

## Первичные тубулопатии

И.М. Османов<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>2</sup>, О.Б. Кольбе<sup>3</sup>, Э.Б. Мумладзе<sup>2</sup>, Г.Б. Бекмурзаева<sup>1</sup>, Е.В. Тамбиева<sup>1</sup><sup>1</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва;<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава Российской Федерации;<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

## Primary tubulopathies

I.M. Osmanov<sup>1</sup>, I.N. Zakharova<sup>2</sup>, O.B. Kolbe<sup>3</sup>, E.B. Mumladze<sup>2</sup>, G.B. Bekmurzaeva<sup>1</sup>, E.V. Tambieva<sup>1</sup><sup>1</sup>Z.A. Bashlyeva Children City Clinical Hospital, Moscow;<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation;<sup>3</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Тубулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов. Представлены клинические наблюдения разных вариантов первичных тубулопатий у детей: несахарный почечный диабет (идентифицирована гемизиготная мутация в гене *AVPR2*), дистальный ренальный тубулярный ацидоз (идентифицирована мутация гена *SLC4A1*) и почечная глюкозурия. Описана динамика клинических симптомов, этапы диагностического поиска и дифференциальной диагностики. Проанализированы трудности при подборе терапии в каждом случае, обсуждена тактика дальнейшего наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, тубулопатии, несахарный почечный диабет, дистальный ренальный тубулярный ацидоз, почечная глюкозурия, ген *AVPR2*, ген *SLC4A1*, ген *SLC5A2*, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 81–89. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-81-89

The tubulopathies are a group of the diseases varied in the origin, which manifest with the disorder of tubular transport of the organic matters, water or electrolytes. The article presents the clinical observations of different variants of the primary tubulopathies in the children: the nephrogenic diabetes insipidus (the hemizygous mutation is identified in gene *AVPR2*), distal renal tubular acidosis (*SLC4A1* gene mutation is identified) and renal glycosuria. The dynamics of the clinical signs, phases of the diagnostic search and differential diagnostics have been described. The difficulties in the therapy selection were analyzed for each case; the tactics of the further follow-up was discussed.

**Key words:** children, tubulopathies, nephrogenic diabetes insipidus, distal renal tubular acidosis, renal glycosuria, gene *AVPR2*, gene *SLC4A1*, gene *SLC5A2*, diagnostics, treatment.

**For citation:** Osmanov I.M., Zakharova I.N., Kolbe O.B., Mumladze E.B., Bekmurzaeva G.B., Tambieva E.V. Primary tubulopathies. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 81–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-81-89

**Т**убулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов [1]. Все тубулопатии разделяют на две основные группы: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные).

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Османов Исмаил Магомедтагирович – д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, гл. внештатный нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы Бекмурзаева Гульфижат Баудиновна – врач отделения нефрологии ДКБ им. З.А. Башляевой

Тамбиева Екатерина Валерьевна – к.м.н., зав. отделением нефрологии ДКБ им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

Мумладзе Этьери Борисовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

125993 Москва, ул. Баррикадная д.2/1, стр.1

Кольбе Ольга Борисовна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова д.1

При первичных тубулопатиях нарушение транспорта веществ по почечным канальцам связано с врожденным дефектом ферментных систем и/или неполноценностью (дисплазией) мембран клеток. Тубулопатии классифицируют в зависимости от локализации транспортного дефекта определенного отдела нефрона [2].

**Проксимальные тубулопатии**

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)  
Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Синдром Фанкони (Де Тони–Дебре)

Ренальная глюкозурия

Болезнь Дента

**Петлевые тубулопатии**

Синдром Барттера

**Дистальные тубулопатии**

Синдром Гительмана

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Псевдогипоальдостеронизм

Нефрогенный несахарный диабет

Синдром Лидлла.

В зависимости от характера и степени выраженности нарушений канальцевого транспорта клинические признаки тубулопатий могут манифестировать как в первые недели жизни, так и в более позднем возрасте. Несмотря на разнообразие тубулопатий, клинически они проявляются различным сочетанием таких симптомов, как: артериальная гипертензия/гипотензия, полиурия, полидипсия, рахитоподобные изменения, задержка физического развития, а также метаболическими нарушениями в виде ацидоза/алкалоза, патологией натрий-калийного и кальций-фосфорного гомеостаза [3]. Некоторые виды тубулопатий протекают достаточно благоприятно, без выраженных нарушений гомеостаза и не требуют специфической терапии (например, ренальная глюкозурия) [4]. Однако при большинстве первичных тубулопатий уже в грудном возрасте у детей отмечаются возбудимость, рвота, необъяснимые подъемы температуры тела, обусловленные водно-электролитными расстройствами. Эти симптомы зачастую трактуются участковыми педиатрами как проявления других заболеваний. До момента постановки диагноза и начала лечения возможны повторные приступы дегидратации с гипернатриемией, приводящие к судорогам и задержке психического развития.

Многие тубулопатии сопровождаются нефрокальцинозом, рецидивирующей мочекаменной болезнью, прогрессирующее течение которых приводит к потере почечных функций. Нередко первичная канальцевая дисфункция осложняется инфекцией мочевой системы и дети получают длительные курсы антибактериальной терапии без стойкого эффекта. Выраженная полиурия (при нефрогенном несахарном диабете) может вызывать расширение мочевых путей (за счет чрезмерного объема мочи) и развитие почечной недостаточности. Поэтому очень важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев, для предотвращения тяжелых осложнений и обеспечения нормального физического и нервно-психического развития ребенка.

### Клинический пример 1

Мальчик О., 7 лет. Наблюдается в отделении нефрологии ДГКБ им З.А. Башляевой с трех лет.

Наследственность не отягощена. Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, первых своевременных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3630 г, длина 52 см, закричал сразу. Ранний анамнез без особенностей. На грудном вскармливании находился до года, прикорм введен с 6 мес жизни в виде овощного пюре, далее каши, фруктовое пюре, мясо. Из инфекций перенес ОРВИ. Аллергоанамнез не отягощен. Прививки проведены по возрасту. Наблюдался у невролога с задержкой речевого развития с 3 до 5 лет, у офтальмолога —

по настоящее время с диагнозом: диспластичный синдром, сходящееся косоглазие.

На первом году жизни отмечалось частое повышение температуры без явных причин. В анализах мочи и крови воспалительных изменений не было. В разовых анализах относительная плотность мочи составляла: в 6 мес жизни — 1015, в 1 год — 1007, в 3 года — 1000—1002. На втором году жизни обратили внимание на повышенную жажду и частые мочеиспускания у ребенка, нарастающие в динамике, что послужило поводом для первой госпитализации в возрасте 3 лет (2013 г.). При осмотре в отделении: рост 94 см, масса 13,3 кг. Симптомы обезвоживания нет. По органам без особенностей. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст. Стул оформленный. Частота мочеиспусканий 10—15 раз в сутки. Диурез 2—2,5 л, объем выпитой жидкости 3—3,5 л/сут. В клиническом и биохимическом анализах крови нарушений не выявлено; уровень глюкозы, калия, натрия, хлора, фосфора, магния, кальция в пределах нормы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Шварцу — 90 мл/мин. Кислотно-основное состояние (КОС) без патологии. В общем анализе мочи: реакция 5,5 — 6,5, белка и глюкозы нет, осадок нормальный. Биохимический анализ мочи без отклонений. В анализе мочи по Зимницкому относительная плотность 1000—1002. Проведена проба с сухоедением и с антидиуретическим гормоном (минирином); результат отрицательный — нет повышения относительной плотности мочи и уменьшения полиурии. Консультирован офтальмологом, заключение: косоглазие паралитическое OS сходящееся. Консультирован эндокринологом: данных о наличии эндокринологической патологии нет. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и мочевого пузыря структурных нарушений не выявлено, расширения собирательных систем и остаточной мочи нет.

Выполнено молекулярно-генетическое обследование методом прямого секвенирования с анализом экзонов 1—3 и примыкающих участков интронов гена *AVPR2*, а также экзонов 1—4 и примыкающих участков интронов гена *AQP2*. В гене *AVPR2* выявлена гомозиготная мутация с.331\_332delCT, р.V111fsX191. В гене *AQP2* мутаций не обнаружено. Учитывая результаты проведенных исследований, был поставлен **диагноз: нефрогенный несахарный диабет, X-сцепленный рецессивный. Хроническая болезнь почек, 1 стадия.**

Рекомендована диета с ограничением соли, адекватная регидратация (не ограничивать прием жидкости по количеству и времени, давать воду каждые 1—2 ч и не менее 2—3 раз ночью). Начата терапия гипотиазидом в дозе 1 мг/кг в сутки с последующим повышением до 2 мг/кг в сутки.

При контрольном обследовании в возрасте 5 лет (2015 г.) отставания в физическом развитии нет: масса 19 кг, рост 112 см. Получает гипотиазид в дозе 50 мг/сут. Жалобы на полиурию, жажду. Кожные

покровы бледно-розовые. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание безболезненное, диурез 2,9–3,3 л, количество выпитой жидкости за сутки 3,5–4 л. Стул оформленный, регулярный.

В биохимическом анализе крови, мочи, КОС метаболических и электролитных нарушений не выявлено. Клинические анализы крови и мочи без патологии. При УЗИ почек расширения собирательных систем и мочеточников нет, остаточная моча 14 мл (при наполнении мочевого пузыря до 195 мл), повышение индексов сосудистого сопротивления на всех уровнях почечных артерий обеих почек до 0,72–0,73. СКФ по Шварцу 80 мл/мин. Относительная плотность мочи 1000–1004. Учитывая сохраняющуюся полиурию, ухудшение почечных функций по данным УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и клиренса, помимо гипотиазида к терапии был подключен индометацин в дозе 1 мг/кг в сутки (с последующим увеличением дозы до 2 мг/кг) в два приема.

В течение 1,5 лет получал рекомендованную терапию с положительным эффектом: полиурия не превышала 3 л в сутки, плотность мочи повысилась до 1004–1008. Была сделана попытка отменить индометацин и заменить гипотиазид на комбинированный препарат мочуретик (гипотиазид + амилорид). На фоне приема мочуретика состояние пациента ухудшилось: выросла полиурия (до 5–6 л), жажда, появилась вялость, гипотония. Препарат был отменен и назначена прежняя схема лечения: гипосолевая диета, гипотиазид 25 мг 2 раза в день, индометацин 25 мг 2 раза, маалокс по 10 мл 2 раза в день. Рекомендован контроль КОС, креатинина, электролитов крови один раз в 3 мес, УЗИ почек один раз в 6 мес, учитывая длительность получения индометацина – проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Последний осмотр в марте 2017 г. Состояние ребенка стабильное. На сегодняшний день ребенок наблюдается с клиническим диагнозом: **нефрогенный несахарный диабет; X-сцепленный рецессивный; хроническая болезнь почек 2-я стадия; косоглазие паралитическое OS сходящееся.**

## Клинический пример 2

Мальчик Е., 2 мес жизни (06.10.2013 г. рождения), находился в ДГКБ им. З.А. Башляевой с 07.12.13 г. по 24.01.14 г.

Родословная отягощена: у матери – хронический пиелонефрит, микролитиаз. Из анамнеза: ребенок от 4-й беременности (1, 2-я – медицинский аборт, 3-я – замершая беременность на 7–8-й неделе), протекавшей с анемией на всем протяжении, с угрозой

прерывания в I триместре, с нефроптозом, хроническим пиелонефритом, микролитиазом в III триместре. В связи с чем женщина принимала дюфастон, утрожестан, гинепрал, верапамил, препараты железа, магне В<sub>6</sub>, канефрон. Роды первые, в срок на 38-й неделе, самостоятельные. Масса при рождении 3639 г, длина 51 см, ребенок закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 б. Грудное вскармливание до 2 нед жизни, затем кормление смесью Нутрилон комфорт. С рождения плохо ел, прибавка в массе за первый месяц жизни 100 г. В возрасте 1 мес в общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия до 80 в поле зрения, по данным УЗИ почек – пиелоектазия справа, ювенильная дольчатость с обеих сторон, гиперэхогенные пирамиды. Госпитализирован в Морозовскую детскую городскую больницу (с 13.11.13 г. по 04.12.13 г.), где наблюдался с диагнозом: инфекция мочевой системы; аномалия органов мочевой системы; двусторонняя пиелоектазия; синдром гиперэхогенных пирамид; гипоксически-ишемическое поражение ЦНС; синдром вегетативной дисфункции; недостаточность питания 2-й степени.

При анализе выписки из истории болезни: не лихорадил, в анализе крови отмечался лейкоцитоз  $17,6–23,4 \cdot 10^9/\text{л}$  (при выписке из стационара лейкоциты  $13,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз  $504–757 \cdot 10^9/\text{л}$ , анемия (гемоглобин 109 г/л). В биохимическом анализе крови калий 3,9–3,3 ммоль/л (норма 4,0–5,5 ммоль/л); кальций общий 2,79 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л); ионизированный – 1,48 ммоль/л (норма 0,9–1,15 ммоль/л). В анализе мочи: pH 6,5–7,0, лейкоциты 50–80 (при выписке 10–15) в поле зрения, эритроциты 5–6. В посеве мочи рост *E.coli*  $10^6/\text{мл}$ , в повторном анализе – роста нет. Исследование КОС не проводилось. Получил инфузионную (5% глюкозой и физиологическим раствором) №10, энерготропную (элькар), антибактериальную терапию цефтриаксоном, затем фурагином (на амикацин отмечались рвота и затрудненное дыхание). В связи с гипотрофией осуществлена коррекция питания (введена специализированная смесь Инфантрини 100–200 мл в сутки). Выписан в удовлетворительном состоянии. Со слов матери ребенок после выписки из стационара (с 04.12.13 г.) стал вялым, сонливым, плохо сосал, 7.12 после каждого кормления отмечалась рвота, повысилась температура, появился сухой кашель. Машиной скорой медицинской помощи госпитализирован в ДГКБ им. З.А. Башляевой с диагнозом: ОРВИ? Кишечная инфекция неустановленной этиологии? Инфекция мочевой системы.

При поступлении: масса 3580 г, температура  $38,7^\circ\text{C}$ , в сознании, вялый. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком, сухие, эластичность снижена. Подкожная жировая клетчатка выражена слабо, тургор тканей и мышечный тонус снижены. Отеков нет. Большой родничок 1x2 см, немного запавший. Кашель сухой, необильные слизистые вы-

деления из носовых ходов. Частота дыхания 40 в минуту, одышка. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипы проводные. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ЧСС 129 в минуту, артериальное давление 88/41 мм рт.ст. Живот мягкий, слегка вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. Почки пальпируются с двух сторон. Моча по уретральному катетеру – мутная. В анализе крови: гемоглобин 102 г/л, лейкоциты  $18,1 \cdot 10^9 / л$ , нейтрофилы 60%, тромбоциты  $640 \cdot 10^9 / л$ . КОС: рН 7,28; ВЕ –13,8; калий 1,9 ммоль/л (норма 3,8–5,5 ммоль/л); хлор 117 ммоль/л (норма 90–110 ммоль/л); кальций ионизированный – 1,88 ммоль/л (норма 1,13–1,32 ммоль/л).

По результатам осмотра состояние оценено как очень тяжелое за счет водно-электролитных, метаболических нарушений и интоксикации у ребенка с ОРВИ, пиелонефритом на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. С 7.12 по 16.12 мальчик находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### Результаты обследования

Рентгенография грудной клетки от 07.12: инфильтративных теней нет. Корни малоструктурны. Сердце в норме. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие. УЗИ брюшной полости и почек от 8.12: умеренная гепатомегалия. Увеличение размеров почек (правая – 57 x 32 x 30 мм, левая – 65 x 31 x 19 мм). Синдром гиперэхогенных пирамидок почек. Диффузные изменения стенок чашечно-лоханочной системы. Двусторонняя пиелоэктазия (9–10 мм).

В посевах мочи рост *Enterococcus faecium*  $1 \cdot 10^5$  мл, посев крови стерильный. В анализах мочи рН 7,0–7,5, белок 0,2 г/л, лейкоциты 30–33 в поле зрения. УЗИ привратника: данных о наличии пилоростеноза нет. В связи со снижением уровня гемоглобина до 69 г/л на 3-й день госпитализации дважды переливалась эритроцитная масса. Показатели коагулограммы в пределах нормы. Явных кровотечений, очаговой неврологической симптоматики не отмечалось, при нейросонографии выявлены очаговые изменения в перивентрикулярных отделах слева (ишемия? кровоизлияния?) на фоне общедиффузных гипоксически-ишемических нарушений, затруднение венозного оттока по стенке внутренних мозговых вен. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга – кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков, объемных внутричерепных кровоизлияний нет. Консультирован нейрохирургом: оперативное вмешательство не показано.

Ребенок кормился через зонд смесью Нутрилон комфорт и частично был на парентеральном питании (смофлипид 20%, аминовен 15%) с постепенным переводом на полное энтеральное питание по 80 мл 7–8 раз к 9-му дню госпитализации. Получал: инфузионную терапию – глюкоза 5%, КС1 4% до 4 ммоль/кг в сутки,  $MgSO_4$  25% 0,5 мл/сут, сода 4% по показаниям (при рН < 7,25); антибактериальную терапию (максипим по 110 мг 3 раза в день с 07.12.13 г. по 12.12.13 г., Меронем 70 мг 3 раза в день с 13.12.13 г. по 23.12.13 г., зивокс 40 мг 3 раза в день с 12.12.13 г. по 27.12.13 г.); Дифлюкан 40 мг один раз в день, виферон, муколитики, увлажненный кислород. На фоне лечения была достигнута положительная динамика: перестал лихорадить к 5-му дню госпитализации, была купирова-



Рисунок. Ультрасонография почек. Синдром гиперэхогенных «белых пирамид» – нефрокальциноз мозгового слоя почек.

Figure. Image. Kidney ultrasonography. Hyperechoic "white" pyramid syndrome – brain layer of a kidney's nephrocalcinosis.

на рвота и срыгивания, полиурия уменьшилась с 10 до 5,5 мл/кг/ч. В массе прибавил 260 г. Сохранялся гиперхлоремический компенсированный метаболический ацидоз и стойкая гиперкальциемия (при отсутствии гиперкальциурии). Гипокалиемия корректировалась на фоне постоянной инфузионной терапии.

При повторном УЗИ почек (см. рисунок): синдром «белых» пирамид (нефрокальциноз мозгового слоя почек), двусторонняя пиелоэктазия (7–8 мм). В связи с выраженной и стойкой гиперкальциемией (максимально — 3,42 ммоль/л) определялся уровень метаболитов витамина D (норма), паратгормона (<3 пг/мл при норме 11–67 пг/мл), уровень фосфора в крови и моче не исследован по техническим причинам. УЗИ щитовидной железы патологии не выявило. Учитывая характер и стойкость метаболических и электролитных нарушений, проявления нефрокальциноза по данным УЗИ, было сделано заключение о течении пиелонефрита на фоне врожденной тубулопатии. С 16.12 (9-й день госпитализации) ребенок переведен для дальнейшего обследования и лечения в отделение нефрологии, где продолжалась инфузионная (с коррекцией метаболических и электролитных нарушений), антибактериальная, противовирусная терапия, подключены пробиотики (бифидум беби) и димефосфон. Консультирован окулистом, эндокринологом, отоларингологом — патологии не выявлено.

Проведено УЗИ сердца: открытый артериальный проток (2,7 мм) со сбросом крови слева направо. Открытое овальное окно (1,8 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах возрастной нормы. Выпот в полости перикарда в небольшом количестве (за переднебоковыми стенками 3,6 мм, в области верхушки 4 мм). Сеть Хиари в полости правого желудочка. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы.

С 20.12. (13-й день госпитализации) состояние мальчика вновь стало постепенно ухудшаться: нарастала вялость, быстро истощался, однократно отмечалась рвота, затем срыгивания, периодически беспокоился. Проведена смена питания — смесь Хипп ГА по 60–65 мл 8 раз. 22.12 повысилась температура до 38,1°C, с 24.12 стул стал разжиженным с непереваженными комочками. По данным КОС — вновь декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,25,  $\text{HCO}_3^-$  11,1 ммоль/л, ВЕ–12,5), хлор 118 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л. В анализе крови воспалительных изменений нет, в анализе мочи сохранялась лейкоцитурия до 30 в поле зрения. При копрологическом исследовании выявлена стеаторея 1-го и 2-го типов (+++), увеличено содержание углеводов (0,75%). При исследовании кала на условнопатогенную флору выделены *Escherichia coli*  $1 \cdot 10^9$ , *Klebsiella pneumoniae*  $1 \cdot 10^9$ , *Enterococcus sp*  $1 \cdot 10^8$ , *Citrobacter freundii*  $1 \cdot 10^8$ . Проведена коррекция питания: чередовали смесь Хипп ГА с безлактозной смесью Semilak izomil (1:1), а с 27.12

ребенок вновь переведен на частичное парентеральное питание (до 60% от суточного объема), с 30.12 энтерально стал получать смесь Нутрилон пепти гастро (в связи с массивной стеатореей) в сочетании с частичным парентеральным питанием. Были отменены антибиотики и противогрибковый препарат. Назначены панкреатические ферменты 2000 мг/кг (креон). С антибактериальной целью — фурагин 7 мг/кг в сутки. Продолжалась инфузионная терапия с коррекцией ацидоза, гипокалиемии, подключена кокарбоксилаза.

Несмотря на проводимую терапию, ребенок продолжал терять в массе, срыгивал, не удавалось добиться коррекции ацидоза более чем на 24–48 ч, в связи с чем вновь был переведен в ОРИТ, где находился с 30.12 до 10.01. При контрольных исследованиях: рентгенография грудной клетки — инфильтративных и очаговых теней нет; УЗИ брюшной полости — печень, селезенка, поджелудочная железа не изменены, УЗИ почек — эхопризнаки нефрокальциноза, при ЦДК обеднение кровотока с обеих сторон, расширения собирательных систем нет. УЗИ сердца — положительная динамика: открытый артериальный проток (1,3 мм) со сбросом крови слева направо. Открытое овальное окно (1,6 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах возрастной нормы. Поперечные трабекулы в полости левого желудочка. Сеть Хиари в полости правого предсердия. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы. Выпот в полости перикарда не определяется.

На фоне лечения прекратились срыгивания, стал прибавлять в массе, улучшился характер стула, был переведен на полное энтеральное питание. С 4.01.14 лихорадка до 39°C, стал беспокойным, отмечалась выраженная мраморность кожных покровов. В области установки подключичного катетера слева отмечалась гиперемия кожи и отечность. Катетер удален, установлен центральный венозный катетер (ЦВК) справа. В анализе крови воспалительные изменения в виде лейкоцитоза ( $29,1 \cdot 10^9$ /л) нейтрофильного характера (78%) со сдвигом влево (палочкоядерные нейтрофилы 15%). Уровень прокальцитонина 52,8 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл). В анализе мочи: рН 8,0, белок 0,4 г/л, лейкоциты 10–12. В посевах крови из удаленного катетера — рост *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*. Начата антибиотикотерапия: левофлоксацин по 50 мг 4 раза в день и ванкомицин по 50 мг 4 раза в день, иммуноглобулин №3. В связи с купированием воспалительного процесса с 10.01.14 ребенок вновь переведен в отделение нефрологии.

С этого периода ребенок находился на энтеральном питании, не срыгивал, прибавлял в массе, стал активнее. Купированы воспалительные изменения в анализе крови, посевах крови и мочи от 15.01.14 — стерильны, в крови повышены активность щелочной фосфатазы (в 2 раза) и уровень хлора (119 ммоль/л при норме 90–110 ммоль/л); остальные показатели

(общий белок, трансаминазы, лактатдегидрогеназа, билирубин, холестерин, глюкоза, мочеви́на, креатинин, железо, натрий) в пределах нормы. Содержание калия и кальция нормализовалось на фоне постоянной корректирующей терапии. Сохранялся метаболический ацидоз (рН 7,25–7,37; АВЕ – 4,9–13,8), что периодически требовало инфузий 4% соды. В анализах мочи рН 7,0–8,0, лейкоцитурия не более 10–20 в поле зрения.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных у двухмесячного ребенка с отягощенной наследственностью по мочекаменной болезни, от патологически протекавшей беременности, с тяжелым нарушением нутритивного статуса, страдающего пиелонефритом с месячного возраста, выявлен выраженный стойкий гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипокалиемия, гиперкальциемия; постоянно щелочная реакция мочи, в том числе при декомпенсации ацидоза (рН <7,25,  $\text{HCO}_3^-$  11 ммоль/л); отсутствие глюкозурии, аминоацидурии (обследован на 32 аминокислоты), выраженный нефрокальциноз по данным УЗИ, был поставлен клинический диагноз: **дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I типа). Вторичный пиелонефрит на фоне тубулопатии, рецидивирующее течение. Гипоксическо-ишемическое поражение головного мозга. Недостаточность питания 2-й степени. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно.** Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование.

С целью стабильной коррекции ацидоза и электролитных нарушений с 20.01.14. ребенку был назначен препарат калинор – смесь цитрата и карбоната калия и лимонной кислоты (1,56/2,5 г) по 1 таблетке в 50–100 мл воды дробно в течение суток. На фоне лечения калинором достигнута стойкая нормализация КОС: рН 7,35–7,42,  $\text{HCO}_3^-$ –22,2 ммоль/л, НВЕ –2,  $\text{K}^+$  – 4,5 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  – 1,25 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  – 108 ммоль/л. С 22.01.14. прекращена инфузионная терапия, подключичный катетер удален. Состояние ребенка стабильное. Кормление: по 110–120 мл 6–7 раз в сутки Нутрилон пепти гастро, смесь переносит хорошо. Масса 4742 г (+1162 г за 48 дней), длина 60 см, окружность головы 37 см, окружность груди 34 см. В связи с желанием матери провести дальнейшее лечение за рубежом 24.01.14 г. ребенок в возрасте 3,5 мес был выписан с рекомендациями продолжить прием калинора (под контролем ЧСС и КОС), элькара, 2% ксидифона, фурамага, бифиформа беби.

При обследовании в Германии был подтвержден диагноз первичного аутосомно-доминантного дистального ренального тубулярного ацидоза (I-го типа). При молекулярно-генетическом обследовании выявлена мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21–22), обуславливающая нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного транспортера базолатеральной мембраны кортикальных собирательных

трубочек (anion exchanger 1). Рекомендовано продолжить назначенную терапию.

### Клинический пример 3

Мальчик С., возраст 4 мес жизни (дата рождения 20.10.2016 г.), находился в нефрологическом отделении ДГКБ им. З.А. Башляевой с 19.03.2017 г. по 22.03.2017 г.

Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. Старший ребенок здоров. Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, протекавшей с глюкозурией в III триместре, вторых самостоятельных родов на 39-й неделе гестации. Масса при рождении 3400 г, длина 53 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании. Периодически наблюдается разжиженный стул, с комочками зелени, частотой 5–7 раз в сутки. Перед госпитализацией проводилось исследование кала и обнаружено повышенное содержание углеводов. Участковым педиатром рекомендована ферментотерапия (лактаза беби), лечение не начато. Инфекционными заболеваниями не болел. Темпы нервно-психического и физического развития соответствовали возрасту. Получает витамин  $\text{D}_3$  (вигантол) с 1 мес жизни по 1 капле, с 2 мес жизни в связи с диагностированием рахита – по 6 капель (4000 МЕ) ежедневно.

В возрасте 3 мес впервые сделан анализ мочи, выявлена глюкозурия 55 ммоль/л, сохраняющаяся при повторных исследованиях (28–55 ммоль/л). В крови уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в норме. По данным УЗИ почек патологии не выявлено. В массе не теряет, прибавка достаточная. Госпитализирован для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При осмотре в отделении: ребенок активный, гулит, улыбается, сосет активно. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Масса 7,4 кг, длина 66 см. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Незначительная мышечная дистония (преобладает тонус мышц справа). Голова неправильной формы (скошенность затылка справа), кости черепа плотные, большой родничок 1,5 x 1 см. Деформаций конечностей, грудной клетки, «рахитических четок» нет. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Число дыханий 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 128 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул кашицеобразный, желтого цвета. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы правильно. Проявлений полиурии и полидипсии нет.

При обследовании: в анализе крови без патологии. В биохимическом анализе крови повышение активности аспаратаминовой трансаминазы до 63 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), уровня холестерина до 6,4 ммоль/л (норма 3,5–6,2 ммоль/л), общего кальция до 2,66 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л). Осталь-

ные показатели, в том числе глюкоза (5,4 ммоль/л), в пределах нормы, за исключением ионизированного кальция — незначительное повышение (1,30–1,32 ммоль/л при норме 1,1–1,3 ммоль/л). Гликемический профиль без патологии. Показатели КОС (в течение 3 дней) в пределах нормы. Уровень паратгормона в пределах нормы. В анализе мочи: рН 6,0, удельный вес 1010, белка нет, глюкоза 30 ммоль/л, лейкоциты 1–2, эритроциты измененные 0–1. В биохимическом анализе мочи кальциурии не выявлено. Анализ мочи на  $\beta_2$ -микроглобулин нормальный. При УЗИ брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря (крючкообразная форма, перегиб в теле с формированием неполной циркулярной перегородки); метеоризм; печень, селезенка, поджелудочная железа не изменены. При УЗИ почек с ЦДК патологии не обнаружено. Консультирован офтальмологом: очаговых изменений, кровоизлияний на глазном дне нет. Консультирован эндокринологом: данных о нарушении углеводного обмена нет.

На основании клинико-anamnestических данных и результатов проведенного обследования был поставлен **диагноз: изолированная почечная глюкозурия; деформация желчного пузыря; транзиторная лактазная недостаточность.**

Ребенок выписан под наблюдение педиатра и нефролога по месту жительства с рекомендациями: провести коррекцию питания (при сохранении изменений стула давать ребенку в каждое кормление лактазу), при гипогалактии (в отделении при контрольном взвешивании за сутки высосал 600 мл, после кормлений молока не оставалось) — докармливать смесью с пониженным содержанием лактозы); уменьшить дозу витамина D<sub>3</sub> до 2 капель (1000 МЕ) и заменить на водную форму (аквадетрим); провести исследование уровня метаболитов витамина D в крови с последующей коррекцией его дозы; хофитол по 2,5 мл 3 раза в день 1 мес; контроль анализов мочи 1 раз в месяц, биохимический анализ крови 1 раз в 3 мес; консультация генетика.

## Обсуждение

Первый клинический пример демонстрирует редкое наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции за счет мутации гена *AVPR2*, кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину [5]. Частота мутаций у лиц мужского пола составляет 4 на 1 000 000 населения. У нашего пациента заболевание манифестировало на первом году жизни, что проявлялось эпизодами дегидратации с повышением температуры, а полиурия и полидипсия могли маскироваться физиологической полиурией/поллакиурией и полидипсией грудного возраста. Наличие жалоб родителей на повышенную жажду, учащенные мочеиспускания и большое количество выделяемой

мочи с низкой относительной плотностью со второго года жизни ребенка должны были послужить поводом для более раннего обследования.

Адекватное восполнение жидкости и прием диуретика в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом позволяет контролировать степень полиурии, избегая дегидратации, расширения мочевых путей и обеспечивая полноценное развитие ребенка. Действие гидрохлортиазида у таких пациентов обусловлено повышением экскреции натрия с мочой, что ведет к снижению внутрисосудистого объема. Это повышает реабсорбцию натрия и воды в проксимальном канальце, снижает водную нагрузку на чувствительные к антидиуретическому гормону части собирательных трубочек (т.е. уменьшается полиурия). Следует следить за развитием гипокалиемии. Иногда в сочетании с гидрохлортиазидом может быть использован амилорид с калийсберегающей целью. Однако нашему пациенту такая комбинация не подошла. Применение индометацина основано на его ингибирующем действии на синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона. Тем самым препарат повышает концентрационную способность почек. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов следует помнить о возможности гастроинтестинальных побочных эффектов, в связи с чем длительность терапии обычно не превышает двух лет.

Второй клинический пример демонстрирует раннюю манифестацию врожденной тубулопатии, обусловленной нарушением экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Первые, неспецифические симптомы в виде вялого сосания, недостаточной прибавки в массе, срыгивания не расценивались как проявления возможных метаболических и электролитных нарушений. Остались без внимания гипокалиемия и гиперкальциемия, выявленные при госпитализации по поводу инфекции мочевой системы в возрасте 1 мес жизни. Изменения почек, по данным УЗИ, в виде гиперэхогенности пирамид, пиелэктазии трактовались, по-видимому, как проявления воспалительного процесса на фоне аномалии мочевого выделительной системы.

Стойкий гиперхлоремический ацидоз, сопровождающийся выраженной гипокалиемией, позволил сделать заключение о его почечном генезе. Однако, несмотря на раннюю диагностику тубулопатии в нашем стационаре, отмечались значительные трудности в достижении нормализации метаболических и электролитных отклонений. Это объяснялось усугублением имеющихся расстройств, присоединением ОРВИ, наличием патологии ЦНС и сердечно-сосудистой системы, необходимостью длительной и массивной антибактериальной терапии по поводу пиелонефрита и катетерассоциированной инфекции, развитием вторичных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Потребовались определенные

усилия по подбору питания ребенку для коррекции нутритивного статуса.

Для идентификации дистального почечного тубулярного ацидоза проводился дифференциальный диагноз с синдромом Фанкони (отсутствовали глюкозурия и аминоацидурия), с проксимальным ренальным тубулярным ацидозом (отсутствовало подкисление мочи —  $\text{pH} < 5,5$  на фоне тяжелого метаболического ацидоза со снижением уровня  $\text{HCO}_3^-$  менее 15 ммоль/л; наличие нефрокальциноза). Клинически не всегда возможно определить первичный или вторичный ренальный тубулярный ацидоз имеет место. Изолированный дистальный ренальный тубулярный ацидоз встречается крайне редко. Он может быть спорадическим, наследственным (иногда сочетается с тугоухостью) или развиваться вторично на фоне заболеваний, которые сопровождаются нефрокальцинозом. В нашем случае у ребенка были исключены гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, первичная гипероксалурия, не было поражения других органов, ребенок не получал нефротоксичных препаратов. Для медулярной кистозной болезни и губчатой почки (при отсутствии визуализации кист при УЗИ) не характерна столь ранняя манифестация и высокая степень метаболических и электролитных расстройств. Выраженная гиперкальциемия при нормальной экскреции кальция с мочой объяснена нами как следствие вымывания кальция из кости на фоне длительного метаболического ацидоза. Окончательная верификация диагноза первичного дистального ренального тубулярного ацидоза возможна после проведения молекулярно-генетического исследования, что и было сделано у данного ребенка [6].

Цель терапии — восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Обычно проводится коррекция ацидоза бикарбонатом натрия и/или цитратной смесью. Хорошие результаты, как и в нашем случае, достигаются на фоне приема калинора, но, к сожалению, препарат не поставляется в Россию.

В третьем клиническом примере представлен пациент с тубулопатией, обусловленной нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови. Распространенность заболевания варьирует от 0,6 до 6,3%, в зависимости от диагностических критериев, используемых для постановки диагноза семейной ренальной глюкозурии. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызвано мутацией гена *SLC5A2*, который кодирует переносчик глюкозы SGLT2, расположенный в начальных отделах проксимальных канальцев [7]. Лечение не требуется, риск сахарного диабета не повышен.

В конечных отделах проксимальных канальцев и тонкой кишке расположен другой переносчик — SGLT1 (котранспортер-1), кодируемый геном *SLC5A1*. Кроме глюкозы, этот котранспортер может переносить

галактозу. При мутациях гена *SLC5A1*, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, происходит нарушение всасывания глюкозы и галактозы с развитием синдрома глюкозогалактозной мальабсорбции. Заболевание проявляется водянистым поносом, реакция кала кислая, в нем содержатся сахара. Возможна глюкозурия. Для прекращения поноса требуется назначение пищевого рациона, не содержащего глюкозы и галактозы.

У нашего пациента доминировала бессимптомная глюкозурия. Резко выраженные изменения характера стула, достаточная прибавка в массе (за исключением последней недели из-за развития гипогалактии у матери) при повышенном содержании углеводов в кале свидетельствовали скорее о транзиторной лактазной недостаточности. Окончательная верификация диагноза и уточнение типа наследования нарушения всасывания глюкозы будут возможны после молекулярно-генетического исследования.

Выявленная незначительная гиперкальциемия у пациента при отсутствии кальциурии и нормальном уровне паратгормона может быть связана с приемом витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 3 мес. В связи с чем требуется корректировка дозы витамина D под контролем уровня его метаболитов и содержания кальция в крови и моче для предотвращения развития нефрокальциноза. При сохранении симптомов холестаза (повышение активности трансаминаз, уровня холестерина) у ребенка с аномалией желчного пузыря может потребоваться в дальнейшем назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

### Заключение

Диагностика первичных тубулопатий сложна из-за редкой встречаемости этих заболеваний, гетерогенности клинических проявлений, сходства симптомов с другими болезнями, не связанными с первичным дефектом канальцевых функций, и требует достаточного знания почечной патофизиологии и общего медицинского кругозора. Многие из таких больных, особенно в самом раннем периоде жизни, могут находиться в тяжелом состоянии. Поэтому важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев. Только детальное патофизиологическое обследование и идентификация различных канальцевых генетических дефектов позволяют окончательно верифицировать нозологическую форму тубулопатии. К сожалению, в современных условиях не всегда доступны методы молекулярно-генетической идентификации болезней, возникающих вследствие мутаций в генах, кодирующих различные котранспортеры в почечных канальцах. Поэтому каждое наблюдение ребенка с ренальными тубулярными расстройствами позволяет расширить клиническое представление об этих болезнях.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баум М. Тубулопатии. Детская нефрология. Под ред. Н. Сигела. М: Практика 2006; 226–242. [Baum M. Tubulopathies. Children's nephrology. N. Sigel (ed.). Moscow: Praktika 2006; 226–242. (in Russ)]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. Под ред. А.А. Баранова. М 2015; 32. [Federal clinical recommendations about health care of children with tubulopathies. A.A. Baranov (ed.). Moscow 2015; 32. (in Russ)]
3. Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М: Литтерра 2010; 400. [Children's nephrology. Practical guidance. Je. Lojman, A.N. Cygin, A.A. Sarkisjan (eds). Moscow: Litterra, 2010; 400. (in Russ)]
4. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. *Diabetes Metab* 2014; 6(Suppl. 1): 12–16. DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72690-4
5. Wesche D., Deen P.M., Knoers N.V. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12): 2183–2204. DOI: 10.1007/s00467-012-2118-8
6. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3691–3704. DOI: 10.1093/ndt/gfs442
7. Santer R., Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1): 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04010609

Поступила 16.10.17

Received on 2017.10.16

### *Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

### *Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*