

Н.Н. Картамышева, Т.В. Вашурина, А.М. Мазо, А.Б. Сугак, Е.Н. Цыгина, М.И. Баканов, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Канальцевые дисфункции с рахитоподобным синдромом

Контактная информация:

Картамышева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нефрологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-04-49**Статья поступила:** 26.03.2011 г., **принята к печати:** 11.07.2011 г.

Нередко под маской «обычного» рахита протекают тяжелые болезни почек, развивающиеся в результате наследственных или приобретенных, первичных или вторичных дефектов почечных канальцев. Неправильная диагностика ведет к неадекватной терапии, быстрому прогрессированию болезни и развитию почечной недостаточности. В статье описаны основные подходы к диагностике и лечению тубулярных расстройств с рахитоподобным синдромом, представлен ряд клинических случаев из собственной практики.

Ключевые слова: тубулопатии, ацидоз, электролитные нарушения, рахит, рахитоподобный синдром, диагностика, лечение, дети.

140

Рахитоподобный синдром встречается у детей при поражении почек в стадии хронической почечной недостаточности и при таких достаточно редких заболеваниях, как тубулопатии, часто скрывающиеся под маской витамин D-дефицитного рахита. В этих случаях необходимо своевременное проведение под контролем нефролога комплексного клинико-лабораторного обследования, исключающего, в первую очередь, хроническую почечную недостаточность и возможные канальцевые нарушения. Все вышеобозначенное послужило основанием для представления в настоящем сообщении некоторых наиболее встречающихся вариантов тубулопатий.

Термин «рахит» характеризует нарушенную минерализацию эпифизарных зон роста с развитием костных деформаций и нарушением линейного роста.

Ренальный тубулярный ацидоз

Поражение костной ткани у детей с тубулопатиями обусловлено рядом факторов, среди которых особое значение принадлежит ацидозу. Уровень pH плазмы

существенно влияет на степень связывания кальция с белком. Так как кость является основным кислотным буфером в организме, хронический метаболический ацидоз любого происхождения оказывает значительное действие на развивающегося ребенка, следствием которого становится задержка роста. Кроме того, ацидоз существенно тормозит абсорбцию кальция костью и потому вызывает увеличение его экскреции.

Развитие метаболического ацидоза обусловлено нарушением реабсорбции бикарбонатов и секреции ионов водорода, а также нарушением активности карбоангидразы, катализирующей обратимую гидратацию CO_2 (экспрессия фермента обнаружена не только на проксимальных тубулярных клетках и клетках собирательных трубок, но и на остеокластах, где она участвует в образовании протонов).

Выделяют три типа ренального тубулярного ацидоза: I — дистальный классический, II — проксимальный и IV — редкий вариант дистального тубулярного ацидоза с гиперкалиемией. Более подробно имеет смысл остановиться на первых двух.

N.N. Kartamysheva, T.V. Vashurina, A.M. Mazo, A.B. Sugak, E.N. Tsygina, M.I. Bakanov, A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Tubular disorders with rickets-like syndrome

Often under the guise of «ordinary» Rickets are more severe kidney diseases, developing as a result of inherited or acquired, primary or secondary defects in the renal tubules. Incorrect diagnosis leads to an inadequate therapy, rapid progression of disease and renal failure. The article describes the main approaches to the diagnosis and treatment of disorders of tubular rachitis similar syndrome, presents a number of clinical cases in author's practice.

Key words: tubulopathy, acidosis, electrolyte disorders, rickets, rickets-like syndrome, diagnostics, treatment, children.

У детей с дистальным тубулярным ацидозом выделяют первичные (спорадические или наследственные) формы заболевания. При рецидивном типе первичный дефект поражает базолатеральную Н/К-АТФазу или апикальную Н-АТФазу клеток дистальных канальцев (последний вариант протекает с тугоухостью). При доминантном типе имеет место повреждение базолатерального $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ обменника.

На фоне течения нефрокальциноза, различных аутоиммунных болезней, а также под воздействием ядов или токсинов, поражающих дистальный или собирательные канальцы, может развиваться вторичный дистальный ренальный ацидоз.

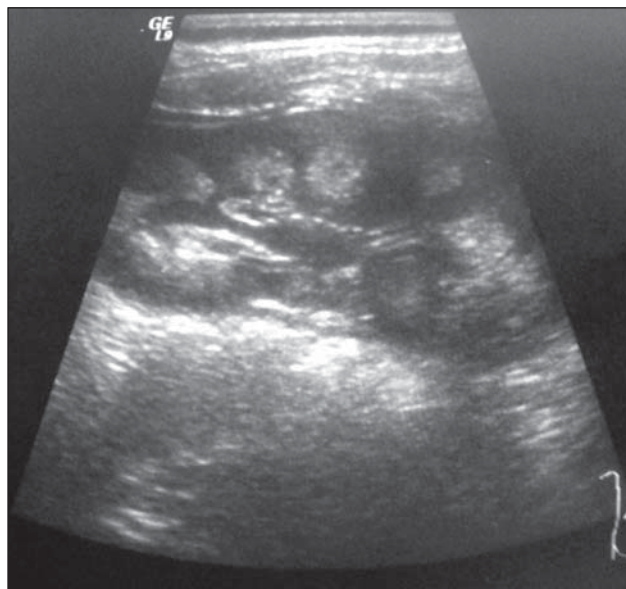
Наиболее частыми признаками ренального тубулярного ацидоза являются задержка развития, рвота, анорексия, мышечная слабость. При дистальном ренальном тубулярном ацидозе отмечаются гипокалиемия, нефрокальциноз, почечные камни и тугоухость. Имеет место гиперхлоремический метаболический ацидоз, сопровождающийся снижением экскреции кислых валентностей в дистальных канальцах; а также неспособность снижать pH мочи ниже 6,0 в присутствии спонтанного ацидоза.

Основная терапевтическая цель — коррекция ацидоза, которая достигается назначением ощелачивающих препаратов в дозе 1–3 ммоль/кг. У маленьких детей потребность в замещении бикарбонатом может быть существенно выше — 4–15 ммоль/кг. Нefрокальциноз и тугоухость персистируют, часто прогрессируют; нефрокальциноз может сопровождаться длительной полиурией. Гипокалиемия с течением времени корригируется применением щелочей, однако, в начале лечения она может усиливаться за счет перемещения внеклеточного калия внутрь клеток при падении внутриклеточного H^+ в результате уменьшения ацидоза. Вследствие этого применение 1/3–1/2 всего необходимого объема щелочей в виде солей калия, способствует контролю гипокалиемии. Потребность в витамине D возникает редко, только при выраженных костных поражениях. Применяться он должен с осторожностью, поскольку может усилить гиперкальциемию.

II тип ренального тубулярного ацидоза может наблюдаться как изолированный дефект или, в большинстве случаев, как часть генерализованного проксимального канальцевого нарушения с почечным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони. Выделяют первичный проксимальный тубулярный ацидоз — транзиторный (с ранним началом), персистирующий (начало во взрослом возрасте) или наследственный (при этом имеет место дефицит карбоангидразы); и вторичный ренальный тубулярный ацидоз при наследственном синдроме де Тони–Дебре–Фанкони, гиперпаратиреозе, витамин D-зависимом и витамин D-дефицитном рахите, митохондриальных цитопатиях, тирозинемии, цианотических болезнях сердца (например, тетраде Фалло, поликистозе почек, после почечной трансплантации).

При II типе ренального тубулярного ацидоза имеет место гиперхлоремический ацидоз с нормальным или немного сниженным уровнем калия в сыворотке крови и сохраненной способностью снижать pH мочи ниже 5,5. Потеря калия возникает вследствие повышения альдостерона в ответ на повышение доставки натрия в дистальный каналец. Снижение pH мочи ниже 5,5 может происходить

Рис. 1. Нefрокальциноз у ребенка с ренальным тубулярным ацидозом



во время спонтанного ацидоза или при пробе с нагрузкой кислотой, как только бикарбонаты плазмы снижаются ниже пороговых значений, что ведет к дистальной секреции водорода. Вследствие этого для проксимального тубулярного ацидоза не характерны гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Терапия проксимального ренального тубулярного ацидоза заключается в восполнении щелочей в виде бикарбоната или цитрата (2–20 ммоль/кг в день). Когда сывороточный бикарбонат возрастает и превышает почечный порог, с мочой выделяются все возрастающие его количества, поэтому возможна только частичная коррекция, но и ее бывает достаточно для облегчения симптомов и восстановления роста [1–3].

Клинический случай 1. В отделении нефрологии НЦЗД РАМН наблюдается мальчик П. 3 лет с ренальным тубулярным ацидозом I типа. На втором месяце жизни его родители начали отмечать прогрессирующую задержку развития, рвоту, анорексию, мышечную слабость, одышку. В 4-месячном возрасте мальчик впервые был обследован в отделении нефрологии Центра. Были выявлены существенное снижение pH крови (до 7,2) при щелочной реакции мочи (более 7), невыраженная гиперкальциурия, нефрокальциноз (рис. 1). После назначения бикарбоната натрия в дозе 36 ммоль/сут ацидоз удалось скомпенсировать. В последующем каждые 2–3 мес на протяжении 4 лет ребенок обследуется для проведения коррекции ацидоза. В настоящее время доза гидрокарбоната натрия составляет 24 ммоль/сут. Помимо указанного, ребенок принимает препарат, содержащий комплекс лимонной кислоты, цитрата натрия и гидрокарбоната калия. На этом фоне состояние ребенка удовлетворительное. Есть небольшие признаки рахита, но витамин D мальчик не принимает, а прием продуктов с содержанием кальция не ограничивается. Физическое развитие ребенка превышает возрастные нормы, нефрокальциноз не прогрессирует, скорость клубочковой фильтрации не снижена.

Рис. 2. Девочка Д. с гипофосфатемическим рахитом



1 год 10 месяцев

5 лет

Витамин D-ассоциированные и гипофосфатемические типы рахитов

Другими факторами, вызывающими нарушения фосфорно-кальциевого обмена, являются:

- нарушение образования активной формы витамина D-кальцитриола в клетках проксимального канальца;
- резистентность рецепторов к кальцитриолу;
- несостоятельность ферментных систем (в частности, Са-АТФазы), обеспечивающих мембранный транспорт кальция и фосфатов.

Выделяют витамин D-ассоциированные и гипофосфатемические наследственные типы рахитов.

К витамин D-ассоциированным типам рахита относят псевдовитамин D-дефицитный и гипокальциемический витамин D-резистентный рахиты. При I типе имеют место мутации генов 25-гидроксиовитамин D-1- α -гидроксилазы, из-за чего не происходит превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Развитие II типа связано с мутациями гена VDR рецептора к витамину D, что обуславливает неспособность клеток отвечать на 1,25(OH)₂D. При обоих типах рахита в сыворотке крови уровни кальция и фосфата снижены, щелочной фосфатазы и паратгормона — повышены. Указанные изменения наиболее выражены у детей с рахитом II типа. Содержание 25(OH)D в обоих случаях не выходит за пределы нормальных значений. Уровень 1,25(OH)₂D при рахите I типа низкий, при II типе — высокий. У детей с псевдовитамин D-дефицитным рахитом эффективно лечение препаратами, содержащими активные метаболиты витамина D (1- α -кальцидол или кальцитриол). При II типе рахита эффективное лечение отсутствует. Как вариант рассматриваются ночные инфузии кальция.

К гипофосфатемическим типам рахита относят X-сцепленный гипофосфатемический рахит, идиопатический почечный синдром де Тони–Дебре–Фанкони, аутосомно-доминантный рахит, аутосомно-рецессивный гиперкальциурически-гипофосфатемический рахит. При X-сцепленном рахите имеют место мутации в гене PHEX, вызывающие фосфатурию в сочетании с недостаточ-

но адекватным синтезом 1,25(OH)₂D; при аутосомно-доминантном рахите — мутации гена FGF23 (фактора роста фибробластов). У детей с такими типами рахитов в сыворотке крови уровень кальция нормальный, фосфат — низкий; содержание паратгормона, 25(OH)D — нормальное. Уровень 1,25(OH)₂D — неадекватно нормальный. Для лечения больных используют фосфаты *per os* — по 70–100 мг/кг в сут, разделенные на 4–6 доз; 1- α -кальцидол — по 25–50 нг/кг (максимально до 2 мкг/день) 1 раз в день.

При аутосомно-рецессивном рахите имеют место мутации натрий-фосфатного транспортера (SLC34A3). У таких детей в сыворотке крови уровень кальция нормальный, фосфат — низкий. Содержание паратгормона снижено. Уровень 25(OH)D — нормальный; 1,25(OH)₂D в отличие от X-сцепленного гипофосфатемического рахита — высокий. Лечение таких больных состоит только в восполнении фосфата [1, 2, 4].

Клинический случай 2. В отделении нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН наблюдается девочка Д. 5 лет. Наследственность у ребенка отягощена: у матери гипофосфатемический рахит. Дебют болезни — в 1 год 1 мес, когда появилась прогрессирующая варусная деформация нижних конечностей. С этого же времени отмечено усиление задержки роста. Проводилось лечение холекальциферолом (масляный раствор) в суммарной дозе 315 тыс. МЕ. Положительной динамики не отмечалось. Первая госпитализация в нефрологическое отделение Центра — в возрасте 1 года 10 мес. Были выявлены отставание в росте (3%), гипофосфатемия — 0,76 ммоль/л, гиперфосфатурия, рентгенологические признаки рахита. Изменений, свойственных другим тубулопатиям, не отмечено. Поставлен диагноз: «Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный».

В дальнейшем в течение 3 лет девочка получала фосфатный буфер — по 3,5 г/сут, а также кальцитриол — по 0,5–3 мкг/сут. Отмечена положительная динамика: за 3 года ребенок вырос на 19 см, варусная деформация нижних конечностей уменьшилась (рис. 2).

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони вызван сочетанным поражением проксимальных почечных канальцев. Сочетанное нарушение как натрий-зависимой реабсорбции, так и эндоцитозной функции проявляется в различном возрасте в зависимости от этиологии заболевания: полиурией, фосфатурией, аминоацидурией, глюкозурией, гиперкальциурией, проксимальным почечным ацидозом, гиперуриемией, повышенной экскрецией натрия, калия, низкомолекулярных белков и альбумина. В крови может отмечаться гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы. Выраженность симптомов может быть различной. При отсутствии одного из симптомов (например, глюкозурии при синдроме Лоу) рекомендуется употребление термина «неполный синдром де Тони–Дебре–Фанкони».

Патологические состояния, проявляющиеся синдромом де Тони–Дебре–Фанкони, как правило, классифицируют в соответствии с этиологией на генетические (цистиноз, болезнь Дента, синдром Лоу, врожденная непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, болезнь Вильсона, синдром Фанкони–Бикель, митохондриаль-

ные заболевания) и приобретенные (некоторые болезни почек — острый тубулярный некроз, миелома, синдром Шегрена, отторжение почечного аллографта; применение таких лекарственных веществ, как фосфамид, цисплатин, меркаптопурин, вальпроевая кислота, вдыхание паров клея, отравление тяжелыми металлами — ртуть, свинец, кадмий, уран; контакт с maleиновой кислотой [в лабораторных условиях], квашиоркор).

Самое частое заболевание, вызывающее генетический синдром де Тони–Дебре–Фанкони у детей, — цистиноз. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого является мутация в гене CTNS, кодирующем лизосомальный переносчик цистина — цистинозин. При цистинозе в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и отложение его кристаллов.

Описаны три клинические формы болезни, различающиеся по тяжести и времени начала клинической манифестации:

- классическая инфантильная нефропатическая — наиболее тяжелая;
- ювенильная, или промежуточная;
- взрослая, или доброкачественная.

Нефропатическая форма цистиноза проявляется у детей раннего возраста, как правило, к 6–12 мес, наиболее характерные симптомы — задержка роста, полиурия, полидипсия, рвота, запоры, рахитические изменения скелета, резистентные к витамину D. На первый план, как правило к возрасту 1 года, выступает синдром де Тони–Дебре–Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемия, ацидоз). В почках отложения цистина обнаруживаются в канальцах, интерстиции с последующим склерозированием. Очень высоко содержание цистина в лейкоцитах крови. Ранний и патогномичный симптом болезни — отложение кристаллов в роговице и конъюнктиве. Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 мес и обнаруживаются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых опалесцирующих помутнений. Во второй декаде жизни развивается фотофобия, часто — тяжелая кератопатия с нарушением зрения. Прогноз заболевания неблагоприятный, при отсутствии специфической терапии, терминальная уремия развивается, в среднем, к 10-летнему возрасту.

В конце 60-х годов в связи с развитием трансплантации почки продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Однако, отложение кристаллов цистина продолжается в экстраренальных тканях, включая мышцы, головной и костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы, роговицу, конъюнктиву, щитовидную и поджелудочную железы, яички и кишечник. Таким образом, после трансплантации заболевание изменяет свою суть, превращаясь из тяжелой болезни почек в мультисистемную патологию.

Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия включает коррекцию почечных потерь. Прием воды должен соответствовать диурезу и корректироваться с учетом возрастания экстраренальных потерь (жаркая погода, лихорадка). Для коррекции кислотно-щелочного состояния (КЩС) назначается бикарбонат натрия и калия в количестве, достаточном для поддержания общего бикарбоната сыворотки на уровне 21–24 ммоль/л, иногда для этого требуется большое количество буфера — более

10–15 ммоль/кг в сут. Одновременно с коррекцией КЩС обычно удается компенсировать потери натрия. Для поддержания концентрации сывороточного калия выше 3 ммоль/л требуется применение препаратов калия, нередко в дозе 4–10 ммоль/кг. Для лечения гипофосфатемии, целью которого является достижение концентрации фосфатов сыворотки 1,0–1,2 ммоль/л, назначаются фосфаты калия и натрия в дозе 30–50 мг/кг в сут. Все препараты должны применяться регулярно, желательно 4–5 раз в день. При цистинозе значительно снижается активность тубулярной 1- α -гидроксилазы, в связи с чем возникает необходимость в назначении активных метаболитов витамина D. Один из симптомов синдрома де Тони–Дебре–Фанкони при цистинозе — потеря карнитина; для коррекции его содержания назначается L-карнитин в суточной дозе 50 мг/кг. При недостаточной эффективности симптоматической терапии потери воды, калия и натрия могут быть значительно уменьшены назначением индометацина в суточной дозе 1,5–2 мг/кг в 2 приема, однако при снижении клубочковой фильтрации препарат должен быть отменен. В эту стадию болезни уменьшаются и тубулярные потери, в связи с чем и добавки электролитов и минералов постепенно отменяются.

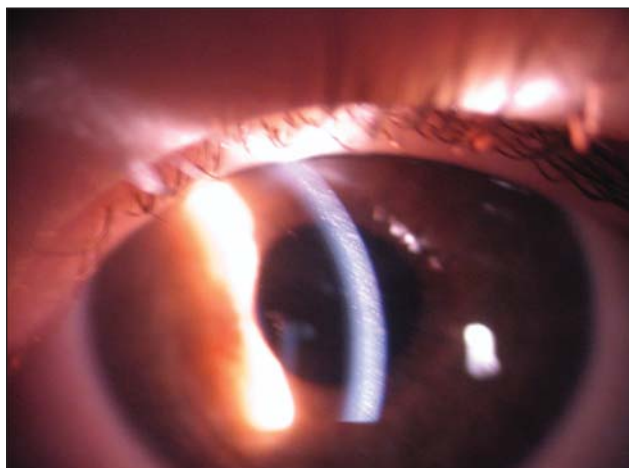
За последние двадцать лет был достигнут большой прогресс в лечении цистиноза. Наряду с прежней, в основном симптоматической, терапией было разработано специфическое лечение, направленное на коррекцию основного механизма развития заболевания.

Цистеамин — единственное вещество, доказавшее свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы и затем соединяется с одной из них при помощи дисульфидной связи. Образующийся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются для выхода из лизосомы в цистинозине. Было обнаружено, что длительная и упорная терапия цистеамином, донатором сульфгидрильных групп, вызывает деплецию цистина и значительно отдалает почечную недостаточность, улучшает показатели роста ребенка и предотвращает серьезные поздние экстраренальные осложнения. В нашей стране в настоящее время лечение таких детей, к сожалению, сопряжено с большими трудностями из-за отсутствия государственной регистрации указанного препарата [1, 2, 5, 6].

В настоящее время при непосредственном участии отделения нефрологии НЦЗД РАМН в Российской Федерации указанный диагноз поставлен 11 таким детям: у 7 из них диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием крови, у 2 — уже проведена трансплантация почки.

Клинический случай 3. Представляем историю болезни девочки Р. 6 лет. Родилась у здоровых родителей, не состоящих в родстве, от первых физиологически протекавших беременности и родов с массой 2,8 кг и ростом 49 см. До 1 года развивалась нормально. С возраста 1 года 3 мес отмечены возрастающая полиурия, субфебрилитет, рвота по утрам. Через 4 мес выросла мышечная слабость, девочка перестала самостоятельно ходить, появились рахитические деформации конечностей. По месту жительства применялся холекальциферол (масляный раствор) в малых дозах. Была выявлена гипокалиемия до 2,3 ммоль/л, в связи с чем девочка долгое время наблюдалась с диагнозом «Синдром Барттера».

Рис. 3. Кератопатия у ребенка с нефропатическим цистинозом



Проводилось лечение индометацином и хлоридом калия с незначительной положительной динамикой.

С 2-летнего возраста девочка наблюдается в отделении нефрологии НЦЗД РАМН. В ходе обследования отмечено существенное отставание в физическом развитии: показатели роста (80 см) и веса (10 кг) соответствовали 3 перцентилю при сохранном интеллектуальном развитии; внешние симптомы рахита, полиурия — до 3,5 л, периодически одышка, АД — 80/40 мм рт. ст. По лабораторным данным выявлены анемия тяжелой степени, метаболический ацидоз, гипокалиемия — 3,02 ммоль/л, гипокальциемия — 2,2 ммоль/л, гипофосфатемия — 0,87 ммоль/л, уровень креатинина повышен до 69 мкмоль/л. В анализах мочи: протеинурия — до 0,5 г/л, постоянная глюкозурия — до 5,6 ммоль/л, аминокацидурия, фосфатурия. По данным УЗИ обнаружена гиперэхогенность медуллярного слоя почек.

В ходе офтальмологического обследования выявлена кератопатия с кристаллоподобными отложениями в роговице (рис. 3).

Таким образом, у ребенка обнаружен симптомокомплекс синдрома де Тони–Дебре–Фанкони в сочетании с характерными изменениями роговицы, что позволило установить диагноз «Нефропатический цистиноз».

В течение 1 года 3 мес девочка принимала препараты калия, фосфатов, бикарбонат натрия (1–2 г/сут), альфакальцидол (до 1 мкг/сут) с целью коррекции гипокалиемии, а также эналаприл. Проводилось лечение анемии рекомбинантным эритропоэтином и препаратами железа. Удалось добиться нормализации уровней калия, фосфатов в сыворотке крови, коррекции ацидоза. Улучшился мышечный тонус, моторная функция, девочка прибавила в весе, но сохранялась анемия средней степени тяжести, возрос уровень креатинина в крови до 115 мкмоль/л. В дальнейшем в течение 2,5 лет проводилось специфическое лечение цистамином в дозе 50 мг/кг в сут. На этом фоне отмечена существенная положительная динамика. Девочка прибавила в росте 19 см, уменьшились деформации конечностей, значительно увеличилась двигательная активность; показатели калия, фосфатов, кальция, железа в крови, КЩС удерживаются в пределах нормальных значений. Уровень гемоглобина соответствует легкой степени анемии. Дальнейшего возрастания уровня сывороточного креатинина не отмечено.

Синдром Барттера

Значительная задержка роста — характерное проявление синдрома Барттера. У всех известных вариантов заболевания аутосомно-рецессивный путь наследования с общими клиническими симптомами: почечной потерей солей, гипокалиемическим метаболическим алкалозом, нормотензивным гиперренинемическим гиперальдостеронизмом. В патогенезе синдрома Барттера значение принадлежит снижению реабсорбции натрия и, как следствие, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в свою очередь приводит к увеличению секреции калия и развитию гипокалиемии и алкалоза.

Наиболее тяжелым вариантом, ведущим к развитию полигидроамниона и преждевременным родам, считается неонатальный синдром Барттера. Этот симптомокомплекс развивается вследствие мутаций в генах NKCC2 (SLC12F1) или ROMK1 (KCNJ1), лежащих в основе нарушения функции фуросемид-чувствительного натрий/хлоридного котранспортера NKCC2 в толстом восходящем отделе петли Генле. В постнатальном периоде имеют место угрожающие жизни потери солей и жидкости, гипокалиемический алкалоз и системные проявления в виде лихорадки, рвоты, диареи и задержки роста. Выраженная гиперкальциурия ведет к формированию нефрокальциноза за короткий период времени, часто в течение нескольких недель. Отмечается повышенная системная и почечная продукция простагландинов. Почти все пациенты умирают.

Другим вариантом врожденных первичных сольтеряющих расстройств является неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью. Этот симптомокомплекс вызван мутацией субъединицы (барттин, BSND) почечного хлоридного канала (CIC-Ка и Kb). Потери соли и жидкости у таких детей даже более выражены, чем при дефектах в NKCC2 или ROMK. Гиперкальциурия и нефрокальциноз встречаются редко, всегда наблюдается тугоухость, а также высок риск развития прогрессирующей почечной недостаточности.

Помимо указанных вариантов первичных сольтеряющих расстройств выделяют классический синдром Барттера. Молекулярным дефектом, приводящим к данной форме болезни, является мутация гена почечного хлоридного канала CLCNKB. У таких детей имеются выраженная гипокалиемия и потеря солей, что приводит к мышечной слабости, снижению внутрисосудистого объема на первом году жизни и задержке роста. Нефрокальциноз, полигидроамнион и преждевременные роды при этом варианте наблюдаются редко.

Лечение синдрома Барттера заключается в восполнении потерь жидкости и электролитов с последующим назначением индометацина. Детям в тяжелом состоянии изначально требуется регидратация изотоническим раствором хлорида натрия; в более легких случаях можно сразу назначать непосредственно хлорид натрия и хлорид калия, суточную дозу следует делить на 3–4 приема в день. Как правило, бывает трудно адекватно восполнить калий до его нормального уровня, но многие пациенты могут относительно «безболезненно» переносить гипокалиемию. Индометацин как ингибитор простагландинов, принимающих непосредственное участие в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обычно назначается в дозе 0,5–1 мг/кг в день за 4 приема с постепенным повышением дозы

до 2–3 мг/кг. Применение индометацина способствует задержке натрия в организме вследствие подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следует помнить о побочных эффектах указанного препарата (язвенации, некротизирующем энтероколите, доброкачественной внутричерепной гипертензии) [1, 2, 7–10].

Клинический случай 4. В отделении нефрологии НЦЗД РАМН наблюдается девочка Н. 2 лет. Семейный анамнез по заболеваниям почек не отягощен. Ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, многоводием на 31-й нед. Роды преждевременные, в 32 нед (кесарево сечение). Вес при рождении — 2000 г, рост — 44 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. В периоде новорожденности имели место неврологические нарушения, в последующем девочка росла и развивалась в соответствии с возрастными показателями, характерными для недоношенных детей без существенных патологических отклонений. С 5-месячного возраста перестала прибавлять в весе, появились вялость, сонливость, снижение аппетита. В возрасте 10 мес девочка обследовалась по месту жительства. При обследовании: дефицит массы тела — 18%; гипокалиемия — 1,45–2,73 ммоль/л, протеинурия — 0,3–0,6 г/л, гематурия — от 15–20 до 50–60 в поле зрения, анемия (Hb — 100–109 г/л). Проводились внутривенные инфузии глюкозо-солевыми растворами; другая симптоматическая терапия — без эффекта. Спустя 1 мес девочка впервые госпитализирована в отделение нефрологии НЦЗД РАМН, где при обследовании установлен диагноз «Синдром Барттера». Выявлены тяжелый метаболический алкалоз (рН крови — 7,588–7,612, SB — 41,4–47,2 ммоль/л), гипокалиемия — 2,3–2,4 ммоль/л, гипохлоремия — 67–70 ммоль/л; нефрокальциноз не обнаружен. Назначен индометацин из расчета 3,6–18 мг/сут, перорально — 4%-й раствор хлорида калия 30–45 мл/сут (1,2–1,8 г калия/сут). В условиях проводимой терапии было достигнуто снижение метаболического алкалоза (рН крови — 7,532, SB — 37,4 ммоль/л), купирование гипокалиемии (4,5–3,0 ммоль/л). В последующем состояние ухудшалось лишь дважды на фоне интеркуррентных инфекций. К моменту последней госпитализации в НЦЗД РАМН длительность терапии составила 1 год 3 мес. За этот период времени состояние девочки существенно улучшилось: она прибавила в весе 1,5 кг за 10 мес, в росте — 4,5 см, уверенно ходит, общительна,

Рис. 4. Девочка Н. С синдромом Барттера



активна. рН крови — 7,43, уровень калия в сыворотке крови — 4,2 ммоль/л, уровень креатинина (на фоне приема индометацина) соответствует II стадии хронической болезни почек. Было рекомендовано продолжить лечение индометацином в дозе 1,8 мг/кг в сут, хлоридом калия — 3–4 г/сут (рис. 4).

Заключение

Безусловно, диагностика тубулопатий сложна и требует хорошей лабораторной службы и специальных знаний, однако, заподозрить ее у ребенка с задержкой роста, рахитическими проявлениями, не поддающимися стандартной терапии, так называемым «поздним рахитом» (искривлением конечностей в возрасте 2–3 лет), нетрудно, и при этом — необходимо. Объем исследований у таких детей должен включать анализы мочи (определение кальция, фосфора, рН, бикарбоната, натрия, калия, глюкозы, креатинина, белка, аминокислот), крови (уровни натрия, калия, хлорида, кальция, фосфора, креатинина, мочевого кислоты, щелочной фосфатазы, глюкозы, рН, бикарбоната), проведение УЗИ почек для исключения нефрокальциноза. В качестве специальных методов могут быть использованы определения содержания паратгормона, метаболитов витамина D, активности ренина плазмы и альдостерона, концентрации цистина в лимфоцитах (при подозрении на цистиноз), офтальмологическое обследование. Несмотря на то, что большинство тубулопатий можно диагностировать клинически, сохраняет свое значение молекулярно-генетическое исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская нефрология: Практическое руководство / под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с.
2. Bonnardeaux A., Bichet D. Inherited disorders of renal tubule / B.M. Brenner ed. The kidney, 6th edn. — WB Saunders Company, Philadelphia, London, Torontot, Montreal, Sydney, Tokyo. 2008. — P. 1656–1698.
3. Laing C.M., Unwin R.J. Renal tubular acidosis // J. Nephrol. — 2006; 19 (Suppl. 9): 546–552.
4. Pettifor J.M. What's new in hypophosphataemic rickets? // Eur. J. Pediatr. — 2008; 167 (5): 493–499.
5. Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis // N. Engl. J. Med. — 2002; 1347: 111–121.
6. Levtchenko E.N., van Dael C.M., de Graaf-Hess A.C. et al. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal

- cystine accumulation in cystinosis // Pediatr. Nephrol. — 2006; 21: 110–113.
7. Hebert S.C. Bartter syndrom // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2003; 12 (5): 527–532.
8. Kleit R., Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies // Nephron. Physiol. — 2006; 104 (2): 73–80.
9. Kramer 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.
10. Vaisbich M.N., Fujimura M.D., Koch V.H. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment // Pediatr. Nephrol. — 2004; 19 (8): 858–863.