

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-037

**Мальцева В.В., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Пушков А.А., Мазанова Н.Н.,
Милованова А.М., Николаева Р.А., Цыгина Е.Н., Петрачкова М.С., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н.**

Клинико-генетическая характеристика российской когорты детей с нефропатическим цистинозом: опыт одного центра

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Резюме

Введение. Нефропатический цистиноз (НЦ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся внутрилизосомальным отложением кристаллов цистина, вызванное мутациями в гене *CTNS*. НЦ является самой частой причиной синдрома де Тони–Дебре–Фанкони у детей и имеет неблагоприятный прогноз при отсутствии продолжающейся патогенетической терапии, в первую очередь в отношении почечной функции.

Цель работы: определить особенности клинического течения НЦ, раскрыть опыт диагностики и лечения в условиях многопрофильного стационара федерального центра.

Материалы и методы. Обследовано 37 больных (19 девочек, 18 мальчиков) с НЦ за 2008–2024 гг.

Результаты. Проявления синдрома де Тони–Дебре–Фанкони были выявлены у всех больных, возраст верификации симптомов варьировал от 2 до 119 мес, медиана 7 [Q₁; Q₃ — 6; 14] мес. На момент постановки диагноза в возрасте от 8 до 294 мес, медиана 27 [19; 71] мес, у 17 (46%) детей было снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Протяжённая делеция 57 тыс. пар нуклеотидов выявлена у 17 (46%) больных. Заместительная почечная терапия инициирована 24 (65%) больным, медиана возраста 8,7 [7,7; 11,9] года. У 21 больного выполнена трансплантация почки, медиана возраста 10,2 (8,8; 13,0) года, случаев потери аллографта не было. Патогенетическая терапия цистеамином инициирована у 36 (97,3%) больных в возрасте 8–174 мес, медиана 33 [23; 82] мес, на фоне которой достигнуто уменьшение концентрации цистина в лейкоцитах крови и частоты экстраренальных осложнений. Установлены различия в скорости снижения почечной функции до хронической болезни почек 3 и 5 стадий при раннем начале приёма цистеамина битарата и последующей приверженности терапии.

Заключение. НЦ остается актуальной проблемой в педиатрии, что обусловлено крайне запоздалой диагностикой и отсутствием настороженности специалистов первичного звена. Раннее начало посиндромной и патогенетической терапии позволяет улучшить состояние и развитие больных, а также замедлить скорость снижения почечной функции и экстраренального повреждения.

Ключевые слова: дети; нефропатический цистиноз; синдром де Тони–Дебре–Фанкони; цистин; хроническая болезнь почек; ген *CTNS*

Для цитирования: Мальцева В.В., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Милованова А.М., Николаева Р.А., Цыгина Е.Н., Петрачкова М.С., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. Клинико-генетическая характеристика российской когорты детей с нефропатическим цистинозом: опыт одного центра. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(1): 4–12. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-4-12> <https://elibrary.ru/zhelau>

Для корреспонденции: **Мальцева Валентина Владимировна**, врач-нефролог нефрологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, maltseva.vv@nczd.ru

Участие авторов: Мальцева В.В., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. — концепция и дизайн исследования; Мальцева В.В., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Мазанова Н.Н., Милованова А.М., Николаева Р.А., Цыгина Е.Н., Петрачкова М.С. — сбор и обработка материала; Мальцева В.В. — написание текста и статистическая обработка; Пушков А.А., Цыгин А.Н. — научное редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.12.2024
Принята к печати 30.01.2025
Опубликована 28.02.2025

Valentina V. Maltseva, Petr V. Ananin, Tatiyana V. Vashurina, Olga I. Zrobok, Alexander A. Pushkov, Nataliya N. Mazanova, Anastasiya M. Milovanova, Rasita A. Nikolaeva, Elena N. Tsygina, Marina S. Petrachkova, Kirill V. Savostyanov, Alexey N. Tsygin

Clinical and genetic characteristics of the Russian cohort of children with nephropathic cystinosis: single center experience

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Summary

Introduction. Nephropathic cystinosis (NC) is an extremely rare hereditary disease characterized by the intralysosomal accumulation of cystine crystals caused by mutations in the *CTNS* gene. NC is the most common cause of Fanconi syndrome in children, which has a poor prognosis without continued pathogenetic therapy, mainly affecting renal function.

The aim of the work is to determine the features of the clinical course of NC, the experience of diagnosis and treatment in a multidisciplinary hospital of the federal center.

Materials and methods. The retrospective study included 37 NC patients (19 girls, 18 boys) for the period from 2008 to 2024.

Results. Manifestations of Fanconi syndrome were noted in all patients; the age of verification of symptoms ranged from 2 to 119 months, the median was 7 [6; 14] months. At the time of diagnosis at the age 8 to 294 months, median 27 [19; 71] months, in 17 (46%) children documented a decrease in eGFR < 60 ml/min/1.73 m². An extended deletion of 57 thousand pairs of nucleotides was detected in 17 (46%) patients. Renal replacement therapy was initiated in 24 (65%) patients, median age 8.7 [7.7; 11.9] years. Kidney transplantation was performed in 21 patients, median age was 10.2 years (8.8; 13.0), there were no cases of loss of allograft. Pathogenetic cysteamine therapy was initiated in 36 (97.3%) children, range 8 to 174 months, median 33 [23; 82] months, was achieved a decrease the concentration of cystine leukocytes and a decrease in the frequency of extrarenal complications. There were a significant slowdown in the rate of decrease in renal function to CKD stage 3 and stage 5 with early initiation of cysteamine bitartrate and subsequent adherence to therapy.

Conclusion. Nephropathic cystinosis is an important problem in Pediatrics due to the extremely late diagnosis and lack of alertness of primary care specialists. Early initiation of supportive and pathogenetic therapy allows improving the condition and development of patients, as well as slowdown the rate of decrease in renal function and extrarenal damage.

Keywords: children; nephropathic cystinosis; syndrome Fanconi; cystine; CKD; gene *CTNS*

For citation: Maltseva V.V., Ananin P.V., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Pushkov A.A., Mazanova N.N., Milovanova A.M., Nikolaeva R.A., Tsygina E.N., Petrachkova M.S., Savostyanov K.V., Tsygin A.N. Clinical and genetic characteristics of the Russian cohort of children with nephropathic cystinosis: single center experience. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(1): 4–12. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-4-12>
<https://elibrary.ru/zhelau>

For correspondence: Valentina V. Maltseva, MD, nephrologist of the Nephrology department of National Medical Research Center for Children's Health, maltseva.vv@nczd.ru

Contribution: Maltseva V.V., Savostyanov K.V., Tsygin A.N. — concept and design of the study; Maltseva V.V., Ananin P.V., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Mazanova N.N., Milovanova A.M., Nikolaeva R.A., Tsygina E.N., Petrachkova M.S. — data collection and processing; Maltseva V.V. — writing the text and statistical processing of the data; Pushkov A.A., Tsygin A.N. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Maltseva V.V., <https://orcid.org/0000-0002-2440-4419>
Ananin P.V., <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>
Vashurina T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>
Zrobok O.I., <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Mazanova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>
Milovanova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>
Nikolaeva R.A., <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X>
Tsygina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0336-5449>
Petrachkova M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8227-4897>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>
Tsygin A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 27, 2024

Accepted: January 30, 2025

Published: February 28, 2025

Введение

Н ефропатический цистиноз (НЦ) — редкое наследственное заболевание, которое относится к группе болезней лизосомального накопления, встречается с частотой 1 на 150 000–200 000 новорождённых в европейской популяции [1–3]. В настоящее время данные об истинной распространённости НЦ в российской популяции отсутствуют в связи с крайне

низкой осведомлённостью педиатрического сообщества и недостаточной выявляемостью болезни. НЦ ассоциирован с мутациями в гене *CTNS* с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые приводят к нарушению транспорта цистина из внутрилизосомального пространства, его накоплению и повреждению клетки. Заболевание характеризуется мультисистемностью, без применения патогенетической терапии поражаются почки, роговица, конъюнктивы, сетчатка, эндокринная

система, включая щитовидную, поджелудочную, половые железы, мышцы, лёгкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, печень, селезёнка, костный мозг, лимфатические узлы, центральная нервная система.

Первые симптомы НЦ развиваются в результате повреждения проксимальных почечных канальцев и проявляются в виде синдрома де Тони–Дебре–Фанкони в возрасте 6–12 мес жизни. В клинической картине у детей отмечаются полидипсия, полиурия, часто бывают рвота, хронический запор, уменьшаются прибавки в весе и росте, развиваются рахитические деформации. Лабораторные изменения включают протеинурию за счёт потери низкомолекулярных белков, глюкозурию, массивную аминокацидурию, гипофосфатемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гиперхлоремический метаболический ацидоз [1, 2, 4].

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони, ассоциированный с отложениями кристаллов цистина в роговице, у детей преимущественно старше 1 года жизни является достаточным для постановки диагноза. Из дополнительных методов диагностики необходимо определение концентрации цистина в лейкоцитах крови. В норме у здоровых людей концентрация цистина ниже 0,2 нмоль цистина/мг белка, у больных с НЦ — более 2,0 нмоль цистина/мг белка до начала лечения и менее 1,0 нмоль цистина/мг белка на фоне адекватной терапии цистеамина битартратом (ЦБ) [2–4]. С 2008 г. в нефрологическом отделении накоплен опыт диагностики и ведения детей с НЦ [5, 6], который ранее практически не диагностировался в России.

Цель работы: определить особенности клинического течения НЦ, опыт диагностики и лечения в условиях многопрофильного стационара федерального центра.

Материалы и методы

Обследовано 37 больных (19 мальчиков, 18 девочек) с НЦ, которые наблюдались и получили лечение или были проконсультированы на базе нефрологического отделения НМИЦ здоровья детей с января 2008 г. по ноябрь 2024 г.

Ошибочными диагнозами, с которыми больные поступали до верификации основного заболевания, были гипофосфатемический рахит, нефрогенный несахарный диабет, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Барттера. Критерии диагностики НЦ включали в себя наличие у больных с синдромом де Тони–Дебре–Фанкони кристаллов цистина в роговице и/или повышенную концентрацию цистина в лейкоцитах крови (более 1,0 нмоль цистина/мг белка). В каждом случае было получено молекулярно-генетическое подтверждение, выявлены патогенные биаллельные варианты в гене *CTNS*.

По данным опроса и медицинской документации анализировали семейный анамнез, регион проживания, клинические и лабораторные проявления дебюта болезни, возраст манифестации, фенотипические особенности, возраст постановки диагноза и трансплантации почки и/или начала диализа, летальный исход, возраст начала лечения ЦБ, дозу и длительность приёма, оценивали сопутствующую симптоматическую терапию. Учитывали антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), для оценки физического развития использовали коэффициент стандартного отклонения

(SDS) роста, веса и ИМТ, рассчитанный с помощью программы «Aukology» (данные для роста — UK Tanner Whitehouse, для веса — UK Cole).

Функцию почек оценивали с расчётом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Шварца (мл/мин/1,73 м²), уровень креатинина сыворотки определяли энзиматическим методом [7].

Проводили анализ внепочечных осложнений и возраста их диагностики на основании протокола офтальмологического осмотра переднего сегмента глаза с помощью щелевой лампы для определения наличия кристаллов цистина. Повышенный уровень тиреотропного гормона > 10 мМЕД/л в крови учитывали для диагностики гипотиреоза, уровень гликемии натощак и гликированного гемоглобина выше референтных значений — для сахарного диабета, значения систолического и/или диастолического артериального давления > 95 процентиля по полу, возрасту и росту определяли как артериальную гипертензию. Костные нарушения диагностировали по данным рентгенографии нижних конечностей, показателям костного обмена — уровню кальция, щелочной фосфатазы, фосфора и паратормона в крови.

В лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра выделенную геномную ДНК подвергали амплификации на оборудовании «ProFlex™ PCR System» («Thermo Fisher Scientific»). Продукты амплификации, заключающие в себе все кодирующие и прилегающие интронные области гена *CTNS*, секвенировали при помощи набора реактивов «BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» («Thermo Fisher Scientific») на оборудовании «ABI 3500» («Thermo Fisher Scientific»). Содержание цистина в лейкоцитах крови измеряли в той же лаборатории с помощью хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на хроматографе «Agilent Infinity 1260» («Agilent Technologies») и масс-спектрометре высокого разрешения «Bruker Maxis Impact» («Bruker») [8]. Пероральную терапию ЦБ признавали эффективной при снижении уровня цистина менее 1,5 нмоль цистина/мг белка.

Протокол и дизайн исследования были одобрены независимым локальным этическим комитетом. Родители больных детей и подростки старше 14 лет дали письменное добровольное информированное согласие на участие в работе.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics v. 26» («StatSoft Inc.»). Нормальность распределения параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для показателей с нормальным распределением рассчитывали среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для показателей с распределением, отличным от нормального, — медиану (Me) и квартили [Q_1 ; Q_3]. Категориальные показатели выражены в абсолютных значениях (%). Для сравнения количественных показателей при отклонении от нормального распределения для независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, между двумя сравниваемыми парными выборками — W-критерий Вилкоксона. Анализ выживаемости выполнен путём построения кривых Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости — с помощью лог-рангового критерия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика, молекулярно-генетическая диагностика

Возраст больных на момент верификации диагноза составил от 8 до 294 мес, медиана 27 [19; 71] мес, возраст диагностики первых симптомов заболевания варьировал от 2 до 119 мес, медиана 7 [6; 14] мес. С учётом неполноты первичного обследования ретроспективный анализ показал наличие признаков синдрома де Тони–Дебре–Фанкони у всех больных. Преобладали жалобы на выраженные рахитические изменения у 33 (89%) больных, в том числе в виде варусной или вальгусной деформации нижних конечностей (рис. 1).

При расширенном обследовании у больных, не достигших хронической болезни почек (ХБП) 5-й стадии с рСКФ > 15 мл/мин/1,73 м², регистрировались лабораторные изменения в виде глюкозурии (у 33) метаболического ацидоза (у 31), протеинурии (у 30) от следовой > 0,3 г/л до выраженной 1–3 г/л (рис. 2).

У 8 (21,6%) больных был отмечен отягощённый наследственный анамнез по заболеваниям почек. Зафиксированы ранние смерти sibсов, преимущественно от тубулопатии неясного генеза, в 2 случаях — с подтверждённым НЦ. Только в одной семье брак был признан близкородственным. У 29,7% больных отмечались классические фенотипические особенности, характерные для европейской популяции: светлый цвет волос, бледная кожа.

До начала патогенетической терапии ЦБ концентрация цистина была определена у 23 (62,2%) больных, медиана составила 3,7 (2,96; 5,77) нмоль цистина/мг белка, разброс концентраций — 1,28–8,98 нмоль цистина/мг белка. Самые низкие концентрации — 1,28 и 1,67 нмоль цистина/мг белка были получены у детей, находящихся на диализе.

По данным проведённого нами молекулярно-генетического обследования выявлены 18 различных нуклеотидных вариантов в гене *CTNS*, из них 6 (33,3%) были описаны впервые (*c.1000del*; *c.450G>A*; *c.505G>T*; *c.627C>A*; *c.785G>A*; *ex.6-13del*) [8, 9]. Гомозиготными носителями мутаций были 20 (54%) больных. Самой частой оказалась протяжённая делеция 57 т.п.н. (*ex.01-10del*), выявлена на 23 (31%) аллелях у 17 (46%)

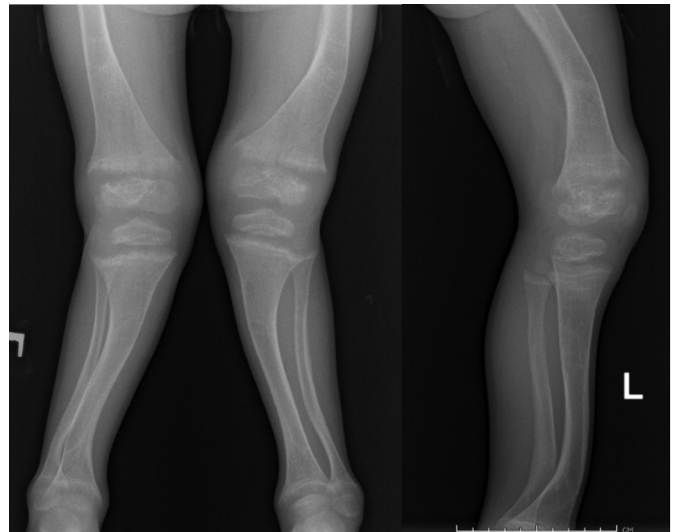


Рис. 1. Рентгенограммы нижних конечностей мальчика 6 лет с НЦ.

Слева (прямая проекция) — выраженная деформация по типу вальгусной, расширение и разрыхление зон метафизов, их блюдцеобразная деформация; справа (боковая проекция) — дугообразная деформация длинных трубчатых костей.

Fig. 1. Radiographs of the lower limbs in a 6-year boy with NC.

On the left (direct projection) — pronounced valgus deformity, metaphyseal widening and fraying, metaphyseal cupping; on the right (lateral projection) — arcuate deformation of long tubular bones.

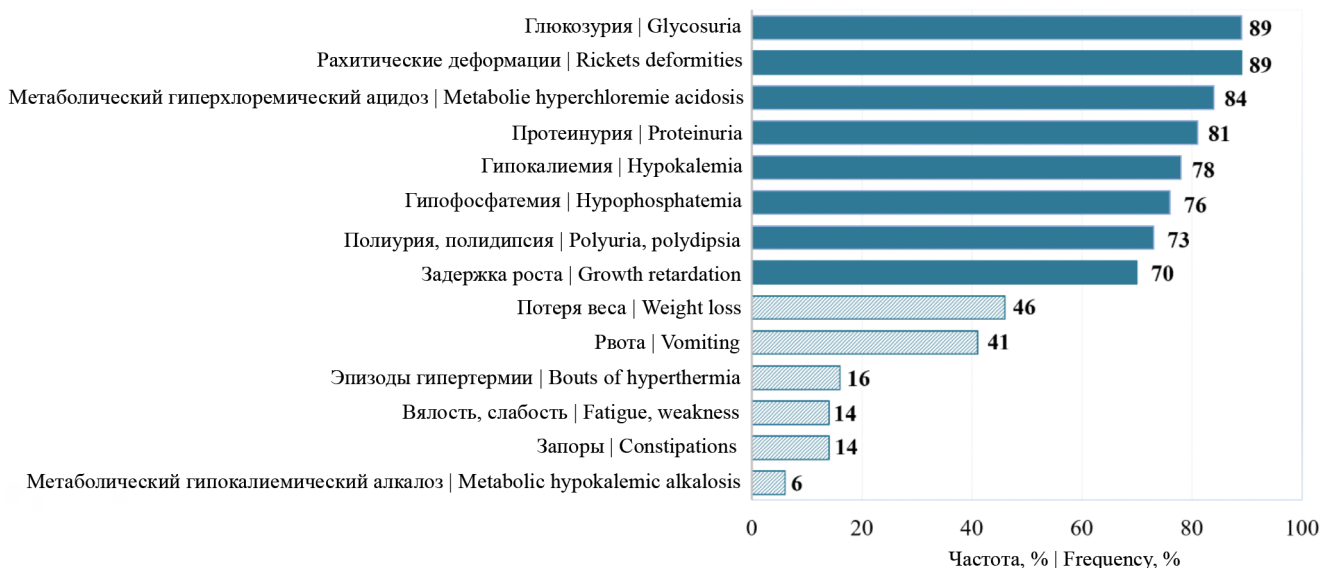


Рис. 2. Первые проявления НЦ у детей.

Столбцы со сплошной заливкой — основные признаки синдрома де Тони–Дебре–Фанкони.

Fig. 2. The first manifestations of the disease in children with NC (bars with solid fill are the main signs of Fanconi syndrome).

Таблица 1 / Table 1

Показатели физического развития детей на момент постановки диагноза, Me [Q₁; Q₃]
Indicators of physical development in children at the time of diagnosis, Me [Q₁; Q₃]

Показатель Index	Всего Total (n = 33)	Мальчики Boys (n = 16)	Девочки Girls (n = 17)
SDS роста Height SDS	-2,8 [-3,7; -2,3]	-3,3 [-4,5; -2,5]	-2,4 [-3,2; -2,1]
SDS веса Weight SDS	-3,3 [-4,5; -2,4]	-4,0 [-4,7; -1,7]	-3,2 [-4,3; -2,6]
SDS ИМТ BMI SDS	-1,0 [-1,8; 0,1]	-0,4 [-1,3; 1,2]	-1,5 [-2,1; -0,6]

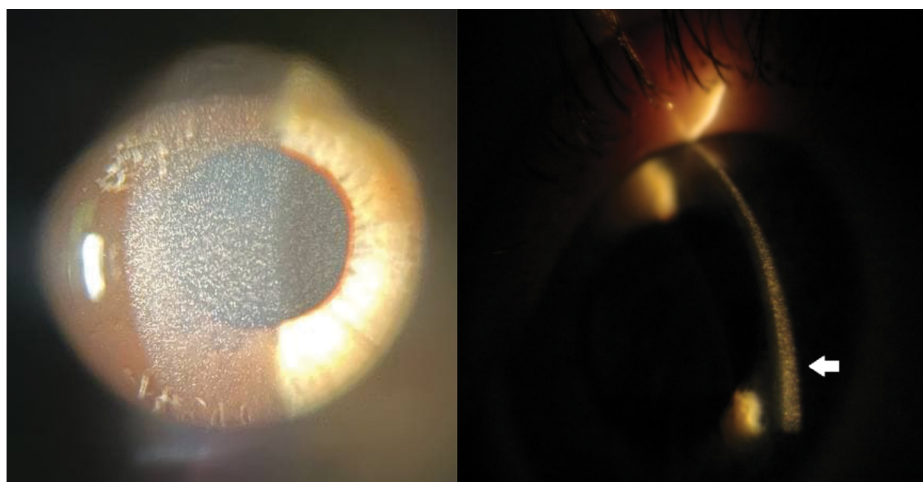


Рис. 3. Отложения кристаллов цистина в роговице при осмотре с помощью щелевой лампы.
Fig. 3. Corneal cystine deposits under slit lamp examination.

детей, в том числе у 6 (35%) — в гомозиготном состоянии. Второй по частоте была патогенная замена *c.1015G>A* (16 аллелей; 22%) у 9 больных, вариант *c.518A>G* был представлен на 9 (12%) аллелях у 5 детей. Оба варианта оказались специфичными для представителей северокавказских этносов.

При рождении детей ($n = 32$) антропометрические показатели соответствовали гестационному возрасту 37–41 нед. Средняя масса тела мальчиков ($n = 15$) составила 3397 ± 755 г, девочек ($n = 15$) — 3419 ± 369 г. Средняя длина тела мальчиков ($n = 15$) составила 52 ± 3 см, девочек ($n = 15$) — 53 ± 2 см. На момент верификации диагноза ($n = 33$) задержка роста была у 27 (81%) детей, SDS веса ниже $-2,0$ — у 27 (81%), недостаточность питания (SDS ИМТ $< -2,0$) — у 8 (24%) (табл. 1).

К моменту постановки диагноза снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было выявлено у 17 (46%) больных в возрасте 1,4–24,5 года, медиана 6,4 [3; 11,3] года, из них у 8 (47%) больных НЦ был установлен после инициации заместительной почечной терапии, медиана возраста 11,8 [8,5; 13,4] года.

Экстрауренальные осложнения

При первом целенаправленном, часто запоздалом офтальмологическом обследовании с использованием щелевой лампы кристаллы цистина в роговице (рис. 3) были обнаружены у 35 больных в возрасте 11–168 мес (Me = 26 [18; 55] мес). Только у 1 ребёнка в возрасте 21 мес жизни не было характерных изменений до начала терапии.

Гипотиреоз был выявлен у 13 (35%) детей в возрасте 5,8–15,0 лет (Mu = 7,1 [6; 8] год). Во всех случаях нару-

шение функции щитовидной железы выявлено до начала приёма ЦБ.

Сахарный диабет, потребовавший инсулинотерапии, диагностирован у 4 больных после трансплантации почки на фоне проводимой стероидной и иммуносупрессивной терапии в возрасте 9, 7, 15 и 29 лет. При этом не было доказательств о связи диабета с применением такролимуса в составе посттрансплантационной иммуносупрессии.

Артериальная гипертензия выявлена у 3 больных в возрасте 3,8, 1,9 и 1,5 года, из них у 2 детей на фоне патогенетической терапии через 31 и 6 мес от её инициации. Функция почек во всех случаях была сохранена (рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м²).

За период наблюдения по месту жительства умерли 5 больных (3 девочки, 2 мальчика) в возрасте 2,8–15,5 года. Причиной летального исхода были инфекционные и кардиореспираторные осложнения почечной недостаточности, сопровождавшиеся выраженными расстройствами водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза.

Лечение

Для коррекции водно-электролитных нарушений проводилась симптоматическая терапия, направленная на восполнение тубулярных потерь, в первую очередь, адекватный питьевой режим, компенсирующий потери жидкости. Для уменьшения объёмов водных потерь, достигающих в некоторых случаях 7 л/сут, 5 больных в возрасте 1–4 года получали индометацин в дозе 1,1–4,0 мг/кг/сут с последующей отменой при снижении функции почек (рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м²).

Таблица 2 / Table 2

Концентрация цистина в лейкоцитах крови на фоне приёма ЦБ
Cystine concentration in leucocytes against background of the treatment with cysteamine bitartrate

Концентрация цистина, нмоль цистина/мг белка Leucocyte cystine level, nmol cystine/mg of protein	Доза ЦБ Dose of cystamine bitartrate		n
	мг/кг/сут mg/kg/day	мг/м ² /сут mg/m ² /day	
< 1, $M \pm SD$ (min–max)	41 $\pm$ 8 (30–54)	1153 $\pm$ 207 (822–1538)	16
1–2	47, 47, 54	1246, 1316, 1408	3
> 2	47, 50, 53	1134, 1207, 1360	3

Таблица 3 / Table 3

Оценка физического развития больных на фоне лечения ЦБ в зависимости от возраста инициации
Assessment of physical development of patients on the treatment of cysteamine bitartrate depending on the age of initiation

Показатель Index		Возраст инициации терапии, лет Age of start of the therapy, years		p
		< 3,5 (n = 12)	> 3,5 (n = 21)	
Возраст последнего наблюдения, лет Age at the last follow up, years	$M \pm SD$	10,3 $\pm$ 5,3	11,3 $\pm$ 4,7	0,382
SDS роста Height SDS	Me [Q ₁ ; Q ₃]	–2,5 [–2,9; –1,3]	–3,0 [–4,1; –1,8]	0,203
SDS веса Weight SDS	Me [Q ₁ ; Q ₃]	–1,3 [–2,4; –1,0]	–2,3 [–4,0; –1,3]	0,144
SDS ИМТ BMI SDS	Me [Q ₁ ; Q ₃]	–0,9 [–1,6; 0,7]	–0,3 [–1,1; 0,7]	0,376

Компенсация метаболического ацидоза достигалась в условиях приёма внутрь раствора 4 или 5% гидрокарбоната натрия в дозе 0,2–15 ммоль/кг/сут, разделенной на 4–5 приёмов.

Восполнение фосфора проводили одно-/двухосновным неорганическим фосфатом в дозе 6–70 мг/кг/сут по элементарному фосфору, разделённой на 4 приёма. У 11 детей при снижении функции почек до рСКФ 33 $\pm$ 10 мл/мин/1,73 м² отмечалась нормализация уровня фосфора в крови, в связи с чем проводилась отмена терапии.

Для коррекции гипокалиемии применялся внутрь раствор 4% KCl в дозе 1–15 ммоль/кг/сут, разделённой на 4–5 приёмов. Минимальная потребность в приёме калия в дозе 0,5–1,0 ммоль/кг/сут сохранялась до начала заместительной почечной терапии у 10 больных.

У 13 больных на фоне терапии отмечалась нормализация электролитных нарушений, кислотно-основного состояния. В отношении показателей фосфорно-кальциевого обмена полной компенсации удалось достичь у 2 больных, во всех остальных случаях сохранялся пониженный уровень фосфора и повышенный уровень щелочной фосфатазы.

Из 13 больных с гиперкальциемией, выявленной по данным разовой порции мочи или суточной экскреции, только у 4 было отмечено развитие нефрокальциноза 1–2 стадии в возрасте 2,8–9,0 лет на фоне терапии активными метаболитами витамина D, что потребовало редукции дозы и назначения калия цитрата в дозе 0,5–1,0 ммоль/кг/сут по цитрату.

У 4 больных в связи с выраженной деформацией нижних конечностей проведено оперативное лечение в виде гемиепифизиодеза в возрасте 6–7 лет. У всех больных подросткового возраста сохранялась умеренная деформация нижних конечностей.

Патогенетическую терапию ЦБ начали получать 36 (97,3%) детей в возрасте 8–174 мес (Me = 33 [23; 82] мес). Все они также применяли топические препараты меркаптомина для нанесения на роговицу. В 2 случаях длительное отсутствие лечения было обусловлено отказом родителей от терапии. У 1 больного приём препарата был начат в возрасте после 30 лет.

На фоне приёма ЦБ (n = 16) было достигнуто значимое (p < 0,001) снижение концентрации цистина (0,83 [0,67; 0,95] нмоль цистина/мг белка) по сравнению с исходной до начала терапии (4,04 [3,32; 6,20]). У 6 детей сохранялась повышенная концентрация цистина более 1 нмоль цистина/мг белка, несмотря на приём препарата в терапевтической дозе (табл. 2).

За время наблюдения 33 больных у 22 (67%) детей сохранялась задержка роста, у 17 (52%) — дефицит веса. При начале терапии ЦБ детей старше 3,5 года нам не удалось показать её влияния на массо-ростовые показатели больных (табл. 3).

Терапия рекомбинантным гормоном роста применялась у 4 больных мужского пола. К 17–18 годам (n = 7) на фоне приёма ЦБ рост составил у девочек 150, 151,5, 164 см, у мальчиков — 156,5, 162, 164, 167 см. В отсутствие терапии во взрослом периоде у 1 больного рост был 132 см.

Одному ребёнку для поддержки нутритивного статуса, коррекции водно-электролитных нарушений была установлена низкопрофильная гастростома в возрасте 3 лет, длительность стояния составила 7 лет до момента трансплантации почки.

Почечная функция

За время наблюдения прогрессирование до ХБП 5-й стадии с последующей заместительной почечной терапией отмечено у 24 (65%) больных, медиана воз-

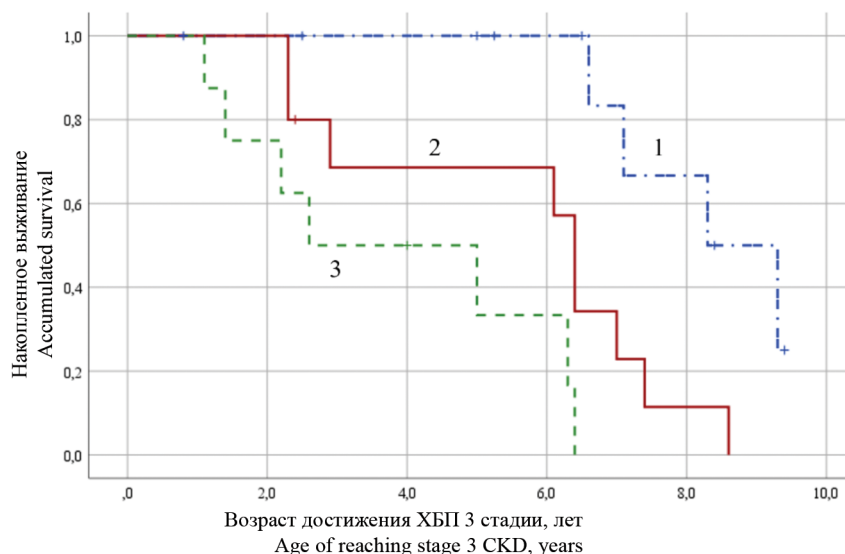


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера, отражающие время прогрессирования до ХБП 3 стадии в зависимости от возраста инициации терапии ЦБ и приверженности ней ($n = 29$).

Возраст начала терапии: 1 — до 2,5 лет непрерывно; 2 — до 3,5 лет и/или с перерывами; 3 — после 3,5 лет и нелеченные.

Fig. 4. Kaplan–Meier curve showing the time of progression to CKD stage 3 depending on the age of initiation of cysteamine bitartrate and adherence to therapy ($n = 29$).

Age of start treatment: 1 — before 2.5 years continuously; 2 — before 3.5 years and/or with breaks; 3 — after 3.5 years and without treatment.

раста наступления — 8,7 [7,7; 11,9] года. У 21 больного (11 мальчиков, 10 девочек) выполнена трансплантация почки в возрасте 6,5–15,4 года (Me = 10,2 [8,8; 13] года). Из них 13 (62%) почек были от родственного донора. На момент написания статьи по данным катамнестического наблюдения функционирующий трансплантат был у всех больных (Me = 75 мес), у одного — более 20 лет.

У 8 (33%) больных после снижения рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² методом выбора эфферентной терапии был диализ (перитонеальный и/или гемодиализ) продолжительностью 1,5–6,0 лет. Из них 7 больным в дальнейшем была выполнена трансплантация почки. У остальных детей трансплантация была опережающей. Отмечено значимое замедление скорости снижения функции почек до ХБП 3 стадии при раннем начале и последующем непрерывном приёме больными ЦБ (логарифмический ранговый тест; $p < 0,001$) (рис. 4).

При сравнении почечной выживаемости в отношении достижения ХБП 5 стадии более медленные темпы прогрессирования наблюдались у больных с относительно ранним возрастом инициации и хорошей приверженностью к терапии (логарифмический ранговый тест; $p = 0,003$) (рис. 5).

Обсуждение

НЦ — это ультраредкое заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом, который обусловлен мультисистемным поражением с преобладанием почечного. В связи со сниженной настороженностью педиатрического сообщества дети с первыми симптомами заболевания в виде синдрома де Тони–Дебре–Фанкони остаются необследованными. Изменения при НЦ развиваются постепенно, преимущественно после 6 мес отмечаются потеря веса, задержка физического развития, полиурия, полидипсия, эпизоды тяжёлой дегидратации, слабость,

упорные рвоты или запоры, а также рахит, резистентный к терапии витамином D [1, 2, 4]. В большинстве случаев у наших больных эти симптомы были отмечены в первые 12 мес жизни, однако дальнейшего расширенного обследования практически не проводилось. Лабораторные изменения в виде глюкозурии, низкомолекулярной протеинурии, гипокалиемии, гипофосфатемии, лёгкой гипонатриемии, гипокальциемии, метаболического ацидоза указывают на генерализованную дисфункцию проксимальных почечных канальцев, для поиска причин которой больной ребёнок должен быть направлен к квалифицированному нефрологу. Не осуществлялся должным образом офтальмологический осмотр с обязательным применением щелевой лампы у детей старше 12–15 мес и даже при выраженных жалобах на светобоязнь, что отсрочивало постановку диагноза НЦ, т. к. кристаллы цистина в роговице являются одним из диагностических критериев у ребёнка с синдромом де Тони–Дебре–Фанкони [3].

Терапия ЦБ не способствует обратному развитию синдрома де Тони–Дебре–Фанкони, но замедляет последующее прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности. Полученные нами данные о скорости снижения функции почек при ранней и поздней инициации терапии соотносятся с мировыми данными [10–15]. Вероятно, тяжёлые эпизоды дегидратации могли значительно ухудшить прогноз, помимо этого отмечена некомплаентность в приёме терапии, подтверждённая результатами высокой концентрации цистина на фоне адекватных доз ЦБ. Отсутствие приверженности терапии в некоторых случаях обусловлено нежелательными эффектами самой терапии в виде диспепсических нарушений, неприятного сернистого запаха от кожи и при дыхании [2, 13]. Другие причины длительных перерывов в приёме ЦБ связаны с задержками в поставке

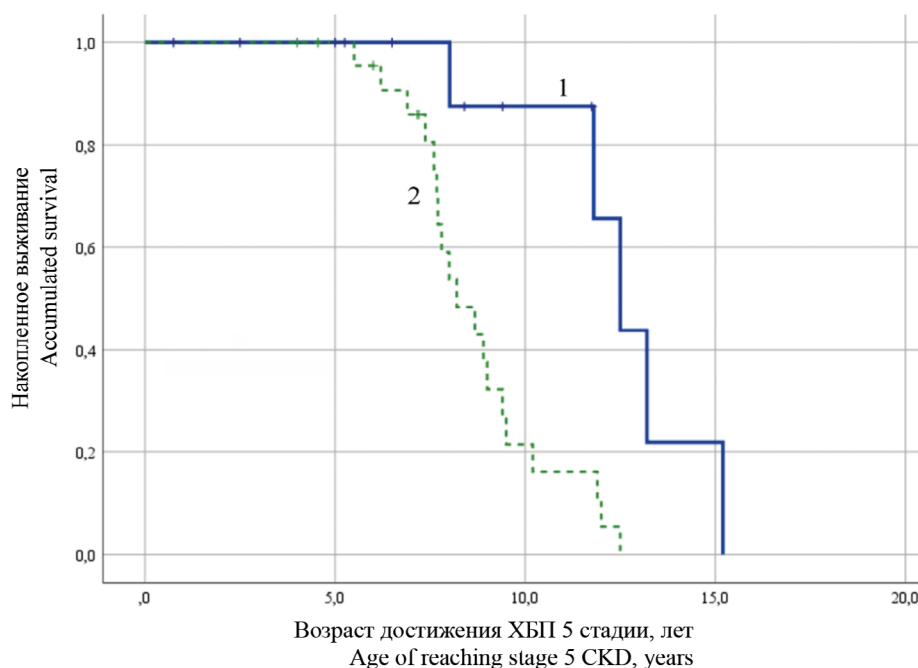


Рис. 5. Кривые почечной выживаемости, отражающие время прогрессирования до ХБП 5 стадии в зависимости от возраста инициации терапии ЦБ и приверженности ней ($n = 37$).

Возраст начала терапии: 1 — до 3,5 лет непрерывно; 2 — до 3,5 лет с перерывами и нелеченные.

Fig. 5. Renal survival curve showing the time of progression to CKD stage 5 depending on the age of initiation of cysteamine bitartrate and adherence to therapy ($n = 37$).

Age of start treatment: 1 — before 3.5 years continuously; 2 — before 3.5 years with breaks and without treatment.

препарата, т. к. ЦБ и глазные капли меркаптами не зарегистрированы на территории России.

Нужно отметить, что у части больных НЦ не проводилась оценка функции почек или обращали внимание только на значения креатинина в сыворотке крови без расчёта СКФ при наличии синдрома де Тони–Дебре–Фанкони или экстраренальных осложнений.

Высокая частота гомозиготных носителей в нашей группе детей преобладала у представителей Северного Кавказа, что может свидетельствовать о кровнородственных браках в замкнутых сообществах. Учитывая выявленные специфичные варианты для некоторых народностей, возможно, целесообразно обследование в горячих точках гена в качестве скрининга.

Трансплантация почки у этой группы больных оказалась перспективной, в настоящее время не зарегистрированы случаи возврата заболевания в аллогraft [17].

Согласно полученным в нашей когорте данным на фоне продолжающейся патогенетической терапии у многих сохраняется задержка физического развития, в том числе при начале лечения до 2,5 года, это объясняется многими факторами: электролитными нарушениями, питанием, костно-минеральным обменом, длительным периодом пребывания в стадии хронической почечной недостаточности перед трансплантацией, а в периоде после трансплантации в первое время высокодозная стероидная терапия способствует замедлению темпов естественного роста. В то же время полученные нами результаты не противоречат данным зарубежных публикаций, где показатели физического развития оказались существенно снижены [10, 11, 18].

Больным с НЦ необходим пожизненный приём ЦБ, т. к. накопление кристаллов цистина продолжается экстраренально. В нашей работе гипотиреоз не был выявлен у больных с ранним началом терапии, в отличие от тех, что начал лечение поздно с развитием почечной недостаточности. У 3 детей отмечены не характерные для этого возраста экстраренальные осложнения заболевания — поражение сердечно-сосудистой системы, как правило, развивающееся после трансплантации на фоне стероидной и иммуносупрессивной терапии [16], что требует мультидисциплинарного мониторинга.

К ограничениям работы относятся одноцентровой, ретроспективный и наблюдательный характер исследования, относительно небольшое количество наблюдений.

Заключение

НЦ, будучи орфанным заболеванием, остаётся актуальной проблемой в педиатрии, что обусловлено запоздалой диагностикой и отсутствием настороженности врачей первичного звена. Описанный нами опыт ведения больных на базе многопрофильного стационара ведущего федерального центра с заболеванием, потенциально неблагоприятным и неуклонно прогрессирующим, протекающим с минерально-костными и эндокринными осложнениями, водно-электролитными нарушениями, развитием почечной недостаточности, показывает необходимость ранней постановки диагноза и незамедлительного начала терапии, которая позволяет улучшить состояние и развитие больных, а также замедлить скорость снижения почечной функции и экстраренальные повреждения.

Литература

(п.п. 1–4; 7; 9–18 см. References)

5. Коган М.Ю., Левченко Е.Н., Цыгин А.Н. Диагноз инфантильной формы цистиноза: приговор или руководство к действию? (обзор литературы и собственное наблюдение). *Нефрология и диализ*. 2008; 10(3-4): 265–72. <https://elibrary.ru/kaybkj>
6. Цыгин А.Н., Коган М.Ю., Картамышева Н.Н., Карагулян Н.А., Левченко Е.Н. Непропатический цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии. *Клиническая нефрология*. 2011; (4): 20–3. <https://elibrary.ru/ogiuix>
8. Савостьянов К.В., Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Ананьин П.В., Сухоженко А.В., Смирнов П.В. и др. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей. *Педиатрия*. 2018; 97(5): 71–8. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-71-78> <https://elibrary.ru/xzirtf>

References

1. Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(2): 111–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020552>
2. Elmonem M.A., Veys K.R., Soliman N.A., van Dyck M., van den Heuvel L.P., Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11: 47. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0426-y>
3. Langman C.B., Barshop B.A., Deschênes G., Emma F., Goodyer P., Lipkin G., et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2016; 89(6): 1192–203. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.033>
4. Bäumner S., Weber L.T. Nephropathic cystinosis: symptoms, treatment, and perspectives of a systemic disease. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 58. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00058>
5. Kagan M.Yu., Levchenko E.N., Tsygin A.N. Diagnosis of infantile cystinosis: a sentence or a guide for action? Review and a case report. *Нефрология и диализ*. 2008; 10(3-4): 265–72. <https://elibrary.ru/kaybkj> (in Russian)
6. Tsygin A.N., Kagan M.Yu., Kartamysheva N.N., Karagulyan N.A., Levchenko E.N. Nephropathic cystinosis. An underestimated problem of pediatric nephrology. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011; (4): 20–3. <https://elibrary.ru/ogiuix> (in Russian)
7. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(3): 629–37. <https://doi.org/10.1681/asn.2008030287>
8. Savostyanov K.V., Mazanova N.N., Pushkov A.A., Ananyin P.V., Sukhozhenko A.V., Smirnov P.V., et al. Chromatography-mass spectrometry and molecular genetic diagnosis of cystinosis in Russian children. *Pediatrya*. 2018; 97(5): 71–8. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-71-78> <https://elibrary.ru/xzirtf> (in Russian)
9. Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Shchagina O.A., Maltseva V.V., Suleymanov E.A., Zhanin I.S., et al. Genetic landscape of nephropathic cystinosis in Russian children. *Front. Genet.* 2022; 13: 863157. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.863157>
10. Nesterova G., Williams C., Bernardini I., Gahl W.A. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30(6): 945–51. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-3018-x>
11. Emma F., Hoff W.V., Hohenfellner K., Topaloglu R., Greco M., Ariceta G., et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2021; 100(5): 1112–3. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.019>

12. Van Stralen K.J., Emma F., Jager K.J., Verrina E., Schaefer F., Laube G.F. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(10): 2485–91. <https://doi.org/10.2215/CJN.02000311>
13. Greco M., Brugnara M., Zaffanello M., Taranta A., Pastore A., Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(12): 2459–67. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1641-8>
14. Bertholet-Thomas A., Berthiller J., Tasic V., Kassai B., Otukesh H., Greco M., et al. Worldwide view of nephropathic cystinosis: results from a survey from 30 countries. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 210. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0633-3>
15. Niebl C., Boulesteix A.L., Oh J., Palm K., Schlingmann P., Wygoda S., et al. Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol. Genet. Metab.* 2022; 136(4): 268–73. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.06.010>
16. Ariceta G., Giordano V., Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34(4): 571–8. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3856-4>
17. Kizilbash S.J., Snyder J., Vock D.M., Chavers B.M. Trends in kidney transplant outcomes in children and young adults with cystinosis. *Pediatr. Transplant.* 2019; 23(8): e13572. <https://doi.org/10.1111/petr.13572>
18. Hohenfellner K., Rauch F., Ariceta G., Awan A., Bacchetta J., Bergmann C., et al. Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019; 42(5): 1019–29. <https://doi.org/10.1002/jimd.12134>

Сведения об авторах:

Ананьин Петр Владимирович, канд. мед. наук, врач-нефролог, ст. науч. сотр. лаб. научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья, зам. гл. врача, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ananin@nczd.ru; **Вашурина Татьяна Валериевна**, канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, vashurina@nczd.ru; **Зробок Ольга Исофатовна**, канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, zrobok@nczd.ru; **Пушков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, pushkovgenetika@gmail.com; **Мазанова Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, mazanova@nczd.ru; **Милованова Анастасия Михайловна**, канд. мед. наук, врач-педиатр, врач-нефролог нефрологического отделения, мл. науч. сотр. лаб. научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, milovanova.am@nczd.ru; **Николаева Расима Александровна**, врач-педиатр приемно-диагностического отделения, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, nikolaeva.ra@nczd.ru; **Цыгина Елена Николаевна**, доктор мед. наук, зав. рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом, гл. науч. сотр. лаб. лучевой и инструментальной диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tsygina@nczd.ru; **Петрачкова Марина Сергеевна**, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, руководитель консультативно-диагностического Центра, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, petrachkova.ms@nczd.ru; **Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, начальник медико-генетического центра, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 7443333@gmail.com; **Цыгин Алексей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. нефрологическим отделением, гл. науч. сотр. лаб. научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, a_tsygin@mail.ru