

## **Цистиноз: диагноз, но не приговор.**

М.Ю. Каган, Е.Н. Левченко, А.Н. Цыгин

Авторы:

Михаил Юдович Каган, нефролог высшей категории, отличник здравоохранения,  
ГУЗ «ОДКБ», г.Оренбург

e-mail: [mkaganorenburg@yahoo.com](mailto:mkaganorenburg@yahoo.com)

телефон сотовый: 89226290201

Елена Николаевна Левченко

Профессор,  
Department of Pediatric Nephrology  
Gasthuisberg University Hospital,  
Leuven, Belgium

Алексей Николаевич Цыгин, профессор, зав.отделением нефрологии, Научный  
цент здоровья детей РАМН, г.Москва

### **Введение**

Цистиноз – редкое аутосомно- рецессивное заболевание, причиной которого является мутация в гене *CTNS*, кодирующем лизосомальный переносчик цистина. При этом заболевании в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и отложение его кристаллов. Описаны три клинических формы болезни, различающиеся по тяжести и времени начала клинической манифестации. Наиболее тяжёлая классическая инфантильная нефропатическая форма цистиноза (ОМIM 219800) была впервые описана в начале двадцатого века Aberhalden, как заболевание неизбежно приводящее к терминальной уремии в детском возрасте. Позднее были опубликованы наблюдения и за более лёгкими случаями болезни. Ювенильная, или промежуточная форма (ОМIM 219900), также сопровождается поражением почек, но с манифестацией в подростковом возрасте. Взрослая, или «доброкачественная» форма цистиноза (ОМIM 219750) проявляется поражением глаз с развитием фотофобии без признаков вовлечения других органов. При этом варианте болезни кристаллы цистина откладываются только в роговице и костном мозге. В США цистиноз встречается с частотой 1: 200,000; в Европе 1: 179,000; ювенильная и взрослая формы отмечаются менее чем в 5% случаев.

Эта лекция будет посвящена наиболее частой и клинически наиболее значимой инфантильной нефропатической форме заболевания. Клинические проявления при этой форме цистиноза также имеют определённый диапазон тяжести, но в среднем при отсутствии специфической терапии терминальная уремия развивается к 10 - летнему возрасту. В конце 60-х годов в связи с

развитием трансплантации почки продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Однако, и после почечной трансплантации продолжается отложение кристаллов цистина в экстраренальных органах, включая мышцы, головной мозг, костный мозг, печень, селезёнку, лимфатические узлы, роговицу, конъюнктиву, щитовидную железу, поджелудочную железу, яички и кишечник. В связи с этим, после трансплантации, заболевание изменяет свою суть, превращаясь из тяжёлой нефрологической болезни в мультисистемную патологию со значительным вовлечением экстраренальных органов. За последние двадцать лет был достигнут большой прогресс в лечении цистиноза. Наряду с прежней, в основном симптоматической терапией, было разработано специфическое лечение, направленное на коррекцию основного патогенетического механизма. Было обнаружено, что длительная и упорная терапия цистеамином, донатором сульфгидрильных групп, вызывает деплецию цистина и значительно отодвигает почечную недостаточность, улучшает показатели роста ребёнка и предотвращает серьёзные поздние экстраренальные осложнения. Применение терапии цистеамином и почечной трансплантации трансформировало летальное заболевание в хроническое страдание, которое длительно поддаётся контролю.

#### **Этиология и патогенез.**

Ген цистиноза, *CTNS*, располагается на хромосоме 17p13. *CTNS* состоит из 12 экзонов и кодирует синтез цистинозина – интегрального белка лизосомальной мембраны, представленного 367 аминокислотами. Функцией цистинозина является перенос цистина из лизосомы в цитоплазму. В Северной Америке и в Европе почти 75% всех исследованных аллелей имеет делецию 57-kb и это самая частая мутация *CTNS*. Было описано около 60 других генетических мутаций. Пациенты с классическим инфантильным цистинозом имеют делеции или другие мутации, приводящие к полному отсутствию цистинозина, в то время как более лёгкие случаи (ювенильная и взрослая формы) обычно компаунд гетерозиготны и имеют наряду с тяжёлой мутацией (например, нонсенс) и более лёгкую мутацию (например, миссенс). У бессимптомных гетерозиготных носителей отмечается двукратное снижение активности цистинозина. При этом уровень внутриклеточного цистина остаётся лишь слегка повышенным. В целом, тяжесть клинических проявлений болезни, как правило, имеет прямую корреляцию с концентрацией внутрилизосомального цистина и обратную корреляцию с резидуальной функцией цистинозина. Тем не менее, нельзя исключить возможного модифицирующего влияния на фенотип других генов и экологических воздействий.

Самым ярким проявлением нарушения лизосомального транспорта цистина является образование кристаллов, вследствие плохой растворимости цистина в воде. Кристаллы обычно имеют форму шестиугольника или прямоугольника, но могут быть игольчатыми и обладают свойством двойного преломления в поляризованном свете. Интересно, что тяжесть повреждения тканей не вполне коррелирует с распространённостью отложения кристаллов. Например, в печени и тонком кишечнике отмечается значительное интрацеллюлярное отложение кристаллов цистина, но это редко клинически проявляется. Этот факт по всей вероятности объясняется значительным функциональным резервом некоторых

органов или более коротким клеточным циклом и быстрой сменой клеточной популяции. В некоторых клетках, например фибробластах, кристаллы никогда не образуются, несмотря на высокое содержание внутриклеточного цистина .

### **Клинические проявления**

Симптомы цистиноза развиваются постепенно. Как правило, в первые 3-6 месяцев жизни клинические проявления болезни отсутствуют. К 6-12 месяцам появляются такие неспецифические симптомы как анорексия, рвота, полиурия и запоры. Возможно развитие эпизодов лихорадки с признаками дегидратации. Становится заметной уменьшение ежемесячных прибавок в весе.

Поражение почек обычно манифестирует клиникой синдрома Фанкони к возрасту 1 года. В дальнейшем отмечается прогрессирующая потеря гломерулярной функции и развитие хронической почечной недостаточности в 7-12 лет. В настоящее время цистиноз считается самой частой причиной врождённого синдрома Фанкони в детском возрасте. У пациентов отмечается потеря жидкости и электролитов, аминоацидурия, нормогликемическая глюкозурия, фосфатурия, гиперкальциурия и гиперхлоремический ацидоз. Диурез может быть столь значительным, что у некоторых больных на начальном этапе предполагается наличие несахарного диабета. У некоторых детей значительная экскреция кальция и фосфатов приводит к медуллярному нефрокальцинозу . У многих, хотя и не у всех, пациентов развивается гипофосфатемический рахит с высокой экскрецией фосфатов, нормальным уровнем витамина D, повышением активности щелочной фосфатазы, и такими клиническими проявлениями как: остеомаляция, деформации костей и задержка формирования моторных навыков . При развитии гиперкальциурической гипокальциемии возможно возникновение тетании. Гипокалиемия, в ряде случаев ниже 2,0 мэкв/л, может приводить к нарушениям сердечной проводимости. Карнитин также теряется при синдроме Фанкони, что может быть причиной мышечной слабости. Кроме того, при синдроме Фанкони возникает тубулярная протеинурия с потерей белков таких, как: альбумин,  $\beta_2$  – микроглобулин, лизоцим, белок - переносчик ретинола, белок-переносчик витамина D и многих других. У отдельных преддиализных пациентов развивается протеинурия нефротического уровня. В Северной Америке и Европе цистиноз составляет приблизительно 5% случаев хронической почечной недостаточности у детей. По данным The European Dialysis and Transplant Association Registry средний возраст детей с цистинозом, нуждающихся в заместительной терапии, составляет 9,5 лет, с колебаниями от 1 до 20 лет. Скорость развития терминальной уремии варьирует среди больных цистинозом; у некоторых пациентов достигается плато, в то время как у других почечная функция очень быстро снижается. Гистопатологически при цистинозе развивается атрофия клеток проксимальных канальцев с их деформацией по типу «лебединой шеи». Очень характерно повреждение подоцитов, которые приобретают вид многоядерных гигантских клеток. В подоцитах и интерстициальных клетках отмечается отложение кристаллов цистина.

У детей с цистинозом отмечается выраженная задержка роста вследствие ацидоза, метаболической болезни кости, гипофосфатемического рахита и гипотиреоза. При естественном течении не леченого цистиноза у многих

пациентов к возрасту 1 год рост не превышает 3 перцентиля, причём отставание в росте более значительное, чем у детей с хронической почечной недостаточностью, вызванной другими причинами. Лечение гормоном роста драматически увеличивает линейный рост и значительно улучшает ростовые показатели в препубертатном возрасте. Гипотиреоз часто развивается при цистинозе и является одной из причин задержки роста. Гистологически в щитовидной железе выявляются очаги деструкции и инфильтрация эпителия кристаллами цистина.

Ранними и патогномичными проявлениями являются отложения кристаллов в роговице и конъюктиве. Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 месяцев и выявляются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых, опалесцирующих помутнений. В первую очередь в этот процесс вовлекается эпителий роговицы. На второй декаде жизни развивается фотофобия и возможно возникновение тяжёлой кератопатии с нарушением зрения. Иногда кристаллы откладываются и в передней камере глаза, радужной оболочке, цилиарном теле, сосудистой оболочке, на глазном дне и в зрительном нерве. В некоторых случаях развитие пигментной ретинопатии предшествует появлению корнеальных кристаллов.

Цистиноз поражает многие железы в связи, с чем у пациентов нарушаются потоотделение, продукция слёзной жидкости, саливация, что делает их склонными к развитию гипертермии, сухости глаз, рвоте. У больных может отмечаться анемия, обусловленная прежде всего уменьшением ренальной продукции эритропоэтина при почечной недостаточности и, в меньшей степени, отложением кристаллов цистина в костном мозге.

### **Диагностика**

Ранняя верификация диагноза и своевременное начало специфической терапии цистеамином имеет решающее значение для судьбы детей, страдающих цистинозом. Диагноз цистиноза подтверждается определением высокого уровня цистина в гранулоцитах. Для верификации цистиноза считается достаточным выявление кристаллов в роговице у пациента с синдромом Фанкони, так как подобные кристаллы не обнаруживаются при других причинах этого синдрома у детей, таких как: тирозинемия, галактоземия, гепаторенальный гликогеноз, болезнь Дента, синдром Лоу и т.д. С другой стороны, отсутствие кристаллической кератопатии не позволяет исключить цистиноз, особенно у младенцев. В прошлом для верификации диагноза применялась диагностическая биопсия различных органов, включая костный мозг, конъюктиву и почки. Однако в настоящее время общепризнано, что для верификации диагноза эти инвазивные процедуры не являются необходимыми. Ранний диагноз может быть установлен и с помощью генетического исследования. При наличии в семье хотя бы одного ребёнка с цистинозом, при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни с помощью измерения уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона, или с помощью генетического исследования.

## Лечение

Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию тубулярных потерь .

*Вода.* Приём воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь (жаркая погода, лихорадка и т.д.).

*Кислотно-щелочное равновесие.*

Бикарбонат натрия и калия , которые лучше цитрата переносятся пациентами, должны назначаться в количестве достаточном для поддержания общего бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль\л. Иногда для этого требуется большое количество буфера – более 10-15 ммоль\кг в сутки.

*Натрий.*

Потери натрия обычно удаётся компенсировать одновременно с коррекцией кислотно-основного баланса.

*Калий.*

Для поддержания концентрации сывороточного калия выше 3 ммоль\л нередко требуется применение препаратов калия в суточной дозе 4-10 ммоль\кг.

*Фосфор.*

Гипофосфатемия должна лечиться назначением фосфатов калия и натрия в дозе 0,3-1 грамм в день. Целью является достижение концентрации фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль\л.

*Витамин Д.*

Так как активность тубулярной 1 $\alpha$ - гидроксилазы значительно снижается при цистинозе, возникает необходимость в назначении 1 $\alpha$  или 1 $\alpha$ -25- (ОН)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (0,10-0,50  $\mu$ g в день). Применение этих препаратов контролируется мониторингом уровня кальция сыворотки.

*Карнитин.*

Карнитин в суточной дозе 50 мг\кг в четыре приёма назначается для коррекции потерь карнитина.

Все выше указанные саплементы должны применяться регулярно, желательно 3-4 раза в день, для того, чтобы возмещать перманентные потери . Потери воды, калия и натрия могут быть значительно уменьшены назначением индометацина в суточной дозе 1,5-2 мг\кг в два приёма. Этот препарат применяется при недостаточной эффективности симптоматической терапии. При развитии снижения клубочковой фильтрации индометацин должен быть отменён. В эту стадию болезни уменьшаются и тубулярные потери, в связи с чем саплементы электролитов и минералов постепенно отменяются .

Цистеамин (HS-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) - единственное вещество, доказавшее *in vitro* и *in vivo* свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистеамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы цистеина и затем соединяется с одной из них с помощью дисульфидной связи . Образующиеся при этом цистеин- цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются для выхода из лизосомы в цистинозине. Дисульфидное соединение, являющееся аналогом лизина, переносится через лизиновый порт. В Северной Америке и Европе цистеамин производится в виде битартрата – коммерческое название препарата Цистагон (Cystagon®). Лечение должно начинаться сразу после подтверждения диагноза. Доза постепенно в течение 6-8 недель

увеличивается от 0.2 до 1.3 грамма/ м<sup>2</sup> в день . Максимальная доза 1.95 грамма/м<sup>2</sup> в день . Цистеамин хорошо всасывается, его максимальный эффект развивается через 1-2 часа и длится не более 6 часов . Поэтому суточная доза должна назначаться в четыре приёма. Так как ответ на терапию переменный, эффективность и достаточность дозы препарата контролируется определением концентрации цистина в гранулоцитах. Целевым значением через 6 часов после приёма очередной дозы препарата является концентрация не выше 1 наноля 1/2 цистина на миллиграмм белка . Своевременная терапия цистеамином доказала свою эффективность в плане замедления снижения почечных функций и улучшения роста у детей с цистинозом в додиализную стадию . Даже при позднем начале терапии возможно улучшение показателей клубочковой фильтрации, однако синдром Фанкони, как правило, не подвергается обратному развитию . Оральная терапия цистеамином не приводит к растворению кристаллов в роговице. Этого эффекта можно достичь применением содержащих цистеамин глазных капель (0,55% р-р – минимум 4 раза в день).

Цистиноз в стадии терминальной уремии не представляет какой либо специальной проблемы в плане выбора способа замещения функции почек. В этих обстоятельствах применяются и гемодиализ, и амбулаторный перитонеальный диализ, но методом выбора, как и при других вариантах конечной стадии болезни почек в детском возрасте, является трансплантация почки. В трансплантате никогда не рецидивирует синдром Фанкони, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина . Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, так как это заболевание у них никогда не развивается.

Использование трансплантации почек при цистинозе и значительное увеличение продолжительности жизни больных сделало актуальным вопрос о диагностике и лечении поздних экстраренальных осложнений этой болезни. Сохраняющееся в посттрансплантационном периоде развитие специфического патологического процесса в различных органах и тканях (исключая почечный трансплантат) делает необходимым продолжение терапии цистеамином. При возникновении сахарного диабета, гипотиреоза, мужского гипогонадизма требуется заместительная терапия соответственно инсулином, L- тироксином и тестостероном. Некоторые пациенты нуждаются в заместительной терапии ферментами из-за недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы . При развитии артериальной гипертензии требуется назначения антигипертензивных препаратов. Применение гормона роста показано у пациентов не достигших двадцатилетнего возраста. У многих больных необходимо использование ингибиторов протонной помпы для облегчения дискомфорта, связанного как с самим заболеванием, так и с побочными действиями длительной терапии цистеамином.