

## СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА NAIL-PATELLA.

Дружинина Т.В.<sup>1</sup>, Никонова О.П.<sup>2</sup>, Барсукова Т.И.<sup>2</sup>

ГОУ ВПО СМА Росздрава<sup>1</sup>

Смоленская областная детская клиническая больница<sup>2</sup>

**Резюме:** Описан случай диагностики синдрома nail-patella у мальчика. В нашем наблюдении наиболее манифестными клиническими проявлениями синдрома явились деформация коленных суставов, отсутствие надколенника и стойкая протеинурия различной степени. Представлена динамика протеинурии на фоне нефропротективной терапии эналаприлом в течение 4-х лет.

**Ключевые слова:** синдром nail-patella, протеинурия, ногти, надколенник.

### A CASE OF DIAGNOSIS OF NAIL-PATELLA SYNDROME

Druzhinina T.V.<sup>1</sup>, Nikonova O.P.<sup>2</sup>, Barsukova T.I.<sup>2</sup>

**Resume:** A case of diagnosis of nail-patella syndrome in a boy. In our observation of the most manifest clinical syndrome were the strain of the knee, absence of patella and persistent proteinuria of varying degrees. The dynamics of proteinuria in the background nephroprotective enalapril during 4 years of observation.

**Key words:** syndrome nail-patella, proteinuria, nails, patella.

Синдром nail-patella (англ. nail ноготь; лат. patella надколенник), или наследственная остеоониходисплазия, - редкое аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся с примерной частотой 1:50 000 населения, в равной степени у лиц мужского и женского пола [1]. Синдром характеризуется сочетанием дисплазии ногтей, патологии костной системы и почек. Первое описание больных с тетрадой характерных изменений ногтей, коленей, подвздошных костей и локтевых суставов относится к 1820 г., в 1950 г. появились работы, рассматривающие поражение почек как одно из проявлений nail-patella синдрома [2].

Врожденная патология ногтей выявляется у 95% больных с nail-patella синдромом в виде симметричной разнообразной гипоплазии или дисплазии ногтевых пластин (триангулярные лунки, продольная исчерченность, утолщение, губчатость), анонихии.

Приблизительно в 92% случаев выявляется гипоплазия и дисплазия надколенной чашечки или, значительно реже, ее аплазия. Нередко патология надколенника сопровождается недоразвитием латерального надмыщелка бедренной кости, что ведет к рецидивирующим подвывихам надколенника [1,3].

В 70-80% случаев имеются экзостозы внутренней поверхности гребней подвздошных костей, так называемые «подвздошные рога», они выявляются при пальпации или на рентгенограммах, считаются патогномичным признаком данного заболевания.

У многих больных отмечается дисплазия костей предплечья, возможно, в сочетании с гипоплазией головок плечевой и лучевой костей, иногда приводящей к рецидивирующим подвывихам локтевых суставов.

Варусная или вальгусная деформации стоп не являются специфическими признаками nail-patella

синдрома, однако характерны для пациентов с данным заболеванием [1,3]. У большинства пациентов с nail-patella синдромом имеется дефицит массы тела независимо от характера питания [4]. Недавние исследования показали, что субклинические нарушения слуха и периферические нейрологические симптомы, такие как сенсорная дисфункция, также являются частью nail-patella синдрома. В 1/3 случаев отмечается патология глаз в виде изменений роговицы (микрокорнеа, склерокорнеа), краевой пигментации радужки, врожденных катаракты и глаукомы [5].

Патология почек при nail-patella синдроме очень разнообразна: аномалии развития органов мочевой системы, различной степени протеинурия изолированная или в сочетании с гематурией [4,6]. На основе изучения 243 пациентов с nail-patella синдромом Looij B.J. показано, что только четверть больных имеют клинические проявления нефропатии, у 1/10 развивается хроническая почечная недостаточность [7]. При этом возраст манифестации патологии почек и выраженность клинических проявлений значительно варьируют даже внутри одной семьи: от тяжелого инфантильного нефротического синдрома до изолированной микропротеинурии у взрослых.

Установлена, что причина дизэмбриогенеза при синдроме nail-patella обусловлена мутациями гена LMX1B, который расположен на длинном плече 9 хромосомы в локусе 9q34. Ген LMX1B кодирует один из факторов транскрипции протеинов семейства LIM, контролирующий эмбриогенез [1,7,8,9]. Внутриутробной активной экспрессией гена в ткани-предшественнике мышц, связок, суставов и надколенника объясняется манифестная патология костно-суставной системы при nail-patella синдроме [10]. В настоящее время известно, что в почках во время эм-

бриогенеза и после рождения ген LMX1В экспрессируется в подоцитах клубочков. Мутации гена приводят к нарушению синтеза коллагена (основного структурного компонента гломерулярной базальной мембраны) и дефекту подоцита [11,12]. В последнее время установлено, что изменения гломерулярной базальной мембраны клубочков являются облигатным признаком nail-patella синдрома [13], хотя клинические проявления нефропатии отмечаются только у части больных. Световая микроскопия нефробиоптата пациентов выявляет различные неспецифичные изменения: от минимальной клеточной пролиферации до фокального или тотального гломерулосклероза [14]. На настоящий момент не удалось установить факторы, предопределяющие манифестацию и характер течения нефропатии при nail-patella синдроме [1,3]. Показано, что тяжесть поражения почек не коррелирует с выраженностью других проявлений заболевания [3,14].

Нефропатия при nail-patella синдроме имеет неиммунный характер, поэтому в лечении не используются иммуносупрессанты; больные получают симптоматическую и нефропротективную терапию [3,6,10]. Хроническая почечная недостаточность развивается у 7-15% пациентов, при этом прогноз для трансплантации почек благоприятный, т.к. нефропатия никогда не рецидивирует в трансплантате [3].



*Фото 1. Диастаз прямых мышц живота у мальчика Н.*

Приводим собственное клиническое наблюдение за мальчиком Н. с синдромом nail-patella. Наследственность по линии матери не отягощена, не известна по линии отца; неполная информация об анамнезе первых двух лет жизни пациента. Ребенок от 1 беременности, роды в 41-42 нед. путем кесарева сечения с массой 3200 г, длиной 52 см. После рождения маль-

чик наблюдался с последствиями перинатального поражения ЦНС, гидроцефальным синдромом; в дальнейшем диагностирована врожденная гидроцефалия в стадии компенсации. С рождения наблюдается по поводу сочетанной ортопедической патологии. В возрасте 9 месяцев проведено оперативное лечение по поводу полидактилии пальцев кисти. ОРЗ редко и в нетяжелой форме. В первые годы жизни анализы мочи были в норме.



*Фото 2,3. Признаки деформации коленных суставов и аплазии надколенника при различном положении суставов в мальчика Н.*

В возрасте 2 года 9 месяцев при оформлении в детское дошкольное учреждение впервые зарегистрирована протеинурия 0,33-3,0 г/л, отеков не было, артериальное давление в норме. В 3-летнем возрасте впервые комплексно обследован для уточнения

нефрологической патологии, в то время протеинурия нефротического уровня для мальчика составляла  $>650$  мг/сут из расчета  $50$  мг/кг массы тела [6]. В анализах мочи результаты суточного исследования на белок -  $577-956$  мг. Исключена ортостатическая протеинурия. В разовых порциях мочи белок от  $151$  мг/л до  $1982$  мг/л и непостоянно оксалаты ++. Отношение белок/креатинин мочи до  $1,8$  (норма – менее  $0,2$  [15]), микроальбуминурия – более  $300$  мг/л. При выполнении общего анализа крови, анализа мочи по Зимницкому, учета диуреза и ритма спонтанных мочеиспусканий, УЗИ почек, мочевого пузыря не было выявлено патологических изменений. Неоднократно в пределах нормы показатели коагулограммы, биохимического исследования крови (общий белок, альбумин, белковые фракции, мочевины, креатинин, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу, кальций, фосфор, мочевая кислота, АСЛО, СРБ, иммунограмма и другие). Отрицательные результаты исследования на ВИЧ, Hbs-АГ, HCV, RW, анти-ДНК.

При осмотре у мальчика нервно-психическое развитие по возрасту, хорошая двигательная активность, походка не нарушена, движения в суставах в полном объеме, жалоб не предъявляет. Дефицит массы  $10\%$ , подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Отеков и повышения артериального давления не отмечалось. Кожные покровы чистые. Выражены симптомы мезенхимальной дисплазии: расхождение прямых мышц живота (фото 1), эпикант, готическое нёбо, неправильный рост зубов. Имеются незначительные признаки дисплазии (утолщения) ногтевых пластинок пальцев стоп. Костно-мышечная система с отчетливыми патологическими изменениями в виде деформации коленных суставов, отсутствия надколенника (фото 2,3), плоско-вальгусной установки стоп, воронкообразной деформации грудной клетки 2 степени.

Данные инструментального обследования. Рентгенография коленных суставов в двух проекциях: надколенники не визуализируются, истончение коркового слоя костей, увеличение зоны обызвествления, кистовидные просветления в эпифизах бедренной кости. Рентгенография тазобедренных суставов: утолщение и неровность ростковой зоны метафизов. УЗИ почек, мочевого пузыря – без патологических изменений, УЗИ ЖКТ – перегиб желчного пузыря. ЭХОКГ – добавочная верхняя полая вена в правом коронарном синусе, пролапс митрального клапана I степени без регургитации. ЭКГ – нормальное положение ЭОС, PQ-0,12”, ритм синусовый, нормальное ЧСС, нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса.

В процессе 4-х лет наблюдения стационарно обследуется несколько раз в год. Однократно в возрасте 4 года регистрировалась гипокальциемия  $2,0$  ммоль/л. В возрасте 5 и 6 лет выявлялась гипомагниемия  $0,7-$

$0,6$  ммоль/л. Непостоянного незначительное повышение холестерина до  $5,6-5,3$  ммоль/л трактовалось как следствие холестаза при билиарной дисфункции на фоне деформации желчного пузыря. Коагулограмма и другие биохимические показатели крови (в том числе альбумин, мочевины, креатинин, СКФ по Шварцу) в пределах нормы. Неоднократно анализ мочи по Зимницкому без патологических изменений, диурез адекватный, в анализах мочи нормальное количество лейкоцитов и эритроцитов, цилиндрурии не было. Непостоянно выявлялась оксалурия в небольшом количестве, анализ мочи на кальцифилаксию отрицательный или слабоположительный. В возрасте 6 лет непостоянно регистрировалась гиперкульциурия и гиперфосфатурия по результатам исследования суточного количества мочи или расчета отношения кальций/креатинин или фосфор/креатинин во второй утренней порции мочи.

С 3-летнего возраста постоянно получает эналаприл в качестве нефропротективной терапии в течение 4-х лет наблюдения. Начальная доза эналаприла -  $1,25$  мг/сут ( $0,1$  мг/кг/сут), при этом первые 6 месяцев лечение проводилось непостоянно, последние 3 года прием эналаприла ежедневно в суточной дозе  $2,5$  мг/сут. За годы наблюдения также получал метаболическую терапию, ноотропные, желчегонные препараты, препараты кальция, поливитамины с микроэлементами.

Постоянно сохраняется протеинурия с волнообразной динамикой на фоне лечения эналаприлом: до назначения лечения протеинурия  $577-956$  мг/сут, спустя 6 месяцев лечения значительно уменьшилась до  $115-93,5$  мг/сут, через год –  $318-62-246$  мг/сут, спустя 2 года лечения –  $88$  мг/сут, спустя 3,5 года лечения в возрасте 6,5 лет протеинурия  $728-632$  мг/сут (в то время с учетом массы тела протеинурия нефротического уровня для ребенка составляла  $>775$  мг/сут). Итак, на 4-м году наблюдения на фоне длительной терапии эналаприлом в дозе  $0,2-0,15$  мг/кг/сут вновь регистрируется увеличение протеинурии. Причина такой динамики суточной экскреции белка требует дальнейшего уточнения. При этом интеркуррентные заболевания не диагностированы, в пределах нормы лабораторные данные (креатинин  $52$  мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу  $106,5$  мл/мин, о.белок  $71$  г/л, альбумин  $36$  г/л, холестерин  $5,25$  ммоль/л, кальций  $2,5$  ммоль/л и другие) и результаты инструментального обследования. Состояние мальчика остается стабильным, жалоб нет. Сохраняется значительная изолированная протеинурия при отсутствии других признаков нарушения функции почек, отеков нет, артериальное давление в пределах возрастной нормы.

В нашем наблюдении наиболее манифестными клиническими проявлениями синдрома nail-patella

явились деформация коленных суставов, отсутствие надколенника и постоянная протеинурия различной степени, что подтверждает вариабельность симптомокомплекса данного заболевания. Важно помнить, что при данном заболевании протеинурия является следствием врожденного дефекта базальной мембраны клубочков, гормональная и иммуносупрессивная терапия не назначаются из-за отсутствия эффекта. У мальчика Н. прогноз в настоящее

время остается неопределенным, пациент нуждается в регулярном наблюдении педиатра, нефролога.

Таким образом, в практике педиатра при выявлении у пациента стойкой протеинурии необходим диагностический поиск для исключения невоспалительных гломерулопатий, в том числе синдрома nail-patella, что может существенно повлиять на лечебную тактику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I./ Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. //J Med Genet. -2003. -N40. -P.153-162.
2. Brixey A.M., Burke R.M./ Arthro-onychodysplasia. //Am J Med. -1950. -N8. -P.738-744.
3. Аксенова М. Е., Никишина Т. А., Игнатова М. С., Назарова Н. Ф. //Патология почек при nail-patella синдроме. // Рос. вестник перинатол. и педиатрии.-М., 2003 -Т.49. -N1. -С.34-38.
4. Bongers M.H.E., Gubler M.-C., Knoers N. /Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. //Pediat Nephrol. -2002. -N17. -P.703-712.
5. Bongersa EMHF, A van Kampenb, H van Bokhovena and NVAM Knoers. /Human syndromes with congenital patellar anomalies and the underlying gene defects. //Clin Genet. -2005. -N68. -P.302-319.
6. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста (Руководство для врачей).-СПб:СОТИС,1997.-С.353,377-378.
7. Looij B.J., Slaa R.L., Hogewind B.L. et al. /Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail-patella syndrome) with nephropathy. //J Med Genet. -1988. -N25. -P.682-686.
8. Dunston JA, Reimschisel T, Ding YQ, Sweeney E, Johnson RL, Chen ZF, McIntosh I. /A neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine Lmx1b expression. //Eur J Hum Genet. -2005. -N13. -P.330-335.
9. Детская нефрология. /Под ред. Н.Сигела. Пер. с англ. -М., Практика, 2006. -С.209-210.
10. Reiser J., Gersdoff G., Simons M. et al. /Novel concept in undestanding and management of glomerular proteinuria. // Nephrol Dial Transplant. -2002. - N17. -P.951-955.
11. Burrow C.R. /Regulatory molecules in kidney development. //Pediat Nephrol. -2000. -N14. -P.240-253.
12. Morello R., Lee B. /Insight into podocyte differentiation from the Study of Human Genetic Disease: Nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. //Pediatric Research. -2002. -N51. -P.551-558.
13. Kolhe N., Stoves J., Will E.J. et al. /Nail-patella syndrome - renal and musculo-skeletal features. //Nephrol Dial Transplant. -2002. -N17. -P.169-170.
14. Hoyer J.R., Michael A.R., Vernier R.L. /Renal disease in nail-patella syndrome: clinical and morphological studies. // Kidney Int. -1972. - N2. -P.231-238.
15. Есаян А.М. /Оценка выраженности протеинурии. //Нефрология. -2004. -Т.8. -№3. -С.105-106.