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. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

 Проверил: к.м.н, доцент Макарец Б.Г.

 Реферат:

#  На тему: «Первичные тубулопатии»

 Выполнил:

 врач-ординатор Бельская Е.В

 г. Красноярск

 2024 год

Содержание

1.Введение……………………………………………………………..3

2.Классификация……………….…………………………..………....5

 3.Кодировка по МКБ-10……………………………………….….….6

 4.Ренальная глюкозурия ……………………....................................12

5.Фосфат-диабет…………………………………………………......14

6.Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)…….....18

7.Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)….………....19

8.Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)………………………..….....22

9.Нефрогенный несахарный диабет………………………………..27

 10.Болезнь Гартнапа (Hartnup disease)……………………………...30

 11. Диспансерное наблюдение……………………………………....33

 12.Вывод…………………………………………………...…………35

 13.Список литературы……………………………………………….36

 Введение

Тубулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов. Все тубулопатии разделяют на две основные группы: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные).

Почечные канальцы обычно делятся на четыре широких сегмента на основе анатомических и функциональных характеристик. Проксимальные извитые канальцы отвечают за реабсорбцию большей части воды и растворенных веществ, включая аминокислоты, низкомолекулярные белки и глюкозу. Данные канальцы для функционирования тратят значительное количество энергии и уязвимы к состояниям, которые приводят к нарушению энергоснабжения, таким как врожденные нарушения метаболизма.

За проксимальными канальцами следует толстая восходящая петля Генле(ВПГ). ВПГ обеспечивает механизм концентрации мочи, позволяющий проводить канальцевую экскрецию растворенных веществ с минимальной потерей воды.

Дистальный каналец состоит из дистального извитого канальца и собирательной трубочки. Реабсорбция натрия и воды сильно варьирует в этих сегментах вторично по отношению к минералокортикоидным (альдостерон) чувствительным основным и интеркалированным клеткам. Основные клетки увеличивают реабсорбцию натрия и, следовательно, воды посредством альдостерон-опосредованной активации эпителиальных натриевых каналов (ENaC). Во время избытка калия интеркалированные клетки способствуют секреции калия по тому же механизму. Высвобождается альдостерон и стимулируется ENaC, что приводит к электрохимическому градиенту, который способствует секреции калия через канал ROMK. Вставочные клетки также ответственны за кислотно-щелочной гомеостаз с выделением водорода и реабсорбцией отфильтрованного бикарбоната.

Следовательно, дисфункция любого из этих канальцевых механизмов и будет приводит к «тубулопатии».

В зависимости от характера и степени выраженности нарушений канальцевого транспорта клинические признаки тубулопатий могут манифестировать как в первые недели жизни, так и в более позднем возрасте. Несмотря на разнообразие тубулопатий, клинически они проявляются различным сочетанием таких симптомов, как: артериальная гипертензия/гипотензия, полиурия, полидипсия, рахитоподобные изменения, задержка физического развития, а также метаболическими нарушениями в виде ацидоза/алкалоза, патологией натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза.

 Классификация

Таблица 1. Классификация тубулопатия по локализации дефекта (Ю.Е.Вельтищев, Е.А.Юрьева, 1978г.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локализация поражений  | Первичные тубулопатии | Вторичные тубулопатии  |
| Проксимальные извитые канальцы  | -Синдром де Тони-Дебре- Фанкони -Глюкозаминовый диабет -Глюкозурия -Фосфат-диабет -Аминоацидурия: цистинурия, иминоглицинурия, болезнь Гартнапа, глицинурия -Почечный тубулярный ацидоз, тип II  | -Цистиноз -Синдром Лоу -Тирозинемия-Галактоземия -Гликогенозы -Наследственная непереносимость фруктозы -Отравления солями тяжелых металлов, лизолом, крезолом, тетрациклином и др. -Болезнь Вильсона-Коновалова -Первичный гиперпаратиреоидизм -Гипофосфотазия -Целиакия -Симндром Альпорта |
| Общее повреждение канальцевого аппарата |  - | -Первичная гипероксалурия -Сахарный диабет -Ксантинурия ; -ХПН -Нефронофтиз Фанкони  |
| Дистальный каналец | Почечный несахарный диабет; Почечный тубулярный ацидоз, тип I  | Пиелонефрит  |

Таблица 2. Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов (Ю.В.Вельтищев, Э.А.Юрьева 1978г)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ведущий синдром  | Первичные  | Вторичные  |
| Полиурия  | Почечная глюкозурия Почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм) | Нефрофтиз Фанкони; Пиелонефрит; Цистиноз; Тирозинемия; ХПН  |
| Аномалии скелета (почечные остеопатии) | Фосфат-диабет;Синдром де Тони-Дебре- Фанкони;Почечный тубулярный ацидоз. | Д-зависимый рахит; Гипофосфотазия; Целиакия; Псевдогипопаратиреоидизм. |
| Нефролитиаз | ЦистинурияГлицинурия и иминоглицинурия | Первичнвя гипероксалурия; Ксантинурия; Синдром Леша-Нихана. |

 Таблица 3. Систематика наследственных тубулопатий у детей по ведущему признаку (Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., 2006)

|  |
| --- |
| 1.С ведущим симптомом почечного канальцевого метаболического ацидоза:• Идиопатический (первичный) аутосомно-доминантный, аутососмно-рецессивный, Х-сцепленный синдром de Toni-Debre-Fanconi • Вторичный ренальный синдром Фанкони при наследственных заболеваниях: -галактоземии -насделственной фруктозной интолерантности-дефиците третьего и четвертого комплекса дыхательной цепи митохондрий Дефиците пируват-карбоксилазы -дефиците карнитин пальмитоил трансферазы-1 - гепато-ренальной тирозинемии I типа -нефропатическом цистинозе -окуло-церебро-ренальном синдроме Lowe -синдроме Fanconi-Bickel - синдроме Deal - синдроме Dents -Болезни Вильсона-Коновалова -Нефронофтизе• Псевдогипоальдостеронизм: -I тип аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный -II тип аутосомно-доминантный (синдром Gordon) - III тип транзиторный • Почечный дистальный канальцевый метаболический ацидоз I типа: -«классический» аутосомно-доминантный -аутосомно-рецессивный без глухоты -аутосомно-рецессивный с нейросенсорной глухотой• Почесный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа: -аутосомно-доминантный -аутосоно-рецессивный с задержкой умственног развития и поражением глаз -спорадический, изолированный (младенческий)• Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз IIIтипа с остеопорозом аутососмно-рецессивный • Дистальный почечный канальцевый метаболический ацидоз IV типа • Синдром семейной гипомагниемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом – аутосомно-рецессивный |
| 2. С ведущим синдромом почечного канальцевого метаболического алкалоза • Синдром Barter – аутосомно-рецессивный 1,2,3,4 типов • Barter-подобные синдромы • Синдром Gitelman • Синдром Liddle |
| 3. С ведущим рахитоподобным синдромом • Фосффат-диабет (гипофосфатемический рахит, D-резистентный): - гипофосфатемический рахит Х-сцепленный доминантный - гипофосфатемический рахит аутосомно-доминантный - гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией аутосомно-рецессивный • Идиопатический аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, Х-сцепленный синдром de Toni-Debre-Fanconi• Вторичный ренальный синдром Fanconi при наследственных заболеваниях • Почечный дистальный метаболический ацидоз I типа (аутососмно-доминантный, аутосомно-рецессивный) • Почечный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа: -аутосомно-рецессивный с задержкой умственного развития с пораженим глаз • Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз III типа аутосомно-рецессивный с остеопорозом |
| 4. С ведущим синдромом гипокалиемии • Синдром Bartter аутосомно-рецессивный 1,2,3,4 типов • Синдром Gitelman • Синдром Liddle |
| 5. С ведущим синдромом гиперкалиемия • Псевдогипоальдестеронизм: - I тип аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный - II тип аутосомно – доминантный (синдром Gordon) - III тип транзиторный • Синдром Spitzer-Weinstein • Дистальный почечный канальцевый метаболический |
| 6. С ведущим синдром гипомагнемии • Синдром Gitelman • Синдром семейной гипомагнемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом, аутосомно-рецессивный |
| 7. С синдромом нефрокальциноза/нефро-уролитиаза • Почечный дистальный канальцевый метаболический ацидоз I типа: -“классический” аутосомно-доминантный - аутосомно-рецессивный без глухоты - аутосомно-рецессивный с нейросенсорной глухотой• Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз III типа с остеопорозом • Ренальный синдром Фанкони аутосомно-доминантный • Синдром Bartter аутосомно-рецессивный 1,2 типов • Синдром семейной гипомагниемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом аутосомно-рецессивный • Синдром Dents • Алкаптонурия • Глицинурия • Ксантинурия • Цистинурия • Первичная гипероксалурия |
| 8. С ведущим синдромом полиурии • Врожденный нефрогенный несахарный диабет: -Х-сцепленный рецессивный -Х-сцепленный доминантный -Аутосоно-доминантный -Аутосомно-рецессивный |
| 9. С ведущим синдромом артериальной гипертензии • Псевдогипоальдостеронизм II типа – аутосомно-доминантный (синдром Gordon) • Синдром Liddle-аутосомно-доминантный • Аутосомно-рецессивный синдром кажущегося избытка минералкортикоидов |

 Кодировка по МКБ-10

Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев (N25):

N25.0 – Почечная остеодистрофия

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

N25.8 – Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев

N25.9 – Нарушение функции почечных канальцев уточненное

 Ренальная глюкозурия

Заболевание, обусловленное нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови.

Этиология:

* Аутосомно-доминантное наследование (тип А) - мутация гена SLC5A2 натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), хромосома 16p11.2;
* Аутосомно-рецессивное наследование (тип В) - мутация гена SLC5A1 натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1), хромосома 22q12.3.

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах 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 также 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:

Изолированная ренальная глюкозурия (тип А) протекает бессимптомно. Основными клиническими симптомами глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) являются водянистая диарея, отсутствие прибавки в весе, признаки обезвоживания (мышечная гипотония, снижение тургора кожных покровов).

Объективный осмотр:

Ренальная глюкозурия: оценка физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза, исследование частоты и характера стула.

Для глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) характерны:

 • Низкий вес;

 • Снижение тургора кожных покровов;

• Мышечная гипотония; • Водянистая диарея.

Лабораторная диагностика:

• Общий анализ мочи (глюкоза)

• КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ)

• Биохимического анализа крови: глюкоза, калий, натрий, хлориды, креатинин.

Диагностические критерии ренальной глюкозурии:

• Уровень глюкозы в крови – в норме

• Экскреция глюкозы с мочой – повышена (глюкозурия от 2 г/сут до 30 г/сут)

Инструментальная диагностика:

Для постановки диагноза глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) рекомендовано проведение УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза.

Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной глюкозурии (тип А).

Лечение:

При изолированной ренальной глюкозурии (тип А) не рекомендуется проведение специального лечения, так как в нем нет необходимости. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии рекомендуется богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара с мочой.

При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (тип B) рекомендуется адекватная регидратация, соответствующая экстраренальным потерям жидкости, по жизненным показаниям применяется диета, полностью исключающая смеси, овощи, фрукты, молочные и другие продукты, содержащие глюкозу и галактозу.

 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.

Этиология:

Описаны следующие наследственные формы болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:

• Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный;

• Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный;

• Гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный;

• Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

Клиническая картина:

Заболевание манифестирует в возрасте 9–13 месяцев.

Проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита, наиболее ранний из них — прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей, чаще варусное. Отмечается задержка сроков прорезывания зубов, типичны дефекты эмали и множественный кариес.

Так же важен анализ родословной: поиск случаев подтверждённого заболевания у членов семьи и родственников.

Объективный осмотр:

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет): оценка физического развития ребенка, состояния костной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерны:

• Низкий/крайне низкий рост

• Рахитоподобные изменения скелета, включая выраженную деформацию (варусная/вальгусная) нижних конечностей.

Лабораторная диагностика:

Ведущими лабораторными симптомами (Х-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный ГФР) являются:

* гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы, нормальный уровень кальция в сыворотке;
* фосфатурия;
* 25(OH)D3 в норме, уровень 1,25(OH)2D3 низкий или в пределах нормы;
* уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен;
* КЩС в норме.

Инструментальная диагностика:

• Рентгенографию кистей, определение костного возраста

• Денситометрию

• Рентгенографию трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

• Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе лечения 1,25-дигидрокси-витамином D3 обязательно рекомендован динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

Важным методом диагностики у пациентов с ГФР является проведение генетического анализа.

Принципы дифференциальной диагностики:

1. FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин-D-дефицитным рахитом, дистальным РТА, синдромом Фанкони (де Тони–Дебре).

2. Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от Х-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями 1,25(OH)2D3, 25(OH)D3, низким уровнем паратгормона и высокой абсорбцией кальция в кишечнике.

Лечение:

Стандартная терапия FGF23- медиируемых гипофосфатемических рахитов (Х-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. 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 1,25-дигидрокси-витамин D3 применяется в ежедневной дозе 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в 2-3 приема. 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 фосфатов (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 удается полностью нормализовать уровень фосфатов в сыворотке.

Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Также возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат).

Однако, оба препарата на территории Российской Федерации не зарегистрированы.

Оптимальные дозы препаратов 1,25(OH)2D3 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.

При поздно начатом лечении гипофосфатемического рахита возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей должна проводится после закрытия эпифизарных зон роста.

 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип) (РТА)

Заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (НСО3-) в проксимальных канальцах.

Этиология:

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 базолатеральной мембраны проксимального канальца;

• Спорадический:

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

- персистирующий (взрослый).

Клиническая картина:

Наиболее часто заболевание манифестирует в возрасте 1–18 мес. Единственное клиническое проявление аутосомно-доминантного типа – отставание в росте. При аутосомно-рецессивном типе наряду с отставанием в росте присутствуют глазные аномалии (глаукома, катаракта), а также отставание в умственном развитии. Для транзиторного младенческого типа характерны: задержка роста, снижение аппетита, тошнота, рвота, приступы дегидратации и гипотонии.

Объективный осмотр:

Оценка физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота. Характерен низкий рост.

Лабораторная диагностика:

• КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ);

• рН свежевыпущенной мочи;

• биохимического анализа суточной мочи: глюкоза, фосфаты, кальций, белок; аммоний, цитраты, титруемые кислоты;

• соотношений фосфаты/креатинин, кальций/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи;

• биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

Диагностические критерии:

• Метаболический ацидоз;

• рН мочи 20 ммоль/л.

Инструментальная диагностика:

Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза.

При первичном проксимальном РТА УЗИ почек всегда в норме.

Обязательным является осмотр офтальмолога, невролога.

Лечение:

Рекомендовано применение Бикарбоната 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). 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.

 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип) (РТА)

Заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона.

Этиология:

Первичный дистальный РТА:

* Аутосомно-доминантный, мутация гена SLC4A1 (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (AE-1 - anion exchager 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
* Аутосомно-рецессивный с тугоухостью, мутация гена ATP6V1B1 (хромосома 2p13), нарушение структуры В1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
* Аутосомно-рецессивный без тугоухости, мутация гена ATP6V0А4 (хромосома 7q33-34), кодирующим альфа-4 субъединицу водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек.

Наряду с семейными формами заболевания, встречаются и спорадические случаи

Клиническая картина:

Манифестирует в возрасте от шести месяцев до двух лет. Типичные проявления - отставание в росте и выраженные рахитоподобные изменения скелета. Гипокалиемия - одна из основных причин полиурии, внезапных кризов дегидратации, сердечных аритмий, вялых параличей и сонливости.

Объективный осмотр:

Оценка физического развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

• Низкий/крайне низкий рост, вес;

• Рахитоподобные изменения скелета;

• Мышечная гипотония

• Полиурия

Лабораторная диагностика:

• КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ);

• рН свежевыпущенной мочи;

• биохимического анализа суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок;

• соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);

• биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин.

Диагностические критерии:

• Метаболический ацидоз: стандартный бикарбонат (HCO3-) в плазме 6,0 (реакция мочи всегда щелочная)

• Экскреция аммония снижена

• Экскреция цитрата снижена

• Фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO3- в плазме> 20 ммоль/л).

Инструментальная диагностика:

• Проведение УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней – фосфат кальция).

• С целью оценки выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проведение рентгенографии кистей, определение костного возраста, денситометрии, рентгенографии трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

Лечение:

Цель терапии – коррекция ацидоза, профилактика дальнейшего отложения кальция в почках:

• бикарбоната натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) и/или цитратной смеси (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) - 5-8 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) - у детей до 2 лет, 3-4 ммоль/кг/сут - у детей старше 2 лет, 1-3 ммоль/кг/сут - у детей старше 6 лет.

• Для длительного приема, с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза обязательно рекомендовано применение калия-натрия гидрогенцитрата. Возможна коррекция остеопатии активными метаболитами витамина D3 (индивидуальный подход, применяется с осторожностью из-за возможности усиления гиперкальциурии).

 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

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

Этиология:

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, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Клиническая картина:

Полиурия, дегидратация, мышечная слабость, отсутствие аппетита, плохая прибавка в весе, задержка роста, рахитоподобные изменения скелета, отставание в умственном развитии. Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. 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.

Объективный осмотр:

Оценка физического развития ребенка, умственного развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

• Низкий/крайне низкий рост, вес;

• Рахитоподобные изменения скелета;

• Мышечная гипотония

• Полиурия.

Ранними и патогномоничными 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.

Лабораторная диагностика:

• КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ);

• рН свежевыпущенной мочи;

• биохимического анализа суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок, аминокислоты, калий;

• соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);

• биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

Критерии диагностики синдрома Фанкони:

• Метаболический ацидоз (проксимальный РТА со снижением уровня стандартных бикарбонатов ниже 18 ммоль/л);

• Генерализованная аминоацидурия;

• Протеинурия (небольшая или умеренная);

• Глюкозурия;

• Фосфатурия;

• Гипофосфатемия;

• Гипокалиемия, гипонатриемия;

• Гипоурикемия;

• Полиурия;

• Рахит

Инструментальная диагностика:

• УЗИ почек, мочевого пузыря;

• Рентгенография кистей, определение костного возраста;

• Денситометрия;

• Рентгенография трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

С целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона как причин синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), рекомендовано офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы: можно обнаружить отложения кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера.

Также оправдана консультация офтальмолога при подозрении на галактоземию, синдром Лоу (врожденная катаракта).

У пациентов с цистинозом при появлении признаков эндокринологической, неврологической патологии рекомендована консультация эндокринолога, невролога с целью определения дальнейшего объема дополнительных исследований.

Критерии диагностики нефропатического цистиноза, как причины синдрома Фанкони:

• Обнаружение кристаллов цистина в роговице при помощи щелевой лампы (появляются со второго года жизни, к возрасту 16 месяцев, и имеют вид игольчатых, опалесцирующих помутнений);

• Повышение содержания цистина в лейкоцитах (пораженные гомозиготы 2-15 нмоль/мг белка; в норме меньше 0,5 нмоль\ мг белка);

• Наличие мутаций в гене CTNS.

Лечение:

• Адекватная регидратация – прием воды должен соответствовать диурезу и корригируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости.

• Рекомендована коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии, гипокалиемии, гипофосфатемии.

Препараты:

• Бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема), цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л.

• Препараты калия 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема).

• Пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов. 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 фосфатов (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 28 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, 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 рекомендовано применение индометацина 0,5-1,5 мг/кг/сут в два приема (обычно применяется до 2-летнего возраста).

Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14-летнего возраста).

 • С целью восполнения потерь карнитина применяется L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (в четыре приема), для коррекции гипотиреоза – L-тироксин.

• Рекомендовано дополнительное энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому для коррекция белково-энергетической недостаточности, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов, в случае отказа ребенка.

Специфическая терапия нефропатического цистиноза препаратом, содержащим цистеамина битартрат (не зарегистрирован в Российской Федерации).

Лечение (для непролонгированной формы цистеамина битартрата) 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). Максимальная доза не должна превышать 1,95 г/м2/сут. Эффективность действия цистеамина рекомендовано контролировать по определению концентраций цистина в лейкоцитах (менее 1,0 нмоль цистина на мг белка).

Раннее назначение цистеамина способствует замедлению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост.

 Нефрогенный несахарный диабет

Редкое наследственное заболевание, характеризуемое отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции.

Этиология:

▪ Х-сцепленная рецессивная форма – мутации гена AVPR2 (локус Хq28), кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину (V2R) в клетках собирательных трубочек.

▪ Аутосомно-рецессивная форма вызвана мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2, локус 12q13). Болеют как мальчики, так и девочки.

Существование аутосомно-доминантной формы наследования болезни оспаривается, но единичные случаи описаны.

Помимо генетически-детерминированных, встречаются и спорадические случаи болезни.

Клиническая картина:

Первые признаки болезни наблюдают в возрасте 3-6 мес: полиурия (частое выделение большого количества гипотоничной мочи); полидипсия (сильная жажда); недостаточное нарастание массы тела; задержка роста; приступы обезвоживания: снижение тургора кожи, рвота, запоры, необъяснимое повышение температуры, при тяжелом обезвоживании – судороги.

В раннем возрасте полиурия и полидипсия маскируются физиологической полиурией и полидипсией грудного возраста, так же может наблюдаться отсутствие жажды, в связи с незрелостью её центра или нечувствительностью осморецепторов.

В возрасте старше года жажда и полиурия ярко выражены, дети выпивают и выделяют до 6-10 л/(м2/сут). В дальнейшем может присоединиться задержка психомоторного развития, степень её зависит от времени постановки диагноза. При рано начатом лечении отставание можно ликвидировать.

Объективный осмотр:

Оценка физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерны:

* низкое/очень низкое физическое развитие,
* симптомы дегидратации,
* полиурия, полидипсия.

Лабораторная диагностика:

• КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ)

• Определение относительной плотности мочи, осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи;

• Биохимического анализа крови: натрий, хлориды, калий, креатинин, мочевина, глюкоза.

• Проба с экзогенным антидиуретическим гормоном

• ДДАВП-тест (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест) – проба с введением АДГ. Суть пробы заключена в определении реакции почечного концентрационного механизма на введение экзогенного вазопрессина. Детям до года данную пробу проводят в исключительных случаях. Осмоляльность мочи после применения препарата должна повышаться до 800-900 мОсм/кг (плотность до 1020-1025) в последовательно собранных анализах мочи. Отсутствие повышения осмоляльности и относительной плотности мочи подтверждает резистентость собирательных трубочек к действию АДГ, что характерно для нефрогенного несахарного диабета.

Диагностические критерии нефрогенного несахарного диабета

• Стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001- 1004, низкая осмоляльность мочи - менее 250 мОсм/кг);

• В моче нет белка, глюкозы, осадок нормальный

• Гиперосмоляльность плазмы> 300 мОсм/кг; • Гипернатриемия.

Инструментальная диагностика:

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек: постоянное выделение большого объема мочи способствует появлению гипотонии и дилатации собирательной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря.

Лечение:

Цели лечения - восполнение жидкости, соответствующее её потерям; снижение полиурии:

• диета с ограничением соли и белка (для уменьшения осмотической нагрузки);

• адекватная регидратация: вода дается каждые 1-2 часа и не менее 2-3 раз ночью; при выраженной дегидратации, гипертермии показано внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с последующим переходом на дробное пероральное введение.

• назначение диуретической терапии: гидрохлоротиазид, в дозе 1-2 мг/кг/сут.

Возможно также использование амилорида - в дозе 0,3 мг/кг/сут. Возможно сочетанное применение двух препаратов, так как амилорид обладает и калийсберегающим действием.

Возможно применение Индометацина 0,75-2 мг/кг/сут (в два-три приема).

 Болезнь Гартнапа (Hartnup disease)

Редкое наследственное заболевание, при котором триптофан и другие аминокислоты плохо всасываются из кишечника и чрезмерное их количество выводится с мочой, что приводит к появлению сыпи на коже и нарушениям деятельности головного мозга*.*

Этиология:

Аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, влияющее на усвоение неполярных аминокислот.

Возникает, когда человек наследует два рецессивных гена, обусловливающих заболевание, по одному от каждого родителя. При данном заболевании в организме нарушается выработка и преобразование аминокислот, которые являются составными компонентами белков, в частности преобразование аминокислоты триптофана в витамин РР (ниацин, никотиновую кислоту). Поэтому аминокислоты плохо всасываются в кишечнике и чрезмерное их количество выводится с мочой. Организм, таким образом, страдает от недостатка аминокислот.

Клиническая картина:

Симптомы могут усиливаться рядом внешних факторов и состояний организма: солнечным светом, повышением температуры тела, лекарствами, эмоциональным или физическим напряжением. Обострению почти всегда предшествует период плохого питания. С возрастом обострения становятся менее частыми. Симптомы обычно возникают время от времени и вызваны дефицитом ниацина. На участках тела, подвергшихся воздействию солнца, появляется сыпь. Частые последствия болезни – умственная отсталость, нарушение роста, головные боли, неустойчивая походка, обмороки. Нередки психические расстройства.

 Диагностика:

В установлении диагноза большую помощь оказывают анамнестические данные (наличие близкого родственника с подтвержденной болезнью Гартнапа). При расспросе больного уточняют, что предшествовало возникновению симптомов (нарушение диеты, инфекционное заболевание, стресс).

При неврологическом осмотре больной демонстрирует затруднения при выполнении координационных тестов – позы Ромберга, пяточно-коленной, пальце-носовой пробы. Чтобы подтвердить диагноз, назначаются следующие дополнительные методы обследования:

- Определение экскреции аминокислот. В анализе мочи выявляются высокие концентрации нейтральных аминокислот, продуктов их распада (индол, индикан). Также отмечается увеличение содержания в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты после пероральной нагрузки триптофаном.

- [Биопсия кожи](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/biopsy-rheumatology/skin). При гистологическом исследовании биоптата пораженного участка кожи обнаруживаются неспецифические изменения, такие как гиперкератоз, атрофия эпидермиса, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

- Молекулярно-генетический анализ. Методом полимеразной цепной реакции в крови определяется генетическая мутация SLC6A19.

Лечение:

В зависимости от тяжести состояния больного лечение может проводиться как амбулаторно, так и в условиях стационара. Пациенту рекомендуется избегать факторов, способствующих возникновению обострения болезни, особенно это касается инсоляции; употреблять достаточное количество белка и витамина гр. В.

Защитные мероприятия включают ношение закрытой одежды, использование солнцезащитных кремов в летнее время.

Для фармакотерапии применяются:

- Никотиновая кислота.Во время приступа назначается парентеральное введение больших доз никотиновой кислоты, что позволяет добиться быстрого регресса неврологической и дерматологической симптоматики. В дальнейшем пациент должен принимать препараты никотиновой кислоты в пероральной форме.

- Аминокислоты**.**Тяжелым больным для быстрого восстановления уровня триптофана в крови может понадобиться инфузионное введение аминокислотных смесей, содержащих высокое количество триптофана.

- Глюкокортикостероиды.При выраженном кожном поражении, для снятия воспаления применяются мази или кремы, содержащие ГКС (преднизолон, триамцинолон).

 Диспансерное наблюдение

Гипофосфатемический рахит:

• 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

 • Необходимость радиологического контроля рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями

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

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип):

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

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре):

• Контроль КЩС, сывороточных уровней креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препарата калия, фосфата, кальцитриола или альфа-кальцидола)

• Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями.

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

Ренальная глюкозурия: наблюдение пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется.

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип):

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

• УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

Нефрогенный несахарный диабет:

• Контроль КЩС, креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной медикаментозной терапии).

• УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

 Вывод

Таким образом, диагностика первичных тубулопатий сложна из-за редкой встречаемости данных заболеваний, разнообразии клинической картины, сходства симптомов с другими болезнями, не связанными с первичным дефектом канальцевых функций.

Данная тема важна не только для нефролога, но и врачей педиатров, тк многие из таких больных, особенно в самом раннем периоде жизни, могут находиться в тяжелом состоянии. Поэтому важно вовремя заподозрить и распознать первичные тубулопатии, что делает эту тему важной для участкового педиатра.

Только детальное патофизиологическое обследование и идентификация различных канальцевых генетических дефектов позволяют окончательно верифицировать нозологическую форму тубулопатии.

Но, несмотря на значительный прирост знаний с момента начала генетических исследований этих заболеваний, информация о долгосрочных исходах почти полностью отсутствует и в настоящее время.

Поэтому очень важно донести важность информации о первичных тубулопатиях до врачей педиатров и не только.

 Список литературы

1. Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018.

2. И. А. Козырко, А. В. Сукало, А. Г. Белькевич. Тубулопатии у детей. Учебно-методическое пособие. 2019.

3. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, Emma F, Schlingmann KP, Singh M, Trepiccione F, Walsh SB, Whitton K, Vargas-Poussou R, Bockenhauer D. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. Kidney Int. 2021 Feb;99(2):324-335. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.035. PMID: 33509356.

4. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis 2018; 11:291.

5. Прошлякова Т. Ю., Короткая Т. С., Кузнецова С. Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – №. 3.

6. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Mansur A. Bartter Syndrome. 2022 Sep 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28723048.

7. Kim S.J., Park D., Jang W., Lee J. A Neonate with Autosomal Dominant Pseudohypoaldosteronism Type 1 Due to a Novel Microdeletion of the NR3C2 Gene at 4q31.23. *Children.*2021;8:1090. doi: 10.3390/children8121090.

8. Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.*2019;74:263–275. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.036.

9. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes insipidus: A pragmatic approach to management. *Cureus.*2021;13(e12498) doi: 10.7759/cureus.12498.

10. D'Alessandri-Silva C, Carpenter M, Ayoob R, Barcia J, Chishi A, Constantinescu A, Dell KM, Goodwin J, Hashmat S, Iragorri S, et al. Diagnosis, treatment, and outcomes in children with congenital nephrogenic diabetes insipidus: A pediatric nephrology research consortium study. *Front Pediatr.*2020;7(550) doi: 10.3389/fped.2019.00550.

11. Mubarik A, Anastasopoulou C, Riahi S, Aeddula NR. Liddle Syndrome. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725596.

12. Enslow BT, Stockand JD, Berman JM. Liddle's syndrome mechanisms, diagnosis and management. Integr Blood Press Control. 2019 Sep 3;12:13-22. doi: 10.2147/IBPC.S188869. PMID: 31564964; PMCID: PMC6731958.