

УДК 616.61-008.6-053.1-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-97

Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения

В.Н. Лучанинова¹, Е.А. Москвина^{1,2}, А.Л. Шавкин², А.Ю. Зверева², М.К. Кручина²¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Представлены краткий обзор литературы, посвященный врожденному нефротическому синдрому (ВНС), и два клинических наблюдения этого заболевания. Симптомокомплекс нефротического синдрома, проявляющийся массивной протеинурией, отеками, гипопроотеинемией в первые три месяца после рождения у обоих пациентов стал ключевым в постановке диагноза. В большинстве случаев ВНС обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера. Клинические проявления (фенотип) у наблюдаемых были абсолютно одинаковы, а этиология (генотип, другие причины) – различна. Экспертный анализ медицинской документации выявил диагностические и терапевтические ошибки в ведении пациентов, которые во втором наблюдении привели к летальному исходу. На примере описанных случаев показана необходимость комплексного подхода к обследованию детей с ВНС для ранней диагностики дополнительных синдромальных вариантов патологии, определения витального и нефрологического прогнозов болезни и формирования тактики лечения (персонализированного объема терапии).

Ключевые слова: врожденный нефротический синдром, фенотип, генотип, диагностика, лечение

Поступила в редакцию 20.03.2019 г. Принята к печати 19.08.2019 г.

Для цитирования: Лучанинова В.Н., Москвина Е.А., Шавкин А.Л., Зверева А.Ю., Кручина М.К. Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:95–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-97

Для корреспонденции: Лучанинова Валентина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), ORCID: 0000-0003-1910-6510; e-mail: lvaln@mail.ru

Congenital nephrotic syndrome: Difficulties of diagnostics and treatment

V.N. Luchaninova¹, E.A. Moskvina^{1,2}, A.L. Shavkin², A.Yu. Zvereva², M.K. Kruchina²¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Children's City Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia

Summary: The brief literature summary covering the congenital nephrotic syndrome (CNS) and two clinical observations of this disease are represented. Symptom complex of nephrotic syndrome manifested by a massive proteinuria, edemas, hypoproteinemia during the first three months after childbirth was the essential in establishing a diagnosis in both patients. In most cases CNS is caused by genetically-mediated defects of the glomerular filtration barrier components. In patients, clinical manifestations (phenotype) were absolutely similar, and etiology (genotype, other reasons) was different. The expert analysis of medical documentation detected diagnostic and therapeutic errors in patient management which in the second observations have led to the death. Based on the described cases, it is shown the necessity of complex approach to examining children with CNS to early diagnose supplemental syndrome variations of pathology, to determine vital and nephrologic prognosis for the disease and to develop therapy management (personalized therapy).

Keywords: congenital nephrotic syndrome, phenotype, genotype, diagnostics, treatment

Received: 20 March 2019; Accepted: 19 August 2019

For citation: Luchaninova VN, Moskvina EA, Shavkin AL, Zvereva AY, Kruchina MK. Congenital nephrotic syndrome: Difficulties of diagnosis and treatment. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:95–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-94

Corresponding author: Valentina N. Luchaninova, MD, PhD, professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, NWSMU (41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-1910-6510; e-mail: lvaln@mail.ru

Врожденный нефротический синдром (ВНС) – редкое заболевание почек, характеризующееся массивной протеинурией, отеками (до анасарки), гипопроотеинемией. Дети с ВНС рождаются преждевременно, с низкой массой тела и увеличенной плацентой. Симптомы болезни возникают сразу или в первые три месяца после рождения. В большинстве случаев ВНС обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера (нефрина, подоцина, β_2 -ламинина и др.) [1]. Молекулярно-генетическое исследование считается золотым стандартом для генотипирования ВНС.

Из генетических форм ВНС наиболее изучен врожденный нефротический синдром финского типа (мутация гена *NPHS1*). В настоящее время описано более 180 мутаций этого гена, они встречаются у 98 % больных финских детей и у 39–80 % детей других национальностей. ВНС может быть также частью какого-либо синдрома или проявлением перинатальной инфекции, включая сифилис, токсоплазмоз и цитомегаловирусную инфекцию [2].

Течение ВНС фатальное, так как у большинства детей в течение двух-трех лет развивается конечная стадия хронической почечной недостаточности. При

этом наблюдаются тромбоэмболические осложнения [3], развиваются анемия и гипертония [4]. Кроме того, младенцы с ВНС предрасположены к бактериальным поражениям. На фоне острых респираторных и кишечных инфекций у них часто развивается острая почечная недостаточность [5].

Первоначальное стандартное лечение ВНС – консервативное. Оно заключается в гиперкалорийной и низкосолевой диете, ежедневных или чередующихся инфузиях альбумина, коррекции минеральных нарушений и гипотиреоза, профилактике инфекций и тромботических осложнений. ВНС резистентен к гормональной терапии. Большинство пациентов нуждаются в двусторонней нефрэктомии для предотвращения массивной протеинурии до развития почечной недостаточности. Единственный долгосрочный спасательный ресурс лечения – трансплантация почек [6].

Литературные данные свидетельствуют о том, что особую важность приобретает своевременная диагностика болезни, так как требуется различная тактика лечения конкретных форм врожденного нефротического синдрома. Приводим собственные наблюдения, различные по этиологии, течению и исходу заболевания.

Наблюдение 1. Девочка, 2,5 месяца, поступила в стационар в тяжелом состоянии с жалобами со стороны родителей на увеличение размеров живота, плохой аппетит, уменьшение количества мочи.

Анамнез жизни: ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лейкоцитоза, кандидозного кольпита. Роды 2-е, срочные. Масса тела – 2950 г. На грудном вскармливании до одного месяца.

Анамнез болезни: с рождения родители обращали внимание на увеличенный размер живота, в связи с чем ребенок в 1,5-месячном возрасте был госпитализирован в соматическое отделение больницы. При поступлении состояние тяжелое за счет отеочного синдрома степени анасарки, гиповолемии, артериальное давление 105/65 мм рт. ст., диурез снижен до 0,3 мл/кг в час. Лабораторно – симптомокомплекс нефротического синдрома: протеинурия – 7,05 г/л, гипопроteinемия – 29,8 г/л, гиперфибриногенемия – 11,8 г/л без нарушения функций почек (креатинин – 0,018 ммоль/л). Назначен преднизолон 3 мг/кг в сутки, парентерально. Выявлены анемия (гемоглобин – 72 г/л), активная цитомегаловирусная инфекция. С предположительным диагнозом «ВНС, цитомегаловирусная инфекция» девочка переведена в специализированное нефрологическое отделение.

При поступлении масса тела 4800 г, анасарка, артериальная гипертензия до 105/60 мм рт. ст., снижение диуреза до 0,3 мл/кг в час. В анализах мочи – протеинурия (до 15 г/л), микрогематурия (12–14 эритроцитов в поле зрения). В биохимическом анализе крови – стабильная гипопроteinемия (33–38 г/л), гипоальбуминемия (15 г/л). Ультразвуковое исследование: асцит, гепатоспленомегалия, увеличение размеров и диффузные изменения паренхимы почек (правая – 62×37×16 мм, левая – 36×37×16 мм). Назначена соответствующая терапия. В связи с известной в нефрологической практике гормонорезистентностью ВНС начато снижение дозы преднизолона.

Проведена открытая биопсия левой почки. Заключение: клинические данные, стероидорезистентность, световая гистологическая картина и ультраструктурное отсутствие межклеточной «щелевой диафрагмы» подоцитов свидетельствуют в пользу ВНС I типа (*NPHS1*). Молекулярно-генетическое исследование по Сенгеру: в экзоне 6 и интроне 9 *NPHS1* обнаружены два описанных ранее патогенных варианта *c.614_621delCACCCCGGinsTT* и *c.1170+7C>T*, соответственно, в гетерозиготном состоянии. Такое же исследование проведено в отношении гена *NPHS2*, патологических вариантов не обнаружено.

Диагноз: «Основное заболевание. Врожденный нефротический синдром с гематурией и артериальной гипертензией, I тип (мутации гена *NPHS1*), недостаточность функции почек – 0 ст. Сопутствующие заболевания. Хроническая цитомегаловирусная инфекция. Вторичный компенсированный гипотиреоз».

За время наблюдения в отделении и в дальнейшем амбулаторно до 11-месячного возраста ребенок неоднократно перенес интеркуррентные заболевания: острую респираторную вирусную инфекцию, дважды – гнойный отит (парацентез), острый бронхит. Медикаментозное лечение – патогенетическое и симптоматическое без преднизолона.

В возрасте 11 месяцев больная поступила экстренно с жалобами со стороны родителей на увеличение отеков, снижение диуреза. Ухудшение развилось после перенесенной инфекции. При осмотре состояние тяжелое, отеочный синдром: отеочность лица, передней брюшной стенки, пастозность нижних конечностей. На фоне инфузий альбумина диурез снижен (0,8 мл/кг/час). В связи с неэффективностью заместительного лечения альбумином, нарастанием отеочного синдрома и с учетом международной практики ведения ВНС дальнейшая тактика лечения заключалась в одномоментной билатеральной нефрэктомии по жизненным показаниям с имплантацией перитонеального катетера для автоматического перитонеального диализа. Такая операция была проведена.

В настоящее время пациентка (возраст 2,5 года) находится на амбулаторном режиме автоматического перитонеального диализа, без гипотензивных препаратов (артериальное давление – 90/60 мм рт. ст.). Показатели крови: общий белок – 48 г/л, альбумин – 35,8 г/л, креатинин – 0,458 ммоль/л. Осуществляется подготовка к трансплантации почки (обследование потенциальных родственных доноров, вакцинация).

Наблюдение 2. Мальчик в 6-месячном возрасте переведен в нефрологическое отделение в крайне тяжелом состоянии, обусловленном сепсисом, симптомокомплексом нефротического синдрома, развитием синдрома полиорганной недостаточности.

Анамнез жизни: ребенок от пятой беременности. Настоящая беременность протекала на фоне мочекаменной болезни, уреаплазмоза, хронической фетоплацентарной недостаточности с гипотрофией плода. Роды на 35-й неделе. Масса тела – 2060 г.

Анамнез болезни: на 4-й день жизни диагностированы симптомы нефротического синдрома: отеки, гипопроteinемия (28 г/л), протеинурия (до 10 г/л). Предположительный диагноз – ВНС. С седьмого дня жизни назначен преднизолон – 2 мг/кг в сутки. При обследовании выявлена активная цитомегаловирусная инфекция. В это же время проведен молекулярно-генетический анализ: исключен нефротический синдром, связанный с генами *NPHS1* и *NPHS2*. Поставлен диагноз: «Основное заболевание. ВНС, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией, с гематурией, лейкоцитурией, артериальной гипертензией. Осложнения. Генерализованная микст-инфекция (вирусная и бактериальная). Сепсис.

Сопутствующие заболевания. Активная цитомегаловирусная инфекция».

Проводилось патогенетическое и симптоматическое лечение, в том числе преднизолоном (5–7 мг/кг в сутки внутривенно). Несмотря на повторные курсы противовирусной терапии сохранялись признаки персистирующей цитомегаловирусной инфекции. С момента поступления в специализированное отделение (в возрасте 6 месяцев) начато постепенное снижение дозы преднизолона.

В возрасте 7 месяцев 10 дней возникло резкое ухудшение состояния, асистолия, гипотония. Сердечно-легочная реанимация без эффекта. Летальный исход.

При посмертном исследовании выявлены множественные врожденные пороки развития: простая дисплазия почек, гипоплазия и дисплазия тимуса, гипоплазия и дисплазия лимфоидного аппарата селезенки, лимфатических узлов и кишечника. Диагностирована генерализованная цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением легких, околоушных слюнных желез, почек. Электронная микроскопия ткани почки не проводилась.

Закключение

Представленные наблюдения подтверждают, что ядро клинической картины ВНС формируется совокупностью клинических признаков: массивная протеинурия, отеки и гипопропротеинемия, возникающие сразу или в первые три месяца после рождения. Этот симптомокомплекс имелся у обоих пациентов и стал ключевым в постановке диагноза. В первом случае была подтверждена генетическая основа болезни, и лечение проводилось в соответствии с международными рекомендациями по ВНС. Во втором наблюдении не был подтвержден «желаемый» генетический дефект, но не исключены другие известные генетические формы ВНС: *WT1*, *LAMB2* (Laminin- β_2), *PLCE1* (*NPHS3*), что объясняет дальнейшие ошибки, допущенные в лечении. Из-за противопоказаний (сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, некорректируемая артериальная гипертензия) во втором наблюдении не была выполнена и нефробиопсия, которая могла бы своевременно выявить

дисплазию почек, что, наряду с генетической мутацией, также считается абсолютным противопоказанием к назначению глюкокортикоидов. Пациент получал длительно и непрерывно преднизолон в высоких дозах, что усугубило течение цитомегаловирусной инфекции и сепсиса. В обоих клинических наблюдениях была лабораторно доказанная генерализованная цитомегаловирусная инфекция, но во втором ее лечение оказалось неэффективным из-за врожденной гипоплазии иммунных органов.

Таким образом, прогноз ВНС может быть столь же различен, как и лежащая в его основе патология. Клинические проявления (фенотип) могут быть абсолютно одинаковы, а этиология (генотип, другие причины) – различна. Лечить таких больных довольно трудно, важен индивидуальный подход в рамках международных рекомендаций, а также контроль эффективности и безопасности терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Yu, Tashiro M, Kakegawa S, Watanabe T, et al. Congenital nephrotic syndrome with a novel *NPHS1* mutation. *Pediatrics International*. 2016;58:1211–42.
2. Keith KK, Lau KK, Chan HH, Massicotte P, Chan AK. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Current Pediatric Reviews*. 2014;10:169–76.
3. Wang J-J, Mao J-H. The etiology of congenital nephrotic syndrome: Current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016;12(2):149–58.
4. Niel O, Thouret M-C, Bérard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. *Blood*. 2011;117:6054–5.
5. Tudorache E, Hogan J, Dourthe M-E, Quinet B, Grimpel E, Sellier-Leclerc A-L, Ulinsk T. Congenital nephrotic syndrome with acute renal failure: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:47.
6. Sánchez M, Enríquez R, Sirvent AE, Heredia L., Millán I, Amorós F. Novel *NPHS1* gene mutation in an Iranian patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Nefrologia*. 2013;33(5):747–9.