Показатель | Значение |
|--------------------|--|
| Креатинин | 65,0 (22,9–91,0) мкмоль/л |
| Мочевина | 4,4 (2,4–8,0) ммоль/л |
| Кальций | 1,9 (1,1–2,5) ммоль/л |
| Фосфор | 0,8 (0,5–1,3) ммоль/л |
| Щелочная фосфатаза | 1050 (385–1886) Ед/л |
| Калий | 3,5 (2,9–4,1) ммоль/л |
| Натрий | 133 (130–137) ммоль/л |
| Хлориды | 106,5 (104–109) ммоль/л |
| рСКФ | 56,7 (30,0–103,0) мл/мин/1,73 м ² |

Необходимо отметить, что основными изменения в БАК были повышение щелочной фосфатазы, гипокальцемия и гипофосфатемия, гипокалиемия и гипонатриемия, которые являются лабораторными критериями СФ.

У всех пациентов по результатам КОС установлен метаболический ацидоз: рН 7,35 (7,3–7,41), ВЕ -7,5 (-12,4–3) ммоль/л, НСО₃- 18 (12,7–21) ммоль/л. Суточная экскреция Рт, глюкозы, кальция, фосфора, калия, натрия, хлоридов с мочой не превышала референтные значения.

При первом УЗИ МВС у 1/4 пациента установлен двусторонний нефрокальциноз. Из сопутствующей патологии у 1/4 ребенка диагностирована дистрофия роговицы, у 2/4 – деформации скелета (О-образные нижние конечности, рахитические четки на ребрах, воронкообразная грудная клетка).

На основании жалоб и клинико-лабораторных данных всем пациентам был выставлен диагноз СФ и назначено симптоматическое лечение. Однако ранний дебют, поражение нескольких систем, прогрессирование нарушения функций почек при дальнейшем наблюдении позволили предположить наследственный характер заболевания и рекомендовать проведение генетического исследования.

У 3/4 пациентов обнаружена гомозиготная мутация в гене *CTNS*, что подтвердило диагноз НЦ, у 1/4 ребенка НЦ выставлен в 13 лет после обнаружения кристаллов цистина в роговице. Таким образом, возраст постановки НЦ составил 8 (3–15) лет.

Из специфической терапии 2/4 пациентов получали цистеамин внутрь, 3/4 – глазные капли, содержащие цистеамин. У 3/4 детей к 8 (8–12) годам установлена тХБП с последующей трансплантацией почки в 9 (9–16) лет.

Выводы:

1. Возраст дебюта НЦ составил 7,5 (4,0–13,0) месяцев, постановки диагноза – 8 (3–15) лет.

2. У всех пациентов в дебюте НЦ по результатам КОС установлен метаболический ацидоз, 3/4 пациента имели мочевого синдром (протеинурия и

глюкозурия в ОАМ).

3. У 3/4 пациентов НЦ подтвержден по результатам генетического тестирования, у 1/4 – после обнаружения кристаллов цистина в роговице.

4. У 3/4 детей к 8 (8–12) годам установлена тХБП с последующей трансплантацией почки в 9 (9–16) лет.

Ранний дебют заболевания, наличие клинических и лабораторных признаков СФ, возможность проведения генетического тестирования позволяет своевременно установить диагноз НЦ, назначить специфическую терапию, тем самым замедлить прогрессирование ХБП и облегчить симптомы со стороны органов зрения.

Литература

1. Наследственные болезни почек у детей / Н. Д. Савенкова [и др.]; под ред. Н. Д. Савенковой. - СПб.: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2020. – 440 с.
2. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение / Н. В. Чеботарева, А. Н. Цыгин, Н. М. Буланов и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – № 30 (1) – С. 80-88.
3. Nephropathic cystinosis: an international consensus document [Electronic resource] / E. Francesco, G. Nesterova, C. Langman et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2014. – 29 (Suppl 4). – iv87–iv94. – Mode of access: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4158338/>. – Date of access: 27.05.2025.