

# Тубудопатии

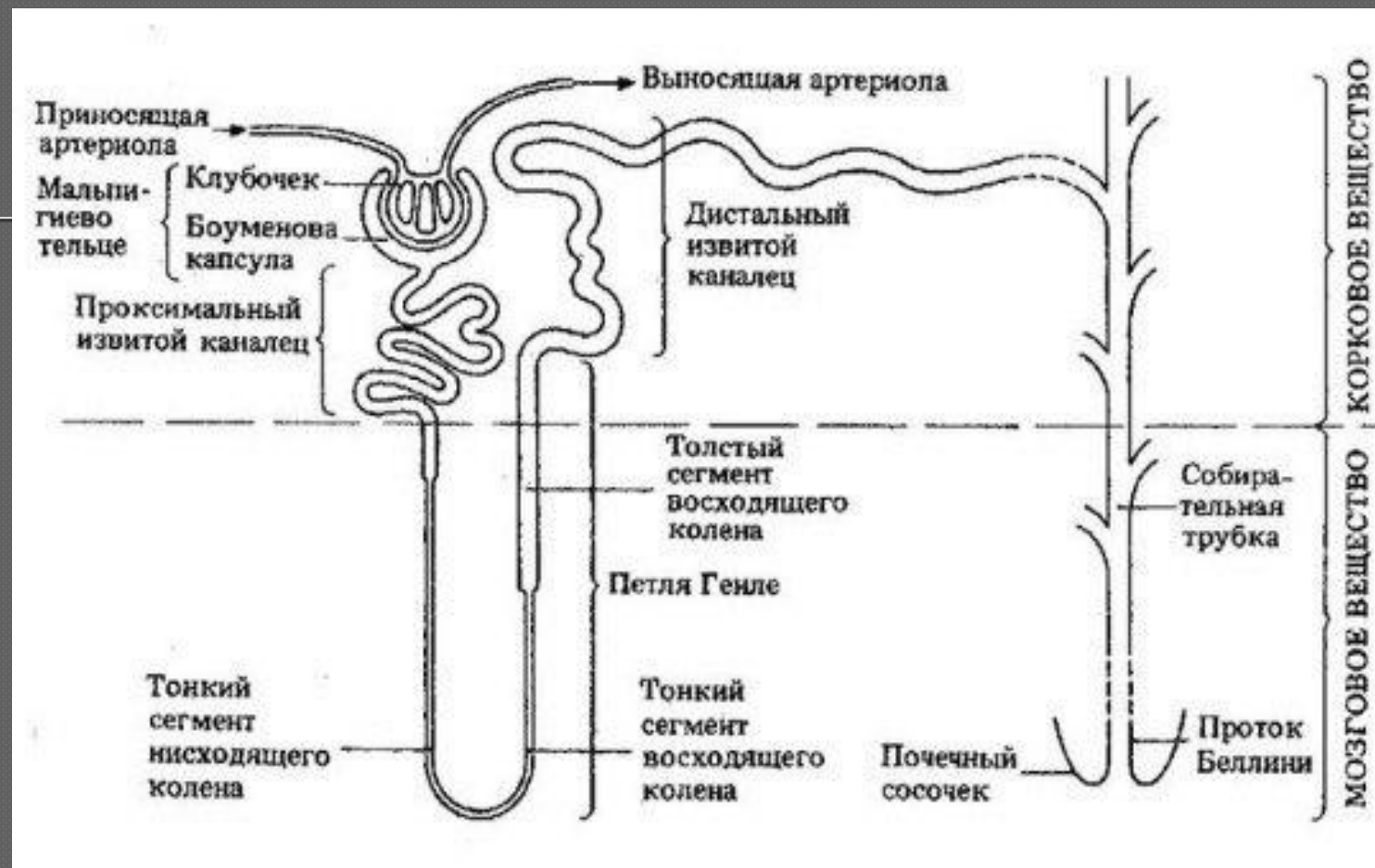
Выполнили: студенты 522  
и 525 групп СПбГПМУ  
Преподаватель: Панков Е.  
А.

Май 2017 г.

***Тубулопатии*** - это

---

гетерогенная группа наследственных и приобретенных почечных канальцевых (ренальных тубулярных) дисфункций, имеющих различное течение и исход.



В основе тубулопатий лежит нарушение клеточно-специфических транспортных систем в проксимальных, дистальных канальцах и собирательных трубках нефрона.

## ***Классификация:***

- 1. Первичные и вторичные;**
- 2. Наследственные и приобретенные;**
- 3. С локализацией дефекта систем канальцевого транспорта- проксимальные, дистальные, проксимальные и дистальные;**
- 4. С ведущим клиническим синдромом- полиурии, гиперкалиемии, гипокалиемии, метаболического канальцевого ацидоза, метаболического канальцевого алкалоза, нефрокальциноза и уролитиаза, рахитоподобный синдром;**
- 5. С учетом генетических нарушений транспортных систем в канальцах и собирательных трубочках;**
- 6. С учетом механизма нарушений клеточно-специфического транспорта в канальцах и собирательных трубочках.**

# Классификация тубулопатий по локализации дефекта (Ю.Е.Вельтищев, Э.А.Юрьева 1978г.)

Локализация поражения	Тубулопатий	
	первичные	вторичные
Проксимальные канальцы	Болезнь де Тони—Добре—Фанкони, глюкозаминовый диабет, глюкозурия, фосфат-диабет, аминоацидурия (цистинурия, аминоглицинурия, болезнь Гартнапа, глицинурия), почечный тубулярный ацидоз, тип II	Цистиноз, синдром Лоу, тирозинемия, галактоземия, гликогенозы, наследственная непереносимость фруктозы, при отравлениях солями тяжелых металлов, лизолом, крезолом, тетрациклином и др., болезнь Вильсона—Коновалова, первичный гиперпаратиреозидизм, гипофосфатазия, целиакция, синдром Олпорта, первичная гипероксалурия, сахарный диабет, ксантинурия
Дистальные извитые канальцы и собирательные протоки	Почечный несахарный диабет, почечный тубулярный ацидоз, тип 1, псевдогипоальдостеронизм	Пиелонефрит
Общее повреждение канальцевого аппарата	—	ХПН, нефронофтиз Фанкони

# Классификация тубулопатий в зависимости от ведущих синдромов

(Ю.Е.Вельтищев, Э.А.Юрьева 1978г.)

Ведущий синдром	Тубулопатии	
	Первичные	Вторичные (фенотипично сходные)
Полиурия	Почечная глюкозурия, почечный диабет, почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм)	Нефронофтиз Фанкони, пиелонефрит, цистиноз, тирозинемия, ХПН
Аномалии скелета (почечные остеопатии)	Фосфат-диабет, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, почечный тубулярный ацидоз	Витамин D-зависимый рахит, гипофосфатазия, целиакия, псевдогипопаратиреозидизм
Нефролитиаз	Цистинурия, глицинурия и иминоглицинурия	Оксалоз и вторичная гипероксалурия, ксантинурия, синдром Леша–Найхана

***А.В.Папаян, В.В.Красильников (1997г.):***

- 1) Первичные тубулопатии с преимущественным поражением проксимальных извитых канальцев**
- 2) Первичные тубулопатии с преимущественным поражением дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек**
- 3) Первичные тубулопатии с повреждением всего канальцевого аппарата**
- 4) Вторичные тубулопатии при наследовании патологии метаболического характера**

**Аминоацидурия** - увеличение экскреции с мочой аминокислот. Обусловлены дефектом транспорта аминокислот в проксимальных канальцах почек.

**Классификация наследственных аминоацидурий:**

I Аминоацидурия основных аминокислот

- Классическая цистинурия
- Изолированная цистинурия
- Аминоацидурия двуосновных аминокислот
- Аминоацидурия двуосновных аминокислот II типа
- Изолированная лизинурия

II Аминоацидурия нейтральных аминокислот

- Болезнь Хартнупа
- Гистидинурия
- Метионинурия

III Имминоацидурия и глицинурия

- Имминоглицинурия
- Изолированная глицинурия

IV Аминоацидурия кислых аминокислот

V Аминоацидурия кислых  $\beta$ -аминокислот



**1. Цистинурия**-аутосомно-рецессивная ацидурия, обусловленная нарушением системы клеточного транспорта в проксимальных канальцах и повышенной экскрецией с мочой цистина, двуосновных аминокислот.

Различают тип А(2 хр), тип В(9 хр) тип АВ(2 и 9 хр).

**Клиника:**

- Замечают в грудном и раннем возрасте
- Отставание в физ. развитии(потеря аминокислот)
- Повышение t тела, дизурические расстройства, боли в животе, рецидивирующие инфекции мочевой системы, гематурия.
- К 3-5 годам-конкременты в почках, уролитиаз с почечной коликой.
- У девочек часто бессимптомно.

**Лабораторно:**

Кристаллы цистина при микроскопии мочи; повышение экскреции с мочой аминокислот.

**Лечение:**

1. Диета и высокий водный режим
2. Уринарная алкализация для снижения концентрации цистина в моче
3. Фармакологическая коррекция цистинурии(D-пеницилламин, α-меркаптопропионил-глицин, Vit C, каптоприл)
4. Литотрипсия

**Плохой прогноз, прогрессирование в ХБП.**

## 2. Аминоацидурия нейтральных аминокислот

**Гистидинурия** - аутосомно-рецессивное. Задержка умственного развития.

**Метионинурия** - аутосомно-рецессивное. Задержка умственного развития и эписиндром.

**Болезнь Хартнупа** -заболевание, которое имеет сочетанный дефект нарушения транспорта нейтральных аминокислот в кишечнике и почках.

**Клиника:** мозжечковая атаксия, психические расстройства, пеллагра, экскреция с мочой аминокислот (триптофан, аланин, серин, тирозин, гистидин, глутамин, валин, фенилаланин ).

**Лечение:** богатая белком диета, никотинамид.



### **3. Аминоацидурия двуосновных аминокислот II типа** -

аутосомно-рецессивное заболевания, характеризующееся нарушенной абсорбцией двуосновных аминокислот (лизин, аргинин).

**Клиника:** анорексия, рвота, гепатоспленомегалия, мышечная гипотония, эпилептические припадки, кома.

**4. Имминоацидурия и глицинурия** - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением транспорта пролина, гидроксипролина, глицина в почках и кишечнике.

**Клиника:** задержка умственного развития, нефроуролитиаз, нейросенсорная глухота, рецидивирующая инфекция мочевой системы. Может быть как доброкачественно течение, так и исход в ХБП.

**Лечение:** только лечение нефроуролитиаза.

### **5. Аминоацидурия кислых $\beta$ -аминокислот** - аутосомно-

рецессивное, в основе лежит нарушение транспорта таурина в базолатеральной мембране клеток проксимальных канальцев почек.

## Glomerular diseases

- Congenital steroid-resistant nephrotic syndrome
- Denys-Drash syndrome, Frasier's syndrome
- Wilms' tumour, aniridia, genitourinary abnormalities, and mental retardation (WAGR) syndrome
- Pierson's syndrome
- Nail-patella syndrome
- Schimke immuno-osseous dystrophy
- Mitochondrial disorders with steroid-resistant nephrotic syndrome
- Fabry's disease
- Alport's syndrome
- Benign familial haematuria (thin basement membrane)
- Fechtner syndrome (Alport's syndrome with macrothrombocytopenia)
- Alport's syndrome with leiomyomatosis
- Familial amyloidosis

## Proximal tubule

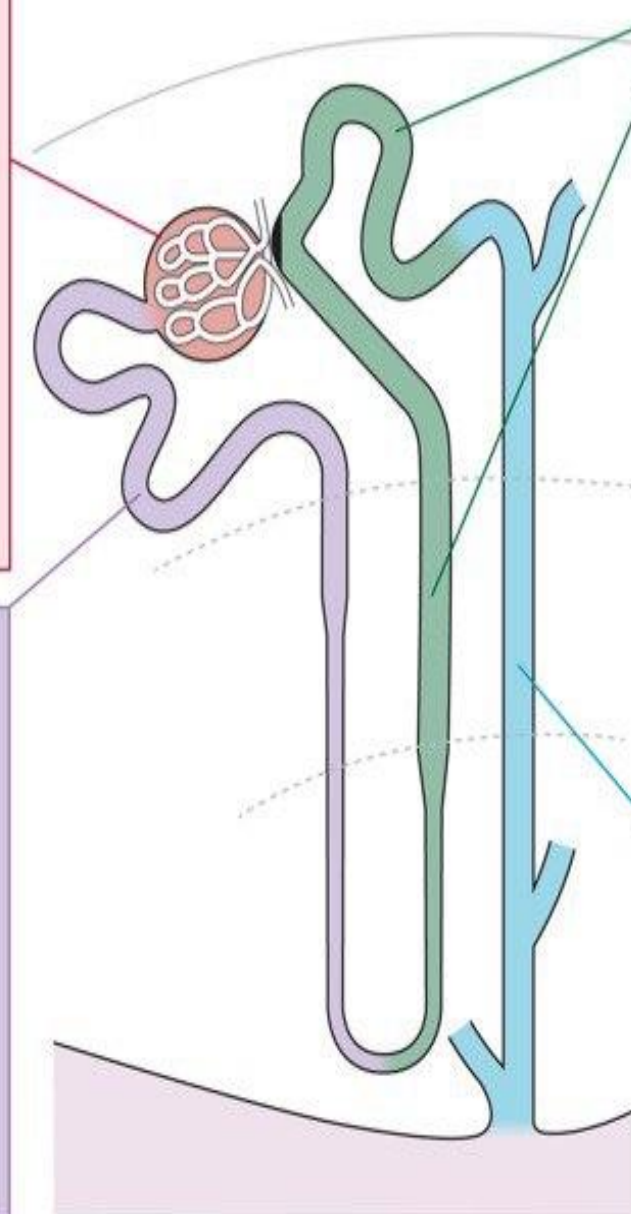
- Renal glucosuria
- Dicarboxylic aminoaciduria
- Lysinuric protein intolerance
- Proximal renal tubular acidosis
- Hypophosphataemic rickets
- Nephropathic cystinosis
- Primary renal Fanconi's syndrome
- Fanconi-Bickel syndrome (hepatorenal glycogenosis)
- Lowe's syndrome
- Dent's disease, types 1 and 2
- Hereditary renal hypouricaemia
- Cystinuria, types 1-3

## Thick ascending limb and distal convoluted tubule

- Bartter's syndrome, types 1-4
- Familial hypocalciuric hypercalcaemia
- Neonatal severe hyperparathyroidism
- Autosomal dominant hypocalcaemia
- Gitelman's syndrome
- Pseudohypoaldosteronism type 2 (Gordon's syndrome)
- SeSAME syndrome (EAST syndrome)
- Hypomagnesaemia, types 1-6
- Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy

## Collecting duct

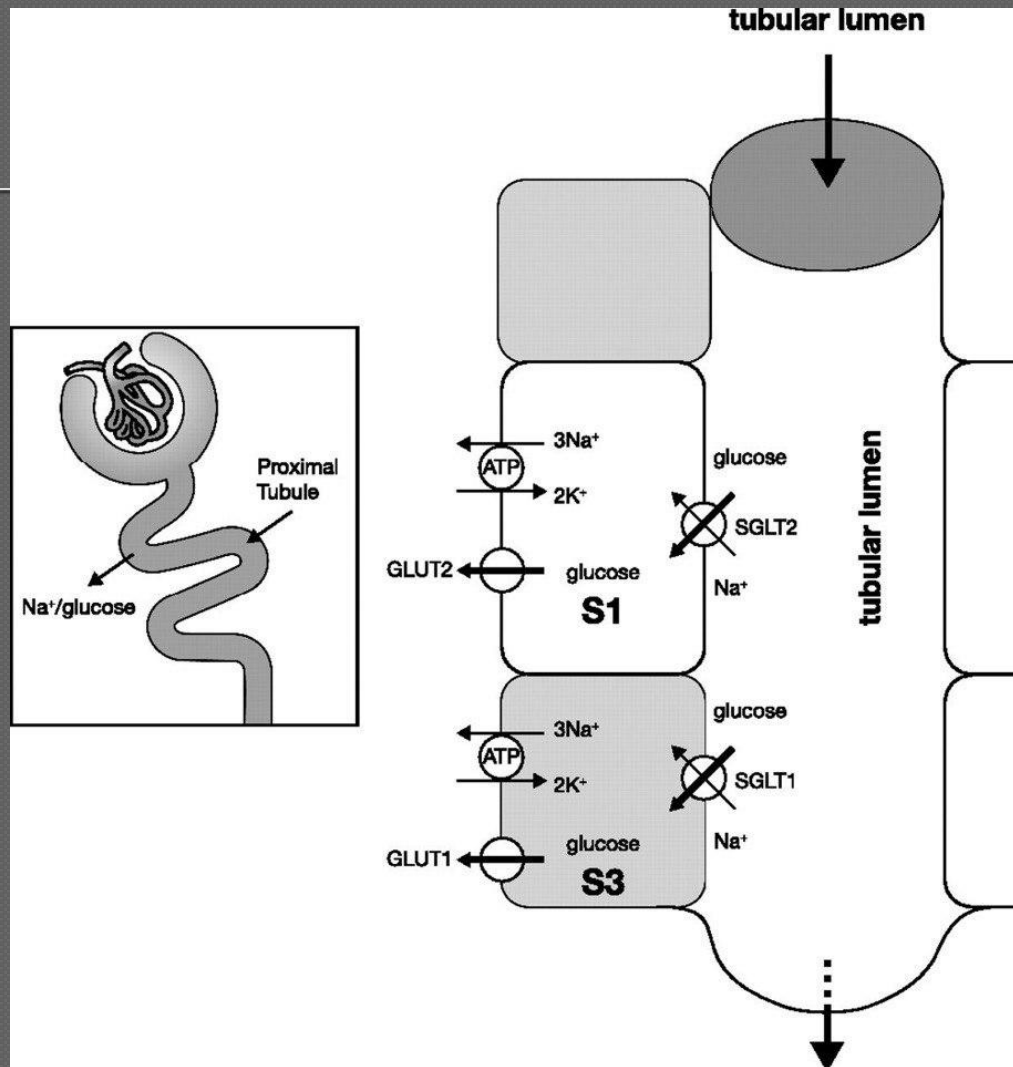
- Liddle's syndrome
- Distal renal tubular acidosis
- Pseudohypoaldosteronism type 1
- Nephrogenic diabetes insipidus, types 1 and 2
- Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis



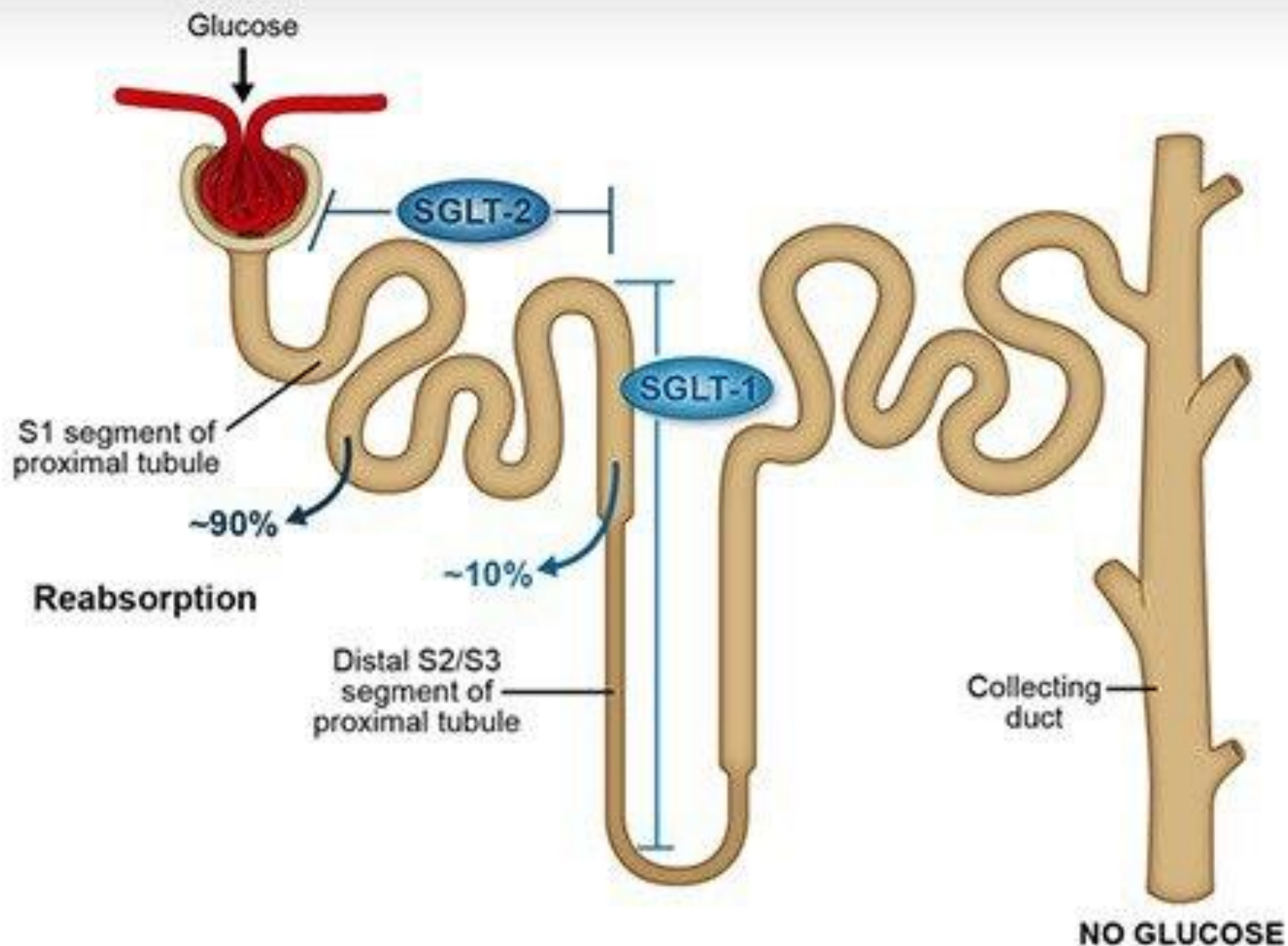
**Почечная глюкозурия** - наследственная тубулопатия, обусловленная нарушением системы транспорта глюкозы в проксимальных канальцах, проявляющаяся глюкозурией без гипергликемии.

Тип наследования: аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный.

Мутации в этих генах приводят к развитию ренальной глюкозурии:



# Renal Glucose Reabsorption



## Типы ренальной глюкозурии:

1) Тип А - "классическая ренальная глюкозурия", при котором снижен максимальный уровень реабсорбции в извитых проксимальных канальцах, дефект реабсорбции в кишечнике отсутствует.

2) Тип В - ренальная глюкозурия и галактоземия, с дефектом реабсорбции глюкозо-галактоза в кишечнике.

## Виды почечной глюкозурии:

1) Первичная ренальная глюкозурия аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная - проявляется изолированной глюкозурией.

2) Вторичная ренальная глюкозурия является одним из симптомов при:

- Наследственном синдроме де Тони-Дебре-Фанкони
- Глюкоглицинурии
- Синдроме Фанкони, ассоциированном с галактоземией, наследственной фруктозной интолерантностью, тирозинемией и т.д
- Приобретённом ренальном синдроме Фанкони. ассоциированном с отравлениями, злокачественными опухолями
- Эндокринных заболеваниях
- Синдроме Швахмана

## **Клиника:**

Изолированная почечная глюкозурия - бессимптомно.

Глюкозурию диагностирую обычно в грудном, раннем и дошкольном возрасте на основании обнаружения глюкозы в моче. У новорождённых и грудных детей глюкозурия может быть транзиторной в следствии незрелости транспорта глюкозы.

При тяжелом течении ренальной глюкозурии отмечается полиурия, слабость, чувство голода, гипокалиемия.

## **Лабораторно:**

-Глюкозурия

-Нормогликемия

-Гипокалиемия

-Тест на толерантность к глюкозе не изменён

-Функция почек по пробам Реберга и Зимницкого не нарушена

-КОС не нарушен



## **Диагностика**

Суточной глюкозурии и галактоземии

-Тест на фруктозурию, аминоацидурию и галактоземию

-Определить уровень глюкозы в крови натощак

---

-КОС

-Общий анализ мочи

-Определите в крови и моче молочной и мочевой кислоты

-Определение количества выпитой и выделенной жидкости

-Определение кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в крови

-Определение суточной экскреции с мочой кальция и фосфора

**Дифференциальная диагностика** между первичными и вторичными глюкозурией, ассоциированной наследственными заболеваниями.

СД (определяют глюкозу в моче и крови, гликированный гемоглобин)

## **Лечение:**

Специфического лечения нет. Дополнительный приём жидкости, глюкозы и калия.

**Гипофосфатемический рахит -фосфат диабет**  
~~-наследственная тубулопатия, характеризующаяся~~  
нарушением систем транспорта фосфатов в  
проксимальных канальцах почек.

**3 генетических варианта гипофосфатемического рахита:**

- 1) Гипофосфатемический рахит Х-сцепленный  
доминантный
- 2) Гипофосфатемический рахит аутосомно-доминантный
- 3) Наследственный гипофосфатемический рахит с  
гиперкальциурией аутосомно-рецессивный

# 1) Гипофосфатемический рахит X-сцепленный доминантный

Характеризуется нарушением транспорта фосфатов в проксимальных канальцах.

## Ведущие симптомы:

- Фосфатурия
- Гипофосфатемия, повышение щелочной фосфатазы (общей и костной фракций)
- Рахитические изменения костей скелета с O-образной деформацией нижних конечностей
- «Низкий» рост вследствие деформации нижних конечностей
- Резистентность к стандартным дозам витамина D.

Заболевание проявляется на втором году жизни, когда дети начинают ходить.

Мышечный тонус удовлетворителен или снижен. Гипофосфатемический рахит, диагностируемый у детей, резистентен к стандартным дозам витамина D, применяемым при D-дефицитном рахите.

## Лабораторные данные:

Фосфатурия более 20 мг/кг/сут или более 20-30 ммоль/л; гипофосфатемия; повышение активности щелочной фосфатазы (общей и костной фракции), нормокальциемия. При гипофосфатемическом рахите с нарушением всасывания фосфатов в кишечнике фосфатурия не превышает 20 мг/кг/сут.

Концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и паратгормона в сыворотке крови нормальная. Отсутствуют гипераминоацидурия и метаболический ацидоз.

Возможно развитие вторичного дистального почечного канальцевого ацидоза 1 типа в случаях отсутствия терапии фосфатным буфером и метаболитами D3.

---

Интеллектуальное развитие детей не страдает. Обидчивость и замкнутость пациентов объясняется переживанием по поводу имеющейся O-образной деформации нижних конечностей, часто подчеркиваемой сверстниками.

Описан нефрокальциноз у детей с гипофосфатемическим рахитом X-сцепленным, развитие которого объясняют терапией фосфатами и метаболитами витамина D3 в больших дозах.

Пациентам с гипофосфатемическим рахитом назначают фосфатный буфер и активные метаболиты витамина D3, рекомбинантный гормон роста человека.

Есть эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста гипофосфатемического рахита у детей. Соматотропный гормон обладает стимулирующим эффектом в отношении хондроцитов и остеобластов, опосредованно повышает ренальную тубулярную реабсорбцию и уровень фосфатов в крови.

Также обнаружена эффективность трансплантации клеток костного мозга при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите.

При адекватном консервативном и ортопедическом лечении прогноз фосфат диабета благоприятный.





## 2) Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит

Обусловлен дефектом транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, фосфатурией и гипофосфатемическим рахитом, ассоциированным с нормальным уровнем циркулирующего в крови  $1,25$  (ОН) $_2$ D $_3$  (кальцитриола).

Клинические проявления возникают на втором году жизни в виде витамин D-резистентного рахита с деформацией конечностей, низким ростом, фосфатурией и гипофосфатемией.

### 3) Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией

Характеризуется: снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефронов, проявляется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением сывороточной концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением циркулирующего в крови паратиреоидного гормона.

Тубулопатия проявляется на втором году жизни, когда дети начинают ходить.

Походка детей неуверенная, утиная.

Выражен гипофосфатемический рахит с фосфатурией и кальциурией, остеомаляцией.



Лечение предусматривает назначение активных метаболитов витамина D3, фосфатов и хирургическую ортопедическую коррекцию.

■ Фосфатный буфер (фосфат натрия - 136,0 г + фосфорная кислота 60,0 г + 1000 мл дистиллированной воды) по 10-20 мл через рот 5 раз в сутки.

Сут.доза 3-5 г.

■ Препараты фосфора

■ Активные метаболиты витамина D3:

Оксидевит (1 $\alpha$ -оксивитамин D3) - 0,5-2,0 мкг в сутки

а кальцийдиол (1 $\alpha$ гидроксивитамин D3) - 1,0-1,5 мкг в сутки

кальцитриол (1,25 гидроксивитамин D3) - 0,5-1,0 мкг в сутки, или

комбинированные препараты, содержащие кальций, фосфор, кальцитриол.

■ Рекомбинантный гормон роста человека.

■ Кальцитонин лосося (миокальцик) в дозе 50 МЕ-200 МЕ в день интраназально. Мы применили у детей с аутосомно-рецессивным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией, остеомалацией и переломами, возникшими в послеоперационном периоде.

■ Хирургическое ортопедическое лечение пациентов с фосфат диабетом устраняет деформацию нижних конечностей. Однако консервативная терапия должна проводиться после операции пожизненно.

■ контроль кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови, суточной мочевой экскреции кальция и фосфора, контроль 25(OH)<sub>2</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> паратгормона в крови, КОС.

Прогноз гипофосфатемического рахита благоприятный при адекватно



# **Синдром Де Тони-Дебре-Фанкони**

## **Характеризуется клинико- лабораторным симптомокомплексом**

⋮

- фосфатурия, кальциурия , глюкозурия
- полидипсия, полиурия
- гипераминоацидурия
- гипофосфатемический рахит с  
гипокальциемией или нормокальциемией
- проксимальный канальцевый метаболический  
ацидоз с гипокалиемией II типа
- аминоацидурия всех классов

## Этиология:

### I. Наследственный

1. Идиопатический
2. Цистиноз
3. Болезнь Вильсона
4. Синдром Lowe – окуло-церебро- ренальный
5. Галактоземия
6. Тирозинемия
7. Наследственный фруктовая интолерантность
8. Нефро-медулярная кистозная болезнь

### II. Приобретенный

1. Отравление солями тяжелых металлов (Pb, Cd, Hg, U)
2. Лекарственных ( а/б: тетрациклин, гентамицин, цефалоспорин, стрептомицин)
3. Химикаты ( лизол)
4. Злокачественные опухоли (Множественная миелома)
5. Дефицит вит. D, гиперпаратиреодизм

### III. Почечные болезни

1. Нефротический синдром
2. Почечная трансплантации
3. Балканская нефропатия

## Патогенез:

Нарушение функции почечных проксимальных канальцев , неселективный дефект систем транспорта аминокислот, глюкозы, фосфатов и бикарбонатов.

---

## Лечение:

### 1. Диета с исключением:

- при галактоземии- молока
- при фрукт. интолерантности – сахара ,мёда,яблоки, груш, арбузов, моркови.
- при цистинозе- соль и белковые продукты,содержащие метионин ( курица,филе лосося, творог, куриное яйцо и т.д.)
- при тирозинемии- тирозин, метионин

### 2. Диета с введением:

- Дополнительный прием жидкости
- Продукты богатые калием, кальцием, фосфором.

3. Коррекция почечного канальцевого ацидоза - бикарбонат натрия

4. Гипофосфатемический рахит

-Препараты кальция

-Фосфатный буфер постоянно

-Кальцитриол, оксидевит и т.д.

-Рекомбинантный гормон роста человека/Норди-Лет

5. Гипокалиемия - препараты калия + доп. приём изюма, кураги печеного картофеля.

6. Коррекция митохондриальной дисфункции

- Кофакторы ферментных реакций - L-карнитин, никотинамид, рибофлавин

- Коэнзим Q, янтарный кислота, цитохром C и т.д.

- Антиоксидантная терапия : вит.Е, аскорбиновая кислота

- Димефосфон : улучшение функции МТХ, снижает лактатацидоз

- Дихлорацетат -для снижения лактатацидоза

- Биотин ,аспартатовая кислота - при дефиците пируват карбоксилазы

*Почечный канальцевый метаболический ацидоз - тубулопатия, возникающая в результате дефекта реабсорбции бикарбонатов в проксимальных извитых канальцах или дефекта секреции водородных ионов в дистальных канальцах почек, проявляющаяся метаболическим ацидозом.*

**Классификация:**

- 1) Первичный ПКА (наследственный)
- 2) Вторичный ПКА, обусловленный рядом заболеваний.

**J.Rodriguez-Zoriano (2002 год) ПКА 4 типа:**

- 1) 1 тип-дистальный ПКА (первичный вторичный)
- 2) 2 тип-проксимальный ПКА (первичный и вторичный)
- 3) 3 тип-комбинированный (первичный и вторичный)
- 4) 4 тип-ПКА с гиперкалиемией (первичный и вторичный)

**Аутосомно-доминантный дистальный ПКА 1 типа** - классическая форма , синдром Батлера-Олбрайта - в основе которой лежит первичный дефект ацидогенеза в дистальных канальцах почек.

**Генетика:** Мутации в гене **SLC4A1**, кодирующем протеин **AE1 CL-/HCO<sub>3</sub>**-обмениватель.

**Патогенез:** В результате дефекта обменителя, локализованного на базолатеральной мембране дистальных канальцев почек, возникает бикарбонатурия, снижается экскреция кислот и аммиака, возникают гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией, рН мочи щелочная. Нефрокальциноз объясняют уменьшением выделения хорошо растворимого цитрата и увеличением экскреции кальция , сульфатов, фосфатов, выпадающих в осадок в щелочной среде. Кальций выпадает в осадок в виде солей, отложения его внутриклеточно в тубулоинтерстициальной ткани, в просвете канальцев.

**Клиника:** гипокалиемический гиперхлоремический метаболический ацидоз, щелочная реакция мочи, двусторонний медулярный нефрокальциноз и/или нефроуролитиаз, полиурия, полидипсия.

Первые клинические признаки в раннем возрасте в виде полиурии, полидипсии, рахитоподобных изменений костей скелета, задержки физ.развития, подъемов температуры тела. В поведенческом стереотипе пациентов с дистальным ПКА характерны вспышки гнева, раздражительность, обусловленные метаболическим ацидозом.

**Диагностика:** На фоне резко выраженного метаболического ацидоза выявляют гиперхлоремию, гипокалиемию, гипонатриемию, нормо- или гипокальциемию.

Полиурия и щелочная рН мочи. В моче повышена экскреция кальция, снижена

## Аутосомно-рецессивный дистальный ПКА 1 тип с глухотой

Генетика: Мутации гена АТР6В1. Клиника аналогична классическому. Нейросенсорную тугоухость диагностируют в раннем ,дошкольном или школьном возрасте.

## Аутосомно-рецессивный дистальный ПКА 1 тип без глухоты

Генетика: Мутации в гене АТР6NVOA4. Клиника такая же.

## Лечение дистального ПКА:

- 1) *Диетотерапия*- ограничение Б. животного происхождения. Картофельная диета, овощные отвары, фруктовые соки на фоне высокого водного режима.
- 2) *Коррекция ПКА* - а) бикарбонат натрия в сут.дозе 3-4 ммоль/кг массы тела в 4-6 приемов равномерно. б) цитраты натрия и калия. Раствор Олбрайта (98г. цитрата натрия и 140 г. лимонной кислоты, растворенных в 1 л. воды) доза 3-5 ммоль/кг массы тела в сутки.
- 3) *Коррекция гипокалиемии* - Панангин, Аспаркам, раствор хлорида калия.
- 4) *При остеомалации* - активные метаболиты Вит.Д3 (оксидевит, кальцитриол)
- 5) *При нефрокальцинозе* - фонофорез трилона-В на область почек.
- 6) *Фитотерапия* (отвар корня лопуха).

Прогноз и исход: При постоянной алкализующей терапии дистального ПКА 1 типа у детей можно уменьшить клинические проявления заболевания. При наличии тяжелого нефрокальциноза и

## Проксимальный ПКА 2 типа.

### Аутосомно-доминантный проксимальный ПКА 2 тип:

Генетика. Дефект гена SLC9A3/

Клиника. Заболевание проявляется у детей грудного, раннего и дошкольного возраста задержкой роста, тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с резким снижением концентрации в плазме бикарбонатов до -11,3-17,9 ммоль/л. Реакция мочи переменна, снижается менее 5,2, экскреция кальция с мочой остается в пределах нормы. Нефрокальциноз отсутствует у детей.

Лечение. Постоянное назначение цитратов/бикарбонатов в дозе 10-15 ммоль/кг/сут.

### Аутосомно-рецессивный проксимальный ПКА 2 типа с глазными аномалиями:

Генетика. Мутация гена SLC4A4

Клиника. Проявляется у младенцев полиурией, полидипсией, рвотой, повышением температуры тела, эпизодами эксикоза. У детей раннего возраста ПКА 2 типа выражены задержка роста, рахит с мышечной гипотонией, метаболический гиперхлоремический ацидоз с гипокалиемией или нормокалиемией. Реакция мочи кислая, нейтральная или щелочая, pH снижается < 5,5.



## **Первичный проксимальный почечный ацидоз 2 типа**

(спорадический) объясняют незрелостью NHE-Na<sup>+</sup>H-обменивателя в проксимальных канальцах.

**Клиника.** В грудном возрасте- рвота, запоры, анорексия, полиурия, подъемами температуры тела неясного генеза, эпизодами эксикоза. Метаболический ацидоз с гипокалиемией . возможна спонтанная ремиссия.

**Лечение.** назначение цитратов/бикарбонатов в дозе 10-15 ммоль/кг/сут.

## **Комбинированный ПКА 3 типа с остеопорозом**

**Генетика.** Мутация гена CA 2.

**Клиника.** Задержка роста, умственного развития, рахит, переломы костей из-за остеопороза, аномалия прикуса, ранний медулярный нефрокальциноз и церебральные кальцификаты, глухота.

Характерны бикарбонатурия , снижение экскреции аммония с мочой.

**Лечение.** Высокие дозы цитратов/ бикарбонатов 10-15 ммоль/кг/сут, препараты калия. Эффективна трансплантация клеток КМ с целью коррекции остеопороза.

## ПКА 4 типа с гиперкалиемией

---

Первичный гиперкалиемический ПКА 4 типа раннего детства (транзиторный) проявляется у младенцев эпизодами гипертермии, метаболического ацидоза с гиперкалиемией.

Вторичный ПКА 4 типа обусловлен дефицитом минералокортикоидов или резистентностью рец. к кальдостерону, гиперкалиемией.

Клиника. Обусловлена проявлениями основного заболевания, метаболическим ацидозом и гиперкалиемией.

Лечение. Диета- высокий водный режим, ограничение Б. животного происхождения. Коррекция метаболического ацидоза бикарбонатом натрия, цитратными смесями, препараты кальция. Минералокортикоиды при их дефиците.

**Псевдогипоальдостеронизм - гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное**

**резистентностью или дефицитом рецепторов эпителия канальцев к альдостерону, что приводит к потере натрия с мочой, гиперкалиемия, метаболический ацидоз.**

**Классификация. 3 типа:**

- Псевдогипоальдостеронизм тип 1 (младенческий) аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный
- ПГА тип 2 (С-м Гордона или семейная гиперкалиемия и гипертензия)
- ПГА тип 3 – транзиторный ПГА

## 1 тип. 3 вида ренального ПГА:

- Вариант 1-почечный ПГА 1 типа классический аут-дом
- Вариант 2- почечный ПГА 1 тип с мультиорганными дефектами аут-рец
- Вариант 3- почечный ПГА 1 типа ранняя детская гиперкалиемия (5 подтип почечного тубулярного ацидоза 4 типа)

Патогенез 1 типа: в результате резистентности рецепторов эпителия дистальных канальцев почек к альдостерону возникают натрийурия, гипонатриемия, снижение экскреции калия с мочой, гиперкалиемия, метаболический ацидоз. Концентрация альдостерона плазмы и экскреции с мочой повышены. Кортизол плазмы соответствует возрасту пациента.

1 тип: AR (аут-рец): почки: потеря соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации альдостерона и активности ренина плазмы. Лечение: пополнение соли в течение всей жизни. Легкие: одышка, кашель, тахипноэ. Уровень Na, Cl повышен в слюне, потовой жидкости, кале.

1 тип: A-D (аут-дом): почки: потеря соли, гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации альдостерона и ренина плазмы. Лечение: пополнение соли. Спонтанная ремиссия.

**2 тип А-D (аут-дом):** гиперкалиемия, гипертензия, гиперхлоремический ацидоз, норм.уровень концентрации альдостерона плазмы, ~~снижение активности ренина плазмы.~~  
**Лечение:** тиазидные диуретики.

**3 тип (транзиторный ПГА):** гиперкалиемия, ацидоз, повышение концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, снижение уровня клубочковой фильтрации.

**Диф.диагноз:** проводят среди всех 3 типов, а также среди состояний гиперкалиемии, обусловленная задержкой калия почкой.

**Прогноз у всех 3-х типов разный.** Например у 1 типа аут-рец с мультиорганными дефектами-неблагоприятный. Летальные исходы вследствие гиперкалиемии (остановка сердца), соледефицитной дегидратации.

# **Тубулопатии с ведущим синдромом алкалоза**

---

**1. Синдром Гительмана**

**2. Синдром Барттера**

**3. Синдром Лиддла**

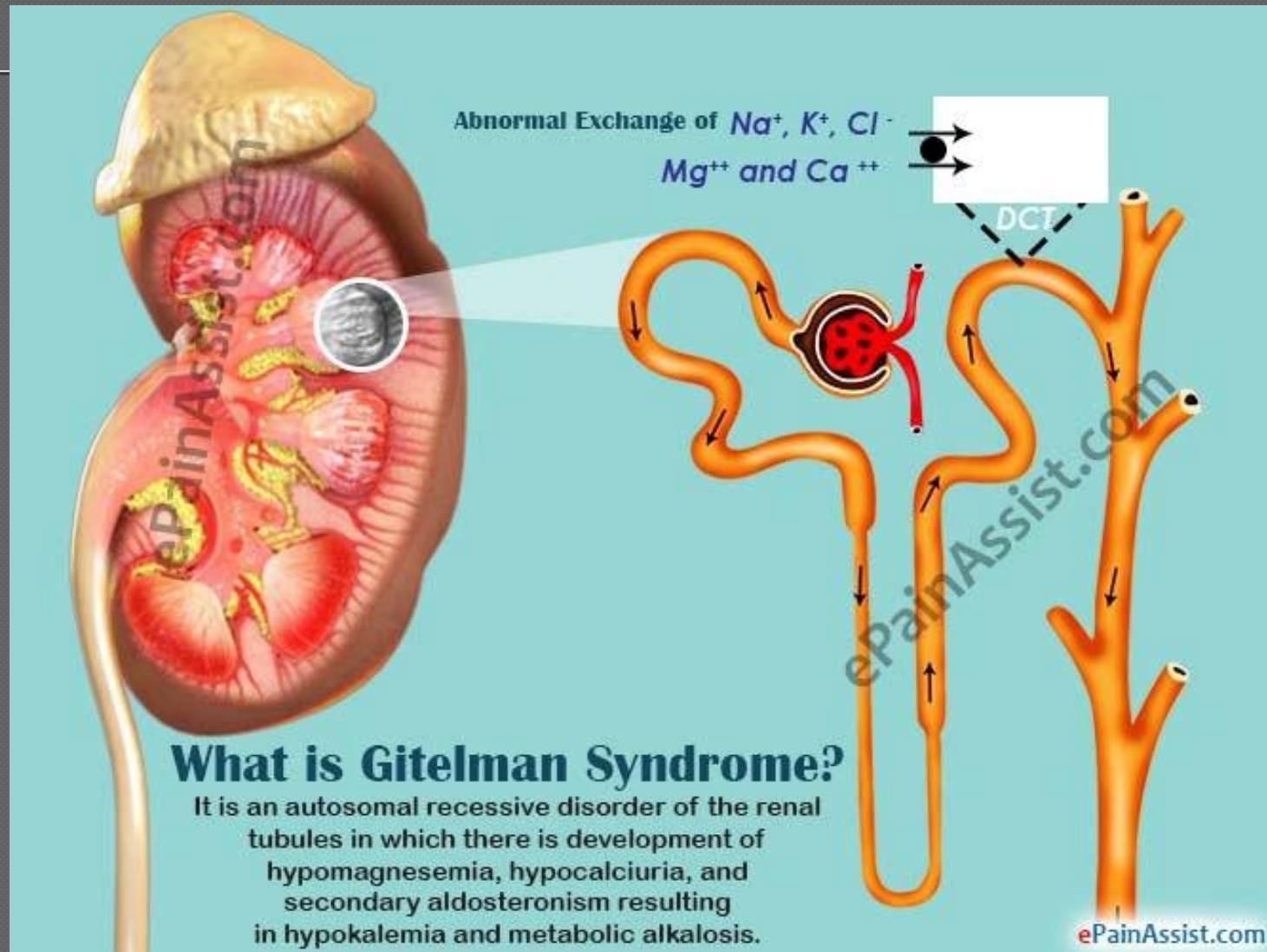
**Синдром Гительмана** (Gitelman Syndrome) - это наследственная тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, описанная в 1966 году Н. Gitelman, J. Graham, L. Welt и характеризующаяся:

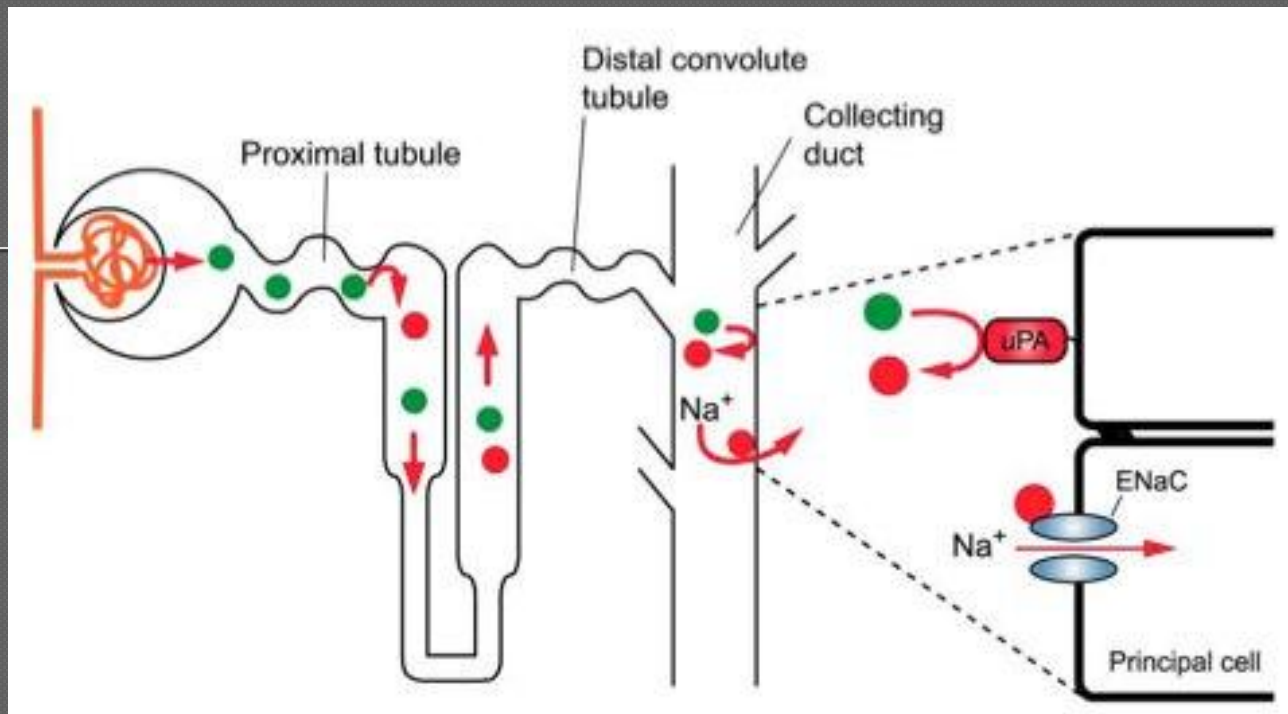
- Гипокалиемией
- Гипомагниемией
- Метаболическим алкалозом
- Гипомагниемическими судорогами

Мутация гена *SLC12A3*, кодирующего протеин NCCT, который в норме выполняет функцию тиазид чувствительного Na-Cl котранспортера. Этот ген картирование на хромосоме 16q13.



## Патогенез





## Клиника

Первые признаки диагностируется чаще в дошкольном возрасте.

Проявляется гипокалиемией, мышечной гипотонией, гипомагниемией, метаболическим алкалозом, нормокальциемией, эпизодами мышечной тетании.

В моче: повышение экскреции магния, калия, гипокальциурия. Нефрокальциноз отсутствует.

Данный синдром протекает с вторичным гиперальдостеронизмом. Артериальное давление остаётся в

## Лечение

---

Коррекция гипокалиемии -  
препараты калия ( аспаркам,  
панангин, хлорид калия)

Препараты магния для снижения  
риска тетанических судорог

**Синдром Барттера** – гетерогенная тубулопатия с нарушением систем транспорта K, Na, Cl в дистальном канальце в толстой восходящей части петли Генле.

---

**Классификация:**

- 1) Врожденный (первичный, генетически обусловленный)
  - В гене *SLC12A1*, кодирующем Na-K-2Cl-котранспортер, приводит к развитию антенатального синдрома Барттера
  - В гене *KCNJ1*, кодирующем ROMK (АТФ-регулируемый калиевый канал)
  - В гене *CLCNKB*, кодирующем CLC-Kb, почечно-специфичный базолатеральный хлоридный канал
  - В гене *BSND*, кодирующем Barttin-субъединицы хлоридного канала
  
- 2) Приобретенный (вторичный, в структуре других семейных заболеваний почек)

## Патогенез



## Аntenатальный синдром Барттера

Может быть диагностирован in utero:

---

необъяснимое многоводие между 24 и 36 неделями нормальный Na, K и простагландины в амниотической жидкости при высоком уровне Cl Характерны преждевременные роды После родов: гипостенурия, быстрая потеря веса, летаргия, эпизоды лихорадки, задержка развития в 1 неделю – метаболический алкалоз, гипокалиемия; в моче много Na, Cl и Ca при нормальном выделении K<sup>+</sup> через 1–3 недели выделение K<sup>+</sup> с мочой превышает норму высокий уровень простагландина E<sub>2</sub> в крови и моче высокий уровень ренина и альдостерона.

## Лечение антенатального синдрома Барттера

### Заместительная терапия после родов:

немедленное введение раствора NaCl потеря воды – до 500 мл/кг/сут, Na – до 45 мэкв/кг/сут замещение следует начинать через 2-3 недели (до этого потери калия малы) по окончании инфузионной терапии замещение продолжают per os 15% KCl и NaCl 3-4 раза в день индивидуальными дозами.

### Лекарственная терапия:

-верошпирон – улучшает самочувствие, но усиливает кальциурию (нефрокальциноз, мочевые камни)  
-амилорид – опыта нет индометацин – не исправляет первичный дефект, но: уменьшает потерю солей и алкалоз, применяется не ранее 4-6 мес. (до этого опасен развитием некротического энтероколита) доза 1,5 – 2,5 мг/кг/сут в 2 – 3 приема малая доза 0,2 мг/кг/сут может быть эффективна на обмен Na и K, уменьшает диурез, но не снижает кальциурию клинический эффект имеют и COX-2 ингибиторы

### Синдром Барттера III типа

Клиника: нефрокальциноз отсутствует, выраженная гипокалиемия обуславливает изменения в миокарде, нарушение ритма сердца. При хронической гипокалиемии у детей часто диагностируют аритмии сердца.

### Синдром Барттера IV типа, с нейросенсорной глухотой

Клиническое начало в раннем возрасте При отсутствии лечения возникает задержка развития и роста, однако в подростковом возрасте достигают нормального роста Клинически: полиурия, полидипсия, высокий солевой аппетит тенденция к дегидратации гипокалиемия, гипохлоремический метаболический алкалоз, Са мочи нормален или слегка повышен (нефрокальциноз отсутствует), концентрационная способность почек изменена мало. У детей также выявляют нейросенсорную глухоту и глазные аномалии

### Лечение IV типа синдрома Барттера

1) Ингибиторы синтеза простагландинов:

· Индометацин - через рот в дозе 1,5-2,7 мг/кг/сут

Осложнения при терапии индометацином: гастрит, язва желудка

2) Лечение калийсберегающими диуретиками (верошпирон)

3) Лечение препаратами кали (панангин, раствор хлорида калия)

4) Инфузионная терапия



**Синдром Лиддла** - наследственная тубулопатия с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется расстройством почечно-клеточного транспорта, клинически напоминает первичный гиперальдостеронизм, с артериальной гипертензией и гипокалиемическим метаболическим алкалозом, но без повышенных уровней ренина плазмы или альдостерона.

### **Патогенез:**

Синдром является результатом наследственной повышенной активности эпителиальных натриевых каналов (ENaC бета и гамма субъединиц), расположенных на апикальной мембране собирательных трубочек, что ускоряет реабсорбцию Na и секрецию K в просвет дистальных каналецев (гипоактивность ENaC приводит к выведению Na и задержке K).

## **Клиника :**

-АГ

-Полиурия

-Гипокалиемия

-Метаболический алкалоз.

## **Диагностика:**

-Уровень натрия в моче(менее 20 мЭкв).

-Активность ренина плазмы и секреция альдостерона(снижены).

## **Лечение:**

1. Диета с ограничением соли.

2. Препараты К+

3. Антагонисты эпителиальных натриевых каналов: калийсберегающие диуретики( триамтерен 10мг/кг/сут; амилорид).

Спиронолактон неэффективен.

**Прогноз улучшается при соблюдении данной терапии.**

**ТУБУЛОПАТИИ С ВЕДУЩИМ  
СИДРОМОМ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА**

---

**1. СЕМЕЙНАЯ ГИПОМАГНИЕМИЯ -  
ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ С  
НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ**

**2. ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ I  
типа**

**3. СИНДРОМ DENTS**

# 1. СЕМЕЙНАЯ ГИПОМАГНИЕМИЯ - ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ С НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ

---

— тубулопатия с аутосомно-доминантным типом наследования, часто прогрессирующая в почечную недостаточность в детском возрасте. F. Manz и соавторы описали синдром, характеризующийся реальной потерей Mg, тубулярным ацидозом, гиперкальциурией и нефрокальцинозом.

## Генетика.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Выявлены мутации в гене *paracellin-1*, которые приводят к селективному дефекту реабсорбции Mg, Ca в почечных канальцах.

## Выделяют 4 варианта снижения $Mg^{2+}$ в крови (наследственной гипомагниемии):

---

- \* семейную гипомагниемию с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (с мутацией в гене на хромосоме 3q27-29)
- \* Изолированную аутосомно-рецессивную гипомагниемию с нормокальциурией без нефрокальциноза (ген не определён)
- \* Изолированную аутосомно-доминантную с гипокальциурией без нефрокальциноза (с мутацией в гене на хромосоме 11q23)
- \* Аутосомно-рецессивную гипомагниемию с гипокальциурией без нефрокальциноза (с мутацией в гене на хромосоме 9q23)

### Патогенез.

В результате селективного дефекта системы канальцевого транспорта магния и кальция возникают их потери с мочой. Почечный канальцевый транспорт натрия, хлора, калия не нарушен. Почечный канальцевый метаболический ацидоз -

### **Клиника.**

Заболевание проявляется у детей в грудном и раннем возрасте. Характерны полиурия, полидипсия. При обследовании пациентов по поводу рецидивирующих инфекций мочевых путей выявляют двусторонний нефрокальциноз. У детей определяют сдвиг КОС в сторону метаболического ацидоза. Содержание Mg в крови снижено, кальция, натрия и калия нормальное. Характерно повышение мочевой экскреции магния и кальция. Следует отметить выраженные проявления рахита у детей раннего возраста.

### **Лечение.**

Диета с адекватным введением жидкости. Для коррекции ацидоза назначают цитраты/бикарбонаты. Обязательно применение препаратов Mg. Терапия тиазидными диуретиками (гипотиазид) снижает кальциурию и риск камнеобразования у пациентов с синдромом гипомагниемии-гиперкальциурии и нефрокальцинозом.

### **Прогноз и исход.**

Заболевание прогрессирует в хроническую почечную недостаточность у пациентов в возрасте 10-25 лет.

## **2. Первичная гипероксалурия I типа -**

**аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется повышенными продукцией оксалата в пероксисомах и экскреции оксалатов с мочой, формированием ренальных оксалатно-кальциевых конкрементов и отложением оксалатов в других органах.**

### **Генетика.**

**Ген АСХТ картированный на хромосоме 2q36-q37, кодирует фермент аланин-глиоксилат аминотрансферазу. мутации в гене приводят к функциональному дефекту фермента, в результате возникает недостаточность катоболизма глиоксилата до глицина.**

## **Клиника.**

Для первичной гипероксалурии 1 типа у детей раннего возраста характерны повышение экскреции оксалатов с мочой, отложение оксалатов в сердце, л\у, костях, ретине. У детей и взрослых выявляют почечный дистальный канальцевый метаболический ацидоз 1 типа. характерны повыш. экскреция оксалатов с мочой боли пояснице, микрогематурия, дизурия.

Нефрооксальциноз и нефроуролитиаз способствуют развитию вторичного пиелонефрита . Прогрессирование в ХПН констатируют в раннем и дошкольном возрасте.

**Диагностика.** Основывается на выявлении экскреции с мочой оксалатов, гликолата, кортикального нефрокальциноза при УЗИ

**Лечение.** Пациентам с ПГ 1 типа назначают пиридоксин , ортофосфат, магний, цитраты. Доза пиридоксина, рекомендуемая детям с ПГ 1 типа , варьируется от 2-5 мг/кг/сут.



**Синдром Дента -X-сцепленный  
рецессивный гипофосфатемический  
рахит. Характеризуется:**

- протеинурией;
- нефрокальцинозом;
- синдромом Фанкони.

**Генетика.**

Тип наследования X сцепленный. Ген картирован на X хромосоме Xp 11.22. Мутации в гене CLCN5, кодирующем протеин ClC-5 (транспортер хлора), экспрессированном в проксимальном канальце, приводят к развитию заболевания.

Экскреция с мочой цитратов, мочевой кислоты, оксалатов нормальная, характерна повышенная экскреция кальция до 10-20 мг/кг/сут у пациентов с синдромом Дэнта. Выявляют снижение циркулирующего в крови паратиреоидного гормона, повышение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

**Клиника:**

- ренальный синдром Фанкони
- тубулярная протеинурия
- гематурия
- кальциурия,
- нефрокальциноз
- нефролитиаз
- прогрессирование в почечную недостаточность

### **Лабораторные исследования:**

нефрокальциноз (75%), почечные оксалатно-кальциевые, кальций-фосфатные камни (50%).

### **Лечение:**

!Важно пить много жидкости и соблюдать диету с низким содержанием натрия.

!Чтобы уменьшить кальциурию, назначают тиазидные диуретики.

!Терапия тиазидными диуретиками изолированно или в комбинации с амилоридом снижают кальциурию и риск камнеобразования.

**Прогноз** синдрома неблагоприятный, прогрессирование в ХПН констатируют в детском возрасте.

**Врожденный нефрогенный  
несахарный диабет** ВННД (почечный  
несахарный диабет) - наследственное  
заболевание, ведущими симптомами  
которого являются полиурия, полидипсия и  
гипостенурия.

**Классификация:**

Первичный (наследственный, врожденный) и  
вторичный (приобретенный) ННД.

Наследственный (врожденный) ННД: X-  
сцепленный рецессивный, X-сцепленный  
доминантный, аутосомно-рецессивный,  
аутосомно-доминантный.

## Причины:

- лекарственный препараты
- аналгетическая нефропатия
- серповидно-клеточная нефропатия
- гипокалиемия
- гипокальциемия
- обструктивная уропатия
- почечная дисплазия
- хронический пиелонефрит
- хроническая уремическая нефропатия.
- амилоидоз ,саркоидоз

## Вторичный ННД при:

- острой и хронической почечной недостаточности
- обструктивной и необструктивной нефропатии
- пузырно-мочеточниковом рефлюксе
- кистозных болезнях
- интерстициальном нефрите
- нефрокальцинозе

# 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 возрасте старше 1 года жажда и полиурия ярко выражены, дети выпивают и выделяют до 6-10 л/(м<sup>2</sup>х сут).**

## Диагностика:

I. Молекулярно-генетическая диагностика ННД

II. Дифференциально-диагностические тесты концентрации способности почек при полиурии у детей

---

III. Дифференциально-диагностические тесты

- Тест с десмопрессином. Показания к применению адиуретина- СД
- Тест по A.van Lieburg (1999)
- Тест по J.Bergstein (2000)
- Терапевтическая проба DDAVP
- Тесты по R.Zebre, G.Robertson (1983)

## Лечение:

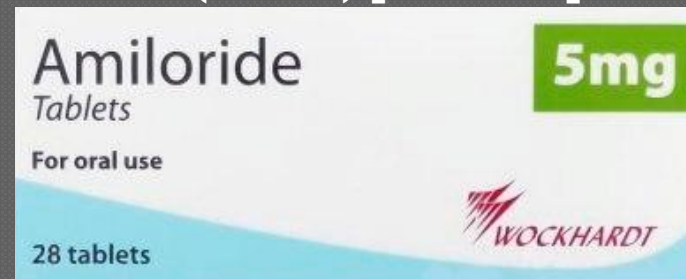
Целью является снижение количества выпиваемой и выделяемой жидкости, предупреждение обезвоживания и гипернатриемии

I. Терапия гипотиазидом

II. Комбинированная терапия гипотиазидом и индометацином

III. Комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом

IV. Непептидные антагонисты вазопрессиновых (V1, V2) рецепторов





***Благодарим за  
внимание!!!***