

Нефрология «под микроскопом».

Медуллярная кистозная болезнь почек



Медуллярная кистозная болезнь почек — что это за состояние, каковы его проявления? Как заподозрить и диагностировать болезнь? Как лечить таких пациентов? Об этом редком заболевании в нефрологии рассказывает доктор медицинских наук, профессор **Дмитрий Дмитриевич Иванов**, заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика, член Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (*European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association — ERA-EDTA*), Европейского общества педиатров-нефрологов/Международной ассоциации педиатров-нефрологов (*European Society for Paediatric Nephrology/International Pediatric Nephrology Association — ESPN/IPNA*) и Международного общества нефрологов (*International Society of Nephrology — ISN*).

Медуллярная кистозная болезнь почек — что это за состояние?

Понятие самостоятельной или ассоциированной болезни нередко является краеугольным в диагностике редких заболеваний почек (Иванов Д. Д., 2017). Это в определенной мере относится и к медуллярной кистозной болезни почек. Нефронофтиз и медуллярная кистозная болезнь почек — наследственные заболевания, которые приводят к образованию кист исключительно в мозговом веществе почек или на границе коркового и мозгового вещества и впоследствии к терминальной стадии болезни почек (Jaïraul N., 2017). Эти расстройства традиционно считаются составляющими комплекса NPH, поскольку они обладают многими общими клиническими и гистопатологическими признаками (Devarajan P. et al., 2015).

Как заподозрить медуллярную кистозную болезнь почек?

С морфологической точки зрения заболевания приводят к формированию триады: канальцевой атрофии, дезинтеграции базальной мембраны канальцев и интерстициальному фиброзу. Кистозному перерождению подвергаются собирательные трубочки, дистальные канальцы и петля Генле; кисты не связаны с клубочками. Размер кист составляет 1–10 мм. Важным признаком является наличие интерстициального фиброза. Макроскопически почки нормального или несколько уменьшенного размера. Заболевание характеризуется прогрессирующим интерстициальным фиброзом, поэтому также упоминается как аутосомно-доминантное интерстициальное заболевание почек (*Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease — ADTKD*).

Нефронофтиз и медуллярная кистозная болезнь почек объединены в одну группу также по клиническим признакам, включающим:

- вазопрессин (антидиуретический гормон)-резистентное нарушение концентрационной способности почек, приводящее к полиурии и полидипсии, энурезу (у детей);
- достаточно существенную потерю натрия, требующую восполнения;
- анемию;
- отсутствие или минимальное изменение в мочевом осадке;
- развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (Jaïraul N., 2017).

Основные отличия между нефронофтизом и медуллярной кистозной болезнью почек состоят в механизме наследования, периоде развития хронической почечной недостаточности и сопутствующих внепочечных проявлений заболевания (таблица).

Нефронофтиз наследуется аутосомно-рецессивным путем и приводит к развитию хронической почечной недостаточности в детстве, в то время как медуллярная кистозная болезнь почек наследуется аутосомно-доминантным путем и приводит к формированию хронической почечной недостаточности в возрасте 30–50 лет.

Таблица. Общие и отличительные признаки нефронофтиза и медуллярной кистозной болезни почек

Признаки	Нефронофтиз Фанкони	Медуллярная кистозная болезнь почек
Общие признаки	Наследственные заболевания, не имеющие различий по полу и расе, которые приводят к образованию кист исключительно в мозговом веществе почек или на границе коркового и мозгового вещества и впоследствии — к терминальной стадии болезни почек	
Общие клинико-лабораторные признаки	Полиурия, полидипсия, гипонатриемия, анемия	
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Генетическая характеристика	11 причинно-следственных генов (<i>NPHP1–11, NPH1L</i>), все из которых, по-видимому, кодируют белки, выраженные в первичных ресничках почечных эпителиальных клеток; следовательно, эти расстройства упоминаются как цилиопатии (Devarajan P. et al., 2015)	<i>MUC1</i> (1-я хромосома), <i>UMOD</i> (16-я хромосома), <i>REN</i> (низкий ренин кодируют белки, выраженные и ангиотензин)
Дебют заболевания	Детский возраст	Взрослые
Период развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности	1–3; 13; 19 лет в зависимости от генотипа	Тип 1 — в среднем 62, тип 2 — 32 года
Возможные экстраренальные проявления	Пигментный ретинит, окуломоторная апраксия, нистагм, птоз, фиброз печени, скелетные дефекты, снижение интеллекта, мозжечковая аплазия	Гиперурикемия (подагра)

При нефронофтизе, который является причиной терминальной хронической почечной недостаточности у 15% детей, различают три клинических варианта:

- детский (средний возраст начала — 1 год) — дефект гена *NPHP2*;
- ювенильный (средний возраст начала — 8–9 лет) — дефект гена *NPHP3*;
- подростковый (средний возраст начала — 14–15 лет) — у пациентов с этой клинической формой нефронофтиза описано 9 генных мутаций *NPHP1, NPHP4, NPHP5, NPHP6, NPHP7, NPHP8, NPHP9, NPH11* и *NPH1L* (Devarajan P. et al., 2015; Jaïraul N., 2017). Экстраренальные проявления нефронофтиза нередко классифицируют как самостоятельные синдромы. К ним относят:
 - синдром Когана (Cogan): окуломоторная апраксия;
 - синдром Сениора — Локена (Senior — Loken): пигментный ретинит;
 - синдром Майнцера — Салдино (Mainzer — Saldino): фиброз печени, дисплазия костной ткани;

- синдром Жубера (Joubert): колобома или дегенерация сетчатки, нистагм, птоз, алазия червя мозжечка с развитием атаксии, психомоторная задержка развития, полидактилия, неонатальное тахипное или одышка;
- синдром Сенсенбреннера (Sensenbrenner): краниоэктодермальная дисплазия, ретинальные аномалии.
Почечные гистологические особенности, сходные с таковыми при нефронофтисе, отмечают при синдромах:
- Жена (Jeune) (удушающая грудная дисплазия): маленькая грудная клетка, короткие конечности, гипопластические крылья подвздошной кости;
- Элліса — ван Креveldта (Ellis — van Creveld): хондроэктодермальная дисплазия;
- синдром RHYS: пигментный ретинит, гипопитуитаризм, нефронофтис, скелетная дисплазия;
- Лоуренса — Муна — Барде — Бидля (Laurence — Moon — Bardet — Biedl): пигментный ретинит, ожирение, полидактилия, умственная отсталость (Devarajan P. et al., 2015).

При медуллярной кистозной дисплазии обычно существует семейная история гиперурикемии и прогрессирующего заболевания почек. Остается неуточненным вопрос эффективности гипоурикемической терапии у этих пациентов. Тем не менее пока не получено иных данных, гипоурикозурические препараты назначают до достижения целевых значений мочевой кислоты в пожизненном режиме. Пациенты с мутацией гена *UMOD* (более распространенная форма) — как правило, подростки или люди молодого возраста с подагрой и хронической болезнью почек с практически нормальным анализом мочи. У пациентов с мутациями *MUC1* обычно отмечают позднее развитие гиперурикемии, что нередко ошибочно принимают за подагрическую нефропатию.

Помимо нефронофтиса, среди группы заболеваний, называемых цилиопатиями, рассматривают аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек, синдром Барде — Бидля, синдром Меккеля — Грубера, орально-лицевой синдром, торакальную дистрофию Жена и туберозный склероз.

Доминантные мутации в гене *REN*, кодирующем ренин, описаны недавно в семьях с гиперурикемией, анемией, прогрессирующей почечной недостаточностью и прогрессирующим интерстициальным фиброзом, то есть морфологическим субстратом медуллярной кистозной болезни.

Как классифицируют данное заболевание?

Различают следующие клинические варианты медуллярной кистозной болезни почек (Devarajan P. et al., 2015):

- тип 1 — характеризуется медианным началом терминальной стадии хронической почечной недостаточности (средний возраст — 62 года), обусловлен дефектами в гене *MUC1*, кодирующем муцин 1.
- тип 2 — характеризуется более ранним началом терминальной хронической почечной недостаточности (средний возраст —

32 года) и является результатом дефектов в гене *UMOD*, кодирующем мукопротеин уромодулин (гликопротеин Тамма — Хорсфалла). Тип 2 также упоминается как заболевание почек, связанное с уромодулином (*Uromodulin-associated kidney disease — UAKD*), и как семейная гиперурикемическая нефропатия (*Familial juvenile hyperuricemic nephropathy — FJHN*) с развитием в подростковом возрасте.

Как диагностировать болезнь, на какие нюансы в диагностике следует обратить внимание?

Диагностика заболевания базируется на первичной визуализации кист при ультразвуковом исследовании или магнитно-резонансной томографии. По возможности следует провести генетическое тестирование.

В отличие от нефронофтиса, медуллярная кистозная болезнь передается аутосомно-доминантно, развивается во взрослом возрасте, а наличие кист в мозговом слое при ультразвуковом исследовании не всегда удается документировать.

Каково же лечение и прогноз для этих пациентов?

Лечение нефронофтиса и медуллярной кистозной дисплазии почек заключается в терапии ассоциированных расстройств и поддерживающем лечении болезни почек: коррекции проявлений сниженной функции почек, полиурии и хронической почечной недостаточности (Вороненко Ю.В. та співавт., 2015). Учитывая преимущественно канальцевый характер поражения нефрона, целесообразно назначение препаратов, обладающих ренопротекторным эффектом (блокаторы рецепторов ангиотензина II/ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), продлевающих функцию почек. Возможно, существует ниша для применения фитопрепаратов. В частности фитониринговый препарат Канефрон® Н реализует свои эффекты также на уровне канальцев и обладает доказанной эффективностью при гиперурикемии и воспалительных заболеваниях почек.

Трансплантация почек эффективна, болезнь не развивается *de novo* в трансплантате.

Список использованной литературы

- Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Иванов Д.Д. та ін. (2015) Актуальні питання нефрології в практиці сімейного лікаря. Заславський, Київ, 356 с.
- Іванов Д.Д. (2017) Нефрологія «под мікроскопом». Ангіомієлінома почки: самостійна і асоційована хвороба. Укр. мед. часопис, 4(120): 78–79 (<http://www.umj.com.ua/article/112485>).
- Devarajan P., Windle M.L., Kaskel F.J. et al. (2015) Medullary Cystic Disease. Medscape, Nov. 16 (<http://emedicine.medscape.com/article/982359-overview>).
- Jaipaul N. (2017) Сочетание нефронофтиса и медуллярной кистозной болезни (<http://www.msmanuals.com>).



Ведущий рубрики — немецкий комплексный фитопрепарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мочекаменной болезни Канефрон® Н

Фитониринговый препарат Канефрон® Н обладает сбалансированным комплексом лечебных эффектов, воздействующих практически на все основные патологические процессы, лежащие в основе заболеваний почек и мочевыводящих путей. Доказанная эффективность и возможность долговременной терапии позволяют применять его в лечении и профилактике острых и хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей различного генеза. Очевидно, что доказательная база и клиническая эффективность фитонирингового препарата не могут быть экстраполированы на препараты других производителей, состоящие из тех же ботанических видов растений.



Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников Канефрон® Н

Р.с. № UA/4708/01/01, UA/4708/02/01 от 22.12.2016 г.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит порошок высушенных лекарственных растений: травы золототысячника 18 мг, корня любистка 18 мг, листьев розмарина 18 мг; 100 г капель оральных содержат 29 г водно-спиртового экстракта (1:16) лекарственных растений: травы золототысячника 0,6 г, корня любистка 0,6 г, листьев розмарина 0,6 г. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в урологии. **Код АТС.** G04B X50**. **Показания.** Базисная терапия, а также как компонент комплексной терапии при острых и хронических инфекциях мочевого пузыря и почек; хронические неинфекционные заболевания почек; профилактика образования мочевых камней. **Побочные реакции.** Очень редко при повышенной чувствительности — аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, гиперемия кожи), нарушения со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, диарея).

Производитель: «Bionorica SE» (Германия).

Представительство в Украине: ООО «Бионорика», 02095, Киев, ул. Княжий затон, 9.

Тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: office@bionorica.com

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.