

Редкие болезни в нефрологии– спектр заболеваний и реальная клиническая практика

**Екатеринбург
4 декабря 2015
Е.В. Захарова**

Редкие болезни не потому редкие, что редко встречаются, а потому, что мы плохо умеем их диагностировать

В.Х. Василенко

- В Европе редкими считаются заболевания, поражающие менее 1:2000 в любой данный момент времени.
- В США редкими считаются заболевания, поражающие менее чем 200 000 американцев в любой данный момент времени
- Согласно данным ВОЗ редкие заболевания встречаются с частотой от 1:15 000 до 1:1 000 000
- 80% редких заболеваний являются генетически-детерминированными
- 50% редких заболеваний встречаются у детей
- Основные проблемы**
 - Недостаток научных знаний и информации часто приводит к запоздалой диагностике
 - Большое разнообразие заболеваний при относительно «обычной» симптоматике, маскирующей основное заболевание, ведет к диагностическим ошибкам
 - Медицинская помощь для пациентов с редкими заболеваниями во многих регионах малодоступна, что создает социальные и финансовые проблемы в первую очередь для пациентов



Rare Disease Day

Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности
(Утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403)

№	Наименование	Код
1	Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	D59.5
3	Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра)	D68.2
5	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3
6	Дефект в системе комплемента	D84.1
7	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	E70.0, E70.1
9	Тирозинемия	E70.2
10	Болезнь "кленового сиропа"	E71.0
11	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
12	Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13	Гомоцистинурия	E72.1
14	Глютарикацидурия	E72.3
15	Галактоземия	E74.2
16	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E75.2
17	Мукополисахаридоз, тип I	E76.0
18	Мукополисахаридоз, тип II	E76.1
19	Мукополисахаридоз, тип IV	E76.2
20	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80.2
21	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
22	Незавершенный остеогенез	Q78.0
23	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24	Юношеский артрит с системным началом	M08.2

**Перечень орфанных заболеваний,
опубликованный на сайте МЗ РФ 7 мая 2014 г.
включает 215 наименований**

- ❑ Из них категория «Болезни мочеполовой системы» включает всего 2 наименования:
 1. **Болезнь плотного осадка (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 2) С3 гломерулопатия (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 1 и 3 или БДУ)**
 2. Азооспермия наследственные формы
- ❑ Категория «Врожденные аномалии [пороки крови], деформации и хромосомные нарушения» включает множество заболеваний, но только два почечных:
 1. **Поликистоз почек рецессивный**
 2. **Туберозный склероз**
- ❑ Категория «Новообразования» включает множество лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний, в том числе множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, саркоидоз и другие, гораздо более редкие

- ❑ Категория «**Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм**» включает множество заболеваний, в том числе серповидно-клеточную анемию, STEC-ГУС и аГУС, парксизмальную ночную гемоглобинурию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, криоглобулинемию, гипер IgD-синдром, катастрофический АФС и т.д.
- ❑ Категория «**Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ**» включает множество заболеваний, в том числе цистиноз, синдром де Тони-Дебре-Фанкони, болезнь Фабри, витамин-Д-резистентный рахит, порфирию, семейную средиземноморскую лихорадку и другие периодические синдромы и т.д.
- ❑ Категория «**Болезни органов дыхания**» включает гранулематоз Вегенера
- ❑ Категория «**Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани**» включает болезнь Бехчета, ювенильный ревматоидный артрит, CINCA Синдром (холодовая лихорадка, синдром Мукле-Велса), синдром Черджа-Стросса, синдром дуги аорты (Такаясу)
- ❑ Категория «**Болезни органов пищеварения**» включает болезнь Крона и неспецифический язвенный колит

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Обусловленные парапротеинемией

с организованными депозитами парапротеинов

- цилиндровая нефропатия (cast-нефропатия при множественной миеломе)
- тубулопатия легких цепей (приобретенный синдром Фанкони)
- иммуноглобулиновый амилоидоз (AL/AH)
- иммунотактоидный гломерулонефрит (GOMMID)
- криоглобулинемический гломерулонефрит (при секретирующих лимфомах и макроглобулинемии Вальденстера)

с не организованными депозитами парапротеинов

- болезнь отложения легких/тяжелых цепей (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)
- пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG/IgA (болезнь Nasr)
- гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM (при макроглобулинемии Вальденстрема)

Без депозиции парапротеинов

- паранеопластические гломерулонефриты (МН, БМИ, ФСГС, БПГН)
- специфическая лимфоидная и плазматочная инфильтрация
- гипервискозный синдром
- метаболические нефропатии
 - гиперкальциемическое ОПП
 - синдром лизиса опухоли (мочекислая или фосфатная нефропатия)
- преренальное ОПП (гиповолемиа)
- тромботические повреждения
 - тромбоз почечных вен
 - тромботическая микроангиопатия
- обструкция мочевых путей
 - ретроперитонеальный фиброз
 - сдавление опухолевыми узлами
- сепсис, пиелонефрит
- радиационный нефрит
- лекарственные нефропатии (БМИ, МН, интерстициальный нефрит)

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гломерулярные повреждения

фокальный сегментарный гломерулосклероз

истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, первичный миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз

мезангиопролиферативный гломерулонефрит

первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз

мембранозная нефропатия

миелодиспластический синдром, первичный миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз и острый миелолейкоз

IgA-нефропатия

истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз

быстро прогрессирующий гломерулонефрит

истинная полицитемия, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром

мембранопротролиферативный гломерулонефрит

хронический миело/миеломоноцитарный лейкоз,

болезнь минимальных изменений

хронический миелолейкоз

Интерстициальные повреждения

мочекислая нефропатия

лекарственные нефропатии

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК:

AL/AH-амилоидоз

«первичный» AL-амилоидоз

AL/AH-амилоидоз при лимфоплазмацитарных заболеваниях [множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, секретирующие лимфомы]

AA-амилоидоз («вторичный»):

Хронические воспалительные заболевания

Хронические инфекции

Ревматоидный артрит

Туберкулез

Псориатический артрит

Остеомиелит

Анкилозирующий спондилит

Бронхоэктазы

Ювенильный артрит

Acne conglobate

Синдром Стила

Болезнь Уиппла

Болезнь Бехчета

Пролежни

Болезнь Крона, НЯК

Гнойный пиелонефрит

Лепра

Опухоли

Наследственные аутовоспалительные заболевания

Гепатоцеллюлярная карцинома

Семейная средиземноморская лихорадка

Почечная карцинома

Синдром Muckle-Wells

Лимфопролиферативные заболевания [ЛГМ, болезнь Кастлемана, волосатоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема]

TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)

Синдром гипериммуноглобулинемии D

Наследственная холодовая крапивница

Различные иммунодефициты, гипо/аггаммаглобулинемия

A β 2M-амилоидоз (диализный)

ATTR-амилоидоз

Старческий

Наследственный

AApoAI/AApoAII-амилоидоз, AGel-амилоидоз, ALys-амилоидоз, AFib-амилоидоз

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

АНЦА-ассоциированные васкулиты:

гранулематоз Вегенера/полиангиит с гранулематозом

малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН

малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН

микроскопический полиангиит

малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН

малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН

синдром Чарга-Стросс/эозинофильный полиангиит с гранулематозом

малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН

малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН

Вторичный ретроперитонеальный фиброз (может встречаться при всех формах ANCA-ассоциированных васкулитов)

Анти-ГБМ болезнь (Гудпасчера)

Анти-ГБМ нефрит (полулунный)

Синдром Гудпасчера (полулунный ГН + поражение легких)

Перекрестный АНЦА/анти-ГБМ синдром

Криоглобулинемический васкулит, чаще всего ассоциирован с HCV-инфекцией и лимфопролиферативными заболеваниями:

криоглобулинемический ГН (МПГН с депозитами IgM и C-3)

иммунокомплексный полулунный (экстракапиллярный) ГН с депозитами IgM и C-3

Неспецифический аорто-артериит (артериит Такаясу) и гигантоклеточный артериит

поражение почечных артерий

МезПГН, МПГН, ЭКГН

вторичный ретроперитонеальный фиброз

АА-амилоидоз (очень редко)

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

Ревматоидный артрит

	Поражения, ассоциированные с РА
	вторичная МН
	МезПГН (IgA- или IgM-нефропатия)
	диффузный пролиферативный ГН
	БПГН (некротизирующий и полулунный) – ревматоидный васкулит, может быть ANCA-позитивным
	AA-амилодоз
	Лекарственные повреждения при РА

Синдром Шегрена

	ренальный тубулярный ацидоз 1 типа
	почечный несахарный диабет
	острый интерстициальный нефрит
	гиперкальциурия
	проксимальные тубулярные расстройства

Саркоидоз

	интерстициальный (обычно гранулематозный) нефрит
	нефролитиаз, нефрокальциноз
	тубулопатии
	обструктивная нефропатия вследствие сдавления мочевых путей забрюшинными лимфоузлами
	гломерулонефриты (МН, МПГН)

Анкилозирующий спондилит и синдром Рейтера

	МезПГН (IgA-нефропатия)
	ретроперитонеальный фиброз

Гипер-IgG4-синдром

	IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда)
	хронический склерозирующий аортит и периаортит (в т.ч. с ретроперитонеальным фиброзом)
	мембранозная нефропатия
	хронический тубулоинтерстициальный нефрит

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (АФС) – тромботическая микроангиопатия, тромбозы почечных вен и артерий:

Первичный АФС (в отсутствие системных заболеваний)

Катастрофический АФС (острый мультиорганный тромбоз)

Вторичный АФС:

	Аутоиммунные заболевания
	СКВ
	Первичный синдром Шегрена
	Ревматоидный артрит
	Системный склероз (склеродермия)
	Системные васкулиты
	Дерматомиозит
	Болезнь Крона
	Анкилозирующий спондилоартрит
	Височный артериит
	Лекарства
	Инфекции

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС) – тромботическая микроангиопатия:

типичный ГУС (СТЕС-ГУС)

атипичный (комплемент-ассоциированный) ГУС (аГУС)

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Атипичный ГУС

С-3 гломерулопатии

Болезнь плотных депозитов

С3-гломерулонефрит

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковиц)

Генетически обусловленная

Приобретенная

Аутоиммунная

На фоне инфекций

ДРУГИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

Аутоиммунные заболевания

Склеродермия

Ревматоидный артрит

Синдром Стилла

Анкилозирующий спондилит

Синдром Шегрена

Дерматомиозит

Болезнь Бехчета

Узелковый полиартериит

Неспецифический язвенный колит

Лекарства

Прочее

ВИЧ

Презклампсия/HELLP-синдром

Трансплантация солидных органов/стволовых клеток

Опухоли

Лучевая терапия

ДВС-синдром

«Злокачественная» артериальная гипертензия

Генетические тромбофилии

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ:

При паренхиматозных аномалиях почек:

кистозные

поликистозная болезнь почек

медуллярная кистозная болезнь (нефронофтиз)

финский тип врожденного нефротического синдрома

кистозные дисплазии

гломерулярные кистозы

бескистозные:

олигонефрония, олигомеганефрония

сегментарная гипоплазия

гипопластическая дисплазия почек

При клеточных и мембранных аномалиях почек:

наследственный нефрит (синдром Альпорта)

болезнь тонких базальных мембран

тубулопатии первичные:

глицинурия, цистинурия, фосфат-диабет и др.

нефрогенный диабет, псевдогипоальдостеронизм, почечный тубулярный ацидоз I типа

тубулопатии вторичные (при наследственной патологии обмена веществ):

оксалатная нефропатия

уратная нефропатия

При наследственной системной патологии:

болезнь Фабри

туберозный склероз

При хромосомных болезнях

РЕДКИЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Липопротеиновая нефропатия

семейная

ассоциированная с псориазом

Ассоциированная с дефицитом лектин-холестерол ацилтрансферазы

Коллаген-III гломерулопатия (неполная форма синдрома Нейл-Пателла)

Фибронектиновая гломерулопатия (аутосомно-доминантное заболевание), неамилоидное фибриллярное поражение

Нефропатический цистиноз

Редкие болезни накопления

синдром Харлера (мукополисахаридоз I типа)

болезнь фон Гирке (болезнь накопления гликогена)

болезнь Гоше

болезнь Рефсума

нефросиалидоз

I-клеточная болезнь (муколипидоз II типа)

Другие редкие болезни

синдром Имерслунда (ювенильная мальабсорбция витамина B-12 с мегалобластной анемией)

синдром Джейна (асфиксирующая торакальная дистрофия)

наследственный остеолиз

Идиопатический нодулярный гломерулосклероз

- ❑ **Поражения почек при редких заболеваниях:**
 - **Гематологических и онко-гематологических**
 - **Аутоиммунных и аутовоспалительных**
 - **Генетически-детерминированных**

- ❑ **«Смежные» специальности**
 - **Гематология**
 - **Ревматология**
 - **Фтизио-пульмонология**
 - **Неврология**
 - **ЛОР**
 - **Глазные болезни**
 - **Эндокринология**
 - **Болезни кожи**

- ❑ **Собственно редкие заболевания почек**

Клиническая симптоматика

□ Клинические симптомы нефропатии:

- Нефротический синдром
- Гематурия
- Протеинурия
- Остронефритический синдром
- Синдром БПГН
- Артериальная гипертензия
- Электролитные расстройства
- ОПП
- ХБП

□ Экстрауренальные проявления:

- Легкие
- Кожа
- Суставы
- Сердце
- ЛОР-органы
- ЦНС и периферическая нервная система
- ЖКТ
- Эндокринные органы
- Система крови

Реальная клиническая практика

- Электронная база данных 1994-2015гг.**
- 16491 карта/10168 больных**
 - МПГН - 55 больных
 - МезПГН – 167 больных
 - **С-3 гломерулопатия – 2 больных**
 - **Туберозный склероз – 1 больной**

Группа	Заболевание	N	%
Лимфо- и миелопролиферативные заболевания		284	2,8
	Множественная миелома	136	
	Макроглобулинемия Вальденстрема	10	
	Болезнь Франклина	1	
	Лейкозы	25	
	Синдром Свита	1	
	Неходжкинские лимфомы	21	
	Лимфома Ходжкина	8	
	Болезнь Кастлемана	1	
	«Первичный» амилоидоз	69	
	«Первичная» болезнь отложения легких цепей	8	
MGUS	4		
Гемолитические анемии и нарушения обмена гема		11	0,1
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	2	
	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	3	
	Другие не иммунные гемолитические анемии	2	
	Порфирия	4	
Тромботические микроангиопатии		27	0,3
	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	2	
	СТЕС-ГУС	4	
	Атипичный ГУС	4	
	Катастрофический АФС	2	
	Генетические тромбофилии, лекарственные и др. ТМА	15	

Группа	Заболевание	N	%
Васкулиты		133	1,3
	ANCA-ассоциированные	97	
	Криоглобулинемические	24	
	Болезнь Гудпасчера	8	
	Болезнь Такаясу	4	
Другие аутоиммунные и системные заболевания		44	0,4
	Склеродермия	5	
	Саркоидоз	4	
	Анкилозирующий спондилоартрит	17	
	Болезнь Крона/НЯК	5	
	Болезнь Ормонда, в т.ч. IgG4-синдром	11	
	Тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом	2	
Аутовоспалительные синдромы		12	0,1
	Средиземноморская лихорадка	10	
	Гипер-IgD-синдром и др. варианты	2	
Болезни накопления			
	Болезнь Вильсона	1	
	Болезнь Фабри	1	
Другие врожденные и наследственные заболевания		18	0,2
	Синдром Альпорта	14	
	Болезнь тонких базальных мембран	7	
	Синдром Де Тони-Дебре-Фанкони и другие тубулопатии	11	
	Медуллярная кистозная болезнь	6	
Другие редкие заболевания	Идиопатический нодулярный гломерулосклероз	1	

Заключение

- Редкие болезни с поражением почек еще более редки, чем «просто» редкие болезни – 5,2%
- Диагноз строится на сочетании «обычных» симптомов поражения почек с экстраренальными проявлениями в «необычных» сочетаниях
- Биопсия почки играет ключевую роль в диагностике во многих, но далеко не во всех случаях
- Диагностика редких болезней требует от нефролога знаний далеко выходящих за пределы собственно болезней почек

Может быть величайшим триумфом человеческого гения является то, что человек может понять вещи, которые он уже не в силах вообразить

Л.Д. Ландау