



Гончарь М.А.<sup>1</sup>, Сенаторова А.С.<sup>1</sup>, Муратов Г.Р.<sup>1,2</sup>, Омельченко Е.В.<sup>1</sup>, Галдина И.М.<sup>1,2</sup>,  
Пушкарь Е.М.<sup>2</sup>, Яблонская Н.Н.<sup>2</sup>, Колибаева Т.Ф.<sup>2</sup>, Хомовская А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>КУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

## Роль нефропатий генетического генеза в формировании хронической почечной недостаточности у детей

(клиническое наблюдение ребенка с акроуренальным синдромом)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:527-30. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107636

**Резюме.** В статье авторы анализируют данные литературы, а также результаты собственного многолетнего опыта диагностики генетически детерминированных заболеваний почек, сопровождавшихся развитием хронической почечной недостаточности. Изложены основные причины заболеваний, принципы их диагностики и лечения. Приведено клиническое наблюдение пациента с акроуренальным синдромом, осложнившимся развитием хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** генетические нефропатии; хроническая почечная недостаточность; дети; гемодиализ; акроуренальный синдром

На сегодняшний день наследственные и врожденные заболевания почек являются одной из ведущих причин инвалидизации детей и взрослых [1–3]. Более чем у 70 % пациентов хроническая почечная недостаточность (ХПН) обусловлена именно этой группой заболеваний [4]. Актуальность диагностики и активного наблюдения за врожденными и наследственными заболеваниями в нефрологии обусловлена потенциальным развитием хронического заболевания почек (ХЗП) с формированием хронической почечной недостаточности [3, 5, 6].

По данным статистики, более 50 % детей и 15 % взрослых получают заместительную почечную терапию в связи с ХПН, развившейся на фоне наследственно детерминированных заболеваний почек [7, 8]. Последние встречаются гораздо чаще, чем обычно представляется. Это связано с недостаточной осведомленностью практических врачей с клиническими проявлениями наслед-

ственных заболеваний и немногочисленностью эпидемиологических исследований, посвященных данному вопросу, поздней диагностикой [4, 6].

В зависимости от структуры поражений наследственные и врожденные заболевания проявляются на органном уровне (как аномалии почек и органов мочевой системы), тканевом (как почечные дисплазии), клеточном (как тубулопатии), хромосомном (аномалии аутосом и половых хромосом) как наследственные заболевания в классическом понимании и на генном уровне как редкие синдромы [9–11].

В свою очередь, наследственные нефропатии — заболевания почек, развитие которых связано с мутациями одного или нескольких генов, передающихся по наследству [4, 12, 13].

Выделяют следующие группы генетических болезней почек:

1. Моногенно-наследуемые — поломка одного гена, проявление мутации не связано с влиянием

факторов внешней среды. Выделяют 3 типа наследования нефропатий: аутосомно-доминантные (почечная глюкозурия, некоторые варианты синдрома Альпорта), аутосомно-рецессивные (цистинурия, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони, синдром Барттера, первичная оксалурия), сцепленные с полом нефропатии (гипофосфатемический рахит, классические формы синдрома Альпорта, несахарный диабет).

2. Полигенно наследуемые нефропатии — поломка нескольких генов, проявляющаяся при неблагоприятном воздействии внешней среды. К ним относятся дисметаболические нефропатии, связанные с патологией триптофанового обмена, пуринов, обмена шавелевой кислоты и др. Последние развиваются при неправильном питании, длительном ограничении жидкости, поступающей в организм, повторных инфекционных заболеваниях, токсических, аллергических воздействиях.

3. Заболевания, при которых этиологическими факторами являются внешние воздействия (микробы, вирусы, токсины), но реализация их воздействия происходит у индивидуумов с генетической предрасположенностью к болезням почек. Так, развитие гломерулонефрита у члена семьи, в которой имеются другие родственники с иммунодефицитными состояниями, может быть расценено как развитие патологии при наличии генетической предрасположенности.

Генетические заболевания почек проявляются в раннем возрасте, нередко комбинируются с пороками других органов, а для некоторых вариантов патологии (дисплазия почек, тубулопатии, почечный амилоидоз) характерно формирование почечной недостаточности уже в детском возрасте [10, 14].

Особую группу заболеваний почек составляют нефро- и уропатии, развивающиеся при хромосомных болезнях, связанных с хромосомной или геномной мутацией [3, 6].

**Акроrenalный синдром** — редко встречающийся дефект развития конечностей в сочетании с аномалией почек. Аномалии костей конечностей носят двусторонний характер, с расщеплением кистей или ступней (эктродактилии), в более редких случаях наблюдаются дефекты лучевой и локтевой, а также большеберцовой и малоберцовой костей. Аномалии почек чаще включают агенезию, поликистоз. Клиническая картина часто дополняется патологией полости рта и нижней челюсти, трахеи и бронхов. Распространенность составляет 1 случай на 1 000 000, тип наследования аутосомно-рецессивный [15, 16]. В литературе описано около 20 пациентов с подобным синдромом.

Для иллюстрации вышеизложенного приводим собственное клиническое наблюдение.

Ребенок Б., 11 лет, мужского пола, поступил в многопрофильный стационар ОДКБ с жалобами на многократную рвоту, резкую вялость, заторможенность, снижение массы тела, сонливость, снижение диуреза. Указанные жалобы, со слов родите-

лей, появились через 3 недели после погрешности в диете. За медицинской помощью не обращались, лечились на дому. Через неделю от начала заболевания появились пастозность нижних конечностей, отеки на лице, шее. В течение последующих двух недель нарастала вялость, отмечалось снижение аппетита, появились многократная рвота, головные боли. Ребенок госпитализирован в отделение многопрофильного детского стационара.

Анамнез жизни: мальчик от 4-й нормально протекавшей беременности, 4-х срочных родов в сроке гестации 39–40 недель. Родился с массой тела 3000 г, закричал сразу, на грудном вскармливании до 2 лет. Начал ходить с двухлетнего возраста, что было обусловлено аномалией строения нижних конечностей. На первом году жизни при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) было обнаружено уменьшение почек в размерах, однако в дальнейшем ребенок не наблюдался у нефролога, УЗИ не проводилось, на диспансерном учете не состоял в связи с желанием родителей. Семейный анамнез отягощен: первый ребенок умер на вторые сутки жизни, диагноз «множественные врожденные пороки развития (патология верхних и нижних конечностей, патология почек)». Два брата (16 и 19 лет) здоровы. Родители на диспансерном учете у специалистов не состоят. Аллергический анамнез у данного пациента отягощен, отмечается пищевая аллергия.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание сомнолентное, продуктивному контакту не доступен; бледность, иктеричность, сухость кожных покровов и слизистых оболочек. Физическое развитие дисгармоничное, ниже среднего по массе. Выражены отеки на лице, животе, бедрах, нижних конечностях. Имеет место эктродактилия верхних и нижних конечностей. Грудная клетка обычной формы, обе ее половины одинаково задействованы в акте дыхания. Умеренный S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника. Частота дыхания — 28 в 1 мин, тип дыхания смешанный. При перкуссии легких выявлено укорочение легочного звука в базальных отделах. Аускультативно дыхание ослаблено, справа выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, определяется мягкий систолический шум в точке Боткина — Эрба. Пульс 102 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление — 140/100 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом, сухой. Живот активно участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень на 6 см выступает из-под края реберной дуги, плотная. Селезенка не увеличена. Реакция зрачков содружественная; чувствительность сохранена. Сухожильные глубокие рефлексы симметричные.

#### **Данные лабораторного исследования**

В клиническом анализе крови: Hb — 91 г/л, эр. —  $3,5 \times 10^{12}/л$ , ЦП — 0,9, лейкоциты —  $9,0 \times 10^9/л$ , эозинофилы — 1 %, палочкоядер-

ные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 90 %, лимфоциты — 6 %, моноциты — 2 %, скорость оседания эритроцитов — 48 мм/ч.

В клиническом анализе мочи: количество — 50,0 мл, цвет — светло-желтый, прозрачность — слабомутная, рН — слабокислый, относительная плотность — 1,011, белок — 7,65 г/л, лейкоциты — 20–25 в п/з, эритроциты измененные — 4–6 в п/з, слизь — много, бактерии — нет.

При биохимическом исследовании крови: общий белок — 51 г/л, А/Г = 0,9, холестерин — 5,2 ммоль/л, фосфор — 1,8 ммоль/л, кальций — 1,8 ммоль/л, ферритин — 90 нг/мл (целевое значение при ХПН — более 100 нг/мл); уровень азотистых шлаков: креатинин — 0,947 ммоль/л (норма — 0,027–0,062 ммоль/л), мочевины — 91,0 ммоль/л (норма — 1,8–6,4 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации — 8 мл/мин.

Данные доплерографии почек представлены в табл. 1.

Заключение: уменьшение линейных размеров почек, почки неправильной формы с неровными контурами, корково-мозговая дифференциация отсутствует. Кровоток в почках не определяется.

Электрокардиография: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 103 в 1 мин. Вольтаж умеренно снижен. Нарушения реполяризации по задней стенке левого желудочка.

Допплер-эхокардиография: диастолическая длина левого желудочка = 40,5 мм, систолическая длина левого желудочка = 42,4 мм, толщина задней стенки левого желудочка = 6,1 мм, толщина межжелудочковой перегородки = 7,0 мм, диастолическая длина правого желудочка = 19,2 мм. Митральная регургитация II ст. Снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса = 52 %). Выпот в перикарде до 4 мм.

Консультации специалистов:

- окулист — ангиопатия сетчатки;
- невропатолог — церебральный синдром;
- генетик — акроренальный синдром (гипоплазия почек, почечная недостаточность, эктодактилия).

На основании вышеизложенного был установлен клинический диагноз «акроренальный синдром. Эктодактилия верхних и нижних конечностей. Хроническое заболевание почек V ст. Почечная дисплазия (вторично сморщенные почки). Хроническая почечная недостаточность IV ст. (терминальная стадия). Вторичная артериальная гипертензия. Вторичная кардиомиопатия. Уремическая энцефалопатия. Уремический пульмонит, гидроторакс. Асцит».

С учетом тяжести состояния больного, анурии, артериальной гипертензии, высокого уровня азотистых шлаков проводилась заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ), а также симптоматическая терапия. Спустя 10 месяцев от начала проведения заместительной почечной терапии ребенку выполнена родственная трансплантация почки от отца в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Послеоперационный период протекал благоприятно. Выписан домой через 1 месяц после оперативного лечения с нормальными показателями азотистого обмена. Наблюдается в условиях специализированного стационара, нефрологом-трансплантологом ведется строгий контроль выполнения пациентом протокола иммуносупрессивной терапии.

Особенность данного клинического наблюдения заключается в малосимптомном начале заболевания, отсутствии адекватного наблюдения, прогрессе

**Таблица 1. Данные доплерографии почек**

	<b>Правая почка</b>	<b>Левая почка</b>
Положение	Нефроптоз I	Нефроптоз I
Форма	Шаровидная	Шаровидная
Контур	Неровные	Неровные
Границы	Нечеткие	Нечеткие
Размеры	Длина — 4,2 см, ширина — 2,8 см	Длина — 4,5 см, ширина — 2,7 см
Кровоток	Не определяется	Не определяется
Толщина паренхимы	9,8 мм в среднем сегменте	12,6 мм в среднем сегменте
Эхогенность паренхимы	Резко повышена	Резко повышена
Структура паренхимы	Однородная	Однородная
Корково-мозговая дифференциация	Отсутствует	Отсутствует
Состояние полостной системы	Не изменена	Не изменена
Зона подкапсульной ишемии	Отек	Отек
Паранефрий	Изменен, d — 4,4-мм слой жидкости	Изменен, d — 4,1-мм слой жидкости

диентном теченні хронічного захворювання почек, що обумовило поздню діагностику ХПН ІV ст. у ребенка с акроренальним синдромом. Последнее свидетельствует о недостаточной настороженности/осведомленности медицинских работников относительно критериев диагностики высокого риска развития ХЗП, ХПН и лечения данной патологии у детей с генетическими нефропатиями.

Вышесказанное обосновывает целесообразность усовершенствования критериев ранней диагностики и современных методов лечения ХПН у детей с наследственно детерминированной патологией почек. Дети с хорошо функционирующим трансплантатом имеют высокие шансы оптимальной физической и социальной реабилитации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Riabov SI, editor. *Nefrologija. Rukovodstvo dlja vrachej [Nephrology. Guidelines for physicians]. Vol. 2, Pochechnaja nedostatochnost [Renal insufficiency]. Saint-Petersburg: SpecLit; 2013. 232 p. (In Russian).*
2. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, editors. *Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii [Nephrology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p. (In Russian).*
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. *The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2010 Jul;80(1):17-28. PMID: 21150873. doi: 10.1038/ki.2010.483.*
4. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. *Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012;27(3):363-73. PMID: 21713524. PMCID: PMC3264851. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.*

5. *U.S. Renal Data System (USRDS) 2010. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestion Kidney Disease. 2010;1.*

6. Daminova MA. *Chronic renal diseases in children: etiology, classification and factors for progression. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2016;9(2):36-41. (In Russian). doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).36-41.*

7. Whyte DA, Fine RN. *Chronic Kidney Disease in Children. Pediatr Rev. 2008 Oct;29(10):335-41. doi: 10.1542/pir.29-10-335.*

8. Blackeley S. *Renal failure and replacement therapies (Competency-based critical care). Begachev AV, Stetsiuk EA, editors, translators. Moscow: Vidar; 2013. 160 p. (In Russian).*

9. Hildebrandt F. *Genetic kidney diseases. Lancet. 2010 Apr 10;375(9722):1287-1295. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.*

10. Vyalkova AA, Zorin IV, Gordienko LM, Meshcheryakova AI, Egorochkina MS, Savelyeva EV. *Problems of diagnosis of chronic kidney disease in children. Prakticheskaja medicina. 2013;6(75):72-7. (In Russian).*

11. Sheiman DA. *Patofiziologija pochki [Kidney Pathophysiology]. Moscow: Binom; 2015. 206 p. (In Russian).*

12. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. *The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria. Pediatr Nephrol. 2012 Aug;27(8):1221-31. doi: 10.1007/s00467-011-1935-5.*

13. *Detskaja nefrologija: Rukovodstvo dlja vrachej [Pediatric Nephrology: Guidelines for Physicians]. Ignatova MS, editor. 3rd ed. Moscow: MIA; 2011. 696 p. (In Russian).*

14. *Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam [Practical guidelines for childhood diseases management]. Vol. 6, Nefrologija detskogo vozrasta [Pediatric Nephrology]. Mukhina YuG, Belmer SV, Osmanov IM, Dlin VV, Chugunova OL, editors. Moscow: Medpraktika-M; 2010. 736 p. (In Russian).*

15. Miltényi M, Balogh L, Derte Z, et al. *A new variant of the acrorenal syndrome associated with bilateral oligomeganefronic hypoplasia. European journal of Pediatrics. 1984 Apr;142(1):40-3. PMID: 6714259.*

16. Miltényi M, Czeizel AE, Balogh L, Derte Z. *Autosomal recessive acrorenal syndrome. Am J Med Genet. 1992 Jul;43(5):789-90. PMID: 1344975. doi: 10.1002/ajmg.1320430506.*

Получено 11.06.2017 ■

Гончарь М.О.<sup>1</sup>, Сенаторова Г.С.<sup>1</sup>, Муратов Г.Р.<sup>1,2</sup>, Омельченко О.В.<sup>1</sup>, Галдіна І.М.<sup>1,2</sup>, Пушкарь О.М.<sup>2</sup>, Яблонська Н.М.<sup>2</sup>, Колібаєва Т.Ф.<sup>2</sup>, Хомовська А.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

## Роль нефропатій генетичного генезу у формуванні хронічної ниркової недостатності у дітей (клінічне спостереження дитини з акроренальним синдромом)

**Резюме.** У статті автори аналізують дані літератури, а також результати власного багаторічного досвіду діагностики генетично детермінованих захворювань нирок, що супроводжувалися розвитком хронічної ниркової недостатності. Викладено основні причини захворювань,

принципи їх діагностики та лікування. Наведено клінічне спостереження за пацієнтом з акроренальним синдромом, ускладненим розвитком хронічної ниркової недостатності.

**Ключові слова:** генетичні нефропатії; хронічна ниркова недостатність; діти; гемодіаліз; акроренальний синдром

M.A. Gonchar<sup>1</sup>, A.S. Senatorova<sup>1</sup>, G.R. Muratov<sup>1,2</sup>, E.V. Omelchenko<sup>1</sup>, I.M. Galdina<sup>1,2</sup>, E.M. Pushkar<sup>2</sup>, N.N. Yablonskaya<sup>2</sup>, T.F. Kolibaeva<sup>2</sup>, A.A. Khomovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

## The role of genetic nephropathies in the formation of chronic renal failure in children (a clinical observation of a child with acrorenal syndrome)

**Abstract.** In the article, the authors analyze the literature, as well as the results of their own long-term experience in the diagnosis of genetically determined renal diseases accompanied by the development of chronic renal failure. The main causes of diseases, the principles of their diagnosis and treatment were

outlined. Clinical observation of a patient with acrorenal syndrome with complicated development of chronic renal failure is given.

**Keywords:** genetic nephropathies; chronic renal failure; children; hemodialysis; acrorenal syndrome