

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ТУБУЛОПАТИЯМИ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	3
КОД ПО МКБ-10.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	5
ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ	6
ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ (ФОСФАТ-ДИАБЕТ).....	6
ПРОКСИМАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП).....	9
СИНДРОМ ФАНКОНИ (де ТОНИ-ДЕБРЕ).....	11
РЕНАЛЬНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ.....	15
ТУБУЛОПАТИИ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ.....	17
СИНДРОМ БАРТТЕРА	17
ДИСТАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ	19
СИНДРОМ ГИТЕЛЬМАНА.....	19
ДИСТАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (I ТИП).....	21
ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ	23
НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ.....	25
СИНДРОМ ЛИДДЛА	29
Литература	30

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ТУБУЛОПАТИЯМИ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союзом педиатров России в 2015г. рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., проф., д.м.н. Цыгин А.Н., проф., д.м.н. Сергеева Т.В., проф., д.м.н. Чумакова О.В., проф., д.м.н. Паунова С.С., проф., д.м.н. Зокиров Н.З., д.м.н. Комарова О.В., проф., д.м.н. В.К. Таточенко, проф., д.м.н. М.Д. Бакрадзе, проф., д.м.н. Цыгина Е.Н., к.м.н. Зробок О.А., к.м.н. Вашурина Т.В., к.м.н. Маргиева Т.В., к.м.н. Лупан И.Н., к.м.н. Каган М.Ю.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводятся при изложении текста рекомендаций (уровни достоверности и сила рекомендаций сформулированы на основании проведенного анализа – табл. 1-2).

Таблица 1.
Уровни достоверности

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Данные получены по результатам одного РКИ
2a	Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2.
Градация качества рекомендации

	Качество доказательности	Основание рекомендаций	Расшифровка
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких РКИ	Реальный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий

		построены на небольшом числе больных.	
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме	Предполагаемый эффект очень неопределённый и в частом проценте случаев может быть далёк от истины

КОД ПО МКБ-10

N25 – Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев

N25.0 – Почечная остео дистрофия

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

N25.8 – Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев

N25.9 – Нарушение функции почечных канальцев уточненное

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тубулопатий основана на локализации транспортного дефекта определенного отдела нефрона.

Проксимальные тубулопатии

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

Петлевые тубулопатии

- Синдром Бартера

Дистальные тубулопатии

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

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

ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ (ФОСФАТ-ДИАБЕТ)

Определение

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D.

Эпидемиология

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

Этиопатогенез

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

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

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца осуществляется натрий-фосфатными 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)₂D.

Паратгормон так же ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию 1- α -гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH)₂D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

Мутации в фосфат-регулирующем гене гомологичном эндопептидазе в локусе Xp22.1 (*PHEX* – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23, при **X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите**. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH)₂D₃. Несмотря на то, что к настоящему времени описано более 170 мутаций *PHEX*-гена (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), отчетливые генотип-фенотипические корреляции не описываются.

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

Возникновению **аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита** способствуют мутации в гене дентин матриксного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – *DMP1*) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – *ENPP1*) на хромосоме 6q22-q23, так же способствующие повышению концентраций FGF23.

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

Клиническая картина

Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев.

Характерны:

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

Диагностика

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита (X-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) являются: гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), фосфатурия (**ЗВ**). Кальций сыворотки и 25(OH)D₃ в норме, уровень 1,25(OH)₂D₃ низкий или нормальный, уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен (**ЗВ**). Отсутствует метаболический ацидоз. Повышена активность щелочной фосфатазы. Почечные функции остаются сохранными.

Таблица 3.

Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита

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) ₂ D ₃	Ниже нормы/норма
25(OH)D ₃	Норма
Паратгормон	Норма/незначительно повышен
КЩС	Отсутствие метаболического ацидоза

Дифференциальная диагностика

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

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

Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

Визуализационная диагностика

Проводится с целью определения выраженности рахитических изменений скелета:

1. Рентгенография кистей, определение костного возраста
2. Денситометрия
3. Рентгенография трубчатых костей голени с захватом коленных суставов.

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

Показания к консультации специалистов

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

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

При отставании в росте, при возможности, консультация диетолога.

Скрининг

Применяют следующие методы скрининга.

- Анализ родословной:
 - поиск случаев подтвержденного заболевания у членов семьи и родственников.
- Выявление основных симптомов:
 - задержка роста
 - рахитоподобные изменения скелета.

Лабораторные данные:

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , BE)
- биохимическое исследование суточной мочи: определение фосфатов
- определение соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи
- исследование крови: фосфор, кальций, креатинин, паратгормон, щелочная фосфатаза
- УЗИ почек, мочевого пузыря

Примеры диагнозов

- *Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный. Хроническая болезнь почек I стадия.*

- *Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный. Хроническая болезнь почек I стадия.*

Лечение

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

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

Фосфат

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

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

1,25- дигидрокси-витамин D₃

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

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

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

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

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

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

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

Прогноз

Терапия фосфатом и 1,25(OH)₂D₃ способствует излечению рахита, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП)

Определение

¹ Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Так же возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако, оба препарата на территории РФ не зарегистрированы.

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

Эпидемиология

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

Этиопатогенез

Первичный проксимальный РТА (изолированный)

- Аутосомно-доминантный;
- Аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии, мутация гена *SLC4A4* (хромосома 4q21), нарушение структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 (Na^+ - CO_3 -cotransporter - NBC-1) базолатеральной мембраны проксимального канальца (OMIM 604278);
- Спорадический
 - транзиторный (детский), незрелость натрий-водородного антипортера-3 (Na^+ - H^+ exchanger - NHE-3) апикальной мембраны проксимального канальца;
 - персистирующий (взрослый).

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

В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтрованных бикарбонатов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови. Это ведёт к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на сохраненные механизмы дистальной секреции ионов H^+ . Как только концентрация плазменных бикарбонатов снижается ниже порогового значения (в большинстве случаев менее 15 ммоль/л, в отсутствии лечения), профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться, реакция мочи становится кислой.

Клиническая картина

Наиболее часто заболевание диагностируется в возрасте 1 – 18 месяцев

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

Диагностика

Диагностические критерии РТА (ЗС):

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

Дифференциальная диагностика

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

Визуализационная диагностика

При первичном проксимальном ренальном тубулярном ацидозе УЗИ почек всегда в норме.

Консультации специалистов

По показаниям: офтальмолог, невролог, диетолог, генетик.

Скрининг

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

Примеры диагнозов

Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.

Лечение

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

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

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

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

Прогноз

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

СИНДРОМ ФАНКОНИ (де ТОНИ-ДЕБРЕ)

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.

Эпидемиология

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

Этиопатогенез

Различают две формы заболевания:

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

- вторичный синдром Фанкони, обусловленный генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова, митохондриальные цитопатии, болезнь Дента, синдром Лоу), токсическим действием лекарств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты), солей тяжелых металлов, либо развивающийся вследствие первичного амилоидоза, множественной миеломы и некоторых других заболеваний.

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

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

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

Клиническая Картина

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

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

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

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

Диагностика

Критерии диагностики синдрома Фанкони (ЗС):

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

- Протеинурия (небольшая или умеренная);
- Глюкозурия;
- Фосфатурия;
- Гипофосфатемия;
- Гипокалиемия, гипонатриемия;
- Гипоурикемия;
- Полиурия;
- Рахит.

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

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

Дифференциальная диагностика

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

Визуализационная диагностика

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

Показания к консультации специалистов

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

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

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

Скрининг

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

Примеры диагнозов

Нефропатический цистиноз. Вторичный синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Хроническая болезнь почек I стадия. Отставание физического развития.

Лечение

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

- *адекватная регидратация* – прием воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости

- *коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии* – бикарбонат натрия (раствор 4%:

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

- *коррекция гипокалиемии* – препараты калия 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) **(3С)**

- *коррекция гипофосфатемии* - оптимальные дозы фосфатов не определены, обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов **(3С)**. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов² (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.

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

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

Специфическая терапия нефропатического цистиноза проводится препаратом, содержащим цистеамин битартрат (Cystagon) **(3С)**.

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

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

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

² Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Так же возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако, оба препарата на территории РФ не зарегистрированы.

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

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

1. 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)

2. Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями

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

Прогноз

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

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

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

РЕНАЛЬНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ

Определение

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

Эпидемиология

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

Этиопатогенез

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

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

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция основной массы глюкозы происходит в S₁ и S₂ сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортёра-2 люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтрата в S₃ сегменте посредством натрий-глюкозного транспортёра-1. Этот транспортёр так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортёры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

Клиническая картина

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

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

Диагностика

Диагностические критерии ренальной глюкозурии (ЗС)

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

Дифференциальная диагностика

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

Визуализационная диагностика

Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной глюкозурии (тип А). Постановка диагноза глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) требует проведения УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза (ЗС)

Консультации специалистов

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

Скрининг

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

Примеры диагнозов

1. *Ренальная глюкозурия, тип А*
2. *Глюкозо-галактозная мальабсорбция, тип В. Вторичный нефрокальциноз.*

Хроническая болезнь почек I стадия.

Лечение

• Изолированная ренальная глюкозурия (тип А) - нет необходимости в специальном лечении. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии необходима богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара с мочой (ЗС);

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

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Наблюдение пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется.

Прогноз

Прогноз благоприятен в случае изолированной ренальной глюкозурии.

ТУБУЛОПАТИИ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

СИНДРОМ БАРТТЕРА

Определение

Синдром Барттера – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма.

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.

Этиопатогенез

▪ **Неонатальный синдром Барттера (тип I)** (OMIM 601678) - мутация гена *NKCC2* (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1), первичный дефект натрий/калий хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле

▪ **Неонатальный синдром Барттера (тип II)** (OMIM 241200) - мутация гена *ROMK* (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле

▪ **Классический синдром Барттера (тип III)** (OMIM 607364) - мутация гена *CLCNKB* (1p36.13), дефект структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле

▪ **Неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью (тип IV)** (OMIM 602522) - мутация гена *BSND* (1p32.3), нарушение структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов ClC-K (ClC-Ka, ClC-Kb)

При типе I неонатального варианта первичный дефект $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортёра приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колене петли Генле. Потеря натрия ведёт к снижению внутрисосудистого объёма, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

При типе 2 неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортёра.

При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Классический вариант (тип III) сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведёт к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза.

Нефрокальциноз отсутствует.

Клиническая картина

- Полигидрамнион;
- Низкая масса тела при рождении;

- Выраженная полиурия с эпизодами тяжелой дегидратации;
- Лихорадка;
- Диарея;
- Мышечная гипотония;
- Судороги.

Диагностика

Основные диагностические критерии синдрома Барттера (ЗС):

- гипокалиемия;
- гипохлоремия;
- гипонатриемия;
- метаболический алкалоз;
- гиперкальциурия (неонатальный вариант);
- нефрокальциноз (неонатальный вариант);

При классическом варианте синдрома нефрокальциноз отсутствует.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Гиттельмана, семейной гипомагниемией 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.

Визуализационная диагностика

Постановка классического, либо неонатального синдрома Барттера требует проведения УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза.

Показания к консультации специалистов

Как правило, консультации других специалистов не требуются. По показаниям – консультации генетика, диетолога, эндокринолога.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ)
- определение соотношения кальций/креатинин во второй утренней порции мочи
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, кальций, магний, креатинин
- УЗИ почек, мочевого пузыря.

Примеры диагнозов

- *Синдром Барттера (тип III), классический вариант. Хроническая болезнь почек I стадия.*
- *Синдром Барттера (тип I), неонатальный вариант. Хроническая болезнь почек I стадия.*

Лечение

- Устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия и восполнение недостатка хлорида калия, иногда в сочетании со спиронолактоном (ЗС).

- Лечение индометацином может быть начато не ранее 4-6 недели жизни³. Обычная доза 0,5-1 мг/кг в день (в 3-4 приема) обычно достаточна для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения хлорида калия. Иногда необходимо дальнейшее повышение дозы до 2-3 мг/кг в день (ЗС).

Лечение назначают пожизненно.

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

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.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный. Интеллектуальное развитие не страдает. При неонатальном синдроме Барттера гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

ДИСТАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

СИНДРОМ ГИТЕЛЬМАНА

Определение

Синдром Гительмана (OMIM 263800), семейная гипокалиемическая гипомагниемия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипомагниемией, гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к развитию гипокалиемии и метаболическому алкалозу.

Эпидемиология

Распространенность болезни - около 25 случаев на 1 млн человек; в европеоидной популяции распространенность гетерозигот - около 1%.

Этиопатогенез

Характерен аутосомно-рецессивный тип передачи – мутация гена в локусе *SLC12A3* на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазид-чувствительный Na^+ - Cl^- котранспортер (NCCT) дистальных извитых канальцев.

Дефект Na^+ - Cl^- -котранспортера приводит к снижению транспорта NaCl в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией ренин-альдостероновой системы. Возникают гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

Клиническая картина

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

Диагностика

Основные диагностические критерии (ЗС):

- гипокалиемия;
- метаболический алкалоз;
- гипомагниемия;

³ Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

- снижение экскреции кальция с мочой (гипокальциурия).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Барттера.

Визуализационная диагностика

Не требуется.

Показания к консультации специалистов

Целесообразна консультация генетика. Вероятность рождения ребенка с повторным случаем синдрома Гительмана у родителей, уже имеющих больного ребенка, составляет 25%. Более старшим детям семьи, не имеющих признаков синдрома Гительмана, также необходимо проведение ДНК-диагностики, в связи с возможностью появления клинических симптомов в более поздней жизни. Учитывая хороший прогноз, антенатальный диагноз синдрома Гительмана не рекомендуется.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ)
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, магний, кальций, креатинин
- УЗИ почек, мочевого пузыря (дифференциальная диагностика с неонатальными вариантами синдрома Барттера).

Примеры диагнозов

- Синдром Гительмана. Хроническая болезнь почек I стадия.

Лечение

Лечение синдрома Гительмана заключено в *пожизненном применении препаратов магния*. Высокие дозы магния способствуют возникновению диареи, поэтому нормализация уровней сывороточного магния является трудно достижимой задачей. Наибольшей биодоступностью обладают препараты хлорида магния, лактат и аспартат магния. Целесообразен прием магния хлорида в начальной дозе 3 ммоль/м²/сут или 4-5 мг/кг/сут (в три-четыре приема) (4С), при присоединении инфекций, сопровождающихся рвотой и диареей, доза повышается. В случае возникновения острой тетании вводится раствор MgCl_2 20% (0,1 ммоль Mg/кг), возможно введение каждые 6 часов.

Сульфат магния обладает существенно меньшей биодоступностью.

Комбинация амилорида с хлоридом калия (1-3 ммоль /кг /сут, в 3-4 приема) (4С) применяется при стойкой симптоматической гипокалиемии, не корригируемой хлоридом магния.

Препараты, способствующие удлинению интервала QT (макролиды, вальпроаты и др.) должны назначаться с особой осторожностью.

Рекомендуется диета с высоким содержанием натрия и калия.

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Амбулаторное наблюдение большинства бессимптомных пациентов осуществляется нефрологом 1-2 раза в год. В каждый визит пациента особое внимание уделяется жалобам, обусловленным гипокалиемией (усталость, мышечная слабость, запоры, сердечная аритмия) и гипомagneземией (тетания, судороги, парестезии, боль в суставах и мышцах), определяются сывороточные уровни калия, магния, бикарбоната.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный.

ДИСТАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (I ТИП)

Определение

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип) (OMIM 179800, OMIM 602722) – заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона.

Эпидемиология

Изолированный дистальный РТА встречается крайне редко.

Этиопатогенез

Первичный дистальный ренальный тубулярный ацидоз:

▪ **Аутосомно-доминантный**, мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (АЕ-1 - anion exchanger 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек

▪ **Аутосомно-рецессивный с тугоухостью**, мутация гена *ATP6V1B1* (хромосома 2p13), нарушение структуры V1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек

▪ **Аутосомно-рецессивный без тугоухости**, мутация гена *ATP6V0A4* (хромосома 7q33-34), кодирующим альфа-4 субъединицу водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек

Наряду с семейными формами заболевания, встречаются и спорадические случаи.

Вторичные (приобретённые) формы дистального РТА описаны при многих патологических состояниях, обусловленных расстройствами метаболизма кальция с нефрокальцинозом и гиперкальциурией, первичным гиперпаратиреозом, лекарственным и токсическим повреждением, другими почечными заболеваниями, в том числе медуллярной кистозной болезнью и губчатой почкой, аутоиммунными заболеваниями (гипергаммаглобулинемия, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, системная красная волчанка, узелковый периартериит).

Нарушение экскреции аммония при всех вариантах вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но, в соответствии с повышением рН мочи, определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества).

Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.

Клиническая картина

Заболевание манифестирует в возрасте от шести месяцев до двух лет.

Типичны:

- отставание в росте (вследствие метаболического ацидоза)
- выраженные рахитоподобные деформации (вследствие метаболического ацидоза)
- полиурия, полидипсия
- нефрокальциноз и уролитиаз (состав мочевых камней - фосфат кальция)

Диагностика

Диагностические критерии (3С)

- Метаболический ацидоз (HCO_3^- в плазме < 15 ммоль/л – без лечения)
- рН мочи $> 6,0$ (реакция мочи не ниже 6,0, т.е. всегда щелочная)
- Экскреция аммония снижена
- Экскреция цитрата снижена

- Фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO_3^- в плазме > 20 ммоль/л)

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.

Визуализационная диагностика

УЗИ почек: нефрокальциноз.

Оценка выраженности рахитических изменений скелета: рентгенография кистей, определение костного возраста, денситометрия, рентгенография трубчатых костей голени с захватом коленных суставов.

Показания к консультации специалистов

Дети с установленным дистальным ренальным тубулярным ацидозом должны наблюдаться сурдологом, с целью выявления сенсо-невральной тугоухости.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , BE)
- рН свежесобранной мочи
- биохимическое исследование суточной мочи: титруемых кислот, аммония, кальция, фосфатов, глюкозы, белка
- определение соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин
- УЗИ почек, мочевого пузыря.

Примеры диагнозов

- *Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.*

Лечение

Цель терапии - восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках.

Коррекция ацидоза (ЗС): бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) и/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) - 5-8 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) - у детей до 2 лет, 3-4 ммоль/кг/сут - у детей старше 2 лет, 1-3 ммоль/кг/сут - у детей старше 6 лет.

Для длительного приема, с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза необходимо применение калия-натрия гидрогенцитрата (Блемарен)

Возможна коррекция остеопатии активными метаболитами витамина D₃ (индивидуальный подход, применяется с осторожностью из-за возможности усиления гиперкальциемии)

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

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

УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

Прогноз

Прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза.

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Определение

Псевдогипоальдостеронизм - гетерогенная группа клинических форм, возникающих вследствие неспособности альдостерона осуществлять свои основные физиологические эффекты по обеспечению экскреции ионов калия и водорода.

Эпидемиология

Встречается крайне редко, 1:47000 (живых новорожденных).

Этиопатогенез

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ ТИП I

▪ **Аутосомно-доминантная ренальная форма** (OMIM 600983) - мутации гена *MLR* (*NR3C2*, 4q31.1) минералокортикоидных рецепторов главных клеток собирательных трубочек.

У младенцев описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли, её рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I.

Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами при заболевании сохранена, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы ключевую роль играет дефицит альдостерона или резистентность к нему почечных канальцев.

▪ **Аутосомно-рецессивная полиорганная форма** (OMIM 600228, OMIM 600760, OMIM 600761) - мутации в генах, кодирующих α , β , γ субъединицы натриевых эпителиальных каналов (ENaC) собирательных трубочек (*SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, 12p13, 6p13). Дефект транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы – в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах.

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ ТИП II (синдром Gordon – синдром Гордона)

▪ **Аутосомно-доминантное наследование** (OMIM 601844, OMIM 605232, OMIM 605775, OMIM 603136) - мутации в генах *WNK4*, *WNK1*, *KLHL3*, *CUL3*, кодирующих киназы, ответственные за транс- и парацеллюлярное движение хлора, что вторично приводит к повреждению секреции калия и водорода

Повышена реабсорбция хлорида натрия в толстом восходящем колоне петли Генле, что приводит к нарушению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках.

Приобретённые формы псевдогипоальдостеронизма описаны при обструктивной уропатии, тубулоинтерстициальном нефрите, тяжелом пиелонефрите, серповидно-клеточной нефропатии, системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены.

Клиническая картина

Псевдогипоальдостеронизм тип I

Ренальная форма (дебют – период новорожденности, младенческий возраст)

- полиурия, полидипсия
- эпизоды дегидратации
- задержка физического развития
- артериальная гипотензия

Полиорганная форма (сразу после рождения), помимо вышеперечисленных симптомов, также характерно затруднение дыхания, кашель, одышка

Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon)

Дебют в подростковом возрасте, характерна артериальная гипертензия

Диагностика

Диагностические критерии (ЗС)

Псевдогипоальдостеронизм тип I

- Гипонатриемия
- Гиперкалиемия
- Метаболический ацидоз
- Повышение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы
- Повышение натрия и хлоридов в поте, слюне, кале (полиорганная форма)

Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon)

- Гиперкалиемия
- Метаболический ацидоз
- Снижение активности ренина
- Нормальная или низкая концентрация альдостерона плазмы (при нормальном уровне креатинина в крови)

Дифференциальная диагностика

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

Ориентировочное разделение всех больных с метаболическим ацидозом проводят при расчете показателя плазменной анионной щели $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. Показатель плазменной анионной щели дает представление о концентрации остаточных анионов в плазме. В норме он равен 9-16 мЭкв/л. Для РТА характерно его нормальное значение, так как метаболический ацидоз при этом заболевании всегда гиперхлоремический. Далее быстрая приблизительная оценка типа тубулярного дефекта может быть сделана путем расчета анионной щели мочи. Показатель анионной щели мочи (АЩМ) предложен как косвенный индекс экскреции аммония у больных с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. При негативном значении АЩМ ($\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$) в сочетании с другими характерными признаками проксимального РТА говорят о проксимальном типе РТА, при положительном ($\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$) – о существовании дистального ренального дефекта ацидификации мочи.

Дальнейшую дифференциальную диагностику типа РТА проводят после определения концентрации калия в сыворотке крови и рН мочи. Резкощелочная реакция мочи (рН>6,0) на фоне тяжёлого метаболического ацидоза со снижением HCO_3^- менее 15 ммоль/л позволяет диагностировать дистальный РТА (I тип) без пробы с нагрузкой хлоридом аммония, тогда как при проксимальном РТА (II тип) со снижением HCO_3^- менее 15 ммоль/л реакция мочи всегда становится кислой (рН<5,5).

В случае выявления гиперкалиемии и кислой реакции мочи диагноз псевдогипоальдостеронизма подтверждают исследованием активности ренина и содержания альдостерона в сыворотке крови.

Визуализационная диагностика

УЗИ почек - всегда в норме

Консультации специалистов

По показаниям: диетолог, эндокринолог, генетик.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ)
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, креатинин
- определение активности ренина плазмы, концентрации альдостерона плазмы

Примеры диагнозов

1. *Псевдогипоальдостеронизм (тип I), ренальная форма. Хроническая болезнь почек I стадия.*

2. *Псевдогипоальдостеронизм (тип II). Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек I стадия.*

Лечение

Псевдогипоальдостеронизм (тип I) (ЗС)

- Из диеты *исключаются калий-содержащие продукты*
- *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.

Псевдогипоальдостеронизм (тип II) (ЗС)

- *Ограничение соли*
- *Тиазиды* (гидрохлоротиазид 1-2 мг/кг/сут)

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Контроль артериального давления, КЩС, уровня креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды),

Прогноз

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

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Определение

Нефрогенный несахарный диабет - редкое наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона (АДГ) при его адекватной секреции.

Эпидемиология

Эпидемиология зависит от типа наследования.

X-сцепленный нефрогенный несахарный диабет крайне редкое заболевание, тем не менее, по частоте встречаемости превышает рецессивный тип в соотношении 9:1. Частота мутаций у лиц мужского пола составляет 4 случая на 1000.000 населения.

Этиопатогенез

X-сцепленная рецессивная форма (OMIM 304800) – мутации гена *AVPR2* (локус Xq28), кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину (*V2R*) в клетках собирательных трубочек.

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 АДГ. Различные мутации ассоциированы с вариабельной резистентностью к АДГ. X-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 вазопрессиказы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ.

Аутосомно-рецессивная форма (OMIM 125800) вызвана мутациями в гене аквапорина-2 (*AQP2*, локус 12q13). Болеют как мальчики, так и девочки.

Пострецепторный дефект заключён в нарушении движения и последующего слияния с люминальной мембраной АДГ-чувствительных водных каналов аквапорина-2, локализованных в цитозоле главных клеток собирательных трубок, что препятствует пассивной диффузии воды.

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

Помимо генетически-детерминированных, встречаются и спорадические случаи болезни.

Клиническая картина

Первые признаки болезни наблюдают в возрасте 3-6 мес:

- полиурия (частое выделение большого количества гипотоничной мочи)
- полидипсия (сильная жажда)
- недостаточное нарастание массы тела
- задержка роста
- приступы обезвоживания: снижение тургора кожи, рвота, запоры, повышение температуры, при тяжелом обезвоживании – судороги.

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

В возрасте старше 1 года жажда и полиурия ярко выражены, дети выпивают и выделяют до 6-10 л/(м²х сут).

Диагностика

Диагностические критерии (ЗС)

Анализ мочи

Наиболее важные показатели – плотность и осмоляльность мочи. Для детей с врожденным нефрогенным несахарным диабетом характерна гипостенурия:

- плотность мочи менее 1005 (1001-1004)
- осмоляльность мочи < 250 мОсм/кг.

В моче нет белка, глюкозы, осадок нормальный.

Исследование крови

Симптомы дегидратации (при недостаточном поступлении в организм жидкости вследствие большого объема выделяемой мочи):

- гиперосмоляльность плазмы > 300 мОсм/кг
- гипернатриемия.

Проба с экзогенным антидиуретическим гормоном

ДДАВП-тест (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест) – проба с введением АДГ. Суть пробы заключается 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 резистентность собирательных трубок к действию АДГ, что характерно для нефрогенного несахарного диабета.

Дифференциальная диагностика

- 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 тревожно-мнительном 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 возрастет 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).

Паренхиматозные заболевания

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/(м²х сут).

Метаболические расстройства

Гиперкальциемия и гипокалиемия сопровождаются умеренным снижением концентрационной функции почек и полиурией, проходящими после коррекции электролитных нарушений.

Визуализационная диагностика

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

Консультации специалистов

Медико-генетическое консультирование. Матери и половина сестер больных мальчиков - носители мутантного гена; риск болезни среди сыновей и носительства среди дочерей равен 50%. По показаниям – консультация эндокринолога, диетолога.

Скрининг

В качестве скрининговых применяют следующие методы.

Анализ родословной:

- поиск случаев подтвержденного заболевания и его основных симптомов у членов семьи и родственников.

Выявление основных симптомов:

- полиурия (постепенное нарастание диуреза до 6-10 л/м²)
- полидипсия (сильная жажда).

Лабораторные данные:

- стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001-1004, низкая осмоляльность мочи - менее 250 мОсм/кг)
- гипернатриемия
- гиперосмоляльность плазмы выше 300 мОсм/кг

Примеры диагнозов

- *Нефрогенный несахарный диабет, X-сцепленный рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.*

Лечение

Цели:

- *Восполнение жидкости, соответствующее её потерям*
- *Снижение полиурии.*

Немедикаментозное лечение

- Диета с ограничением соли и белка (для уменьшения осмотической нагрузки)
- Адекватная регидратация. Не ограничивать прием жидкости по количеству и времени. Вода дается каждые 1-2 часа и не менее 2-3 раз ночью.

Медикаментозная терапия (ЗС)

При выраженной дегидратации, гипертермии показано внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с последующим переходом на дробное пероральное введение.

Диуретики

- *Гидрохлоротиазид* вводят в дозе 1-2 мг/кг/сут. Действие связано с индуцированным гиповолемией увеличением реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, что снижает водную нагрузку на АДГ-чувствительные части собирательных трубок.

- *Амилорид* используют в суточной дозе 0,3 мг/кг/сут.

Возможно сочетанное применение двух препаратов, так как амилорид обладает и калийсберегающим действием.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Показано применение *индометацина* 0,75-2 мг/кг/сут (в два-три приема). Блокируя ренальный синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона, препарат повышает концентрационную способность почек.

Профилактика (первичная)

Своевременное медико-генетическое консультирование.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

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

УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев

Прогноз

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.

СИНДРОМ ЛИДДЛА

Определение

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) (OMIM 177200) – наследственное заболевание, характеризующееся ранним дебютом тяжелой артериальной гипертензии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

Эпидемиология

Распространенность неизвестна. Описаны единичные случаи.

Этиопатогенез

Аутосомно-доминантный тип наследования - мутации генов *SCNN1B*, *SCNN1G* (локус 16p12.2), которые приводят к нарушению структуры β и γ субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубок.

Замедлением деградации ENaC проявляется избыточной реабсорбцией натрия и потерей калия. Избыточная реабсорбция натрия ведет к артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

Клиническая картина

Характерны:

- Тяжелая объемзависимая артериальная гипертензия
- Полиурия
- Мышечная гипотония, быстрая утомляемость, тахикардия

- Отставание в психическом и физическом развитии.

Диагностика

Диагностические критерии (4С)

- Гипокалиемиа
- Метаболический алкалоз
- Низкая активность ренина плазмы
- Низкие уровни альдостерона плазмы

Дифференциальная диагностика

- Первичный гиперальдостеронизм
- Некоторые варианты синдрома Иценко-Кушинга

Визуализационная диагностика

Неинформативна

Консультации специалистов

По показаниям: кардиолог, эндокринолог, невролог, диетолог, генетик.

Скрининг

- КЩС (рН крови, HCO_3^- , ВЕ)
- биохимическое исследование крови: калий, натрий, хлориды, креатинин

Примеры диагнозов

- *Синдром Лиддла. Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек 2 стадия.*

Лечение

- Ограничение потребления соли
- Назначение калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен)
- Применение спиронолактона нецелесообразно, в связи с резистентностью

Профилактика (первичная) не существует.

Ведение пациентов и реабилитационные мероприятия

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

Прогноз

Несвоевременная диагностика болезни и отсутствие адекватной терапии тяжелой артериальной гипертензии может привести к развитию хронической почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская нефрология: практическое руководство под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
2. Alper S.L. Familial renal tubular acidosis. J. Nephrol. 2010; 23 Suppl 16: 57-76.
Amin N., Alvi N.S., Barth J.H. et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2013; 2013:130010..
3. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2012; 27(10): 3691-3704
4. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A. et al. A clinician guid to X-linked hypophosphatemia. J. Bone Miner. Res. 2011; 26(7): 1381-1388
6. Carpenter T.O., Olear E.A., Zhang J.H. et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(9): 3103-3111
7. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol. Dial. Transplant. 2014; 29 Suppl. 4: 87-94

8. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World Journal of Pediatrics*. 2012; 8(1): 25-30
9. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27(12): 4273-4287
10. Katzir Z., Dinour D., Reznik-Wolf H. et al. Familial pure proximal renal tubular acidosis – a clinical and genetic study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23(4): 1211-1215.
11. Knoers NVAM, Levtchenko E.N. Gitelman syndrome. *OJRD*. 2008; 3(1): 22
12. Krämer B.K, Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat. Clin. Pract. Nephrol*. 2008; 4(1): 38-46.
13. Langman C.B., Greenbaum L.A., Sarwal M. et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2012; 7(7): 1112-1120
14. Langman C.B., Greenbaum L.A., Grimm P. et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J. Pediatr*. 2014; 165(3): 528-533.
15. Lee J.Y., Imel E.A. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. *Pediatr. Endocrinol. Rev*. 2013; 10(0 2): 367–379.
16. Linglart A., Bioso-Duplan M., Briot K. et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect*. 2014; 3(1): 13-30
17. Mayan H., Vered I., Mouallem M. et al. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87(7): 3248-3254.
18. Monnens L., Levtchenko E. Distinction between Liddle syndrome and apparent mineralocorticoid excess. *Pediatr. Nephrol*. 2004; 19(1): 118-119.
19. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. *Diabetes Metab*. 2014; 6 Suppl. 1: 12-16.
20. Puricelli E., Bettinelli A., Borsa N. et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25(9): 2976-2981.
21. Riepe F.G. Clinical and Molecular Features of Type 1 Pseudohypoaldosteronism. *Horm. Res*. 2009; 72 (1): 1-9.
22. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 5(1): 133-141.
23. Schrier R.W. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006 (17): 1820-1832.
24. Sirac C., Bridoux F, Essig M, Devuyst O, Touchard G, Cogne M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. *Contrib. Nephrol*. 2011; 169: 247–261.
19. Soylu A., Kasap B., Ogun N., Ozturk Y., Turkmen M., Hoefsloot L., Kavukcu S. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr. Nephrol*. 2005; 20:1814–1817.
20. Wesche D., Deen PMT., Knoers NVAM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr. Nephrol*. 2012 (27): 2183–2204.
21. Zivicnjak M., Schnabel D., Staude H. et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96(12): 2097-2105.