

ФБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.
Проверила: к.м.н., доц. Макарец Б.Г.

Реферат

На тему:

Тубулопатии с ведущим рахитоподобным синдромом

Выполнил: врач-ординатор

Жаворонок Д. С.

Красноярск, 2021г

Определение

Тубулопатии – канальцевые болезни почек, характеризующиеся различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного характера (вторичные тубулопатии). [1]

Физиология почек

Почки выполняют три основные функции: 1) экскреция отходов жизнедеятельности организма; 2) поддержание объема и состава внеклеточной жидкости; 3) синтез гормонов.

Каждая почка состоит примерно из миллиона функциональных единиц, нефронов. Почки обильно снабжаются кровью, норму получая примерно 25% сердечного выброса. Большая часть этой крови сначала попадает в капилляры почечных клубочков, которые действуют подобно фильтрам высокого давления. От просвета нефрона кровь отделяется трехслойной структурой, состоящей из эндотелиальных клеток капилляров, базальной мембраны и эпителиальных клеток нефрона. Эндотелиальные клетки фенистрированы, а слой эпителиальных клеток прерывистый, так что мембрана одной стороной контактирует с кровью, а другой с просветом нефрона.

Клубочковый фильтрат представляет собой ультрафильтрат плазмы, т.е. практически одинаков по составу с плазмой, за исключением почти полного отсутствия белков. Это связано с тем, что эндотелий создает барьер для лейкоцитов и эритроцитов крови, а базальная мембрана непроницаема для большей части макромолекул. Белки с молекулярной массой меньше, чем у альбумина (68 000 Да), проходят через мембрану; молекулы с отрицательным зарядом фильтруются хуже, чем молекулы, несущие положительный заряд. Почти все белки клубочкового фильтрата реабсорбируются и катаболизируются клетками проксимальных извитых канальцев.

Фильтрация – пассивный процесс. Общая скорость почечной фильтрации определяется, главным образом, разницей между давлением крови в клубочковых капиллярах и гидростатическим давлением в просвете нефрона, состоянием базальной мембраны и числом клубочков. Основная масса фильтрата реабсорбируется в нефроне.

Клубочковый фильтрат проходит в проксимальные извитые канальцы, где большая часть подвергается обратному всасыванию. В норме вся глюкоза, аминокислоты, калий и бикарбонат, а также примерно 75% ионов натрия реабсорбируются изотонически посредством энергозависимых механизмов.

В мозговом слое почек гиперосмолярность, необходимая для дальнейшей реабсорбции воды, создается системой противотока ионов. Ионы хлора в сопровождении ионов натрия выкачиваются из восходящей части петли Генле в окружающую интерстициальную жидкость, после чего диффундируют в нисходящую часть петли.

По мере прохождения по восходящей петле Генле жидкость в канальце становится все более разбавленной вследствие непрерывного удаления ионов хлора и натрия. В дистальные извитые канальцы поступает более гипотоническая жидкость (примерно 150

ммоль/л), чем клубочковый фильтрат. В дистальном канальце происходит дальнейшая реабсорбция натрия, контролируемая альдостероном. Таким образом генерируется электрохимический градиент, который обеспечивает секрецию ионов калия и водорода. Кроме того, в дистальном канальце секретируется аммиак, который буферизует ионы водорода и экскретируется в виде ионов аммония.

После этого жидкость из канальцев поступает в собирающие протоки, которые проходят сквозь гипертоническую часть мозгового слоя почек и сбрасывают мочу в почечную лоханку. Клетки выстилающие собирающие протоки, в норме непроницаемы для воды. Вазопрессин (антидиуретический гормон) делает их проницаемыми, что позволяет воде пассивно реабсорбироваться по осмотическому градиенту между просветом протока и интерстициальной жидкостью. Таким образом, при отсутствии вазопрессина образуется разбавленная моча, а в его присутствии - более концентрированная. Под влиянием альдостерона в собирающих протоках может происходить некоторая реабсорбция иона

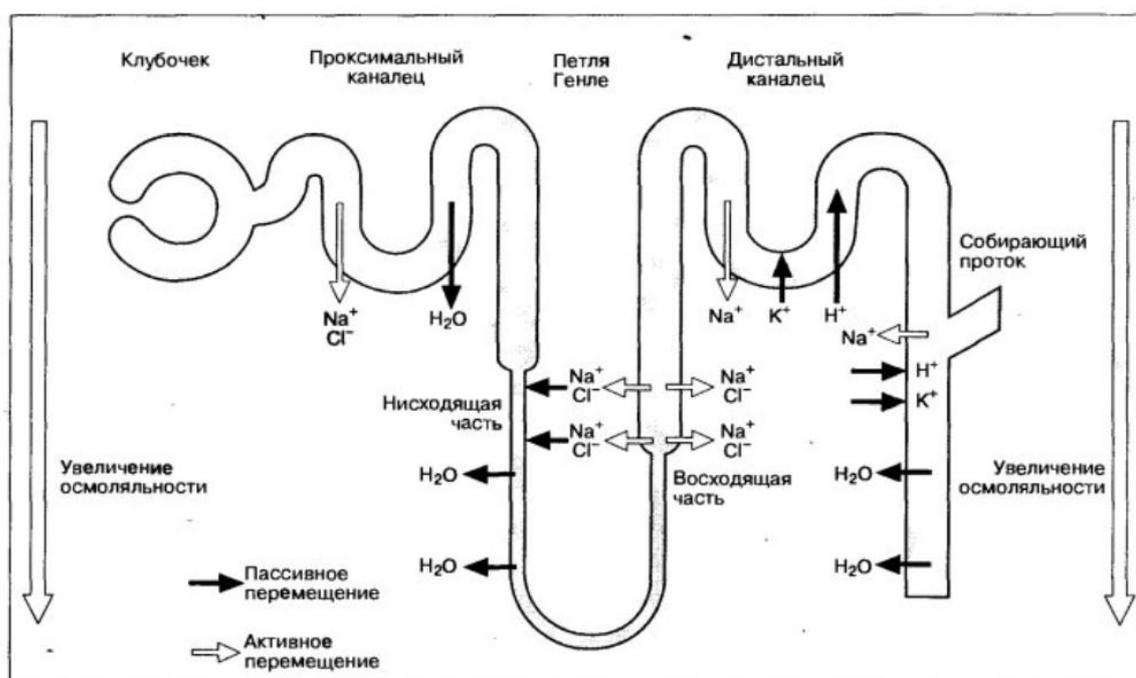


Рис. 4.2. Перемещение основных ионов, пассивное движение воды и изменения осмольности в нефроне. В восходящей части петли Генле ионы хлора транспортируются с помощью активных процессов, а ионы натрия сопровождают их перемещение, что сохраняет электрохимическую нейтральность

натрия. [2]

Классификация

Таблица 1 Классификация тубулопатии по локализации дефекта (Ю.Е.Вельтищев, Е.А.Юрѳева, 1978г.) [3]

Локализация поражения	Тубулопатии	
	первичные	вторичные
Проксимальные извитые каналцы	-Синдром де Тони-Дебре-Фанкони -Глюкозаминовый диабет	-Цистиноз -Синдром Лоу -Тирозинемия

	-Глюкозурия -Фосфат-диабет -Аминоацидурия: цистинурия, иминоглицинурия, болезнь Гартнапа, глицинурия -Почечный тубулярный ацидоз, тип II	-Галактоземия -Гликогенозы -Наследственная непереносимость фруктозы -Отравления солями тяжелых металлов, лизолом, крезолом, тетрациклином и др. -Болезнь вильсона-Коновалова -Первичный гиперпаратиреозидизм -Гипофосфатазия -Целиакия -Синдром Альпорта
Общее повреждение канальцевого аппарата		-Первичная гипероксалурия -Сахарный диабет -Ксантинурия -ХПН -Нефронофтиз Фанкони
Дистальный каналец	Почечный несахарный диабет Почечный тубулярный ацидоз	Пиелонефрит

Таблица 2 Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов (Ю.В.Вельтищев, Э.А.Юрьева 1978г) [3]

Ведущий синдром	Первичные	Вторичные
Полиурия	Почечная глюкозурия Почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм)	Нефрофтиз Фанкони Пиелонефрит
Аномалии скелета (почечные остеопатии)	Фосфат-диабет Синдром де Тони-Дебре-диабет Почечный солевой диабет Фанкони Почечный тубулярный ацидоз	Д-зависимый рахит Гипофосфатазия Целиакия Псевдогипопаратиреозидизм Цистиноз Тирозинемия ХПН и др.
Нефролитиаз	Цистинурия Глицинурия иминоглицинурия	Первичная гипероксалурия Ксантинурия Синдром Леша-Нихана

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

<p>1.С ведущим симптомом почечного канальцевого метаболического ацидоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Идиопатический (первичный) аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный синдром de Toni-Debre-Fanconi • Вторичный ренальный синдром Фанкони при наследственных заболеваниях: <ul style="list-style-type: none"> -галактоземии -наследственной 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
 - Почечный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа:
- аутосомно-доминантный
- аутосомно-рецессивный с задержкой умственного развития и поражением глаз
- спорадический, изолированный (младенческий)
 - Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз III типа с остеопорозом аутосомно-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 Bartter – аутосомно-рецессивный 1,2,3,4 типов
- Bartter-подобные синдромы
- Синдром Gitelman
- Синдром Liddle

3. С ведущим рахитоподобным синдромом

- Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит, D-резистентный):
 - гипофосфатемический рахит X-сцепленный доминантный
 - гипофосфатемический рахит аутосомно-доминантный
 - гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией аутосомно-рецессивный
- Идиопатический аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, X-сцепленный синдром de Toni-Debre-Fanconi
- Вторичный ренальный синдром Fanconi при наследственных заболеваниях
- Почечный дистальный метаболический ацидоз I типа (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)
- Почечный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа:
 - аутосомно-рецессивный с задержкой умственного развития с поражением 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

<p>5. С ведущим синдромом гиперкалиемия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Псевдогипоальдостеронизм: - I тип аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный - II тип аутосомно – доминантный(синдром Gordon) - III тип транзиторный • Синдром Spitzer-Weinstein • Дистальный почечный канальцевый метаболический
<p>6. С ведущим синдромом гипомагниемии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Gitelman • Синдром семейной гипомагниемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом, аутосомно-рецессивный
<p>7. С синдромом нефрокальциноза/нефро-уролитиаза</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>8.С ведущим синдромом полиурии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Врожденный нефрогенный несахарный диабет: -X-сцепленный рецессивный -X-сцепленный доминантный -Аутосоно-доминантный -Аутосомно-рецессивный
<p>9. С ведущим синдромом артериальной гипертензии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Псевдогипоальдостеронизм II типа – аутосомно-доминантный (синдром Gordon) • Синдром Liddle-аутосомно-доминантный • Аутосомно-рецессивный синдром кажущегося избытка минералкортикоидов

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.

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 котранспортёрами (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 1,25(OH) $_2$ D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

При X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1 (PHEX – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23. 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 $_3$.

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 матриксного протеина 1 (DMP1) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеоид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 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.

Диагностика

Важен анализ родословной: поиск случаев подтверждённого заболевания у членов семьи и родственников. Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев.

Клиническая картина

проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита (наиболее ранний симптом – прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей). Зубы появляются с опозданием, типичны дефекты эмали и множественный кариес.

Физикальный осмотр

Общий осмотр подразумевает оценку 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.

Лабораторные критерии гипофосфатемического рахита:

- Гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), фосфатурия.
- Кальций сыворотки и 25(OH)D3 в норме, уровень 1,25(OH)2D3 низкий или нормальный, незначительно повышен.
- Отсутствует метаболический ацидоз.
- Повышена активность щелочной фосфатазы. Почечные функции остаются сохранными.

Лабораторное обследование:

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат
- биохимического анализа суточной мочи: определение фосфатов
- соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи
- биохимического анализа крови: фосфор, кальций, креатинин, щелочная фосфатаза;
- уровня паратгормона.

Таблица 4 Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита [1]

Показатель	X-ГФР
Фосфор сыворотки	Ниже нормы (гипофосфатемия)
Экскреция фосфатов с мочой	Выше нормы (фракционная экскреция >15%)
Кальций сыворотки	Норма
Экскреция кальция с мочой	Норма
Экскреция белка с мочой	Норма
Экскреция аминокислот с мочой	Норма
Экскреция глюкозы с мочой	норма
1,25(OH)2D3	Ниже нормы/норма
25(OH)D3	Норма
Паратгормон	Норма/незначительно снижен
КЩС	Отсутствие метаболического ацидоза

Инструментальная диагностика

- Рентгенография кистей, определение костного возраста
- Денситометрия
- Рентгенография трубчатых костей голени 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.
- Рекомендовано проведение генетического анализа при возможности

Лечение

Стандартная 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.

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.

Комментарий: 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.

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. [1]

Хирургическое лечение

При поздно начатом лечении гипофосфатемического рахита возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей (хирургическая коррекция должна проводиться после закрытия эпифизарных зон роста.).

Ведение пациентов

- 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.

Исходы и прогноз

Гипофосфатемический рахит

При раннем установлении диагноза гипофосфатемического рахита, терапия фосфатом и 1,25-дигидрокси-витамином D₃ способствует излечению рахитоподобных деформаций, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

Почечный канальцевый (тубулярный) ацидоз

Почечный канальцевый ацидоз – одно из рахитоподобных заболеваний (первичных тубулопатий), характеризующееся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов и увеличенной концентрацией хлора в крови. Почечный канальцевый ацидоз ассоциирован не только с нарушением почечных функций, но и с нарушением слуха и глазной патологией.

Этиология и патогенез.

Заболевание аутосомнорецессивное, однако упоминаются спорадические случаи аутосомно-доминантного типа наследования.

По локализации основных нарушений различают два типа болезни: тип I, или синдром Баттлера–Олбрайта и тип II, или синдром Лайтвуда.

Тип I – дистальный почечный тубулярный ацидоз, связан с накоплением в организме ионов водорода вследствие снижения их экскреции в дистальных почечных канальцах, манифестирует в дошкольном возрасте.

Тип II – проксимальный почечный тубулярный ацидоз, обусловлен недостаточной реабсорбцией бикарбонатов в проксимальных канальцах почек и гиперхлоремией.

В зависимости от генетического дефекта выделяют следующие варианты почечного канальцевого ацидоза:

1. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с/без гемолитической анемии (OMIM 179800 и OMIM 611590) – ген SLC4A1 (17q21-q22), состоит из 20 экзонов. Описано 137 мутаций, определена частая мутация S773P, а также указывается регион с 589-го по 628-й кодон, в котором наиболее часто выявляются патогенные варианты;
2. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с поздно манифестирующей нейросенсорной тугоухостью (OMIM 605239) – ген ATP6V0A4 (7q33-q34), состоит из 22 экзонов. Описано 80 мутаций;
3. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нейросенсорной тугоухостью (OMIM 267300) – ген ATP6B1, или ATP6V1B1 (2p13.1), состоит из 14 экзонов. Описано 55 мутаций, некоторые указаны как часто встречающиеся: R157C, M174R, G364S;
4. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нефрокальцинозом, задержкой роста и умственной отсталостью (OMIM 611555) – первичный генетический дефект не установлен;
5. Почечный канальцевый ацидоз семейный проксимального типа – первичный генетический дефект не установлен;
6. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с глаукомой, катарактой, кератопатией и умственной отсталостью (OMIM 604278) – ген SLC4A4 (4q21), состоит из 23 экзонов. Описано 19 мутаций, нет возможности выделить среди них часто встречающиеся варианты;
7. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с остеопетрозом (OMIM 259730) – ген CA2 (8q22), состоит из 7 экзонов. Описано 30 мутаций ;
8. Почечный канальцевый ацидоз III типа, атипичная форма (OMIM 267200) – первичный генетический дефект не установлен;
9. Почечный канальцевый ацидоз IV типа с гиперкалиемией – первичный генетический дефект не установлен.

Клинические проявления.

Первые признаки заболевания – снижение аппетита, приступы рвоты, запоры, гипотрофия, мышечная гипотония, полиурия, полидипсия, быстрая утомляемость,

отставание в физическом развитии – проявляются на первом году жизни. На втором году жизни к этой симптоматике присоединяются рахитические деформации черепа (лобные и теменные бугры), рахитические «четки» и «браслетки», вальгусные изменения нижних конечностей. Грудная клетка сдавлена с боков, выражена гаррисонова борозда. Нередко отмечается позднее прорезывание зубов, дефекты и гипоплазия зубной эмали. Затруднена походка.

Почечный канальцевый ацидоз часто сопровождается такими заболеваниями почек, как пиелонефрит, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь. Дистальные формы почечного канальцевого ацидоза ассоциируются преимущественно с глухотой, а проксимальные – с глазными аномалиями и остеопорозом. На ранних стадиях необходимо постоянно проверять слух .

В крови у больных определяется метаболический ацидоз, умеренная гипофосфатемия, гипокальциемия, повышенный уровень хлоридов и щелочной фосфатазы. Реакция мочи щелочная, выявляется сниженная экскреция цитратных соединений; выделение с мочой аммиака, натрия, калия, кальция и бикарбонатов повышено. Может наблюдаться умеренная протеинурия и лейкоцитурия.

Рентгенологически определяется системный остеопороз. При анализе скинтиграмм обнаруживается накопление радиоизотопа в зонах наибольшей активности рахитического процесса.

Лечение. С учетом патологических механизмов почечного канальцевого ацидоза лечение пациентов проводится по трем основным направлениям: борьба с метаболическим ацидозом, коррекция остеопороза и профилактика осложнений. Лечение включает ощелачивающую терапию в виде приема соответствующе приготовленного бикарбоната в количестве, достаточном для поддержания нормального рН плазмы. Важно проводить мониторинг почечной экскреции кальция для предотвращения нефрокальциноза, а также тщательно следить за уровнем калия в сыворотке крови. Для коррекции остеопороза назначают препараты витамина D и его метаболитов .[4]

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз

Проксимальный РТА (II тип) (OMIM 179830) – заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (HCO_3^-) в проксимальных канальцах. 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.

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 ($\text{Na}^+/\text{CO}_3^{2-}$ -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 РГА 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 сохранённые 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. [1]

Диагностика

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота. Характерен низкий рост.

Лабораторная диагностика

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Рекомендуется исследование:

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO₃⁻, BE)
- рН свежесобранной мочи
- биохимического анализа суточной мочи: глюкоза, фосфаты, кальций, белок; аммоний, цитраты, титруемые кислоты
- соотношений фосфаты/креатинин, утренней) порции мочи
- биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза .

Диагностические критерии проксимального ренального тубулярного ацидоза (II тип)

- 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 HCO₃⁻ в плазме > 20 ммоль/л).

Инструментальная диагностика

- УЗИ почек при постановке диагноза (при первичном проксимальном ренальном тубулярном ацидозе УЗИ почек всегда в норме.)

Консервативное 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.

Ведение пациентов

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

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

Исходы и прогноз

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

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Заболевание 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.

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку 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

Диагностические критерии дистального РТА (I тип):

- Метаболический ацидоз: стандартный бикарбонат (HCO_3^-) в плазме < 15 ммоль/л
- рН мочи $> 6,0$ (реакция мочи всегда щелочная)
- Экскреция аммония снижена
- Экскреция цитрата снижена
- Фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO_3^- в плазме > 20 ммоль/л)
- Рекомендовано проведение УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней – фосфат кальция).
- Рентгенография кистей, определение костного возраста, денситометрия, рентгенографии трубчатых костей голени с захватом коленных суставов. (оценка тяжести остеопороза)

Исходы и прогноз

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

При дистальном РТА прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) – заболевание, обусловленное генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты. [1]

Впервые данный синдром был описан в 1933 г. итальянским педиатром G. de Toni у ребенка с гипофосфатемическим рахитом и глюкозурией, затем в 1934 г. французским врачом R. Debre. В 1936 г. швейцарский педиатр G. Fanconi предложил гипотезу о тубулярной сущности заболевания.

Для данного синдрома характерными являются три основных лабораторных признака: глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия, развитие которых обусловлено комбинированной тубулопатией.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони является наиболее тяжелой формой патологии с рахитоподобными изменениями скелета из всех наследственных тубулопатий смешанного типа. [4]

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.

Этиология и патогенез.

На данный момент характер генетического дефекта и первичный биохимический продукт недостаточно изучены. На данном этапе описаны 4 генетически гетерогенных варианта синдрома де Тони-Дебре–Фанкони, различающихся по типу наследования (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный), степени нарушения кишечного всасывания кальция и тяжести течения:

1. Синдром Фанкони тип 1 (OMIM 134600) – ген FRTS1 (15q15.3), исследование этого гена проводилось только путем использования полиморфных маркеров, патогенных мутаций в базах данных не описано;

2. Синдром Фанкони тип 2 (OMIM 613388) – ген SLC34A1 (5q35.3), состоит из 13 экзонов. Описано 26 мутаций;

3. Синдром Фанкони тип 3 (OMIM 615605) – ген ENHADH (3q27.2), состоит из 7 экзонов. Описана 1 мутация;

4. Синдром Фанкони тип 4 (OMIM 616026) – ген HNF4A (20q13.12), состоит из 10 экзонов. Описано 155 мутаций. Для данного варианта заболевания характерен сахарный диабет (MODY*) и раннее старение.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони может быть как полным, так и частичным, при котором нарушения реабсорбции касаются только отдельных компонентов почечного филтратата. Исследования свидетельствуют о нарушении трансмембранного транспорта глюкозы, фосфатов и аминокислот в проксимальных частях почечных канальцев.

Рахитоподобные изменения костной системы развиваются вследствие сочетания гипофосфатемии и ацидоза или же изолированной гипофосфатемии. Предполагается, что в основе заболевания лежит либо ферментативный дефект, либо аномалии транспортных белков почечных канальцев; в последнее время высказываются предположения о связи с патологией митохондрий почечных канальцев. [4]

Клинические проявления.

Основная клиника болезни начинается на первом году жизни и проявляется повышенной жаждой (полидипсия), полиурией, субфебрилитетом и рвотой. В дальнейшем ребенок начинает отставать в физическом развитии, появляется мышечная гипотония и к 5–6 годам дети не могут самостоятельно ходить. Иногда встречаются спонтанные переломы. Зубы дистрофичны и прорезываются со значительным опозданием. Ко второму году жизни наблюдается снижение сопротивляемости к инфекциям, возможны частые пневмонии, отиты, острые респираторные вирусные заболевания. При прогрессировании тубулярных расстройств к 10–12 годам жизни развивается хроническая почечная недостаточность.

Основные биохимические нарушения – гипофосфатемия и гипокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, метаболический ацидоз и повышенная экскреция органических кислот. Нередко обнаруживается умеренная протеинурия тубулярного типа (наличие в моче легких цепей иммуноглобулинов, лизоцима) и небольшая лейкоцитурия. Потеря бикарбонатов с мочой обуславливает развитие метаболического ацидоза, при нарастании признаков ацидоза повышается кальциурия, усиливается фосфорно-кальциевый дисбаланс. Появляется глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия (не сопровождается повышением содержания аминокислот в крови), полиурия, увеличение рН мочи, снижение уровня натрия и калия, в крови повышается содержание молочной и пировиноградной кислот. Повышенная экскреция натрия и калия сопровождается развитием гипоиostenурии.

При рентгенографии обнаруживаются выраженные костные деформации нижних конечностей (вальгусного или варусного типа), изменения грудной клетки, черепа, верхних конечностей, нарушение структуры костной ткани, остеопороз, возможен эпифизеолиз. Обнаруживается ячеистая структура костной ткани и шпороподобные образования. При морфологическом исследовании биоптатов костной ткани структура костных балок нарушена, выявляются лакуны и слабая минерализация костей.

При нефробиопсии отмечается своеобразная картина проксимальных канальцев (по форме напоминающих «лебединую шею»), выявляется атрофия эпителия, фиброз интерстиция. Клубочки вовлекаются в процесс на конечных стадиях заболевания. [4]

Диагностика

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

Физикальный осмотр

Общий осмотр подразумевает оценку 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.

Лабораторная диагностика

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат
- 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 голени с захватом коленных суставов

Консультация узких специалистов

- Консультация офтальмолога, осмотр в щелевой лампе (с целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона). При офтальмологическом обследовании можно обнаружить отложения кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера. 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

Лечение синдрома Фанкони.

Комплексное лечение проводится по нескольким направлениям: коррекция электролитных нарушений, устранение сдвигов в кислотно-щелочном равновесии, ликвидация дефицита калия и бикарбонатов, применение симптоматических средств. При применении витамина D и его метаболитов необходим постоянный контроль за почечной экскрецией кальция [4].

Рекомендована адекватная регидратация – прием воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости.

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

Рекомендованы:

- 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 – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.
- Назначение 1,25(ОН)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 коррекции белково-энергетической недостаточности, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов, в случае отказа ребенка. [1]

Ведение пациентов

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 альфакальцидола)
- Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями
- УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раз в год для исключения нефрокальциноза.

Исходы и прогноз

Прогноз зависит от причины, обусловившей заболевание, тяжести почечных и экстраренальных проявлений. Идиопатический синдром Фанкони (де Тони-Дебре) может приводить к хронической почечной недостаточности в подростковом или в зрелом возрасте.

Цистиноз

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 обусловлен различными мутациями в гене CTNS (хромосома 17p13). Наиболее часто выявляемая большая делеция гена CTNS полностью нарушает его функцию. Нарушение транспорта накоплению цистина в лизосоме, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз.

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.

Ранними и патогномичными экстраренальными проявлениями нефропатического цистиноза считаются отложения кристаллов цистина 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 [1]

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 < 0,5 нмоль/мг белка);
- Наличие мутаций в гене CTNS.

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

Лечение (для непродолжительной 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 (< 1,0 нмоль цистина на миллиграмм белка). Раннее назначение цистеамина способствует замедлению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5% - не менее 4 раз/сут).

Хирургическое лечение

При нефропатическом цистинозе в терминальной стадии почечной недостаточности методом выбора является трансплантация почки.

Исходы и прогноз

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

Заключение

Диагностика первичных тубулопатий сложна из-за редкой встречаемости этих заболеваний, гетерогенности клинических проявлений, сходства симптомов с другими болезнями, не связанными с первичным дефектом канальцевых функций, и требует достаточного знания почечной патофизиологии и общего медицинского кругозора. Многие из таких больных, особенно в самом раннем периоде жизни, могут находиться в тяжелом состоянии. Поэтому важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации союза педиатров России «Тубулопатии у детей». Москва 2016г

2. Клиническая биохимия. В.Дж. Маршалл 2017г.

3. Клиническая нефрология детского возраста. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. Санкт-Петербург 2008г.

4. : Proshlyakova T.Yu., Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu. Comparative characteristics of rickets-like diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–19–25

5. : Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 81–89. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–81–89