

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.4.012>



Саркисян Е.А.^{1,2}✉, Абасеева Т.Ю.^{2,3}, Макулова А.И.^{1,2}, Шумилов П.В.¹, Комарова А.А.¹, Хижак Я.Р.¹, Журавлева И.В.¹, Думова С.В.¹, Шабельникова Е.И.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Вариабельность клинических проявлений и прогнозов синдрома Жубер в практике неонатолога и нефролога: клинические наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Саркисян Е.А., Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Шумилов П.В.; анализ данных и написание текста – Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Комарова А.А., Хижак Я.Р., Журавлева И.В., Думова С.В., Шабельникова Е.И.; научное редактирование – Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Шумилов П.В., Думова С.В.

Информированное согласие. Авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование изображений и информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Подана: 30.08.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Принято считать, что за картиной увеличенных гиперэхогенных почек, по данным ультразвукового исследования, вероятнее всего, скрывается аутосомно-рецессивная или аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Однако подобное ренальное поражение может быть проявлением иных генетических патологий. Одним из таких наследственных заболеваний является синдром Жубер, встречающийся с частотой 1:55 000–200 000. Эта редкая сенсорная цилиопатия характеризуется пороком развития головного мозга в виде гипоплазии или аплазии червя мозжечка и мальформации ствола. Основным диагностическим критерий заболевания – симптом «коренного зуба», определяемый по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга. Синдром Жубер чаще ассоциирован с неврологическими отклонениями, объединенными в основную триаду симптомов: нерегулярное дыхание, мышечная гипотония и задержка нервно-психического развития. Однако генетическая гетерогенность заболевания и особенности патогенеза объясняют возможность полиорганного поражения. В клиническом полиморфизме синдрома Жубер одно из ведущих мест занимает патология почек. Синдром Жубер с поражением почек может манифестировать уже в антенатальном периоде, иметь особо тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Фенотипическая схожесть патологии почек при синдроме Жубер с иными кистозными дисплазиями или даже сочетание этих генетических патологий диктуют необходимость тщательного дифференциально-диагностического поиска и аргументируют важность раннего молекулярно-генетического исследования. В настоящей статье представлены 2 клинических наблюдения

синдрома Жубер с поражением почек у новорожденных детей. Акцентируется особое внимание на диагностических признаках, позволяющих заподозрить эту патологию уже в неонатальном периоде. Рассмотрены особенности ренального поражения при генетически подтвержденном сочетании синдрома Жубер с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Данная статья предназначена для неонатологов, нефрологов, педиатров.

Ключевые слова: синдром Жубер, цилиопатия, симптом «коренного зуба», поликистозная болезнь почек, врожденный фиброз печени, ген PKD1, ген AHI1, ген TMEM67

Heghine A. Sarkisyan^{1,2}✉, Tatyana Yu. Abaseeva^{2,3}, Anastasia I. Makulova^{1,2}, Petr V. Shumilov¹, Anna A. Komarova¹, Yana R. Khizhak¹, Irina V. Zhuravleva¹, Svetlana V. Dumova¹, Ekaterina I. Shabelnikova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Variability of Clinical Manifestations and Prognosis of Joubert Syndrome in Pediatric Practice: Clinical Observations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Heghine A. Sarkisyan, Tatyana Yu. Abaseeva, Anastasia I. Makulova, Petr V. Shumilov; data analysis and text writing – Tatyana Yu. Abaseeva, Anastasia I. Makulova, Anna A. Komarova, Yana R. Khizhak, Irina V. Zhuravleva, Svetlana V. Dumova, Ekaterina I. Shabelnikova; scientific editing – Tatyana Yu. Abaseeva, Anastasia I. Makulova, Petr V. Shumilov, Svetlana V. Dumova.

Informed consent. The authors obtained an informed consent from the patient's legal representatives to publish images and related information, copies of which would be kept in the editorial office, in the medical edition.

Submitted: 30.08.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

It is generally accepted that behind the picture of enlarged hyperechoic kidneys on ultrasound, autosomal recessive or autosomal dominant polycystic kidney disease is most likely hidden. However, such a renal lesion may be a manifestation of other genetic pathologies. One of these hereditary diseases is Joubert's syndrome, occurring with a frequency of 1:55,000–200,000. This rare sensory ciliopathy is characterized by a malformation of the brain in the form of hypoplasia or aplasia of the cerebellar vermis and trunk malformation. The main diagnostic criterion for the disease is the "molar tooth" symptom, determined by the results of magnetic resonance imaging of the brain. Joubert's syndrome is more often associated with neurological abnormalities, united in the main triad of symptoms: irregular breathing, muscle hypotension, and neurodevelopmental delay. However, the genetic heterogeneity of the disease and the peculiarities of pathogenesis explain the possibility of multiple organ damage. In the clinical polymorphism of the Joubert syndrome, one of the leading places is occupied by the pathology of the kidneys. Joubert's syndrome with kidney damage can manifest

already in the antenatal period, have a particularly severe course and an unfavorable prognosis. The phenotypic similarity of kidney pathology in Joubert Syndrome with other cystic dysplasias or even a combination of these genetic pathologies dictates the need for a thorough differential diagnostic search and argues for the importance of early molecular genetic research. This article presents 2 clinical cases of Joubert syndrome with kidney damage in newborns. Particular attention is focused on diagnostic signs that make it possible to suspect this pathology already in the neonatal period. Peculiarities of renal lesions in a genetically confirmed combination of Joubert's syndrome with autosomal dominant polycystic kidney disease are considered. This article is intended for neonatologists, nephrologists, pediatricians.

Keywords: Joubert syndrome, ciliopathy, "molar tooth sign", polycystic kidney disease, congenital hepatic fibrosis, PKD1 gene, AHI1 gene, TMEM67 gene

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Жубер (СЖ; Joubert syndrome; JS; МКБ-10 Q04.3; #OMIM 213300) – это редкое генетическое и фенотипическое гетерогенное заболевание из группы первичных цилиопатий, основным проявлением которого является порок развития головного мозга в виде гипоплазии (реже аплазии) червя мозжечка и мальформации ствола. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, аномалия визуализируется в виде симптома «коренного зуба» (molar tooth sign), являющегося патогномоничным признаком заболевания. СЖ встречается со средней частотой 1:55 000–200 000 и не имеет гендерной предрасположенности. На сегодняшний день описано около 40 генов, мутации в которых ассоциированы с данной патологией. Заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, за исключением X-сцепленной мутации в гене OFD1 и аутосомно-доминантной формы, связанной с мутацией в гене SUFU [1–3]. В основе развития СЖ лежит генетически детерминированное нарушение структуры и функции первичных цилий – сенсорных органелл, выступающих на поверхности большинства клеток организма (фоторецепторы сетчатки, нейроны, почечные канальцы, желчные протоки и др.). Их дисфункция приводит к нарушениям процессов роста, дифференцировки, пролиферации и регуляции апоптоза различных клеток, что обуславливает возможность полиорганного поражения [4].

Среди клинических проявлений СЖ преобладают неврологические отклонения, в частности гипотония и задержка нервно-психического развития. В раннем возрасте патология часто проявляется специфическим паттерном нерегулярного дыхания с эпизодами тахипноэ и/или апноэ, аномальным движением глаз, а в более старшем возрасте – атаксией и/или когнитивными нарушениями [5, 6]. Первое подробное описание патологии принадлежит французскому неврологу Marie Joubert и датируется 1969 г. У четырех sibсов с диагностированной агенезией червя мозжечка был описан уникальный симптомокомплекс, включающий приступы атипичного дыхания, аномальное движение глаз в виде горизонтального и вращательного нистагма, атаксию, задержку нервно-психического развития [7]. При СЖ помимо тяжелого поражения ЦНС в патологический процесс нередко вовлекаются и другие органы и системы: почки, печень, зрительный анализатор, опорно-двигательный аппарат и т. д. [8].

В связи с этим в 2010 г. была создана классификация заболевания по принципу поражения основного органа (органов) и корреляции генотип-фенотип, включающая 6 основных подтипов СЖ: 1) классический СЖ (Pure JS), характеризующийся исключительным поражением ЦНС; 2) СЖ с дефектом зрения (JS-O), проявляющийся тяжелой дегенерацией сетчатки, глазной колобомой, дистрофией зрительного нерва; 3) СЖ с поражением почек (JS-R), проявляющийся в виде кистозных дисплазий (нефронофтиз, фенотип, сходный клинически и морфологически с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек (АРПБП)); 4) СЖ с поражением зрения и почек (JS-OR); 5) СЖ с поражением печени преимущественно по типу врожденного фиброза (JS-H); 6) СЖ с орофациодигитальными особенностями в виде раздвоения или дольчатости языка, множественных уздечек рта, полидактилии (JS-OFD) [9–14].

Диагноз СЖ следует заподозрить при наличии следующих основных критериев: симптома «коренного зуба», выявленного по результатам МРТ головного мозга; гипотонии в раннем возрасте с последующим развитием атаксии; задержки нервно-психического развития (вплоть до умственной отсталости) [1, 6]. Дополнительными признаками являются патологическое дыхание и аномальные движения глаз (глазодвигательная апраксия, трудности при плавном слежении, нистагм, изолированный птоз, паралич вертикального взора) [1, 15]. При наличии вышеупомянутых проявлений диагноз подтверждается по результатам молекулярно-генетического исследования. Наибольшей диагностической ценностью обладает секвенирование нового поколения с помощью целевых панелей всех известных генов, мутации в которых приводят к СЖ, или полноэкзомное секвенирование [8].

Однако переменный фенотип СЖ затрудняет определение точных диагностических границ. Часто СЖ скрывается под маской других заболеваний или же сочетается с иными генетическими патологиями, что еще больше затрудняет дифференциально-диагностический поиск. Несмотря на то, что клинически СЖ проявляет себя уже в неонатальном периоде, диагноз чаще не устанавливается в течение нескольких месяцев или даже лет после рождения [16]. По данным литературы, средний возраст постановки диагноза составляет 33 месяца [17]. Специфического лечения СЖ на сегодняшний день не существует. Терапия носит поддерживающий характер и требует междисциплинарного подхода [1]. Улучшение прогноза данного заболевания возможно лишь при условии ранней постановки диагноза и своевременного начала лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мальчик от матери с отягощенным акушерским анамнезом (2 выкидыша, 1 внутриутробная гибель плода, смерть 2 детей в первые сутки жизни, у одного из которых выявлены множественные врожденные пороки развития (МВПР) – двусторонний тотальный поликистоз почек, нефромегалия, гипоплазия ствола головного мозга, мочеточников, мочевого пузыря и легких, распространенный фиброз портальных трактов печени и пролиферация желчных протоков, гипоплазия костей и хрящей носа, деформация ушных раковин). Данная беременность шестая, протекала с токсикозом и угрозой прерывания в 1-м и 2-м триместре, в 3-м – с анемией и маловодием. Роды 4-е, преждевременные, самопроизвольные на 36-й неделе. Масса тела новорожденного 3280 г, длина 50 см, оценка по шкале APGAR 5/7 баллов.

При рождении состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет дыхательной и сердечной недостаточности, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. На 3-й минуте жизни из-за сохраняющейся нерегулярности дыхания инициирована аппаратная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). После стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). При осмотре ребенка обращали на себя внимание дисморфия лица (высокий лоб, орбитальный гипертелоризм, готическое нёбо), увеличенный в объеме живот. В брюшной полости пальпаторно определялись округлые образования мягко-эластической консистенции размером 10×10 см. Отмечалось снижение диуреза. На 1-е сутки жизни уровень креатинина составлял 149,86 мкмоль/л, уровень мочевины 9,0 ммоль/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), в 1-е сутки жизни определялись признаки поликистоза обеих почек: резкое увеличение размеров (правая почка 67×34×40 мм, левая почка 65×32×41 мм), нечеткость контуров, множественные анэхогенные образования округлой формы с ровными, четкими контурами от 1 до 4 мм в паренхиме обеих почек. На фоне прогрессирующего увеличения размеров почек (табл. 1) в динамике нарастала азотемия (рис. 1), отмечались гипернатриемия, гиперосмолярность. По данным компьютерной томографии (КТ), резко увеличенные почки с множественными кистами в паренхиме занимали практически весь объем брюшной полости, что вызывало компрессию и дислокацию соседних органов (рис. 2). Увеличение правой и левой почек продолжалось до 1,5 мес. жизни, максимальные размеры которых, по данным КТ, достигали 78×40×44 мм и 76×42×45 мм соответственно (рис. 2).

По данным лабораторного исследования, у ребенка с первых дней жизни отмечался синдром цитолиза и холестаза, тенденция к гипопроотеинемии, склонность к гипокоагуляции. По результатам УЗИ гепатобиллиарной области определялись признаки порока развития желчевыводящих путей, соответствующие картине кисты холедоха, гепатоспленомегалия. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии визуализировались признаки кистовидно расширенного холедоха, дисплазии печеночных протоков и протока желчного пузыря, гепатомегалия и подкапсульная киста печени. По данным гистологического исследования определялись признаки врожденного фиброза печени, соответствующего картине мелкоузлового цирроза печени со слабо выраженной пролиферацией деформированных внутripеченочных желчных протоков на фоне выраженных дегенеративных изменений гепатоцитов.

Помимо выявленного поликистоза почек, аномалий развития желчевыводящих путей, врожденного фиброза печени у ребенка длительно отмечалось нарушение ритма дыхания в виде эпизодов тахипноэ. Изначально нерегулярность дыхания была расценена как проявление внутриутробной пневмонии, диагностированной по данным рентгенографии легких и лабораторного исследования после рождения. Однако аномальный паттерн дыхания не соответствовал тяжести поражения респираторного тракта, так как сохранялся в динамике после разрешения пневмонии на фоне отсутствия воспалительного поражения легочной ткани. В неврологическом статусе пациента определялся синдром мышечной дистонии с гипертонусом мышц-сгибателей рук и ног, тремор головы, задержка нервно-психического развития. Обращало на себя особое внимание присутствие патологической глазодвигательной симптоматики: плавающие движения глазных яблок, периодическое заведение

Таблица 1
УЗИ почек в динамике пациента 1
Table 1
Ultrasound of the kidneys in the dynamics of patient 1

Размеры почек	Норма	Возраст					
		13-е с. ж.	24-е с. ж.	1 мес. 8 дн.	1 мес. 15 дн.	2 мес. 10 дн.	2 мес. 24 дн.
Правая почка							
Длина, мм	36,9–59	72	83	86	86	89	83
Ширина, мм	13,7–29,4	33	41	43	43	37	47
Лоханка, мм	До 5	Не расширена, до 5					
Толщина паренхимы, мм	16–27,3	13	17	17	17	15	15
Примечание	Структура повышенной эхогенности. Кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается. В паренхиме множественные анэхогенные разнокалиберные структуры диаметром до 8 мм						
Левая почка							
Длина, мм	36,2–60,7	78	81	88	88	87	86
Ширина, мм	14,1–26,9	38	38	40	40	38	45
Лоханка, мм	До 5 мм	Не расширена, до 5 мм					
Толщина паренхимы, мм	13,6–27,4	15	16	17	17	15	16
Примечание	Почечные синусы поджаты, четко не дифференцируются. В паренхиме визуализируются множественные кистозные образования диаметром до 10 мм						

взора вбок, сходящееся косоглазие, ротаторный нистагм с вертикальным компонентом, усиливающийся в крайних отведениях. Выраженность выявленных неврологических отклонений не соответствовала тяжести перинатального поражения ЦНС, определяемого по нейросонографическим данным, в виде умеренных гипоксически-ишемических изменений вещества головного мозга.

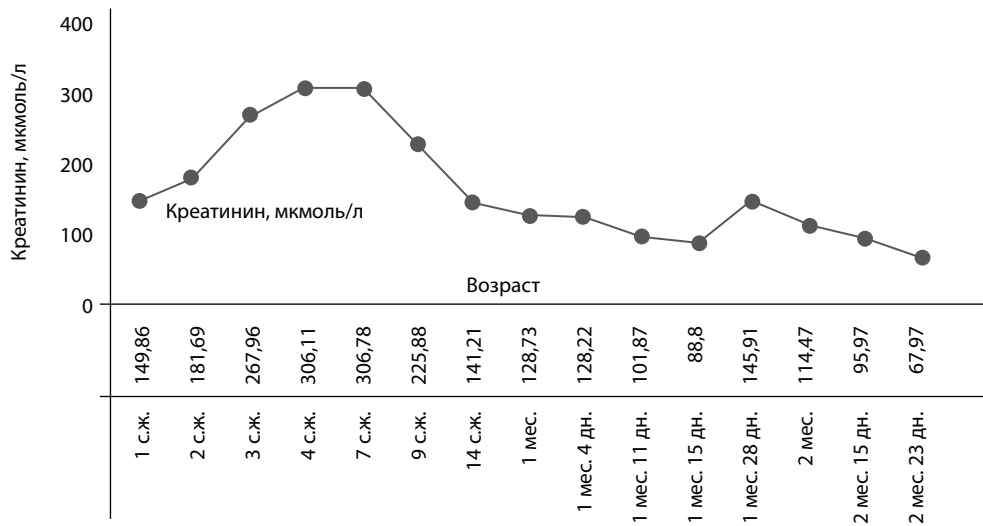


Рис. 1. Показатели уровня креатинина в динамике пациента 1
Fig. 1. Dynamics of creatinine levels of patient 1

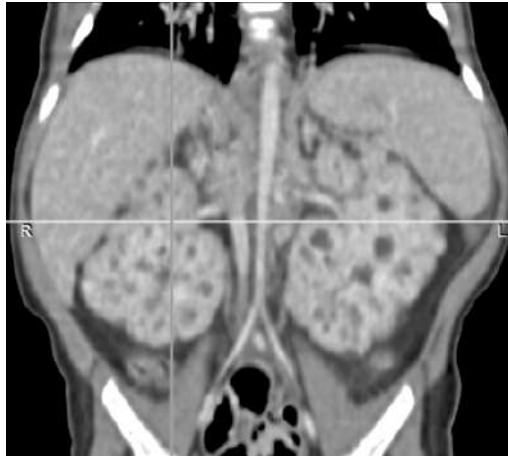


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости пациента 1
Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity of patient 1

На основании характерного симптомокомплекса, включающего МВПР (дисморфия лица, поликистоз обеих почек, врожденный порок развития желчевыводящих путей и фиброз печени), аномальный паттерн дыхания, неврологические отклонения с патологической глазодвигательной симптоматикой, а также отягощенного акушерского анамнеза матери у данного пациента был заподозрен СЖ. Точку в проведении дифференциально-диагностического поиска поставило выявление агенезии червя мозжечка с характерным симптомом «коренного зуба» по данным МРТ головного мозга (рис. 3).

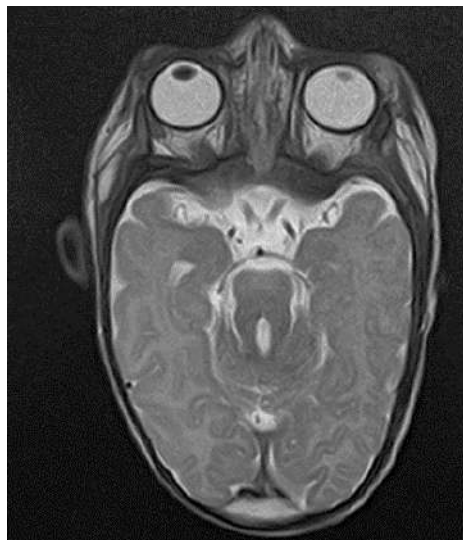


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 1
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of patient 1

По результатам полноэкзомного секвенирования были обнаружены мутации в гене TMEM67, ассоциированном с развитием СЖ, а также в гене PKD1, ответственном за развитие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП). Таким образом, в данном случае присутствовало сочетание 2 генетических патологий – СЖ и АДПБП.

Состояние пациента оставалось стабильно тяжелым. На фоне двустороннего поликистоза почек развилась вторичная артериальная гипертензия, скорректированная на фоне антигипертензивной терапии 2 препаратами. Размеры почек в динамике не нарастали, хроническая болезнь почек не прогрессировала. На момент последней госпитализации в возрасте 1 года сохранялась задержка психомоторного развития, синдром двигательных нарушений, атактический синдром, мышечная дистония, зрительная апраксия и сходящееся косоглазие. С учетом выявленных пороков развития желчевыводящих путей, врожденного фиброза печени, поликистоза почек данному ребенку целесообразно проведение трансплантации печени и почки. Продолжено динамическое наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Девочка от первых своевременных оперативных родов на 38-й неделе гестации. Беременность в 1-м и 2-м триместре протекала без особенностей, а в 3-м триместре (на 30,4-й нед.) впервые были выявлены МВПР (поликистоз почек, мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), гипоплазия легких), а также синдром задержки роста плода 1-й степени, кардиомегалия плода, ангидрамнион. Масса тела при рождении 2700 г, длина 47 см, оценка по шкале APGAR 4/6 баллов.

При рождении состояние ребенка было крайне тяжелым, обусловленным полиорганной недостаточностью на фоне пренатально диагностированных МВПР. Отмечалось течение внутриутробной пневмонии на фоне гипоплазии легких, длительно сохранялась нерегулярность дыхания. Нарастание дыхательной недостаточности потребовало длительного проведения ИВЛ. По данным эхокардиографии определялись мышечный ДМЖП 4–5 мм, открытое овальное окно 2 мм, расширение полостей сердца, признаки высокой легочной гипертензии, гипертрофия миокарда желудочков. На этом фоне отмечались проявления сердечной недостаточности с нестабильной гемодинамикой, требующей кардиотонической поддержки в первые дни жизни. При осмотре обращали на себя внимание пяточно-вальгусная косолапость, увеличение окружности живота. С первых суток жизни диурез отсутствовал (при постановке мочевого катетера получен 1 мл мочи). На 4-е сутки жизни на фоне прогрессирующего отека синдром, сохраняющейся анурии, невозможности проведения терапии в полном объеме из-за риска развития фатальной гипергидратации было принято решение о старте заместительной почечной терапии (ЗПТ). Метод выбора – перитонеальный диализ в классической модификации. На фоне проведения ЗПТ наблюдалась тенденция к стабилизации состояния ребенка (начато энтеральное питание, гемодинамика стабилизировалась, параметры ИВЛ редуцированы, выраженность отека синдром уменьшилась), однако сохранялась тенденция к анурии. Уровень креатинина оставался постоянно высоким, несмотря на наличие периодов снижения показателей в динамике (рис. 4), вместе с тем показатели мочевины снижались, но также не достигали нормативного уровня.

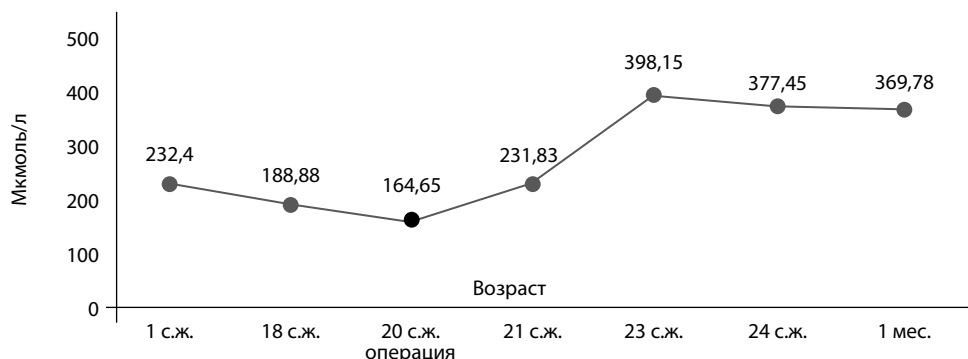


Рис. 4. Показатели уровня креатинина в динамике пациента 2
Fig. 4. Creatinine levels in the dynamics of patient 2

По результатам динамического УЗИ почек отмечались признаки поликистоза почек и прогрессивное увеличение их объема (табл. 2).

С учетом клинико-инструментальной картины заболевания дифференциальный диагноз ставился в группе наследственных заболеваний почек. Для уточнения диагноза было проведено молекулярно-генетическое исследование. По результатам генетического тестирования мутации в генах PKHD1, PKD1 и PKD2, ассоциированных с развитием АРПБП и АДПБП соответственно, отсутствовали. Однако была выявлена гетерозиготная мутация в гене ANH1, ассоциированном с развитием СЖ.

В связи со стремительным увеличением почек (по данным КТ, на 15-е сутки правая почка 79×58×51 мм, левая почка 93×62×50; на 19-е сутки правая почка 102×58×52 мм, левая почка 100×65×50 мм (рис. 5)) и масс-эффектом на близлежащие органы

Таблица 2
УЗИ почек в динамике пациента 2
Table 2
Ultrasound of the kidneys in the dynamics of patient 2

Размеры	Норма	Возраст			
		2-е с. ж.	3-и с. ж.	13-е с. ж.	23-и с. ж.
Правая почка					
Длина, мм	36,9–59	78,6	80,5	102	102
Ширина, мм	13,7–29,4	36,0	39,5	39	43
Лоханка, мм	До 5	3	3	3	
Примечание	В паренхиме определяются множественные анэхогенные образования округлой формы с ровными, четкими контурами диаметром 2–5 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается				
Левая почка					
Длина, мм	36,2–60,7	74,6	82,1	98	101
Ширина, мм	14,1–26,9	32,7	40,3	37	39
Лоханка, мм	До 5	4	4	4	4
Примечание	В паренхиме определяются множественные анэхогенные образования округлой формы с ровными, четкими контурами диаметром 2–5 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается				



Рис. 5. Компьютерная томография брюшной полости пациента 2
Fig. 5. Computed tomography of the abdominal cavity of patient 2

по жизненным показаниям на 20-е сутки жизни ребенку была проведена двусторонняя нефроуретерэктомия. Тяжесть состояния в послеоперационном периоде была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности, инфекционным токсикозом вследствие течения врожденной пневмонии на фоне гипоплазии легких. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка продолжало ухудшаться. Отмечалось нарастание отеочного синдрома, увеличение азотемии, смешанный ацидоз. Прогрессировали ДН, вторичная легочная гипертензия, обуславливающие выраженные гемодинамические нарушения. На фоне повторных приступов глубокого апноэ и брадикардии была зафиксирована остановка сердца. Смерть пациента произошла в возрасте 1 месяца 4 дней (через 14 дней после двусторонней нефроуретерэктомии).

Таким образом, у данного пациента наблюдался клинко-морфологический фенотип СЖ, сходный с АРПБП, характеризующийся манифестацией в антенатальном периоде, особо тяжелым течением и крайне неблагоприятным прогнозом с летальным исходом на 1-м месяце жизни.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

СЖ – редкое наследственное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений и главным образом патологией ЦНС [1, 7–11]. Однако, как показывают последние литературные данные и представленные клинические наблюдения, СЖ также следует подозревать, если в клинической картине на первый план выходит патология почек, особенно в сочетании с полиорганным поражением [1, 8, 11, 16]. Наряду с вовлечением в патологический процесс структур головного мозга и органа зрения, кистозные поражения почек встречаются у 25–30% пациентов с СЖ. Развитие «мозжечково-глазо-почечных» нарушений при СЖ наиболее часто

ассоциировано с мутациями в генах CEP290, ANI1, TMEM67, NPHP1 [18]. Поражение почек при СЖ чаще реализуется тубулоинтерстициальной нефропатией в виде ювенильного нефронофтиза. Развитие СЖ с данным фенотипом ренального поражения в основном связано с мутацией в гене NPHP1 на хромосоме 2q13 (OMIM #609583), кодирующем белок нефроцистин-1, повсеместно экспрессирующийся в центросомах и первичных ресничках. Проявление цилиопатии в данном случае характеризуется формированием небольших кист на границе коркового и мозгового вещества почек, нормальным или малым их размером с утратой кортико-медуллярной дифференцировки [19, 20]. Типичный пример продемонстрирован в работе Shamsudheen M. et al., где у пациента с СЖ ренальное поражение проявлялось в качестве нефронофтиза, ставшего в последующем причиной почечной недостаточности [21]. Ультразвуковая картина почек при нефронофтизе может оставаться нормальной до тех пор, пока не разовьется прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП), терминальная стадия которой в среднем приходится на 2-е десятилетие жизни [18, 20–22]. Однако при СЖ возможны и другие типы патологии почек [1, 9, 23–25].

В клиническом наблюдении 1 ренальное поражение проявлялось симметричным поликистозом обеих почек с резким увеличением их размера, прогрессирующим до 1,5 мес. жизни, явлениями почечной недостаточности с первых дней жизни. В данном случае вместе с тяжелым врожденным двусторонним поражением почек у ребенка присутствовали классический симптомокомплекс СЖ, включающий стойкие неврологические отклонения с нерегулярным паттерном дыхания и характерной глазодвигательной симптоматикой, а также аномалия развития желчевыводящих путей, врожденный фиброз печени. Вместе с тем обнаружение патогномичного симптома «коренного зуба», по данным МРТ головного мозга, позволило с высокой долей вероятности предполагать диагноз СЖ. С учетом известного полиморфизма клинических проявлений СЖ, почти не оставалось сомнений, что подобное мульти-системное поражение является проявлением одной генетической патологии. Однако по результатам молекулярно-генетического исследования у данного пациента были обнаружены мутации в 2 генах: TMEM67 и PKD1.

Ген TMEM67 локализуется на хромосоме 8q22.1 и кодирует белок меккелин, экспрессирующийся в составе первичных ресничек многих клеток организма (почек, печени, сетчатки, головного мозга, надпочечников и др.) [26]. Мутации в гене TMEM67 наиболее часто приводят к развитию таких цилиопатий, как СЖ (JBTS6; OMIM #610688) и синдром Меккеля (MKS3; OMIM #607361), являющихся аллельными нарушениями с перекрывающимися фенотипами. С данной мутацией также связывают развитие синдрома Райнса (RHYNS; OMIM #602152) и синдрома Барде – Бидля (BBS; OMIM #209900). СЖ, ассоциированный с мутацией в гене TMEM67, чаще определяется сочетанием характерных аномалий развития ЦНС и патологии органа зрения с врожденным фиброзом печени (СЖ 6-го типа JBTS6; COACH-синдром), однако нередко клиническую картину дополняет кистозная дисплазия почек [1, 8–10, 26]. В исследовании Fleming L. et al. заболевания почек встречались у 30% пациентов с СЖ (29 из 97 пациентов с СЖ) и включали нефронофтиз (31%), перекрывающийся фенотип аутосомно-рецессивного поликистоза почек / нефронофтиза (35%), одностороннюю мультикистозную диспластическую почку (10%) и кистозную болезнь почек неопределенного типа (24%). При этом мутация в гене TMEM67 была второй по частоте встречаемости причиной поражения почек при СЖ [27].

Ген PKD1 локализуется на хромосоме 16p13.3 и кодирует синтез белка полицистина-1, являющегося структурным компонентом почечных цилий и обеспечивающего регуляцию их функции. Мутации в гене PKD1 приводят к развитию АДПБП (OMIM #173900). Реже заболевание ассоциировано с мутацией в гене PKD2 на хромосоме 4q22.1, кодирующем синтез полицистина-2, также участвующего в процессах механорецепции первичных цилий и регуляции пролиферации почечного эпителия [24, 28]. Для классического варианта АДПБП характерно незначительное увеличение почек при рождении, медленное прогрессирование нефромегалии с увеличением диаметра почечных кист, начало клинических проявлений и развитие ХБП во взрослом возрасте. Наличие же ярких клинико-морфологических проявлений поликистоза почек у детей первых лет жизни наблюдается относительно редко и считается неблагоприятным признаком. Манифестация в периоде новорожденности свидетельствует о тяжелом течении заболевания, так называемом неонатальном варианте АДПБП. При этом дифференциально-диагностическим признаком АДПБП является увеличение почек до определенного размера в течение месяца без последующей прогрессии, что не свойственно АРПБП [24, 28, 29].

Таким образом, в наблюдении 1 были диагностированы 2 самостоятельных генетических заболевания – СЖ и АДПБП. Поскольку обе выявленные мутации могут быть ассоциированы с кистозной дисплазией почек, рассматривать ренальное поражение в рамках АДПБП как сочетанную с СЖ патологию неправомерно. Вероятно, в генезе поликистоза почек в данном случае имеет место уникальное сочетание данных цилиопатий. Тем не менее подобная картина патологии почек может быть проявлением исключительно СЖ. Ahmetgjekaj I. et al. описали схожий фенотип ренального поражения в рамках СЖ, ассоциированного с мутацией в гене CEP290, в виде двустороннего поликистоза и резкого увеличения обеих почек с явлениями почечной недостаточности у новорожденного ребенка с последующим отсутствием прогрессирующего нарастания размеров почек и замедлением темпов прироста уровня сывороточного креатинина [30].

В клиническом наблюдении 2 поражение почек в рамках СЖ проявлялось в виде клинико-морфологического фенотипа, сходного с АРПБП. Данный вариант патологии почек при СЖ встречается значительно реже, чем ювенильный нефронофтиз [23, 27]. АРПБП (OMIM #263200) развивается в результате мутации гена PKHD1, локализованного на хромосоме 6p21.1–p12, кодирующего белок фиброцистин. Данный белок является компонентом апикальных мембран первичных ресничек в эпителиальных клетках почечных канальцев и желчных протоков [18]. Характерными особенностями АРПБП являются ранняя манифестация с быстрым развитием терминальной почечной недостаточности, что зачастую требует начала ЗПТ уже в периоде новорожденности [28, 31]. АРПБП проявляется массивным, симметричным увеличением почек, в паренхиме которых определяются множественные кисты менее 2 мм в диаметре, увеличивающиеся с возрастом, чашечно-лоханочная система при этом не дифференцируется. Антенатальным проявлением патологии, помимо визуализации увеличенных почек плода и связанной с этим гипоплазии легких, является олиго-/ангидроамнион, выявляемый с 20 недель гестации [32]. При АРПБП также возможно развитие фиброза печени, что объясняется особенностями патогенеза заболевания [28, 32]. Однако важно помнить, что наличие перечисленных признаков не всегда обусловлено АРПБП. Так, в представленном клиническом наблюдении 2 СЖ

характеризовался антенатальной манифестацией в виде пренатально диагностированного поликистоза обеих почек, ангидрамниона и гипоплазии легких. Быстрое прогрессирование почечной недостаточности обуславливало необходимость ЗПТ уже на 4-е сутки жизни, а стремительное увеличение размеров обеих почек потребовало двусторонней нефроуретерэктомии по витальным показаниям ввиду угрозы компартмент-синдрома. Тяжелое течение заболевания, сопровождающееся полиорганной недостаточностью, привело к летальному исходу на 1-м месяце жизни. В данном случае развитие СЖ было ассоциировано с мутацией в гене ANH1, локализованном на хромосоме 6q23.3 (OMIM #608629). По данным литературы, СЖ, связанный с мутацией в гене ANH1, помимо неврологических отклонений чаще проявляется тяжелой дегенерацией сетчатки, а также поликистозом почек [1, 8, 10, 33]. Hou L. et al. описали 2 случая поражения почек у детей со сходной пренатальной ультразвуковой картиной (симметрично увеличенные почки с повышенной эхогенностью и кистозными изменениями, маловодие) и аналогичными клиническими проявлениями после рождения. Однако при проведении молекулярно-генетического исследования в одном случае отмечалась мутация в гене PKHD1, ассоциированном с АРПБП, а в другом случае мутация в гене ANH1, ответственном за развитие СЖ [34]. Таким образом, учитывая сходный фенотип ренального поражения, провести дифференциальную диагностику между АРПБП и СЖ, основываясь только на клинических и инструментальных данных, крайне затруднительно. Повышает необходимость проведения генетической верификации возможное отсутствие или «смазанность» других проявлений СЖ на фоне доминирующей почечной патологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кистозные заболевания почек охватывают широкий спектр наследственных патологий, связанных с цилиарной дисфункцией. Наличие любого поликистозного поражения почек требует проведения молекулярно-генетического исследования для исключения синдромальных патологий (СЖ, синдром Меккеля, Барде – Бидля, орофациодигитальный синдром типа 1 и др.) и последующего генетического консультирования. Достижения в понимании патомеханизма формирования СЖ как первичной цилиопатии, а также идентификация новых ассоциированных генетических мутаций позволяют рассматривать это редкое наследственное заболевание в качестве мультисистемной патологии. СЖ можно диагностировать уже антенатально, начиная со 2-го триместра беременности, не только на основании аномальных размеров червя мозжечка, большой цистерны и IV желудочка, но и в дополнительном выявлении у плода увеличенных и/или гиперэхогенных почек, ангидрамниона по данным пренатального скрининга. Проявления СЖ в периоде новорожденности чаще являются неспецифичными. Диагностическое значение имеет сочетание МВПР (в том числе поражение почек, печени, опорно-двигательного аппарата и т. д.) и неврологических отклонений с патологической глазодвигательной симптоматикой и аномальным паттерном дыхания. Диагноз СЖ подтверждается выявлением патогномичного симптома «коренного зуба» по результатам МРТ головного мозга, а также обнаружением мутаций в причинно-значимых генах. Ранняя диагностика СЖ позволяет определить индивидуальную программу наблюдения и ведения каждого пациента, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на дальнейший прогноз.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gana S., Serpieri V., Valente E.M. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(1):72–88. doi: 10.1002/ajmg.c.31963
- Coene K.L., Roepman R., Doherty D. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am J Hum Genet.* 2009;85(4):465–481. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.002
- Serpieri V., D'Abrusco F., Dempsey J.C. SUFU haploinsufficiency causes a recognisable neurodevelopmental phenotype at the mild end of the Joubert syndrome spectrum. *J Med Genet.* 2022;59(9):888–894. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108114
- Reiter J.F., Leroux M.R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(9):533–547. doi: 10.1038/nrm.2017.60
- Bachmann-Gagescu R., Dempsey J.C., Bulgheroni S. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(1):229–249. doi: 10.1002/ajmg.a.61399
- Parisi M., Glass I. Joubert Syndrome. GeneReviews® 2003. Updated 2017. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/Parisi M.> (accessed 28 October 2020).
- Joubert M., Eisenring J.J., Robb J.P. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology.* 1969;19(9):813–25. doi: 10.1212/wnl.19.9.813
- Khizhak Ya.R., Komarova A.A., Shumilov P.V. Current approaches to the diagnosis and management of patients with Joubert syndrome. *Pediatric Nutrition.* 2022;20(6):41–50. doi: 10.20953/1727-5784-2022-6-41-5. (in Russian)
- Brancati F., Dallapiccola B., Valente E.M. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:20. doi: 10.1186/1750-1172-5-20
- Parisi M.A. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1–2):25–49. doi: 10.3233/TRD-190041
- Brooks B.P., Zein W.M., Thompson A.H. Joubert Syndrome: Ophthalmological Findings in Correlation with Genotype and Hepatorenal Disease in 99 Patients Prospectively Evaluated at a Single Center. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1937–1952. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.026
- Bachmann-Gagescu R., Dempsey J.C., Bulgheroni S. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(1):229–249. doi: 10.1002/ajmg.a.61399
- Wang S.F., Kowal T.J., Ning K. Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Basel).* 2018;9(12):605. doi: 10.3390/genes9120605
- Strongin A., Heller T., Doherty D. NISC Comparative Sequencing Program. Characteristics of Liver Disease in 100 Individuals With Joubert Syndrome Prospectively Evaluated at a Single Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):428–435. doi: 10.1097/MPG.0000000000001816
- Steinlin M., Schmid M., Landau K. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics.* 1997;28(4):204–11. doi: 10.1055/s-2007-973701
- Singh P., Goraya J.S., Saggar K. A report of Joubert syndrome in an infant, with literature review. *J Pediatr Neurosci.* 2011;6(1):44–7. doi: 10.4103/1817-1745.84407
- Zhang J., Wang L., Chen W. Whole exome sequencing facilitated the diagnosis in four Chinese pediatric cases of Joubert syndrome related disorders. *Am J Transl Res.* 2022;14(7):5088–5097.
- Raina R., Lomanta F., Singh S. Cystic Diseases of the Kidneys: From Bench to Bedside. *Indian J Nephrol.* 2023;33(2):83–92. doi: 10.4103/ijn.ijn_318_21
- Parisi M.A., Doherty D., Chance P.F. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet.* 2007;15(5):511–21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201648
- Stokman M., Lilien M., Knoers N. Nephronophthisis. 2016. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368475/> (accessed 28 October 2020).
- Shamsudheen M.P., Das U., Taduri G. A Case of Joubert Syndrome with Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol.* 2021;31(1):61–63. doi: 10.4103/ijn.IJN_287_19
- Nuovo S., Fuiano L., Micalizzi A. Impaired urinary concentration ability is a sensitive predictor of renal disease progression in Joubert syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1195–1202. doi: 10.1093/ndt/gfy333
- Ben-Salem S., Al-Shamsi A.M., Gleeson J.G. Mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among Arabs. *Hum Genome Var.* 2014;1:14020. doi: 10.1038/hgv.2014.20
- Sekine A., Hidaka S., Moriyama T. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2022;11(21):6528. doi: 10.3390/jcm11216528
- Voronin D.V., Koriyakova M.N., Khalikov A.D. Prenatal multimodal diagnosis of ciliopathies: Joubert syndrome. Description of the cases and literary review. *Prenatalnaya diagnostika.* 2021;20(4):307–320. doi: 10.21516/2413-1458-2021-20-4-307-320. (in Russian)
- Dawe H. R., Smith U. M., Cullinane A. R. The Meckel-Gruber syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet.* 2007;16(2):173–186. doi: 10.1093/hmg/ddl459
- Fleming L.R., Doherty D.A., Parisi M.A. Prospective Evaluation of Kidney Disease in Joubert Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):1962–1973. doi: 10.2215/CJN.05660517
- Chugunova O.L., Cherkasova S.V., Tumanova E.L. Polycystic kidney disease in newborns and young children: problems of diagnosis, management and treatment. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal.* 2015;94(3):88–94. (in Russian)
- Andreeva E.F., Savenkova N.D. Course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD) wick detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(5):77–87. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87. (in Russian)
- Ahmetgjekaj I., Rahman M., Hyseni F. A case report of Joubert syndrome with renal involvement and seizures in a neonate. *Radiol Case Rep.* 2021;15(5):1075–1079. doi: 10.1016/j.radcr.2021.02.031
- Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C. Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases. *JAMA Pediatr.* 2018;172(1):74–86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938
- Makarova T.P., Bulatov V.P., Samoylova N.V. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Structure of Cystic Dysplasia in Children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2018;63(5):172–176. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176. (in Russian)
- Neissi M., Mabudi H., Mohammadi-Asl J. AHI1 gene mutation in a consanguineous Iranian family affected by Joubert syndrome: A case report. *Clin Case Rep.* 2021;9(10):e05002. doi: 10.1002/ccr3.5002
- Hou L., Du Y., Zhang M. Novel mutations of PKHD1 and AHI1 identified in two families with cystic renal disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(5):2869–2874.