

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.каф: дмн., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: кмн., доц. Макарец Б.Г.

РЕФЕРАТ

На тему: «Проксимальные тубулопатии»

Выполнила:

Врач-ординатор Ахмедова Э.И.

Содержание 5 (стр.)
Содержание 5 (стр.)
Макарец

Красноярск, 2017 год

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ	3
КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБУЛОПАТИЙ	3
ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ	3
ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ (ФОСФАТ-ДИАБЕТ).....	3
ПРОКСИМАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП).....	8
СИНДРОМ ФАНКОНИ (ДЕ ТОНИ-ДЕБРЕ).....	10
РЕНАЛЬНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ.....	15
ЛИТЕРАТУРА.....	18

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тубулопатии – канальцевые болезни почек, характеризующиеся различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного характера (вторичные тубулопатии).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тубулопатий основана на локализации транспортного дефекта определенного отдела нефрона.

Проксимальные тубулопатии

- ☐ Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)
- ☐ Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)
- ☐ Синдром Фанкони (Де Тони-Дебре)
- ☐ Ренальная глюкозурия
- ☐ Болезнь Дента

Петлевые тубулопатии

- ☐ Синдром Барттера

Дистальные тубулопатии

- ☐ Синдром Гительмана
- ☐ Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)
- ☐ Псевдогипоальдостеронизм
- ☐ Нефрогенный несахарный диабет
- ☐ Синдром Лиддла

Несмотря на разнообразие тубулопатий, основу их диагностики составляет раннее выявление таких клинических симптомов, как артериальная гипертензия/гипотензия, полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения, с последующим исследованием и определением нарушений кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз/алкалоз), натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза.

ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ (ФОСФАТ-ДИАБЕТ)

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом

реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D.

Эпидемиология

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит является наиболее частой наследуемой формой рахита с частотой встречаемости 1:20000 - 1:50000 живых новорождённых. Другие наследственные формы гипофосфатемического рахита с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются гораздо реже.

Этиопатогенез

Описано несколько наследственных форм болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:

- гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800);
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный (OMIM 193100);
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520; OMIM 613312);
- наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530).

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца

осуществляется натрий-фосфатными котранспортерами (sodium-phosphate transporter 2a, 2c - NPT2a, NPT2c), экспрессия которых модифицируется фактором роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23) и паратгормоном.

FGF23 способствует развитию фосфатурии посредством угнетения реабсорбции фосфатов, вследствие редукции NPT2a, NPT2c и подавления экспрессии 1- α -гидроксилазы с последующей супрессией циркулирующего 1,25(OH) $_2$ D.

Паратгормон так же ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию 1- α -гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH) $_2$ D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

Мутации в фосфат-регулирующем гене гомологичном эндопептидазе в локусе Xp22.1

(*PHEX* – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23, при **X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите**. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Несмотря на то, что к настоящему времени описано более 170 мутаций *PHEX*-гена (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), отчетливые генотип-фенотипические корреляции не описываются.

Причиной **аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита** является непосредственное возникновение мутаций в гене *FGF23* на хромосоме 12p13.3, формирующих устойчивость фактора к протеолитическому расщеплению.

Возникновению **аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита**

способствуют мутации в гене дентин матричного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – *DMP1*) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1

(endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – *ENPP1*) на хромосоме 6q22-q23, так же способствующие повышению концентраций FGF23.

Аутосомно-рецессивный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией развивается вследствие мутаций в гене *SLC4A3* на хромосоме 9q34, непосредственно кодирующем натрий-фосфатный котранспортер (NPT2c) люминальной мембраны проксимальных канальцев.

Клиническая картина

Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев. Характерны:

- Отставание в росте
- Деформации нижних конечностей (чаще варусные), прогрессирующие, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D.

Диагностика

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита (X-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный

ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) являются: гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), фосфатурия (**ЗВ**). Кальций сыворотки и 25(OH)D₃ в норме, уровень 1,25(OH)₂D₃ низкий или нормальный, уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен (**ЗВ**). Отсутствует метаболический ацидоз. Повышена активность щелочной фосфатазы. Почечные функции остаются сохраненными.

Дифференциальная диагностика

FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин-D-дефицитным рахитом, дистальным ренальным тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони (де Тони-Дебре).

Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от X-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25(\text{OH})\text{D}_3$, низким уровнем паратгормона и высокой абсорбцией кальция в кишечнике.

Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

Визуализационная диагностика

Проводится с целью определения выраженности рахитических изменений скелета:

1. Рентгенография кистей, определение костного возраста
2. Денситометрия
3. Рентгенография трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов. Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе

лечения $1,25$ -дигидрокси-витамином D_3 необходим динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

Показания к консультации специалистов

При поздно начатом лечении часто возникает необходимость в ортопедической хирургии для устранения деформаций нижних конечностей.

Консультация генетика, с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни при последующих беременностях.

При отставании в росте, при возможности, консультация диетолога.

Скрининг

Применяют следующие методы скрининга. □ Анализ родословной:

- поиск случаев подтверждённого заболевания у членов семьи и родственников.

□ Выявление основных симптомов:

- задержка роста -
рахитоподобные изменения
скелета.

Лабораторные данные:

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ)

- биохимическое исследование суточной мочи: определение фосфатов -
определение соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй
утренней) порции

мочи

- исследование крови: фосфор, кальций, креатинин, паратгормон,
щелочная фосфатаза

- УЗИ почек, мочевого пузыря

Лечение

Стандартная терапия FGF23-медируемых гипофосфатемических рахитов (X-ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (чаще кальцитриол; так же используется альфакальцидол) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани. Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей.

Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка.

Фосфат

Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов (**3С**). Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов¹ (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в

1 мл.

В большинстве случаев не удастся полностью нормализовать уровень фосфатов в сыворотке.

1,25- дигидрокси-витамин D₃

Ежедневная доза 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в 2-3 приема (**3С**). Оптимальные дозы не определены. С целью предотвращения формирования нефрокальциноза необходим динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол.

Роль лечения рекомбинантным гормоном роста оценивается противоречиво.

Существует единственное рандомизированное исследование Zivicniak M. et al, которое показало значительное улучшение динамики роста у 8 из 16 детей, получавших рекомбинантный гормон роста (**1b,B**).

В ряде случаев, при формировании необратимых изменений костей, оказывается необходимой хирургическая коррекция, которая должна проводиться после закрытия эпифизарных зон роста.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

1. В начале терапии, в течение четырех недель, рекомендуется еженедельный (1 раз в неделю) контроль лабораторных показателей, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона в крови, экскреции кальция, фосфатов с мочой; позднее - амбулаторный контроль роста, лабораторных данных для оптимальной адаптации терапии должен проводиться не менее четырех раз в год

2. Необходимость радиологического контроля рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями

3. УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

Прогноз

Терапия фосфатом и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способствует излечению рахита, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП)

Проксимальный	ренальный	тубулярный	ацидоз (II
тип)	(OMIM	179830)	–

заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (HCO_3^-) в проксимальных канальцах.

Эпидемиология

Изолированный проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (РТА) встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

Этиопатогенез

Первичный проксимальный РТА (изолированный)

- ☐ Аутосомно-доминантный;
- ☐ Аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном

развитии, мутация гена *SLC4A4* (хромосома 4q21), нарушение структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 (Na^+ - CO_3 -cotransporter - NBC-1) базолатеральной мембраны проксимального канальца (OMIM 604278);

- ☐ Спорадический

- транзиторный (детский), незрелость натрий-водородного антипортера-3 (Na^+ - H^+ exchanger - NHE-3) апикальной мембраны проксимального канальца;

- персистирующий (взрослый).

Вторичный проксимальный РТА обусловлен рядом заболеваний: цистиноз, галактоземия, гликогеноз (тип I), тирозинемия, болезнь Вильсона, гиперпаратиреозидизм, медуллярная кистозная болезнь, витамин-Д-дефицитный и зависимый рахит, идиопатическая гиперкальциурия, первичная гипероксалурия, синдром Лоу, синдром Шегрена, множественная миелома. Также может быть вызван токсическим поражением проксимальных канальцев солями тяжелых металлов, некоторыми лекарственными препаратами.

В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтрованных бикарбонатов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови. Это ведёт к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на

сохранные механизмы дистальной секреции ионов H^+ . Как только концентрация плазменных бикарбонатов снижается ниже порогового значения (в большинстве случаев менее 15 ммоль/л, в отсутствии лечения), профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться, реакция мочи становится кислой.

Клиническая картина

Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 1 – 18 месяцев

- аутосомно-доминантный тип – отставание в росте;
- аутосомно-рецессивный тип – отставание в росте, глазные аномалии (глаукома, катаракта), отставание в умственном развитии;
- транзиторный младенческий тип - задержка роста, снижение аппетита, тошнота, рвота, эпизоды дегидратации и гипотонии.

Диагностика

Диагностические критерии РТА (ЗС):

- Метаболический ацидоз;
- рН мочи < 5,5 (в условиях декомпенсированного ацидоза);
- Экскреция аммония – в норме;
- Экскреция цитрата – в норме;
- Фракционная экскреция бикарбоната более 15-20% (при HCO_3^- в плазме > 20 ммоль/л).

Дифференциальная диагностика

- Синдром Фанкони (де Тони-Дебре);
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип).

Визуализационная диагностика

При первичном проксимальном ренальном тубулярном ацидозе УЗИ почек всегда в

норме.

Консультации специалистов

По показаниям: офтальмолог, невролог, диетолог, генетик.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ);
- рН свежевыпущенной мочи;
- биохимическое исследование суточной мочи: глюкоза, фосфаты, кальций, белок;
- определение соотношений фосфаты/креатинин, кальций/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи;
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза;
- УЗИ почек, мочевого пузыря.

Лечение

• *Бикарбонат натрия* (раствор 4%: в 1 мл – 0,5 ммоль) или цитратная смесь (калия-натрия гидрогенцитрат - 1 таб/1 мерная ложка гранулированного порошка - 1,197 г лимонной кислоты, 0,967 калия гидрокарбоната, 0,835 г натрия цитрата, что соответствует 10,138 ммоль цитрата) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) (ЗС).

Лечение носит заместительный характер с целью восполнения больших потерь бикарбонатов, проводится ежедневно и непрерывно, цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия)

Прогноз

Длительная подщелачивающая терапия эффективна, а при транзиторном младенческом типе вызывает быстрое увеличение роста и с возрастом может быть прервана без опасности рецидива синдрома.

СИНДРОМ ФАНКОНИ (de ТОНИ-ДЕБРЕ)

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) – заболевание, обусловленное генерализованной

дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты.

Эпидемиология

Первичный генетически-детерминированный синдром Фанкони (OMIM 134600, OMIM 615605, OMIM 613388) встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют

Этиопатогенез

Различают две формы заболевания:

- первичный идиопатический синдром Фанкони, в большинстве случаев носящий спорадический характер; единичные случаи могут являться наследственными (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное наследование);

- вторичный синдром Фанкони, обусловленный генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы,

тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова, митохондриальные цитопатии, болезнь Дента, синдром Лоу), токсическим действием лекарств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты), солей тяжелых металлов, либо развивающийся вследствие первичного амилоидоза, множественной миеломы и некоторых других заболеваний.

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз (OMIM 219800), редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность; частота встречаемости ~1:200000 новорожденных (Европа, США).

Дефект лизосомального переносчика цистина – цистинозина вызывается различными мутациями в гене *CTNS* (хромосома 17p13). Наиболее часто выявляемая большая делеция гена *CTNS* полностью нарушает его функцию.

Нарушение транспорта цистина через лизосомальную мембрану ведет к накоплению цистина в лизосоме, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз.

Клиническая Картина

Инфантильная форма нефропатического цистиноза манифестирует с синдрома Фанкони в возрасте 6-12 месяцев с быстрой прогрессией до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (к 8-12 годам).

Ювенильную форму нефропатического цистиноза отличают более поздний дебют в течение пубертатного периода, меньшая выраженность клиники синдрома Фанкони, медленная прогрессия до хронической почечной недостаточности. Взрослая форма болезни протекает с изолированным поражением глаз.

Симптомы синдрома Фанкони: полиурия, дегидратация, мышечная слабость, отсутствие аппетита, плохая прибавка в весе, задержка роста, рахитоподобные изменения скелета, отставание в умственном развитии.

Ранними и патогномичными экстраренальными проявлениями нефропатического цистиноза считаются отложения кристаллов цистина в роговице (кератопатия), выявляющиеся со второго года жизни, в дальнейшем могут поражаться эндокринные органы (гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мальчиков)), нервная система (нейромиопатия, эпилепсия, мозжечковые и пирамидные расстройства, отставание в умственном развитии), печень и поджелудочная железа.

Диагностика

Критерии диагностики синдрома Фанкони (ЗС):

- Метаболический ацидоз (проксимальный РТА со снижением уровня стандартных бикарбонатов ниже 18 ммоль/л);
- Генерализованная аминокацидурия;
- Протеинурия (небольшая или умеренная);
- Глюкозурия;
- Фосфатурия;
- Гипофосфатемия;
- Гипокалиемия, гипонатриемия;
- Гипоурикемия;
- Полиурия;
- Рахит.

Критерии диагностики нефропатического цистиноза, как причины синдрома Фанкони (ЗС):

- Обнаружение кристаллов цистина в роговице при помощи щелевой лампы;
- Измерение содержания цистина в лейкоцитах;
- Анализ на наличие мутаций в гене *CTNS*.

Дифференциальная диагностика

Сочетанное повреждение многих парциальных функций проксимальных канальцев отличает синдром Фанкони (де Тони-Дебре) от других тубулопатий (проксимального и дистального РТА, ренального гипофосфатемического рахита).

Визуализационная диагностика

Визуализационные исследования не играют важной роли в постановке собственно диагноза синдрома Фанкони (де Тони-Дебре).

Показания к консультации специалистов

С целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона, как причин синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), показано офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы (обнаружение отложений кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера). Так же оправдана консультация офтальмолога при подозрении на галактоземию, синдром Лоу (врожденная катаракта).

У пациентов с цистинозом при появлении признаков эндокринологической патологии показана консультация эндокринолога, в конечной стадии болезни – консультация трансплантолога.

Консультация генетика, с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни.

Скрининг

- ☐ КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ);
- ☐ рН свежевыпущенной мочи;
- ☐ биохимическое исследование суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок, аминокислоты, калий;
- ☐ определение соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
- ☐ биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза;
- ☐ УЗИ почек, мочевого пузыря.

Лечение

При синдроме Фанкони основные лечебные мероприятия направлены на коррекцию канальцевых потерь жидкости и электролитов:

- *адекватная регидратация* – прием воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости
- *коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии* – бикарбонат натрия (раствор

4%:

1 мл – 0,5 ммоль) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) **(3С)**, цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л

- *коррекция гипокалиемии* – препараты калия 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема)

(3С)

- *коррекция гипофосфатемии* - оптимальные дозы фосфатов не определены, обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов **(3С)**. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня

фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов² (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.

- *назначение 1,25(OH)₂D₃* - 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в несколько приемов **(3С)**, с целью профилактики нефрокальциноза - динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол.

При недостаточной эффективности вышеперечисленных лечебных мероприятий по предотвращению потерь воды, калия, натрия - индометацин 0,5-1,5 мг/кг/сут (в два приема), обычно применяется до 2-летнего возраста.

Специфическая терапия нефропатического цистиноза проводится препаратом,

содержащим цистеамин битарат (Cystagon) **(3С)**.

Лечение начинается с низкой дозы 0,2 г/м²/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 4-6 недель до целевой 1,30 г/м² (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет, препарат необходимо принимать каждые 6 часов **(3С)**). Максимальная доза не должна превышать 1,95 г/м²/сут.

Эффективность действия цистеамина контролируют по определению концентраций цистина в лейкоцитах (не более 0,5 нмоль цистина на миллиграмм белка) **(1В)**.

Раннее назначение цистеамина способствует замедлению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост **(3С)**. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5% - не менее 4 раз/сут) (не зарегистрированы на территории Российской Федерации). С целью восполнения потерь карнитина применяется L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (в четыре приема).

Коррекция белково-энергетической недостаточности часто требует дополнительного энтерального питания через назогастральный зонд или гастростому, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов, в случае отказа ребенка.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

1. Контроль КЩС, сыровоточных уровней креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препарата калия, фосфата, кальцитриола или альфакальцидола)

2. Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями

3. УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раз в год для исключения нефрокальциноза.

Прогноз

Прогноз зависит от причины, обусловившей синдром Фанкони (де Тони-Дебре), тяжести почечных и экстраренальных проявлений.

Идиопатический синдром Фанкони (де Тони-Дебре) может приводить к хронической почечной недостаточности в подростковом или в зрелом возрасте.

Нефропатический цистиноз ведет к хронической почечной недостаточности, нарушениям зрения, гипотиреозу, прогрессирующим неврологическим расстройствам, миопатии. Раннее назначение специфической терапии цистиноза позволяет отсрочить наступление хронической почечной недостаточности и улучшить физическое развитие.

РЕНАЛЬНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ

Ренальная глюкозурия – заболевание, обусловленное нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови.

Эпидемиология

Показатели распространенности варьируют от 0,6% до 6,3%, в зависимости от диагностических критериев, используемых для постановки диагноза семейной ренальной глюкозурии.

Этиопатогенез

□ Аутосомно-доминантное наследование (тип А) (OMIM 233100) - мутация гена *SLC5A2* натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), хромосома 16p11.2;

□ Аутосомно-рецессивное наследование (тип В) (OMIM 606824) - мутация гена *SLC5A1* натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1), хромосома 22q12.3.

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция основной массы глюкозы происходит в S₁ и S₂ сегментах при

участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортера-2 люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтрата в S₃ сегменте посредством натрий-глюкозного транспортера-1. Этот транспортер так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортеры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

Клиническая картина

Мутации в гене, кодирующем натрий-глюкозный транспортер-2, приводят к изолированной ренальной глюкозурии (тип А) (OMIM 233100), потери глюкозы с мочой варьируют от 2 г/сут до 30 г/сут.

Мутации в гене, кодирующем натрий-глюкозный транспортер-1, способствуют развитию синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции (OMIM 606824). Заболевание характеризуется расстройством кишечного транспорта глюкозы и галактозы в ассоциации с глюкозурией, нефрокальцинозом/нефролитиазом. Основным клиническим симптомом является водянистая диарея, сопровождающаяся отсутствием прибавки в весе, признаками обезвоживания.

Диагностика Диагностические критерии ренальной глюкозурии (ЗС)

- Уровень глюкозы в крови – в норме;
- Экскреция глюкозы с мочой – повышена (глюкозурия).

Дифференциальная диагностика

- Сахарный диабет; - Синдром Фанкони (де Тони-Дебре);
- Меллитурии (галактозурия, фруктозурия, лактозурия, пентозурия).

Визуализационная диагностика

Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной

глюкозурии (тип А). Постановка диагноза глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) требует проведения УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза (ЗС)

Консультации специалистов

При изолированной ренальной глюкозурии (тип А) консультации специалистов, как правило, не требуются. По показаниям – консультация генетика, диетолога, эндокринолога.

Скрининг

- ☐ общий анализ мочи (глюкоза)
- ☐ КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ)
- ☐ биохимическое исследование крови: глюкоза, калий, натрий, хлориды, креатинин
- ☐ УЗИ почек, мочевого пузыря.

Лечение

• Изолированная ренальная глюкозурия (тип А) - нет необходимости в специальном лечении. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии

необходима богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара

с мочой (ЗС);

• При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (тип В) по жизненным показаниям применяется диета, полностью исключающая смеси, овощи, фрукты, молочные и другие продукты, содержащие глюкозу и галактозу.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Наблюдение пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется.

Прогноз

Прогноз благоприятен в случае изолированной ренальной глюкозурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская нефрология: практическое руководство под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2013, 400 с.
2. Федеральные клинические рекомендации минздрава России Академик РАН А.А. Баранов , 2015.
3. Carpenter T.O., Olear E.A., Zhang J.H. et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(9): 3103-3111
4. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol. Dial. Transplant. 2014; 29 Suppl. 4: 87-94.

