

ПОРАЖЕНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЛОУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹Мирошкина Л.В., ¹Сивакова Л.В., ¹Рудавина Т.И., ²Ермакова А.Ю., ²Забалуева Е.К.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, e-mail: mirolilia@mail.ru;

²ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть – 91 Федерального медико-биологического агентства», Лесной

В данной статье рассматривается клинический случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря возникшей у ребенка на фоне синдрома Лоу. Синдром Лоу – X-сцепленное заболевание с рецессивным типом наследования, следовательно, данное заболевание встречается только у лиц мужского пола. Данная аномалия встречается достаточно редко. Синдром характеризуется полисистемными расстройствами с основными аномалиями глаз, нервной системы и почек. В основе развития синдрома Лоу лежит мутация OCRL-1 гена, которая приводит к нарушению метаболизма инозитного фосфата, в результате чего возникает дефект внутриклеточного транспорта белка, нарушение эндоцитарного канальцевого транспорта, нарушение первичной цилиарной функции и метаболизма в хрусталике глаза, а также ухудшается передача нервных импульсов. Развиваются характерные клинические признаки заболевания: с рождения формируется плотная катаракта, которая склонна к рецидивам; с рождения у таких пациентов отмечается мышечная гипотония, которая приводит к задержке моторного развития; имеется различной степени проксимальная почечно-канальцевая дисфункция по типу ренального синдрома Фанкони. Лечение таких пациентов включает патогенетическую и симптоматическую терапию, с целью улучшения их качества жизни. Исход заболевания неблагоприятен.

Ключевые слова: Синдром Лоу, фосфотидил-инозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатаза, врожденная катаракта, проксимальная тубулопатия, умственная отсталость, гипотония

DAMAGE OF THE URINARY SYSTEM IN A CHILD WITH LOWE'S SYNDROME: CLINICAL CASE

¹Miroshkina L.V., ¹Sivakova L.V., ¹Rudavina T.I., ²Ermakova A.Yu., ²Zabalueva E.K.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: mirolilia@mail.ru;

²Federal State Budgetary Institution of Health «Central medical and sanitary Unit № 91» Federal Medical and Biological Agency, Lesnoy

This article examines the clinical case of neurogenic bladder dysfunction that occurs in a child with Lowe syndrome. Lowe syndrome is an X-linked disease with a recessive type of inheritance, therefore, this disease is found only in males. This anomaly is quite rare. The syndrome is characterized by polysystem disorders with major abnormalities of the eyes, nervous system and kidneys. At the heart of the development of Lowe syndrome is a mutation of the OCRL-1 gene, which leads to the disruption of inositol phosphate metabolism as a result, there is a defect in the intracellular transport of protein, a violation of endocytic canal transport, a violation of the primary ciliary function and metabolism in the lens of the eye, and transmission of nerve impulses is also impaired. The characteristic clinical signs of the disease develop: from birth, a dense cataract forms, which is prone to relapse; from birth, such patients have muscle hypotension, which leads to a delay in motor development; there is varying degrees of proximal renal tubular dysfunction according to the type of renal Fanconi syndrome. The treatment of such patients includes pathogenetic and symptomatic therapy, in order to improve their quality of life. Treatment of such patients is a symptom to improve their quality of life. The outcome of a disease is adverse.

Keywords: Lowe syndrome, phosphotidyl-inositol-4,5-biphosphate-5-phosphatase, congenital cataract, proximal tubulopathy, mental retardation, hypotonia

Лоу синдром впервые был описан в 1952 году учеными U. Lowe, M. Terry и E. Mc. Lachla. Заболевание связано с X-хромосомой с рецессивным типом наследования и поэтому встречается только у мальчиков. Синдром характеризуется полисистемными расстройствами. На первый план выступают изменения со стороны нервной системы, органов зрения, почек. Соответственно ведущие клинические проявления включают в себя умственную отсталость, врожденную катаракту, дисфункцию почечных канальцев. Заболевание

встречается крайне редко 1:500 000 [1, с. 348; 2, с. 1].

В основе развития синдрома Лоу лежит мутация OCRL-1 гена, которая приводит к недостаточности фермента фосфотидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазы, а, следовательно, и к недостаточности фосфотидилинозитол-4,5-бифосфата. Таким образом, синдром Лоу представляет собой нарушение метаболизма инозитного фосфата. Фосфотидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатаза присутствует в транс-Гольджевой сети и эндосомальном

и лизосомальном компартменте различных типов клеток, включая клетки головного мозга, скелетной мускулатуры, сердца, почек (культивированные проксимальные почечные канальцевые клетки), легких, яичников, семенников, культивированные фибробласты, клетки плаценты, образцы хорионических ворсинок и культивированные амниоциты. Мутация OCRL-1 гена, в конечном счете, приводит к аномальной дифференцировке, миграции и нарушению функционирования в определенных типах клеток, чаще эпителия почечных канальцев или хрусталика. Таким образом, возникает дефект внутриклеточного транспорта белка, нарушение эндоцитарного канальцевого транспорта, нарушение первичной цилиарной функции и метаболизма в хрусталике глаза, а также ухудшается передача нервных импульсов. Такие изменения приводят к врожденным дефектам и другим клиническим проявлениям синдрома Лоу [1, с. 349-350; 3, с. 335-338].

У всех лиц мужского пола регистрируется патология со стороны глаз, которая проявляется главным образом формированием плотной катаракты. Врожденная катаракта является следствием нарушения обмена веществ и миграции эмбрионального эпителия хрусталика. Иногда отмечаются микрофтальм и энофтальм, связанный с аномалией хрусталика. Другим проявлением патологии глаз является инфантильная глаукома, встречающаяся приблизительно в 50% случаев, которая трудно поддается лечению и часто приводит к буфтальму (увеличение размеров глазного яблока) и прогрессирующей потере зрения [2, с. 3].

Также синдром Лоу характеризуется патологией со стороны центральной нервной системы. Уже в период новорожденности развивается генерализованная инфантильная мышечная гипотония, которая имеет центральное происхождение. Глубокие сухожильные рефлексы обычно отсутствуют [4, с. 299]. Снижение двигательного тонуса приводит к задержке моторного развития. К самостоятельному передвижению способны примерно 25% мальчиков, страдающих синдромом Лоу, в возрасте от трех до шести лет и 75% в возрасте от шести до 13 лет. [2, с. 4]. Остальные пациенты либо не могут ходить, либо передвигаются только с помощью инвалидных кресел. Почти все больные с синдромом Лоу имеют ту или иную степень умственной отсталости. При этом у 10%-25% пациентов наблюдается интеллектуальная недостаточность легкой степени, приблизительно у 25% – умеренной, у 50%-65% – тяжелой

степени (глубокая интеллектуальная недостаточность) [4, с. 300].

У пациентов с синдромом Лоу, как правило, отмечается и патология со стороны почек, которая проявляется различной степенью проксимальной почечно-канальцевой дисфункции по типу ренального синдрома Фанкони. Особенности симптоматического синдрома Фанкони обычно не проявляются до тех пор, пока не пройдут первые несколько месяцев жизни, за исключением протеинурии с низким молекулярным весом [5, с. 6-10; 6, с. 11-13; 7, с. 7]. Почечный тубулярный ацидоз служит причиной остеопороза, что создает высокий риск в отношении переломов. Патология со стороны скелета на рентгенограммах костей может проявляться как классические изменения рахита [5, с. 11-15; 8, с. 8-11].

Таким образом, синдром Лоу иначе называют окулоцереброренальный синдром, учитывая, что на первый план выступают симптомы со стороны мочевыделительной, нервной системы и патология органов зрения.

Принципы лечения детей с синдромом Лоу включают патогенетическую и симптоматическую терапию. Раннее удаление катаракты способствует правильной визуальной стимуляции и нервно-психическому развитию. С целью патогенетической терапии применяют бикарбонаты, цитраты, препараты кальция, активные метаболиты витамина Д. Раннее начало лечения, составление индивидуальных развивающих и образовательных программ может уменьшить степень умственной задержки развития [6, с. 15-20; 9, с. 13-16; 10, с. 490].

Ниже приводим клинический случай синдрома Лоу у ребенка 8 лет.

Цель исследования: изучить особенности поражения мочевыделительной системы у ребенка с синдромом Лоу.

Пациент А., мальчик 10.10.2010 г.р. (на данный момент возраст ребенка составлял 8 лет) находился на лечении в педиатрическом отделении Федерального Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 91» Федерального медико-биологического агентства России с 08.04.2019 г. по 16.04.2019 г. с основным диагнозом: Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Тубулоинтерстициальный нефрит, смешанный вариант, тяжелой степени с электролитными нарушениями (гипокалиемия). Хронический вторичный пиелонефрит, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение. Острый геморрагический цистит, активная стадия. Не-

фрокальциноз с двух сторон. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: детрузоросфинктерная диссенергия. Энцефалопатия смешанного генеза, тяжелой степени. Последствия перинатального поражения ЦНС. Перивентрикулярная лейкоэнцефаломалиция. Центральная церебральная атрофия. Атрофические изменения мозолистого тела, хиазмы, зрительных нервов (по данным МРТ от 25.04.2019 года). Смешанный тетрапарез. Глубокая умственная отсталость. Хроническое расстройство питания. Белково-энергетическая недостаточность. Дефицит массы тела 68%. Анемия средней степени тяжести, смешанного генеза. Хронический копростаз на фоне метаболических нарушений (гипокалиемия) и мегаколона. Помутнение хрусталиков обоих глаз. Метаболические судороги (на фоне гипогликемии).

Госпитализация в настоящее время обусловлена острой задержкой мочи.

Из анамнеза заболевания известно, что состояние ребенка после рождения было тяжелое, прежде всего за счет неврологической симптоматики (отек головного мозга, синдром угнетения). Уже в отделении патологии новорожденных ДГБ № 10 г. Екатеринбург помимо патологии со стороны нервной системы были установлены диагнозы «Тубулопатия. Нефротический синдром. Остеохондропатия. Врожденная катаракта обоих глаз». То есть, по сути, были выявлены характерные симптомы окулоцереброренального синдрома. Точными данными о сроках установки диагноза синдром Лоу мы не располагаем. На протяжении жизни ребенок неоднократно госпитализировался в стационары различных уровней. С 03.03.2011 г. находился в ГКУЗ СО «Специализированный дом ребенка № 6» в г. Екатеринбург. С 16.01.2015 г. ребенок был переведен в ГКУ «Нижнетуринский детский дом-интернат для умственно отсталых детей».

Последнее ухудшение – в апреле 2019 года, ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение ЦМСЧ № 91 в связи с острой задержкой мочи в течение суток, рвотой и длительной задержкой стула.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик рожден от 2 беременности на фонеотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, нейроциркуляторной дистонии по смешанному типу, миопии 3 степени, эутиреоза, вторичного Lues с преимущественным поражением кожи и слизистых, бактериального вагиноза, анемии 1 степени. Роды 2, оперативные в сроке 30-31 недели, дихориальная двойня. Масса при рожде-

нии 1750 г, длина 45 см, окружность головы 30 см, окружность грудной клетки 26 см. Таким образом, мальчик родился недоношенным, это первый ребенок из дихориальной диамниотической двойни. От детей родители отказались еще в родильном доме.

Данными о наследственных заболеваниях мы не располагаем. Известно, что у брата ребенка также был диагностирован синдром Лоу, умер весной 2016 года на фоне пневмонии.

Среди перенесенных заболеваний следует отметить частые ежегодные (до восьми раз в год) острые респираторные заболевания, обструктивный бронхит, острый средний отит, ветряную оспу. Также ребенок наблюдается по поводу хронического пиелонефрита с частыми обострениями.

Согласно данным объективного обследования, состояние по заболеванию на момент поступления тяжелое за счет острой задержки мочи и метаболических нарушений (гипокалиемия). Масса ребенка составляла 9350 гр, дефицит массы тела равен 63%. Длина тела – 95 см, говорит о низкорослости. Температура тела нормальная.

Кожа и слизистые оболочки бледные, чистые. Отмечается мраморность кожных покровов, периорбитальные тени, при крике – цианоз носогубного треугольника. Тургор кожи снижен. Подкожно-жировой слой развит недостаточно.

Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны.

Форма головы гидроцефальная. Наблюдаются общая гипотрофия мышц, снижение мышечного тонуса. В тазобедренных и коленных суставах активные движения ограничены. Положение тела вынужденное: ноги согнуты и приведены к животу. Мальчик не переворачивается, не садится, не встает, не ходит. Ребенок не контактен, не разговаривает; на внешние раздражители реагирует криком, поворотом головы.

Дыхание через нос свободное, выделений из носа нет. Частота дыхания – 24 в минуту. При аускультации легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, у ребенка наблюдалась тахикардия с частотой сердечных сокращений 120 ударов в минуту. Отмечалось высокое артериальное давление как систолическое, так и диастолическое. Артериальное давление на момент поступления составило 153/117 мм. рт. ст., на фоне проводимого лечения снизилось до 90/70 мм. рт. ст.

Живот незначительно вздут, при пальпации безболезненный; на коже живота усилен

венозный рисунок. Напряжения брюшной стенки нет. Печень и селезенка не пальпируются. Задержка стула более недели.

Почки не пальпируются. В течение суток ребенок не мочился. С помощью мочевого катетера выведено 820 мл мочи.

В стационаре ребенку проведены лабораторно-инструментальные исследования. В общем анализе крови наблюдались лейкоцитоз (лейкоциты $12,8 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная СОЭ (32 мм/ч). В динамике наблюдалось снижение гемоглобина до 85 г/л. Эритроциты в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови были выявлены гипокалиемия (1,44 ммоль/л при норме 3,8-5,0 ммоль/л), наблюдалось повышение уровня мочевины (12,65 ммоль/л при норме до 9,2 ммоль/л) и креатинина до 129 мкм/л (норма 80-115 мкм/л), снижение общего билирубина до 0,9 мкмоль/л (норма 8,3-20,5 мкмоль/л), увеличение активности ферментов поджелудочной железы – амилазы (480 ед/л при норме до 100 ед/л), липазы (515 ед/л при норме до 190 ед/л).

В общем анализе мочи отмечались микрогематурия 25-30 в поле зрения и протеинурия 1,0 гр/л. Было проведено бактериологическое исследование мочи. При посевах были выделены колонии *Esherichia coli* в диагностическом титре $10^5/\text{мл}$.

14.04.2019 года было проведено УЗИ органов брюшной полости: головка поджелудочной железы не четко визуализируется, 18 мм; гипоехогенна, неоднородна. Тело и хвост не визуализируются. С диагностической целью была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства – поджелудочная железа не визуализируется из-за выраженного метеоризма, выявлен мегаколон, нефрокальциноз обеих почек, двухсторонняя пиелозктазия.

Учитывая данные биохимического анализа крови и результаты УЗИ, был установлен диагноз «панкреатит».

Ребенок был неоднократно консультирован хирургом: острая хирургическая патология не выявлена.

Также ребенок был осмотрен офтальмологом, заключение: бельмо роговицы левого глаза, врожденная катаракта обоих глаз.

Проводилось следующее лечение: инфузионная терапия, включая раствор калия хлорида из расчета 3 ммоль/кг/сут для коррекции электролитных нарушений; антибактериальная терапия цефтриаксоном в/в 2 раза в день, в связи с обострением хронического пиелонефрита; для лечения панкреатита был назначен октреотид.

В связи с тяжелым состоянием ребенка, метаболическими нарушениями

в виде упорной гипокалиемии, нарастанием активности ферментов поджелудочной железы, ребенок был переведен в отделение реанимации ЦМСЧ № 91. После стабилизации состояния госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга.

В ОДКБ № 1 было продолжено лечение: инфузионная терапия для коррекции электролитных нарушений (раствор глюкозы 10%, 4% раствор KCl, 25% раствор MgSO₄, глюконат кальция) и антибиотикотерапия – цефепим 50 мг/кг в/в; терапия гастроэнтерологических нарушений (квamatел в/в микроструйно; креон). Также было дополнительно назначено: парентеральное питание – Аминовен 10% – 100 мл; противогрибковая терапия (флуконазол, дифлюкан). 19.04.2019 г. был установлен катетер Фолея № 8.

После проведенного лечения состояние ребенка улучшилось. После выписки было рекомендовано: постоянная катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея № 8, длительный прием калия и магния аспарагината перорально по 2 таблетки 3 раза в день, длительный прием водного раствора колекальциферола по 1000 МЕ в сутки.

Через 5 месяцев была отменена постоянная катетеризация мочевого пузыря, так как ребенок начал самостоятельно мочиться. Мальчик стал более общительным, начал издавать новые звуки, появился интерес к окружающим предметам.

Но, несмотря на положительную динамику, прогноз при данном заболевании неблагоприятен. Причинами смерти в раннем возрасте чаще всего являются респираторные заболевания, эпилептические припадки, а также внезапная смерть, чаще всего во время сна. В более старшем возрасте к летальному исходу приводит почечная недостаточность вследствие прогрессирующей тубулопатии. Качество жизни пациентов зависит от выраженности симптомов со стороны нервной и мочевыделительной системы [11, с. 1-2]. Динамическое диспансерное наблюдение, своевременная госпитализация позволяют улучшить качество жизни пациентов, страдающих синдромом Лоу.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

В нашем клиническом наблюдении у пациента с синдромом Лоу отмечались врожденная катаракта, тубулопатия, выраженная неврологическая симптоматика, что не противоречит литературным данным [1,

с. 350]. Тяжесть состояния была обусловлена глубокими нарушениями электролитного обмена, нарушениями со стороны почек и органов желудочно-кишечного тракта. В данном случае причиной госпитализации явилась острая задержка мочи у ребенка и развитие острой почечной недостаточности. Однако, учитывая, что у пациента нефрокальциноз, хронический пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит нельзя исключить развитие хронической почечной недостаточности в дальнейшем. Совокупность сочетанной патологии со стороны органов мочевыделительной системы увеличивает риск неблагоприятного прогноза.

Список литературы

1. Kawano T., Indo Y., Nakazato H., Shimadzu M., Matsuda I. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe: three mutations in the OCRL1 gene derived from three patients with different phenotypes. *Am J Med Genet.* 1998. vol. 77. no. 5. P. 348-355. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980605)77:5<348::AID-AJMG2>3.0.CO;2-J.
2. McSpadden K. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health Department of Health & Human Services. 2020. vol. 3. P. 1-5.
3. Shanshan Cui, Christopher J. Guerriero and Ora A. Weisz. OCRL1 function in renal epithelial membrane traffic. *American Journal of Physiology – Renal Physiology.* 2010. vol. 298. no. 2. P. 335-345.
4. Kenworthy L., Park T., Charnas L.R. Cognitive and behavioral profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *American Journal Medical Genetics.* 1993. vol. 46. P. 297-303.
5. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек / В.М. Ермоленко, О.Н. Ветчинникова, Г.В. Волгина, К.Я. Гуревич, Н.А. Томилина, А.Н. Федосеев, Е.В. Шутов, А.М. Андрусев, А.Ю. Земченко, О.Н. Котенко, Н.А. Михайлова, В.Ю. Ряснянский. М.: Ассоциация нефрологов России, 2015. 26 с.
6. Lewis R.A., Nussbaum R.L., Brewer E.D. Lowe Syndrome. 2001 Jul 24 [updated 2019 Apr 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2020. P. 1-20.
7. Клинические рекомендации: «Тубулопатии у детей» / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Н. Цыгин, Т.В. Сергеева, О.В. Чумакова, С.С. Паунова, Н.З. Зокиров, О.В. Комарова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, Е.Н. Цыгин, О.А. Зробок, Т.В. Васьурин, Т.В. Маргиева, И.Н. Лупан, М.Ю. Каган. М., 2016. 57 с.
8. Клинические рекомендации: Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического тубулоинтерстициального нефрита / Е.М. Шилов, М.М. Батюшкин. М.: Ассоциация нефрологов России, 2015. 17 с.
9. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» // Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018 98 с.
10. Finsterer Josef, Fulvio Alexandre Scorza. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomedical reports* 2017. vol. 6. no. 5. P. 487-494. DOI: 10.3892/br.2017.892.
11. Loi, Mario. «Lowe syndrome». *Orphanet journal of rare diseases.* 2006. vol. 1. no. 1. Article 16. P. 1-5. DOI: 10.1186/1750-1172-1-16.