

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**И. А. КОЗЫРО, А. В. СУКАЛО, А. Г. БЕЛЬКЕВИЧ**

# **ТУБУЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.61-053.2(075.8)  
ББК 56.9я73  
К59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 19.09.2018 г., протокол № 1

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Д. Н. Руденко; д-р мед. наук, доц.  
В. В. Строгий

**Козыро, И. А.**

К59 Тубулопатии у детей : учебно-методическое пособие / И. А. Козыро, А. В. Сукало, А. Г. Белькевич. – Минск : БГМУ, 2019. – 26 с.

ISBN 978-985-21-0237-7.

Освещены вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинических проявлений тубулопатий у детей. Приведены современные рекомендации по диагностике и лечению тубулопатий у детей.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета, врачей-интернов.

**УДК 616.61-053.2(075.8)**  
**ББК 56.9я73**

**ISBN 978-985-21-0237-7**

© Козыро И. А., Сукало А. В., Белькевич А. Г., 2019  
© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ — антидиуретический гормон  
АТФ — аденозинтрифосфат  
ГФР — гипофосфатемический рахит  
КОС — кислотно-основное состояние  
КЩС — кислотно-щелочное состояние  
РТА — ренально-тубулярный ацидоз  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХПН — хроническая почечная недостаточность  
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 7 часов.

Тубулопатии — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных почечных канальцевых (ренальных тубулярных) дисфункций, имеющих различное течение и исход. Врачу необходимо знать причины, механизмы развития, клинические проявления, принципы дифференциальной диагностики тубулопатий, что позволит своевременно поставить диагноз и назначить лечение.

**Цель занятия:** научиться диагностировать тубулопатии, назначать необходимый объем обследования и лечения, составлять план последующего наблюдения и ведения пациентов.

**Задачи занятия:**

- 1) ознакомиться с понятием тубулопатии;
- 2) усвоить различные варианты классификаций тубулопатий;
- 3) изучить основные симптомы, характерные для тубулопатий;
- 4) овладеть навыками диагностики тубулопатий;
- 5) научиться проводить дифференциальную диагностику тубулопатий с другими заболеваниями, в том числе и различных вариантов тубулопатий;
- 6) научиться назначать лечение ребенку с тубулопатией;
- 7) усвоить тактику дальнейшего наблюдения за детьми с диагнозом тубулопатия.

**Требования к исходному уровню знаний:**

- из гистологии, цитологии, эмбриологии: строение нефрона, возрастные особенности почек у детей;
- нормальной анатомии: строение, кровоснабжение, топография почки;
- нормальной физиологии: реабсорбция, фильтрация, секреция электролитов и органических веществ;
- патологической физиологии: механизм нарушений КОС, появления таких симптомов, как полиурия и полидипсия;

– пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей, оценки функций почек;

– фармакологии: классификация и механизм действия тиазидных и калийсберегающих диуретиков, гипотензивных препаратов, используемых для коррекции водно-электролитных нарушений, КЩС, минерального обмена.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Строение нефрона.
2. Кровоснабжение почки.
3. Клубочковая фильтрация и реабсорбция в канальцах.
4. Механизмы развития ацидоза и алкалоза, полиурии и полидипсии, рахитических деформаций при тубулопатиях.
5. Интерпретация изменений общих анализов крови и мочи, биохимических анализов крови и мочи, гормональных исследований.
6. Классификация диуретиков, механизм действия, показания, противопоказания и побочные эффекты.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Дайте определение термину «тубулопатия».
2. Изложите различные варианты классификаций тубулопатий.
3. Изложите основы этиологии и патогенеза.
4. Назовите клинические проявления различных вариантов тубулопатий.
5. Перечислите лабораторные критерии тубулопатий.
6. Изложите основные подходы к терапии тубулопатий.
7. Составьте план наблюдения и ведения пациентов с диагнозом тубулопатия.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБУЛОПАТИЙ**

**Тубулопатии** — гетерогенная группа почечных канальцевых дисфункций, причинами которых являются различные нарушения тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических веществ наследственного или приобретенного характера.

Единой общепринятой классификации тубулопатий, отражающей все многообразие генетических нарушений, этиопатогенетических и клинических проявлений, нет. Принято классифицировать тубулопатии у детей следующим образом:

1. Первичные (обусловлены первичным почечным канальцевым дефектом клеточно-специфических транспортных систем) и вторичные (как проявления системного заболевания).
2. Наследственные и приобретенные.
3. По локализации транспортного дефекта — проксимальные, дистальные и с повреждением всего канальцевого аппарата.
4. По ведущему клиническому синдрому — полиурии, гипер- и гипокалиемии, гипوماгнемии, метаболического канальцевого ацидоза или алкало-

за, нефрокальциноза и уролитиаза, рахитоподобному синдрому, артериальной гипертензией.

5. С учетом генетических нарушений транспортных систем в канальцах и собирательных трубках.

6. С учетом механизма нарушений клеточно-специфического транспорта в канальцах и собирательных трубках.

В дифференциально-диагностическом плане практическую значимость для педиатров представляет ведущий клинический синдром тубулопатии. Общеприняты классификации тубулопатий по локализации дефекта (табл. 1) и в зависимости от ведущих синдромов (табл. 2), разработанные Ю. Е. Вельтищевым и Э. А. Юрьевой в 1978 г.

Таблица 1

**Классификация тубулопатий по локализации дефекта**

<b>Локализация поражения</b>	<b>Первичные тубулопатии</b>	<b>Вторичные тубулопатии</b>
Проксимальные извитые канальцы	Синдром де Тони–Дебре–Фанкони, глюкозаминовый диабет, глюкозурия, фосфат-диабет, аминоацидурия (цистинурия, иминоглицинурия, болезнь Хартнупа, глицинурия), почечный тубулярный ацидоз II типа	Цистиноз, синдром Лоу, тирозинемия, галактоземия, гликогенозы, наследственная непереносимость фруктозы, при отравлении солями тяжелых металлов, болезнь Вильсона–Коновалова, первичный гиперпаратиреозидизм, гипофосфатазия, целиакия, синдром Альпорта
Общее повреждение канальцевого аппарата	–	Первичная гипероксалурия, сахарный диабет, ксантинурия, ХПН, нефронофтиз Фанкони
Дистальный каналец	Почечный несахарный диабет, почечный тубулярный ацидоз I типа	Пиелонефрит

Таблица 2

**Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов**

<b>Ведущий синдром</b>	<b>Первичные тубулопатии</b>	<b>Вторичные тубулопатии</b>
Полиурия	Почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм)	Нефронофтиз Фанкони, пиелонефрит
Аномалии скелета (почечные остеопатии)	Фосфат-диабет, синдром де Тони–Дебре–Фанкони, почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм), почечный тубулярный ацидоз	D-зависимый рахит, гипофосфатазия, целиакия, псевдогипопаратиреозидизм, первичный гиперпаратиреозидизм, цистиноз, тирозинемия, ХПН
Нефролитиаз	Цистинурия, глицинурия и иминоглицинурия	D-зависимый рахит, гипофосфатазия, целиакия, псевдогипопаратиреозидизм, первичный гиперпаратиреозидизм, цистиноз, тирозинемия, ХПН

# ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

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

- ГФР X-сцепленный доминантный;
- ГФР аутосомно-доминантный;
- наследственный ГФР с гиперкальциурией, аутосомно-рецессивный.

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца осуществляется натрий-фосфатными котранспортерами (sodium-phosphate transporter 2a, 2c–NPT2a, NPT2c), экспрессия которых модифицируется фактором роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 — FGF23) и паратгормоном. FGF23 способствует развитию фосфатурии посредством угнетения реабсорбции фосфатов, вследствие редукции NPT2a, NPT2c и подавления экспрессии 1- $\alpha$ -гидроксилазы с последующей супрессией циркулирующего 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Паратгормон также ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию 1- $\alpha$ -гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

При X-сцепленном доминантном ГФР мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1 (PHEX — phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked) приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. 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 ГФР является непосредственное возникновение мутаций в гене FGF23 на хромосоме 12p13.3, формирующих устойчивость фактора к протеолитическому расщеплению.

Аутосомно-рецессивный наследственный ГФР 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. Клиническая картина проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита, наиболее ранний из них — прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей, чаще варусное (рис. 1). Отмечается задержка сроков прорезывания зубов, типичны дефекты эмали и множественный кариес.



Рис. 1. О-образные деформации нижних конечностей при фосфат-диабете

## ДИАГНОСТИКА

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм ГФР (X-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный ГФР) являются:

- 1) гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы, нормальный уровень кальция в сыворотке;
- 2) фосфатурия;
- 3) 25(OH)D<sub>3</sub> в норме, уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> низкий или в пределах нормы;
- 4) уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен;
- 5) КЩС в норме.

Рекомендуемые исследования:

- КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), BE);
- биохимический анализ суточной мочи с определением уровня фосфатов;
- соотношение фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи;
- биохимический анализ крови: фосфор, кальций, креатинин, щелочная фосфатаза;
- уровень паратгормона.

Диагностические критерии FGF23-зависимых форм ГФР представлены в табл. 3.

**Диагностические критерии FGF23-зависимых форм ГФР**

<b>Показатель</b>	<b>Х-ГФР</b>
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) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Ниже нормы/норма
25(OH)D <sub>3</sub>	Норма
Паратгормон	Норма/незначительно повышен
КЩС	Отсутствие метаболического ацидоза

С целью определения выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проводить:

- рентгенографию кистей, определение костного возраста;
- рентгенографию трубчатых костей голени с захватом коленных суставов (рис. 2, *а, б*);
- остеоденситометрию.

*а**б*

*Рис. 2.* Рентгенологическая картина фосфат-диабета:

*а* — рентгенограмма нижних конечностей в прямой проекции; *б* — рентгенограмма нижних конечностей в прямой и боковой проекциях

УЗИ почек у детей, не получавших терапию, всегда в норме, но в ходе лечения 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> обязательно рекомендован динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

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

### **Принципы дифференциальной диагностики:**

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

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

### **ЛЕЧЕНИЕ**

**Консервативное лечение.** Стандартная терапия X-сцепленного и ауто-сомно-доминантного ГФР основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (чаще кальцитриол, также используется альфакальцидол) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани. Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей. Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка. Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30–40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4–5 приемов. 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.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  применяется в ежедневной дозе 0,02–0,05 мкг/кг/сут (20–50 нг/кг/сут) в 2–3 приема. 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.

Лечение рекомбинантным гормоном роста обладает стимулирующим эффектом в отношении хондроцитов и остеобластов, опосредованно повышает ренальную тубулярную реабсорбцию и уровень фосфатов в крови.

Консервативную терапию пациенты получают практически пожизненно.

**Хирургическое лечение.** При поздно начатом консервативном лечении ГФР возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей. Операция выполняется после закрытия эпифизарных зон роста и при нормальном уровне щелочной фосфатазы в течение 3–6 месяцев.

**Ведение пациентов** предусматривает:

1. В начале терапии, в течение первых четырех недель, еженедельный (1 раз в неделю) контроль лабораторных показателей, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона в крови, экскреции кальция, фосфатов с мочой. Амбулаторный контроль роста лабораторных данных проводится не менее четырех раз в год, при необходимости проводится коррекция терапии.

2. УЗИ почек не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

## ПРОКСИМАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП)

Проксимальный РТА (II тип) — заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов ( $\text{HCO}_3^-$ ) в проксимальных канальцах. Описано несколько форм первичного проксимального РТА (изолированного):

- аутосомно-доминантный;
- аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии, обусловлен мутацией гена *SLC4A4* (хромосома 4q21), нарушением структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 ( $\text{Na}^+$ - $\text{CO}_3$ -cotransporter — NBC-1) базолатеральной мембраны проксимального канальца;

- спорадический:

- а) транзиторный (детский), обусловлен незрелостью натрий-водородного антипортера-3 ( $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  exchanger — NHE-3) апикальной мембраны проксимального канальца;

- б) персистирующий (взрослый).

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

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 ведет к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на сохранные механизмы дистальной секреции ионов  $\text{H}^+$ . Как только концентрация плазменных бикарбонатов становится ниже порогового значения (в большинстве случаев менее 15 ммоль/л при отсутствии лечения), профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться, реакция мочи становится кислой.

### Клиническая картина

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

## ДИАГНОСТИКА

Рекомендуемые исследования:

- КЩС (рН крови,  $\text{HCO}_3^-$ , ВЕ);
- рН свежевыпущенной мочи;
- биохимический анализ суточной мочи: определение уровня глюкозы, фосфатов, кальция, белка, титруемых кислот;
- соотношение фосфаты/креатинин, кальций/креатинин в разовой (утренней) порции мочи;
- биохимический анализ крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза, щелочная фосфатаза.

Диагностические критерии проксимального РТА:

- 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  $\text{HCO}_3^-$  в плазме  $> 20$  ммоль/л).

Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза. При первичном проксимальном РТА УЗИ почек всегда в норме. Обязательным является осмотр офтальмолога, невролога.

**Дифференциальная диагностика** должна проводиться с другими тубулопатиями, такими как синдром Фанкони (де Тони–Дебре) и дистальный РТА (I тип).

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение предусматривает назначение пациентам бикарбоната натрия (раствор 4 %, в 1 мл 0,5 ммоль) 10–15 ммоль/кг/сут в 3–4 приема. Терапия носит заместительный характер с целью восполнения больших потерь бикарбонатов, проводится ежедневно и непрерывно для поддержания стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21–24 ммоль/л.

**Ведение пациентов** предусматривает контроль КЩС и электролитов крови (калий, натрий, хлориды) 1 раз в 3 месяца после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия.

## СИНДРОМ ФАНКОНИ

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

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 лекарственных средств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты) и солей тяжелых металлов, либо как следствие первичного амилоидоза, множественной миеломы и некоторых других заболеваний.

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в ХПН. Дефект лизосомального переносчика цистина — цистинозина — вызывается различными мутациями в гене CTNS (хромосома 17p13). 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

Для синдрома Фанкони характерны следующие симптомы: полиурия (частое выделение большого количества гипотоничной мочи), полидипсия (сильная жажда), дегидратация, мышечная слабость, отсутствие аппетита, плохая прибавка в весе, задержка роста, рахитоподобные изменения скелета, отставание в умственном развитии.

Инфантильная форма нефропатического цистиноза манифестирует с синдрома Фанкони в возрасте 6–12 месяцев с быстрым прогрессированием до терминальной стадии ХПН. Ювенильную форму нефропатического цистиноза отличают более поздний дебют в течение пубертатного периода, меньшая выраженность клинических проявлений, медленное развитие ХПН. Взрослая форма болезни протекает с изолированным поражением глаз. 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

Рекомендуемые исследования:

- КЩС (рН крови,  $\text{HCO}_3^-$ , ВЕ);
- рН свежесобранной мочи;
- биохимический анализ суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок, аминокислоты, калий;

- соотношение кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (утренняя порция);
- биохимический анализ крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

Критерии диагностики:

- метаболический ацидоз (проксимальный РТА со снижением уровня стандартных бикарбонатов менее 18 ммоль/л);
- генерализованная аминоацидурия;
- протеинурия (небольшая или умеренная);
- глюкозурия, фосфатурия;
- гипофосфатемия; гипокалиемия, гипонатриемия;
- гипоурикемия;
- полиурия;
- рахитические деформации конечностей.

Визуализационные исследования не играют важной роли в постановке диагноза синдрома Фанкони, однако рекомендовано проведение следующих исследований:

- УЗИ почек, мочевого пузыря;
- рентгенография кистей, определение костного возраста;
- остеоденситометрия;
- рентгенография трубчатых костей голени с захватом коленных суставов.

С целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона как причин синдрома Фанкони рекомендовано офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы. 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).

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

Диагностические критерии нефропатического цистиноза как причины синдрома Фанкони:

- обнаружение кристаллов цистина в роговице при помощи щелевой лампы (появляются со второго года жизни к возрасту 16 месяцев и имеют вид игольчатых опалесцирующих помутнений);
- повышение содержания цистина в лейкоцитах (2–15 нмоль/мг белка при норме < 0,5 нмоль/мг белка);
- наличие мутаций в гене CTNS.

**Дифференциальная диагностика.** Сочетанное повреждение многих парциальных функций проксимальных канальцев отличает синдром Фанкони от других тубулопатий (проксимального и дистального РТА, ренального ГФР).

## ЛЕЧЕНИЕ

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

- адекватная регидратация — прием воды должен соответствовать диурезу и корректироваться при возрастании экстраренальных потерь жидкости;

- коррекция метаболического ацидоза: бикарбонат натрия 10–15 ммоль/кг/сут в 3–4 приема с целью поддержания стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21–24 ммоль/л;

- коррекция гипокалиемии: препараты калия 4–10 ммоль/кг/сут в 3–4 приема;

- коррекция гипофосфатемии: пероральный прием фосфата в дозе 30–40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4–5 приемов. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55–70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель — достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0–1,2 ммоль/л;

- назначение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  — 0,02–0,05 мкг/кг/сут (20–50 нг/кг/сут) в несколько приемов. С целью профилактики нефрокальциноза — динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол;

- при недостаточной эффективности вышеперечисленных лечебных мероприятий по предотвращению потерь воды, калия, натрия рекомендовано применение индометацина 0,5–1,5 мг/кг/сут в два приема (обычно применяется до 2-летнего возраста);

- по показаниям энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому для коррекции белково-энергетической недостаточности, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов в случае отказа ребенка.

Специфическая терапия нефропатического цистиноза предполагает прием препарата, содержащего цистеамин битартрат (не зарегистрирован в Республике Беларусь). Лечение начинается с низкой дозы 0,2 г/м<sup>2</sup>/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 4–6 недель до целевой 1,30 г/м<sup>2</sup>/сут (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет), препарат необходимо принимать каждые 6 часов. Эффективность действия цистеамина рекомендовано контролировать по концентрации цистина в лейкоцитах (<1,0 ммоль цистина на мг белка). Раннее назначение цистеамина способствует сохранению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5 % не менее 4 раз/сут) (не зарегистрированы в Республике Беларусь). При нефропатическом цистинозе в терминальной стадии почечной недостаточности выполняется трансплантация почки, при этом синдром

Фанкони никогда не рецидивирует в трансплантате, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, т. к. это заболевание у них не развивается. Лечение цистеамином после трансплантации почки должно продолжаться с целью коррекции экстраренальных проявлений цистиноза.

**Ведение пациентов** предусматривает:

1. Контроль КЩС, сывороточных уровней креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора 1 раз в 3 месяца после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препаратов калия, фосфора, кальцитриола или альфа-кальцидола.

2. УЗИ почек не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

## **РЕНАЛЬНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ**

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

Известно 2 формы данного заболевания:

– аутосомно-доминантное наследование (тип А) — мутация гена SLC5A2 натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), хромосома 16p11.2;

– аутосомно-рецессивное наследование (тип В) — мутация гена SLC5A1 натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1), хромосома 22q12.3.

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах в S<sub>1</sub> и S<sub>2</sub> сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортера-2 люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтрата в S<sub>3</sub> сегменте посредством натрий-глюкозного транспортера-1. Этот транспортер также присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортеры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

### **Клиническая картина**

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

### **Диагностика**

Рекомендуемые исследования:

- общий анализ мочи (наличие глюкозы);
- КЩС (рН крови, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE);

– биохимический анализ крови: глюкоза, калий, натрий, хлориды, креатинин, мочеви́на.

Диагностические критерии ренальной глюкозурии:

– уровень глюкозы в крови — норма;

– экскреция глюкозы с мочой — повышена (глюкозурия от 2 г/сут до 30 г/сут).

С целью выявления нефрокальциноза при глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) рекомендовано проведение УЗИ почек. Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной глюкозурии (тип А).

**Дифференциальная диагностика.** Ренальную глюкозурию необходимо дифференцировать с сахарным диабетом, синдромом Фанкони, меллитуриями (галактозурией, фруктозурией, лактозурией или пентозурией). С целью исключения сахарного диабета глюкозурию необходимо интерпретировать параллельно измерению концентрации глюкозы в сыворотке крови. Отсутствие метаболического ацидоза сразу исключает синдром Фанкони.

## ЛЕЧЕНИЕ

При изолированной ренальной глюкозурии (тип А) не рекомендуется проведение специального лечения, так как в нем нет необходимости. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии рекомендуется богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара с мочой. При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (тип В) рекомендуется адекватная регидратация, соответствующая экстраренальным потерям жидкости, по жизненным показаниям применяется диета, полностью исключающая смеси, овощи, фрукты, молочные и другие продукты, содержащие глюкозу и галактозу.

**Ведение пациентов.** Постоянного наблюдения пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется. 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 гипомагниемией (тетания, судороги, парестезии, боль в суставах и мышцах), определяются сывороточные уровни калия, магния, бикарбоната.

## ДИСТАЛЬНЫЙ РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (I ТИП)

Дистальный РТА — заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона.

Выделяют несколько вариантов *первичного (наследственного)* дистального РТА:

– аутосомно-доминантный, связанный с мутацией гена SLC4A1 (хромосома 17q21-22), нарушением структуры хлоридно-бикарбонатного антипор-

тера-1 (АЕ-1 — anion exchanger 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек;

– аутосомно-рецессивный с тугоухостью как следствие мутации гена АТР6V1B1 (хромосома 2p13), нарушения структуры В1 субъединицы водородной АТФ-азы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек;

– аутосомно-рецессивный без тугоухости, связан с мутацией гена АТР6V0A4 (хромосома 7q33-34), кодирующего альфа-4 субъединицу водородной АТФ-азы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек.

Наряду с семейными формами заболевания, встречаются и *спорадические* варианты. *Вторичные (приобретенные)* 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).

При тяжелом хроническом метаболическом ацидозе костная ткань обеспечивает до 40 % буферной емкости крови; нейтрализация ионов водорода костным карбонатом вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведет к нарушению ее нормальной структуры и разнообразным костным деформациям. Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание манифестирует в возрасте от 6 месяцев до 2 лет. Типичные проявления — отставание в росте и выраженные рахитоподобные изменения скелета. Гипокалиемия — одна из основных причин полиурии, внезапных кризов дегидратации, сердечных аритмий, вялых параличей и сонливости.

## ДИАГНОСТИКА

Рекомендуемые исследования:

- КЩС (рН крови,  $\text{HCO}_3^-$ , ВЕ);
- рН свежесобранной мочи;
- биохимический анализ суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок;

- соотношение кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
- биохимический анализ крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, мочевины.

Диагностические критерии дистального РТА (I тип):

- метаболический ацидоз:  $\text{HCO}_3^-$  в плазме  $< 15$  ммоль/л;
- pH мочи  $> 6,0$  (реакция мочи всегда щелочная);
- экскреция аммония снижена;
- экскреция цитрата снижена;
- фракционная экскреция бикарбоната менее 3 % (при  $\text{HCO}_3^-$  в плазме  $> 20$  ммоль/л).

Рекомендовано проведение УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней, как правило, представлен фосфатом кальция). С целью оценки выраженности рахитических изменений скелета выполняется рентгенография кистей, определение костного возраста, остеоденситометрия, рентгенография трубчатых костей голени с захватом коленных суставов. С целью выявления сенсоневральной тугоухости всем пациентам показано проведение аудиометрии.

**Дифференциальная диагностика.** Генетически детерминированные формы дистального РТА (I тип) необходимо дифференцировать:

- с проксимальным РТА (II тип), в том числе в составе синдрома Фанкони;
- псевдогипоальдостеронизмом;
- первичной гипероксалурией и некоторыми другими вариантами нефрокальциноза.

## ЛЕЧЕНИЕ

Цель терапии — коррекция ацидоза, профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Рекомендовано применение бикарбоната натрия (раствор 4 %, 1 мл — 0,5 ммоль) 5–8 ммоль/кг/сут в 3–4 приема — у детей до 2 лет, 3–4 ммоль/кг/сут — у детей старше 2 лет, 1–3 ммоль/кг/сут — у детей старше 6 лет. Для длительного приема с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза обязательно рекомендовано применение калия-натрия гидрогенцитрата. Возможна коррекция остеопатий активными метаболитами витамина D<sub>3</sub> (индивидуальный подход, применяется с осторожностью из-за возможности усиления гиперкальциурии).

**Ведение пациентов** предусматривает:

1. Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) 1 раз в 3 месяца после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия.
2. УЗИ почек 1 раз в 6 месяцев.

## НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

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

*X-сцепленная рецессивная форма* — мутации гена AVPR2 (локус Xq28), кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину (V2R) в клетках собирательных трубочек. Активируясь при связывании с вазопрессинном, 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 V<sub>2</sub>-рецептора, приводит к снижению связывания вазопрессина с рецептором, уменьшению синтеза или увеличению деградации самого рецептора. В результате блокируется действие АДГ. Различные мутации ассоциированы с вариабельной резистентностью к АДГ. X-сцепленный вариант наследования подразумевает наличие выраженной полиурии у мальчиков; у лиц женского пола полиурия может возникнуть в течение беременности, когда секреция плацентарной вазопрессиназы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ.

*Аутосомно-рецессивная форма* вызвана мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2, локус 12q13). Болеют как мальчики, так и девочки. Пострецепторный дефект заключен 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 месяцев:

- полиурия;
- полидипсия;
- низкие прибавки массы тела;
- задержка роста;
- приступы обезвоживания: снижение тургора кожи, рвота, запоры, необъяснимое повышение температуры, при тяжелом обезвоживании судороги.

В раннем возрасте полиурия и полидипсия маскируются физиологической полиурией и полидипсией грудного возраста, также может наблюдаться отсутствие жажды в связи с незрелостью ее центра или нечувствительностью осморцепторов. В возрасте старше года жажда и полиурия ярко выражены,

дети выпивают и выделяют до 6–10 л/(м<sup>2</sup>/сут). В дальнейшем может присоединиться задержка психомоторного развития, степень ее зависит от времени постановки диагноза. При рано начатом лечении отставание можно ликвидировать.

### ДИАГНОСТИКА

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота. Характерны низкое и очень низкое физическое развитие, симптомы дегидратации, полиурия, полидипсия.

Рекомендуемые исследования:

- КЩС (рН крови,  $\text{HCO}_3^-$ , ВЕ);
- определение относительной плотности мочи, осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи;
- биохимический анализ крови: натрий, хлориды, калий, креатинин, мочевина, глюкоза;
- проба с экзогенным 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 резистентность собирательных трубочек к действию АДГ, что характерно для нефрогенного несахарного диабета.

Диагностические критерии:

- анализ мочи: стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001–1004, низкая осмоляльность мочи — менее 250 мОсм/кг), белка и глюкозы нет, осадок нормальный;
- гиперосмоляльность плазмы > 300 мОсм/кг;
- гипернатриемия.

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

**Дифференциальная диагностика** проводится с такими заболеваниями, как:

- первичная полидипсия;
- центральный несахарный диабет;
- осмотический диурез вследствие диабетической гипергликемии.

При данных состояниях проведение пробы с введением АДГ 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 осмоляльно-

сти 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 пациентов 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 пациентов 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 и других заболеваний, сопровождаемых повреждением почечных канальцев и интерстиция с синдромом полиурии и полидипсии. Это дистальный ренальный канальцевый ацидоз, цистиноз, нефрон-офтиз, 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/м<sup>2</sup>/сут.

## ЛЕЧЕНИЕ

Цель терапии — восполнение жидкости, соответствующее ее потерям; снижение полиурии. Для этого рекомендуется:

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

– адекватная регидратация: вода дается каждые 1–2 часа и не менее 2–3 раз ночью; при выраженной дегидратации, гипертермии показано внутривенное капельное введение 5%-ного раствора глюкозы и 0,9%-ного раствора натрия хлорида с последующим переходом на дробное пероральное введение. Пероральный прием жидкости не должен ограничиваться по количеству и времени;

– назначение гидрохлоротиазида в дозе 2–4 мг/кг/сут. Действие данного препарата связано с индуцированным гиповолемией увеличением реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, что снижает водную нагрузку на АДГ-чувствительные части собирательных трубок. Возможно также использование амилорида в дозе 0,3 мг/кг/сут. Возможно сочетанное применение двух препаратов, так как амилорид обладает и калийсберегающим действием;

– назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности индометацина из расчета 0,75–2 мг/кг/сут (в два-три приема), который, блокируя ренальный синтез простагландинов, являющихся антагонистами АДГ, повышает концентрационную способность почек.

**Ведение пациентов** предусматривает:

1. Контроль КЩС, креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) 1 раз в 3 месяца после подбора оптимальной медикаментозной терапии.
2. УЗИ почек 1 раз в 6 месяцев.

## **ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с вторичным синдромом Фанкони, обусловленным генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона–Коновалова и др.), ГФР, нефрогенным несахарным диабетом, с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни при последующих беременностях. Анализ родословной проводится для установки случаев подтвержденного заболевания и его основных симптомов у членов семьи и родственников.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ**

Для синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета характерна тяжелая дегидратация, для глюкозо-галактозного синдрома мальабсорбции (тип В) — тяжелая дегидратация, нефрокальциноз, дистального РТА (I тип) — нефрокальциноз.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

При раннем установлении диагноза ГФР терапия фосфатом и 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> способствует коррекции рахитоподобных деформаций, однако структура костной ткани полностью не восстанавливается.

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

Прогноз синдрома Фанкони зависит от причины, обусловившей заболевание, тяжести почечных и экстраренальных проявлений. Идиопатический синдром Фанкони может приводить к ХПН в подростковом или зрелом возрасте. Нефропатический цистиноз ведет к ХПН, нарушению зрения, гипотиреозу, прогрессирующим неврологическим расстройствам, миопатии. Раннее назначение специфической терапии цистиноза позволяет замедлить наступление и прогрессирование ХПН и улучшить физическое развитие.

При изолированной ренальной глюкозурии прогноз благоприятен. При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза.

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

Выздоровление по врожденному нефрогенному несхарному диабету не наступает. В грудном возрасте возможен летальный исход на фоне злокачественной гипертермии, не поддающейся лечению антипиретиками, вследствие быстро развивающейся дегидратации. Со 2-го года жизни прогноз улучшается в связи с появлением жажды и способности адекватного приема жидкости.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

### 1. К функциям почек относятся:

- а) поддержание гомеостаза;
- б) регуляция артериального давления;
- в) гемопоэз;
- г) выделение азотистых продуктов;
- д) все вышеперечисленное.

### 2. ГФР характеризуется нарушением транспорта фосфатов:

- а) в дистальных канальцах;
- б) проксимальных канальцах;
- в) проксимальных и дистальных канальцах.

### 3. Выберите формы ГФР:

- а) X-сцепленный доминантный;
- б) аутосомно-доминантный;
- в) наследственный ГФР с гиперкальциурией аутосомно-рецессивный;
- г) все вышеперечисленное.

### 4. Для аутосомно-рецессивной формы РТА характерно:

- а) отставание в росте;
- б) аномалии глаз;
- в) задержка психомоторного развития;
- г) диспептический синдром.

### 5. Выберите правильные формы синдрома Фанкони:

- а) первичный;
- б) вторичный;
- в) спорадический;
- г) все вышеперечисленное.

**6. Выберите диагностические критерии почечной глюкозурии:**

- а) уровень глюкозы в крови снижен;
- б) экскреция глюкозы с мочой повышена;
- в) низкий удельный вес мочи.

**7. Диагностические критерии дистального РТА (I тип):**

- а) метаболический ацидоз;
- б) кислая реакция мочи;
- в) экскреция бикарбоната более 3 %;
- г) все вышеперечисленное.

**8. Клинические проявления нефрогенного несахарного диабета:**

- а) полиурия и полидипсия;
- б) задержка физического развития;
- в) гипергидратация;
- г) все вышеперечисленное.

**9. В терапии нефрогенного несахарного диабета используется:**

- а) диета с ограничением соли;
- б) регидратация;
- в) индометацин;
- г) гипотиазид;
- д) все вышеперечисленное.

**10. Ведение пациентов с диагнозом тубулопатия включает:**

- а) наблюдение нефролога и педиатра;
- б) контроль показателей биохимических анализов крови и мочи;
- в) контроль КЩС;
- г) все вышеперечисленное.

**Ответы:** 1 – д; 2 – б; 3 – г; 4 – а, б в; 5 – а, б; 6 – а, б; 7 – а; 8 – а, б; 9 – д; 10 – г.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная*

1. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учеб. : в 2 т. / Н. П. Шабалов. 5-е изд. Санкт-Петербург : Питер, 2004. Т. 2. С. 219–227.

### *Дополнительная*

2. Папаян, А. В. Клиническая нефрология детского возраста : рук-во для врачей / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. Санкт-Петербург : Левша. Санкт-Петербург, 2008. С. 192–251.

3. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста : руководство для врачей / М. В. Эрман. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. С. 296–323.

4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями / А. А. Баранов [и др.] ; утв. М-вом здравоохранения России. Москва, 2016.

5. Савенкова, Н. Д. Тубулопатии в практике педиатра : руководство для врачей / Н. Д. Савенкова, А. В. Папаян, Ж. Г. Левиашвили. Санкт-Петербург : Левша. Санкт-Петербург, 2006. 144 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Классификация тубулопатий .....	4
Гипофосфатемический рахит.....	6
Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип) .....	10
Синдром Фанкони.....	11
Ренальная глюкозурия.....	15
Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип).....	16
Нефрогенный несахарный диабет .....	19
Профилактика и диспансерное наблюдение .....	22
Осложнения .....	22
Исходы и прогноз.....	22
Самоконтроль усвоения темы.....	23
Список использованной литературы .....	24

Учебное издание

**Козыро** Инна Александровна  
**Сукало** Александр Васильевич  
**Белькевич** Анна Геннадьевна

# **ТУБУЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор И. В. Дицко  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.02.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,25. Тираж 30 экз. Заказ 71.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.