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, Макарец Б.Г.

Реферат

На тему: «Тубулопатии с полиурией у детей»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc128298143)

[Введение 4](#_Toc128298144)

[Синдром Бартерра 6](#_Toc128298145)

[Нефрогенный несахарный диабет 14](#_Toc128298146)

[Синдром Фанкони 22](#_Toc128298147)

[Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип) 28](#_Toc128298148)

[Псевдогипоальдостеронизм тип 1 34](#_Toc128298149)

[Синром Лиддла 37](#_Toc128298150)

[Выводы 41](#_Toc128298151)

[Список литературы 42](#_Toc128298152)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ - Антидиуретический гормон

КЩ - Кислотно-щелочное состояние

ННГ - Нефрогенный несахарный диабет

НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Проскимальный РТА - Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз

ПГА-1 - Псевдогипоальдостеронизм I типа

СБ - Синдром Барттера

СГ - Синдромом Гительмана

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – Хроническая болезнь почек

AVPR2 - Ген рецептора вазопрессина V2

AQP - Ген рецептор аквапорина-2

NaCl - Хлорид натрия

KCl - Хлорид калия

# Введение

Водный, электролитный и кислотно-щелочной гомеостаз необходимы для нормальной жизнедеятельности организма. Это достигается за счет корректировки клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции растворенных веществ и жидкости в ответ на колебания в рационе питания и метаболических процессах. Как сложная, строго регулируемая и взаимозависимая серия физиологических процессов, абсолютная или относительная дисфункция имеет решающее значение для здоровья и развития болезни.

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.

Дисфункция любого из этих канальцевых механизмов приводит к «тубулопатии».

Тубулопатии – канальцевые болезни почек, характеризуемые различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного характера (вторичные тубулопатии). По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

Важно научиться своевременно и точно диагностировать тубулопатии у детей и подростков. Это позволяет проводить своевременное и надлежащее лечение, включая специфическую терапию, и избежать осложнений, таких как задержка роста, тяжелые гиповолемические состояния. Тубулопатии могут проявляться различными неспецифическими клиническими признаками, которые могут быть диагностически сложными для распознавания.

# Синдром Бартерра

**Определение**

Синдром Барттера (СБ) — редкое наследственное заболевание почечных канальцев с потерей солей, характеризующееся вторичным гиперальдостеронизмом с гипокалиемическим и гипохлоремическим метаболическим алкалозом и низким или нормальным артериальным давлением. Основным патогенетическим механизмом является нарушение реабсорбции солей преимущественно в толстом восходящем колене петли Генле. На сегодняшний день идентифицировано пять различных форм (СБ1–5), выявленных с помощью молекулярной генетики [1].

**Патофизиология**

Синдром Барттера представляет собой расстройство почечной канальцевой функции, при котором почки не могут реабсорбировать натрий и хлор в толстом восходящем колене петли Генле. Это приводит к увеличению дистальной доставки соли и чрезмерной потере соли и воды из организма. Возникающее в результате уменьшение объема воды вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и последующий вторичный гиперальдостеронизм. Длительная стимуляция вызывает гиперплазию юкстагломерулярного аппарата и, следовательно, повышение уровня ренина. Чрезмерная дистальная доставка натрия приводит к усилению реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и обмену на положительно заряженный ион калия или водорода, что приводит к увеличению потери калия с мочой и увеличению секреции водорода.

При синдроме Барттера нарушена концентрационная способность почек. В нормальных условиях всасывание соли в петле Генле при нормальном АДГ является основной движущей силой для поддержания градиента концентрации в мозговом веществе, необходимого для образования концентрированной мочи. Другие сопутствующие факторы включают полиурию, гипокалиемию и повышенный уровень простагландина Е2. Нарушение транспорта хлорида натрия в петле Генле, связанное с синдромом Барттера, приводит к нарушению электрохимического градиента, необходимого для реабсорбции кальция и магния, что приводит к увеличению потери кальция и магния с мочой[4].

Практически для всех типов СД в разной мере характерен нефрокальциноз. Вероятным объяснением является избыточное выделение кальция с мочой. Транспортеры хлоридов не работают в толстом восходящем колене петли Генле что приводит к нарушению всасывания кальция. В норме кальций и магний всасываются парацеллюлярно под влиянием положительного заряда в просвете за счет реабсорбции.

**Эпидемиология**

Синдром Барттера является крайне редким заболеванием. Точная частота встречаемости в России и Соединенных Штатах неизвестна; в Швеции - 1,2 случая на 1 млн человек[5].

**Клиническая картина**

Ниже приведены типичные симптомы, наблюдаемые у детей с СБ. Возраст проявления и наличие/тяжесть симптомов варьируются в зависимости от основного генетического дефекта (таблица №1)[1,2,3].

1. Многоводие и преждевременные роды, задержка внутриутробного развития

2. Полиурия, полидипсия

3. Клинические признаки гиповолемии

4. Низкое или нормальное артериальное давление

5. Задержка физического развития, низкий рост

Неспособность удержать в организме калий, кальций или магний может привести к мышечной слабости, спазмам, судорогам, тетании или усталости. Могут наблюдаться полидипсия, полиурия и рвота.

Таблица №1. Клиническая характеристика синдрома Барттера

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | СБ 1 | СБ 2 | СБ 3 | СБ 4a | СБ 4b | Tип 5\* |
| Пораженный ген | SLC12A1 | KCNJ1 | CLCNKB | BSND | CLCNKA; CLCNKB | MAGED2 |
| **Типичный возраст манифестации** | Антенатальный | Антенатальный | от 0 до 5 лет | Антенатальный | Антенатальный | Антенатальный |
| **Многоводие** | Тяжелое | Тяжелое | Отсутствует/легкой степени | Тяжелое | Тяжелое | Очень тяжелое |
| **Недоношенность** | Общий | Общий | Редкий | Общий | Общий | Всегда |
| **Неонатальная гиповолемия\*** | Общий | Общий | Редкий | Общий | Общий | Общий |
| **Гипокалиемия** | Всегда | Транзиторная неонатальная гиперкалиемия с последующей гипокалиемией | Всегда | Всегда | Всегда | Всегда |
| **Экскреция кальция** | Высокая | Высокая | Переменна, но обычно нормальная | Переменная | Переменная | Переменная |
| **Нефрокальциноз** | Очень распространен | Очень распространен | Редко и, если присутствует, в легкой форме | Редко и, если присутствует, в легкой форме | Редко и, если присутствует, в легкой форме | Редкий |
| **Экскреция магния** | Нормальная | Нормальная | От нормальной до высокой | От нормальной до высокой | От нормальной до высокой | Неизвестно |
| **Плохая прибавка в весе и задержка роста** | + | + | + | + | + | - |
| **Другие признаки** |  |  |  | Нейросенсорная тугоухость | Нейросенсорная тугоухость | Крупный для гестационного возраста; преходящая болезнь |

\* СБ тип 5 характеризуется выраженным многоводием с полным исчезновением заболевания в сроки от нескольких месяцев до двух лет после рождения.

\* Неонатальная гиповолемия проявляется в первые несколько дней жизни из-за массивной полиурии (часто превышающей 10 мл/кг/ч).

**Лабораторная диагностика**

Рекомендуется исследование:

1. КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3, ВЕ) – характерен гипохлоремический метаболический алкалоз.
2. Биохимического анализа суточной мочи: кальций. У пациентов с СБ 1 и 2 типа наблюдается гиперкальциурия. У этих детей нефрокальциноз часто выявляют в течение первых двух месяцев жизни. Гиперкальциурия также может наблюдаться у новорожденных с СБ типа 5, но из-за транзиторного характера заболевания со временем она может исчезнуть. Пациенты с СБ типов 3 и 4 обычно имеют нормокальциурию, хотя в некоторых описанных случаях описана гиперкальциурия. Кроме того, сообщается о гипокальциурии у пациентов с СБ типа 3, как и у пациентов с синдромом Гительмана(СГ).
3. Соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция).
4. Биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, магний креатинин. Гипокалиемия является характерным диагностическим признаком при уровне калия менее 3 мэкв/л (ммоль/л) у большинства пациентов, а так же гипохлоремия, гипонатриемия.
5. Повышенные уровни ренина и альдостерона.
6. Низкая осмоляльность мочи из-за нарушения концентрационной способности является ключевым лабораторным признаком СБ. У пациентов обычно значения осмоляльности мочи равны и никогда не превышают осмоляльности их плазмы (изостенурическая моча)

**Инструментальная диагностика**

Для постановки классического, либо неонатального синдрома Барттера

рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек с целью

выявления нефрокальциноза[5].

**Генетическое тестирование**

Обнаружение патогенных вариантов в одном или нескольких генах, ответственных за СБ, подтверждает клинический диагноз. Для новорожденных раннее генетическое тестирование может дифференцировать различные типы СБ. Эта информация позволит избежать агрессивного лечения лиц с транзиторным СБ типа 5, который обычно проходит вскоре после рождения, и выявить младенцев с СБ типа 4a/b, у которых помимо почечной потери солей также имеется нейросенсорная тугоухость.

Из-за большого количества причинных генов рекомендуется проводить тестирование секвенирования следующего поколения (NGS) с использованием генных панелей, которые должны включать как минимум SLC12A1 , KCNJ1 , BSND , CLCNKA, CLCNKB , MAGED2 и SLC12A3.

**Дифференциальный диагноз**

При синдроме Барттера следует проводить дифференциальный диагноз с синдромом Гительмана (СГ), семейной гипомагнеземией с гиперкальциурией/нефрокальцинозом, всеми случаями гипокалиемического алкалоза, обусловленного избыточным применением петлевых или тиазидных диуретиков, рвотой, кишечной потерей натрия и калия, потерей хлорида через кожу при муковисцидозе [5].

Следующие клинические признаки различают СБ с СГ [1]:

1. Неонатальная картина с признаками гиповолемии вследствие массивной полиурии согласуется с клиническим диагнозом СБ типа 1, 2, 4а и 4б, но не СГ или СБ типа 3. В частности, способность к концентрации мочи нарушена при СБ, но полностью сохранена у пациентов с СГ.
2. Сниженная экскреция кальция с мочой наблюдается при СГ, тогда как высокая или нормальная экскреция кальция с мочой наблюдается при большинстве подтипов БС. В частности, гиперкальциурия возникает у пациентов с БС 1 и 2 типа, что может привести к нефрокальцинозу к 1-2-месячному возрасту.
3. Почечное истощение магния с гипомагниемией является характерным признаком СГ, но редко встречается при СБ, за исключением пациентов с СБ типа 3, которые также имеют тенденцию к снижению уровня магния в сыворотке.

**Лечение**

Имеется несколько сообщений об успешных случаях использования серийного амниоцентеза и введения матерям нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения многоводия, вызванного синдромом Барттера, но остается неясным, дает ли этот подход достаточную пользу, чтобы перевесить потенциальные побочные эффекты, включая потерю плода[1].

Постнатальная терапия состоит из начального восполнения и поддерживающей терапии жидкостью, хлоридом натрия (NaCl) и калием. Поскольку потери NaCl и калия с мочой непрерывны, добавки следует вводить частыми дозами в течение дня. В более тяжелых случаях может потребоваться применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Адекватное ежедневное потребление NaCl для компенсации канальцевых потерь является одним из основных способов лечения СБ. Для большинства пациентов необходимо дополнительное введение NaCl в дозе не менее 5–10 мЭкв/кг/день (ммоль/кг/день).

Тем не менее, добавки соли следует избегать в редких случаях у пациентов с СБ типов 1 и 2, которые имеют вторичный нефрогенный несахарный диабет, который обычно проявляются гипернатриемией и гипостенурией мочи.

При СБ в некоторых случаях гипокалиемия может привести к серьезным осложнениям (например, мышечной слабости и параличу, удлинению интервала QT и сердечным аритмиям). Однако потребление большого количества калия также связано с серьезными побочными эффектами, включая язву желудка, рвоту и диарею. В результате целью терапии является не нормализация уровня калия, а достижение целевого уровня ≥3 мэкв/л (ммоль/л), что должно облегчить симптомы, связанные с гипокалиемией.

Добавки калия следует давать в виде хлорида калия (KCl), поскольку хлорид является основным анионом, теряемым с мочой. Цитрат калия и ацетат калия следует избегать, так как они могут усугубить алкалоз. Рекомендуется вводить пероральные добавки KCl в начальной дозе от 1 до 2 мг-экв/кг/день (ммоль/кг/день) в разделенных дозах в течение дня. Затем дозу изменяют с целью поддержания целевого уровня калия ≥3 мЭкв/л (ммоль/л).

Гипомагниемия (<1,70 мг/дл [0,7 ммоль/л]) является признаком СБ типа 3 и может усугублять жалобы/осложнения, связанные с гипокалиемией. Пациенту может потребоваться прием пероральных добавок магния для достижения целевого уровня 1,46 мг/дл (0,6 ммоль/л). Для пациентов, нуждающихся в добавках магния, рекомендуются пероральные органические соли магния (например, аспартат, цитрат, лактат) из-за их более высокой биодоступности по сравнению с оксидом или гидроксидом магния. Дозы магния нуждаются в индивидуальной коррекции, но разумная начальная суточная доза элементарного магния для детей составляет 5 мг/кг (0,2 ммоль/кг), разделенная на три-четыре приема. По возможности используется состав с медленным высвобождением. Следует отметить, что часто встречаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно диарея), при данных симптомах требуется снижение дозы.

Лечение НПВП при БС направлено на повышенную выработку простагландина Е2, который способствует высоким потерям NaCl с мочой. Основываясь на имеющихся данных наблюдений, демонстрирующих благотворное влияние НПВП, рекомендуется назначать НПВП симптомным пациентам (например, плохой рост или повторяющиеся приступы гиповолемии) с СБ, которые резистентны к добавление соли и инфузионной терапии. Нет данных, свидетельствующих о том, что один конкретный НПВП более эффективен, чем другой, при лечении СБ. Обычно используется индометацин (суточная доза от 1 до 3 мг/кг/день, разделенная на два или четыре приема), ибупрофен (суточная доза от 15 до 30 мг/кг, разделенная на три приема) и целекоксиб (суточная доза от 2 до 10 мг/кг, разделенная на два приема).

Плохая прибавка в весе и росте являются частыми осложнениями СБ. Нутритивная поддержка ориентирована на максимальное потребление калорий. У младенцев и детей раннего возраста кормление через зонд может быть эффективным для обеспечения оптимального потребления калорий, а также введения солевых и жидкостных добавок.

Калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов рассматривались в случаях СБ, когда терапия первой линии не эффективна. Однако эти препараты могут усугублять потерю солей почками и усиливать полиурию, что приводит к критической гиповолемии. Эти препараты не используются рутинно, а рассматриваются только в отдельных случаях для пациентов с тяжелыми симптомами из-за гипокалиемии, несмотря на максимизацию лечения с добавками NaCl и калия и НПВП. [1]

**Диспансерное наблюдение и прогноз**

Детям с подтвержденным диагнозом СБ необходим контроль КЩС, электролитов (калий, натрий, хлориды), кальция и креатинина сыворотки - 1 раз в 2 месяца (после подбора оптимальной дозы индометацина). УЗИ почек - не менее 1 раза в год после установления диагноза неонатального синдрома Барттера.

Рабочая группа Европейской справочной сети по редким заболеваниям почек по тубулярным заболеваниям предлагает, чтобы младенцы и дети младшего возраста с СБ наблюдались не реже одного раза в 3-6 месяцев, в зависимости от тяжести клинических проявлений, для обеспечения адекватного метаболического контроля, роста и психомоторного развития. Так же прелагается, чтобы дети старшего возраста с установленной терапией и стабильным состоянием осматривались не реже одного раза в 6–12 месяцев.

В большинстве случаев при СБ прогноз благоприятный. Интеллектуальное развитие не страдает. При неонатальном синдроме Барттера гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности. [5]

# Нефрогенный несахарный диабет

**Определение**

Резистентность к аргинин-вазопрессину, ранее называемая нефрогенным несахарным диабетом (ННД), относится к заболеванию со снижением способности почек концентрировать мочу в результате устойчивости к действию антидиуретического гормона. [6]

В педиатрической популяции ННД встречается чаще, чем центральный несахарный диабет. У детей встречаются обе формы ННД, наследственная (врожденная) и приобретенная. Врожденный ННД является результатом мутации в генах рецептора вазопрессина V2 (AVPR2) или аквапорина-2 (AQP). Ген AVPR кодирует рецептор вазопрессина V2, а AQP2 кодирует водный канал аквапорина-2 (AQP2).

**Патофизиология**

Активируясь при связывании с вазопрессином, рецептор V2 вызывает повышение цАМФ. Это приводит к передвижению в сторону апикальной мембраны внутриклеточных везикул содержащих водные каналы аквапорина-2 (AQ-2), что повышает проницаемость канальцев для воды. Генетический дефект, включающий различное количество мутаций в гене V2-рецептора, приводит к снижению связывания вазопрессина с рецептором, уменьшению синтеза или увеличению деградации самого рецептора. В результате блокируется антидиуретическое действие антидиуретического гормона (АДГ). Различные мутации ассоциированы с вариабельной резистентностью к АДГ. Х-сцепленный вариант наследования подразумевает наличие выраженной полиурии у мальчиков; у асимптоматичных большую часть времени лиц женского пола полиурия может возникнуть в течение беременности, когда секреция плацентарной вазопрессиназы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ. [5]

**Эпидемиология**

Х-сцепленная рецессивная форма составляет 90% врожденных случаев с частотой 4 случая на 1 миллион. В остальных 10% случаев врожденный ННГ имеет аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования с мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2). [7]

**Клиническая картина**

Наблюдается значительная вариабельность тяжести заболевания. Клинические проявления широко варьируют от легких симптомов до тяжелых неврологических проявлений. Наследственные формы более тяжелые, чем приобретенные. При этих формах симптомы обычно появляются вскоре после рождения, что позволяет поставить диагноз на раннем этапе в течение первого года жизни.

Основными клиническими проявлениями заболевания является полиурия с гипостенурией и полидипсией. У детей диурез > 2 литров/м2/день определяет полиурию[8]. Это также можно оценить по формуле диурез/масса тела (мл/кг/день), которая различается в зависимости от возраста ребенка, как указано в Таблица №2 [9]. В крайне тяжелых формах может регистрироваться диурез в виде 1 литра мочи каждый час.

Таблица №2 Мочевой диурез для оценки полиурии (в зависимости от возраста).

| **Возрастные группы** | **Диурез (мл/кг/сут)** |
| --- | --- |
| Новорожденные | 150 |
| до 2 лет | 100-110 |
| Дети старшего возраста (> 2 лет) | 40-50 |

У младенцев и детей раннего возраста основными симптомами при поступлении являются задержка роста, рвота или плохой аппетит, позывы на рвоту, необъяснимая лихорадка, вялость или раздражительность, чрезмерная жажда (полидипсия), избыточное выделение мочи (полиурия), избыточное мочеиспускание в ночное время (никтурия), ночное недержание мочи (ночной энурез), потенциально тяжелое или опасное для жизни обезвоживание и дисбаланс электролитов (гипернатриемия и гиперхлоремия)[10].

У детей с ННД отмечается задержка развития, в связи с потреблением большого количества жидкости, что приводит к снижению потребления питательных веществ. Некоторые авторы заявили, что ННД должен быть включен в педиатрический список дифференциальной диагностики отставания в развитии или задержки роста. Иногда у этих детей также встречается дефицит гормона роста.

Без лечения у большинства пациентов будет низкорослость, а так же сопутствующие запоры, урологические осложнения, такие как мегацистис, трабекулярный мочевой пузырь, гидроуретер и гидронефроз, инфекции мочевыводящих путей, энурез, хроническое заболевание почек или редко мочевой перитонит (10,11).

Могут присутствовать необратимые повреждения головного мозга и когнитивный дефицит, вторичные по отношению к дисбалансу электролитов. У этих детей также могут быть психологические и поведенческие проблемы из-за постоянной потребности питья и частого мочеиспускания. Кроме того, сообщалось о судорогах и кальцификации головного мозга (10,11). Отмечается ухудшение качества жизни и снижение способности участвовать в социальной деятельности (11).

В некоторых случаях клинические признаки могут быть не такими выраженными и заболевание протекает стерто переходя в запущенные формы. У подростков и молодых людей с ННД также может развиться постуральная гипотензия (12).

**Лабораторная диагностика**

Рекомендуется исследование:

1. КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3 - , ВЕ)
2. Относительной плотности мочи, осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи
3. Биохимического анализа крови: креатинин, мочевина, глюкоза; ранние утренние измерения электролитов сыворотки крови: натрий, хлориды, калий/
4. 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.
5. Анализ мочи: стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001-1004, низкая осмоляльность мочи - менее 250 мОсм/кг); в моче нет белка, глюкозы, осадок нормальный.
6. Исследование крови: гиперосмоляльность плазмы > 300 мОсм/кг; гипернатриемия. [5]

**Инструментальная диагностика**

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек:

постоянное выделение большого объема мочи способствует появлению гипотонии и дилатации собирательной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря. [5]

Ультразвуковое исследование необходимо для исключения первичных заболеваний почек и выявления любых аномалий лоханки, мочеточника или мочевого пузыря. Следует проводить периодический длительный нефрологический и ультразвуковой мониторинг, поскольку примерно в 50% случаев может развиться уропатия. Последнее исследование выявило высокую частоту урологических осложнений (одна треть случаев) и хроническую болезнь почек 2 стадии или выше (> 25% случаев) у детей с врожденной ННД. [13]

**Генетическое тестирование**

Во всех случаях с наличием в анамнезе семейного НДД необходимо провести генетическое исследование. Новорожденных или младенцев с симптомами следует проверять на наличие мутаций в генах AVPR2 или AQP2.  Известная генная мутация позволяет проводить раннюю диагностику с помощью пренатального генетического тестирования для последующих беременностей и генетического консультирования членов семьи в случаях ННД. Хотя у большинства пациентов с ННД имеются мутации в ранее обсуждаемом гене, почти у 2% их нет, и генетическая причина ННД у этих пациентов неизвестна.

**Дифференциальная диагностика**

Нефрогенный несахарный диабет стоит дифференцировать с такими заболеваниями: первичная полидипсия; центральный несахарный диабет; осмотический диурез, вследствие диабетической гипергликемии. При данных состояниях проведение ДДАВП-теста вызывает повышение осмоляльности и плотности мочи. Возможно применение теста с ограничением жидкости. Никогда не следует проводить тест с водной депривацией в присутствии гипернатриемии и/или повышенной осмоляльности плазмы. В этой ситуации, а также в ряде случаев и у младенцев, достаточно парного анализа осмоляльности мочи и плазмы.

Первичная полидипсия, или психогенная полидипсия, возникает у больных с психическими нарушениями или у лиц, пребывающих в длительном тревожномнительном состоянии. Характерно избыточное потребление жидкости (до 12 л/сут), что приводит к снижению осмоляльности плазмы (240-280 мОсм/кг). Подавление секреции АДГ сопровождается уменьшением его концентрации в плазме крови и уменьшением реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона. Пока осмоляльность плазмы не возрастёт до нормальных значений, выделяется большой объем разведенной мочи (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, плотность менее 1005).

У больных с центральным несахарным диабетом, имеющих доступ к воде, при сохранном механизме возникновения жажды будет отмечаться полиурия (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, относительная плотность менее 1005-1007), полидипсия и нормальная осмоляльность плазмы (280-295 мОсм/кг).

Существует целый ряд заболеваний, сопровождаемых повреждением почечных канальцев и интерстиция с симптомами полиурии и полидипсии. Это дистальный ренальный канальцевый ацидоз, цистиноз, нефронофтиз, обструктивная уропатия, амилоидоз почек, серповидно-клеточная нефропатия, синдром Шегрена, миеломная почка и нефропатия при болезни легких цепей; нефропатия, обусловленная отравлением свинцом; лекарственно-индуцированное повреждение (соли лития, цидофовир, амфотерицин В). Диурез в этих случаях не превышает 3,5 л/(м2 х сут).[5]

**Лечение**

Диурез у пациентов с ННД можно снизить с помощью диеты с низким содержанием соли и белка, диуретиков и НПВП.  Учитывая неспособность самостоятельно реагировать на повышенную жажду, младенцам и детям раннего возраста следует предлагать воду каждые два часа в течение дня и ночи. В тяжелых случаях может потребоваться введение жидкости и смесей через зонд. Однако употребление большого количества воды может усугубить физиологический гастроэзофагеальный рефлюкс у младенцев и детей раннего возраста.

Диета с низким содержанием соли и белка способствует уменьшению диуреза при ННД. Уменьшение диуреза будет прямо пропорционально уменьшению потребления и выделения растворенных веществ. Ограничение потребления соли до ≤100 мг-экв/день (2,3 г натрия) и потребления белка до ≤1,0 г/кг может быть эффективной в лечении, но такие диеты нелегко соблюдать, особенно у грудных детей и детей раннего возраста.

Высокий поток мочи при ННД вызывает дилатацию мочевыводящих путей (гидронефроз) и мочевого пузыря в ≥50% случаев. Уменьшение потока мочи с помощью частого мочеиспускания и «двойное мочеиспускание» (для полного опорожнения мочевого пузыря) являются важными профилактическими мерами.

Пациентам, особенно детям, с ННД, у которых есть внепочечные потери жидкости (например, диарея, рвота и лихорадка), часто требуется дополнительное внутривенное введение жидкости. Потери должны быть восполнены 5% глюкозой в воде или внутривенными гипоосмолярными жидкостями с учетом осмоляльности сыворотки пациента. Восполнение жидкости следует проводить медленно, стараясь снизить содержание натрия в сыворотке крови на 0,5 мэкв/л (0,5 ммоль/л) каждый час и предотвратить гипергликемию, объемную перегрузку, отек головного мозга и быструю коррекцию гипернатриемии. Следует рассмотреть возможность госпитализации в отделения интенсивной терапии для обеспечения тщательного наблюдения. [7]

Тиазидные диуретики в сочетании с диетой с низким содержанием растворенных веществ могут уменьшить степень полиурии у пациентов с ННД. Калийсберегающий диуретик **амилорид** (0,3-0,6 мг/кг/сут или 20 мг/1,73 м 2 /сут) также может быть эффективен за счет его аддитивного эффекта с тиазидным диуретиком.

Тиазидные диуретики (например, **гидрохлортиазид**, 25 мг один или два раза в день/либо в дозе 1-2 мг/кг/сут) действуют, вызывая легкое обезвоживание. Даже небольшая потеря веса на 1-1,5 кг может снизить диурез более чем на 50 процентов. Этот эффект, предположительно, опосредован индуцированным гиповолемией увеличением проксимальной реабсорбции натрия и воды, тем самым уменьшая доставку воды к чувствительным к АДГ участкам собирательных трубочек уменьшая диурез.

Эффективность НПВП связано с ингибирования синтеза простагландинов в почках. У здоровых людей простагландины противодействуют действию АДГ, а НПВП повышают способность к концентрации. Конечным эффектом у пациентов с ННД может быть снижение диуреза на 25–50 %, ответ, который частично дополняет реакцию тиазидных диуретиков. Не все НПВП одинаково эффективны у данных пациентов; например, **индометацин (**0,75-2 мг/кг/сут в два-три приема) оказывает большее действие, чем ибупрофен (20-25 мг/кг/сут).

Большинство пациентов с **ненаследственным**ННД имеют частичную, а не полную резистентность к антидиуретическому гормону. Таким образом, возможно, что достижение супрафизиологических уровней гормонов усилит действие АДГ на почки до клинически значимой степени. Было обнаружено, что у некоторых пациентов с ННД экзогенный АДГ повышает осмоляльность мочи на 40–45%, что, как ожидается, приведет к аналогичному снижению объема мочи. Таким образом, **десмопрессин** можно попробовать у пациентов с персистирующей симптоматической полиурией после применения вышеуказанного режима. [14]

В недавних исследованиях обсуждаются новые потенциальные методы лечения пациентов с ННД. Некоторые из этих препаратов (метформин, силденафил, симвастатин, клопидогрел) коммерчески доступны, поскольку они используются для лечения других заболеваний.[7]

Диспансерное наблюдение и прогноз

У детей с ННД необходим контроль КЩС, креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной медикаментозной терапии) и УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

Излечения от врожденного нефрогенного несахарного диабета не наступает. В грудном возрасте возможен летальный исход на фоне злокачественной гипертермии, не поддающейся лечению антипиретиками, вследствие быстро развившейся дегидратации. Со 2-го года жизни прогноз улучшается в связи с появлением жажды и способности адекватного приема жидкости.[5]

# Синдром Фанкони

**Определение**

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) – заболевание, обусловленное генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты. [5]

**Этиология**

Существует не менее 10 наследственных причин, включая цистиноз, галактоземию, наследственную непереносимость фруктозы, тирозинемию 1 типа, болезнь Вильсона, синдром Лоу, болезнь Дента, гликогеноз, митохондриальные миопатии. Существует также несколько приобретенных причин, которые включают определенные противовирусные препараты (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, химиотерапевтические средства (цисплатин), иммунодепрессанты (азатиоприн), антибиотики (гентамицин) или некоторые другие лекарства. Кроме того, состояние может быть связано с моноклональной гаммопатией, отравлением свинцом и другими токсинами. Более генерализованное повреждение почек, например вторичное после пересадки почки, некоторые причины нефротического синдрома и острый канальцевый некроз, так же могут вызвать данное заболевание. Укусы медоносных пчел и  легионеллезная пневмония также может вызывать синдром Фанкони по неизвестным причинам. [15]

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. Цистиноз представляет собой лизосомную болезнь накопления, характеризующуюся внутриклеточным накоплением цистина в различных органах и тканях, что приводит к потенциально тяжелой органной дисфункции. 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). [5]

**Эпидемиология**

Эпидемиологию синдрома Фанкони сложно оценить, поскольку он включает в себя широкий спектр приобретенных, наследственных и экзогенных факторов, не связанных друг с другом. Если это состояние передается по наследству, то оно чаще наблюдается у маленьких детей европеоидной расы, потому что цистиноз встречается почти исключительно у европеоидов и является распространенной формой синдрома Фанкони.

Детский цистиноз, также называемый нефропатическим цистинозом, является наиболее распространенной формой цистиноза и, по оценкам, поражает 1 из каждых 100 000–200 000 детей. [16]

**Патофизиология**

Несколько механизмов могут вызвать синдром Фанкони, некоторые из которых полностью известны. Эти механизмы включают снижение притока растворенного вещества в кровь из канальцевого эпителия, увеличение обратного потока растворенного вещества через плотные соединения, отделяющие клетки, выстилающие канальцевый эпителий, от крови к гломерулярному фильтрату, дефектный приток растворенного вещества в канальцевый эпителий и утечку. растворенного вещества обратно в просвет из канальцевого эпителия. Это может быть связано с более серьезной проблемой, связанной с генерированием энергии, которая необходима клеткам для выполнения задачи доставки растворенных веществ через мембрану щеточной каймы или переноса растворенных веществ через базолатеральную мембрану. Например, отравление тяжелыми металлами может поставить под угрозу использование энергии митохондриями.

Синдром Фанкони требует, чтобы дистальные сегменты нефрона не поглощали растворенные вещества, которые реабсорбируются в основном в проксимальных извитых канальцах. Мальабсорбция этих веществ может быть связана с изменением проницаемости мембран канальцев или проблемами с транспортными носителями. Вещества, которые они не поглощают, включают аминокислоты, бикарбонаты, глюкозу, фосфаты, белки и мочевую кислоту и считаются связанными с низким уровнем АТФ. Что касается того, какой механизм задействован в какой приобретенной или наследственной причине синдрома Фанкони, они различаются и находятся в стадии изучения. Важно отметить, что ацидоз почечных канальцев 2-го типа не всегда связан с синдромом Фанкони, но синдром Фанкони действительно проявляется ацидозом почечных канальцев 2-го типа на фоне избыточной экскреции бикарбоната.

**Клиническая картина**

У детей наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома Фанкони являются задержка роста и эпизоды гиповолемии из-за полиурии, отставание в умственном развитии. Плохой рост может быть связан с гипофосфатемией, персистирующим ацидозом, хронической гипокалиемией, рахитом. Другие признаки могут включать костные аномалии, в том числе рахит и остеомаляцию из-за гипофосфатемии и низкого уровня кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D), а также запор и мышечную слабость, вызванные значительной гипокалиемией (сывороточный калий менее 3 мЭкв/л).

Так как наиболее частая причина СФ является цистиноз необходимо исключить ранние и патогномоничные экстраренальные проявления нефропатического цистиноза в виде отложения кристаллов цистина в роговице (кератопатия), выявляющиеся со второго года жизни; поражение эндокринных органы (гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм у мальчиков); поражение нервной системы (нейромиопатия, эпилепсия, мозжечковые и пирамидные расстройства, отставание в умственном развитии), печени и поджелудочной железы.

**Лабораторная диагностика**

Исследования мочи могут показать повышенную фракционную экскрецию мочевой кислоты; обнаружение глюкозы в моче, а также высокие уровни бета-2-микроглобулина и N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в моче. Анализ крови может выявить гипокалиемию (уровень калия в сыворотке менее 3 мЭкв/л), гипофосфатемию и гиперхлоремический метаболический ацидоз. Более высокие уровни 24-часовой экскреции с мочой аминокислот, фосфатов, бикарбонатов и глюкозы могут указывать на диагноз. Некоторые необычные тесты для диагностики включают измерение ретинол-связывающего белка 4 в моче и соотношение лактата и креатинина в моче, которые могут помочь в диагностике. Измерение уровня ферментов может помочь исключить конкретное расстройство, такое как цистиноз, а проверка уровня лекарств или тяжелых металлов в крови или моче может помочь в поиске приобретенной причины синдрома Фанкони.[15]

**Инструментальная диагностика**

Визуализационные исследования не играют важной роли в постановке диагноза синдрома Фанкони. Детям рекомендовано проведение обследований для выявления причин СФ и определения дальнейшей тактики ведения: УЗИ почек, мочевого пузыря; рентгенография кистей, определение костного возраста; денситометрия; рентгенография трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

Так же применяется офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы с целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона как причин синдрома Фанкони. При офтальмологическом обследовании можно обнаружить отложения кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера. Также оправдана консультация офтальмолога при подозрении на галактоземию, синдром Лоу (врожденная катаракта). [5].

**Диффернциальный диагноз**

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

**Лечение**

Общие меры включают предотвращение обезвоживания и возмещение потерянных электролитов, включая калий, фосфат, бикарбонат. Введение бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 10-15 ммоль/кг/сут (в тричетыре приема), помогает в поддержании стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л. Требуемая доза щелочи может быть снижена за счет уменьшения потерь бикарбоната с помощью 12–25 мг гидрохлоротиазида. Гидрохлоротиазид усиливает реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах за счет уменьшения внеклеточного объема. Однако тиазидные диуретики также увеличивают потери калия с мочой. Калийсберегающие диуретики (например, амилорид или спиронолактон ) могут снизить потребность в добавках калия

Препараты калия вводятся 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема). Так же рекомендуется 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 данной терапии – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л.

Витмин Д назначается в виде кальцитриола ( 1,25-дигидроксивитамин D) 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в несколько приемов(начальная доза - 0,25 мкг). Дозу витамина D следует корректировать в соответствии с концентрацией кальция в плазме.

Канальцевые потери воды, натрия и калия могут быть резко снижены при применении индометацина в дозе от 1 до 3 мг/кг в день. Терапия индометацином также улучшает аппетит и рост. Прием следует прекратить в случае обезвоживания или ухудшения функции почек. Его не следует назначать в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Терапию цистеамином следует начинать сразу после подтверждения диагноза цистиноза, поскольку он сохраняет функцию почек, предотвращает гипотиреоз и улучшает рост детей 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. [5]

Единственный точный способ лечения синдрома Фанкони — косвенное лечение причины синдрома. Лечение зависит от причины синдрома Фанкони. Поскольку причин могут быть десятки, на этот вопрос нет простого и единого ответа.

**Диспансерное наблюдение и прогноз**

При диспансерном наблюдении детям проводится контроль КЩС, сывороточного уровня креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препарата калия, фосфата, кальцитриола или альфакальцидола). Так же проводится радиологический контроль рахита клиническими и биохимическими контрольными показателями. УЗИ почек проводится не менее 1 раз в год для исключения нефрокальциноза.

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. 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.[5]

# Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

**Определение**

Дистальный РТА (I тип) (OMIM 179800, OMIM 602722) – заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Дистальный РТА подразделяется на первичный и вторичный.

**Этиология**

Генетические первичные причины дистального ПТА включают мутации генов, которые непосредственно влияют на мембранные транспортные белки, такие как хлоридно-бикарбонатный обменник (AE1) или субъединицы Н-АТФазной помпы, и другие, которые косвенно влияют на внутриклеточный транспорт.

Первичные причины дистального РТА:

1. Аутосомно-доминантный, мутация гена SLC4A1 (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (AE-1 - anion exchager 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
2. Аутосомно-рецессивный с тугоухостью, мутация гена ATP6V1B1 (хромосома 2p13), нарушение структуры В1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
3. 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. [5]

К приобретенным причинам дистального ДТП у детей относятся следующие:

1. Введение амфотерицина В может привести к обратимой дистальному РТА. Однако использование липидных форм амфотерицина В позволяет избежать повреждения канальцев.
2. Литий может вызвать неполный дистальный РТА с нарушением подкисления мочи, но обычно не вызывает метаболический ацидоз.
3. Несмотря на редкость у детей, зарегистрированные аутоиммунные состояния, связанные с дистальным ПТА, включают синдром Шегрена и системную красную волчанку.
4. Дистальный РТА с гиперкалиемией может присутствовать у пациентов с обструктивной уропатией. Это вызвано резистентностью к минералокортикоидам с нарушением дистальной резорбции Na и потерей люмен-негативной разности потенциалов из-за снижения активности белков-транспортеров. [18]

**Патогенез**

Дистальный РTA обусловлен нарушением дистальной секреции кислоты, что приводит к неспособности выводить почками суточную кислотную нагрузку. В отсутствие щелочной терапии прогрессирующая задержка ионов водорода приводит к падению концентрации бикарбоната в плазме, что сопровождается аномально высоким рН мочи (более 5,5)

**Эпидемиология**

Изолированный дистальный РТА встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

**Клиническая картина**

**Аутосомно-рецессивная форма**. Рецессивная генетическая форма РТА обычно проявляется в младенчестве и, как правило, с тяжелыми клиническими проявлениями:

1. Тяжелый гиперхлоремический метаболический ацидоз (уровень бикарбоната в сыворотке может снизиться ниже 10 мЭкв/л)
2. Гипокалиемия от умеренной до тяжелой (калий в сыворотке ≤ 3,0 мЭкв/л)
3. Нефрокальциноз
4. Рвота
5. Обезвоживание
6. Задержка роста
7. Признаки рахита
8. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость

**Аутосомно-доминантная форма**. Доминантная генетическая форма РТА обычно протекает в более легкой форме и проявляется в более позднем возрасте (часто в подростковом и взрослом возрасте). Наиболее частыми первичными находками являются камни в почках или нефрокальциноз. У пациентов обычно легкий ацидоз или его отсутствие, гипокалиемия от легкой до умеренной степени и, реже, задержка роста. Заболевания костей — редкое явление.

Хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации <90 см3/мин на 1,73 м 2 описана как осложнение наследственного дистального РТА. ХБП проявляется после пубертатного скачка роста и, как полагают, является следствием сочетания нефрокальциноза, персистирующей гипокалиемии и повторяющихся эпизодов гиповолемии, что приводит к прогрессирующему тубулоинтерстициальному повреждению. [18]

**Лабораторная диагностика**

Всем детям с подозрением на дистальный РТА рекомендуется проводить исследования: КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3 - , ВЕ); рН 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 дистального РТА (1 тип):

* Метаболический ацидоз: стандартный бикарбонат (HCO3 - ) в плазме < 15 ммоль/л
* рН мочи > 5,5 (отражает первичный дефект дистального закисления, а рН мочи ниже 5,5 обычно исключает дистальный (но не проксимальный) РТА)
* Экскреция аммония снижена
* Экскреция цитрата снижена
* Фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO3 - в плазме > 20 ммоль/л) [5].

**Инструментальная диагностика**

Всем детям с подозрением на дистальный РТА рекомендуется проводить: УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней – фосфат кальция); c целью оценки выраженности рахитических изменений скелета - рентгенографии кистей, определение костного возраста, денситометрии, рентгенографии трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов. А также детям проводится аудиограмма с целью выявления сенсоневральной тугоухости. [5]

**Генетическое исследование**

Диагноз дистального РТА основывается на характерных клинических признаках и лабораторных тестов, но все чаще полагается на генетические анализы для подтверждения патогенных вариантов классических генов дистального РТА - SLC4A1 , ATP6V1B1 и ATP6V0A4 . Генетические подходы с различными методологиями NGS могут быть адаптированы к индивидуальным фенотипам. Когда фенотипические и лабораторные результаты предполагают «классическую» дистальный РТА, предпочтительной модальностью может быть мультигенная панель, которая включает по крайней мере следующие пять генов: ATP6V0A4 , ATP6V1B1 , FOXI1 , SLC4A1 и WDR72.[17]

**Дифференциальная диагностика**

Генетически детерминированные формы дистального РТА (I тип) необходимо дифференцировать с проксимальным РТА (II тип), в т.ч. в составе синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), псевдогипоальдостеронизмом, первичной гипероксалурией и некоторыми другими вариантами нефрокальциноза.

**Лечение**

Коррекция биохимических нарушений и предотвращение осложнений, таких как нефрокальциноз и ХБП, являются целями лечения dRTA. Единственная доступная в настоящее время терапия основана на заместительной щелочной терапии либо солями цитрата, либо бикарбонатом натрия/калия. [19]

Детям обычно требуются более высокие дозы бикарбоната натрия, чем взрослым, часто от 4 до 10 мэкв/кг в день, вводимые в несколько приемов. Доза 1 мг-экв/кг четыре раза в день или 2 мг-экв/кг два раза в день является разумной отправной точкой для этих пациентов. Как и у взрослых, уровень бикарбоната в сыворотке следует измерять примерно через одну неделю, а затем дозу можно титровать в зависимости от ответа (целевая концентрация бикарбоната в сыворотке составляет от 22 до 24 мЭкв/л). Рекомендовано применение: 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. [5,20]

Всем пациентам с тяжелой или симптоматической гипокалиемией следует назначать калий до щелочной терапии или, по крайней мере, одновременно с бикарбонатной терапией (используя калиевую соль бикарбоната или цитрата). У пациентов, у которых изначально наблюдаются выраженная слабость или сердечные аритмии, может потребоваться внутривенное введение хлорида калия. В этой ситуации калий следует вводить в растворе, не содержащем декстрозу, чтобы избежать стимуляции инсулина, который может перемещать калий в клетки и усугублять гипокалиемию.

Для длительного приема, с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза обязательно рекомендовано применение калия-натрия гидрогенцитрата.

У пациентов с метаболическим ацидозом пищевая кислотная нагрузка может быть снижена за счет ограничения продуктов, вырабатывающих кислоту (например, животных белков), и увеличения количества продуктов, вырабатывающих щелочь (например, фруктов и овощей). Сокращение потребления пищевого белка, полученного из животных источников, также приводит к увеличению концентрации общего СО 2 в сыворотке крови [21].

Поскольку лечение щелочью длится всю жизнь и требует многократных доз в день, соблюдение режима лечения часто проблематично. Недавно был разработан новый состав, названный ADV7103. Он позволяет снизить частоту введения дозы до двух раз в день, используя гранулированную форму с пролонгированным высвобождением цитрата калия (1/3) и бикарбоната калия (2/3). [22]

Значительная часть пациентов с аутосомно-рецессивными формами дистального РТА страдает нейросенсорной тугоухостью. Потеря слуха может быть прогрессирующей, требующей наблюдения в детстве, и не может быть устранена щелочной терапией. Этим пациентам обычно требуются слуховые аппараты и/или кохлеарные имплантаты для улучшения слуха.[22]

**Диспансерное наблюдение и прогноз**

**Детям с дистальным РТА тип 1 рекомендован контроль показателей:** КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия) и УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

При дистальном РТА прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза. Нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.[5]

# Псевдогипоальдостеронизм тип 1

**Определение**

Псевдогипоальдостеронизм I типа (ПГА-1) — это редкое состояние, характеризующееся выраженной потерей солей, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом из-за резистентности почечных канальцев к альдостерону. [23] В клинических условиях PHA-1 является основной причиной неонатальной гиперкалиемии, и есть сообщения об опасных для жизни случаях чрезмерной гипонатриемии (113,3 мэкв/л), связанной с гиперкалиемией (8,8 мэкв/л) и остановка сердца из-за чрезмерной гиперкалиемии [ 24 ].

**Этиология**

Описаны два различных типа наследования псевдогипоальдостеронизма 1 типа с несколько отличающимися клиническими особенностями:

1. Аутосомно-рецессивный (полиорганный) псевдогипоальдостеронизм типа 1 (MIM № 264350), вовлекающий эпителиальный натриевый канал (ENaC), при котором дефект является постоянным и поражает все органы-мишени альдостерона (включая почки, толстую кишку и потовые железы).
2. Аутосомно-доминантный (ренальный) или спорадический псевдогипоальдостеронизм типа 1 (MIM #177735), который обусловлен гетерозиготными патогенными вариантами в гене NR3C2, кодирующем минералокортикоидный рецептор, при котором дефект ограничен почкой.

По сравнению с рецессивной формой, аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм 1 типа обычно ассоциируется с более мягкими клиническими проявлениями, которые со временем могут уменьшаться. Однако описаны тяжелые неонатальные проявления (гиперкалиемия, гипонатриемия и задержка развития).

**Эпидемиология**

Псевдогипоальдостеронизм встречается крайне редко, частота встречаемости 1:47000 живых новорожденных. [5]

Аутосомно-доминантный ПГА-1 встречается у 1 на 80 000 новорожденных и связан с более легкой потерей соли, чем при аутосомно-рецессивном заболевании.

Клинические проявления

Наиболее часто наблюдают ренальную аутосомно-доминантную форму. Клиника вариабельна, может протекать с угрозой жизни в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией. Характерные сиптомы:

* Полиурия
* Полидипсия
* эпизоды дегидратации
* задержка физического развития
* артериальная гипотензия

В возрасте 1-2 лет может наступить улучшение, предположительно, за счет «дозревания» проксимального тубулярного транспорта, развития «солевого» аппетита и улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды. При полиорганной форме с множественной органной резистентностью к минералокортикоидам эпизоды потери соли отмечаются сразу после рождения, тогда же возможен и летальный исход. У младенцев также описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли. Эта форма названа гиперкалиемией раннего возраста, её рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I. [5]

**Лабораторная диагностика**

Рекомендуемые исследования для постановки диагноза ПГА-1 включают определение: КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3 - , ВЕ); рН свежевыпущенной мочи; биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин o активности ренина плазмы, концентрации альдостерона плазмы. Диагностические критерии ПГА-1:

• Гипонатриемия

• Гиперкалиемия

• Метаболический ацидоз

• Повышение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы

• Повышение натрия и хлоридов в поте, слюне, кале (полиорганная форма)

**Инструментальная диагностика**

Всем детям с подозрением на ПГА-1 рекомендовано проведение УЗИ почек, которое всегда в норме. [5]

**Дифференциальная диагностика**

Псевдогипоальдостеронизм необходимо дифференцировать с дистальным РТА (I тип), проксимальным РТА (II тип), гипоренинемическим гипоальдостеронизмом. [5]

**Лечение**

При лечении псевдогипоальдостеронизма I типа рекомендованы:

* исключение из диеты калий-содержащих продуктов
* восполнение соли - введение NaCl до 1,5 г/кг/сут (до 50 ммоль/кг/сут). доза подбирается индивидуально, исходя из суточных потерь натрия с мочой, уровней натрия, калия в крови, показателей альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых 2 лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 4 г/сут до 12 г/сут. В большинстве случаев с возрастом потребность в соли значительно снижается
* коррекция метаболического ацидоза: бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 1-4 ммоль/кг/сут. [5]

**Диспансерное наблюдение и прогноз**

Диспансерное наблюдение при ПГА-1 включает контроль артериального давления, КЩС, уровня креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

При аутосомно-рецессивном варианте псевдогипоальдостеронизма тип I (полиорганная форма) возможны летальные исходы. При аутосомно-доминантном варианте (ренальная форма) прогноз более благоприятен.

# Синром Лиддла

**Определение**

Синдром Лиддла вызывается аутосомно-доминантной мутацией с усилением функции в субъединицах эпителиального натриевого канала, которая проявляется в детстве в виде наследственного гипокалиемического метаболического алкалоза и гипертонии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы.

**Патогенез**

Коррекция гипокалиемии и гипертензии у одного пациента с синдромом Лиддла путем трансплантации почки позволила предположить, что основным дефектом была повышенная активность натриевых каналов просветной мембраны, а не повышенная секреция неальдостероновых минералокортикоидов.

Эта гипотеза была подтверждена демонстрацией того, что генетическая аномалия при синдроме Лиддла включает патогенные варианты с усилением функции в SCNN1A , SCNN1B и SCNN1G , которые кодируют альфа-, бета- и гамма-субъединицы эпителиального натриевого канала (ENaC) соответственно. [26]. Синдром Лиддла подразделяют на три типа: тип 1 (бета-субъединица, OMIM № 177200), тип 2 (гамма-субъединица, OMIM № 618114) и тип 3 (альфа-субъединица, OMIM № 618126). В одном систематическом обзоре был идентифицирован 31 различных причинно-патогенных вариантов в 72 семьях с четырех континентов [27].

**Эпидемиология**

Синдром Лиддла встречается крайне редко. Распространенность синдрома Лиддла в общей популяции гипертоников неизвестна. В двух недавних исследованиях, включавших 330 и 766 китайских пациентов, страдающих артериальной гипертензией, после исключения наиболее частых вторичных форм распространенность синдрома Лиддла составила 1,52% (5/330) [32] и 0,91% (7/330)[27].

**Клинические проявления**

Типичным клиническим признаком является резистентная, ранняя солечувствительная артериальная гипертензия, часто связанная с семейным анамнезом ранней гипертензии и внезапной смерти. Биохимически характерными признаками являются гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкая активность ренина плазмы и низкий уровень альдостерона в сыворотке крови.

Другие признаки и симптомы, возникают как следствие гипокалиемии и включают мышечную слабость, полиурию (поскольку низкие концентрации K + в канальцевой жидкости препятствуют насосу Na + /2Cl - /K + толстого восходящего колена петли Генле и насос Na + /K + собирательных трубочек работает неправильно и подавляет каналы аквапорина-2; полидипсия (вторичная по отношению к полиурии) и как следствие артериальной гипертензии - головная боль, головокружение, ретинопатия, хроническую болезнь почек, гипертрофия левого желудочка и внезапная смерть (предположительно вызванную злокачественными аритмиями, вызванными тяжелой гипокалиемией). [27] У детей с ранней манифестацией заболевания также отмечается отставание в психическом и физическом развитии.

**Лабораторная диагностика**

Детям с синдромом Лиддла рекомендовано исследование показателей: КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO3-, ВЕ); биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин; активности ренина плазмы; уровня альдостерона плазмы.

Инструментальная диагностика не информативна

**Генетическое тестирование**

Генетический тест целесообразен при наличии гипертонии с ранним началом, гипокалиемии, низкого уровня ренина и низкого уровня альдостерона, с положительным семейным анамнезом или без него. Генетический скрининг необходимо проводить также у ближайших родственников носителя мутации, учитывая аутосомно-доминантное наследование (50% риск передачи) и изменчивый фенотип, о котором сообщают в некоторых семьях.[27]

**Дифференциальная диагностика**

Гипертензию с низким уровнем ренина можно классифицировать следующим образом:

1. Низкий ренин с низким альдостероном
2. Низкий ренин при нормальном альдостероне
3. Низкий ренин с повышенным альдостероном

Синдром Лиддла классифицируется как низкий уровень ренина с низким уровнем альдостерона. Другими причинами гипертензии, которые классифицируются как низкий уровень ренина с низким уровнем альдостерона, являются следующие:

* Явный избыток минералокортикоидов
* Дефицит 11-бета-гидроксила
* Дефицит 17-альфа-гидроксила
* Синдром Гордона
* Мутация активации минералокортикоидного рецептора
* Глюкокортикоидная резистентность
* Эктопический АКТГ
* Использование солодки [28]

**Лечение**

Низкий уровень альдостерона делает спиронолактон неэффективным у пациентов с синдромом Лиддла. Препаратом выбора является амилорид, и он эффективно показал себя, поскольку напрямую ингибирует ENaC. Амилорид назначают ежедневно в дозе, которая колеблется от 5 до 20 мг. Триамтерен, другой калийсберегающий диуретик, похожий на амилорид, также можно использовать для лечения этого синдрома. Диета с ограничением натрия показала кумулятивный эффект этих препаратов.  При нормальной функции почек гиперкалиемия возникает очень редко. Рекомендуется избегать избыточного содержания калия в рационе наряду с использованием калийсберегающих диуретиков. [28]

**Диспансерное наблюдение и прогноз**

При диспансерном наблюдении рекомендован контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

Несвоевременная диагностика синдрома Лиддла и отсутствие адекватной терапии тяжелой артериальной гипертензии может привести к развитию хронической почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии.[5]

Пациенты с синдромом Лиддла хорошо реагируют на медикаментозную терапию, такую ​​как калийсберегающие диуретики. Нет доступных исследований долгосрочной смертности от синдрома Лиддла. Клиницисты часто недолечивают и неправильно диагностируют данный диагноз. Необходимы дальнейшие исследования для установления смертности в популяции, страдающей вторичной АГ вследствие этого синдрома [28].

# Выводы

Таким образом, тубулопатии с полиурией представляют собой сложный набор состояний с неспецифическими симптомами, затрагивающих различные отделы аппарата почки. Патогномоничная биохимическая картина, возникающая в результате основного канальцевого дефекта, часто является наиболее показательной находкой. Важно быстро выявить эти состояния, чтобы облегчить лечение. Диагноз этих состояний включает оценку крови, мочи и генетического исследования в дополнение к тщательной клинической оценке.

Лечение требует междисциплинарного подхода и, как правило, поддерживает восполнение жидкости и электролитов; однако оно также может быть специфичным для некоторых тубулопатий. Наконец, открытие генетических причин различных тубулопатий привело к ускоренной диагностике, а также к более целенаправленной и персонализированной терапии и выявлению родственников из группы риска. Но, несмотря на значительный прирост знаний с момента начала генетических исследований этих заболеваний, информация о долгосрочных исходах почти полностью отсутствует и в настоящее время. Потому так важна осведомленность врачей об особенностях проявлений тубулопатий с полиурией у детей.

# Список литературы

1. 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.

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

3. Legrand A, Treard C, Roncelin I, et al. Clin J Am Soc Neprhol 2018; 13:242.

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

5. Клинические рекомендации «Тубулопатии у детей» / ред. совет: А. А. Баранов [и др.]. – Москва : Союз педиатров России, 2016. – 57 с.

6. Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, Levy M, McCormack A, Newell-Price J, Verbalis JG, Wass J; Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Dec 17;108(1):1-3. doi: 10.1210/clinem/dgac547. PMID: 36355385; PMCID: PMC9759163.

7. Duicu C, Pitea AM, Săsăran OM, Cozea I, Man L, Bănescu C. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). Exp Ther Med. 2021 Jul;22(1):746. doi: 10.3892/etm.2021.10178. Epub 2021 May 11. PMID: 34055061; PMCID: PMC8138272.

8. Bichet DG. Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus. UpToDat. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-causes-of-nephrogenic-diabetes-insipidus>, 08.02.2023. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

9. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):317-28. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.006. Epub 2016 Feb 27. PMID: 27156767.

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. Ando F, Uchida S. Activation of AQP2 water channels without vasopressin: Therapeutic strategies for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Exp Nephrol.*2018;22:501–507. doi: 10.1007/s10157-018-1544-8.

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

13. Sharma S, Ashton E, Iancu D, Arthus MF, Hayes W, Van't Hoff W, Kleta R, Bichet DG, Bockenhauer D. Long-term outcome in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Kidney J.*2018;12:180–187. doi: 10.1093/ckj/sfy027.

14. Daniel G Bichet, Arginine vasopressin resistance (nephrogenic diabetes insipidus): Treatment. UpToDate/08.02.2023. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

15. Keefe P, Bokhari SRA. Fanconi Syndrome. 2022 Sep 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30521293.

16. Patrick Niaudet. Cystinosis/ UpToDate/11.03.2022. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

17. Michael Emmett, Biff F Palmer. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis/UpToDate/30.03.2022. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

18. Tej K Mattoo. Etiology and clinical manifestations of renal tubular acidosis in infants and children. UpToDate. 02.01.2021. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

19. Fuster DG, Moe OW. Incomplete distal renal tubular acidosis and kidney stones. *Adv Chronic Kidney Dis.*2018;25(4):366–374. doi: 10.1053/j.ackd.2018.05.007.

20. Giglio S, Montini G, Trepiccione F, Gambaro G, Emma F. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. J Nephrol. 2021 Dec;34(6):2073-2083. doi: 10.1007/s40620-021-01032-y. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770395; PMCID: PMC8610947.

21. 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.

22.  Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, Castang A, Baudouin V, Cailliez M, Di Maio M, Gillion-Boyer O, Golubovic E, Harambat J, Klein A, Knebelmann B, Nobili F, Novo R, Podracka L, Roussey-Kesler G, Stylianou C, Granier LA. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol.*2020 doi: 10.1007/s00467-020-04693-2.

23. Gopal-Kothandapani JS, Doshi AB, Smith K, Christian M, Mushtaq T, Banerjee I, Padidela R, Ramakrishnan R, Owen C, Cheetham T, Dimitri P. Phenotypic diversity and correlation with the genotypes of pseudohypoaldosteronism type 1. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019 Sep 25;32(9):959-967. doi: 10.1515/jpem-2018-0538. PMID: 31301676.

24. 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.

25. William F Young. Genetic disorders of the collecting tubule sodium channel: Liddle syndrome and pseudohypoaldosteronism type 1. UpToDate. 03.01.2023. Обзор литературы актуален до: январь 2023 г.

26. 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.

27. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, Jeunemaitre X, Mulatero P. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. Int J Mol Sci. 2018 Mar 11;19(3):812. doi: 10.3390/ijms19030812. PMID: 29534496; PMCID: PMC5877673.

28. 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.