



## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

# Синдром Фанкони у взрослых и детей

Н.В. Чеботарева<sup>1</sup>, А.Н. Цыгин<sup>2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>,  
Е.А. Тао<sup>1</sup>, В.В. Ломакин<sup>3</sup>, В.В. Мальцева<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, <sup>2</sup>НМИЦ здоровья детей, Москва  
<sup>3</sup>Клиника кардиологии УКБ №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.  
avt420034@yahoo.com.

**Для цитирования:**  
Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. Клин фармакол тер 2022;31(1): 69-74 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):69-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-69-74.

Синдром Фанкони — это редкое состояние, характеризующееся генерализованной дисфункцией проксимальных почечных канальцев и потерей с мочой глюкозы, аминокислот, витаминов, электролитов и других веществ, которые реабсорбируются в этом сегменте нефрона. У взрослых проксимальная тубулопатия обычно развивается под действием экзогенных (например, тяжелые металлы) или эндогенных (например, легкие цепи иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях) токсинов, лекарственных средств или биодобавок. У детей с синдромом Фанкони необходимо исключать различные редкие наследственные заболевания, прежде всего инфантильный нефропатический цистиноз. Своевременная диагностика последнего позволяет начать патогенетическую терапию цистеамином, который предупреждает образование кристаллов цистина и вызывает выведение его из лизосом клеток различных тканей и органов. В статье обсуждаются клинические наблюдения синдрома Фанкони у взрослого и ребенка.

**Ключевые слова.** Синдром Фанкони, проксимальные почечные канальцы, взрослые, дети, цистиноз.

**С.В. Моисеев.** Синдром Фанкони носит имя швейцарского педиатра Guido Fanconi, который в начале 30-х гг. прошлого столетия описал ребенка с рахитом, глюкозурией и альбуминурией. Параллельно похожие случаи наблюдали de Toni в Италии и Debré во Франции, поэтому в зарубежной литературе заболевание иногда называют синдромом де Тони—Дебре—Фанкони. Причиной синдрома Фанкони является дисфункция проксимальных почечных канальцев, вызывающая потерю с мочой различных веществ, в том числе аминокислот, глюкозы и электролитов,

которые в норме реабсорбируются в этом сегменте нефрона. Этиология синдрома Фанкони в первую очередь зависит от возраста, в котором развивается это состояние. У детей причиной его чаще всего служат различные наследственные нарушения метаболизма, такие как цистиноз, в то время как у взрослых канальцевая дисфункция обычно развивается под действием токсинов или лекарственных средств [1]. Каковы патофизиология и проявления синдрома Фанкони?

**Н.М. Буланов.** В течение суток в почечных клубочках фильтруется около 180 л первичной мочи, однако большая часть воды и необходимых организму веществ реабсорбируются в нижележащих отделах нефрона, в том числе проксимальных канальцах, петле Генле и дистальных канальцах. В основном процесс реабсорбции происходит в проксимальных канальцах, где в кровь возвращаются глюкоза, аминокислоты и витамины (примерно на 100%), а также частично вода, мочевина, мочевая кислота, натрий, калий, фосфор, бикарбонаты, кальций, магний. Всасывание некоторых веществ в канальцах происходит путем активного транспорта, например, реабсорбция глюкозы опосредуется натрий-глюкозными контранспортерами (SGLT) 2 и 1, а реабсорбция аминокислот — котранспортером нейтральных аминокислот (В<sup>0</sup>АТ1) и другими переносчиками [2]. Причинами канальцевой дисфункции (тубулопатии) и, соответственно, нарушения реабсорбции органических и неорганических веществ могут быть мутации генов, кодирующих белки транспортных систем, или повреждение канальцев. При проксимальных тубулопатиях нарушается реабсорбция отдельных веществ, например, фосфатов (гипофосфатемический рахит, или фосфат-диабет), бикарбонатов (проксималь-

ный почечный канальцевый ацидоз) и глюкозы (почечная глюкозурия), или развивается генерализованная дисфункция проксимальных канальцев (синдром Фанкони). От проксимальной канальцевой дисфункции необходимо отличать петлевые и дистальные тубулопатии. Примером петлевой тубулопатии является синдром Барттера (гипокалиемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз и гиперренинемический гиперальдостеронизм) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в восходящем колоне петли Генле. К дистальным тубулопатиям относят синдром Гительмана (семейную гипокалиемическую гипомagneзмию), дистальный почечный канальцевый ацидоз (тяжелый гиперхлоремический метаболический ацидоз, обусловленный нарушением экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона), псевдогипоальдостеронизм, нефрогенный несахарный диабет (отсутствие проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентность к действию антидиуретического гормона) и синдром Лидлла (раннее развитие тяжелой артериальной гипертензии в сочетании с низкой активностью ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом) [3].

К основным лабораторным проявлениям синдрома Фанкони относятся глюкозурия и аминоацидурия, которые обычно не сопровождаются клиническими симптомами, хотя выведение глюкозы с мочой при отсутствии гипергликемии является важным диагностическим признаком. Гипофосфатемия, связанная с ухудшением реабсорбции фосфатов, а также повышением уровня паратгормона, снижением содержания витамина D и/или нарушением превращения 25-гидроксивитамина D в 1,25-гидроксивитамин D, приводит к развитию рахита у детей и остеомалиции у взрослых. Типичное проявление синдрома Фанкони – гиперхлоремический метаболический ацидоз, развивающийся в результате нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах и характеризующийся снижением рН артериальной крови <7,35 в сочетании с нормальной анионной разницей ( $\text{Na}^+ + [\text{K}^+ - \text{Cl}^-]$ ). При синдроме Фанкони часто наблюдается увеличение потери натрия и калия, которая может привести к развитию угрожающих жизни аритмий и других осложнений. Клинические проявления включают в себя полиурию, полидиспсию и эпизоды тяжелой дегидратации, которые чаще развиваются у детей. Протеинурия обычно минимальная, а с мочой выводятся белки с низкой молекулярной массой [1].

**Н.В. Чебогарева.** Примером синдрома Фанкони у взрослого пациента может служить следующее наблюдение.

**В.В. Ломакин.** Пациент К., 78 лет, длительно страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. На протяжении 15 лет для контроля гликемии получает инсулинотерапию. Десять лет назад проведена радиостатная абляция вага-трикуспидального перешейка,

однако пароксизмы фибрилляции предсердий сохранялись, в связи с чем 3 года назад выполнена криобаллонная абляция устьев легочных вен. Девять лет назад перенес стентирование правой почечной артерии в связи с 80% атеросклеротическим стенозом. В течение последних нескольких лет получал лозартан, нифедипин, ривароксабан, аллапинин и инсулин левемир в стабильных дозах. При обследовании 6 месяцев назад выраженных отклонений в биохимическом анализе крови не выявлено. Во время пандемии COVID-19 принимал биодобавки и активную форму витамина D по рекомендации врача.

В течение последнего месяца появились общая и мышечная слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, стало трудно передвигаться. 6 ноября 2021 года состояние резко ухудшилось: выраженная слабость, головокружение, головная боль, нарушения координации движений, пациент стал падать на пол, не мог подняться без посторонней помощи. В состоянии оглушения госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Частота сердечных сокращений 120 в минуту, АД 120/65 мм рт. ст. На снятой ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий. При обследовании выявлены выраженные электролитные нарушения – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, снижение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, мочевой кислоты в сыворотке крови и декомпенсированный метаболический алкалоз (табл. 1). Суточный диурез без применения диуретиков превышал 3 л. рН мочи – 8,0-8,5, обнаружены глюкозурия при уровне гликемии 4,6 ммоль/л, а также повышение суточной экскреции калия, натрия, хлора и кальция. Азотвыделительная функция почек оставалась сохранной. На фоне гипокалиемии отмечено повреждение мышечной ткани и повышение активности мышечных ферментов, в том числе КФК (1519 Ед/л), ЛДГ (596

**Таблица 1. Лабораторные показатели пациента при поступлении и через 8 дней**

Показатели	Исходно	8 дней	Норма
<i>Биохимический анализ крови</i>			
Калий, ммоль/л	1,8	4,5	3,5-5,0
Натрий, ммоль/л	105	140	136-145
Хлор, ммоль/л	60	103	98-107
Кальций общий, ммоль/л	1,18	2,26	2,10-2,55
Кальций иониз., ммоль/л	0,81	1,27	1,15-1,32
Фосфор, ммоль/л	0,73	1,10	0,81-1,45
Мочевая кислота, мкмоль/л	113	212	210-360
Креатинин, мкмоль/л	82	88	62-100
<i>Кислотно-щелочное состояние</i>			
рН	7,71	7,35	7,35-7,45
ВЕ, ммоль/л	11,5	1,9	±2,5
НСО <sub>3</sub> (std), ммоль/л	34,0	24,1	21-25
рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	23,0	34,1	30-35
<i>Суточная моча</i>			
Объем, л	3,4-3,5	-	до 3,0
Калий, г/сут	4,7	-	1,5-3,0
Натрий, г/сут	8,8	-	3-6
Хлор, ммоль/сут	312	-	110-250
Кальций, г/сут	8,2	-	2,5-6,2
Фосфор, ммоль/сут	51	-	12,9-42,0

Ед/л) и АСТ (114 Ед/л). В течение недели проводились инфузии 4% раствора калия хлорида и 0,9% раствора натрия хлорида. Принимал внутрь препараты калия (1,2 г/сут) и магния (1,2 г/сут). В результате лечения самочувствие значительно улучшилось, восстановился синусовый ритм, нормализовались содержание электролитов и показатели кислотно-щелочного состояния.

**Н.В. Чеботарева.** Таким образом, мы наблюдали острое развитие электролитных нарушений, в том числе тяжелой гипокалиемии и гипонатриемии и декомпенсированного метаболического алкалоза, у 78-летнего пациента. Клиническими симптомами в начале заболевания были резкая мышечная слабость, невозможность передвигаться, нарушения ритма сердца (пароксизм фибрилляции предсердий) и сознания. Наряду с тяжелыми электролитными расстройствами у пациента выявлено снижение содержания сывороточного кальция, фосфора и мочевой кислоты, связанное с повышением их экскреции с мочой. В пользу генерализованной дисфункции проксимальных канальцев, т.е. синдрома Фанкони, свидетельствовали также полиурия и глюкозурия при нормальной концентрации глюкозы в сыворотке крови. Наличие декомпенсированного алкалоза с гипонатриемией (соль-теряющая почка), а не ацидоза, характерного для синдрома Фанкони, указывало на вовлечение дистального сегмента нефрона (восходящего отдела петли Генле) с развитием так называемого барттер-подобного синдрома. Таким образом, у пациента имелось сочетанное поражение проксимальных (синдром Фанкони) и дистальных канальцев (барттер-подобный синдром) с тяжелыми электролитными расстройствами и нарушениями кислотно-основного состояния.

Чаще всего приобретенный синдром Фанкони взрослых развивается при поражении проксимальных канальцев нефротоксичными легкими цепями при миеломной болезни или AL-амилоидозе [4,5]. Тубулопатия (преимущественно дистальная) нередко встречается при синдроме Шегрена [6,7]. Не менее важной причиной являются различные лекарственные средства, в том числе противовирусные и противосудорожные препараты, цисплатин, аминогликозиды и тетрациклин [8]. Описаны случаи синдрома Фанкони после употребления пищевых добавок, содержащих некоторые аминокислоты [9,10]. Проксимальная тубулопатия может наблюдаться и при интоксикации тяжелыми металлами, которые вызывают поражение разных отделов нефрона, в том числе петли Генле и дистального канальца [11-13]. Контакт с пестицидами или употребление самогона и загрязненной питьевой воды и пищи, а также морепродуктов, таких как тунец и лосось, в больших количествах могут быть причиной интоксикации органической формой мышьяка. Описан случай синдрома Фанкони при отравлении мышьяком на фоне употребления большого количества куриного мяса [11]. В некоторых случаях этиология синдрома Фанкони взрослых остается неясной [14].

В представленном наблюдении пожилой возраст

пациента и преходящий характер выявленных канальцевых нарушений позволяли исключить генетическую их природу. Моноклональная секреция легких цепей иммуноглобулина у пациента отсутствовала. Острое развитие тубулопатии, быстрое восстановление канальцевых функций на фоне симптоматической терапии и сочетание поражения проксимальных и дистальных канальцев указывали на токсический генез синдрома Фанкони. Роль перечисленных выше лекарственных препаратов, которые больной принимал на протяжении многих лет в стабильных дозах, в этиологии тубулопатии вызывает сомнения. Более вероятной причиной поражения канальцев представляется воздействие био-добавок, хотя подтвердить причинно-следственную сложно.

**А.Н. Цыгин.** У детей, в отличие от взрослых, причиной синдрома Фанкони чаще являются редкие наследственные заболевания, такие как болезнь Вильсона-Коновалова, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия 1 типа и синдром Фанкони-Бикеля, при которых проксимальную канальцевую дисфункцию связывают с внутриклеточным накоплением меди, тирозина, фруктозы, галактозы и гликогена, соответственно [15]. Причинами синдрома Фанкони могут быть мутации гена *CLCN5*, кодирующего потенциал-зависимый хлоридный канал (болезнь Гента 1 типа), и гена *OCRL-1*, кодирующего инозитолполифосфат-5-фосфатазу (болезнь Гента 2 типа, синдром Лоу). Развитие синдрома Фанкони при наследственных заболеваниях может быть обусловлено различными механизмами, включая цитотоксическое повреждение, нарушение функции лизосом, снижение экспрессии генов и дефекты митохондрий [15]. Изучение этих механизмов открывает перспективы разработки патогенетической терапии, способной задержать прогрессирование не только тубулопатии, но и других проявлений генетических дефектов.

В последние десятилетия стало реальным лечение некоторых редких наследственных заболеваний, причем список орфанных болезней, при которых возможна специфическая терапия, постоянно расширяется. Один из примеров – инфантильный нефропатический цистиноз, который является основной причиной синдрома Фанкони у детей. Цистиноз обусловлен мутациями гена *CTNS*, кодирующего белок цистинозин, который переносит аминокислоту цистин через мембрану лизосом. Сегодня известно уже около 120 мутаций гена *CTNS*, расположенного на хромосоме 17p13.2. В России, странах Европы и Северной Америки чаще всего встречается делеция 57257 нуклеотидов, которая наблюдается более чем у половины пациентов с цистинозом [16,17]. Нарушение функции транспортного белка приводит к накоплению и кристаллизации цистина в лизосомах клеток, прежде всего почек, а также глаз, щитовидной и поджелудочной желез, половых органов, мышц и центральной нервной системы. Синдром Фанкони при цистинозе обычно развивается в первые годы жизни. Позднее отмечается постепенное ухудшение функции



**Рис. 1. Внешний вид пациентки с нефропатическим цистинозом в возрасте 2,5 лет**

почек, которое приводит к формированию терминальной стадии хронической болезни почек в возрасте 7-10 лет. Для лечения цистиноза применяют цистеамин, который проникает в лизосомы, расщепляет цистин на две молекулы цистеина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и цистеин-цистеаминовый комплекс транспортируются через мембрану лизосомы белком PQLC2 без участия цистозина, дефицит которого лежит в основе отложения цистина в клетках различных тканей при цистинозе. Соответственно, лечение цистеамином предупреждает дальнейшее накопление цистина и вызывает выведение его из лизосом клеток. Опыт применения цистеамина у ребенка с инфантильным нефропатическим цистинозом иллюстрирует следующее наблюдение.

**В.В. Мальцева.** Девочка Р., 2005 года рождения. Родилась с массой тела 2900 г и ростом 52 см. При рождении церебральная ишемия, синдром мышечной гипотонии. После года отмечено отставание в развитии, появились полиурия (до 3 л), полидипсия, рахитическая деформация скелета и слабость. При обследовании определялись гипокалиемия (2,8 ммоль/л), гипофосфатемия (0,9 ммоль/л), глюкозурия, фосфатурия и метаболический ацидоз (рН 7,29). Для уменьшения полиурии применялся индометацин с положительным эффектом, однако к полутора годам выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Лечение препаратами витамина D в дозе 5000 МЕ в день было неэффективным.

В возрасте 2 лет 10 мес госпитализирована в нефрологическое отделение НМИЦ здоровья детей (рис. 1). Рост – 80 см, масса тела – 10 кг (оба показателя менее

3 перцентиля), АД – 90/60 мм рт. ст. При обследовании выявлены описанные ранее лабораторные признаки развернутого синдрома Фанкони при отсутствии нефрокальциноза и аномалий развития почек и мочевыводящих путей по данным ультразвукового исследования. Был заподозрен цистиноз, диагноз которого был подтверждено при офтальмоскопии с помощью щелевой лампы, продемонстрировавшей наличие в роговице кристаллов цистина. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации гена *CTNS* – делеция 57257 нуклеотидов и *p.W262X*. Ребенку проводилась пероральная терапия, направленная на компенсацию синдрома Фанкони: прием жидкости до 3 л в день, бикарбоната натрия 3-5 ммоль/кг/сут, хлорида калия 2 ммоль/кг/сут, фосфора 50 мг/кг/сут, витамина D 0,5 мкг/сут. Для коррекции анемии применяли эритропоэтин и препарат железа. На фоне терапии достигнута коррекция ацидоза, увеличение содержания калия до 3,5 ммоль/л и фосфата до 1,2 ммоль/л, нормализация концентрации гемоглобина. Улучшилось самочувствие, увеличились рост и масса тела, однако СКФ оставалась сниженной.

В возрасте 4 лет начато лечение цистеамина битар-тратом внутрь в дозе 50 мг/кг/сут, а также глазными каплями цистеамина. В результате патогенетической терапии наблюдались дальнейшее нарастание прибавки роста и массы тела, увеличение двигательной и интеллектуальной активности, стабилизация почечной функции. Вместе с тем требовалась прежняя поддерживающая терапия по поводу синдрома Фанкони. В 10 лет девочка перенесла эпизод острого почечного повреждения на фоне дегидратации с нарастанием сывороточного содержания креатинина до 700 мкмоль/л, которое снизилось после инфузионной терапии. Однако к 12 годам СКФ постепенно снизилась до 31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. На этом фоне фосфатемия увеличилась до 1,9 ммоль/л, в связи с чем препарат фосфора был отменен. Терапия бикарбонатом натрия и цистеамина битартратом была продолжена. В декабре 2020 г. в возрасте 15 лет в связи с прогрессированием хронической почечной недостаточности в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова была выполнена пре-емптивная родственная трансплантация почки. К этому моменту рост пациентки составлял 147 см, масса тела – 45 кг. После трансплантации получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, а также цистеамин внутрь и в виде глазных капель.

**А.Н. Цыгин.** Как указано выше, цистиноз является наиболее частой причиной синдрома Фанкони у маленьких детей, поэтому в случае его развития в первые годы жизни необходимо всегда исключать этот диагноз. В качестве скринингового метода можно провести осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, который позволяет выявить отложения кристаллов цистина. К возрасту 1,5 лет кристаллы цистина определяются в роговице у всех пациентов с цистинозом. Для подтверждения диагноза определяют содержание цистина в лейкоцитах крови с помощью высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии и проводят молекулярно-генетическое исследование. У нашей пациентки были выявлены две мутации гена *CTNS*. Одна из них – делеция 57257 нуклеотидов – определялась у 14 (42,4%) из 33 детей с инфантильным цистинозом, которые наблюдаются в нашем центре [18].

**С.В. Моисеев.** Пациентка с 4-летнего возраста получает патогенетическую терапию цистеамином. Тем не менее, у нее сохранялись признаки синдрома Фанкони, а в 15-летнем возрасте потребовалась трансплантация почки. Можно ли считать лечение эффективным и целесообразно ли продолжать его после трансплантации?

**А.Н. Цыгин.** Поражение проксимальных канальцев при цистинозе происходит уже в первые месяцы жизни, а цистеамин, к сожалению, не влияет на проявления синдрома Фанкони. Тем не менее, патогенетическая терапия, особенно начатая сразу после установления диагноза, позволяет задержать прогрессирование хронической почечной недостаточности. В международном ретроспективном исследовании, в которое были включены 205 больных цистинозом в 80-х гг. прошлого столетия, т.е. до разработки патогенетической терапии, медиана возраста пациентов на момент смерти от уремии или инициации заместительной почечной терапии составила 9,2 года [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что благодаря лечению нам удалось отсрочить необходимость в заместительной почечной терапии по крайней мере на 5-7 лет. Следует учитывать, что начальное снижение СКФ у пациентки наблюдалось уже в 2-летнем возрасте.

После трансплантации почки терапию цистеамином необходимо, конечно, продолжать, так как цистиноз – это системное заболевание, которое поражает не только почки и роговицу, но и другие органы и ткани. В частности, в старшем возрасте у пациентов с цистинозом часто развиваются гипотиреоз и инсулинзависимый сахарный диабет, неврологические расстройства, миопатия, гипогонадизм у мужчин, увеличение печени и селезенки [20]. Без лечения прогрессирование цистиноза неизбежно, в то время как патогенетическая терапия позволяет снизить риск развития неблагоприятных исходов. По данным ретроспективного исследования у 86 взрослых больных (средний возраст 26,7 лет) цистинозом, терапия цистеамином, начатая в возрасте до 5 лет, значительно задерживала развитие терминальной стадии хронической болезни почек, а также гипотиреоза, сахарного диабета и нейромышечных нарушений и увеличивала продолжительность жизни пациентов [21]. Для профилактики прогрессирования поражения роговицы, которое проявляется светобоязнью и снижением остроты зрения, необходимо также продолжать местное применение цистеамина в виде глазных капель.

**С.В. Моисеев.** Первые проявления цистиноза отмечаются в раннем детском возрасте. Насколько актуальна проблема цистиноза для нефрологов и других

специалистов, которые занимаются лечением взрослых пациентов?

**Н.В. Чеботарева.** Самой распространенной формой цистиноза является инфантильный нефропатический вариант, течение которого иллюстрирует приведенное наблюдение. Тем не менее, встречаются также ювенильная и взрослая формы заболевания (около 5% больных) [22]. При ювенильном цистинозе поражение почек менее тяжелое, чем при инфантильном варианте, а существенная задержка роста отсутствует, что может затруднить диагностику наследственного заболевания. Функция почек ухудшается медленнее, а терминальная уремия может развиваться после 18 лет. При цистинозе взрослых почки и другие внутренние органы не поражаются, а единственным симптомом является светобоязнь, связанная с отложением кристаллов цистина в роговице.

**Е.А. Тао.** Благодаря заместительной почечной терапии выживаемость больных инфантильным нефропатическим цистинозом значительно увеличилась, а после достижения 18-летнего возраста они нуждаются в переходе из детской во взрослую службу здравоохранения. При этом важно обеспечить пациентам возможность продолжения патогенетической терапии цистеамином и наблюдение не только у нефролога/трансплантолога, но и других специалистов с учетом проявлений заболевания. У больных цистинозом методом выбора заместительной почечной терапии считают трансплантацию почки, так как наличие этого заболевания ассоциируется со снижением риска отторжения трансплантата [23], а синдром Фанкони в трансплантате не рецидивирует [24].

Если педиатр предполагает наличие цистиноза у ребенка с синдромом Фанкони, то подтвердить этот диагноз относительно несложно (осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, определение цистина в лейкоцитах крови, молекулярно-генетическое исследование). Проблема заключается в том, что врачи в целом недостаточно осведомлены о редких (орфанных) заболеваниях, поэтому они иногда остаются недиагностированными на протяжении многих лет или десятилетий даже при наличии типичных клинических проявлений. Например, в клинике им. Е.М. Тареева наблюдается 34-летняя пациентка с инфантильным нефропатическим цистинозом, у которой с раннего детского возраста отмечались все типичные проявления заболевания, в том числе задержка роста, синдром Фанкони, гипофосфатемический рахит, прогрессирующая хроническая почечная недостаточность, потребовавшая назначения заместительной почечной терапии (диализ в 9 лет и аллогенная трансплантация почки в 14 лет), и светобоязнь [25]. Однако диагноз цистиноза был установлен только через 20 лет после появления первых симптомов заболевания на основании наличия кристаллов цистина в роговице. Как указано выше, отложения цистина в роговице определяются у всех пациентов с инфантильным нефропатическим цистинозом уже в возрасте 1,5 лет. Соответственно, диагностировать это заболевание

можно было значительно раньше, если бы пациентку своевременно направили на консультацию к опытному офтальмологу.

**С.В. Моисеев.** Детей и взрослых с синдромом Фан - кони необходимо тщательно обследовать, чтобы установить причину проксимальной тубулопатии. У взрослых проксимальные почечные каналцы обычно повреждаются под действием лекарственных средств, в том числе биодобавок. Следует исключать также моноклональные гаммапатии, а у более молодых людей — некоторые наследственные заболевания. У детей развитие синдрома Фанкони чаще всего обусловлено редкими наследственными заболеваниями, такими как цистиноз, для подтверждения диагноза которых необходимо молекулярно-генетическое исследование.

**Конфликт интересов:** нет.

- Foreman J. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:159–67.
- Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(9):1627–38.
- Тубулопатии у детей. Клинические рекомендации. 2016.
- Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, et al. Fanconi syndrome in adults: A manifestation of a latent form of myeloma. *Amer J Med* 1975;58(3):354–64.
- Tu H, Mou L, Zhu L, et al. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e12027.
- Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35(2):278–84.
- Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal disease in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Ther* 2021;8(1):63–80.
- Kashoor I, Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):267–81.
- Battle D, Hays S, Foley R, et al. Proximal renal tubular acidosis and hypophosphatemia induced by arginine. *Adv Exp Med Biol* 1982;151:239–49.
- Lo JC, Chertow GM, Rennke H, Seifter JL. Fanconi's syndrome and tubulointerstitial nephritis in association with L-lysine ingestion. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:614–7.
- Sekar A, Simon J, Taliere C. Adult-onset proximal tubule dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2018;71(1):A12–4.
- Kaizu K, Uriu K. [Tubulointerstitial injuries in heavy metal intoxications]. *Nihon Rinsho* 1995;53(8):2052–6.
- Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99(4):105–10.
- Park DJ, Jang KS, Kim GH. Adult idiopathic renal Fanconi syndrome: A case report. *Electrolyte Blood Press* 2018;16(2):19–22.
- Lemaire M. Novel Fanconi renotubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(2):F145–60.
- Levtchenko E, van den Heuvel L, Emma F, Antignac C. Clinical utility gene card for: cystinosis. *Eur J Hum Genet* 2014;22(5):e1–3.
- Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998;63:1352–62.
- Савостьянов К.В., Мазанова Н.Н., Пушков А.А., и др. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей. *Педиатрия* 2018;97(5):71–8 [Savostyanov KV, Mazanova NN, Pushkov AA, et al. Chromatography-mass spectrometry and molecular genetic diagnosis of cystinosis in Russian children. *Pediatriya* 2018;97(5):71–8 (In Russ.)].
- Gretz N, Manz F, Augustin R, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;19:582–9.
- Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2020;36(2):223–36.
- Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*

2012;81(2):179–89.

- Servais A, Morinière V, Grufeldt JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:27–35.
- Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:90.
- Цыгин А.Н., Каган М.Ю., Картамышева Н.Н. и др. Непропатический цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии. *Клиническая нефрология* 2011;4:20–3 [Tsygin AN, Kagan MYu, Kartamyshva NN, et al. Nephropathic cystinosis. An underestimated problem in pediatric nephrology. *Clinical Nephrology* 2011;4:20–3 (In Russ.)].
- Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):80–8 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):80–8 (In Russ.)].

## Fanconi syndrome in adults and children

**N. Chebotareva<sup>1</sup>, A. Tsygin<sup>2</sup>, N. Bulanov<sup>3</sup>,  
E. Tao<sup>1</sup>, V. Lomakin<sup>1</sup>, V. Maltseva<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Scientific Medical Center of Children Health, Moscow, <sup>3</sup>Clinic of Cardiology, University Clinic Hospital №1, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Fanconi syndrome is a rare disorder characterized by a generalized dysfunction of the proximal renal tubules and excess amounts of glucose, certain amino acids, vitamins, bicarbonate, phosphates, uric acid, potassium, and other substances being excreted in the urine. In adults, proximal tubulopathy is usually caused by exogenous (i.e. heavy metals) or endogenous (i.e. light chains of immunoglobulins) toxins, medicines or food additives, whereas in pediatric patients various rare hereditary diseases, particularly cystinosis, should be ruled out. Diagnosis of cystinosis is essential for the timely initiation of pathogenetic treatment that prevents crystallization of cystine and induces its elimination from lysosomes in organs and tissues. The authors discuss two clinical cases of Fanconi syndrome in adult and pediatric patient.

**Key words.** *Fanconi syndrome, proximal renal tubules, adults, children, cystinosis.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

**To cite:** Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):69–74 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-69-74.