

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ НЕФРОНОФТІЗА ФАНКОНІ У ПАЦІЄНТА З УРЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ, ЯКОМУ ПРОВЕДЕНА СПОРІДНЕНА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ НИРКИ

В. М. Лісовий^{1,2}, Н. М. Андон'єва^{1,2}, М. М. Поляков^{1,2}

¹ Харківський національний медичний університет

² Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

Вступ. Ювенільний нефронофтїз Фанконі є групою захворювань з порушенням концентраційної здатності нирки та схожими клінічними проявами, але різними генетичними порушеннями, що веде до розвитку хронічної ниркової недостатності [1, 2, 3].

Ювенільний нефронофтїз пов'язаний з порушеною будовою медулярної частини нирки у вигляді її кістозного переродження (медулярна кістозна хвороба) [4, 5]. Захворювання має спадковий характер та передається від батьків до дитини за аутосомно-рецесивним типом. Описані спорадичні випадки [6, 7, 8].

Як показує назва, ураження нефрона носить генералізований характер. На думку Фанконі, сутність захворювання зводиться до передчасного зношування нефрону [9]. Припускають, що первинним є генетично обумовлений дефект у ферментативних системах дистальних канальців, що веде до дегенерації їх епітелію та фіброзу інтерстиція. Далі процес поширюється на весь нефрон. Морфологічні зміни в дистальних канальцях більш виражені, ніж у проксимальних. Зміни в клубочках є вторинними. У субкапсулярній частині спостерігається розширення клубочків, а також кісти діаметром 2–8 мм у ділянці збірних трубочок, у петлі Генле та у дистальних канальцях, які мають вторинне походження й супроводжуються потовщенням базальної мембрани та дегенерацією епітелію [10]. Характерна відсутність відкладення імунних комплексів у гломерулярному апараті.

Хвороба проявляється в дитячому віці. Встановлення клінічного діагнозу ґрунтується на трьох симптоматичних ознаках: ізостенурія та осмотичне вирівнювання (осмолярність плазми стає рівною осмолярності сечі), прогресуюча поліурія, полідипсія [10, 11]. Артеріальний тиск тривало залишається нормальним. Виявляють невелику протеїнурію, рідше мікрогематурію. Для підтвердження діагнозу потрібно провести ультразвукове обстеження нирок, при якому вияв-

ляється витончення коркового шару та збільшення мозкового за рахунок розвитку кіст.

По мірі прогресування хвороби підвищується рівень креатиніну та сечовини в крові, може знижуватися швидкість клубочкової фільтрації. Однак при імунному аналізі не визначається світіння комплексів імуноглобулінів на базальних мембранах клубочків, що виключає аутоімунну природу хвороби. При прогресуванні захворювання розвиваються остеодинтрофія та інші ознаки вторинного гіперпаратиреоза.

Прогноз при нефронофтїзі Фанконі невтішний, розвиток хронічної ниркової недостатності неминучий. Без застосування програмної діалізної терапії та пересадки нирки середня тривалість життя хворих з такою патологією становить 16–20 років [12].

У зв'язку з рідкісністю захворювання описів його випадків у науковій літературі досить небагато. Наводимо власне спостереження нефронофтїза Фанконі.

Клінічне спостереження. Хворий І., 14 років, переведений до відділення трансплантації нирки Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В. І. Шаповала з нефрологічного відділення міської дитячої клінічної лікарні № 16 з діагнозом: аномалія розвитку нирок: дисплазія нирок, хронічна ниркова недостатність IV ст. для вирішення питання щодо можливості проведення ниркозамісної терапії методом трансплантації нирки.

Скарги на млявість, сонливість, швидку стомлюваність, болі в колінних і гомілковостопних суглобах, через біль у суглобах – накульгує при ходьбі, сухість шкіри, блідість шкірних покривів, зниження концентрації уваги, труднощі в освоєнні шкільної програми (погано встигає, не хоче вчитися), зниження гостроти зору – міопія слабого ступеня. З раннього дитинства – поганий апетит.

Анамнез захворювання: мама вважає дитину хворою із січня 2016 року, коли виник

біль у суглобах, з'явилися синці на ногах, став швидко утомлюватися. Вищеописані скарги зв'язали з тим, що дитина займалася танцями і до квітня 2016 року до лікарів не зверталися.

У квітні 2016 року у зв'язку з арталгіями госпіталізований до дитячого травматологічного відділення, де при рентгенографії виявили прояви остеохондропатії та запідозрили хворобу Шлятера та хворобу Шинца. При обстеженні виявили зниження тромбоцитів до $112 \cdot 10^9$ /л та гемоглобіну до 67 г/л, у сечі білок 0,27 г/л. Дитина була направлена до гематологічного відділення МДКЛ № 16 з підозрою на лейкоз. У відділенні виявлене підвищення рівня креатиніну до 500 мкг/л, і дитина була переведена до нефрологічного відділення, де при подальшому обстеженні виявлено: рівень гемоглобіну 87–112 г/л, креатиніну 467–620 мкмоль/л, паратгормону – 1170 пг/мл. Хворий консультований ендокринологом, діагностовано дифузійний зоб I ст., вторинний гіперпаратиреоз.

Анамнез життя: єдина дитина в родині. Народився від I вагітності, що протікала з явищами нефропатії в другій половині вагітності (набряки, підвищення артеріального тиску). Пологи в терміні 39 тижнів, фізіологічні. Вага при народженні 4000,0 г, зріст 54 см, за шкалою Апгар 9 балів. Зпологового будинку виписаний на 8-му добу. Період новонародженості протікав гладко. До 6 місяців був тремор рук, перебував під наглядом невропатолога. До 4 років був на обліку в кардіолога у зв'язку з відкритим овальним вікном. Етапи психомоторного розвитку відповідно до віку. Навчається погано, не проявляє інтересу до навчання.

Об'єктивний статус. Стан середньої важкості, свідомість ясна, активний. Вага 36 кг, ріст 149 см, сухість, блідість, жовтушність шкіри, легкий гіпертрихоз в області спини, широке обличчя, легкий екзофтальм, прирослі мочки вушних раковин, спинка носа ввігнута, короткий фільтр, діастема, коротка шия, гіпертелоризм сосків, холодні кисті, мармуровість шкіри долонь, гепатомегалія (печінка+4). Діурез до 2 л на добу.

Клініко-генеалогічний аналіз виявив обтяженість родоходу патологією нефроурінарної системи: у бабусі по материнській лінії – ангіоміолопама нирки, у прадіда по батьківській лінії – зрощена нирка.

Результати проведених досліджень:

– біохімічний аналіз крові: підвищені показники АСТ – 35,25 Од/л (норма 0–28). АЛТ – 50,39 Од/л (норма 0–27), тригліцеридів – 2,89 ммоль/л (норма 0,36–1,41). сечової кислоти – 6,72 Од/л (норма 2,83–5,95), магнію –

1,51 ммоль/л (норма 0,7–0,99), креатиніну – 597,67 мкмоль/л (норма 44–88), ЛДГ – 343,42 Од/л (норма 0–290), амілази – 120,4 Од/л (норма 0–90); показники заліза, загального холестерину, глюкози, сечовини, креатинкінази, загального білірубину, загального білка в межах референтних значень;

– лактат: 1,26 ммоль/л (норма);

– гомоцистеїн: 9,34 мкмоль/л (норма до 5);

– мікроелементи: знижені показники вмісту кальцію – 1,78 ммоль/л (норма 2,15–2,51), іонізованого кальцію – 1,01 ммоль/л (норма 1,05–1,3), магнію – 0,5 ммоль/л (норма 0,58–0,96), цинку – 8,17 мкмоль/л (норма 10,7–17,5), міді – 10,3 мкмоль/л (норма 11–22); концентрація заліза, фосфора, натрію, калію, хлоридів, лужної фосфатази – в межах норми;

– аміак: 34,36 мкмоль/л (норма 11–32);

– фолієва кислота (вітамін B₉): 67,34 ммоль/л (норма);

– ціанокобаламін (вітамін B₁₂): 0,2 нмоль/л (норма);

– піридоксин (вітамін B₆): 11,36 ммоль/л (норма 14,6–54,3);

– коагулограма: протромбіновий час – 19 хв. (норма 13–17), протромбіновий індекс – 102,63% (норма), тромбіновий час – 23 (норма 15–18), активований частковий тромбопластиновий час – 21 (норма 30–40), фібрин плазми – 2,22 г/л (норма), МНО – 0,97 (норма);

– піруват (піровиноградна кислота): 88,14 мкмоль/л (норма);

– УЗД внутрішніх органів: гепатомегалія, дифузно-реактивні зміни раренсас, панкреатопатія;

– УЗД нирок: нефромегалія. Не можна виключити полікістоз нирок інфантильного типу. Диференціювати з нефронофтїзом Фанконі, кістозною дисплазією нирок.

Після проведення консиліуму в складі нефрологів і трансплантологів була підтверджена наявність уремичного синдрому, але при цьому звертала увагу наявність дизрафічного статусу, тому була запропонована консультація в Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі.

На підставі скарг, анамнезу, динаміки розвитку захворювання, особливостей фенотипу, даних клініко-генеалогічного аналізу, соматичного статусу, додаткових методів дослідження виставлений діагноз: хронічна хвороба нирок V ст., гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність IV ст.; гіпергомоцистеїнемія; мітохондріальна дисфункція. Не можна виключити нефронофтїз Фанконі. Виявлені метаболічні пору-

шення розцінені як неспецифічні та такі, що відповідають ступеню хронічної ниркової недостатності.

Для верифікації діагнозу проведено морфогістологічне дослідження біоптату нирки, яке показало кістозне розширення збірних трубочок та каналців, фіброз та круглоклітинну інфільтрацію строми, перигломерулярний склероз та гіаліноз клубочків.

Ретельний аналіз анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, результати проведеної нефробиопсії дав підстави діагностувати у дитини рідкісне захворювання – нефронофтіз Фанконі.

Прийнято рішення, що дитині показана замісна ниркова терапія методом трансплантації нирки. При обстеженні суміжних фахівців протипоказань до оперативного втручання і прийому імуносупресивних препаратів не виявлено. Як донор виступив дідусь дитини. Перехресна проба з потенційним донором негативна.

Проведено споріднену трансплантацію нирки на клубові судини ліворуч.

Протокол операції. Під ендотрахеальним наркозом з ШВЛ здійснений доступ до клубових судин ліворуч. Виділено зовнішню клубову вену (ЗКВ) і внутрішню клубову артерію (ВКА), остання дистально лігована й розсічена, на культю накладений судинний затискач. Алонирка оброблена в лотку, відмита розчином кустандіола в обсязі 1 л. Нирка має одну артерію (НА) діаметром 7 мм, довжиною 3 см, одну вену (НВ) діаметром 1,0 см і довжиною 3,5 см. Накладені два анастомози «кінець у бік» НВ – ЗКВ, «кінець у кінець» НА – ВКА. Анастомози герметичні, спроможні, прохідні. Алонирка включена в кро-

воток послідовно – спочатку вена, потім артерія. Нирка набула нормального тургору і кольору. Сеча почала виділятися протягом 1 хв. після перфузії. Час холодової ішемії – 20 хв., час вторинної теплової ішемії – 12 хв. Виділено дно сечового міхура, взято на тримачі, проведена неоуретероцистостомія за Starls з антирефлюксним захистом. Анастомоз герметичний, спроможний. Алонирка покладена в сформоване ложе. Накладений пошаровий шов на рани. Результат операції – трансплантат функціонує.

На третю добу після операції рівень креатиніну знизився до 87,6 мкмоль/л. Пацієнт виписаний на 7-му добу післяопераційного періоду в задовільному стані. Призначена імуносупресивна терапія. На момент виписки нормалізувалися показники видільної функції нирок, відновився добовий діурез до 1,5 л, стабілізувалися цифри артеріального тиску.

Висновки

Нефронофтіз Фанконі, так само як і інші варіанти медулярного кістоза, може бути причиною формування хронічної ниркової недостатності уже в дитячому віці. Однак концентрація уваги лікарів на патологію з боку інших органів затримує визначення функціональної спроможності нирок.

Представлене спостереження свідчить про можливість діагностики нефронофтіза Фанконі та ефективність проведення додіалізної трансплантації нирки у пацієнта дитячого віку. Співробітництво трансплантологів, нефрологів і генетиків дозволило спільними зусиллями надати високоспеціалізовану медичну допомогу і тим самим забезпечити медико-соціальну реабілітацію і якість життя дитини.

Список літератури

1. Wolf M.T. Nephronophthisis / Wolf M.T., Hildebrandt F. // *Pediatr Nephrol.* – 2011. – V. 26(2). – P. 181–194.
2. Zerres K. Classification of cystic kidneys / Zerres K. In: Watson M.L., Torres V.E. *Polycystic Kidney Disease.* – New York: Oxford University Press Inc, 1996. – P. 167–174.
3. Hildebrandt F. Juvenile nephronophthisis / Hildebrandt F. In: T.M. Barrat, E.D. Avner, W.E. Harmon (eds). *Pediatric Nephrology Baltimore.* – Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
4. Hurd T.W. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. / Hurd T.W., Hildebrandt F. // *Nephron Exp Nephrol.* – 2011. – V. 118(1). – P. 9–14.
5. Bleyer A.J., Hart T.C. Medullary cystic disease / Bleyer A.J., Hart T.C. In: Lifton R.P., Somlo S., Giebisch G.H., Seldin D.W. *Genetic diseases of the kidney.* – 2009. – P. 447–461.
6. Saunier S. Characterization of the NPHP1 locus: mutational mechanism involved in deletions in familial juvenile nephronophthisis / Saunier S., Calado J., Benassy F. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – V. 66(3). – P. 778–789.
7. Hildebrandt F. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1 / Hildebrandt F., Otto E., Rensing C. [et al.] // *Nat Genet.* – 1997. – V. 17(2). – P. 149–153.

8. Hoefele J. Pseudodominant inheritance of nephronophthisis caused by a homozygous NPHP1 deletion / Hoefele J., Nayir A., Chaki M. [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2011. – V. 26. – P. 967–971.
9. Fanconi G. Die familiäre juvenile Nephronophthise / Fanconi G., Hanhart E., von Albertini A. [et al.] // *Helvetica Paediatrica Acta.* – 1951. – V. 6(1).
10. Benzing T. Clinical spectrum and pathogenesis of nephronophthisis / Benzing T., Schermer B. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. – V. 21(3). – P. 272–278.
11. Salomon R. Nephronophthisis / Salomon R., Saunier S., Niaudet P. // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – V. 24(12). – P. 2333–2344.
12. Hamiwka L.A. Outcomes of kidney transplantation in children with nephronophthisis: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Registry / Hamiwka L.A., Midgley J.P., Wade A.W. [et al.] // *Pediatr Transplant.* – 2008. – V. 12(8). – P. 878–882.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОНОФТИЗА ФАНКОНИ У ПАЦИЕНТА С УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИМ РОДСТВЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева,
Н.Н. Поляков

Описано клиническое наблюдение ребенка с нефронофтизом Фанкони, диагностированным на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. Позднее обращение за медицинской помощью, а также полиморфизм проявлений терминальной уремии значительно затруднили и замедлили диагностику нарушения функции почек. Сотрудничество нефрологов, генетиков, трансплантологов дали возможность даже при запоздалой диагностике оказать адекватную медицинскую помощь. Родственная трансплантация почки стала методом выбора в коррекции уремического синдрома и обеспечила медико-социальную реабилитацию ребенка с нефронофтизом Фанкони.

Ключевые слова: нефронофтиз Фанкони, уремический синдром, трансплантация родственной почки.

Адреса для листування

Н.М. Андоньева
E-mail: urologycenter@ukr.net

Summary

FEATURES OF DIAGNOSTICS OF FANCONI'S NEPHRONOPHTHISIS AT THE PATIENT WITH THE UREMIC SYNDROME WHICH UNDERGONE RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION

V.M. Lisovyi, N.M. Andonievа,
M.M. Poliakov

Clinical observation of the child with Fanconi's nephronophthisis, diagnosed at end-stage kidney disease is described. The late request for a medical care, and also a polymorphism of displays of terminal uremia considerably complicated and slowed down diagnostics of dysfunction of kidneys. Cooperation of nephrologists, geneticists, transplantologists gave the chance even at overdue diagnostics to provide an adequate medical care. Related kidney transplantation became a choice method in correction of an uremic syndrome and provided medico-social rehabilitation of the child with Fanconi's nephronophthisis.

Keywords: Fanconi's nephronophthisis, uremic syndrome, related kidney transplantation