



Московский
государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова

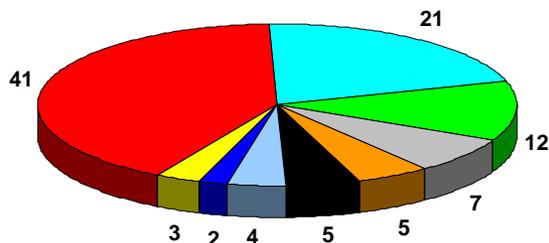
НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

Цыгин А.Н.

ФГАУ «НМИЦЗД» Минздрава России,
Москва

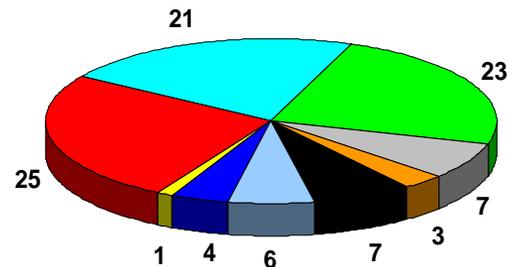
Причины ХПН у детей в РФ (2006 г.)

Все дети



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

Дети на ЗПТ

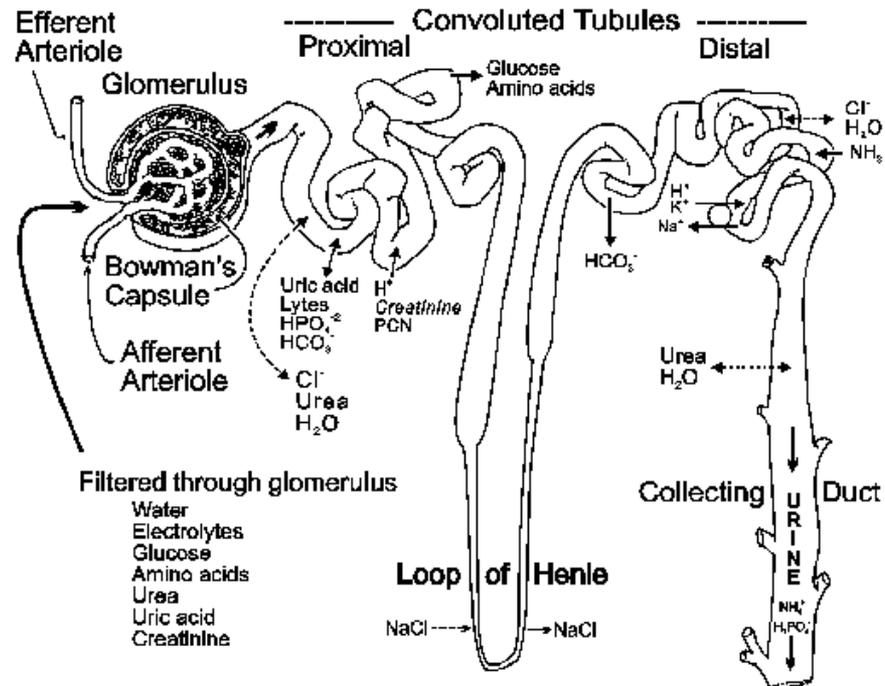
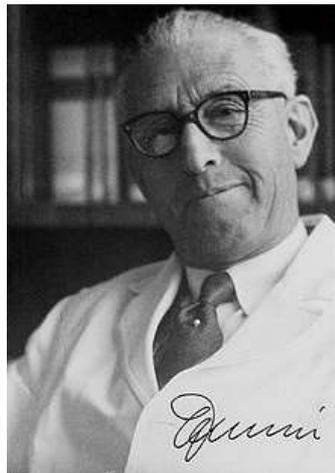


- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

Молчанова Е.А., 2008

В Европе и США цистиноз – до 2,5% ЗПТ у детей!!

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)



Наиболее частая причина – нефропатический цистиноз !

Синдром Фанкони

Клинические симптомы:

полиурия, дегидратация, мышечная слабость,
отсутствие аппетита, задержка роста, плохая прибавка в весе,
рахитоподобные изменения скелета

Генерализованная дисфункция проксимальных канальцев

Лабораторно: - проксимальный РТА
- гипофосфатемия
- гипокалиемия
- гипокальциемия

В моче:

- аминокацидурия + низкомолекулярная протеинурия
- глюкозурия
- потеря бикарбонатов, фосфатов, калия, кальция, ВОДЫ

Врожденные болезни с синдромом Фанкони

Болезнь	Начало/ симптомы	Дефектный ген/протеин	Диагностика	Специфическое лечение
Тирозинемия	На 1 году/ задержка роста, увеличение и дисфункция печени	Фумарил- ацетоацетат- гидролаза	Аминокислоты в плазме, орг. к-ты в моче - сукцинилацетон	Нитрофлуоробензоил циклогексидин (NTBC)
Галактоземия	С рождения - желтуха, энцефалопатия	Галактозо 1- фосфат-уридил трансфераза	Галактозо 1- фосфат-уридил трансфераза в эритроцитах	Безгалактозная диета
Фруктоземия	После приема фруктозы - рвота, гипогликемия, гепатомегалия	Фруктозо 1-фосфат альдолаза В	Фруктозо 1- фосфат альдолаза в печени	Диета без фруктозы и сахарозы
Болезнь Дента	X-сцепл. протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз	CLC-5/CLCN5 (вольтаж- зависимый хлоридный канал)	Молекулярная диагностика	Цитрат калия, гипотиазид
Синдром Lowe Хq26.1	С рождения, X-сцепл. катаракта, гипотония, задержка развития	Инозитол- полифосфат 5- фосфатаза	Клиника и молек. генетика	
Болезнь Вильсона	С детства - поражение печени, неврологич. расстройства, кольца Кайзера-Флейшера	Wc-1/P-type АТФ-аза- транспортер меди	Медь, церулоплазмин	D-пеницилламин

Цистиноз

Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность

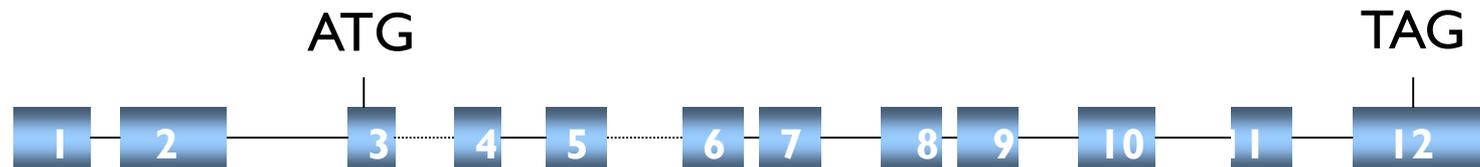
Частота встречаемости ~ 1:200000 (Европа, США)

Наиболее частая причина наследственной генерализованной дисфункции проксимальных почечных канальцев у детей – **синдрома Де Тони-Дебре-Фанкони**

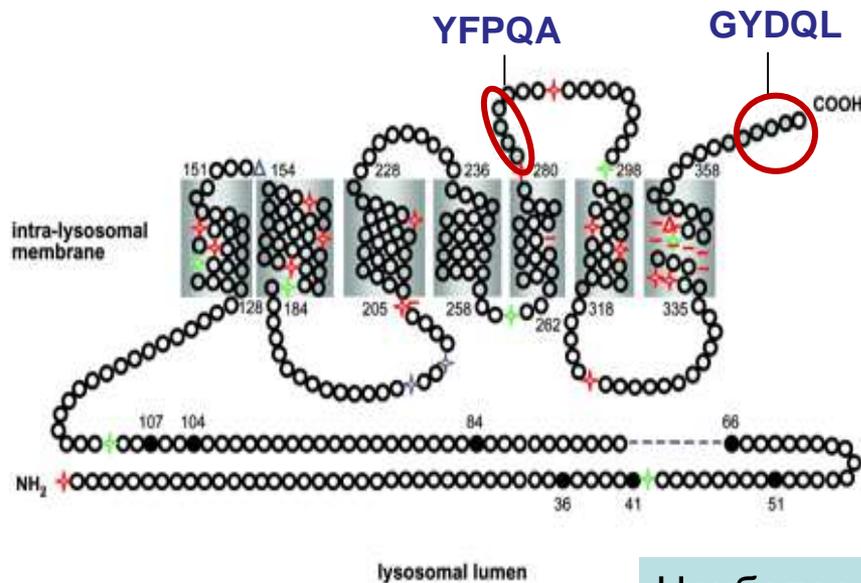
Клинические формы цистиноза

- **Инфантильная форма нефропатического цистиноза** (MIM: 219800)
 - Синдром Фанкони ~ 6-12 месяцев
 - Терминальная ХПН ~ 7-12 лет
- **Ювенильная форма нефропатического цистиноза** (MIM: 219900)
 - Начальные проявления – чаще в течение подросткового периода
 - Синдром Фанкони – менее выражен, более выраженная (субнефротическая) протеинурия
 - Поздняя прогрессия до ХПН
- **Взрослая форма** (OMIM: 219900) - изолированное поражение глаз

Структура гена *CTNS* (17p13, 23 kb)



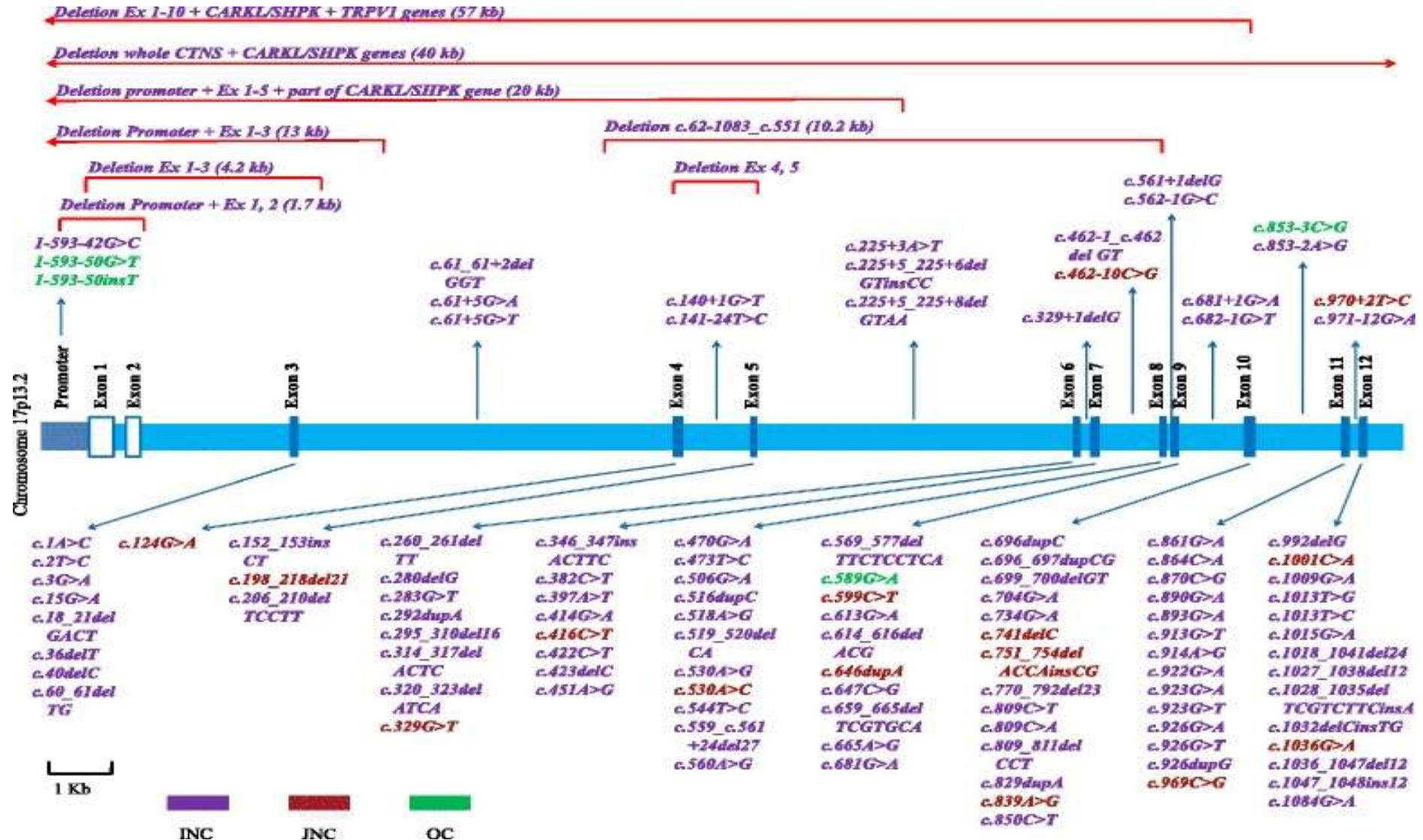
Пространственная структура цистинозина



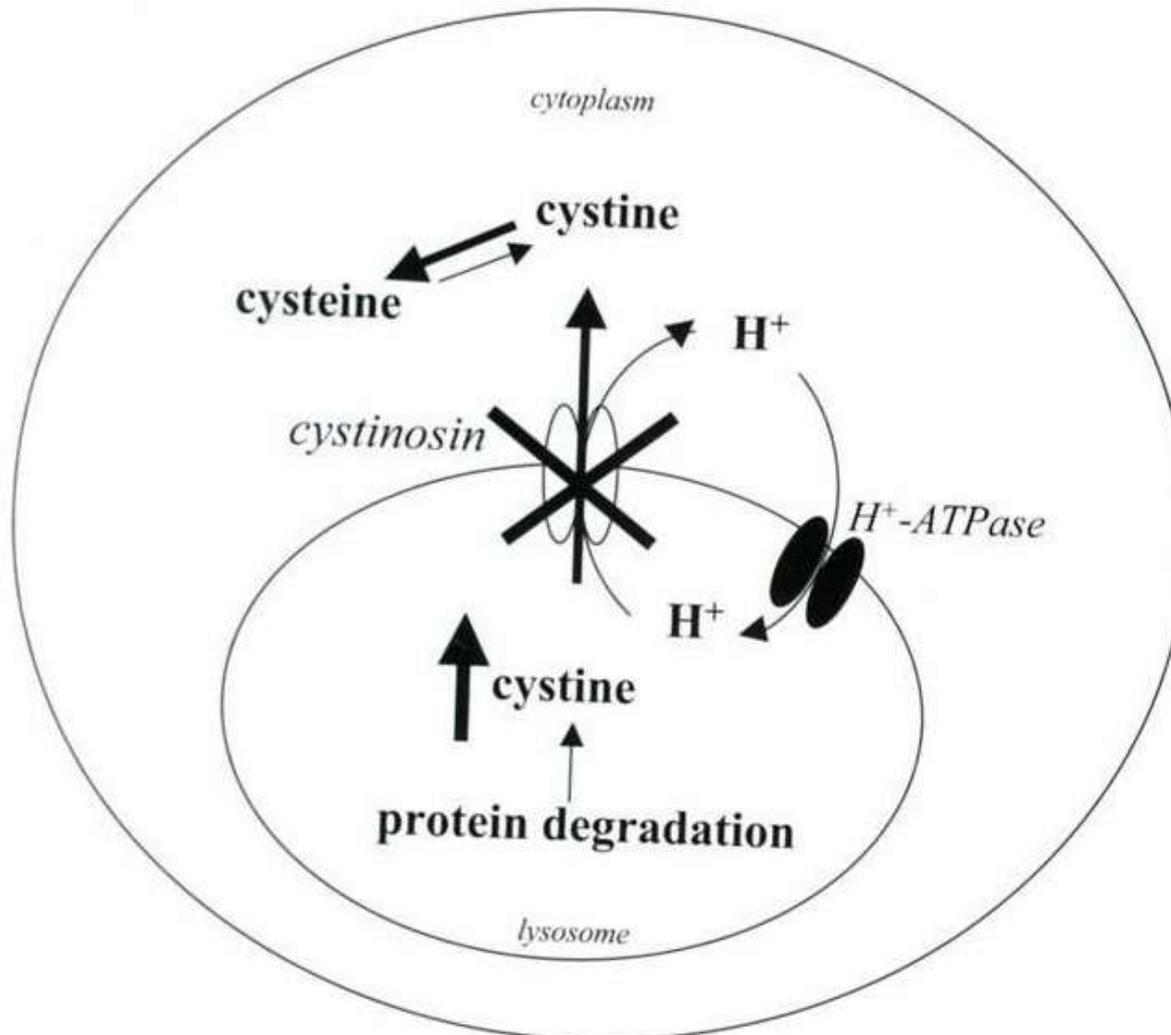
Наиболее частая мутация в Европе:
делеция 57 kb : *CTNS* gene, *CARKL* gene
(Town et al. 1998, Wamelink et al. 2008)

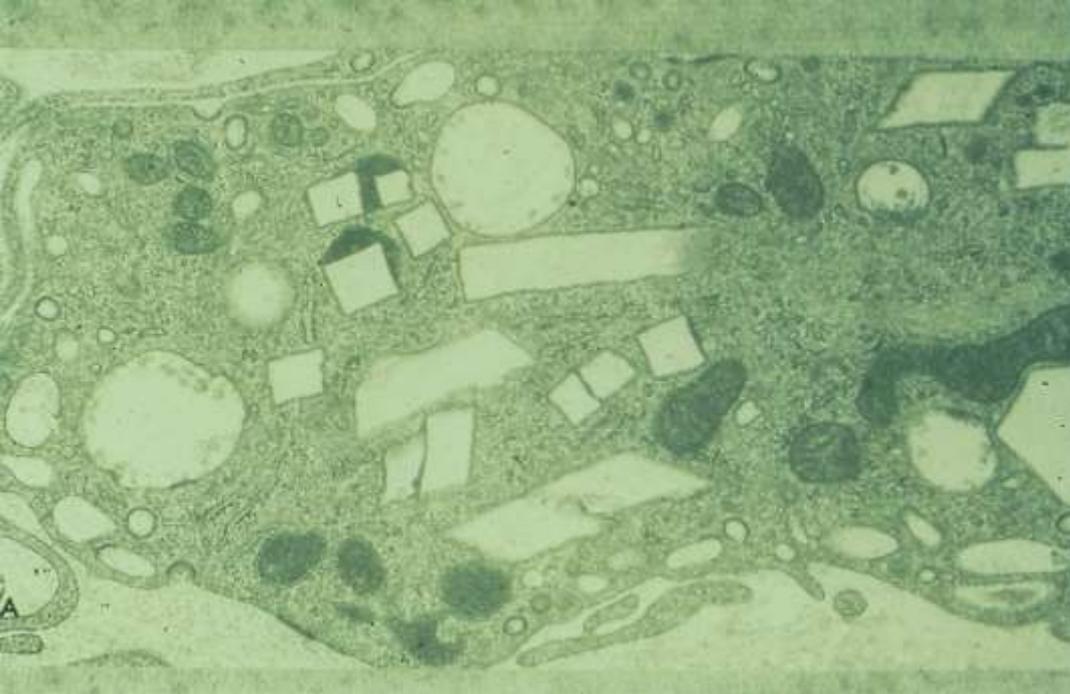
ГЕНЕТИКА

- Мутации CTNS (цистинозин) при всех клинических формах цистиноза
- Более 100 мутаций CTNS в 17p-хромосоме
- 57 kb делеция у 76% пациентов европейского происхождения



Механизм нарушения транспорта цистина





**Трансмиссионная ЭМ
конъюнктивальной
клетки**

(T. Kuwabara)



**Сканирующая ЭМ
купферовской клетки
печени**

(Dr. Kamal Ishak)

Регина Х. 2г.10 мес.

- Рост 80 см, масса тела 10 кг
- Полидипсия, полиурия, рвота по утрам с 1 года.
- Рахит, **глюкозурия, фосфатурия, 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; Хроническая болезнь почек II стадия



Диагностика цистиноза

- Определение цистина в полиморфонуклеарных лейкоцитах (в норме $< 0,5$ нмоль/мг белка)
- Обнаружение кристаллов цистина в роговице при осмотре с помощью щелевой лампы
- Морфология почки: признаки тубуло-интерстициального поражения, отложение цистина (биопсия обычно не проводится)
- Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *CTNS*

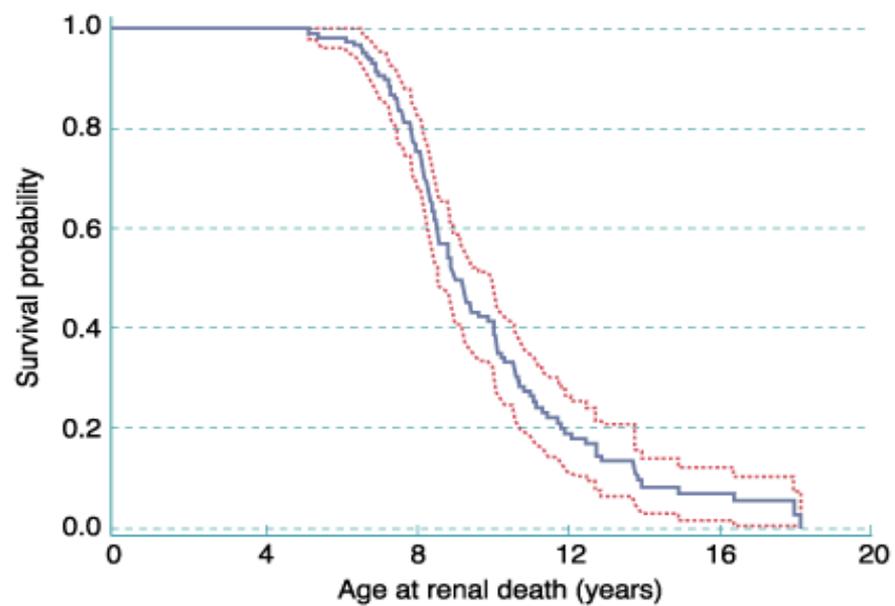


Уровень цистина в лейкоцитах (1/2 цистина/белок)

- **нормальный** < 0.2 нмоль/мг белка
- **гетерозиготы** ≤ 1.0 нмоль/мг белка
- **пораженные гомозиготы** 2 - 15 нмоль/мг белка
- **адекватное лечение** ≤ 1.0 нмоль/мг белка

- **Кровь с цитратом или ЭДТА, через 4-6 ч после приема цистеамина.**

Почечная выживаемость у больных цистинозом (Manz & Gretz, 1994)



Аня К. 4 года

- Начало полиурии с 7 мес
- Задержка развития (рост менее 5‰)
- Полный синдром Фанкони
- Лечение Цистагоном с 2,5 лет
- **Screat 220 мкмоль/л**
- **Трансплантация почки в 2012 (8 лет)**

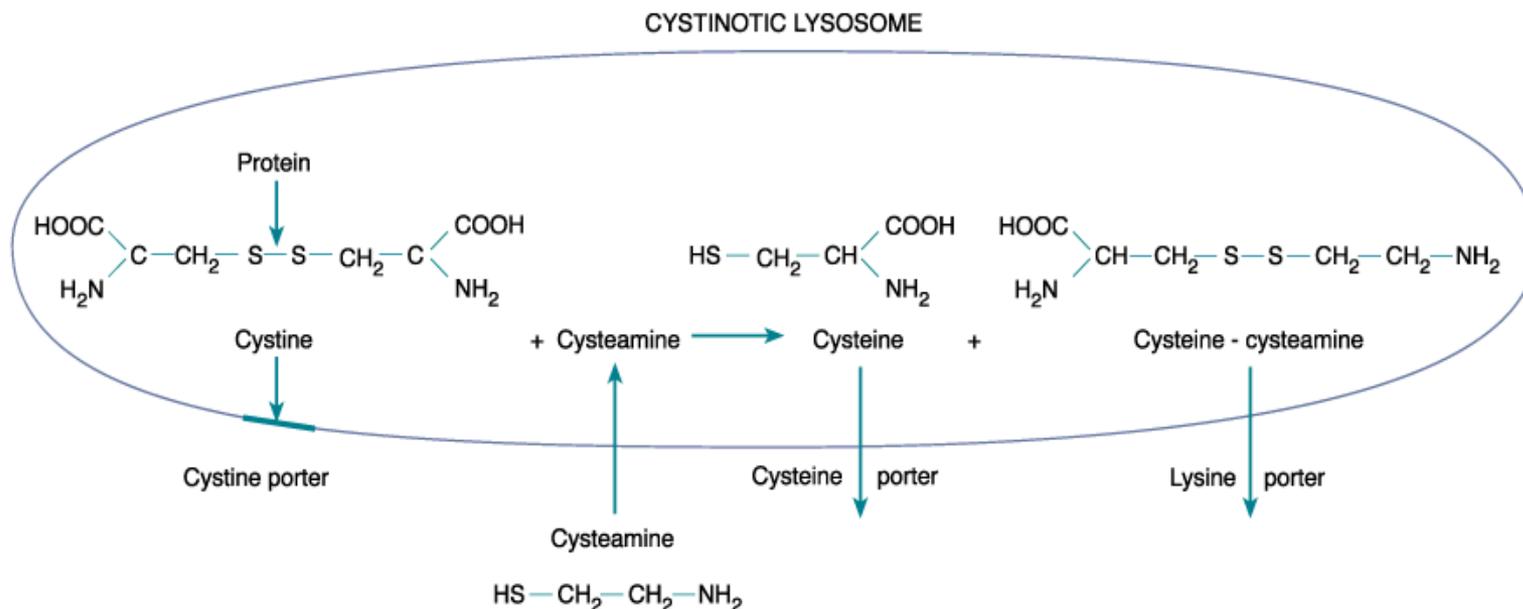
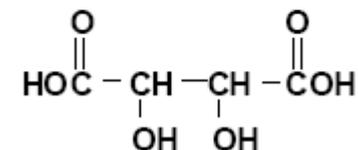
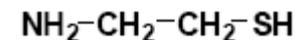


Лизосомальный транспорт цистина при цистинозе и эффект цистеамина

ЦИСТАГОН

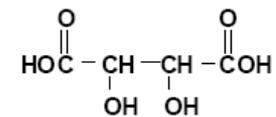
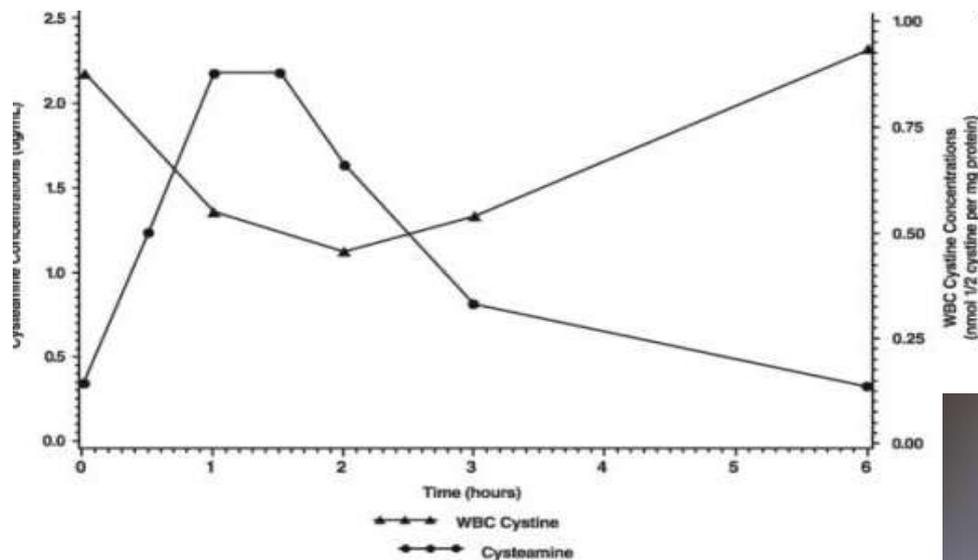
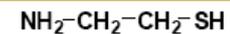
(Цистеамина битартрат)

Препарат проходит регистрацию в РФ



Цистагон

(Цистеамина битартрат)



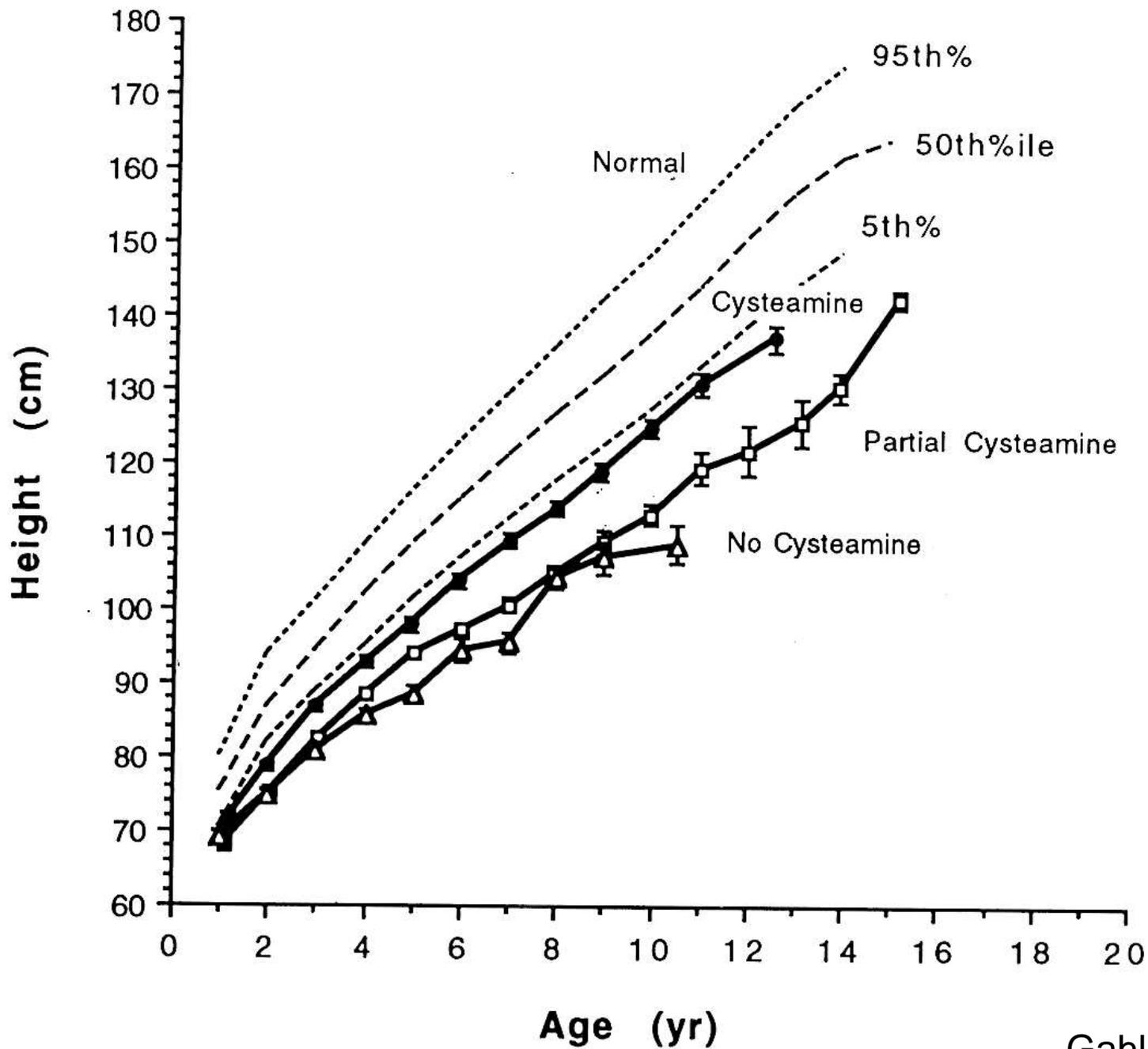
Препарат проходит регистрацию в РФ

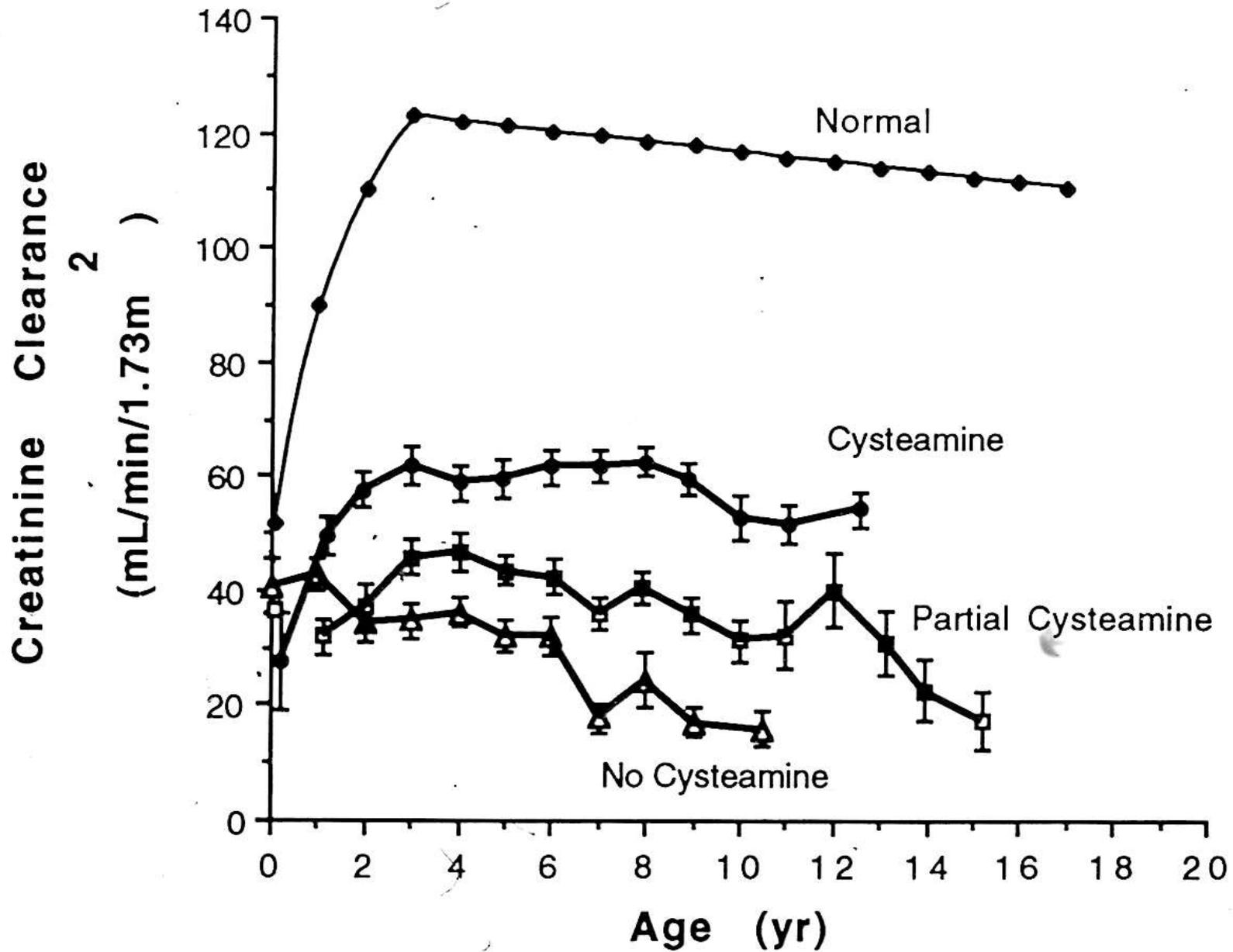
ЦИСТАГОН

(Цистеамина битартрат)

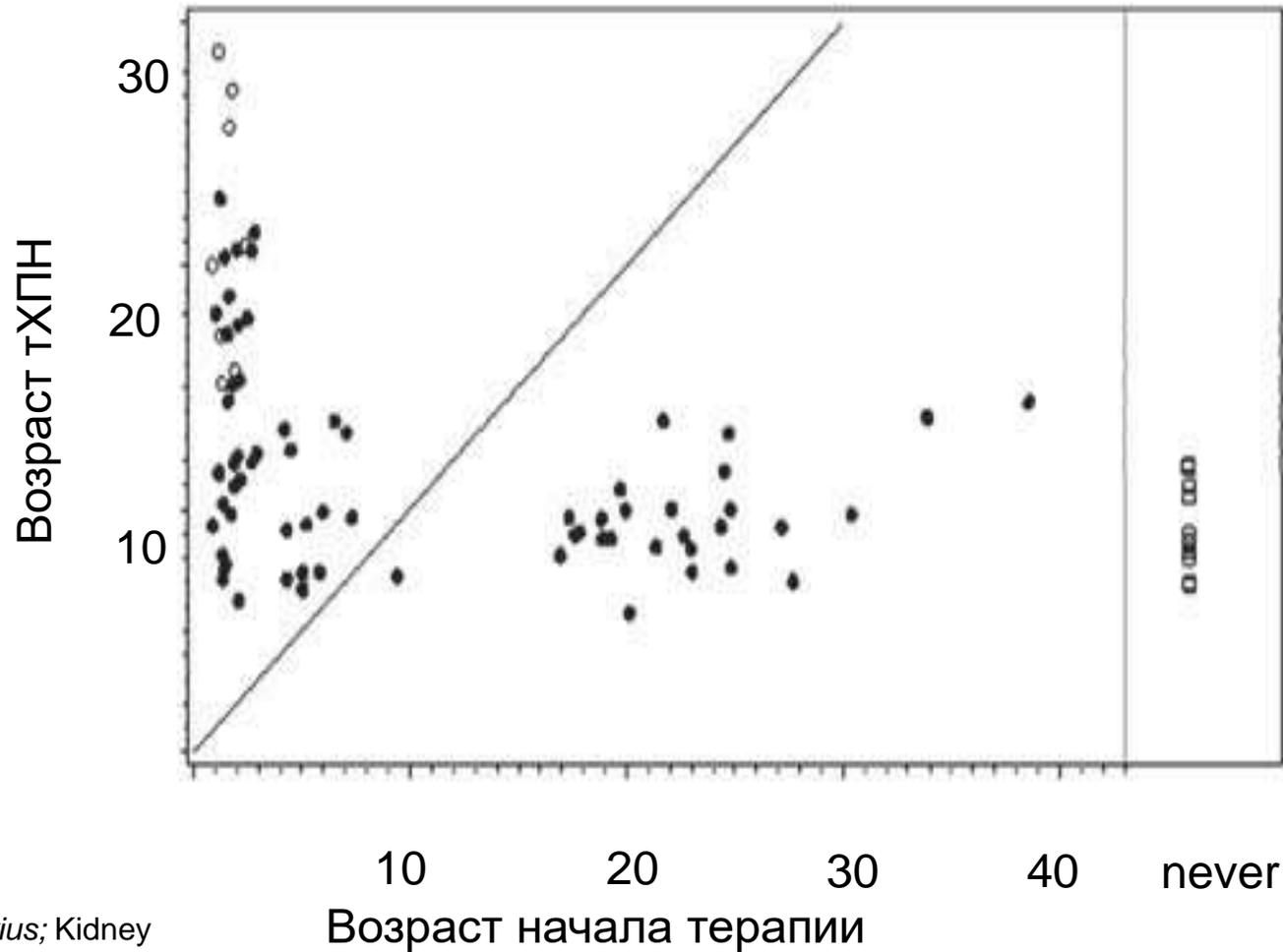
Ежедневная доза 1,30-1,95 г/м²/сут

- Лечение начинается с низкой дозы 0,2 г/м²/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 6-8 недель до целевой 1,30 г/м² (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет)
- Препарат необходимо принимать каждые 6 часов
- Максимальная доза не должна превышать 1,95 г/м²/сут

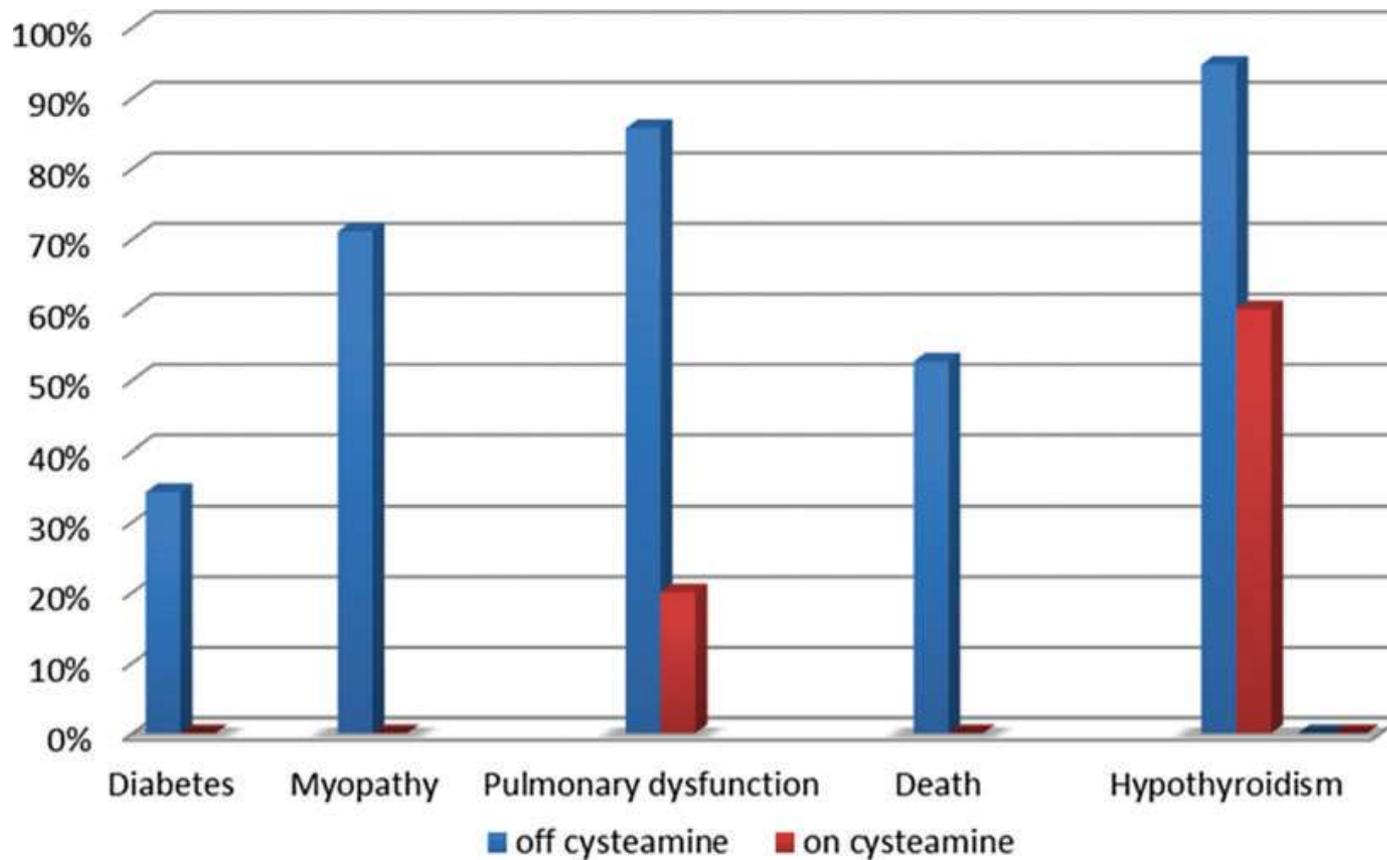




Раннее начало терапии цстеамином отдаляет тХПН



Влияние цистеамина на непочечные проявления цистиноза



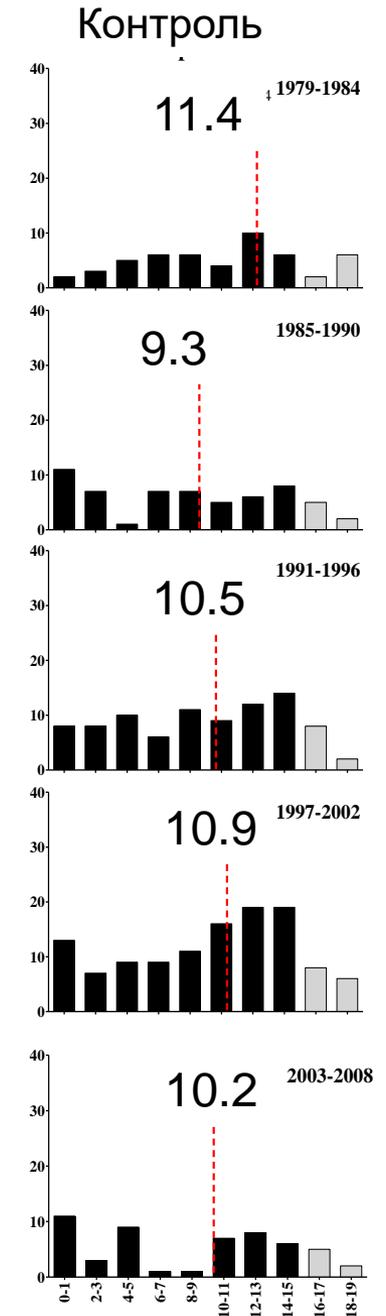
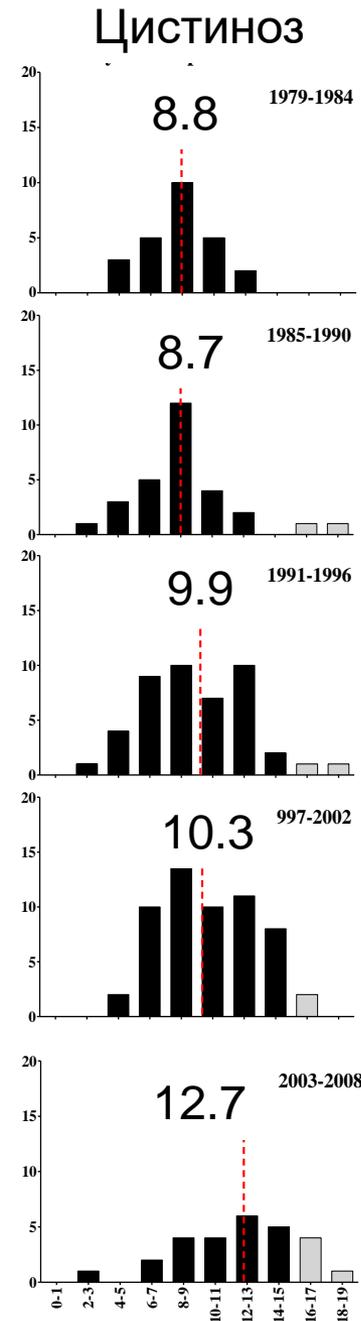
Регина Х. Через 10 лет. СКФ 29 мл/мин при нерегулярном применении цистеамина



Данные из регистра ESPN/ERA-EDTA

n = 245 (1-19 лет)

Возраст при начале заместительной
почечной терапии



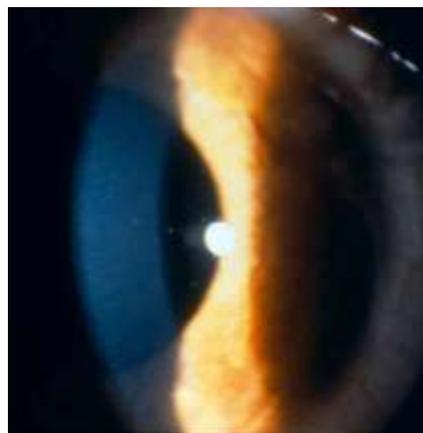
Лечение глазными каплями цистеамина

262 mo



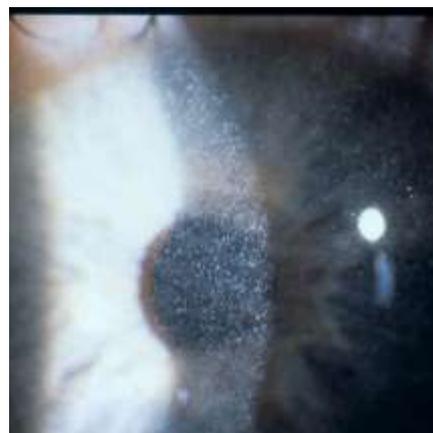
3.00

303 mo



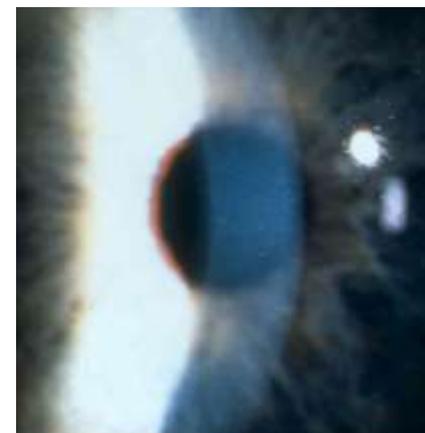
0.25

342 mo



2.50

354 mo



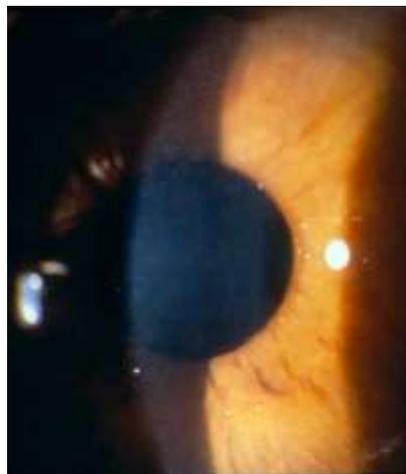
0.25

304 mo



3.00

316 mo



0.25

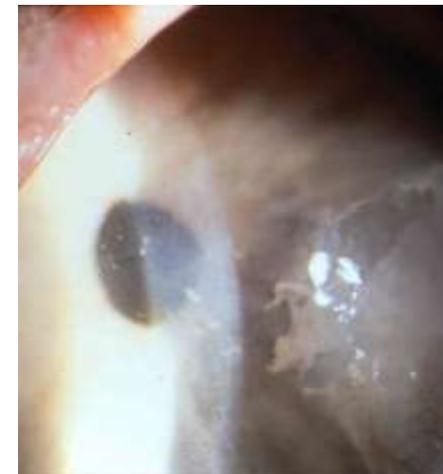
394 mo



3.00

0.25

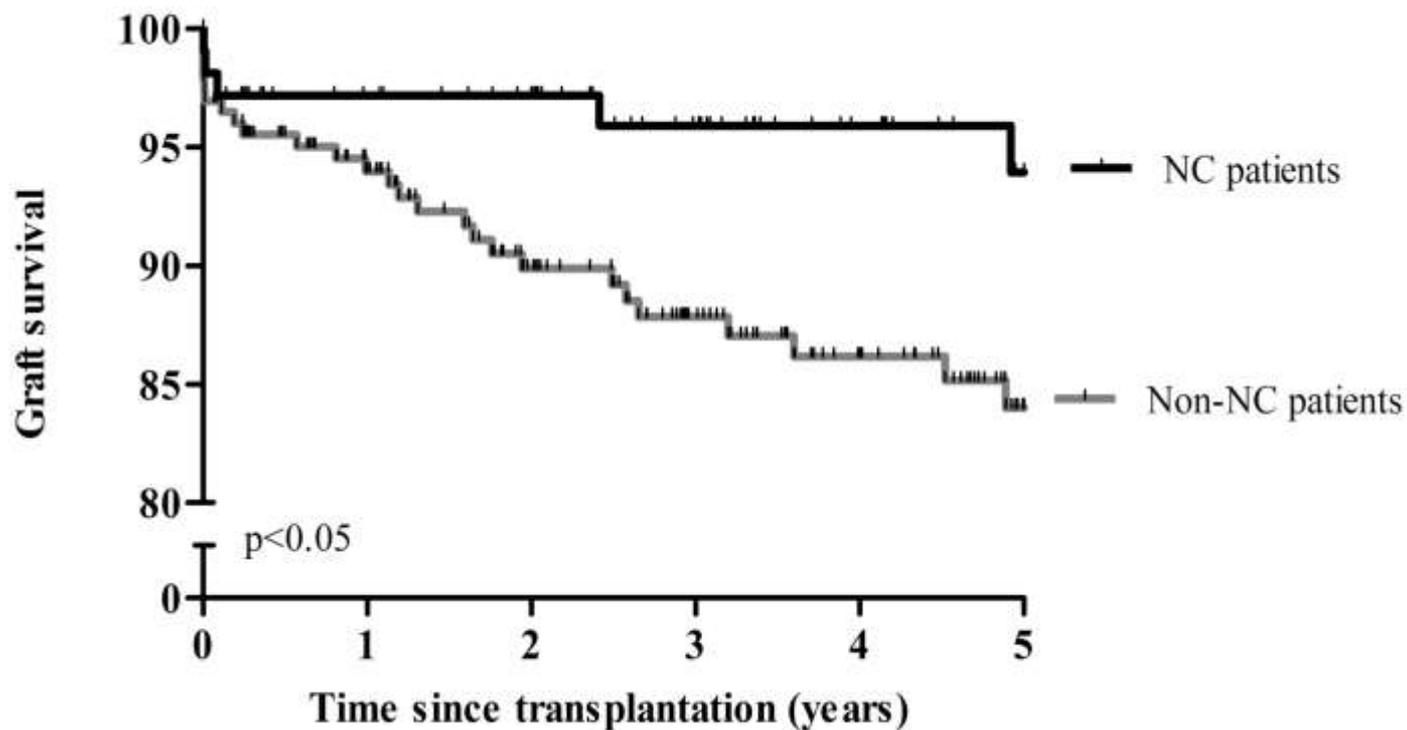
406 mo



Симптоматическая терапия цистиноза

- **Адекватная регидратация:** прием воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости
- **Коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии:** бикарбонат натрия (раствор 5%: 1 мл – 0,5 ммоль) **10-15 ммоль/кг/сут** (в три-четыре приема), **цель** - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л
- **Коррекция гипокалиемии:** препараты калия 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема)
- **Коррекция гипофосфатемии:** пероральный прием фосфата в дозе **30-60 мг/кг/сут** (по элементарному фосфору; в 4-5 приемов); в периоды интенсивного роста - **55-70 мг/кг/сут** по элементарному фосфору). **Цель** – достижение уровня фосфатов сыворотки **1,0-1,2 ммоль/л**.
- **Назначение альфакальцидола, кальцитриола:** **0,02-0,05 мкг/кг/сут**
- **Карнитин:** **20-50 мг/кг/сут**
- **L-тироксин:** < 12 лет – **5 мкг/кг/сут**
> 12 лет – **2-3 мкг/кг/сут**

Выживаемость почечного трансплантата

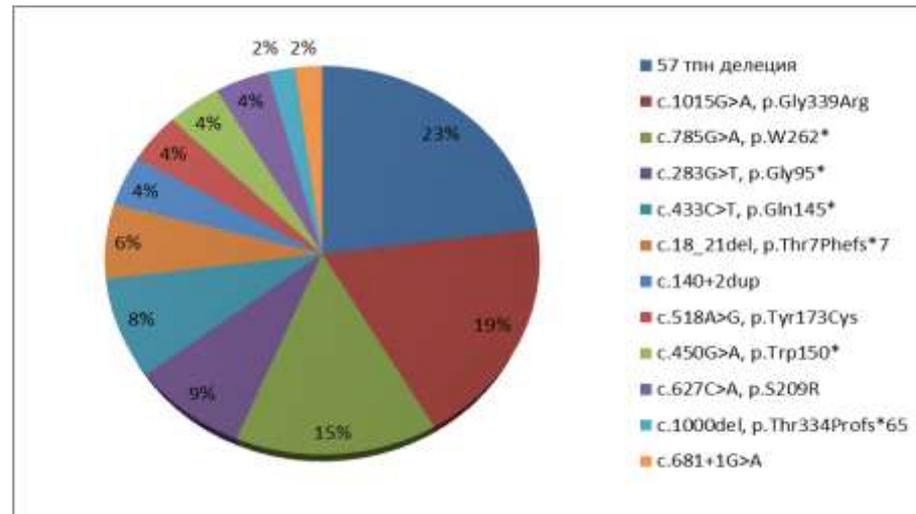




26 детей с нефропатическим цистинозом

- синдром Фанкони
- отложение кристаллов цистина в роговице (патогномоничный признак)

Мутации гена *CTNS* у 24 Российских детей с цистинозом



Выполнено три пренатальных исследования. 2:1, лидер цистиноз.

География цистиноза в РФ (24 б-ных)

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

Российские пациенты

- Из 27 пациентов с установленным диагнозом 10 перенесли трансплантацию почки

Резюме

- Ребенок с полиурией и глюкозурией и нормогликемией
 - Уточнить признаки синдрома Фанкони – гипокалиемию, ацидоз, гипофосфатемию, рахит
 - Провести офтальмологическое обследование
- При подозрении на цистиноз:
 - Неотложная коррекция ацидоза, гипокалиемии, гипофосфатемии, дегидратации
 - Направление в НМИЦЗД для окончательной диагностики
- Содействие региональных структур в обеспечении лечения цистеамином.