

© Ж.Г.Левиашвили, Н.Д.Савенкова, И.В.Аничкова, 2015
УДК 616.61-002.191-053.2

Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, И.В. Аничкова¹

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С LOWE СИНДРОМОМ

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

J.G. Leviashvili¹, N.D. Savenkova¹, I.V. Anichkova¹

RENAL PATHOLOGY FEATURES IN CHILDREN WITH LOWE SYNDROME

¹Department of faculty pediatrics of the Saint-Petersburg state pediatric medical university, Russia

РЕФЕРАТ

Представлены особенности патологии почек при окулоцереброренальном Lowe синдроме (OCRL) у детей. Патология почек характеризуется тубулопатией с генерализованным дефектом систем транспорта глюкозы, аминокислот, фосфатов, бикарбонатов в проксимальных канальцах, проявляется синдромом Fanconi, реже в сочетании с врожденным уретерогидронефрозом, протеинурией, неполным нефротическим синдромом.

Ключевые слова: дети, Lowe синдром, окулоцереброренальный синдром, ренальный Fanconi синдром.

ABSTRACT

The features of renal pathology in the oculo-cerebro-renal Lowe syndrome (OCRL) in children. Renal pathology is characterized by tubulopathy with generalized defect of glucose transport systems, amino acids, phosphates, bicarbonates in proximal tubules, manifested syndrome Fanconi, rarely combined with congenital ureterohydronephrosis, proteinuria, incomplete nephrotic syndrome.

Key words: children, Lowe syndrome, oculo-cerebro-renal syndrome, renal Fanconi syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В 1952 г. U. Lowe, M. Terry и E. Lachlan описали врожденный синдром, протекающий с неврологическими, почечными, глазными аномалиями [1]. Терминология синдрома: окулоцереброренальный синдром, Lowe синдром, глазопочечно-мозговой, Fanconi синдром, Lowe syndrome, Lowe – Terry – McLachlan, Lowe – Bickel syndrome, OCRL, OMIM 309000 [1–11].

Ген OCRL-1 картирован на длинном плече X-хромосомы (Xq 24-q 26), содержит 24 экзона, занимающих 58 кв [7–15]. Вследствие мутации гена OCRL-1, кодирующего 105 кД Гольджи – протеин с фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-5-фосфатазной активностью, возникает дефицит фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-5-фосфатазы в аппарате Гольджи [7–15].

Клинические симптомы у новорожденных и грудных детей обусловлены почечными, неврологическими, глазными врожденными аномалиями. Для больных детей характерны нистагм, экзофтальм или микрофтальмия, катаракта и /или глаукома, ге-

нерализованная мышечная гипотония, рахитические деформации костей скелета, приступы гипертермии, одышки, ассоциированные с метаболическим ацидозом, гипотрофия или ожирение [1–11, 16]. Дети резко отстают в физическом развитии.

В литературе опубликованы результаты молекулярно-генетических исследований, показавших новые мутации гена OCRL-1 [17–21].

Врожденная патология нервной системы. Генерализованная мышечная гипотония, снижение сухожильных и периостальных рефлексов, умственная отсталость различной степени выраженности. Lowe синдром может быть совместим с нормальным интеллектом, но таких больных отличает неумение правильно вести себя, упрямство, вспышки гнева [14, 17–19]. Причиной умственной отсталости, припадков, мышечной гипотонии у больных считают демиелинизацию нервных волокон, глиоз, нарушение слоистости коры, кистозное поражение мозга, значительное нарушение белого вещества, дефицит аминокислот [19, 20]. У больных детей выявляют гипоплазию мозолистого тела, субарахноидальную кисту, гидроцефалию [14, 19, 20].

Врожденная патология со стороны глаз. В 90–100% случаев болезни диагностируют дву-

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел.: (812) 416-52-86. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

стороннюю или одностороннюю врожденную катаракту, глаукому [1–10, 13, 21]. При внешнем осмотре обращают на себя внимание косоглазие, горизонтальный нистагм, микро- или экзофтальм, голубые склеры, сужение зрачка. Иногда из-за резкого сужения зрачка невозможно проведение исследования хрусталика и глазного дна. Внутриглазное давление может быть повышенным или нормальным. Изменения со стороны глаз часто приводят к слепоте [13, 21].

Врожденная патология со стороны почек. В результате генерализованного дефекта в проксимальных канальцах систем транспорта глюкозы, аминокислот, фосфатов, бикарбонатов возникают гипераминоацидурия, глюкозурия при нормогликемии, фосфатурия, кальциурия, гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа, что характерно для симптомокомплекса ренального Fanconi синдрома [1–13, 17, 18]. Протеинурия, существующая с грудного возраста, вначале канальцевая, в дальнейшем в связи с поражением клубочков протеинурия нарастает, приводя к развитию нефротического синдрома (НС) [3–6, 10, 17, 18]. S.Coca и соавт. (2008) обобщили результаты биопсии у пациентов с Lowe синдромом: при светооптической микроскопии гломерулярные изменения характеризуются как гиперклеточность, гломерулосклероз, канальцевые – интерстициальный фиброз, тубулонекроз, атрофия канальцев, при электронной микроскопии обнаруживают утолщение и расщепление базальной мембраны, отек митохондрий канальцев, разрыв крист [10]. Почечный проксимальный канальцевый ацидоз II типа у детей протекает с вариабельной рН мочи, поэтому при кальциурии нефрокальциноз не формируется [2–6].

Лечение детей с Lowe синдромом. Диета предусматривает ограничение поваренной соли и галактозы, но без ограничения в приеме жидкости. При Fanconi синдроме у детей: метаболический ацидоз корректируют по схеме бикарбонаты/цитраты, назначают препараты кальция, фосфатный буфер, активные метаболиты витамина D под контролем содержания кальция и фосфата в сыворотке крови и моче [2–10, 13, 17, 18].

Прогноз синдрома неблагоприятный. Рано наступают слепота и прогрессирование почечных функций. Слепота, умственная отсталость, тяжелый рахит и мышечная гипотония приковывают ребенка к постели. Риск летального исхода у детей, не получающих терапию, вследствие ацидемической комы с отеком мозга, легких, инфекционных осложнений, прогрессирования в терминальную уремию [1–10, 13, 18].

Цель: изучить катамнез детей с редким Lowe синдромом для выяснения особенностей патологии почек.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы представляем клинические наблюдения 6 пациентов – мальчиков с Lowe синдромом, из них двое сиблингов. По результатам генеалогического метода исследования 6 пациентов из 5 семей с вторичным Fanconi синдромом при Lowe синдроме установлено X-сцепленное рецессивное наследование.

Фрагменты родословных представлены на рис. 1–5.

Клинические проявления окулоцереброренального Lowe синдрома у 6 мальчиков диагностированы в неонатальном и грудном возрасте.

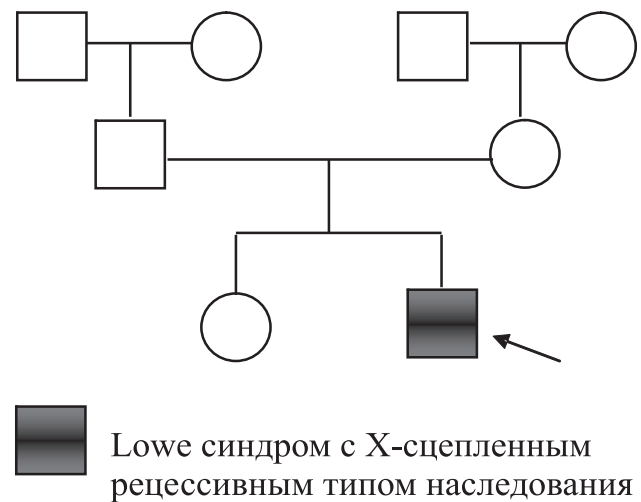


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи пациента Б.К. (1980 г.).

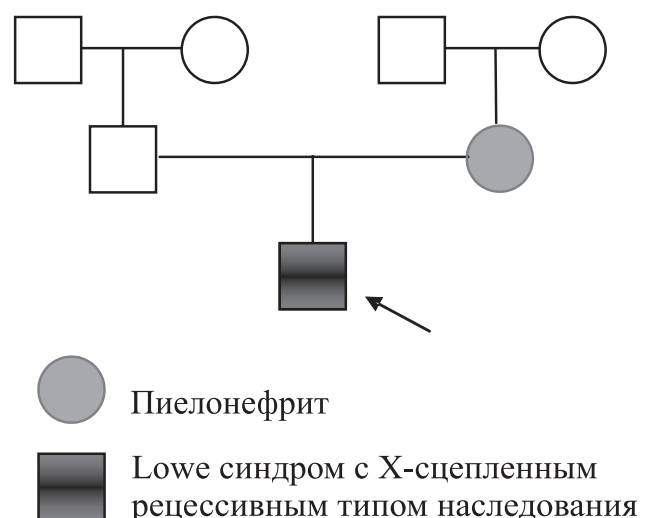


Рис. 2. Фрагмент родословной семьи пациента Е.М. (03.08.2009 г.).

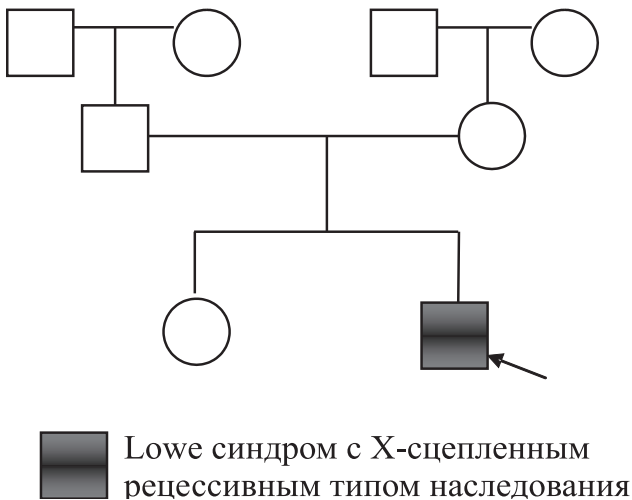


Рис. 3. Фрагмент родословной семьи пациента Г.Р.Ф. (06. 09. 2012 г.).

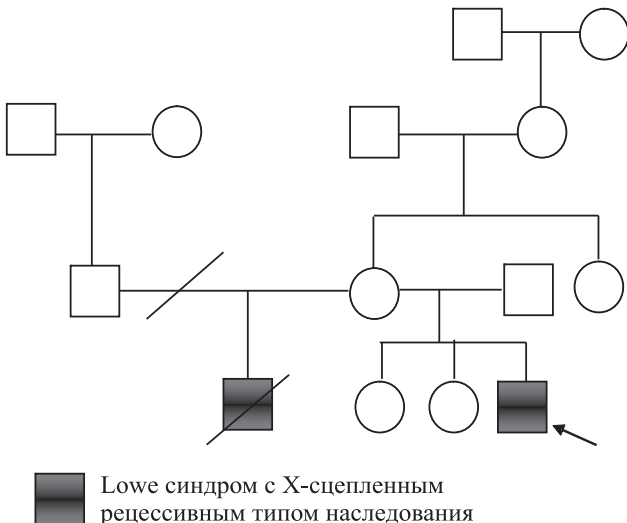


Рис. 4. Фрагмент родословной семьи: пробанд М.Р. (02.08. 2012 г.), сибс пробанда Г.С. (15. 08. 1994 г.), летальный исход в возрасте 2 года 6 мес.

Изменения со стороны глаз. Из 6 пациентов выявлены двусторонняя катаракта (6), глаукома (4), косоглазие, нистагм (6), микрофтальмия (4), помутнение роговицы (3), экзофтальмия (1), сужение зрачка (2), слепота (1).

Изменения со стороны ЦНС. У всех 6 пациентов генерализованная мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, умственная отсталость. У 2 пациентов с Lowe синдромом диагностированы ликвородинамические нарушения, смешанная атрофическая гидроцефалия (1), внутренняя гидроцефалия (5), гипоплазия мозолистого тела (1), ретроцеребеллярная киста (1), надцеребеллярная киста (1).

Изменения со стороны почек. Генерализованная

проксимальная тубулопатия проявлялась Fanconi синдромом у 6 детей (тяжелый гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, резистентный к витамину D₃, с фосфатурией, кальциурией, проксимальный гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа, генерализованная гипераминоацидурия, протеинурия, глюкозурия при нормогликемии). У пациентов с Lowe синдромом, кроме симптомокомплекса Fanconi синдрома, установлены: двусторонний уретерогидронефроз, ПМР III – IV степени (1), обструктивная нефропатия (1); пиелонефрит (4), неполный нефротический синдром (2).

Основные клинико-лабораторные симптомы Lowe синдрома у детей приведены в таблице.

Кислотно-основное состояние у 5 пациентов с Lowe синдромом pH 7,34±0,07; pO₂ (мм рт. ст.) 70,08±11,71; pCO₂ (мм рт. ст.) 32,53±4,73; SO₂, % 93,61±1,89; HCO₃ (ммоль/л) 17,34±3,43; BEb (ммоль/л) –7,40±3,50; BE eef (ммоль/л) –7,93±2,39. Оценка данных КОС показала проксимальный канальцевый метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа.

Фосфатурия, в среднем, составила 27,91±2,6 мг/кг/сут, кальциурия 6,9±2,3 мг/кг/сут. Показатели почечной канальцевой реабсорбции фосфатов КРФ, МКРФ снижены, мочевые индексы U P/Cr, U Ca/Cr, U Pr/Cr выше нормы. ФЭФ повышена. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем фосфата крови и ФЭФ (чем ниже уровень фосфата крови, тем выше ФЭФ) (рис. 6).

В описываемом нами наблюдении у всех 6 пациентов с Lowe синдромом отмечено снижение функции почек уже на первом – втором году жизни, СКФ по формуле Schwartz составила от 63,9 до 83,9 мл/(мин×1,73 м²), что соответствует ХБП 2 стадии. Летальный исход констатирован у 2 пациентов в возрасте 3 года 10 мес и 2 года 6 мес.

X-сцепленный рецессивный окулоцереброренальный Lowe синдром у 6 пациентов протекал с врожденным поражением глаз [микрофтальмия (4), врожденная двусторонняя катаракта (6), врожденная глаукома (4), вторичное помутнение роговицы (3), горизонтальный нистагм (6), сужение зрачков и отсутствие их реакции на свет (3), слепота (1)]; с поражением почек [Fanconi синдром (6), двусторонний уретерогидронефроз, ПМР III – IV степени (1), обструктивная нефропатия, вторичный хронический пиелонефрит (3), неполный НС (2)]; с врожденным поражением ЦНС [генерализованная мышечная гипотония (6), снижение сухожильных рефлексов (6), умственная отсталость разной степени выраженности (6), гипоплазия мозолистого

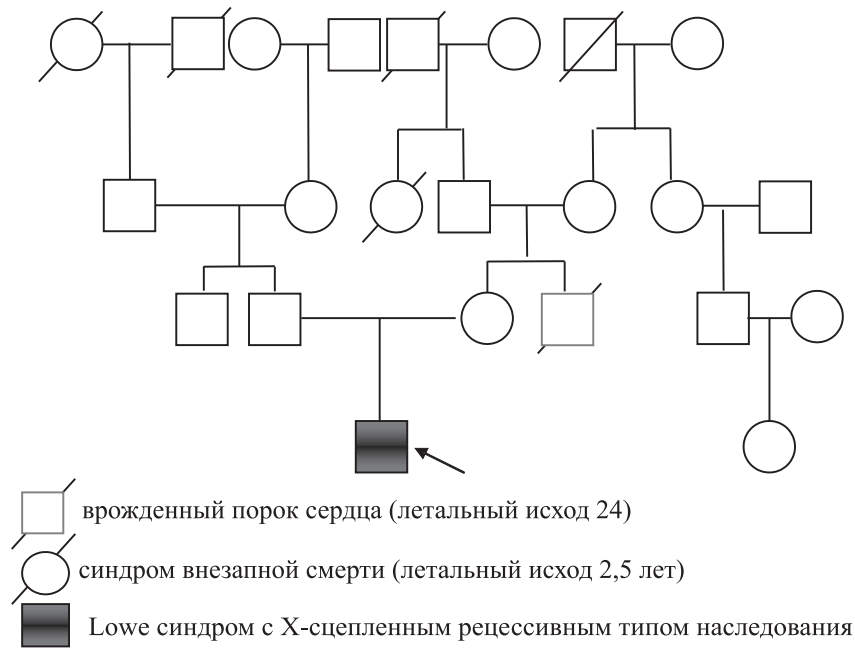


Рис. 5. Фрагмент родословной семьи пациента Д.И. (06.09.2012 г.р.).

тела (1), надцеребеллярная киста (1), ретроцеребеллярная киста (1), внутренняя гидроцефалия (5), ликвородинамических нарушений (2), смешанной атрофической гидроцефалия (1)].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клиническое наблюдение 6 пациентов с Lowe синдромом, характеризующимся врожденной катарактой или глаукомой, умственной отсталостью, мышечной гипотонией и Fanconi синдромом с формированием ХБП. У 6 детей с Lowe синдромом выявлено снижение показателей массы тела, роста и костного возраста, что отмечено в литературе [8, 10, 11].

У 6 мальчиков с Lowe синдромом патология почек характеризовалась Fanconi синдромом вследствие генерализованной проксимальной тубулопатии с тяжелым витамин D-резистентным гипофосфатемическим рахитом с фосфатурией, кальциурией, проксимальным гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с гипокалиемией II типа, генерализованной гипераминоацидурией, незначительной протеинурией, глюкозурией при нормогликемии. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем фосфата крови и ФЭФ (чем ниже уровень фосфата крови, тем выше ФЭФ) (см. рис. 6). Аналогичные результаты получены нами при гипофосфатемическом рахите у детей [22].

Протеинурия у пациентов, обнаруживаемая с младенческого возраста, обусловлена вначале проксимальной тубулопатией, а затем гломеру-

лопатиями с неполным и полным нефротическим синдромом (НС), что описано в литературе [6, 10]. При электронной микроскопии выявляют утолщение и расщепление гломерулярной базальной мембраны, исчезновение малых ножек подоцитов [6, 10]. Позже устанавливают гломерулярный склероз и интерстициальный фиброз, атрофию канальцев [6, 10]. В нашем наблюдении у 2 детей отмечена персистирующая протеинурия с формированием неполного НС.

В описываемом нами наблюдении 4 пациентов с Lowe синдромом отмечено снижение СКФ, рассчитанной по формуле Schwartz, до значений, соответствующих ХБП с 2 стадией. По данным литературы линейное снижение уровня сывороточного креатинина с возрастом пациентов позволило прогнозировать исход в конечную стадию ХБП к третьему/четвертому десятилетию [18].

Из 6 у 2 пациентов, не получавших лечение, по месту жительства констатирован летальный исход в возрасте 3 года 10 мес (1989 г.) и 2 года 6 мес (1994 г.) вследствие ацидемической комы с отеком мозга, легких.

Изменения со стороны глаз при Lowe синдроме представлены двусторонней или односторонней врожденной катарактой, на втором месте по частоте выявления стоит глаукома [1–5, 7, 10, 11, 23–25]. В нашем исследовании у 6 пациентов выявлены микрофтальмия (5), врожденная двусторонняя катаракта (6), врожденная глаукома (4), вторичное помутнение роговицы, горизонтальный нистагм,

Таблица 1

**Клинико-лабораторные данные 6 пациентов с Lowe синдромом
с X-сцепленным рецессивным типом наследования**

Параметры	пациент 1	пациент 2	пациент 3	пациент 4	пациент 5	пациент 6
Дата рождения	06.09.2012	24.06.2011	04.03.1989	16.08.1994 sibсы	26.11.2012 sibсы	14.07.2009
Пол	м	м	м	м	м	м
Тип наследования	X-сцепл. рецес	X-сцепл. рецес	X-сцепл. рецес	X-сцепл. рецес	X-сцепл. рецес	X-сцепл. рецес
Начальные проявления	с рождения	с рождения	с рождения	с рождения	с рождения	с рождения
Проявления	вялость, гипотрофия, плохие весовые прибавки, задержка роста и развития	гипотрофия, плохие весовые прибавки, задержка роста и развития	гипотрофия, плохие весовые прибавки, задержка роста и развития	гипотрофия 1-2 ст., плохие весовые прибавки, задержка роста и развития	гипотрофия, плохие весовые прибавки, задержка роста и развития	гипотрофия 1-2 ст., плохие весовые прибавки, задержка роста и развития
Полиурия	+	+	+	+/-	+	+/-
Полидипсия	+	+	+	-	+	+/-
Генерализованная мышечная гипотония	+	+	+	+	+	+
Поражение глаз	врожденная катаракта двусторонняя горизонтальный нистагм микрофтальмия глаукома, двусторонний буфтальм, слепота	врожденная катаракта двусторонняя микрофакия, сужение зрачков и отсутствие их реакции на свет, повышение внутриглазного давления, врожденная глаукома, вторичное помутнение роговицы, хориоретинальные очаги и снижение светочувствительности сетчатки, горизонтальный нистагм, расходящееся косоглазие	врожденная катаракта двусторонняя микрофакия, сужение зрачков и отсутствие их реакции на свет, повышение внутриглазного давления, врожденная глаукома, снижение светочувствительности сетчатки, горизонтальный нистагм, расходящееся косоглазие	врожденная катаракта двусторонняя горизонтальный нистагм, расходящееся косоглазие, экзофтальм	врожденная катаракта двусторонняя горизонтальный нистагм, расходящееся косоглазие	врожденная катаракта двусторонняя микрофакия сужение зрачков и отсутствие их реакции на свет, повышение внутриглазного давления, врожденная глаукома, вторичное помутнение роговицы
Поражение ЦНС	Органическое поражение ЦНС; ликвородинамические нарушения смешанная атрофическая гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела, ретро церебеллярная киста	Органическое поражение ЦНС; гидроцефалия	Органическое поражение ЦНС; внутренняя гидроцефалия, миастенический синдром, вялый тетрапарез, надцеребеллярная киста	Органическое поражение ЦНС; гидроцефалия	Органическое поражение ЦНС; гидроцефалия	Органическое поражение ЦНС; гидроцефалия
Поражение почек: Fanconi синдром	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия	Гипофосфатемический рахит, фосфатурия метаболический ацидоз с гипокалиемией II типа глюкозурия, гипераминоацидурия

Продолжение таблицы на следующей странице

Поражение почек	Обструктивная нефропатия, пиелонефрит	Уретерогидронефроз, ПМР III–IV степени, пиелонефрит	Неполный нефротический синдром	Неполный нефротический синдром	Пиелонефрит	Пиелонефрит
ПКА II типа	+	+	+	+	+/-	+
Ca, ммоль/л	2,3	2,4	2,1	2,2	2,1	2,4
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,10	1,12	1,09	1,13	1,21	1,18
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	1200,0	779,4	822,5	942,5	963,7,5	804,5
K, ммоль/л	4,3	4,0	4,4	3,7	4,2	4,3
Na, ммоль/л	141	137	127–137	116,4	152	139
Cl, ммоль/л	99	95	96	101	97	104
P, ммоль/л	1,1	1,40	1,3	1,2	1,44	1,82
Mg, ммоль/л	норма	норма	норма	норма	норма	0,79
Cr в крови, ммоль/л	0,06	0,065	0,059	0,08	0,055	0,03
Мочевина в крови, ммоль/л	7,01	10,1	7,7	7,9	5,3	4,06
Экскреция P, мг/кг/сут	28,0	27,5	30,5	25,9	27,8	28,9
Экскреция Ca, мг/кг/сут	9,6	5,5	6,5	12,2	6,9	5,8
Кальциурия	+	+	–	+	+/-	–
СКФ мл / (мин x 1,73 м ²)	63,9	83,9	76,3	76,9	79,2	78,9
УЗИ объем (см ³) левой и правой почек	20,4 и 21,2	16,1 и 27,6	21,8 и 19,2	22,5 и 20,5	19,7 и 21,0	22,8 и 19,8

экзофтальмия (1), слепота (1), сужение зрачков и отсутствие их реакции на свет, снижение светочувствительности сетчатки (6). При внешнем осмотре детей обращают на себя внимание косоглазие, горизонтальный нистагм, микро- или экзофтальм, сужение зрачка. Из-за резкого сужения зрачка иногда невозможно проведение исследования хрусталика и глазного дна. Публикации подтверждают плохой прогноз изменений со стороны глаз, часто приводящих к слепоте [16, 23–25]. В нашем наблюдении у одного ребенка из 6 констатируется слепота.

В нашем исследовании у всех больных отмечены нарушения со стороны ЦНС в виде ликвородинамических нарушений, смешанной атрофической гидроцефалии, внутренней гидроцефалии, гипоплазии мозолистого тела, ретроцеребеллярной и надцеребеллярной кисты.

Ж. Оно и соавт. указывают на кистозное поражение мозга [14]. Авторы полагают, что причиной умственной отсталости больных, припадков, мышечной гипотонии могут быть зарегистрированные методом магнитного резонанса диффузные перивентрикулярные T-2 сигналы, указывающие на значительное нарушение белого вещества [10, 14, 15, 24].

У 6 пациентов отмечена умственная отсталость различной степени выраженности. У наблюдаемых нами 6 больных вспышки гнева, эпизоды гипертер-

мии, одышки и шумного ацидотического дыхания ассоциировались с некомпенсированным метаболическим ацидозом. Следует отметить, что течение Lowe синдрома у описываемых двоих sibсов различное, более тяжелое с летальным исходом у мальчика (1994 г.) и с невыраженным метаболическим ацидозом у мальчика (2012 г.).

По данным литературы, дети с Lowe синдромом могут быть с относительно сохранным интеллектом без умственной отсталости, с более мягким течением заболевания и большей продолжительностью жизни (до 25–35 лет) [18]. Диагноз окулоцереброренального синдрома совместим с нормальным интеллектом. Характерный поведенческий стереотип у больного (вспышки гнева, упрямство, вследствие некомпенсированного ацидоза, метаболической энцефалопатии) расценивают как специфическое действие гена OCRL на центральную нервную систему [2–7, 23].

В настоящее время существуют методы перинатальной диагностики синдрома путем измерения фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-5-фосфатазы в амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза [10, 18].

Лечение 6 пациентов с Lowe синдромом включало коррекцию метаболического ацидоза, гипофосфатемического рахита с кальциурией, фосфатури-

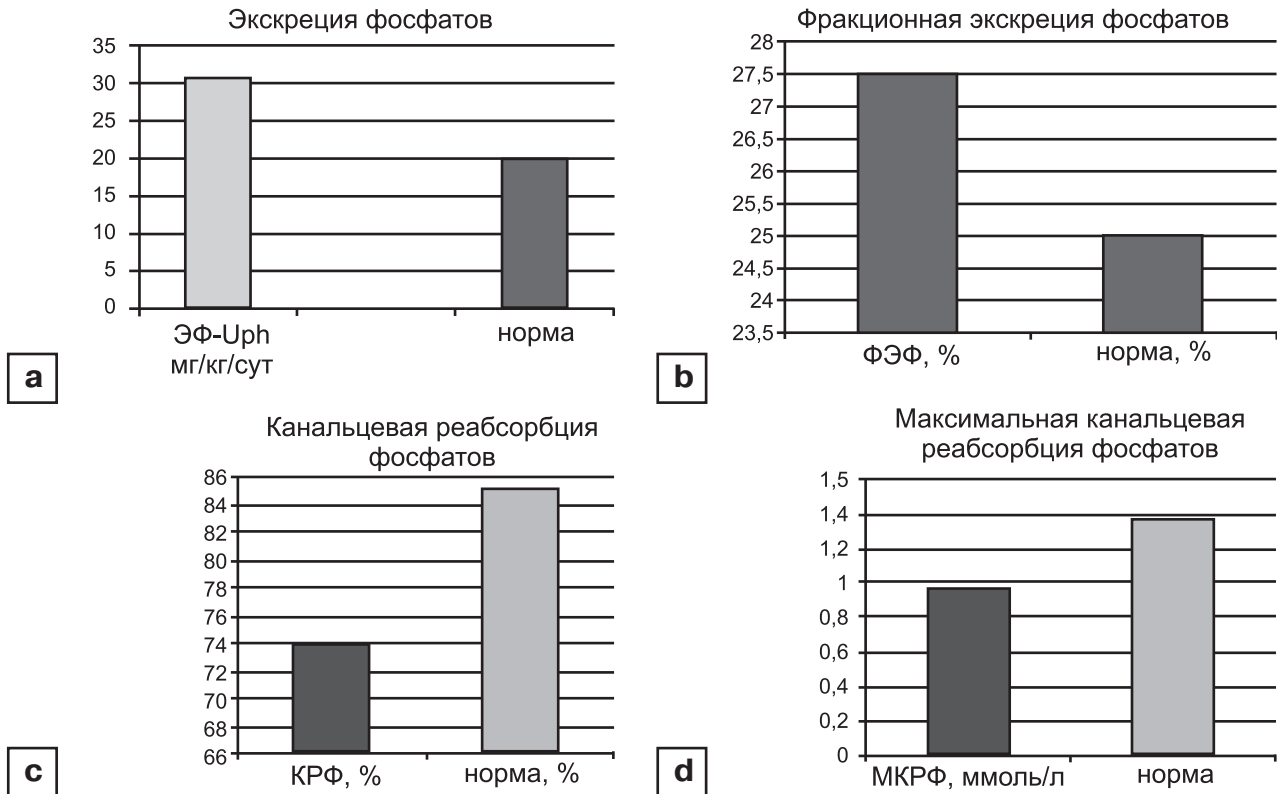


Рис. 6. Канальцевая реабсорбция фосфатов: а – суточная экскреция фосфатов, б – канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ), в – максимальная канальцевая реабсорбция фосфатов (МКРФ), г – фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) у 6 пациентов с Lowe синдромом.

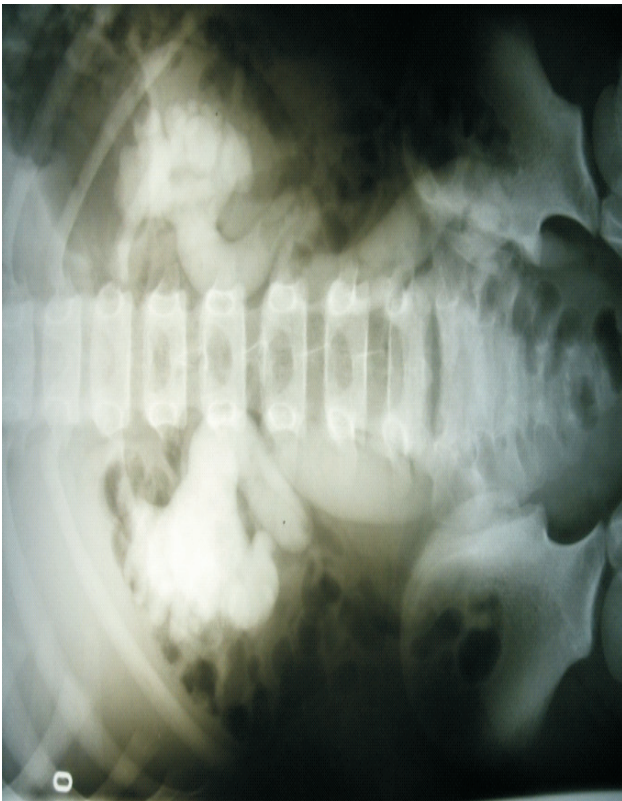


Рис. 7. Пациент 24.06.2011 г. Экскреторная урография: Двусторонний уретерогидронефроз. При цистографии у ребенка выявлен рефлюксирующий левосторонний уретерогидронефроз III–IV ст.

ей, препараты кальция; фосфатный буфер, Reducto Spezial, Phosphate – Sandoz, активные метаболиты витамина D (рокальтрол, альфа D₃).

Хирургическое лечение предусматривает экстракцию катаракты и гониотомию при глаукоме, но возможны рецидивы катаракты [10, 11, 25]. В нашем исследовании хирургическая экстракция катаракты проведена четырем пациентам и двоим – гониотомия при глаукоме. S. Hayasaka и соавт. рекомендуют инстилляцию аскорбиновой кислоты для повышения прозрачности роговицы [16]. Симптоматическая терапия направлена на стимуляцию обменных процессов в центральной нервной системе, нормализацию показателей физического развития, улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, мышечной ткани (курсы ноотропила, энцефабола, пантогама, витаминов группы В, антиоксидантов) [25]. Дети с Lowe синдромом должны наблюдаться у нефролога, офтальмолога, невролога.

У больных с Lowe синдромом в детском возрасте отмечают прогрессирование патологии глаз до слепоты, прогрессирование почечной недостаточности [1–6, 10, 11, 18, 25]. Из 6 пациентов с Lowe синдромом у 4 отмечено формирование ХБП с 2 стадии к 2–3 годам, у 2 – летальный исход вследствие ацидемической комы с отеком мозга, легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятный прогноз окулоцереброренального Lowe синдрома с X-сцепленным рецессивным типом наследования обуславливает сочетанная патология глаз, нервной системы, почек. Врожденная генерализованная проксимальная тубулопатия, проявляющаяся Fanconi синдромом, прогрессирует в ХБП уже в детском возрасте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lowe CU, Terry M, McLachlan EA. Organic aciduria, decreased renal ammoniac production, hydrophthalmos and mental retardation. A clinical entity. *Am J Dis Chil* 1952; 83: 164
2. Юрьева ЭА. Тубулопатии. В: Игнатова МС, ред. *Детская нефрология: руководство для врачей*. Мед информ агентство, М., 2011; Гл. 21: 358-389. [Jur'eva Je. A. Tubulopatii V: Ignatova MS red. *Detskaja nefrologija: rukovodstvo dlja vrachej*. Med inform agentstvo, M., 2011; Gl. 21: 358-389]
3. Папаян КА, Савенкова НД, Левиашвили НГ, Левиашвили ЖГ. Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу. *Рос вестн перинатол педиатр* 1998; 4: 39-43 [Papajan KA, Savenkova ND, Leviashvili NG, Leviashvili ZhG. Okulo-cerebro-renal'nyj sindrom Lou. *Ros vestn perinatal pediatr* 1998; 4: 39-43]
4. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Синдром Фанкони при окулоцереброренальном синдроме Lowe. В: Савенкова НД, ред. *Тубулопатии в практике педиатра*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2000; 59-61 [Savenkova ND, Papajan AV, Leviashvili ZhG. Sindrom Fankoni pri okulocerebrorenal'nom sindrome Lowe. V: Savenkova ND, red. *Tubulopatii v praktike pediatra*. Levsha. Sankt-Peterburg, SPb, 2000; 59-61]
5. Папаян АВ, Савенкова НД, Левиашвили ЖГ. Наследственный синдром де Тони – Дебре – Фанкони. В: *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб, 2000; 208-218 [Papajan AV, Savenkova ND, Leviashvili ZhG. Nasledstvennyj sindrom de Toni – Debre – Fankoni. V: *Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta*. Levsha. Sankt-Peterburg, SPb, 2000; 208-218]
6. Савенкова НД, Папаян АВ. Нейротический синдром при синдроме Лоу. В: *Нейротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, С-Пб, 1999; 152-155 [Savenkova ND, Papajan AV. Nefroticheskij sindrom pri sindrome Lou. V: *Nefroticheskij sindrom v praktike pediatra*. Jeskulap, S-Pb, 1999; 152-155]
7. Nández R, Balkin DM, Messa M. et al. A role of OCRL in clathrin-coated pit dynamics and uncoating revealed by studies of Lowe syndrome cells [Electronic resource] *eLife : open-access j*. Electronic data. Cambridge, 2014; Vol. 3 Mode of access: <http://elifesciences.org/content/3/e02975>, free
8. Nussbaum RL, Orrison BM, Janne PA, Charnas L, Chinault AC. Physical mapping and genomic structure of the Lowe syndrome gene OCRL- 1. *J Hum Genet* 1997; 99: 2: 145-150
9. Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, et al. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism, and those with gain-of-function, mutations in the calcium-sensing receptor: it is possible to differentiate the two disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4583-4591
10. Coca SG, Rely RF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. ed. *Genetic diseases of the kidney*. ELSEVIER, 2009; 587-596
11. Zhang YQ, Wang F, Ding J, Yan H, YangYL. Novel OCRL mutations in Chinese children with Lowe syndrome. *World J Pediatr* 2013; 9 (1): 53-57
12. Peces R, Peces C, Sousa E, et al. A novel and de novo deletion in the OCRL1 gene associated with a severe form of Lowe syndrome. *Int Urol Nephrol* 2013; 45 (6): 1767-1771
13. Igarashi T. Fanconi syndrome. *Pediatric nephrology*. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P. ed. Springer-Verlag, Berlin, 2009; Vol 1: 1039-1067
14. Ono J, Harada K, Mano T, Yamamoto T, Okada S. MR findings and neurologic manifestations in Lowe oculocerebrorenal syndrome. *Pediatr Neurol* 1996; 14 (2): 162-164
15. Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Humana Press, 2006; 1069
16. Hayasaka S, Jamada T, Nitta K, et al. Ascorbic acid and amino acid values in the aqueous humor of a patient with Lowe's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235 (4): 217-221
17. Tasic V, Lozanovski VJ, Korneti P, et al. Clinical and laboratory features of Macedonian children with OCRL mutations. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (4): 557-562
18. Gropman A, Levin S, Yao L, et al. Unusual renal features of Lowe syndrome in a mildly affected boy. *Am J Med Genet* 2000; 18: 95 (5): 461-466
19. Sethi SK, Bagga A, Gulati A et al. Mutations in OCRL1 gene in Indian children with Lowe syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12 (5): 358-362
20. Liu T, Yue Z, Wang H et al. Novel Mutation of OCRL1 in Lowe Syndrome. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1):89-92
21. Recker F, Zaniew M, Böckenhauer D et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (6): 931-943
22. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Мусаева АВ, Белов ДЮ. Показатели неорганического фосфата, паратиреоидного гормона крови и почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей с наследственным гипофосфатемическим рахитом. *Нефрология* 2014; 18 (3): 45-56 [Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Musaeva AV, Belov DJu. Pokazateli neorganicheskogo fosfata, paratireoidnogo gormona krovi i pochechnoj kanal'cevoj reabsorbicii fosfatov u detej s nasledstvennym gifofosfatemicheskim rahitom. *Nefrologija* 2014; 18 (3): 45-56]
23. Kim HK, Kim JH, Kim YM, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean j of pediatr* 2014; 57(3): 140-148
24. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet j of rare dis* 2006; 18(1): 16
25. Хватова АВ, Хлебникова ОВ, Новиков ПВ. Особенности диагностики, клиники и лечения больных с врожденными катарактами при наследственных нарушениях обмена веществ и синдромах. В: *Детская офтальмология, итоги и перспективы*. Научно-практическая конференция. М., 2006; 91-96 [Hvatova AV, Hlebnikova OV, Novikov PV. Osobennosti diagnostiki, kliniki i lechenija bol'nyh s vrozhdennymi kataraktami pri nasledstvennyh narushenijah obmena veshhestv i sindromah. Kn.: «*Detskaja oftal'mologija, itogi i perspektivy*». Nauchno-prakticheskaja konferencija. M., 2006; 91-96]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.04.2015 г.
Принята в печать: 02.11.2015 г.