ISSN 1561-6274. Нефрология. 2003. Том 7. №3.

© Н.Д.Савенкова, Ж.Г.Левиашвилли, К.А.Папаян, О.А.Семёнова, С.Ю.Куликова, Т.В.Карпова, И.В.Батракова, 2003
УДК [616.631.11+616.5-003.829+616.28-008.1]-053.1

Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвилли, К.А. Папаян, О.А. Семёнова, С.Ю. Куликова, Т.В. Карпова, И.В. Батракова

ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВИТИЛИГО, НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ У МАТЕРИ И СЫНА: ВАРИАНТ VOGT-KOYANAGI-HARADA ИЛИ НОВЫЙ СИНДРОМ?

N.D.Savenkova, Zh.G.Leviashvilli, K.A.Papayan, O.A.Semenova, S.Yu.Kulikova, T.V.Karpova, I.V.Batrakova

CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS, VITILIGO, NEUROSENSORY BRADYACUASIA IN SON AND HIS MOTHER: IS IT A VARIANT OF VOGHT-KOYANAGI-HARADA OR A NEW SYNDROME?

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия.

Ключевые слова: нефрогенный несахарный диабет, витилиго, нейросенсорная тугоухость, синдром Vogt-Koyanagi–Harada.
Key words: congenital nephrogenic diabetes insipidus, vitiligo, neurosensory bradyacuasia, Voght-Kayanagi-Harada syndrome.

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) – наследственное заболевание, характеризующееся полиурией, полидипсией, гипостенурией, В основе классического ННД, передающегося Х-сцепленно – рецессивно, лежит нечувствительность V_2 рецепторов, расположенных на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок почек, к антидиуретическому гормону. Мутации в гене, картированном на длинном плече Х-хромосомы в регионе 28(Xq 28) и кодирующим V_2 рецептор, приводят к развитию классического ННД [1-3]. Существует Х-сцепленный – доминантный тип ННД [4].

В основе ННД, передающегося аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно, лежат мутации гена, картированного на аутосоме 12q 13 и кодирующего аквапорин-2 канал – aquaporin-2 water channel (AQP2), расположенный на апикальной мембране главных клеток собирательных трубок почек [4–7].

ННД у детей как самостоятельное наследственное заболевание протекает симптомокомплексом полиурии, полидипсии (от 3 до 17 литров в сутки), гипостенурии с серьёзными осложнениями (гидронефроз, мегауретер, мегацистис без признаков анатомической обструкции, хроническая почечная недостаточность) и как синдром встречается в структуре наследственных заболеваний.

В практике лечения ННД у детей применяют:

1) гипотиазид 2-3 мг/кг/сут ежедневно или через день, обязательно с препаратами калия [3];

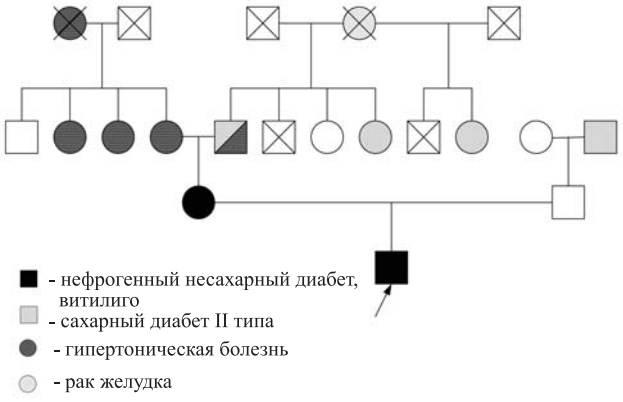
2) комбинацию гипотиазида 2 мг/кг и индометацина 2 мг/кг [8, 9];

3) комбинацию гипотиазида 3мг/кг и амилорида 0,3 мг/кг [3, 10–12].

D.Morin, C.Barbis (2000) обсуждают возможность терапевтического вмешательства при ННД, обусловленным аномалией V_2 рецепторов, посредством непептидных антагонистов рецепторов V_2 вазопрессина [4, 13].

Витилиго – дисмеланоз кожи, характеризующийся исчезновением эпидермальных и/или фолликулярных меланоцитов [14]. Установлены аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью или аутосомно-рецессивное наследование и мультифакториальный типы наследования витилиго. Витилиго проявляется депигментированными пятнами на коже различной величины, с четкими границами. Поражения участков кожи могут локализоваться на местах «привычной» травматизации, периорально с возможным переходом на слизистые оболочки, вокруг пигментных невусов, часто симметрично. В 40% случаев витилиго сочетается с патологией глаз, встречается изолированно или в структуре синдрома Vogt- Koyanagi –Harada [14–16]. Комплексное лечение витилиго включает: антиоксиданты – токоферолы (Вит Е), химиофототерапия – УФО в сочетании с фурокумаринами [17].

В литературе нам не встретились публикации, посвященные описанию врожденного ННД в ассоциации с витилиго. Приводим наблюдение семьи



Фрагмент родословной семьи М.

М., в которой у сына и матери диагностированы ННД в ассоциации с витилиго и нейросенсорной тугоухостью.

Пациенты: Мальчик А., 1985 г.р., родился от шестой беременности, первых срочных родов путем кесарева сечения, с массой тела 3800, длиной 50 см. С раннего возраста у ребенка отмечены необъяснимые подъемы температуры тела, беспокойство, полиурия, полидипсия, гипостенурия. ННД диагностирован в 2 года. В 9 лет у мальчика констатированы полиурия, полидипсия – (9 = 10 л), гипостенурия 1000-1002, снижение осмоляльности мочи до 100 мосм/кг H_2O. Начато лечение гипотиазидом 3 мг/кг/сут, амилоридом 0,3 мг/кг/сут в виде препарата модуретика. В результате лечения количество выпиваемой и выделяемой жидкости уменьшилось в 2 раза (до 4–4,5 л.). В 12 лет у мальчика выявлена патология глаз (стационарная миопия справа, прогрессирующая миопия слева средней степени, сложный миопический прямой астигматизм с обеих сторон). В 14 лет появились депигментированные пятна различной величины, преимущественно локализующиеся вокруг невусов (пятна Сеттона), выявлена двухсторонняя нейросенсорная тугоухость I-II ст.

У матери Т., 1954 г.р., с раннего возраста проявления полиурии, полидипсии, гипостенурии, с 6 лет – витилиго. При обследовании в клинике в возрасте 40 лет констатированы полиурия, полидипсия до 5-6 л, гипостенурия 1000-1002, снижение осмоляльности мочи, нейросенсорная тугоухость. Проба с адиуретином не привела к уменьшению количества выпиваемой и выделяемой жидкости, повышению осмоляльности и относительной плотности мочи. На коже лица, шеи, туловища и конечностей депигментированные пятна размером 8х10 см в диаметре, с четкими границами. Проводимое лечение модуретиком в 1/2 от стандартной дозы дало положительный эффект.

Анализ родословной семьи М. в 3 поколениях не показал аналогичных проявлений заболевания.

Мы представили наблюдение семьи, в которой у матери и сына диагностированы врожденный ННД, витилиго, тугоухость.

Особенностью данного случая является постепенное развитие симптомов врожденного ННД у женщины и ребенка с грудного возраста, витилиго у матери с 5 лет, у мальчика с 14 лет, нейросенсорной тугоухости у матери после 40 лет, у мальчика с 14 лет. Кроме того, у мальчика с 12 лет выявлена патология глаз.

У матери и сына можно предположить врожденный аутосомно-доминантный ННД с мутацией гена, картированного на 12 аутосоме и кодирующего аквапорин-2 канал или Х-сцепленный ПНД – рецессивный с мутацией гена, кодирующего V_2-рецептор. Для подтверждения требуется проведение молекулярно-генетического анализа.

Витилиго часто сочетается с патологией глаз, встречается в структуре синдромов Vogt-Koyanagi–Harada и Alezzandrini.

Синдром Vogt-Koyanagi–Harada, описанный A.Vogt (1906) и V.Koyanagi–Harada (1929) проявляется вначале повышением температуры тела, менингеальными симптомами, острым и хроническим увеитом, затем тугоухостью, облысением, поседением волос, витилиго [15, 16].

Синдром Alezzandrini отличает клиника очагового витилиго, ассоциированного с увеитом или снижением остроты зрения на той стороне [16,18].

Описаны ассоциации витилиго, алопеции, синдрома Дауна [19], синдрома Vogt-Koyanagi–Harada с гипотиреоидизмом и сахарным диабетом [20], увеита с витилиго [21].

В таблице представлены синдромы, протекающие с витилиго.

Как видно из таблицы, поражение почек в виде врожденного ННД при данных синдромах не встречается. У наблюдаемых пациентов отсутствуют алопеция, увеит, характерные для синдрома Vogt-Koyanagi–Harada.

Синдромы, протекающие с витилиго

Синдром	Ведущие клинические симптомы	Авторы
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	Витилиго, увеит, деструкция меланоцитов сетчатой оболочки, преждевременное облысение, тугоухость	L.Barnes, 1988C.Lamerson, J.Nordlung, 2000Н.И Харитонова, 2002
Alezzandrini'ssyndrom	Очаговый витилиго, ассоциированный со снижением остроты зрения на той же стороне, тугоухость	C Lamerson, J Nordlung., 2000
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, алопеция, синдром Дауна	AC Brown at al., 1974
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, увеит, полиоз	TJ Kern at al., 1985
Синдром с неуточнённым названием	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, ассоциированный с гипотиреоидизмом и сахарным диабетом	N Jaggarao at al., 1989
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, нефрогенный несахарный диабет, тугоухость у матери и сына, патология глаз у сына	Собственное наблюдение

Наблюдение семьи демонстрирует ассоциацию врожденного ННД, витилиго, нейросенсорной тугоухости у матери и сына, которая не совсем характерна для синдромов Vogt-Koyanagi–Harada и Alezzandrini. Можно предположить впервые описываемый у пациентов вариант врожденного ННД в структуре синдрома Vogt-Koyanagi–Harada или новый синдром, характеризующийся ННД, витилиго, нейросенсорной тугоухостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вельтищев ЮЕ. Почечный несахарный диабет. В: Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. Детская нефрология. Л: Медицина;1989: 270-271.

2. Ishikawa S. Nephrogenic diabetes insipidus. *Nippon Rinsho* 1996; 54(3):819-824.

3. Knoers N, Monnens LAH Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenIsis, genetics and treatment. *Pediatr Neprol* 1992; 6: 476-482.

4. Morin D, Barbis C Genetique du diabete insupide nephrologenique resepteur V2 de la vasopresine et aqwaporine-2. *Actual med int Metab* 2000; 4 (6): 224-230.

5. Bichet DG, Birnbaumer M, Lonegran M, Arthus MF, Rosenthal W Nature and recurrence of AVPR2 mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 278-286.

6. Bichet DG, Turner M, Morin D. Vasopressin receptor mutations causing nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110(5): 387-394.

7. Hochberg Z, van Lieburg AF, Even L, Brenner B, Lanir N, van Oost BA, Knoers NV Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 686-689.

8. Jakobsson B, Berg U Effect of hydrochlorothiazide and indomethacine treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994; 83(5): 522-525.

9. Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA, Maier R, Seyberth HW Congenital nephrogenic diabetes insipidus - vasopressin and prostaglandins in respons to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3): 485-90.

10. Папаян АВ, Савенкова НД. Врождённый нефрогенный несахарный диабет. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. С-Пб: Сотис; 1997: 217-222.

11. Папаян КА., Савенкова НД. Особенности течения ренального несахарного диабета у детей при лечении гипотиазидом и амилоридом. В: Сборник трудов III нефрологического семинара. С-Пб; 1995: 303-304.

12. Kilchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorthiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80: 548-552.

13. Pfeiffer R, Kirsch J, Fahrenholz F Agonist and antagonist-dependent internalization of the human vasopressin V2 receptor. *Exp Cell Res* 1998; 10; 244 (1): 327-339.

14. Харитонова НИ, Волнухин ВА, Гребенюк ВН, Михайлова АВ. О дифференциальной диагностике витилиго и других гипомеланозов кожи. *Вестн Дерматол и Венерол.* 2002; 3: 36-40.

15. Barnes L. Vitiligo and the Voght-Koyanagi-Harada syndrome. *Dermatol Clin* 1988; 6: 229-239.

16. Lamerson C, Nordlund J Vitiligo. In: Harper J, Oranjer A, Prose N Textbook of Pediatric Dermatology. In 2 vol. Oxford etc: Blackwell science; 2000: Vol. 1: 880-891, 951, Vol. 2: 952 – 1881.

17. Кошевенко ЮН. Фототерапия витилиго. *Рос журнал кож и вен бол* 2001; 3: 58-66.

18. Hoffman MD, Dudley C. Suspected Alezzandrini's syndrome in diabetic patient with unilateral retinal detachment and ipsilateral vitiligo and poliosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 496-497.

19. Brown AC, Olkowski ZL, McLaren JR, Kutner MH. Alopecia areata and vitiligo associated with Down's syndrome. *Arch Dermathol* 1977; 113: 1296.

20. Jaggarao N, Voth D, Jacobsen J. The Voght-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1989; 65: 587-588.

21. Kern TJ, Walton DK, Riis RC, Manning TO, Laratta LJ, Dziezyc J. Uveitis associated with poliosis and vitiligo in six dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 408-414.

Поступила в редакцию 14.05.2003 г.