

© О.Д.Константинова, В.В.Архипов, А.А.Соловьёв, И.Г.Майзельс, 2005  
УДК 616.71-053.2+616.61-008.6

*О.Д. Константинова, В.В. Архипов, А.А. Соловьёв, И.Г. Майзельс*

## ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ВАРИАНТ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОСТЕО-ОНИХОДИСПЛАЗИЕЙ

*O.D. Konstantinov, V.V. Arkhipov, A.A. Solovyev, I.G. Maizels*

## HORMONOSENSITIVE VARIANT OF NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD WITH HEREDITARY OSTEO-ONYCHODYSPLASIA

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии, Детская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:** наследственная остео-ониходисплазия, гормоночувствительный нефротический синдром, морфологическое исследование, минимальные изменения.

**Key words:** hereditary osteo-onychodysplasia, hormonosensitive nephrotic syndrome, morphological investigation, minimal alterations.

Почечная патология нередко бывает проявлением системных заболеваний, зачастую генетически детерминированных, в число которых входит наследственная остео-ониходисплазия (наследственная артро-остео-ониходисплазия, Nail-Patella syndrom (NPS) – синдром ногти-надколенник, ногтепальярный синдром, остео-ониходизостоз, синдром Турнера, синдром Турнера-Кизера, синдром Остеррейхера, синдром Фонга, синдром «подвздошных рогов» – iliaca-horn syndrom) [1-3]. Синдром NPS встречается с частотой 22 случая на 1 млн. населения [4].

Первое сообщение о больном с дистрофией ногтей и дисплазией скелета было опубликовано Chaterlain в 1820 г. В 1887 г. Little и Majer описали семью, в которой четыре поколения родственников имели поражения ногтей больших пальцев рук и надколенников. Поражение локтевых суставов впервые было описано Wrede в 1909 г. и Firth – в 1911 г. В 1930 г. Osterreicher наблюдал триаду симптомов: атрофия ногтей, аплазия надколенников, вывих головки лучевой кости. В 1933 г. Turner впервые описал роговидные наросты на костях таза, которые в 1946 г. были также отмечены Fong. В 1930 г. Kieser выделил поражение почек при этом синдроме, а в 50-х гг. XX века Hawkins и Smith, обобщив имеющиеся данные, предположили, что нефропатия является неотъемлемой частью NPS. В 1971 г. M. Ben-Bassat и соавт. привели данные об ультраструктурной патологии базальной мембраны капилляров клубочков, характерной для этого заболевания [5].

Для NPS характерен аутосомно-доминантный тип наследования с высоко изменчивой экспрессивностью симптомов [2]. Лocus гена NPS находится в длинном плече 9 хромосомы (9q34) рядом с генами групп крови и эритроцитарной аденилатциклазы [6,7]. Заболевание связывают с повреждениями в гене коллагена V типа (COL 5A 1) [5]. У пациентов с типичными проявлениями NPS проведены работы по исследованию экскреции кислых мукополисахаридов и гидроксипролина с суточной мочой. Разными исследователями получены данные о повышенном выделении этих субстратов с мочой, что позволило рассматривать NPS как системный мукополисахаридоз [1,6]. В основе лежит недоразвитие тканей эктодермального и мезодермального происхождения.

Клинически NPS проявляется рядом признаков:

1. Аномалия надколенников, наблюдающаяся в 92% случаев, может быть одно- или двусторонней [8,1,4]. Чаще встречается гипоплазия, менее часто – вывихи, редко – аплазия надколенников. Гипоплазированный надколенник имеет овальную, треугольную или неправильную деформированную форму. Характерно латеральное или проксимальное его смещение. Изменяются и мышечки бедренной кости: наружный мышелок может быть гипоплазирован, внутренний – гиперплазирован, что ведет к вальгусной деформации в коленном суставе. Путь движения надколенника латерализован относительно оси сгибания в коленном суставе, результатом чего являются уменьшение стабиль-

ности в суставе, подвывихи и вывихи, что требует оперативной коррекции [9].

2. Поражение ногтей при NPS отмечается в 98% случаев [1,9]. Процесс значительно чаще затрагивает верхние конечности, чем нижние. Из пальцев рук преимущественно поражаются большие и указательные, реже – другие. Дистрофия всех 10 ногтей встречается очень редко. Изменения ногтей заключаются в их укорочении, уплощении, ложкообразном вдавлении, расщеплении, рифлении, аплазии, нередко с колбообразной деформацией и укорочением концов пальцев. Отмечается замедленный рост диспластичных ногтевых пластин, могут наблюдаться трещины ногтей. Описывается сглаженность складок кожи на дорзальной стороне межфаланговых суставов, вплоть до полного отсутствия таковых.

3. У большинства пациентов дисплазия локтевых суставов сводится к ограничению разгибания, пронации и супинации [9]. Иногда отмечается вальгусная деформация локтя. Часто бывают диспластичными лучевая кость и головка плечевой кости, их сочленовная поверхность, реже – шиловидный отросток локтевой кости. Эти изменения ведут к подвывихам головки лучевой кости кзади и кнаружи.

4. Для NPS является характерным образование более или менее крупных выростов на подвздошных костях, так называемых «тазовых рогов» («подвздошных рогов» – *iliaca horn*). Они выявляются в 70–81% случаев и чаще бывают двусторонними [9]. В зависимости от степени их выраженности и локализации «тазовые рога» могут быть верифицированы зрительно, пальпаторно или только рентгенологически. Существует несколько гипотез по поводу данной аномалии таза: выросты локализуются в местах прикрепления ягодичных мышц; являются проявлением атавизма; проявление удвоения подвздошной кости (добавочное образование, подобно полидактилии). Ни одна из этих точек зрения не нашла должного подтверждения. Экзостозы могут сочетаться с другими изменениями костей таза, часто передних его отделов, например, с крыловидной формой подвздошных костей, с выраженным удлинением верхних передних подвздошных остей, деформацией крыльев подвздошных костей по типу «уха слона» при отсутствии типичных рогов [3]. Иногда вход в таз напоминает по форме карточное сердце. Очень редко экзостозы локализуются в области других костей (ключиц и др.). Гипоплазия, дисплазия или аплазия ногтей и надколенников считаются неотъемлемыми признаками NPS, другие же диагностические симптомы (изменение локтевых

суставов, экзостозы подвздошных костей), хотя и патогномоничны для NPS, встречаются только в 70% случаев [1].

5. Другие возможные аномалии: признак Lester – образование завитков в радужной оболочке вследствие гипоплазии ее переднего мезодермального листка; крыловидное образование между плечом и предплечьем (*pteregium*); недоразвитие шиловидного отростка локтевой кости; локальная дистрофия мышц; лобный гиперостоз черепа; варусная или вальгусная деформация бедер; косолапость; сколиоз, как правило, компенсаторный, вследствие дисплазии нижних конечностей; *spina bifida*; шейные ребра; II метакарпальная кость длиннее III; шестипалость; готическое небо; эпикант; отсутствие сосков; клинодактилия мизинца; неврологические заболевания; шизофрения или хроническая гипосидеринемия [2,3].

6. Долгое время поражение почек не считалось типичным для NPS [1,2,9]. Манифестное поражение почек отмечается в 40 – 60% случаев. Нефропатия чаще всего проявляется изолированной протеинурией, реже встречаются нефротический синдром (НС), гематурия и артериальная гипертензия [8,4,5]. Выделяют два варианта течения нефропатии при NPS: длительная латентная с минимальным мочевым синдромом и быстро прогрессирующая с массивной протеинурией и ранним развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Описан и «промежуточный» тип, сочетающий в себе оба варианта [4]. Наблюдались случаи дизэмбриогенеза органов мочевой системы [8]. У большинства больных отмечается доброкачественное течение нефропатии, но у 10% развивается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность с вариабельностью темпов прогрессирования [10,11].

Микроскопическая картина заболевания при световом методе исследования варьирует от практически нормальных клубочков у пациентов с незначительной протеинурией до фокально-сегментарного или диффузного гломерулосклероза у больных с НС и почечной недостаточностью [4,12].

С применением электронной микроскопии было обнаружено, что при этой патологии отмечается своеобразная аномалия гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) клубочков, несмотря на отсутствие клинико-лабораторных проявлений почечной патологии [8,4,10]. Предполагается, что в основе почечного поражения лежит структурный дефект коллагена ГБМ. При электронной микроскопии находят характерные изменения волокон коллагена внутреннего слоя ГБМ. Они заключаются в нерегулярно расположенных просветлениях, которые

представлены скоплением коллагеновых фибрилл и обширными слияниями ножек подоцитов. Обнаруживаются множественные неравномерные утолщения ГБМ с интрамембранозным отложением перекрестно связанных волокон коллагена, участки ее разряжения и, реже, мезангиального матрикса, создающие характерную картину «изъеденности молю» или «обветшалости».

Прогноз NPS определяется течением почечного процесса. Единственный метод радикальной терапии – трансплантация почек в терминальную стадию хронической почечной недостаточности. В трансплантате изменения ГБМ не развиваются [10]. Поскольку в основе повреждения почек лежит нарушение синтеза коллагена, активная иммуносупрессивная терапия считается нецелесообразной [4,5,10]. Последнее положение не подтверждается приведенным наблюдением за ребенком с NPS гормоночувствительным нефротическим синдромом.

Больной Е., 7 лет, поступил на нефрологическое отделение ДГБ № 1 с клиникой чистого и полного НС, которая включала анасарку, протеинурию – 22,8 г/сут, гипопротеинемию – 38,0 г/л, гипоальбуминемию – 10,3 г/л, гиперлипидемию ( $\beta$ -липопротеиды 160 ед., холестерин – 13,8 ммоль/л). НС протекал с олигурией (диурез < 300 мл/сут), без повышения артериального давления (100/60 мм рт. ст.), гематурии и почечной недостаточности.

При осмотре у ребенка были обнаружены: дисплазия ногтей больших и указательных пальцев рук (в виде их укорочения, истончения и рифления), гипоплазия и латеральное смещение левого надколенника с вывихом соответствующего коленного сустава, сгибательная контрактура левого коленного сустава, клинодактилия III пальца правой стопы, плоскостопие, деформация стоп, компенсаторный сколиоз, гиперлордоз (рис. 1). В то же время у пациента не отмечалось ограничений в объеме движения локтевых суставов.

По данным семейного анамнеза подобная аномалия больших и указательных пальцев рук прослеживается у 6 членов семьи обоего пола в 5 поколениях подряд. Кроме того, у матери пациента, наряду с дисплазией ногтей, имеется гипоплазия левого надколенника с вывихом в коленном суставе, гипертелоризм глаз и эпикант.

Учитывая наличие полного чистого НС, пациенту был назначен преднизолон в дозе 2,0 мг/кг/24ч, что привело к снижению протеинурии до уровня 0,25 г/сут к 8-му дню лечения. Этот уровень протеинурии наблюдался и далее. В течение 3-х мес. ребенок получал гормонотерапию, которая была прервана родителями без контроля уровня протеинурии.

Частичная клинко-лабораторная ремиссия сохранялась в течение 5 мес. Затем возник рецидив, который также протекал с полным НС: анасарка, протеинурия – 4,4 г/сут, гипопротеинемия – 45 г/л, гипоальбуминемия – 20,2 г/л, гиперлипидемия ( $\beta$ -липопротеиды – 106 ед, холестерин – 10,3 ммоль/л), олигурией (диурез < 300 мл/сут), нормальным артериальным давлением и без гематурии. Терапия рецидива преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24ч привела к снижению протеинурии до 0,21 г/сут к 15-му дню лечения. В дальнейшем пациент получал гормональную

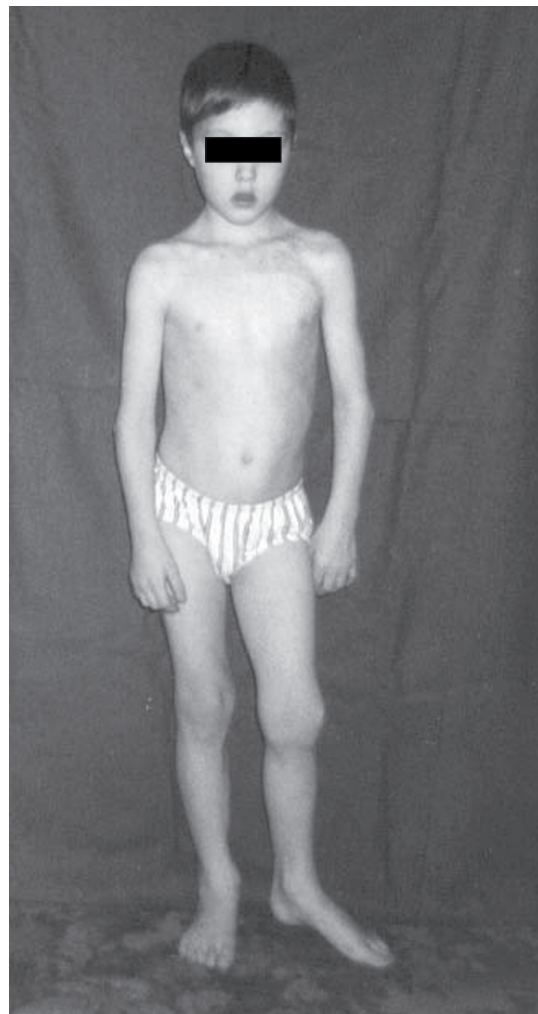


Рис. 1. Больной Е. Гипоплазия и латеральное смещение левого надколенника с вывихом соответствующего коленного сустава, плоскостопие, деформация стоп, компенсаторный сколиоз, гиперлордоз.

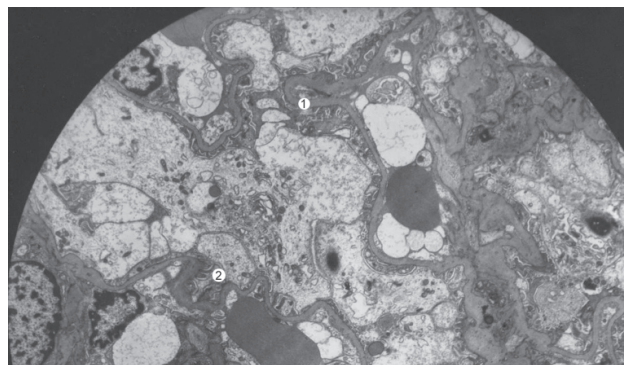


Рис. 2. Электронограммы сосудистых петель клубочка: 1 – базальная мембрана; 2 – подоцит.

терапию непрерывно в течение 7-ми мес. с постепенным снижением дозы до 0,4 мг/кг/24ч в альтернирующем режиме. Анализы мочи в это время содержали следы белка.

Острая респираторная вирусная инфекция на фоне приема преднизолона привела к 2-му рецидиву НС, который также протекал в виде полной и чистой формы: протеинурия – 2,2 г/сут, гипопротеинемия – 48 г/л, гипоальбуминемия – 24,6 г/л, гиперлипидемия ( $\beta$ -липопротеиды – 148 ед, холестерин – 10,3 ммоль/л). Доза преднизолона была повышена до 1,6 мг/кг/24ч. К 17-му дню

лечения протеинурия снизилась до 0,31 г/сут. Во время 2-го рецидива для уточнения характера поражения почек в структуре синдрома NPS ребенку была проведена биопсия почки со световым, иммунофлюоресцентным и электронномикроскопическим исследованиями.

Световая микроскопия – в большинстве клубочков была выявлена незначительная или умеренная клеточность за счет пролиферации мезангиальных клеток, без увеличения мезангиального матрикса, в нефротелии канальцев – явления зернистой и вакуольной дистрофии. Интерстициальные инфильтраты, интерстициальный и гломерулярный склероз не определялись.

По данным иммунофлюоресценции отложений IgA, IgG, IgM не выявлено.

Методом электронной микроскопии обследован один клубочек (рис. 2). ГБМ не изменена, электронно-плотные депозиты не определялись. Выявлено очаговое слияние ножек подоцитов, а также редкие микролипидные депозиты в lamina densa. Отмечалась микроворсинчатая трансформация подоцитов. Характерных для NPS микрофибрилярных отложений в мезангии и в ГБМ не выявляется, не найдено повреждений ГБМ с чередованием плотных и разрыхленных участков. По результатам патоморфологического исследования сделано заключение о наличии у ребенка гломерулонефрита с минимальными изменениями.

Наследственный характер костно-ногтевой патологии, характер наследования (проявление ее в каждом поколении у лиц обоего пола) и сочетание с поражением почек, подтвержденным клинико-лабораторными методами и морфологическим исследованием биоптата почки, позволили трактовать клиническую картину заболевания как врожденный NPS, а НС рассматривать как проявление гломерулонефрита с минимальными изменениями, который имеет рецидивирующее течение без нарушения функции почек.

Особенностью случая является наличие гломерулонефрита с минимальными изменениями с

гормоночувствительным нефротическим синдромом у ребенка с врожденным NPS. В то же время сохранение незначительной протеинурии не позволяет исключить течение этого варианта гломерулонефрита в структуре NPS.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козловская НЛ. Поражение почек при наследственной остео-ониходисплазии. «Гемодиализ для специалистов» <http://hd13.fastbb.ru/re.pl>. 2004; Резервный Форум сайта
2. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Сотис, СПб., 1997; 233-378
3. Neuhold A, Seid G, Stummvoll H et al. Nail-patella syndrom. *Radiologie* 1982; 22 (12): 568-571
4. Barratt TM. Congenital nephrotic syndrome. In: Cameron S, Davison J, Grumlauffeld JP, Ritz E, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publishers, London, 1992; 2218-2220
5. Ben-Bassat M, Cohen L, Rosenfield J. The glomerular basement membrane in the nail-patella. *Arch Pathol* 1971; (92): 350-355
6. Campeau E, Watkins D, Rouleau GA et al. Linkage analysis of the nail-patella syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; (56): 243-247
7. Vollrath D, Jaramillo-Babb VL, Clough MV. Loss of function mutations in the LIM-homeodomain gene, LMX 1B, in nail-patella syndrome. *Human Molecular Genetics* 1998; 7 (7): 1091-1098
8. Аксенова МЕ, Никишина ТА, Игнатова МС и др. Поражение почек при nail-patella синдроме. *Росс вестн перинатол педиатр* 2004; (1): 34-38
9. Zidorn T, Barthel T, Eulert J. Nail-patella syndrome A 4 – generation family study. *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete* 1994; 132 (6): 486-490
10. Chan PC, Chan KW, Cheng IK et al. Living related renal transplantation in a patient with nail-patella syndrome. *Nephron* 1988; (50): 164-166
11. Mayrier A, Rizzo R, Gubler MC. The nail-patella syndrome: A review. *J Nephrol* 1990; (2): 133-140
12. Cohen A, Adler S. Nail-patella syndrome. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Comp, Philadelphia: 1994; 1267-1290

Поступила в редакцию 15.02.2005 г.