

# Кожные проявления заболеваний почек у детей

From Skin to Kidneys: Cutaneous Clues of Renal Disease in Children

Mario Diplomatico , Pierluigi Marzuillo , Angela La Manna , Andrea Apicella , Stefano Guarino , Vincenzo Piccolo

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588148/>

## Аннотация

**Актуальность:** кожу зачастую рассматривают как отдельный, изолированный орган, забывая о том, что ее поражения могут быть признаком системных заболеваний.

**Задачи:** цель данного обзора — включить в одну статью все возможные корреляции между нефрологическими и дерматологическими проявлениями одного и того же заболевания у детей, при этом учитывая то, что при кажущихся исключительно дерматологических заболеваниях могут быть нефрологические проявления и наоборот.

**Методы:** поиск информации проводился в базе данных PubMed с использованием запросов: дерматология, кожа, почки, болезни почек, нефрология, педиатрия, ребенок, детский возраст, васкулит и рак. В данную работу были включены статьи, сообщающие о связи между нефрологической и дерматологической патологией в педиатрии.

**Результаты:** болезнь Kawasaki, пурпура Шенлейна-Геноха, системная красная волчанка, болезнь Дента, некроз подкожно-жировой клетчатки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса,

почечно-клеточная карцинома, неходжкинская лимфома, туберозный склероз и синдромы с повышенным риском опухоли Вильмса, болезнь Фабри, поражение ногтей, синдром Пателла, нейрофиброматоз 1 типа, синдром Беквита-Видеманна, синдром Адамса-Оливера 1, синдром Аперта, синдром панцитопении Фанкони, синдром Паллистера-Холла и синдром панцитопении Фанкони — все это состояния, при которых могут быть как нефрологические, так и дерматологические проявления у детей.

**Выводы:** по результатам работы авторам не удалось найти сообщений, в которых обращалось бы внимание на связь между нефрологическими и дерматологическими проявлениями одного и того же заболевания у детей, что имеет важное клиническое значение. Нужно иметь в виду, что патология кожи, может быть, одним из первых признаков поражения почек и наоборот.

## Введение

**К**ожа — первый орган, который поражается при ряде заболеваний внутренних органов. Заболевания почек в основном выявляются по изменениям в анализе мочи (количество,

концентрация, элементы, цвет), но иногда данную группу расстройств можно заподозрить по дерматологическим проявлениям. В данном обзоре будут рассмотрены все возможные связи и корреляции между патологией кожи и почек.

## Стратегия поиска

Поиск информации проводился в базе данных PubMed с использованием следующих стратегий поиска: («Почки» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]), («Почки» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Ребенок» [MeSH]), («Почки» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Детство»), («Нефрология» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Ребенок» [MeSH]), («Нефрология» [MeSH] И «Детский» [MeSH] И «Кожа» [MeSH]), («Болезни почек» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Детский» [MeSH]), («Болезни почек» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]), («Васкулит» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]), («Васкулиты» [MeSH] И «Почки» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]), («Новообразования» [MeSH] И «Дерматология» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]), («Новообразования» [MeSH] И «Почки» [MeSH] И «Педиатрия» [MeSH]). Были отобраны статьи, в которых отмечается связь между патологией кожи и почек у детей.

## Васкулит

**В**аскулит отличается от системной красной волчанки (СКВ) тем, что первичным процессом при нем является воспаление кровеносных сосудов и, учитывая системность поражения, в диагностике этого

состояния принимает участие множество специалистов.

В педиатрии наиболее распространенными первичными васкулитами сосудов среднего и мелкого калибра в детском возрасте являются болезнь Kawasaki (БК) и пурпура Шенлейн-Геноха (ПШГ).

БК — заболевание, сопровождающееся повышением температуры тела, полиморфной экзантемой, поражением конечностей (ладонно-подошвенная эритема, индуративный отек кистей и стоп, припухлость и трещины в межпальцевых промежутках и дисгидроз дистальных фаланг пальцев), двусторонним неэкссудативным бульбарным конъюнктивитом, поражением губ и полости рта, и лимфаденопатией в области шеи.

Примечательно, что это всегда связано с риском поражения сердца. В недавнем сообщении Chuang и соавт. было отмечено, что вовлечение почек в патологический процесс при БК недооценено, обнаружив его в 52% случаев со значительной корреляцией между острым повреждением почек (ОПП), возрастом и уровнем аланинтрансаминазы (АЛТ): чем моложе возраст и/или чем выше значение АЛТ, тем важнее контролировать функцию почек как в острой фазе, так и в период выздоровления.

Также они обнаружили, что стерильная пиурия была более распространена у пациентов с БК и ОПП, чем в группе без ОПП ( $P < 0.01$ ). Хотя они не обнаружили значительной корреляции при многомерной логистической регрессии ( $P = 0.72$ ), недавние исследования часто подтверждают участие почек, мочевого пузыря и уретры в ее формировании [1,2]. Пурпура Шенлейна-Геноха (ПШГ) представляет собой IgA-васкулит, характеризующийся появлением пурпуры на коже нижних конечностей, которая вариабельно связана с поражением брюшной полости, суставов и почек.

В отличие от БК, риск поражения почек (гематурия и протеинурия в пределах или за пределами нефротического диапазона) у больных ПШГ увеличивается с возрастом: у детей старше 8 лет риск развития нефрита в 2.7 раза выше [3].

Наиболее частым первичным васкулитом сосудов крупного калибра в детском возрасте является болезнь Такаюсу, хотя об ее манифестации преимущественно сообщают во втором и третьем десятилетиях жизни, скорее всего, из-за малозаметного начала, что приводит к поздней диагностике данного состояния.

Болезнь Такаюсу в основном характеризуется конституциональными симптомами, изменением периферического пульса, гипертензией (из-за сужения одной или обеих почечных артерий, что часто не замечается у детей) и артралгиями, но может также проявляться поражением кожи в виде папулезной сыпи, напоминающей гангренозную пиодермию или узловатую эритему [4].

Ключевой момент, отмечаемый авторами: состояние почек должно быть исследовано при наличии любого типа и разновидности васкулита.

## Системная красная волчанка

**С**истемная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, поражающее многие органы и системы.

Проявления СКВ у детей такие же, как и у взрослых, но у детей чаще в качестве манифестного проявления выступает тяжелое поражение органов, прежде всего нефропатия и гематологические нарушения [5].

Кожные проявления (некоторые из них входят в диагностические критерии) чрезвычайно распространены при СКВ, так как являются первым признаком

заболевания почти в 25% случаев и классифицируются на специфические и неспецифические проявления. Острые СКВ-специфические проявления (сыпь в области скул и светочувствительная волчаночная сыпь), подострые (макулопапулезная сыпь), хронические (дискоидная сыпь), тогда как неспецифическими являются язвы слизистых оболочек, нерубцовая алопеция и сосудистые аномалии (околоногтевая эритема, сетчатое ливедо, феномен Рейно и васкулиты.) [6].

Различные степени поражения почек присутствуют у 70% детей с СКВ. Волчаночный нефрит определяется при биопсии почки и может существовать без каких-либо других проявлений СКВ [7]. Волчаночный нефрит — не единственный вариант поражения почек при СКВ.

Другими формами поражения почек являются: тубулоинтерстициальный нефрит (сильная корреляция с прогнозом артериальной гипертензии, повышением концентрации креатинина в плазме крови и прогрессирующим клиническим течением); сосудистые заболевания (с отложением иммунных депозитов в клубочках, тромботической микроангиопатией и атеросклерозом); гломерулярная подоцитопатия (независимая от отложения иммунных комплексов); коллапсирующий гломерулосклероз (сходный с ВИЧ-ассоциированной нефропатией) [8–11].

При подозрении на СКВ авторы рекомендуют проводить скрининговое обследование почек на предмет выявления протеин – и гематурии.

## Болезнь Дента

**Б**олезнь Дента (БД) представляет собой гетерогенное Х-сцепленное рецессивное заболевание, которое, подобно синдрому Фанкони, проявляется низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, метаболическим поражением костей и

прогрессирующей почечной недостаточностью.

До сих пор из-за его гетерогенности заболевания идентифицированы только 2 гена, отвечающих за его развитие: CLCN5 (болезнь Дента 1-го типа – 60% случаев) и OCRL1 (болезнь Дента 2-го типа – 15% случаев).

Остальные процент заболевания остается генетически необъяснимым, так как были зарегистрированы случаи пациентов с фенотипом болезни Дента без мутаций в этих 2 генах [12,13].

До 2018 г. не сообщалось о связи между кожей и болезнью Дента типа 2 (БД-2), хотя сообщалось о синдроме Лоу, а именно окулоцереброренальном синдроме; вторичной по отношению к мутации в том же гене OCRL1; и иногда проявляется высыпаниями пушковых кист волос, трихоэпителиомой и выраженной складчатостью кожи [14].

Marzuillo и соавт. сообщили о возможной связи между БД-2 и гнойным гидраденитом. Гнойный гидраденит имеет распространенность 1% в общей популяции со средним возрастом начала на втором-третьем десятилетии жизни, но при этом встречается у 80% пациентов с БД-2: все мужчины, со средним возрастом манифестации заболевания 13 лет. Как утверждается, возможным объяснением может быть повышенная восприимчивость к стафилококковым кожным инфекциям и стимуляция кожного воспаления, связанного с нарушением соединительных компонентов из-за мутации в гене OCRL1, которые резко снижают (<10%) активность инозитолполифосфат-5-фосфатазы (OCRL1) [15].

Таким образом, БД следует принимать во внимание при обследовании мальчиков раннего возраста с гнойным гидраденитом и дисфункцией проксимальных канальцев с низкомолекулярной протеинурией и гиперкальциемией, нефролитиазом, нефрокальцинозом, прогрессирующей

почечной недостаточностью и умственной отсталостью.

## Болезнь Фабри

**Б**олезнь Фабри (БФ) представляет собой X-сцепленное нарушение обмена веществ, обусловленное дефицитом фермента лизосомальной α-галактозидазы А. Дефицит данного фермента приводит к накоплению гликофинголипидов во всем организме, включая сердце, периферическую и вегетативную нервную систему в более позднем возрасте.

По-видимому, симптомы появляются раньше у мужчин, чем у женщин (средний возраст - 10,9 против 22,6 лет). У детей с диагнозом БФ могут развиваться протеинурия, ангидроз и ангиокератомы.

Раннее распознавание данного заболевания важно, т.к. заместительная ферментная терапия, проведенная на ранней стадии болезни, является наиболее эффективной и дает выраженный терапевтический эффект [16].

## Некроз подкожной жировой клетчатки

**Д**о создания протоколов терапевтической гипотермии новорожденных документированным осложнением был подкожный гипотермический жировой некроз (ПЖН). ПЖН представляет собой гранулематозное заболевание, связанное с перинатальной асфиксией, травмой или длительным воздействием холода, которое проявляется в виде подкожных уплотненных узелков пурпурного цвета, связанных с гиперкальциемией (вероятно, из-за повреждения жировой ткани).

Хотя это до конца не изучено, механизм гиперкальциемии при ПЖН может быть

связан с повреждением жировой ткани, вызывающим некроз, повышенной выработкой 1,25-дигидроксивитамина D макрофагами, повышенной абсорбцией кальция из желудочно-кишечного тракта и активацией остеокластов простагландинами.

Тяжелая гиперкальциемия (уровень кальция >3 ммоль/л) является опасным для жизни состоянием в любом возрасте, имеет летальность до 15% при ПЖН и связана с поражением почек с нефрокальцинозом или без него, а также с сердечными осложнениями [17].

В случае выраженной гиперкальциемии рекомендуется провести общий анализ мочи и УЗИ почек.

## Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

**Л**ангергансоподобный гистиоцитоз (ЛКГ) — редкое заболевание, характеризующееся разнообразными проявлениями. Наиболее часто поражаются кости, кожа, лимфатические узлы, гипофиз, печень, легкие и селезенка, и диссеминация влияет на прогноз и лечение.

Гистопатологически при ЛКГ определяются моноклональные клетки Лангерганса вместе с лимфоцитами, эозинофильными гранулоцитами и недендритными гистиоцитами. Это заболевание обычно проявляется на коже в виде коричневых или пурпурных папул и экзематозноподобной сыпью (часто ошибочно диагностируемой как «чепчик новорожденных» на коже головы).

В литературе редко сообщается о поражении почек, но оно характеризуется вариабельной инфильтрацией клубочков или интерстиция, проявляется в виде нефротического синдрома или интерстициального нефрита [18].

Чаще полиурия и полидипсия могут быть нефрологическими признаками поражения гипофиза, вызывающего несахарный диабет центрального генеза [19].

## Почечноклеточная карцинома

**П**очечно-клеточная карцинома крайне редко встречается у детей, но чаще встречается у подростков старше 15 лет.

Классическая триада гематурия, боли в боку и пальпируемое образование в брюшной полости присутствует менее чем в 10% случаев у взрослых; диагноз часто бывает случайным.

Поражение кожи может присутствовать в виде гиперемии из-за продукции простагландинов [20].

## Неходжжская лимфома

**Н**еходжжская лимфома представляет собой опухоль, происходящую из лимфоидной ткани, преимущественно лимфатических узлов, которая примерно в 30% случаев при постановке диагноза проявляется экстранодулярными поражениями.

Наиболее часто поражаются кожа, костный мозг, центральная нервная система, желудочно-кишечный и мочеполовой тракты, щитовидная железа и носовые пазухи. Кожа является второй наиболее распространенной экстранодулярной локализацией заболевания, проявляющейся сыпью или поражениями, которые всегда следует проверять при помощи биопсии.

Возможные поражения почек (до 14% случаев) включают их гипертрофию почек, обструкцию мочеточников (из-за



острой мочевой нефропатии) и почечную недостаточность [21].

## Другие синдромы, мальформации и генетические нарушения

**О**пухоль Вильмса (ОВ) редко диагностируется у новорожденных, но при этом является наиболее распространенным раком почки в детском возрасте (95% случаев).

Примерно в 10% случаев он является частью таких синдромов, как WAGR, Беквита-Вайдемманна и Дениса-Драша. Определенные состояния избыточного роста, связанные с капиллярной мальформацией и гемигипертрофией или макроцефалией-капиллярной мальформацией, также имеют повышенный риск развития ОВ; в этих случаях необходим ультразвуковой скрининг на предмет данной патологии [22].

Комплекс туберозного склероза представляет собой аутосомно-доминантное генетическое заболевание (гены TSC1 или TSC2) с частотой 1:5000-10000, поражающее многие системы органов.

Описанные поражения кожи представляют собой гипопигментированные пятна, ангиофибромы, пятна шагренево́й кожи, фиброзные бляшки и фибромы ногтей, тогда как поражения почек включают ангиомиолипому, кисты, лимфангиомы и почечно-клеточный рак, которые могут нарушать функцию почек, вызывая гипертензию и кровоизлияние.

Поскольку распространенность почечных проявлений увеличивается с возрастом, требуется контрольное ультразвуковое исследование каждые 1-3 года [23].

Синдром ногтя-надколенника является аутосомно-доминантным заболеванием, поражающим ногти, костную систему, почки и органы зрения, и хотя почечная недостаточность может проявиться в более позднем возрасте, наиболее частым признаком является отсутствие или недоразвитие ногтей на руках и ногах [24].

Нейрофиброматоз типа I (НФ1) представляет собой генетическое заболевание, связанное с мутацией или делецией гена NF1, который продуцирует нейрофибромин, белок-супрессор опухолей. НФ1 обычно распознается по пигментации в подмышечных областях, пятнам цвета «кофе с молоком» и нейрофибромам, но почки также могут быть вовлечены в патологический процесс в виде появления ОВ и развития ангиомиолипом.

Нейрофиброматоз также поражает кости, органы зрения и нервную систему [25].

Синдром Беквита-Видеманна представляет собой нарушение роста из-за аномалий, связанных с генами на хромосоме 11. Данный синдром характеризуется крупными почками с медуллярной дисплазией, почечными кистами и аномалиями мочевыводящих путей, нейробластомами или ОВ (приблизительно 7,5% случаев), гемигипертрофией и пламенеющими невусами кожи лица [26].

Синдром Адамса-Оливера тип 1 представляет собой генетическое заболевание, которое проявляется случайными аномалиями мочевыводящих путей, связанными с более распространенной врожденной аплазией кожи теменной области, туловища или конечностей, мраморной кожей, врожденными телеангиэктазиями и гипопигментацией [26].

Синдром Аперта является аутосомно-доминантным заболеванием, которое начинается в младенчестве и проявляется черепно-лицевыми аномалиями, синдактилией, гипергидрозом и выраженными угрями в подростковом

возрасте. В 10% случаев это связано с поликистозом почек и гидронефрозом [26].

Синдром панцитопении Фанкони обычно поражает кожу, вызывая появление пигментации коричневого цвета, и почки – появление различных аномалий, таких как гипоплазия или пороки развития [26].

Синдром Паллистера-Холла обычно поражает обе почки при почечной эктопии или дисплазии и кожу в виде срединной лицевой гемангиомы [26].

## Заключение

**А**вторам не удалось найти сообщений, в которых внимание акцентировалось на связи между нефрологическими и дерматологическими проявлениями одного и того же заболевания у детей.

Для клиницистов также важно иметь в виду, что то, что может казаться исключительно дерматологическим заболеванием, может иметь нефрологические проявления как часть того же заболевания и наоборот.

При подозрении на заболевание почек всегда необходимо проводить следующие тесты: анализ мочи и количественную оценку протеинурии, креатинина сыворотки и мочевины, а также УЗИ почек.

## Литература

1. **Chuang GT, Tsai IJ, Lin MT, Chang LY** - Acute kidney injury in patients with Kawasaki disease *Pediatr Res* - 2016;80(2):224–227
2. **Watanabe T** - Pyuria in patients with Kawasaki disease *World J Clin Pediatr* - 2015;4(2):25–29
3. **Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al** - Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children *Arch Dis Child* - 2010;95(11):877–882
4. **Forsey J, Dhandayuthapani G, Hamilton M, Martin R, Tizard E, Ramanan A** - Takayasu arteritis: key clinical factors for early diagnosis *Arch Dis Child Educ Pract* - 2011;96(5):176–182
5. **Cervera R, Khamashta M, Hughes G** - The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe In: Cervera R, Tincani A, editors - *Lupus*
6. **Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, et al** - Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients *Rheumatology* - 2014;53(8):1504–1512
7. **Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al** - The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited *Kidney Int* - 2004;65(2):521–530
8. **Yu F, Wu L-H, Tan Y, et al** - Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system *Kidney Int* - 2010;77(9):820–829
9. **Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL** - Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis *Nephron* - 1986;44(4):309–319
10. **Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, Cook T, Vyse TJ** - Lupus podocytopathy *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1616–1618 - doi: 10
11. **Salvatore SP, Barisoni LMC, Herzenberg AM, Chander PN, Nিকেleit V,**

- Seshan SV** - Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease Clin J Am Soc Nephrol - 2012;7(6):914–925
12. **Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al** - Dent disease with mutations in OCRL1 Am J Hum Genet - 2005;76(2):260–267
13. **Lloyd SE, Pearce SH, Fisher SE, et al** - A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases Nature - 1996;379(6564):445–449
14. **Erdoğan F, Ismailoğullari S, Soyuer I, Ferahbaş A, Poyrazoğlu H** - Different Seizure Types and Skin Lesions in Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe J Child Neurol - 2007;22(4):427–431
15. **Marzuillo P, Piccolo V, Mascolo M, et al** - Patients affected by dent disease 2 could be predisposed to hidradenitis suppurativa J Eur Acad Dermatology Venereol - 2018;32(8):e309–e311
16. **Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al** - Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement Genet Med - 2006;8(9):539–548
17. **Arango ML, Shah AN** - Visual diagnosis: an infant with rash and hypercalcemia Pediatr Rev - 2019;40(3):e11–e13
18. **Materne C, Porubsky S, Gerth J, Grone H-J, Wolf G** - Histiocytosis X and renal insufficiency Nephrol Dial Transplant - 2007;22(12):3664–3667
19. **Marzuillo P, Grandone A, Guarino S, et al** - A 23-month-old girl with chronic 'seborrhoeic' dermatitis, dehydration and failure to thrive Arch Dis Child Educ Pract Ed - 2018 April; doi: 10
20. **Sadeghian A, Rouhana H, Oswald-Stumpf B, Boh E** - Etiologies and management of cutaneous flushing J Am Acad Dermatol - 2017;77(3):405–414
21. **Hunter S, Samir A, Eisner B, et al** - Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guided biopsy: experience with 11 cases J Urol - 2006;176(5):1952–1956
22. **Peterman CM, Vadeboncoeur S, Mulliken JB, Fishman SJ, Liang MG** - Wilms tumor screening in diffuse capillary malformation with overgrowth and macrocephaly–capillary malformation: A retrospective study J Am Acad Dermatol - 2017;77(5):874–878
23. **Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S** - Tuberosc sclerosis Lancet - 2008;372:657–668
24. **Sweeney E, Hoover-Fong JE, McIntosh I** - Gene Reviews University of Washington; Seattle: 1993–2020 - Nail-Patella Syndrome
25. **Has C, He Y** - Renal-skin syndromes Cell Tissue Res - 2017;369(1):63–73
26. **Reimer A, He Y, Has C** - Update on genetic conditions affecting the skin and the kidneys Front Pediatr - 2018;6(March) doi: 10

Оригинал научной работы  
можно найти по [ссылке](#)