

Профилактика наследственных и врожденных заболеваний почек и мочевыводящих путей

К.И. Григорьев, О.Ф. Выхристюк, А.Л. Соловьева, Е.Е. Вартапетова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

Информация об авторах

1. Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный редактор журнала «Медицинская сестра», e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru
2. Выхристюк Ольга Филипповна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета РНИМУ, академик Международной академии наук высшей школы.
3. Соловьева Анна Львовна, к.м.н., старший лаборант кафедры пропедевтики детских болезней, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
4. Вартапетова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Резюме

Интерес к проблеме наследственных и врожденных заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей находится под постоянным вниманием специалистов, что связано с повышением возможности диагностики и ростом хронических болезней почек, серьезную основу которых они составляют. Представлен обзор современной отечественной и зарубежной периодической печати о наследственных и врожденных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, в большинстве случаев скрытом характере их течения. Рассматриваются различные нозологические формы заболеваний. Акцент делается на современных возможностях медико-генетического консультирования, первичной профилактике наследственных и врожденных заболеваний почек и мочевыводящих путей в детской практике, их своевременной диагностике.

Ключевые слова: дети, наследственные и врожденные заболевания почек и мочевыводящих путей, профилактика, сестринский контроль.

Для цитирования: Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф., Соловьева А.Л., Вартапетова Е.Е. Профилактика наследственных и врожденных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Медицинская сестра, 2021; 5 (23): 19–32, DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-05-06>.

Prevention of hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract

K.I. Grigoriev, O.F. Vykhristyuk, A.L. Solovyova, E.E. Vartapetova
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Health Ministry

Information about the author

1. Konstantin I. Grigoryev, MD, Professor of Department Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, «The Nurse» journal Editor-in-Chief, Scopus Author ID: 56848239000
2. Olga F. Vykhristyuk, MD, Childhood Diseases Department Professor, Medical Faculty, Russian National Research Medical University, Academician of the Sciences International Academy of the Higher School.
3. Anna L. Solovieva, PhD in Medical Sciences, Senior Laboratory Assistant, Propedeutics of Childhood Diseases Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
4. Ekaterina E. Vartapetova, PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Propedeutics of Childhood Diseases Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Abstract

Interest in the problem of hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract in children is under constant attention of specialists, which is associated with an increase in the possibility of diagnosis and the growth of chronic kidney diseases, a serious basis of which they constitute. A review of modern domestic and foreign periodicals about hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract, in most cases the latent nature of their course, is presented. Various nosological forms of diseases are considered. The emphasis is on the modern possibilities of medical and genetic counseling, primary prevention of hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract in pediatric practice, and their timely diagnosis.

Key words: children, hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract, prevention, nursing control.

For citation: Grigoriev K.I., Vykhristyuk O.F., Solovyova A.L., Vartapetova E.E. Prevention of hereditary and congenital diseases of the kidneys and urinary tract. The Nurse, 2021; 5 (23): 19–32, DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-05-06>.

Заболевания почек делятся на две основные группы: врожденные или наследственные и приобретенные. Врожденные и наследственные заболевания почек, включая аномалии развития, представляют серьезную угрозу здоровья детей. Наследственные и врожденные заболевания почек диагностируют у 22-35% лиц с хронической почечной патологией. В последние годы возросли возможности расшифровки наследственных заболеваний.

Неправильное формирование органов мочевой системы связано с нарушениями течения беременности женщины, то есть с самого зарождения жизни. На развитие заболеваний почек влияют различные патологические процессы и вирусные заболевания.

Поскольку почки отвечают за поддержание постоянства «внутренней среды» организма, то их повреждение, особенно на ранней стадии развития, а они начинают функционировать у плода уже на 3-4 неделе, сказывается на многочисленных функциях организма. Сразу после рождения почки - основной орган выведения конечных продуктов обмена, чужеродных и токсичных веществ, шлаков; они поддерживают водно-солевой и кислотный баланс, артериальное давление, иммунологическое состояние.

Врожденными заболеваниями мочевыделительной системы называют такие болезни почек и мочевыводящих путей, которые проявляются или определяются в период новорожденности. Если поражены почки, говорят о врожденных нефропатиях, если мочевыводящие пути - о врожденных уропатиях. Нередко врожденные пороки мочевой системы могут быть обнаружены спустя много лет после рождения.

Наследственные заболевания мочевой системы могут быть обусловлены поражением почек (наследственные гломерулопатии) либо канальцев (тубулопатии).

Классификация наследственных и врожденных нефропатий у детей (Игнатова М.С.):

1. Анатомические аномалии органов мочевой системы:

- а) анатомические аномалии почек:
 - количественные (агенезия, аплазия, добавочные почки)
 - позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация);
 - аномалии формы (подковообразная, S- и L-образные почки)
- б) аномалии мочеточников, мочевого пузыря и уретр
- в) аномалии строения и расположения почечных сосудов (включая лимфатическую систему)

г) аномалии иннервации органов мочевой системы с синдромом нейрогенного мочевого пузыря (включая миелодисплазии).

2. Гистологический дизэмбриогенез почек:

а) с кистами: поликистозная болезнь; нефронофтиз Фанкони, болезнь Сениора, финский тип врожденного нефротического синдрома; другие виды кистозной болезни

б) без кист: олиgoneфрония; сегментарная гипоплазия (болезнь Аска - Упмарка); нефропатия при гипопластической дисплазии (sui generis) с анатомической аномалией мочевой системы и (или) с интерстициальным нефритом.

3. Наследственный нефрит:

а) без тугоухости

б) с тугоухостью (синдром Альпорта).

4. Тубулопатии:

а) первичные: с преимущественным поражением проксимальных канальцев (ренальная глюкозурия - почечный диабет, фосфат - диабет, болезнь де Тони - Фанкони, цистинурия, иминоглицинурия, почечный тубулярный ацидоз 2 типа и др.); с преимущественным поражением дистальных канальцев (почечный несахарный и солевой диабет, почечный тубулярный ацидоз 1 типа)

б) вторичные: при наследственной патологии обмена веществ (галактоземия, цистиноз, подагра, ангиокератома Фабри и др.)

в) дизметаболическая нефропатия с кристаллурией при семейной нестабильности клеточных мембран (оксалатная и уратная нефропатия).

5. Нейро-, уропатии в структуре хромосомных и моногенных синдромов.

6. Эмбриональная опухоль почек (опухоль Вильмса).

С 1998 года в зарубежной нефрологической практике используют термин САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), предложенный E. Yerkes и H. Nishimura, который включает сочетанную врожденную аномалию почки и мочевых путей. Термин, однако, доминирующего признания в отечественной научной литературе не получил [Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д., 2017].

Что касается причин развития сочетанных врожденных аномалий почек и мочевых путей/САКУТ-синдрома, то ведущей является теория о моногенной природе врожденных аномалий мочевыводящих путей (ВАМП). Обнаружено более 20 генов, ответственных за развитие ВАМП. Большая часть их обнаружена у людей с семейными синдромами, в том числе HNF1B (синдром кист почек и диабета), PAX2 (почечный синдром Coloboma) и EYA1 (брахио-ото-ренальный синдром).

Возникновение ВАМП связано с нарушением нормального нефрогенеза и вызывается мутациями в генах, ответственных за этот процесс. Развитие почки делится на следующие этапы: возникновение зачатка мочеточника, переход мезенхима – эпителий (MET), морфогенез сети почки и развитие нефрона (включает в себя морфогенез проксимальных и дистальных канальцев и гломерулогенез). Понимание молекулярных механизмов контроля формирования мочеполовой системы переклонило внимание в изучении этих процессов с классических анатомических теорий на современный клеточный и генетический принцип понимания этиологии ВАМП как процесс нарушения в регуляции развития генов и сигнальных путей с аутомно-доминантным или рецессивным типом наследования. Секвенирование нового поколения позволяет проводить анализ в комбинации с секвенированием всего экзона. Определены новые гены, мутации в которых, возможно, являются причиной ВАМП (DSTYK, TRAP1, TNXB). Двойная серин/треонин и тирозин киназа (DSTYK) – активирует фосфорилирование ERK, что приводит к активации рецептора FGF. DSTYK находится рядом с FGF-рецепторами в зачатке мочеточника и близлежащей метанефротической мезенхимы. Мутации в DSTYK нарушают FGF сигнальный путь и приводят к возникновению ВАМП. Тенасцин (Tenascin XB [TNXB]) экспрессируется в уротелиальном слое пузырно-мочеточникового соустья. Мутация гена TNXB приводит к нарушению запирающего механизма в области пузырно-мочеточникового соустья и к возникновению пузырно-мочеточникового рефлюкса. Мутации в генах FRAS1, FREM2, GRIP1, FREM1 связаны с развитием изолированных аномалий мочеполовой системы и т.д.

Двусторонняя агенезия почек (синдром Поттера) – порок развития, чаще наблюдаемый у новорожденных мальчиков. Несмотря на то, что дети рождаются без почек, некоторые из них живут в течение нескольких суток, хотя порок абсолютно несовместим с жизнью.

Термин «*синдром Поттера*» относится к совокупности врожденных аномалий, присутствующих у новорожденных. Характеристики этого заболевания включают плохое развитие легких, почечную недостаточность и физические отклонения (аномалии конечностей, мочевого пузыря, гонад и др.). Это созвездие аномалий возникает в результате заболевания почек: низкий уровень выделения мочи приводит к уменьшению количества околоплодных вод, что затем приводит к врожденным проблемам. Из-за oligohydramnios изменения возникают в утробе матери. Характерен внешний вид: запавшее переносье, двусторонний

эпикант, приплюснутый или в форме клюва попугая нос, низкорасположенные и загнутые ушные раковины, старческое выражение лица. Диагностика: поиск мутаций в гене UPK3A; в экзонах 10, 11, 13, 14, 15 гена RET; поиск выявленной мутации у родственников. Помощь при этом заболевании носит поддерживающий характер, истинного лечения на самом деле нет.

Односторонняя агенезия почек. Как правило, клинически не проявляется, ибо единственная почка через несколько лет компенсаторно гипертрофируется в 2 и более раз. На стороне отсутствующей почки может отмечаться аномалия формы и расположения ушной раковины. Прогноз определяется тем, есть ли дефекты развития единственной почки, а также характером возможных сопутствующих аномалий других органов (сердца, скелета, нервной системы, половых органов и др.). Часто сочетается с другими пороками: атрезией пищевода, дефект межжелудочковой перегородки, *spina bifida* и др.

Дисплазия почки заключается в уменьшении почки в размерах с порочным развитием ее паренхимы и снижением функции. Существуют две формы врожденной дисплазии почки – рудиментарная и карликовая почка. Рудиментарная почка представляет собой орган, развитие которого остановилось на раннем этапе эмбрионального периода. Карликовая почка не только значительно уменьшена в размере (до 2-5 см), но в ее паренхиме количество клубочков резко уменьшено, а интерстициальная фиброзная ткань развита избыточно. Уменьшены количество почечных сосудов и их калибр, мочеточник иногда облитерирован. Такая форма аномалии нередко осложняется нефрогенной артериальной гипертензией. Диагноз выносится на основании результатов ультразвуковых и других методов обследования почек, биопсии, проведенной в связи с торпидной к терапии нефропатией.

Добавочная почка располагается ниже неизмененной, уменьшена в размерах. Имеет нормальную структуру. Может быть обнаружена в случае присоединения пиелонефрита, что обуславливает необходимость консервативного, а нередко – хирургического лечения (нефрэктомия). Дистопия почек, односторонняя или двусторонняя, по локализации может быть грудной, поясничной, подвздошной, тазовой. Дети иногда жалуются на боли в животе, особенно при резких движениях или перемене положения тела. Возможны микрогематурия, артериальная гипертензия. Опущенную почку можно определить пальпаторно. Диагностику осуществляют с помощью УЗИ, КТ, радионуклидных методов (рентгенография, скинтиграфия), ретроградной пиело-

графии. Оперативное лечение показано при гидро-нефрозе, конкрементах в мочевыводящих путях.

Удвоенная почка – одна из частых аномалий органов мочевой системы (1:150 новорожденных), встречается преимущественно у девочек (3:1). Варианты аномалии: одностороннее и двустороннее удвоение почек, полное и неполное. При полном удвоении имеются 2 лоханки, 2 мочеточника, которые впадают в мочевой пузырь раздельно. Клинические проявления обычно маловыраженные: могут быть боли в пояснице, дизурические явления, в анализах мочи микрогематурия. Аномалию диагностируют при УЗИ или рентгено-радиологическом исследовании. Специального лечения не требуется, однако при гидронефрозе показана нефрэктомия.

Другие аномалии. Возможны аномалии взаиморасположения почек, аномалии мочеточников (эктопия устья, эктопическое уретероцеле), мочевого пузыря (дивертикулы, экстрофия) и др. Детей с этими и многими другими аномалиями развития мочевыводящих путей наблюдают и лечат урологи.

Аномалии дифференцировки почек

Поликистоз почек. Генетически обусловленное заболевание, связанное с образованием и прогрессированием кист в почках. В детском возрасте встречается у 0,1% новорожденных. В основе поликистоза почек лежит нарушение почечной структуры, вследствие чего часть паренхимы трансформируется в кисты разного размера.

Больные с поликистозной болезнью почек (ПКБ) составляют до 10% всех пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Классификация кистозных заболеваний почек и органов мочевой системы [Bonsib S.M., 2010; с сокращениями]:

I. Поликистозные заболевания почек

A. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек:

- классическая форма (у новорожденных, детей до 1 года – инфантильная);
- детский тип с фиброзом печени;

B. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек:

- классическая форма (у взрослых);
- форма с ранней манифестацией в детском возрасте;

C. Доброкачественная кистозная болезнь почек;

D. Гломерулярная кистозная болезнь почек;

II. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей

III. Тубулоинтерстициальные синдромы кисты

IV. Кистозные неоплазмы и неопластические кисты

V. Смешанные кисты

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПКБ). Наиболее распространенное генетически детерминированное поражение почек с частотой встречаемости от 1:400-1000 новорожденных. АДПКБ обусловлен мутацией гена, расположенного на коротком плече хромосомы 6 (6p21), с 25% риском заболевания у потомства. Белковый продукт гена PKHD1 – фиброцистин (полидуктин) – вовлечен в ключевые моменты развития и дифференцировки клеточной пролиферации в собирательных трубочках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. Для диагностики применяют УЗИ, КТ. Поликистоз почек нередко сочетается с кистозным поражением других органов: печени, селезенки, поджелудочной железы. Возможны аномалии сердечно-сосудистой системы, поражения глаз (катаракта, дисплазия сетчатки и др.), слухового нерва, нарушения опорно-двигательного аппарата.

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (АРПКБ) встречается реже – от 1:10000 до 1:20000 новорожденных, половое и расовое распределение равномерное при обоих типах. АДПКБ связана в 85% случаев с мутацией гена PKD1 (16p13.3), в 10–15% – с мутацией гена PKD2 (4q21), при 50% риске заболевания у потомства. Небольшая часть может иметь другую, пока неопределенную генную мутацию.

Дефектные гены кодируют белки – полицистины 1 и 2. Полицистины и фиброцистин как интегральные мембранные белки играют важную роль в межклеточных и клеточно-матричных взаимодействиях. Изменяется строение первичных аксоном. Цилии как механосенсоры, реагируя наклоном на протекающий ток мочи, активируют сигнальные пути. Дефицит синтеза полицистинов и фиброцистина нарушает механорецепцию, понижает уровень внутриклеточного кальция, активирует пролиферативные процессы эпителия; эпителиоциты делятся в случайном направлении, образуя субстрат кисты.

Макроскопически почки увеличены. При микроскопическом исследовании в кистах определяются петли капилляров или эпителий канальцев и собирательных трубочек.

Учитывая вовлечение в процесс различных белков при АДПКБ и АДПКБ, нарушения цистогенеза отличаются друг от друга и определяют различную картину клинических симптомов [табл. 1].

Дифференциальные диагностические признаки различных форм поликистозной болезни почек

АРПКБ	АДПКБ
Олиго-/ангидроамнион (20 нед) Пери/неонатальный период: респираторный дистресс-синдром Массивные, симметрично увеличенные почки (бобовидные) Гранулярная структура «соль–перец», небольшие кисты <2 мм, с возрастом увеличиваются Фиброз печени с гиперплазией желчного протока, портальный фиброз Портальная гипертензия Редко фиброз поджелудочной железы Повышение артериального давления в неонатальном периоде – 80% Перинатальная смертность – 30–50%	Начало в 30–50 лет (2% в детстве) Артериальная гипертензия, протеинурия, гематурия, ХБП Кисты различных размеров в корковом и мозговом веществе с возрастом увеличиваются Кисты печени (часто взрослые, редко дети), иногда врожденный фиброз печени Кисты поджелудочной железы Аневризмы аорты – 8–15% тХПН у ~50% в возрасте 60 лет Средний возраст тХПН в популяции 53 года (PKD1) и 69 лет (PKD2)

Примечания: АДПКБ - аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; АРПКБ - аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек; тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

Благодаря молекулярно-генетической диагностики, сейчас можно расшифровать до 90% случаев наследственного поликистоза почек, что очень важно для прогноза течения заболевания и, особенно, в отношении донорской трансплантации почки.

Лечение паллиативное. При присоединении пиелонефрита показана противовоспалительная и антибактериальная терапия. Развитие ХПН обуславливает гемодиализ с последующей трансплантацией почки.

Олигонефрония – вариант почечного дизэмбриогенеза без кист; сегментарная гипоплазия (болезнь Аска-Упмарка).

При микроскопическом исследовании в почках выявляют уменьшение количества клубочков в 2–5 раз. В то же время имеется гипертрофия гломерул и юкстагломерулярного аппарата, что трактуется как олигомеганефрония. Выделяют 2 варианта заболевания.

- При 1-м на первом году жизни эпизодически возникает рвота, возможны дегидратация, гипертермия, задержка физического развития, костные изменения.
- 2-й вариант характеризуется наличием мочевого синдрома, протеинурии, азотемии, повышения артериального давления.

Исходом заболевания может быть ХБП (при 1-м варианте – на первом году жизни).

Диагностика возможна лишь на основании биопсии почки. Лечение симптоматическое. Прогноз неблагоприятный.

Медулярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони) – наследственный тубулоинтерстициальный нефрит, морфологической основой которого является наличие кист в мозговом слое почек на уровне собирательных трубочек.

Медулярные почечные кисты делятся на:

- медулярная губчатая почка;
- медулярная кистозная болезнь.

Поражаются петли нефрона и дистальных канальцев; клиническая картина проявляется у детей гипотонической полиурией, полидипсией, гипоизостенурией, потерей с мочой ионов натрия, калия, кальция; рахитоподобным изменением костной системы, гипохромной анемией, а в юношеском возрасте – азотемией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Диагностические критерии: выявление глюкозурии, фосфатурии и аминоацидурии. Возможны другие аномалии развития, в частности пигментная дегенерация сетчатки. Подобное сочетание обозначают как «наследственная почечно-ренальная дисплазия», или синдром Сениора.

План обследования включает УЗИ, экскреторную урографию. обнаруживают уменьшение почек в размерах. На УЗИ почек – большие гиперэхогенные образования с нарушением/отсутствием кортико-медулярной дифференциации:

- При АРПКП – мелкие веретенообразные кисты, представленные в виде гранулярных включений;
- При АДПКП – наличие больших кист даже у маленьких детей.

Дополнительные диагностические обследования: бактериологическое исследование мочи, КТ/МРТ органов мочевой системы, УЗДГ сосудов почек биопсия почек динамическая, скintiграфия почек (определение сохранности паренхимы почек).

Лечение симптоматическое. Восполнение потерь бикарбоната и калия, удаление причинных нефротоксинов. При ХПН проводят гемодиализ, в дальнейшем – трансплантацию почек.

Основные кистозные заболевания, наблюдаемые в детском нефрологическом стационаре (Чугунова О.Л. и др., 2015):

- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек;
- аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек;
- микрокистоз почек (врожденный нефротический синдром финского типа) – встречается в основном на севере РФ и в Финляндии.
- медуллярная кистозная болезнь – нефронофтиз Фанкони и другие наследственные нефропатии.

Гидронефроз – стойкое, прогрессирующее расширение почечной лоханки и чашечек на почве нарушения оттока мочи в пиелoureтеральном сегменте, приводящее к постепенной атрофии почечной паренхимы. При врожденном гидронефротенозе может иметь место порок клеточной структуры нефрона или стеноз пиелoureтерального сегмента, который обусловлен стенозом, клапаном слизистой оболочки мочеточника, сдавлением добавочным сосудом и т. д. Приобретенный гидронефроз может быть вызван мочекаменной болезнью, опухолями, повреждением мочевых путей.

Синдром щелкунчика (Nutcracker syndrome – NCS) является следствием аортomezентериальной (мезаортальной) компрессии левой почечной вены – сдавления левой почечной вены верхней брыжеечной артерией с развитием левосторонней почечной флебогипертензии, болей в левом боку и малом тазу, с появлением протеинурии и гематурии (изолированный мочево́й синдром). Относительная редкость заболевания, отсутствие четких клинических критериев диагностики, возможное латентное течение с изолированным мочево́м синдромом могут приводить к диагностическим ошибкам. Диагноз подтверждается данными мультиспиральной компьютерной томографии, результаты нефробиопсии исключают хронический гломерулонефрит как причину изолированного мочево́го синдрома.

Наследственный нефрит (НН) – представляет собой гетерогенное наследственное заболевание моногенной природы, характеризующееся наличием нефритического синдрома (т.е. гематурия, протеинурия, гипертензия), часто сопровождаются нейросенсорной тугоухостью (синдром Альпорта) и, реже, офтальмологическими симптомами. В основе заболевания лежит генная мутация, повреждающая коллаген IV типа. В большинстве НН приводит к ХБП.

Частота в популяции – 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев терминальной почечной недостаточности в Европе. В 3% случаев почечная

трансплантация проводится больным с НН. Заболевание встречается во всех регионах мира у представителей различных народов.

Причина НН лежит в мутации одного из генов: COL4A5, COL4A4, COL4A3. При классическом варианте синдрома Альпорта мутация происходит в гене COL4A5, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2), который кодирует $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа (НГ).

Аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов COL4A3 и COL4A4, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно $\alpha 3$ - и $\alpha 4$ -цепи коллагена этого типа. Аутоcомно-доминантная форма сцеплена с генным локусом COL4A3-COL4A4.

В основе болезни лежит нарушение образования трехспиральной структуры коллагена IV типа, в том числе базальных мембран клубочков, аналогичных структур уха и глаза. При морфологических исследованиях выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативные, мезангио-пролиферативные изменения, атрофию и дистрофию канальцев, интерстициальный фиброз. Во внутреннем ухе находят потерю нейронов и волосяных клеток, атрофию спиральных связок, поражения VIII пары черепно-мозговых нервов, кортиева органа. Со стороны глаз с разной частотой обнаруживают снижение остроты зрения, передний лентиконус, пятна на сетчатке, кератоконус, катаракту. При биохимических исследованиях мочи характерно преобладание дерматансульфата, глюкозилгалактозилколлизина при уменьшении экскреции оксипролина. У части больных обнаружены также снижение уровня в крови IgA, T- и B-лимфоцитов, фагоцитарной активности.

Механизм развития гломерулярной болезни в результате изменений структуры коллагена неизвестен, но предполагают, что в основе лежит нарушение структуры и функции; происходит рубцевание гломерулярной ткани и интерстициальный фиброз.

Классификация. Выделяют 3 варианта НН:

- 1-й вариант, или синдром Альпорта, характеризуется нефритом с гематурией, тугоухостью и поражением глаз. Тип наследования доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Нефриту свойственно прогрессирующее течение с переходом в ХПН;
- 2-й вариант нефрита протекает без тугоухости. Тип наследования, течение и исход аналогичны 1-му варианту;
- 3-й вариант заболевания проявляется в виде доброкачественной гематурии с благоприятным прогнозом. Тип наследования – как

аутосомно-доминантный, так и (чаще) аутосомно-рецессивный, с более тяжелым течением у лиц женского пола.

Заболевание обычно выявляют случайно, как правило, у детей 3–5 лет. Возможна поздняя диагностика (к 10 годам). К этому времени развивается тугоухость. Наследственный нефрит в 5 раз чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Манифестацией заболевания является мочевого синдром, характеризующийся гематурией. Микроальбуминурия, а в последующем протеинурия, выявляется в более поздний период и ее выраженность определяет скорость прогрессирования заболевания. Умеренная лейкоцитурия бывает редко. Мочевому синдрому нередко предшествуют инфекционные заболевания.

Детям с НН свойственны различные стигмы дизэмбриогенеза, или так называемые малые аномалии развития. Наличие 5 стигм дает возможность предположить НН, особенно при выявлении тугоухости.

У больных с синдромом Альпорта (т.е. с тугоухостью) протеинурия встречается в 2 раза чаще, чем у детей с нефритом без тугоухости. Также чаще наблюдают повышение АД (в 2 раза), отечный синдром (в 4 раза), аномалии зрения (в 8–10 раз), микронефрологическая симптоматика. У большинства детей с синдромом Альпорта увеличена СОЭ, повышена в крови концентрация β_2 -глобулинов, понижены клиренс эндогенного креатинина, концентрационная функция почек, нарушен аммионогенез.

В течении НН выделяют три стадии:

- компенсации – дети себя чувствуют хорошо, жалоб нет; мочевого синдром выражен слабо, нарушения функции почек отсутствуют;
- субкомпенсации – у детей самочувствие нарушено, нарастает выраженность мочевого синдрома, снижаются парциальные функции почек: транспорт аминокислот, электролитов, концентрационная функция и др.;
- декомпенсации – развитие ХПН с переходом в терминальную стадию к 20–30 годам, иногда раньше.

Усугубляют течение и прогрессирование нефрита интеркуррентные заболевания, хронические очаги инфекции, инсоляция, физические перегрузки и др.

Диагностика основана на данных анамнеза, клинических, лабораторных, инструментальных методах исследования. Важны сведения о наличии в семье аналогичной болезни с анализом родословной. У ребенка с гематурией в пользу синдрома Альпорта указывают наличие нейросенсорной глухоты и офтальмологических изменений.

Молекулярно-генетический анализ генов COL4A. От характера и типа мутации зависит клинические проявления, скорость прогрессирования заболевания и возраст формирования тХПН. Диагноз подтверждает биопсия почек, позволяющая, особенно при электронно-микроскопическом исследовании, выявить типичные изменения гломерулярной базальной мембраны (истончение и расслоение на 2 слоя и более) и биопсия кожи - иммунофлюоресцентное окрашивание выявляет подтипы коллагена IV типа.

Лечение НН проводится при возникновении уремии. Щадящий режим с ограничением физической нагрузки + диета высококалорийная в соответствии с возрастом и функциональным состоянием почек. Есть данные, что применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II может замедлить прогрессирование заболевания почек. Назначение глюкокортикоидов и цитостатиков неэффективно и лишь ухудшает прогноз. Показано раннее выявление и активное лечение как мочевого инфекции, так и хронических очагов инфекции. При ХПН осуществляют гемодиализ, проводят трансплантацию почек.

Прогноз серьезный. У мальчиков к 10–15 годам наблюдают развитие ХПН, а летальный исход возможен в молодом возрасте (до 30 лет). У девочек заболевание протекает чаще латентно в виде гематурического синдрома, редко с нарушением слуха. Однако беременность у женщин с НН нередко осложняется выраженным токсикозом, самопроизвольным аборт, мертворождением.

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

Классификация тубулопатий и клиническое описание заболеваний, протекающих с рахитическим синдромом из группы проксимальных тубулопатий (гипофосфатемический рахит, глюкозо-аминофосфат-диабет [синдром Фанкони – де Тони-Дебре], проксимальный ренальный канальцевый ацидоз). Помимо локализации транспортного дефекта (проксимальные, петлевые и дистальные) тубулопатии делят на первичные (наследственные) и вторичные.

Причины первичных тубулопатий:

- недостаточность ферментных систем, обеспечивающих активный мембранный транспорт;
- изменения структуры мембранных белков эпителия канальцев;
- нарушение структуры клеток канальцев и их мембран;

Варианты синдрома Барттера у детей

Название синдрома Барттера	Типы	Мутация кодирующего гена/локус	Дефект
Неонатальный синдром Барттера, OMIM 601678	1	NKCC2 (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1)	натрий/калий хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле
Неонатальный синдром Барттера, OMIM 241200	2	ROMK (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3)	функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле
Классический синдром Барттера, OMIM 607364	3	CLCNKB (1p36.13)	структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле
Неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью, OMIM 602522	4A	BSND (1p32.3),	структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов CLC-K (CLC-Ka, CLC-Kb)
	4B	CLCNKA	
Синдром Барттера, ассоциированный с аутосомно-доминантной гипокальциемией	5	MAGED2	рецептора, чувствительного к кальцию
Синдром Гительмана, OMIM 263800	-	SLC12A3 (NCCT) на хромосоме 16q13.	тиазид-чувствительного Na ⁺ -Cl ⁻ —котранспортера (NCCT) дистальных извитых канальцев

- изменение чувствительности рецепторного аппарата к действию гормонов.

Вторичные тубулопатии наблюдаются при различных воспалительных и обменных заболеваниях, лекарственном повреждении почек.

Клиническая симптоматика тубулопатий обусловлена уровнем, т.е. локализацией дефекта канальцев: в проксимальных или дистальных их отделах.

Синдром Барттера (нормотензивный гиперальдостеронизм) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма. Относится к петлевым тубулопатиям. Форма гиперальдостеронизма с гиперплазией юкстагломерулярного аппарата почек и резистентностью к сосудосуживающему действию ангиотензина II, обусловленной внешними (вторичными) нарушениями передачи сигнала ангиотензина II.

Синдром Барттера может быть разделён на различные подтипы в зависимости от мутации гена (табл. 2).

Синдром Барттера и синдром Гительмана - аутосомно-рецессивные заболевания почек, характеризующиеся нарушениями водно-солевого, гормонального и мочевого баланса, включая высокую экскрецию калия, натрия, хлоридов и водорода почками, гиперренинемию и гиперальдостеронизм без гипертензии и метаболический алкалоз.

Как правило, первые признаки синдрома Барттера типов 1, 2, 4a и 4b возникают в раннем возрасте (до рождения) и заболевание протекает тяжелее. Синдром Барттера 3 и 5 типов также может проявляться до рождения, характеризуется более легкими симптомами, а диагноз обычно формируется в младенчестве или раннем детстве при обследовании ребенка в связи с проблемами роста. Это не универсальное правило, а существуют исключения. Ведущие клинические симптомы: полиурия, полидипсия (жажда), рвота, гиперальдостеронурия, адинамия, головная боль. Дегидратация приводит к увеличению высвобождения ренина и альдостерона, в результате чего происходит потеря калия и водорода с мочой. Проявления варьируются в зависимости от генотипа, но могут быть нарушаться рост и развитие, а расстройства электролитного баланса (гипернатриемия, гипокалиемия и т.д.) могут привести к мышечной слабости, судорогам, спазмам, тетании или утомляемости. При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Диагностика включает измерение уровня электролитов в сыворотке крови и моче, гормонов (ренин, альдостерон), на присутствие простагландина E₂; генетическое тестирование становится все более доступным для подтверждения и идентификации подтипов синдрома Барттера. Применяют принцип исключения. Синдром Барттера можно заподозрить при многоводии.

Лечение. Рекомендуют диету, обогащенную калием и приём калийсберегающих диуретиков

(спиронолактон) для уменьшения потери калия с мочой.

Поскольку секреция почечного простагландина E2 играет роль в патогенезе синдрома Барттера, то назначают ингибиторы циклооксигеназы (НПВС) плюс низкие дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Чувствительность к ангиотензину II повышается или полностью восстанавливается после нормализации объема внеклеточной жидкости и восстановления уровня электролитов в крови. Тем не менее никакая терапия не может полностью устранить потери калия, и часто приходится дополнительно вводить калий (KCl по 20–40 мгЭкв перорально 1 или 2 раза в день). Также может быть необходимо добавление магния.

Калийсберегающие диуретики используются в качестве монотерапии при синдроме Гительмана. Ингибиторы АПФ в низких дозах могут помочь контролировать альдостерон-опосредованные расстройства баланса электролитов. Экзогенный гормон роста рассматривают как средство для лечения низкорослости.

Наследственный фосфат-диабет (гипофосфатемический или витамин D-резистентный рахит). В основе заболевания лежит снижение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Наибольший удельный вес занимает X-сцепленная доминантная форма, которая встречается в 80% среди всех случаев гипофосфатемического рахита. Ген этой формы ГФР или PHEX-ген (phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked) характеризуется мутацией в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1, приводящей к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23. Избыток FGF23 нарушает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек, формируя характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH) D3PHEX-гена. Описано более 250 мутаций.

Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит связан с мутацией в гене дентин матриксного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – DMP1) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирогосфатазы/фосфодиэстеразы 1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – ENPP1) на хромосоме 6q22-q23, также способствующие повышению концентраций FGF23.

Аутосомно-рецессивный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией развивается вследствие мутаций в гене SLC4A3 на хромосоме 9q34, непосредственно кодирующем

натрий-фосфатный котранспортер (NPT2c) люминальной мембраны проксимальных канальцев.

Частота заболевания: 1:25 000 новорожденных. Наследственный дефект ведет к нарушению:

- первичного всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- обратного всасывания (реабсорбции) фосфатов в почечных канальцах;
- синтеза витамина D в печени и почках, в частности, недостаточному образованию в организме 25-оксихолекальциферола – 25-(OH) D3;
- чувствительности (↑) эпителия канальцев почек к действию паратгормона.

Ведущие клинические проявления витамин-D-резистентного рахита проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита. Наиболее ранний симптом – прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление ног по типу варусных деформаций. Зубы появляются с опозданием, типичны дефекты эмали и множественный кариес. Отмечаются общий остеопороз и нарушения походки («утиная»). Возможна генерализованная кальцификация артерий. Интеллект у детей, страдающих фосфат-диабетом, как правило, не нарушается. Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев. Возможна поздняя манифестация болезни в 4–10 лет.

Синдром Дебре-де Тони-Фанкони (глюкозофосфатаминовый диабет, нанизм с витамин D-резистентным рахитом). Проявляется рахитоподобными деформациями скелета в сочетании с симптомами недостаточности проксимальных канальцев (глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, бикарбонатурия). Наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной степенью экспрессивности. Описаны «неполные формы» синдрома Дебре-де Тони-Фанкони: сочетание рахитоподобных остеопатий с аминофосфатурией или фосфатглюкозурией, глюкозаминоацидурией. При гистологическом исследовании почек находят уплощение эпителия проксимальных извитых канальцев, тонкий проксимальный сегмент, получивший название «лебединой шеи», атрофию, склероз клубочков, интерстициальный фиброз. Согласно гипотезе де Тони, в основе патогенеза заболевания лежит ферментативный дефект в цикле Кребса и, следовательно, энергетическая недостаточность канальцев эпителия.

Первые признаки заболевания возникают у большинства младенцев во втором полугодии или на 2-м году жизни. Появляются слабость, вялость, потеря аппетита, нередко рвота, субфебрилитет, гипотрофия, задержка роста и умствен-

ного развития, мышечная гипотония и артериальная гипотензия, гипорефлексия, жажда, полиурия, запоры, симптомы дегидратации, частые инфекционные заболевания. Позднее обнаруживают костные изменения: остеопороз, искривления трубчатых костей (вальгусная деформация нижних конечностей), частые переломы костей, кифоз, далее –ХБП и ХПН.

В крови обнаруживают гипофосфатемию, гипокалиемию, ацидоз; повышается активность щелочной фосфатазы. В моче – гипераминоацидурия (аланин, аргинин и др.), фосфатурия, глюкозурия, натрийурия, калийурия.

Клинико-лабораторный симптомокомплекс синдрома Дебре–де Тони–Фанкони может быть проявлением как идиопатической формы синдрома, так и вторичным при целом ряде других врожденных метаболических нарушений: цистиноз, непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, гликогеноз, синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром), болезнь Вильсона. Кроме того, возможны и приобретенные формы синдрома – отравления тетрациклином с истекшим сроком хранения, свинцом, ртутью, кадмием.

Лечение состоит в назначении больших доз витамина D (25 000-100 000 МЕ в сутки или кальцитриола 0,5-1,5 мкг в сутки), коррекции ацидоза (назначение гидрокарбоната натрия или цитратов в прописи Олбрайта) и недостатка калия, диеты с высоким содержанием белка (ограничивают серосодержащие аминокислоты), а также кальция и фосфора.

Почечный тубулярный ацидоз. Клинический синдром, лабораторно характеризующийся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов в крови и гиперхлоремией (а у большинства больных и гипокалиемией), что проявляется одышкой, обезвоживанием, рвотой, отсутствием аппетита, запорами, мышечной слабостью, нередко нефрокальцинозом и пиелонефритом. Первичный тубулярный ацидоз бывает двух видов: проксимальный (II тип) и дистальный (I тип).

Проксимальный вариант поражения протекает более тяжело, чем дистальный, ибо в проксимальных канальцах реабсорбируется 85% профильтровавшегося бикарбоната, а в дистальном – остальные 15%. Практически весь профильтровавшийся калий, большая часть (65%) натрия и кальция, фосфора также реабсорбируется в проксимальных канальцах, а потому при тубулопатиях II типа чаще встречаются расстройства электролитного обмена, рахитоподобные поражения костей, другие тубулярные дефекты, но при I типе ацидоза более част нефрокальциноз.

Цистинурия – наследственное заболевание, связанное с повреждением почечных канальцев, когда нарушена реабсорбция цистина, увеличено выделение его с мочой и в мочевыводящих путях с образованием цистиновых камней. Цистинурия развивается при мутациях генов SLC3A1 и SLC7A9 (субъединицы почечного трансмембранного переносчика аминокислот). По классификации соответственно выделено 2 типа заболевания: А и В. Дефектные гены кодируют белки, которые в совокупности образуют гетеродимер, ответственный за транспорт цистина и двухосновных аминокислот (аргинина, лизина, орнитина) в проксимальных канальцах. Цистинурию не следует путать с цистинозом.

Частота первичной цистинурии: 1: 30 000. Цистиновые конкременты обнаруживают у 1–3% больных с мочекаменной болезнью. Повышена концентрация цистина в начальной моче. Плохо растворяясь в воде, особенно при закислении мочи, цистин выпадает в осадок в виде кристаллов. Это приводит к повреждению эпителия как канальцев, так и мочевыводящих путей с последующим присоединением вторичной инфекции и формированием цистиновых камней.

Клинические проявления цистинурии дебютируют в любом возрасте, чаще у детей после 10 лет. Характерна почечная колика с обструкцией камнями мочевыводящих путей; возможно также развитие инфекции мочевыводящих путей. Подросткам свойственен хронический интерстициальный нефрит, исходом которого может быть ХПН. Диагноз подтверждают обнаружением кристаллов цистина при микроскопическом исследовании мочи в виде желто-коричневых гексагональных кристаллов. Чрезмерное содержание цистина в моче может быть выявлено с использованием теста с нитро-пруссидом цианида. При цистинурии количественная экскреция цистина, как правило, составляет > 400 мг/день (норма – < 30 мг/день).

Лечение основано на приеме большого количества жидкости, подщелачивании мочи (блемарен, натрия гидрокарбонат), ограничении потребления натрия. По возможности ограничивают поступление в организм серосодержащих аминокислот (яйца, творог, рыба). Показана картофельно-капустная диета. Растворимость цистина повышается при использовании пенициллина. Вместе с пенициллином следует назначить пиридоксин (50 мг 1 раз/сут.). В некоторых случаях для лечения детей вместо пенициллина используют тиопронин (100–300 мг перорально 4 раза в день) или каптоприл (0,3 мг/кг 3 раза в день) – не столь эффективны, как пенициллин, но менее токсичны. Рекомендуются мембраностабилизаторы.

Трансплантация почки показала свою эффективность в лечении почечной недостаточности.

Нефропатии и уропатии как аномалии дифференцировки почек при хромосомных болезнях

Глицинурия. Редкое аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с нарушением реабсорбции глицина в почечных канальцах и выраженной глицинурией (более 1 г в сутки при норме 100-200 мг). Клинически проявляется упорной лейкоцитурией, нефролитиазом (кальциево-оксалатные камни). Описаны больные с поражением глаз в виде атрофии и дегенерации клетчатки, развитием ХПН. Вторичные глицинурии возможны при диффузных гломерулонефритах, пиелонефрите, лекарственном поражении почек. Специфическая терапия отсутствует. При конкрементах проводят оперативное вмешательство.

Иминоглицинурия (синдром Жозефа) – наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание с нарушением канальцевого транспорта аминокислот (в моче много пролина, гидроксипролина, глицина). Клинически проявляется судорогами, снижением слуха, задержкой психомоторного и полового развития, нефролитиазом, протеинурацией, развитием ХПН. Специфического лечения нет.

Ксантинурия. Редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное недостаточностью ксантиндегидрогеназы (*278300, 2p23-p22, ген XDH, тип I, г) и сочетанной недостаточности ксантиндегидрогеназы и альдегид оксидазы (602841, 2q33, ген АОХ1, тип II [603592]) – энзимов, катализирующих окисление ксантина и гипоксантина, в результате чего образуется мочевая кислота. Недостаточность энзима приводит к повышенному выведению с мочой ксантина и гипоксантина с формированием ксантиновых конкрементов. Кроме почек, кристаллы ксантина могут откладываться в мышцах с развитием миопатии. Уровень мочевой кислоты в моче и крови низкий, вплоть до полного отсутствия. Заболевание проявляется наличием камней с локализацией в чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Развиваются пиелонефрит, интерстициальный нефрит, в дальнейшем ХПН. Диагностическими критериями являются повышенная экскреция ксантина и гипоксантина с мочой, низкие уровни мочевой кислоты в сыворотке и моче, отложения кристаллов в скелетных мышцах. При типе I больные метаболизируют аллопуринол, при типе II – нет. При нефролитиазе проводят соответствующее лечение.

Почечная глюкозурия. Наследственное заболевание, обусловленная нарушением обрат-

ного всасывания глюкозы из первичной мочи в проксимальном отделе почечных канальцев; наблюдается при почечном диабете, синдроме Лайтвуда-Олбрайта и др. Почечная глюкозурия – появление глюкозы в моче без гипергликемии; она может быть приобретенной или наследственной; дефект транспорта глюкозы может быть изолированным или сочетаться с другой патологией почечных канальцев. Частота составляет 2–3 на 10 тыс.

Различают первичную ренальную глюкозурию и вторичную (симптоматическую), обусловленную поражением почек лекарствами, солями тяжелых металлов.

Первичная ренальная глюкозурия может протекать без клинических проявлений, однако при тяжелом течении заболевания вследствие больших потерь глюкозы с мочой появляются полиурия, чувство голода, слабость. При одновременном выведении с мочой ионов калия возникают адинамия, гипорефлексия. Диагноз устанавливается на основании выявления глюкозы в суточной моче (на фоне диеты с содержанием 50% углеводов) в отсутствие гипергликемии. Для подтверждения того, что экскретируемый сахар – это глюкоза и для исключения пентозурии, фруктозурии, мальтозурии, галактозурии и лактозурии используют глюкозоксидазный метод измерений.

Заболевание дифференцируют от СД, симптоматической глюкозурии при тубулопатиях. Специального лечения не требуется, но при тяжелом течении почечной глюкозурии показано введение фруктозы, а также ионов калия. Прогноз благоприятный.

Почечный несахарный диабет (ПНД; наследственный /врожденный нефрогенный несахарный диабет; вазопрессин-резистентный несахарный диабет). Систематика ПНД с учетом генетической формы:

1. X-сцепленный рецессивный, 304800; (AVPR2);
2. Аутосомно-доминантный, 125800; (AQP2);
3. Аутосомно-рецессивный, 222000; (AQP2);
4. С мутациями в транспортере мочевины – 613861 (UT-A1, UTA2).

В первые месяцы жизни заболевание проявляется полиурией, полидипсией, гипостенурией. Болеют мальчики, но описаны также случаи заболевания у девочек. В основе почечного несахарного диабета лежит резистентность дистальных канальцев и собирательных трубочек к антидиуретическому гормону (АДГ= аргинин вазопрессин).

Причины развития ПНД у детей:

1. Дефект чувствительности V2 рецепторов на базолатеральной мембране клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек к АДГ, приводящий к нарушению реабсорбции воды;

2. Дефекты создания (медуллярного) осмотического градиента в мозговом слое, необходимого для реабсорбции воды.

Симптомы проявляются в грудном возрасте, обычно в 3–6 мес. Ребенок становится беспокойным, возможно повышение температуры тела. Кожные покровы становятся сухими, с мраморным оттенком. Замедляется прибавка массы тела, постепенно развиваются гипотрофия, умственная отсталость. Могут быть рвота, запор. Для детей первого года жизни характерно развитие водodefицитного типа дегидратации, что способствует гипернатриемии (гиперосмии). Возможен отек головного мозга с летальным исходом. В старшем возрасте дети много пьют. Типичны нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, никтурия и энурез, отражающиеся на самочувствии ребенка, общении со сверстниками. Осложнения ПНД: увеличение объема мочевого пузыря, расширение уретры, формирование гидронефроза.

Диагностика в типичных случаях нетрудна. Дети выпивают 7–10 л жидкости и более, и столько же ее выделяется с мочой. Относительная плотность мочи в пределах 1,000–1,003. Для подтверждения несахарного диабета (НД) рекомендуется одномоментное измерение осмоляльности мочи и осмоляльности/натрия крови. Гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу НД. Для разделения центральной НД и ПНД рекомендуется проведение теста с десмопрессинном.

Молекулярно-генетическая диагностика показывает мутации гена, кодирующего V2 рецептор. При X-сцепленном рецессивном ПНД в 90% случаев и др.

Лечение направлено на предупреждение и ликвидацию обезвоживания и гипернатриемии. Целью лечения ПНД у детей является снижение количества выпиваемой и выделяемой жидкости. Тем не менее, ограничивать детей с ННД в приеме жидкости нельзя, необходим свободный доступ к воде. Уменьшают потребление белка и соли.

Терапия тиазидными диуретиками, парадоксальный эффект от которой заключается в уменьшении потребности в приеме жидкости и уменьшении объема выделяемой мочи, входит в стандарт лечения детей и подростков с ПНД.

Гипотиазид назначают или изолированно, или в комбинации с НПВС (индометацин, ибупрофен), или в комбинации с калийсберегающим диуретиком амилоридом. Пациенты с ПНД нуждаются в пожизненной терапии.

При обезвоживании у детей с ВННД показана оральная и инфузионная терапия внутривенно 5%

раствор глюкозы и 0,9% физиологический раствор 3:1, у детей до 6 месяцев 4:1.

Новая стратегия терапии ПНД у детей и взрослых. Метформин может быть новым методом лечения врожденного ПНД вследствие мутаций V2 рецептора, так как метформин повышает проницаемость осмотический воды за счет увеличения накопления AQP2 в апикальной плазматической мембране. Селективный агонист EP4 рецептора PGE2 в эксперименте показал эффективность в терапии X-сцепленного рецессивного ПНД. Считают, что активация агонистами EP2 и EP4 рецепторов PGE2 повышает интригующую возможность нового терапевтического пути для больных с X-сцепленным рецессивным ПНД. Хотя неясно, как разрешить противоречие между новыми данными, когда блокада синтеза простагландинов с помощью терапии индометацином фактически доказала клиническую эффективность].

Рассматривается возможность использования селективных ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил), EGFR (эрлотиниб) в терапии детей с X-сцепленным рецессивным ПНД. Прогноз для ПНД серьезный. Дети и подростки пожизненно нуждаются в адекватной терапии.

Синдром Лоу (Lowe syndrom, окуло-церебро-ренальный синдром) -генетическая патология человека, относящаяся к группе цилиопатий. Характеризуется катарактой, умственной отсталостью, нарушением канальцевой реабсорбции аминокислот, гидрокарбоната, неорганического фосфата. Причины синдрома Лоу – врожденная недостаточность фермента фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазы, вызванная нонсенс- или стоп-мутациями в гене OCRL. Генкартирован на длинном плече X-хромосомы (Xq25-q26) и содержит 24 экзона, занимающих 58кДа. Болеют только мальчики. Развивается недостаточность фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфата, являющегося критическим метаболитом, вовлеченным в везикулярный транспорт в комплексе Гольджи. Недостаток фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфата может влиять на актиновый цитоскелет и далее на формирование и поддержание межклеточных взаимодействий. Почечный тубулярный ацидоз вызывает остеопороз, приписываемый компенсаторному освобождению щелочей и кальция из костей для нейтрализации протонов. Хроническая почечная потеря бикарбонатов у больных с нарушениями метаболизма инозитолфосфата может быть причиной гиперпаратиреозидизма (Левиашвили Ж.Г. и др., 2015).

Клиническая картина характеризуется сочетанием глазных, неврологических и почечных рас-

стройств. Дети светловолосые или русоволосые, со светлой кожей, голубоглазые. Уши большие, нос седловидный. Рахитоподобные изменения костей, мышечная гипотония, лихорадка. Дети отстают в физическом развитии. У них нередко возникают экзема, ожирение, запоры. У большинства больных (90% и более) появляется катаракта, на 2-м по частоте месте – глаукома. Характерны умственная отсталость, эмоциональная неустойчивость, нарушения поведения и др. Регистрируется выраженная гипераминоацидурия. Протеинурия незначительная, периодически возникают глюкозурия, фосфатурия.

Своевременно назначенная диета с ограничением поваренной соли и галактозы, терапия рахита улучшают состояние больных. Кроме того, необходима коррекция метаболического ацидоза. Исходы заболевания: ранняя слепота, ХБП и даже ОПП. Тем не менее, диагноз синдрома Лоу может быть совместим с нормальным интеллектом и большой продолжительностью жизни больных.

Профилактика наследственных и врожденных заболеваний почек у детей. Несмотря на их разнообразие комплекс профилактических мер носит достаточно однотипный характер. На первом плане медико-генетическое консультирование, которое показано при наличии наследственных заболеваний органов мочевой системы у членов семьи. Консультирование желательнее осуществлять на этапе планирования беременности, что позволит своевременно предупредить рождение больного ребенка.

На современном этапе, учитывая неудовлетворенность результатами лечения диализом тХПН, все большее внимание стали уделять нефропротективной стратегии, снижению темпов прогрессирования ХБП у детей. Проводится дальнейшее изучение механизмов развития и возможности коррекции синдромов и осложнений, возникающих у детей на диализной терапии. Большой проблемой ранней диагностики ХБП во всем мире и в нашей стране остается неэффективность ее выявления на уровне первичного звена. В то же время можно отметить, что в педиатрии этот вопрос разрабатывается с учетом пренатальной диагностики и проведения раннего неонатального скрининга для своевременного пренатальной ДНК-диагностики для уточнения генетической формы болезни (САКУТ-синдром, АДПКБ или АРПКБ и др.). Это позволяет рано провести урологическую операцию при необходимости и своевременно начать нефропротективную терапию

Чрезвычайно важны этические аспекты. При ультразвуковом обнаружении кистозного изменения почек плода, пустого мочевого пузыря, легочной гипоплазии на фоне внутриутробной

гипотрофии, а также высокого уровня α -фетопротеина и маловодия (17–20-я неделя гестации) следует информировать родителей о предполагаемом заболевании, отсутствии эффективного лечения данной патологии в настоящее время и обсудить вопрос о целесообразности сохранения или прерывания беременности.

Важную роль в прогрессировании различных вариантов гломерулопатий играет интерстициальный фиброз. Поэтому меры, направленные на предупреждение формирования и прогрессирования интерстициального фиброза, необходимо применять как можно раньше. Нефропротективная стратегия – это не только лечебные и профилактические меры, но и комплекс диагностических исследований, направленных на раннее выявление ХБП. Замедление прогрессирования заболевания, продление более ранних стадий развития ХБП безусловно способствует снижению инвалидизации и смертности детей.

Нельзя не сказать о новых заболеваниях почек, связанных с неблагоприятными экологическими загрязнениями внешней среды – тяжелыми металлами, радионуклидами, химическими веществами. Детям, проживающим в регионах с повышенным уровнем тяжелых металлов, рекомендуется проведение профилактических курсовых мероприятий, включающих повышенный питьевой режим, картофельно-капустную диету, курсы приема антиоксидантов, витаминотерапию (Османов И.М., 2011). Хотя воздействие экзогенных токсикантов (тяжелых металлов, пестицидов, компонентов цементного производства), которые поступают в организм детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, являются наиболее серьезным фактором развития дисметаболических нефропатий у детей (Юрьева Э.А. и др., 2016).

Наличие сниженного иммунитета и нарушений микробиоза предусматривают применение соответствующего лечения, так как эти состояния могут провоцировать присоединение различных заболеваний, в том числе нефропатий обменного, иммунного или микробно-воспалительного характера.

Наблюдается все большее число случаев заболеваний почек у детей, рожденных от родителей, которые потребляют много алкоголя и употребляют наркотики.

Пациенты с подозрением на наследственные и врожденные заболевания должны быть обследованы нефрологом, эндокринологом, клиническим генетиком.

Для профилактики и своевременного обнаружения патологии почек и мочевых путей необходимо:

- Ранняя диагностика состояния почек у плода (начиная с 20 недели беременности).
- Своевременное лечение очагов инфекции.
- Максимальное ограничение контактов с больными острыми вирусными заболеваниями.
- Не допускать переохлаждение организма.
- Своевременно доводить информацию об имеющихся наследственных заболеваниях у родителей, братьев, сестер до лечащего врача. Наличие заболеваний почек у матери – высокий фактор риска развития заболеваний почек у ребенка.
- Организация ЗОЖ и физических нагрузок. Воспитание у ребенка пищевых приоритетов (употребление в пищу небольшого количества соли, сахара, консервов, копченой и жареной пищи).
- Регулярно проходить диспансеризацию, в том числе осуществлять контроль за состоянием функции почек, проводится мониторинг артериального давления.
- Правильное решение вопросов вакцинопрофилактики.

Проведению профилактических мероприятий в группе детей высокого риска формирования ХБП с врожденными и наследственными заболеваниями почек способствуют уменьшению случаев с исходом в терминальную почечную недостаточность и снижению летальности от тХПН (Приходина Л.С., Захарова И.Н., 2019).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Статья не имеет спонсорской поддержки.

The authors declare no conflict of interest.
The article is not sponsored.

Литература

1. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей. Нефрология. 2019. т. 23. №5: 135-137.
2. Детская нефрология. Под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. М.: МЕДПРЕСС-информ, 2018, 500 с.
3. Детская нефрология / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
4. Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. Нефрология. 2015. т. 19. №3: 86-89.
5. Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. Рос вестник перинатол и педиатр. 2014. № 3: 82-88.
6. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ – синдром у детей. Нефрология. 2017; 21(3):18-24. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24>

7. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Аничкова И.В. Особенности патологии почек у детей с Lowe синдромом. Нефрология. 2015; т. 19. № 6: 53-60

8. Мовчан Е.А., Манакова Я.Л., Галкина Е.А., Телегина Т.А. Синдром щелкунчика в нефрологической практике. Клиническая нефрология. 2019. № 2: 44-48.

9. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА, 2011: 439–456.

10. Приходина Л.С., Захарова И.Н. Прогрессирование заболеваний почек у детей: патогенез, факторы риска, терапия. М.: РМАНПО, 2019. – 77 с

11. Чугунова О.Л., Черкасова С.В., Туманова Е.Л., Шумилов П.В., Глашкина С.А., Кыштымов М.В., Воронина Е.Ф., Гребенкина Е.Ю. Поликистозная болезнь почек у новорожденных и детей раннего возраста: проблемы диагностики, ведения и лечения. Педиатрия. 2015. № 3: 99-91.

12. Морева Г., Елфимов Д., Лукьянова В., Елфимова И. Формирование концепции хронической болезни почек и ее внедрение в педиатрическую практику. Врач, 2017; (8): 32-36

13. Яровой С., Гусева Н., Роюк Р. Влияние сопутствующих заболеваний на выбор антибактериальной терапии пиелонефрита. Врач, 2019; (8): 17-24 <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-04>

14. Делягин В., Исмаилова И., Горбылев П. Диагностика инфекции мочевыводящих путей у грудных детей. Врач, 2017; (8): 78-80

15. Шаршаткин А.В., Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Квадратова Н.Г. и др. 25-летний опыт трансплантации почки детям. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т.18. №5: 122-127.

16. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князев Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Рос. вестник перинатол. и педиатр 2016. № 2: 28-32.

17. Bergman C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatric Nephrology. 2015; 30 (1): 15–30.

18. Bulum B, Ozcakar ZB, Ustuner E, Dusunceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. Pediatr Nephrol 2013; 28 (11): 2143–2147.

19. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Perspectives for understanding congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Nephrol Dial Transplant Dec., 2011; 26(14): 3841-3851

20. Rheault M.N., Kren S.M., Hartich L.A. X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. Nephrol.Dial. Transp. 2010;25: 764-769.

21. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(8):1272–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz131>.

22. Zhang L., Sun B., Zhao B., Ma Q. An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China. BMC Nephrology (2020) 21:294-299.