

Проблемы раннего выявления генетических болезней в нефрологии

А.Н.Цыгин

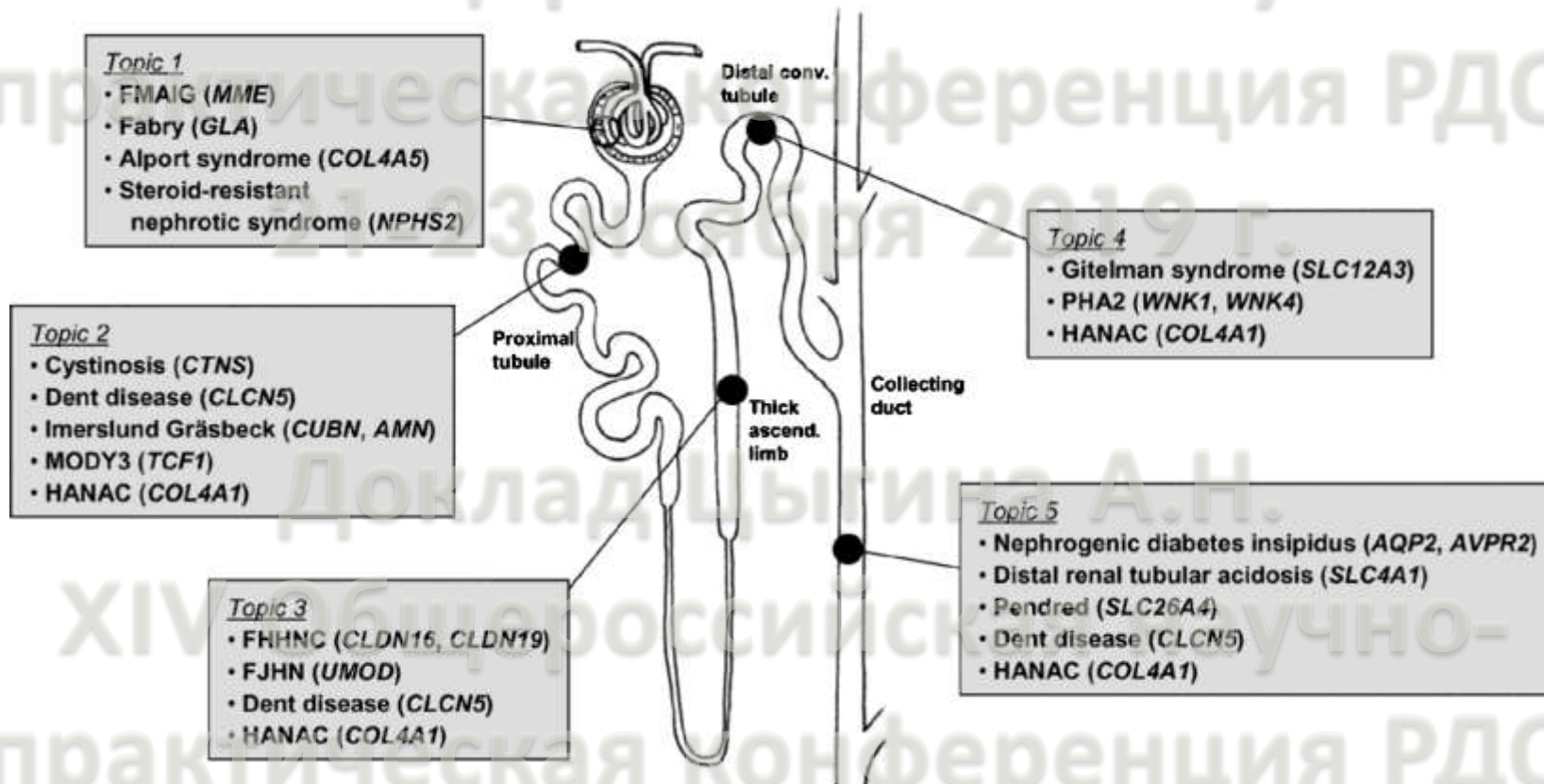
НМИЦ Здоровья детей

Москва

tsygin@nczd.ru



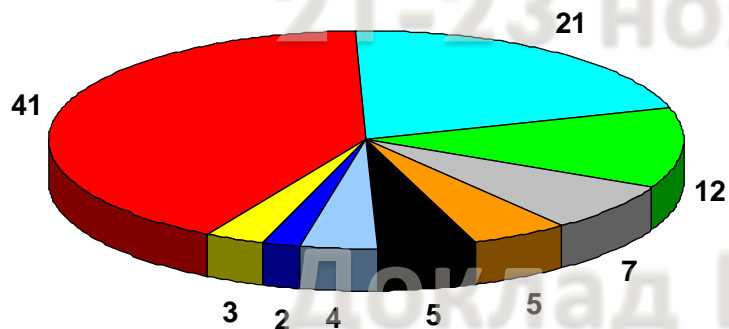
Детали 16 редких наследственных нефропатий, изучаемых группой EUNEPHRON



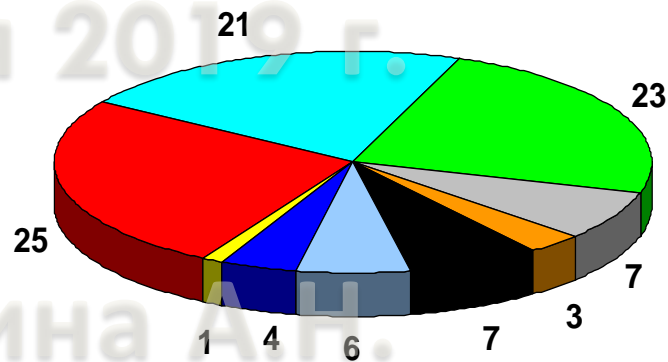
Devuyt O et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2011-2015

Причины ХПН у детей в РФ. (2006 г.)

Все дети



Дети на ЗПТ



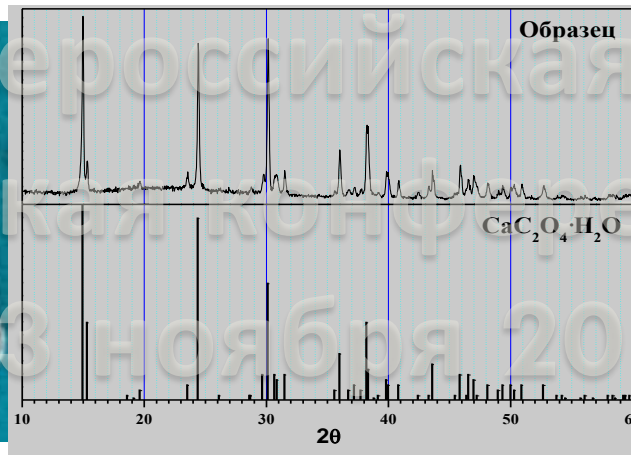
- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

Мальчик 6 лет



- Здоровые родители, два брата и сестра, старшая сестра с нефрокальцинозом
- Жажда и полиурия с младенчества
- УЗ-признаки нефрокальциноза с 2 лет
- Ан.мочи – лейкоциты – 10-20 в п/з, бактерий нет, pH 5,0-6,0
- Оксалурия >50 mg/24h, нормальные Ca и P
- pH крови 7,427
- Креатинин 80 μmol/l (GFR 67,2 ml/min)
- Почечная колика с отхождением конкремента в 5 лет.
- Состав камня (X-ray diffraction): Calcium oxalate monohydrat (Whevellite)
- AGXT gene sequencing: HI971435(c.33dupC) + deletion c.959_960delCA).



Первичная гипероксалурия

- Аутосомно-рецессивное наследование (2q37.3)
- Распространенность: 1:120000 (Франция)
- Диагностика:

Семейный анамнез

УЗИ, рентгенография, КТ (конкременты, нефрокальциноз)

Биохимия крови и мочи

Анализ конкрементов (кристаллы моногидрат-кальция оксалата (вевеллит) (инфракрасная спектрофотометрия, R-диффракция)

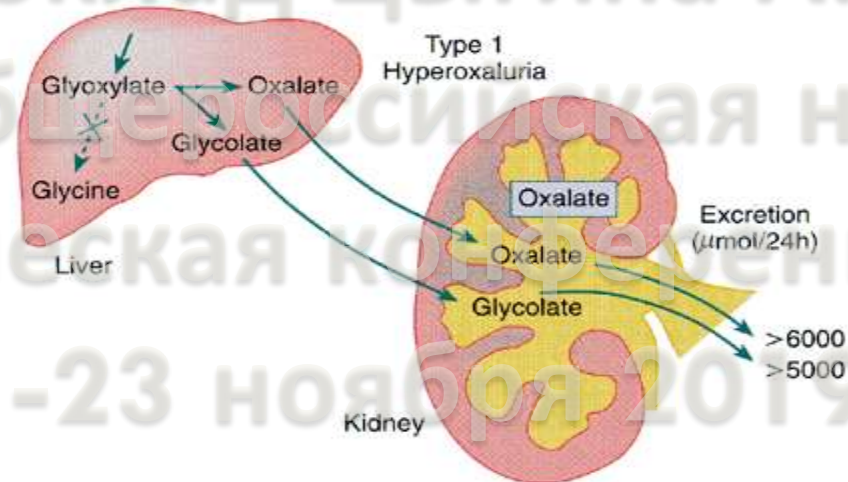
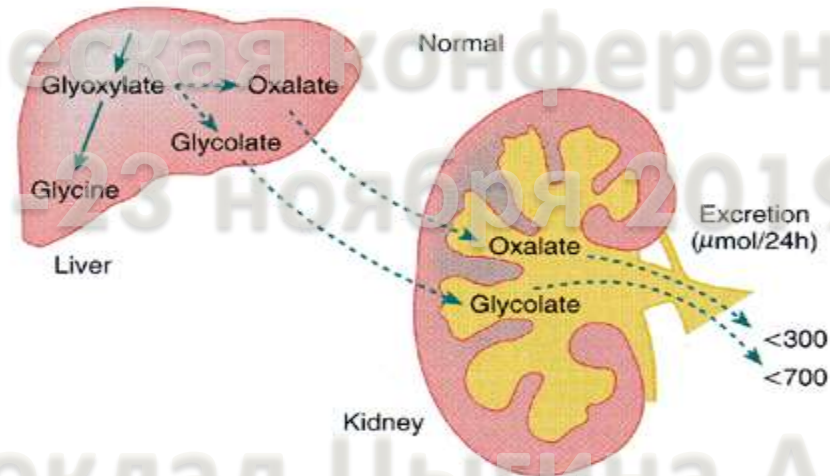
Биопсия тканей: кристаллы оксалата кальция

Фундоскопия: пятнистая сетчатка

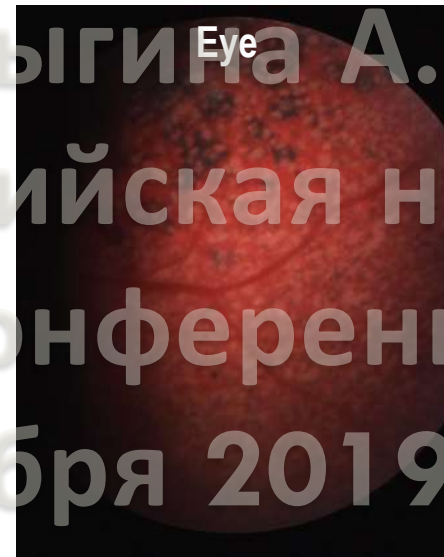
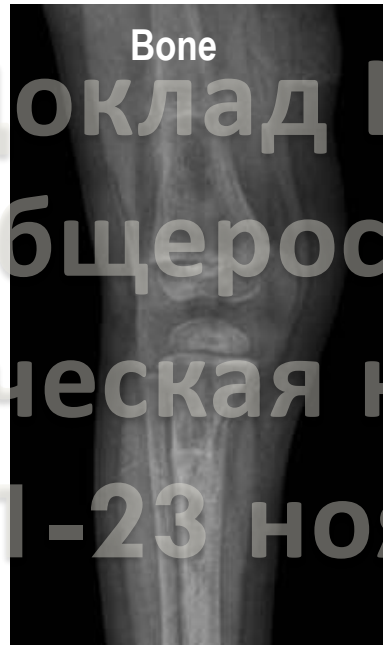
Анализ AGT в ткани печени

Молекулярно-генетическая диагностика

Метаболизм глиоксилата в норме и при первичной оксалурии I типа



Системные проявления оксалоза



Лечение первичной гипероксалурии

- Повышенный прием жидкости (>2 л/кв.м)
- Цитраты К/Na (100-150 мг/кг в день)
- Магний
- Гипотиазид (?)
- Пиридоксин (вит В6) 5-10 мг/кг в день
- Экстракорпоральная литотрипсия
- Сочетанная трансплантация печени и почек
- Экспериментальная терапия препаратом DCR-PHXS – подавление лактат-дегидрогеназы в печени

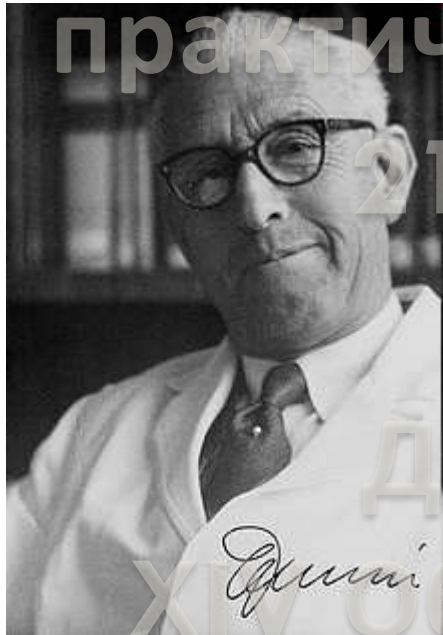
Стратегия диализа при ПГО

- Избегать любых видов диализа и ориентироваться на преимптивную трансплантацию
- **Высокоинтенсивный диализ** при невозможности преимптивной трансплантации
 - Ежедневный ГД
 - Ночной ГД
 - Комбинация ГД и ПД
- **Ограниченные показания**
 - Младенец в ожидании трансплантации
 - До и после изолированной трансплантации почки
 - До и после сочетанной трансплантации печени и почки в соответствии с СКФ

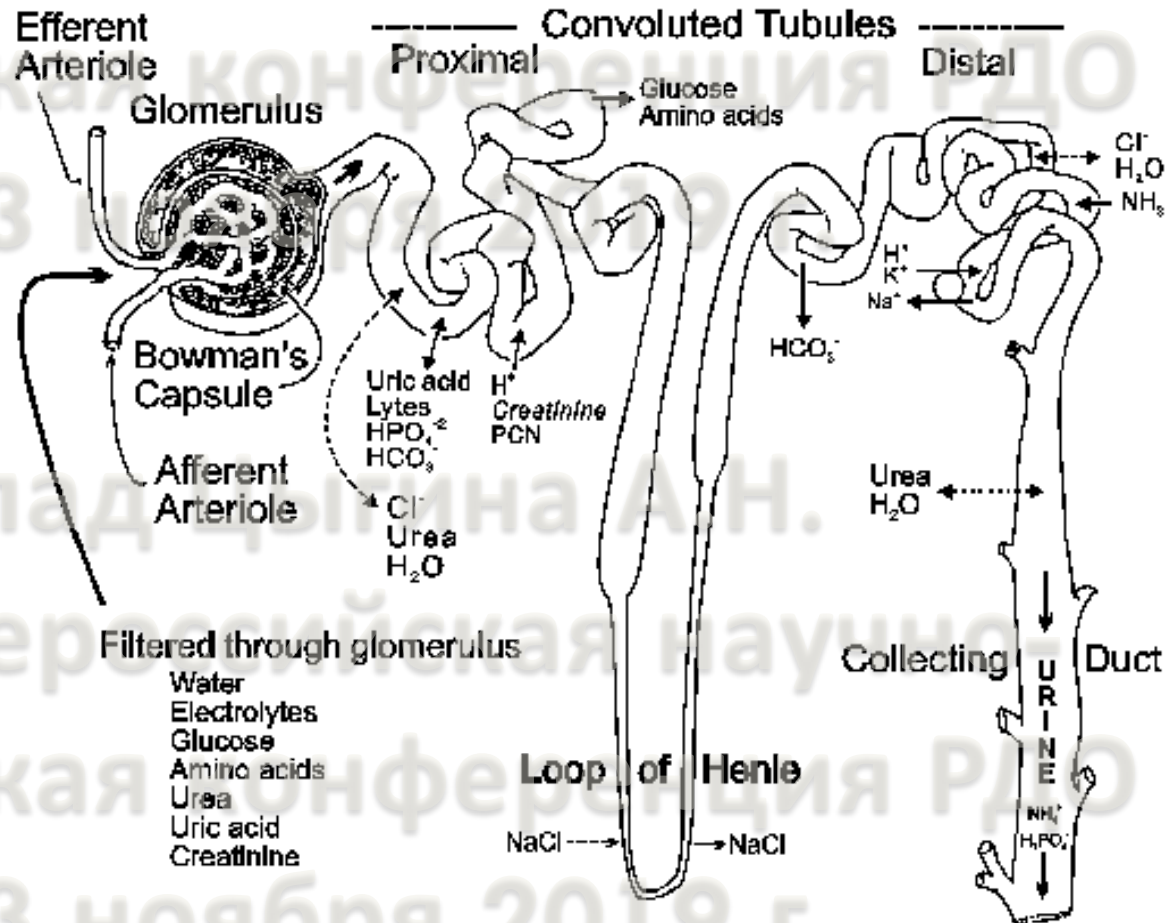
Стратегия трансплантации при ПГО

- **Планирование преимптивной трансплантации при ХБП III во избежание осложнений системного оксалоза**
- **Избегать изолированной трансплантации за исключением случаев отсутствия других вариантов**
- **Рекомендуется сочетанная трансплантация печени и почки для большинства пациентов одновременно или последовательно**
- **Избегать изолированной преимптивной трансплантации печени за исключением хорошо подготовленных пациентов**

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)



Гвидо Фанкони, 1959



Наиболее частая причина – нефропатический цистиноз !

Доклад Цыгина А.Н.

Регина Х. 2г.10 мес.

- Рост 80 см, масса тела 10 кг
- Полидипсия, полиурия, рвота по утрам с 1 года.
- Рахит, глюкозурия, гипокалиемия, гипофосфатемия
- Лечение вит.Д без эффекта
- С 1 г. 3 мес – повышение креатинина, анемия, метаболический ацидоз
- УЗИ – почки увеличены, признаков нефрокальциноза нет.
- Предварительное заключение: Синдром Фанкони, почечная недостаточность



**Доклад Цыгина А.Н.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.**

**Доклад Цыгина А.Н.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.**

ЦИСТИНОЗ

- Аутосомно-рецессивное наследование (ген *CTNS* на коротком плече 17 хромосомы, наиболее частая мутация – del57 Kb)
- Частота: 1:200000
- Интрацеллюлярное накопление цистина за счет дефекта его лизосомального транспорта.
- Поражаются:

Почки

Роговица (фотофобия, кератоконъюнктивит)

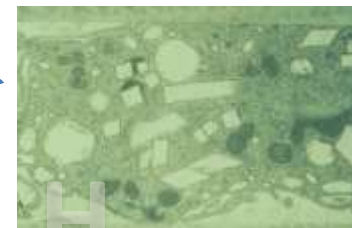
Щитовидная железа (гипотиреоз)

Гонады (гипогонадизм)

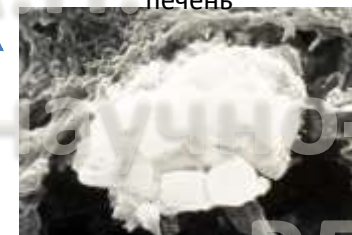
Поджелудочная железа (сах. диабет)

Мышцы и ЦНС

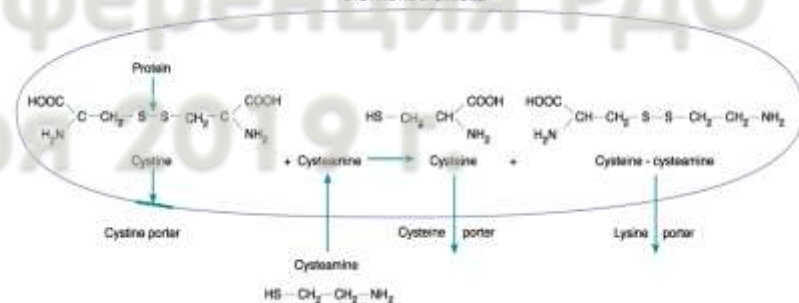
конъюнктива



печень



CYSTINOTIC LYCOSOME



Клинические формы цистиноза

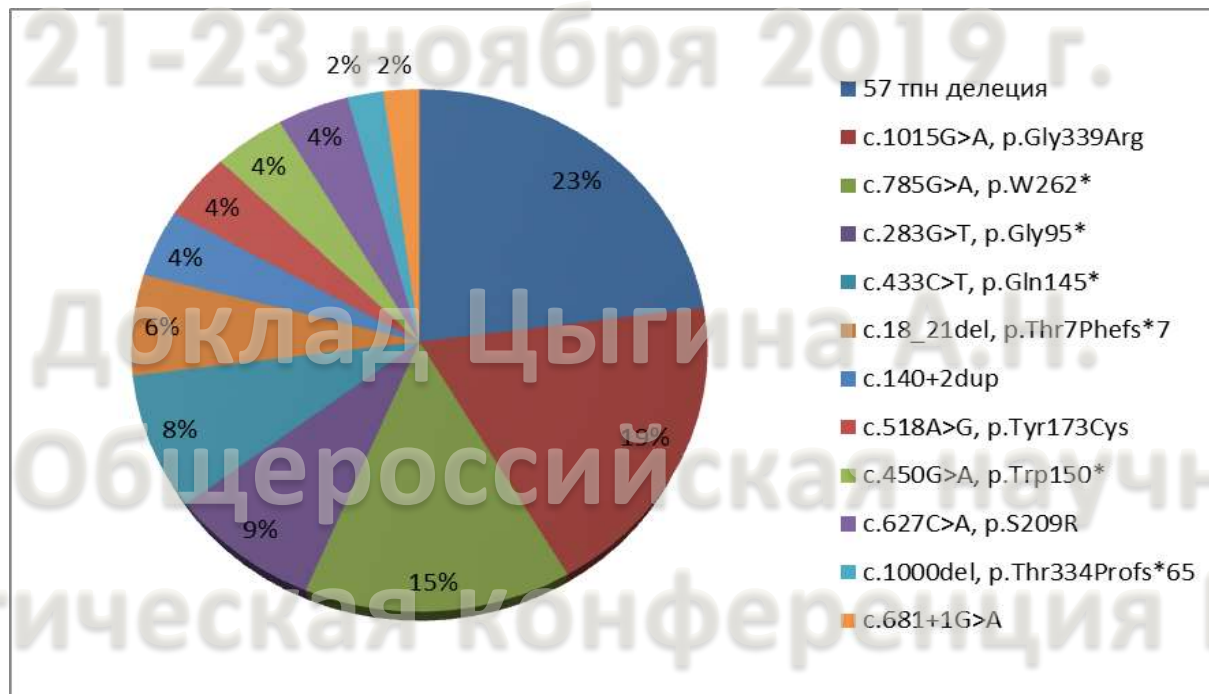
- Инфантильная:
 - Синдром Фанкони ~ 3-6 мес
 - Терминальная ХПН ~ 10 лет
- “Поздняя” (ювенильная):
 - Начало в пубертатном возрасте
 - Умеренная тубулопатия, более выраженная (субнефротическая) протеинурия
 - Поздняя прогрессия до ХПН
- Глазная форма
- Сочетание ювенильной и глазной
- форм (Servais et al. 2008)



Доклад Цыгина А.Н. Диагностика цистиноза

- Выявление синдрома Фанкони
- Определение цистина в костном мозге, роговице, *полиморфонуклеарных лейкоцитах (в норме <0,5 нмоль/мг белка)*
- Морфология почки: признаки тубуло-интерстициального поражения, отложение цистина (биопсия обычно не проводится)
- *Офтальмологическое обследование*
- *Молекулярно-генетическая диагностика*

Мутации гена *CTNS* у 24 Российских детей с ЦИСТИНОЗОМ

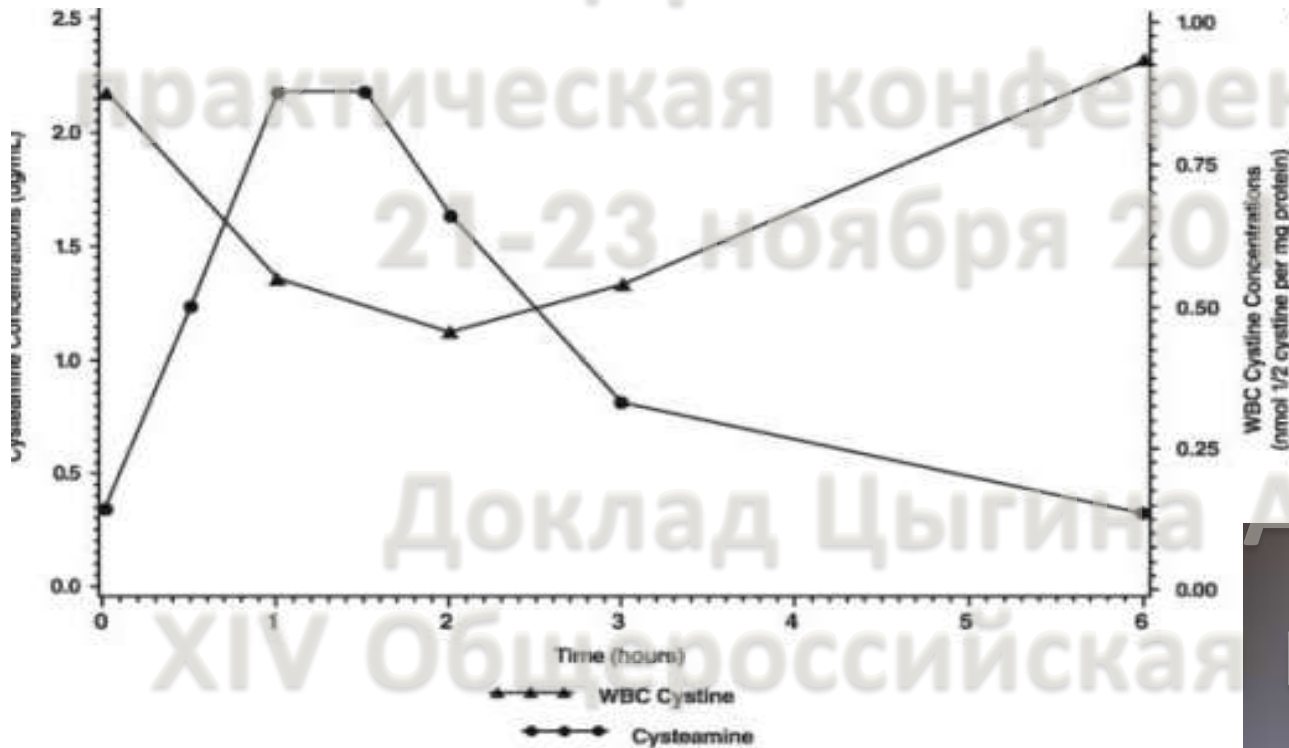
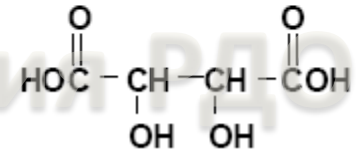
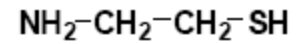


Лечение цистиноза

- Цистеамин (Cystagon®) до 50 мг/кг в день в 4-6 приемов
- Глазные капли цистеамина каждые 2 часа
- ВитD (α -кальцидол 0,5- 2 мкг в день)
- Фосфаты, прием жидкости >2 л в день, коррекция ацидоза, гипокалиемии
- Карнитин < 50мг/кг/сутки х3
- L-тироксин до 50 мкг в день
- Трансплантация почки

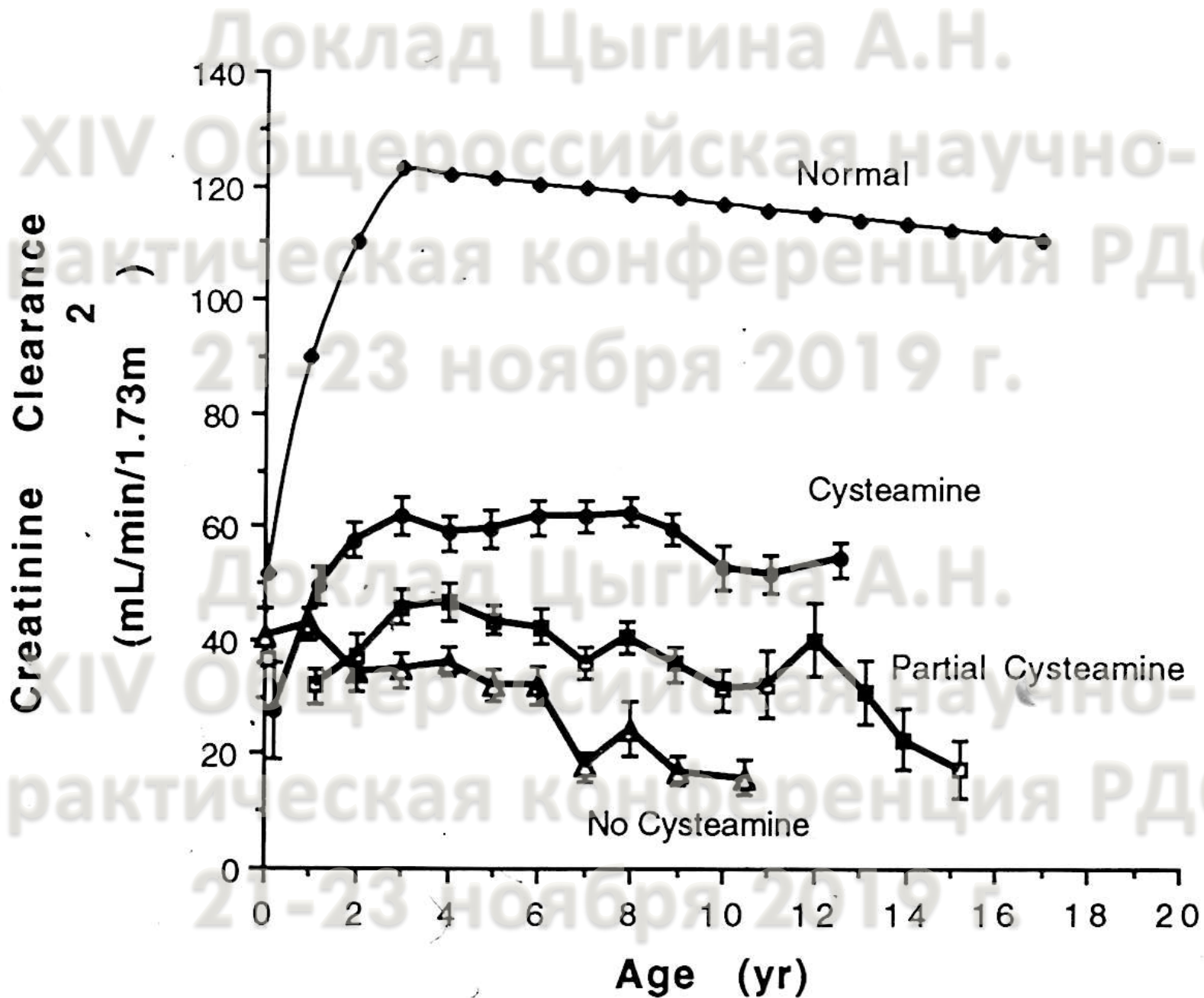
Цистагон

(Цистеамина битартрат)

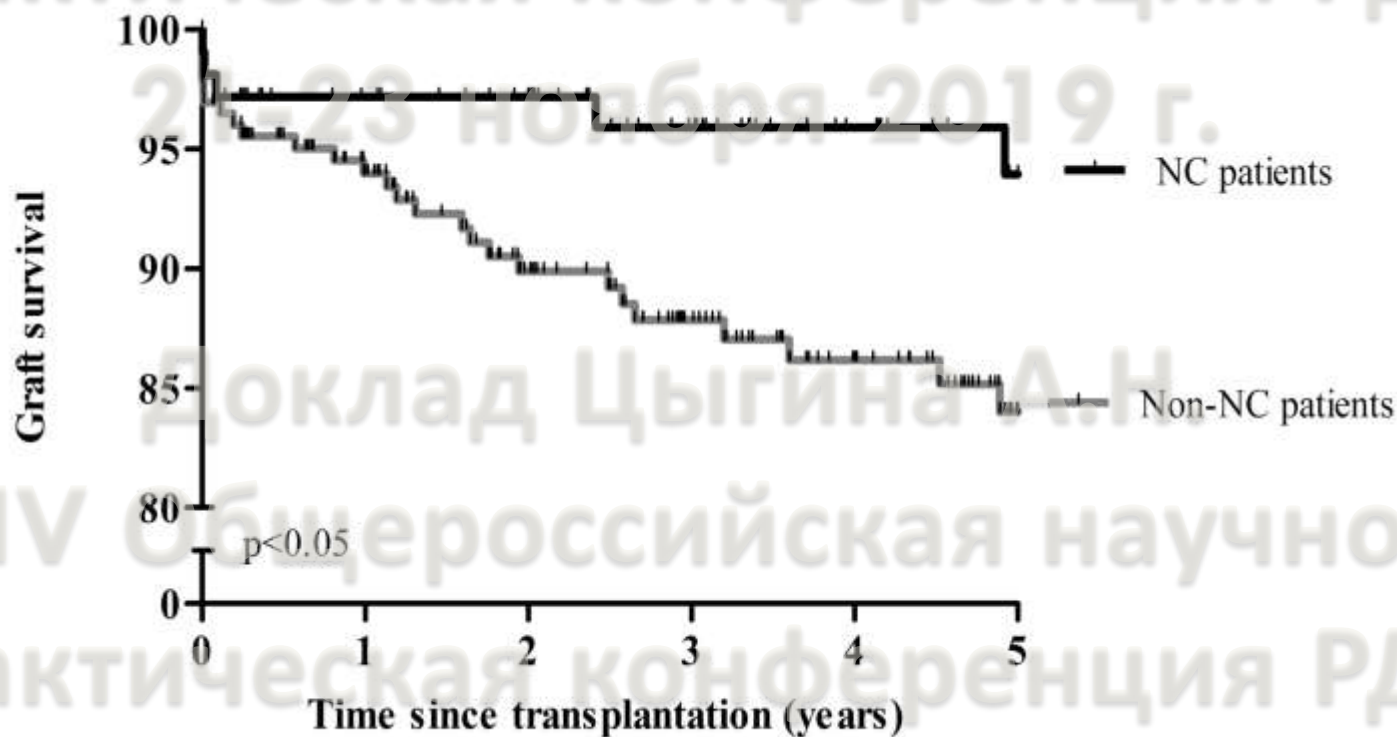


Препарат проходит регистрацию в РФ





Выживаемость почечного трансплантата

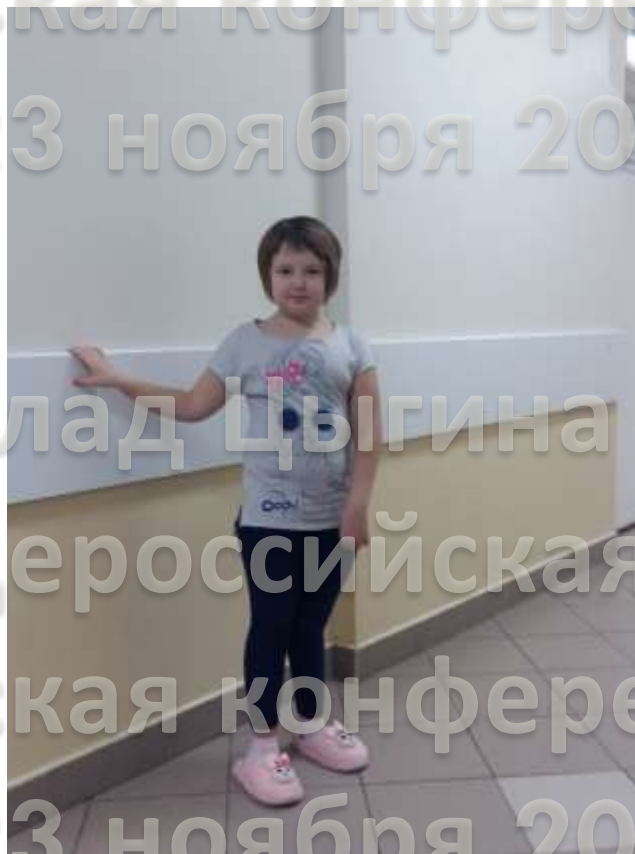


Van Stralen et al. 2011

Доклад Цыгина А.Н.

Регина, 10 лет спустя. На лечении цистеамином. ХБП 3.

XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.



Доклад Цыгина А.Н.

XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Цыгина А.Н. Поздние осложнения цистиноза

XIV Общероссийская научно-

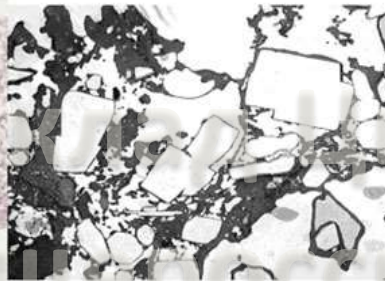
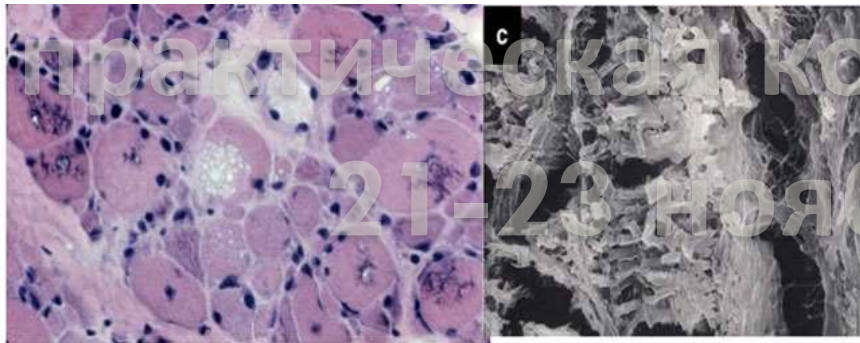


Fig. 2 Late complications of cystinosis a) vacuoles in the muscle cells, b) cystine crystals in the hand muscles, c) hepatic nodular hyperplasia, d) bone marrow cystine crystals. e) adult patient with trunk muscle wasting, f) hand muscle atrophy g) barium swallowing study : Pooling in valleculae and pyriform sinuses h) cerebral calcifications

Доклад Цыгина А.Н.



Доклад Цыгина А.Н.

Сложный случай: стентирование наиболее значимой коронарной артерии у пациентки с ЦИСТИНОЗОМ

Рубрика: [Новости](#) Январь 30, 2019

В конце декабря в Боткинскую больницу поступила женщина 34 лет с острым коронарным синдромом.

Пациентка оказалась нерядовая, с редким (орфанным) заболеванием – цистиноз, при котором в клетках органов

и тканей с рождения накапливается вещество цистин, от этого страдают прежде всего глаза и почки. Из-за

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

практическая конференция РДО

География цистиноза в РФ (24 б-ных)

- КБР – 3
- ЧР - 3
- **КЧР- 4**
- Моск.обл. – 2
- Мордовия – 2
- Бурятия – 1
- Башкортостан – 2
- Омск – 1
- Оренбург – 1
- Новосибирск – 1
- Татарстан – 2
- Хабаровск – 1
- Коми - 1

Фосфат-диабет – X-сцепленный гипофосфатемический рахит

- Доминантное или рецессивное наследование -1:20 000 новорожденных
- Дефект проксимальной реабсорбции фосфатов
- Характерны: фосфатурия, гипофосфатемия ($<0,8$ ммоль/л), нормокальциемия, нарушение рецепции к вит.Д, отсутствие гиперпаратиреозидизма
- Симптомы: Рахит, полиурия, задержка роста – проявляются с конца первого года жизни
- Лечение:
 - Фосфаты – 50-70 мг/кг в день (начальная доза)
 - Кальцитриол (1,25-ОН –D3) 0,5-3 мкг в день
 - Цитраты
 - Гормон роста?
 - При гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией – фосфаты и цитраты

Патогенез гипофосфатемического рахита

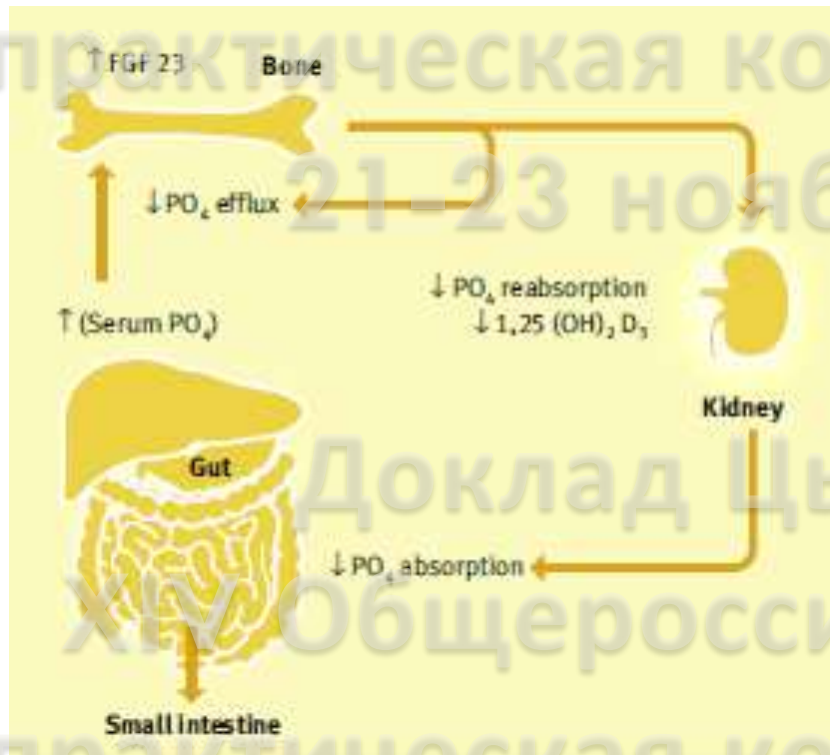


Figure 2. Role of FGF23 in hypophosphatemia. (Pai & Shaw, 2011)

- Инактивация пораженной X-хромосомы сопровождается более выраженными проявлениями у мужчин (Pai & Shaw, 2011)
- Гипофосфатемия возникает в результате инактивации фосфат-регулирующего гена PHEX (White & Yu, 2005)
- Мутация PHEX приводит к повышению продукции фактора роста фибробластов 23 (FGF23), подавляющего продукцию вит. D
- FGF23 подавляет реабсорбцию фосфатов (Allen et al., 2008)

FGF23 в патогенезе рахита

- Allen et al. Установили связь между FGF23 и рахитом при гипофосфатемии
- При активном рахите FGF23 повышен
- FGF23 подавляет реабсорбцию фосфата и активность 1- α -гидроксилазы
- (Allen et al., 2008)

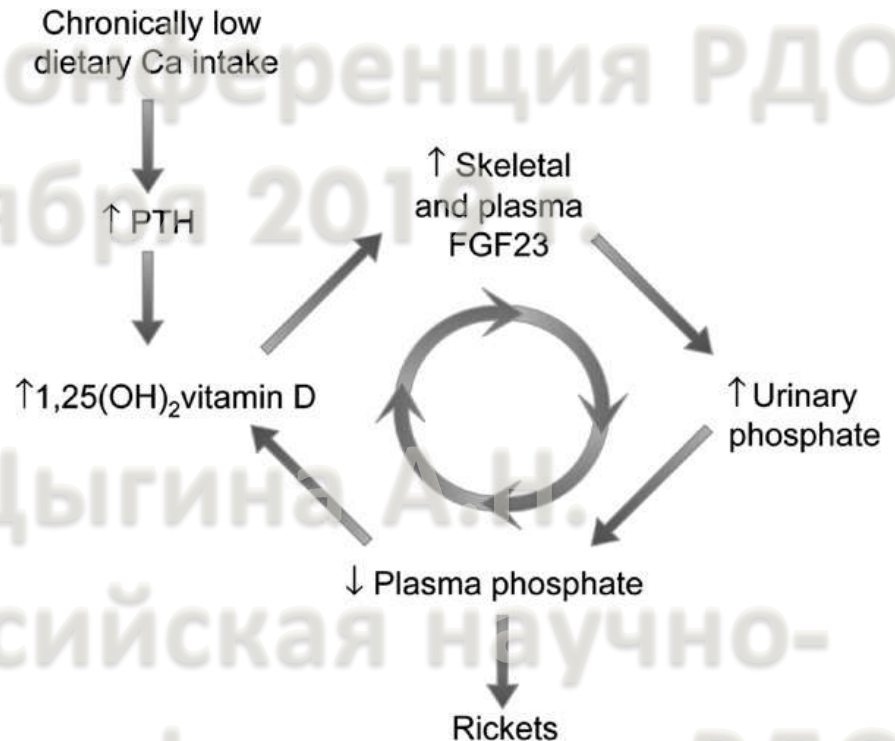


Figure 3. Proposed mechanism of rickets to urinary phosphate. (Allen et al., 2008)

Х-сцепленный ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ

Матери обеих пациенток страдают гипофосфатемическим рахитом.

Дебют болезни на втором году жизни (прогрессирующая варусная деформация нижних конечностей, отставание в росте.

Лечение масляным раствором витамина Д без эффекта.

При обследовании в нефрологическом отделении НЦЗД РАМН более 4 лет назад у обеих девочек были выявлены **отставание в росте (3 перцентиль), гипофосфатемия (0,79 ммоль/л, 0,76 ммоль/л), гиперперфосфатурия (23 мг/кг/сут, 43 мг/кг/сут), рентгенологические признаки рахита, изменений, свойственных другим тубулопатиям, не отмечено.**

Поставлен диагноз гипофосфатемический рахит, Х-сцепленный доминантный.

Более 4 лет девочки получают препарат одно-двуосновного фосфата «REDUCTO» 3-6 т/сут, а также активный почечный метаболит витамина D кальцитриол 1-3 мкг/сут с положительным эффектом.

ЛИЗА, ЛЕЧЕНИЕ С 4 ЛЕТ



ИАНА, ЛЕЧЕНИЕ С 2 ЛЕТ



Эпидемиология НС у детей



- Ежегодная частота возникновения – 2-7 случаев на 100.000
- Распространенность – 12-16/100.000
A.Eddy, J.Simmons: Lancet 2003; 362: 629-39
- Врожденный нефротический синдром – дебют в первые 3 месяца жизни
- Инфантильный нефротический синдром – дебют на 4-12 месяцах жизни
- 10-30% стероидрезистентных вариантов НС имеют генетическую природу. (*P.Niaudet, 2008*)

21-23 ноября 2019 г.

Доклад Цыгина А.Н.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Цыгина А.Н.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

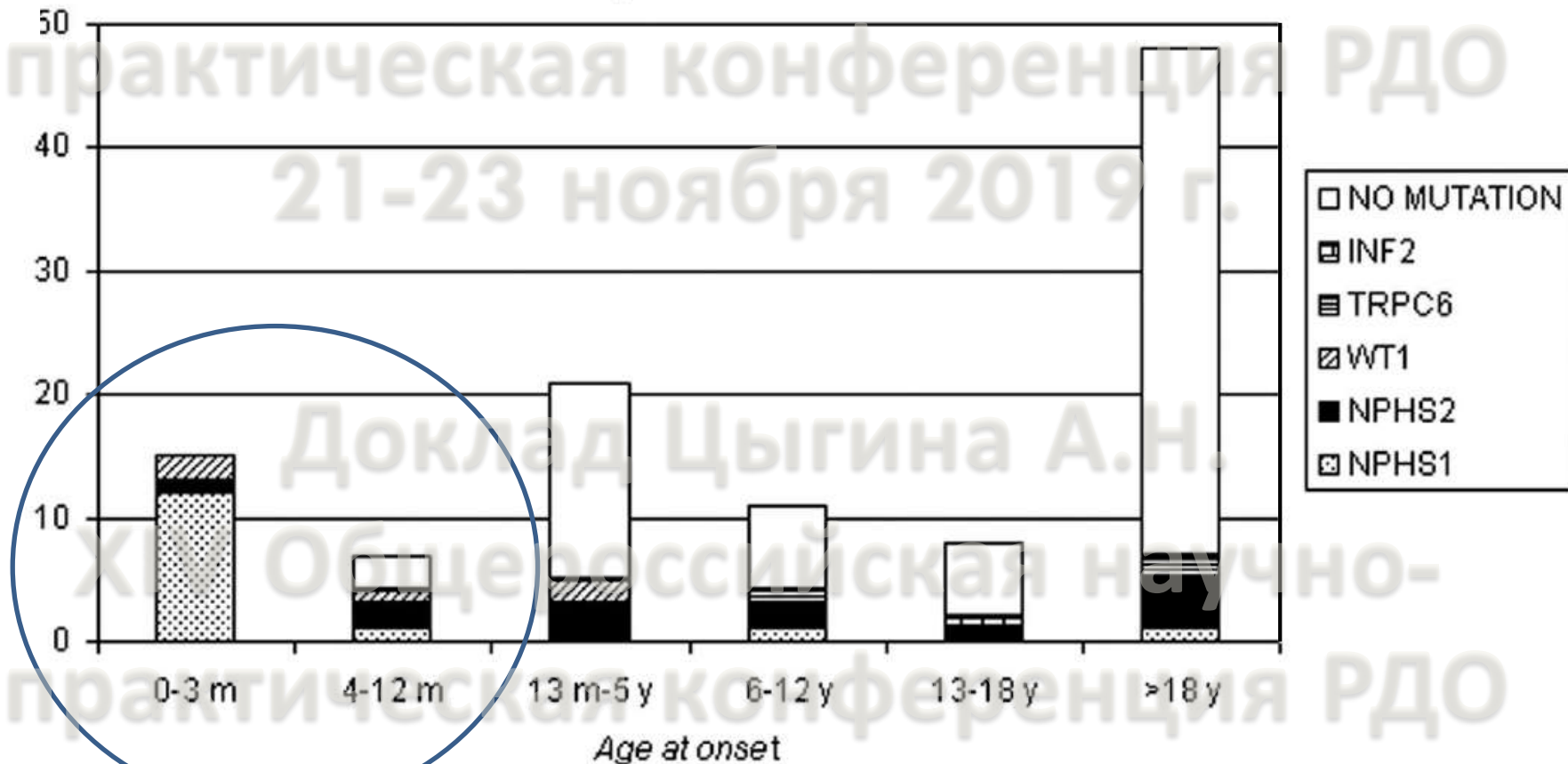


Генные мутации при СРНС

Доклад Цыгина А.Н.

A.

Familial and Sporadic SRNS



Большинство случаев СРНС с дебютом до года имеют мутации

Аутосомно-рецессивный нефротический синдром/ФСГС

- Несиндромальный

Врожденный НС финского типа : *NPHS1* > нефрин

Стероид-резистентный НС: *NPHS 2* > подоцин

Изолированный диффузный мезангиальный склероз: *NPHS3* > *PLCE-1*

- Синдромальный

Иммуно-костная дисплазия Schimke : *SMARCAL*

Миоклоническая эпилепсия с НС: *SCARB2/LIMP-2*

Синдром Galloway-Mowat : ?

НС с тугоухостью: *CD151* > тетраспанин

НС с тугоухостью: 14q24.2: ?

COQ2 нефропатия (с неврологическими симптомами)
COQ2

Синдром Pierson : микрокория, микрофтальм, задержка умственного развития, нейромышечные нарушения, врожденный/инфантильный НС : *LAMB2*

Доклад Цыгина А.Н. XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО 21-23 ноября 2019 г. Лечение больных с НС финского типа

- Восполнение альбумина - в/в 20% р-р 1-2 г/кг, диета с высоким содержанием белка (4 г/кг) и калорий (100-130 ккал/кг в день).
- Сочетание ингибиторов АПФ с индометацином - «фармакологическая нефрэктомия»
- Односторонняя или двусторонняя нефрэктомия (с началом ПД)
- Трансплантация почки (возврата первичного заболевания обычно не происходит)

Доклад Цыгина А.Н.
XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

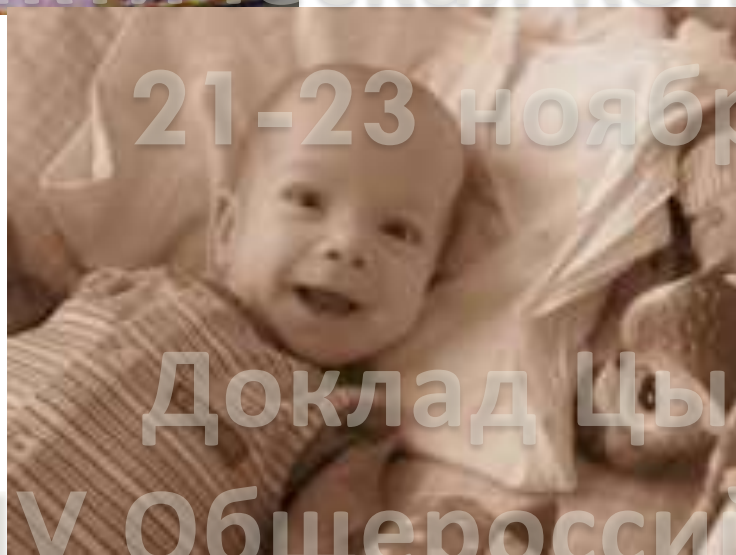
Лечение врожденного нефротического синдрома (2)

- Антибиотикопрофилактика инфекций либо интенсивное лечение в случае их манифестации
- Компенсация потерь тиреоидных гормонов с мочой: L-тироксин (6,25-50 мкг в день)
- Антитромботическая терапия: гепарин, варфарин (0,1 мг/кг, МНО=2-3)



4 мес

Глеб



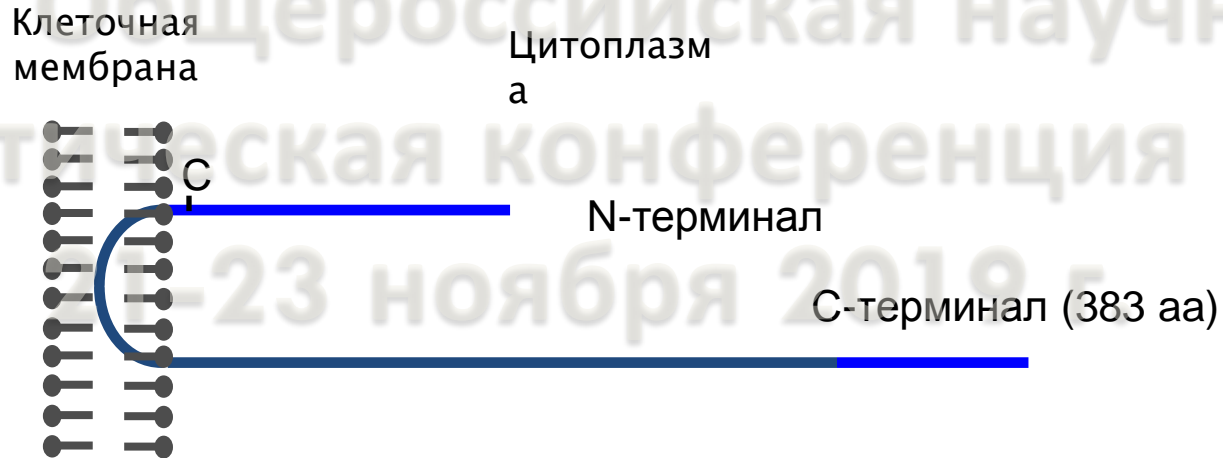
9 мес, ПД



1,5 года, 5 мес. После Тх

В 11 лет –повторная трансплантация

Мутации NRHS2 у детей с СРНС



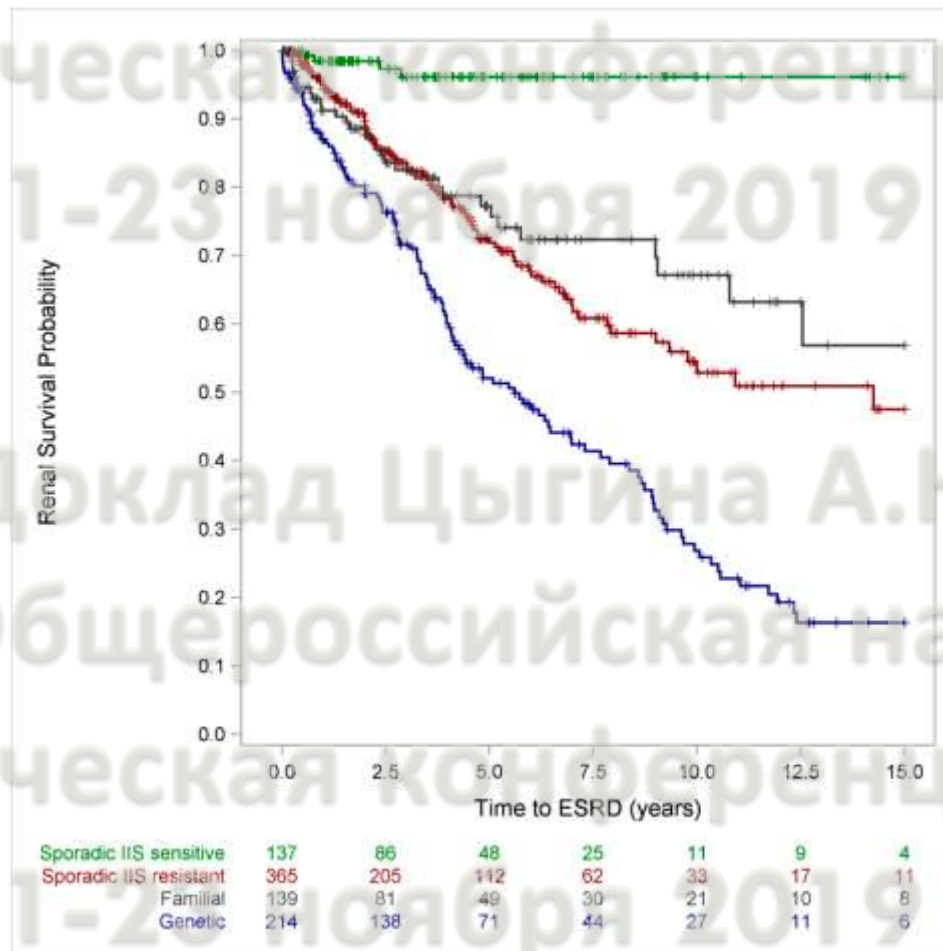
- Обнаружены в 42% семейных случаев
в 10% спорадических случаев
у 37,5% детей с дебютом заболевания в возрасте до 1 года
- Все типы мутаций (2-8 экзоны)
- **Средний возраст начала болезни 4 года (у всех <18 лет)**
ТХПН – в 8,6 лет
- Самая частая мутация (32%) при начале в раннем (1,7 года) возрасте
- R138Q

Мутации 22 генов ассоциированные с нефротической протеинурией у 67 российских детей (Предварительные данные)

Ген	Число больных (СРНС)
NPHS2	19
WT-1	9
NPHS1	6
SMARCAL1	4
CLCN5	4
TRPC6	3
PLCE1, ACTN4, ARHGAP2, COQ2, CRB2, NUP93	По 2 (всего 12)
INF2, CD2AP, ANLN, CASP10, COQ6, CUBN, KANK2, LMX1B, NUP205, PTPRO	По 1 (всего 10)

21-23 ноября 2019 г.

Почечная выживаемость при ФСГС и генетика



Ответ на циклоспорин А при генетическом и негенетическом СРНС

