



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Тубулопатии у детей

МКБ 10: **N25.0 / N25.1 / N25.8 / N25.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

| | |
|---|----|
| Оглавление | |
| Ключевые слова | 4 |
| Список сокращений | 5 |
| Термины и определения | 6 |
| 1. Краткая информация..... | 7 |
| 1.1 Определение | 7 |
| 1.2 Этиология и патогенез | 7 |
| 1.3 Эпидемиология..... | 15 |
| 1.4 Кодирование по МКБ-10 | 16 |
| 1.5 Примеры диагнозов..... | 16 |
| 1.6 Классификация | 17 |
| 2. Диагностика..... | 17 |
| 2.1 Жалобы и анамнез..... | 17 |
| 2.1.1 Проксимальные тубулопатии | 17 |
| 2.1.2 Петлевые тубулопатии | 18 |
| 2.1.3 Дистальные тубулопатии | 18 |
| 2.3 Лабораторная диагностика | 23 |
| 2.3.1 Проксимальные тубулопатии | 23 |
| 2.3.2 Петлевые тубулопатии | 25 |
| 2.3.3 Дистальные тубулопатии | 26 |
| 2.4 Инструментальная диагностика..... | 29 |
| 2.4.1 Проксимальные тубулопатии | 29 |
| 2.4.2 Петлевые тубулопатии | 30 |
| 2.4.3 Дистальные тубулопатии | 30 |
| 2.5 Иная диагностика | 31 |
| 2.5.1 Проксимальные тубулопатии | 31 |
| 2.5.2 Дистальные тубулопатии | 32 |
| 2.6 Дифференциальная диагностика | 32 |
| 2.6.1 Проксимальные тубулопатии | 32 |
| 2.6.2 Петлевые тубулопатии | 33 |
| 2.6.3 Дистальные тубулопатии | 33 |
| 3. Лечение | 34 |
| 3.1 Консервативное лечение | 35 |
| 3.1.1 Проксимальные тубулопатии | 35 |
| 3.1.2 Петлевые тубулопатии | 38 |
| 3.1.3 Дистальные тубулопатии | 39 |
| 3.2 Хирургическое лечение | 41 |
| 4. Реабилитация | 42 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение | 42 |
| 5.1 Профилактика | 42 |
| 5.2. Ведение пациентов..... | 43 |
| 5.2.1 Проксимальные тубулопатии | 43 |
| 5.2.2 Петлевые тубулопатии | 43 |
| 5.2.3 Дистальные тубулопатии | 43 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома | 44 |
| 6.1 Осложнения | 44 |
| 6.2 Исходы и прогноз..... | 44 |
| 6.2.1 Проксимальные тубулопатии..... | 44 |
| 6.2.2 Петлевые тубулопатии | 45 |
| 6.2.3 Дистальные тубулопатии | 45 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 47 |

| | |
|--|----|
| Список литературы | 48 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы | 50 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 51 |
| Приложение А3. Связанные документы. Порядки и стандарты оказания медицинской помощи | 54 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента | 55 |
| Приложение В. Информация для пациентов | 56 |
| Приложение Г1. Расшифровка примечаний | 57 |

Ключевые слова

- Ацидоз
- Гиперкалиемия
- Гипокалиемия;
- Гипомагниземия
- Гипофосфатемия
- Глюкозурия
- Метаболический алкалоз
- Метаболический ацидоз
- Нефрокальциноз
- Полидипсия
- Полиурия
- Псевдогипоальдостеронизм
- Рахит
- Синдром Фанкони
- Тубулопатия
- Фосфатурия

Список сокращений

УЗИ – ультразвуковое исследование

РТА – ренальный тубулярный ацидоз

КЩС – кислотно-щелочное состояние

АДГ – антидиуретический гормон

1,25(OH)₂D₃ - 1,25-дигидрокси-витамин D₃

УЗИ – ультразвуковое исследование

ДДАВП-тест - 1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест

Термины и определения

Новые и узконаправленные профессиональные термины в настоящих клинических рекомендациях не используются.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

1.2 Этиология и патогенез

1.2.1 Проксимальные тубулопатии

1.2.1.1 Гипофосфатемический рахит

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D [1, 5, 17, 18].

Описано несколько наследственных форм болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках [1, 5, 17]:

- гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800);
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный (OMIM 193100);
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520; OMIM 613312);
- наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530).

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца осуществляется натрий-фосфатными котранспортёрами (sodium-phosphate transporter 2a, 2c - NPT2a, NPT2c), экспрессия которых модифицируется фактором роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23) и паратгормоном.

FGF23 способствует развитию фосфатурии посредством угнетения реабсорбции фосфатов, вследствие редукции NPT2a, NPT2c и подавления экспрессии 1- α -гидроксилазы с последующей супрессией циркулирующего 1,25(OH)₂D.

Паратгормон так же ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию 1- α -гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH)₂D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

При **X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите** мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1 (*PHEX* – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Несмотря на то, что к настоящему времени описано более 170 мутаций *PHEX*-гена (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), отчетливые генотип-фенотипические корреляции не описываются.

Причиной **аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита** является непосредственное возникновение мутаций в гене *FGF23* на хромосоме 12p13.3, формирующих устойчивость фактора к протеолитическому расщеплению.

Возникновению **аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита** способствуют мутации в гене дентин матриксного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – *DMP1*) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – *ENPP1*) на хромосоме 6q22-q23, так же 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.

1.2.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз

Проксимальный РТА (II тип) (OMIM 179830) – заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (HCO_3^-) в проксимальных канальцах [1, 2, 11, 12].

Первичный проксимальный РТА (изолированный) [1, 2, 11, 12]:

- Аутосомно-доминантный;
- Аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии, мутация гена *SLC4A4* (хромосома 4q21), нарушение структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 ($\text{Na}^+-\text{CO}_3^-$ -cotransporter - NBC-1) базолатеральной мембраны проксимального канальца (OMIM 604278);
- Спорадический
 - транзиторный (детский), незрелость натрий-водородного антипортера-3 (Na^+-H^+ exchanger - NHE-3) апикальной мембраны проксимального канальца;

- персистирующий (взрослый).

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

В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтрованных бикарбонатов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови. Это ведёт к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на сохранные механизмы дистальной секреции ионов H^+ . Как только концентрация плазменных бикарбонатов снижается ниже порогового значения (в большинстве случаев менее 15 ммоль/л, в отсутствии лечения), профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться, реакция мочи становится кислой.

1.2.1.3 Синдром Фанкони

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) – заболевание, обусловленное генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты [1, 2, 11].

Различают две формы заболевания [1, 2, 7, 8, 11, 25]:

- первичный идиопатический синдром Фанкони, в большинстве случаев носящий спорадический характер; единичные случаи могут являться наследственными (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное наследование);
- вторичный синдром Фанкони, обусловленный генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова, митохондриальные цитопатии, болезнь Дента, синдром Лоу), токсическим действием лекарств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты), солей тяжелых металлов, либо развивающийся вследствие первичного амилоидоза, множественной миеломы и некоторых других заболеваний.

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз (OMIM 219800) [1,7,8], редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим

поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность; частота встречаемости ~1:200000 новорожденных (Европа, США).

Дефект лизосомального переносчика цистина – цистинозина вызывается различными мутациями в гене *CTNS* (хромосома 17p13). Наиболее часто выявляемая большая делеция гена *CTNS* полностью нарушает его функцию.

Нарушение транспорта цистина через лизосомальную мембрану ведет к накоплению цистина в лизосоме, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз.

1.2.1.4 Ренальная глюкозурия

Ренальная глюкозурия – заболевание, обусловленное нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови [20, 23].

- Аутосомно-доминантное наследование (тип А) (ОМIM 233100) - мутация гена *SLC5A2* натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), хромосома 16p11.2;
- Аутосомно-рецессивное наследование (тип В) (ОМIM 606824) - мутация гена *SLC5A1* натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1), хромосома 22q12.3.

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция основной массы глюкозы происходит в S_1 и S_2 сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортёра-2 люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтрата в S_3 сегменте посредством натрий-глюкозного транспортёра-1. Этот транспортёр так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортёры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

1.2.2 Петлевые тубулопатии

1.2.2.1 Синдром Барттера

Синдром Барттера – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма [1, 9, 14, 21].

- **Неонатальный синдром Барттера (тип I)** (ОМIM 601678) - мутация гена *NKCC2* (локус *SLC12A1*, хромосома 15q21.1), первичный дефект натрий/калий хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле;

- **Неонатальный синдром Барттера (тип II)** (OMIM 241200) - мутация гена *ROMK* (локус *KCNJ1*, хромосома 11q24.3), нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле;
- **Классический синдром Барттера (тип III)** (OMIM 607364) - мутация гена *CLCNKB* (1p36.13), дефект структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле;
- **Неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью (тип IV)** (OMIM 602522) - мутация гена *BSND* (1p32.3), нарушение структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов ClC-K (ClC-Ka, ClC-Kb).

При типе I неонатального варианта первичный дефект $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ - котранспортёра приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колоне петли Генле. Потеря натрия ведёт к снижению внутрисосудистого объёма, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

При типе 2 неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -котранспортёра.

При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Классический вариант (тип III) сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведёт к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза.

Нефрокальциноз отсутствует.

1.2.3 Дистальные тубулопатии

1.2.3.1 Синдром Гительмана

Синдром Гительмана (OMIM 263800), семейная гипокалиемическая гипомagneземия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипомagneземией, гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к развитию гипокалиемии и метаболическому алкалозу [1, 9, 13].

Характерен аутосомно-рецессивный тип передачи – мутация гена в локусе *SLC12A3* на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазид-чувствительный $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер (NCCT) дистальных извитых канальцев.

Дефект $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортера приводит к снижению транспорта NaCl в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией ренин-альдостероновой системы. Возникают гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

1.2.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Дистальный РТА (I тип) (OMIM 179800, OMIM 602722) – заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона [1, 2, 4].

Первичный дистальный РТА:

- **Аутосомно-доминантный**, мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (AE-1 - anion exchanger 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
- **Аутосомно-рецессивный с тугоухостью**, мутация гена *ATP6V1B1* (хромосома 2p13), нарушение структуры V1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек;
- **Аутосомно-рецессивный без тугоухости**, мутация гена *ATP6V0A4* (хромосома 7q33-34), кодирующим альфа-4 субъединицу водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек [1, 2, 4].

Наряду с семейными формами заболевания, встречаются и спорадические случаи.

Вторичные (приобретённые) формы дистального РТА описаны при многих патологических состояниях, обусловленных расстройствами метаболизма кальция с нефрокальцинозом и гиперкальциурией, первичным гиперпаратиреозом, лекарственным и токсическим повреждением, другими почечными заболеваниями, в том числе медуллярной кистозной болезнью и губчатой почкой, аутоиммунными заболеваниями (гипергаммаглобулинемия, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, системная красная волчанка, узелковый периартериит).

Нарушение экскреции аммония при всех вариантах вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но, в соответствии с повышением рН мочи, определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества).

При тяжелом хроническом метаболическом ацидозе кость обеспечивает до 40% буферной емкости крови; нейтрализация ионов водорода костным карбонатом вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведёт к нарушению её нормальной структуры и разнообразным костным деформациям.

Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.

1.2.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм - гетерогенная группа клинических форм, возникающих вследствие неспособности альдостерона осуществлять свои основные физиологические эффекты по обеспечению экскреции ионов калия и водорода [1, 3, 19, 22].

○ Псевдогипоальдостеронизм, тип I

- **Аутосомно-доминантная ренальная форма** (OMIM 600983) - мутации гена *MLR (NR3C2, 4q31.1)* минералокортикоидных рецепторов главных клеток собирательных трубочек [1, 3, 22].

У младенцев описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли, его рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I.

Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами при заболевании сохранена, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы ключевую роль играет дефицит альдостерона или резистентность к нему почечных канальцев.

- **Аутосомно-рецессивная полиорганная форма** (OMIM 600228, OMIM 600760, OMIM 600761) - мутации в генах, кодирующих α , β , γ субъединицы натриевых эпителиальных каналов (ENaC) собирательных трубочек (*SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, 12p13, 6p13*) [1, 3, 22]. Дефект транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы – в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах.

○ Псевдогипоальдостеронизм, тип II (синдром Gordon – синдром Гордона)

- **Аутосомно-доминантное наследование** (OMIM 601844, OMIM 605232, OMIM 605775, OMIM 603136) - мутации в генах *WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3*, кодирующих киназы, ответственные за транс- и парацеллюлярное

движение хлора, что вторично приводит к повреждению секреции калия и водорода [1, 19].

Повышена реабсорбция хлорида натрия в толстом восходящем колоне петли Генле, что приводит к нарушению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках.

- **Приобретённые формы псевдогипоальдостеронизма** описаны при обструктивной уропатии, тубулоинтерстициальном нефрите, тяжелом пиелонефрите, серповидно-клеточной нефропатии, системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены.

1.2.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный несахарный диабет - редкое наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции [1, 24, 26, 27].

X-сцепленная рецессивная форма (OMIM 304800) – мутации гена *AVPR2* (локус Xq28), кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину (V2R) в клетках собирательных трубочек.

Активируясь при связывании с вазопрессинем, рецептор V2 вызывает повышение цАМФ. Это приводит к передвижению в сторону апикальной мембраны внутриклеточных везикул содержащих водные каналы аквапорина-2 (AQ-2), что повышает проницаемость канальцев для воды. Генетический дефект, включающий различное количество мутаций в гене V₂-рецептора, приводит к снижению связывания вазопрессина с рецептором, уменьшению синтеза или увеличению деградации самого рецептора. В результате блокируется антидиуретическое действие антидиуретического гормона (АДГ). Различные мутации ассоциированы с переменной резистентностью к АДГ. X-сцепленный вариант наследования подразумевает наличие выраженной полиурии у мальчиков; у асимптоматичных большую часть времени лиц женского пола полиурия может возникнуть в течение беременности, когда секреция плацентарной вазопрессиназы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ.

Аутосомно-рецессивная форма (OMIM 125800) вызвана мутациями в гене аквапорина-2 (*AQP2*, локус 12q13). Болеют как мальчики, так и девочки.

Пострецепторный дефект заключён в нарушении движения и последующего слияния с люминальной мембраной АДГ-чувствительных водных каналов аквапорина-2,

локализованных в цитозоле главных клеток собирательных трубок, что препятствует пассивной диффузии воды.

Существование *аутосомно-доминантной формы наследования* болезни оспаривается, но единичные случаи описаны.

Помимо генетически-детерминированных, встречаются и спорадические случаи болезни.

1.2.3.5 Синдром Лиддла

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) (OMIM 177200) – наследственное заболевание, характеризующееся ранним дебютом тяжелой артериальной гипертензии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом [10].

Аутосомно-доминантный тип наследования - мутации генов *SCNN1B*, *SCNN1G* (локус 16p12.2), которые приводят к нарушению структуры β и γ субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубок.

Замедление деградации ENaC проявляется избыточной реабсорбцией натрия и потерей калия. Избыточная реабсорбция натрия ведет к артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

1.3 Эпидемиология

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит является наиболее частой наследуемой формой рахита с частотой встречаемости 1:20000 - 1:50000 живых новорождённых. Другие наследственные формы гипофосфатемического рахита с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются гораздо реже.

Изолированный проксимальный РТА, первичный генетически-детерминированный синдром Фанкони (OMIM 134600, OMIM 615605, OMIM 613388) встречаются крайне редко. Данные о распространенности заболеваний отсутствуют.

Показатели распространенности семейной ренальной глюкозурии варьируют от 0,6% до 6,3%, в зависимости от диагностических критериев, используемых для постановки диагноза.

Синдром Барттера является крайне редким заболеванием. Точная частота встречаемости в России и Соединенных Штатах неизвестна; в Швеции - 1,2 случая на 1 млн человек.

Распространенность синдрома Гительмана - около 25 случаев на 1 млн человек; в европеоидной популяции распространенность гетерозигот - около 1%.

Изолированный дистальный РТА встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

Псевдогипоальдостеронизм встречается крайне редко, частота встречаемости 1:47000 живых новорожденных.

Эпидемиология нефрогенного несахарного диабета зависит от типа наследования. X-сцепленный нефрогенный несахарный диабет крайне редкое заболевание, тем не менее, по частоте встречаемости превышает аутосомно-рецессивный тип в соотношении 9:1. Частота мутаций у лиц мужского пола составляет 4 случая на 1000.000 населения.

Синдром Лиддла встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев (N25)

N25.0 – Почечная остео дистрофия

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

N25.8 – Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев

N25.9 – Нарушение функции почечных канальцев уточненное

1.5 Примеры диагнозов

1. *Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный. Хроническая болезнь почек I стадия.*
2. *Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный. Хроническая болезнь почек I стадия.*
3. *Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.*
4. *Нефропатический цистиноз. Вторичный синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Хроническая болезнь почек I стадия. Отставание физического развития.*
5. *Ренальная глюкозурия, тип А.*
6. *Глюкозо-галактозная мальабсорбция, тип В. Вторичный нефрокальциноз. Хроническая болезнь почек I стадия.*
7. *Синдром Барттера (тип III), классический вариант. Хроническая болезнь почек I стадия.*

8. Синдром Барттера (тип I), неонатальный вариант. Хроническая болезнь почек I стадия.
9. Синдром Гительмана. Хроническая болезнь почек I стадия.
10. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.
11. Псевдогипоальдостеронизм (тип I), ренальная форма. Хроническая болезнь почек I стадия.
12. Псевдогипоальдостеронизм (тип II). Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек I стадия.
13. Нефрогенный несахарный диабет, X-сцепленный рецессивный. Хроническая болезнь почек I стадия.
14. Синдром Лиддла. Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек 2 стадия.

1.6 Классификация

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

К проксимальным тубулопатиям относят гипофосфатемический рахит проксимальный РТА, синдром Фанкони, ренальную глюкозурию.

К петлевым тубулопатиям относят синдром Барттера (различают неонатальный и классический синдром Барттера).

К дистальным тубулопатиям относят синдром Гительмана, дистальный РТА, псевдогипоальдостеронизм, нефрогенный несахарный диабет, синдром Лиддла.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

2.1.1 Проксимальные тубулопатии

2.1.1.1 Гипофосфатемический рахит

Важно анализ родословной: поиск случаев подтвержденного заболевания у членов семьи и родственников.

Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев. Клиническая картина проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита (наиболее ранний симптом – прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей). Зубы появляются с опозданием, типичны дефекты эмали и множественный кариес.

2.1.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Наиболее часто заболевание манифестирует в возрасте 1–18 мес. Единственное клиническое проявление аутосомно-доминантного типа – отставание в росте [1, 2, 11, 12]. При аутосомно-рецессивном типе наряду с отставанием в росте присутствуют глазные аномалии (глаукома, катаракта), а также отставание в умственном развитии [1, 2, 11]. Для транзиторного младенческого типа характерны: задержка роста, снижение аппетита, тошнота, рвота, приступы дегидратации и гипотонии.

2.1.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Симптомы синдрома Фанкони: полиурия, дегидратация, мышечная слабость, отсутствие аппетита, плохая прибавка в весе, задержка роста, рахитоподобные изменения скелета, отставание в умственном развитии.

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. Инфантильная форма нефропатического цистиноза манифестирует с синдрома Фанкони в возрасте 6-12 месяцев с быстрой прогрессией до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (к 8-12 годам) [1, 7, 8].

Ювенильную форму нефропатического цистиноза отличают более поздний дебют в течение пубертатного периода, меньшая выраженность клиники синдрома Фанкони, медленная прогрессия до хронической почечной недостаточности. Взрослая форма болезни протекает с изолированным поражением глаз [1, 7, 8].

2.1.1.4 Ренальная глюкозурия

Изолированная ренальная глюкозурия (тип А) протекает бессимптомно.

Основными клиническими симптомами глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) являются: водянистая диарея, отсутствие прибавки в весе, признаки обезвоживания.

2.1.2 Петлевые тубулопатии

2.1.2.1 Синдром Барттера

- Полигидрамнион/недоношенность
- Низкая масса тела при рождении
- Задержка роста
- Полиурия (с эпизодами тяжелой дегидратации)/полидипсия
- Мышечная гипотония
- Судороги

2.1.3 Дистальные тубулопатии

2.1.3.1 Синдром Гительмана

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

2.1.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

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

2.1.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм тип I включает две клинические формы: с ренальными и с полиорганными нарушениями.

Наиболее часто наблюдают ренальную аутосомно-доминантную форму. Клиника вариабельна, может протекать с угрозой жизни в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией.

Характерны:

- полиурия, полидипсия;
- эпизоды дегидратации;
- задержка физического развития;
- артериальная гипотензия

В возрасте 1-2 лет может наступить улучшение, предположительно, за счет «дозревания» проксимального тубулярного транспорта, развития «солевого» аппетита и улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды.

При второй форме с множественной органной резистентностью к минералокортикоидам эпизоды потери соли отмечаются сразу после рождения, тогда же возможен и летальный исход.

У младенцев также описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли. Эта форма названа гиперкалиемией раннего возраста, её рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I.

2.1.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

Первые признаки болезни наблюдают в возрасте 3-6 мес:

- полиурия (частое выделение большого количества гипотоничной мочи);
- полидипсия (сильная жажда);
- недостаточное нарастание массы тела;
- задержка роста;

- приступы обезвоживания: снижение тургора кожи, рвота, запоры, необъяснимое повышение температуры, при тяжелом обезвоживании – судороги.

В раннем возрасте полиурия и полидипсия маскируются физиологической полиурией и полидипсией грудного возраста, так же может наблюдаться отсутствие жажды, в связи с незрелостью её центра или нечувствительностью осморцепторов.

В возрасте старше года жажда и полиурия ярко выражены, дети выпивают и выделяют до 6-10 л/(м²/сут). В дальнейшем может присоединиться задержка психомоторного развития, степень её зависит от времени постановки диагноза. При рано начатом лечении отставание можно ликвидировать.

2.1.3.5 Синдром Лидлла

Характерны: тяжелая артериальная гипертензия, быстрая утомляемость, полиурия мышечная гипотония.

2.2 Физикальное обследование

2.2.1 Проксимальные тубулопатии

2.2.1.1 Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния костной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерны:

- Низкий/крайне низкий рост
- Рахитоподобные изменения скелета, включая выраженную деформацию (варусная/вальгусная) нижних конечностей.

2.2.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерен низкий рост.

2.2.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, умственного развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны [1, 7, 8, 11]:

- Низкий/крайне низкий рост, вес;
- Рахитоподобные изменения скелета;

- Мышечная гипотония
- Полиурия.

Ранними и патогномичными экстраренальными проявлениями нефропатического цистиноза считаются отложения кристаллов цистина в роговице (кератопатия), выявляющиеся со второго года жизни, в дальнейшем могут поражаться эндокринные органы (гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мальчиков), нервная система (нейромиопатия, эпилепсия, мозжечковые и пирамидные расстройства, отставание в умственном развитии), печень и поджелудочная железа [7, 8].

2.2.1.4 Ренальная глюкозурия

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза, исследование частоты и характера стула.

Для глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) характерны:

- Низкий вес;
- Снижение тургора кожных покровов;
- Мышечная гипотония;
- Водянистая диарея.

2.2.2 Петлевые тубулопатии

2.2.2.1 Синдром Барттера

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

- Низкий/крайне низкий рост, вес;
- Мышечная гипотония
- Полиурия.

2.2.3 Дистальные тубулопатии

2.2.3.1 Синдром Гительмана

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно. Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

2.2.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

- Характерны:
- Низкий/крайне низкий рост, вес;
- Рахитоподобные изменения скелета;
- Мышечная гипотония
- Полиурия

2.2.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Псевдогипоальдостеронизм тип I: для обеих форм (ренальной и полиорганной) характерны задержка физического развития, симптомы дегидратации, артериальная гипотензия. Для **полиорганной формы** (сразу после рождения), помимо симптомов дегидратации, также характерны затруднение дыхания, кашель, одышка.

Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon) развивается в подростковом возрасте, всегда присутствует тяжелая артериальная гипертензия.

2.2.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

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

2.2.3.5 Синдром Лиддла

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Определяются:

- Тяжелая объемзависимая артериальная гипертензия
- Отставание в психическом и физическом развитии
- Мышечная гипотония, быстрая утомляемость, тахикардия
- Полиурия

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Проксимальные тубулопатии

2.3.1.1 Гипофосфатемический рахит

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита (X-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) являются: гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), фосфатурия [1, 5, 17]. Кальций сыворотки и 25(OH)D₃ в норме, уровень 1,25(OH)₂D₃ низкий или нормальный, уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен [1, 5, 17]. Отсутствует метаболический ацидоз. Повышена активность щелочной фосфатазы. Почечные функции остаются сохранными.

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO₃⁻, BE)
 - биохимического анализа суточной мочи: определение фосфатов
 - соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи
 - биохимического анализа крови: фосфор, кальций, креатинин, щелочная фосфатаза;
 - уровня паратгормона [1, 5, 17].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С)

Комментарий: Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита

| Показатель | X-ГФР |
|--------------------------------------|--|
| Фосфор сыворотки | Ниже нормы (гипофосфатемия) |
| Экскреция фосфатов с мочой | Выше нормы (фракционная экскреция > 15%) |
| Кальций сыворотки | Норма |
| Экскреция кальция с мочой | Норма |
| Экскреция белка с мочой | Норма |
| Экскреция аминокислот с мочой | Норма |
| Экскреция глюкозы с мочой | Норма |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Ниже нормы/норма |
| 25(OH)D ₃ | Норма |
| Паратгормон | Норма/незначительно повышен |
| КЩС | Отсутствие метаболического ацидоза |

2.3.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO₃⁻, BE)

- **рН свежевыпущенной мочи**
- биохимического анализа суточной мочи: глюкоза, фосфаты, кальций, белок; аммоний, цитраты, титруемые кислоты
- соотношений фосфаты/креатинин, кальций/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи
- биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза [1, 2, 11, 12].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

Комментарии:

Диагностические критерии проксимального ренального тубулярного ацидоза (II тип)

- *Метаболический ацидоз;*
- *рН мочи < 5,5 (в условиях декомпенсированного ацидоза);*
- *Экскреция аммония – в норме;*
- *Экскреция цитрата – в норме;*
- *Фракционная экскреция бикарбоната более 15-20% (при HCO_3^- в плазме > 20 ммоль/л) [1, 2, 11, 12]*

2.3.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

- Рекомендуется исследование [1, 2, 7, 8, 11]:
 - **КЩС** (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ);
 - **рН свежевыпущенной мочи;**
 - **биохимического анализа суточной мочи:** титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок, аминокислоты, калий;
 - соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

Комментарии:

Критерии диагностикисиндрома Фанкони [1, 7, 8, 11]:

- *Метаболический ацидоз (проксимальный РТА со снижением уровня стандартных бикарбонатов ниже 18 ммоль/л);*
- *Генерализованная аминоацидурия;*
- *Протеинурия (небольшая или умеренная);*
- *Глюкозурия;*
- *Фосфатурия;*

- *Гипофосфатемия;*
- *Гипокалиемия, гипонатриемия;*
- *Гипоурикемия;*
- *Полиурия;*
- *Рахит*

2.3.1.4 Ренальная глюкозурия

- Рекомендуется исследование:
 - общего анализа мочи (глюкоза)
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ)
 - Биохимического анализа крови: глюкоза, калий, натрий, хлориды, креатинин [20, 23].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С)

Комментарии:

Диагностические критерии ренальной глюкозурии:

- *Уровень глюкозы в крови – в норме*
- *Экскреция глюкозы с мочой – повышена (глюкозурия от 2 г/сут до 30 г/сут)* [20, 23].

2.3.2 Петлевые тубулопатии

2.3.2.1 Синдром Барттера

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ);
 - биохимического анализа суточной мочи: кальций;
 - соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, магний креатинин [1, 9, 21].
 - **(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С)**

Комментарии:

Диагностические критерии синдрома Барттера:

- *гипокалиемия;*
- *гипохлоремия;*
- *гипонатриемия;*
- *метаболический алкалоз;*
- *гиперкальциурия (неонатальный вариант);*
- *нефрокальциноз (неонатальный вариант);*

При классическом варианте синдрома нефрокальциноз отсутствует [1, 9, 21].

2.3.3 Дистальные тубулопатии

2.3.3.1 Синдром Гительмана

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , BE);
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, магний, кальций, креатинин [1, 9, 13].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

Комментарии:

Диагностические критерии синдрома Гительмана:

- *гипокалиемия;*
- *метаболический алкалоз*
- *гипомагниемия;*
- *снижение экскреции кальция с мочой (гипокальциурия) [1, 9, 13].*

2.3.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ);
 - **рН свежесобранной мочи;**
 - биохимического анализа суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок;
 - соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин [1, 2].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

Комментарии:

Диагностические критерии дистального РТА (I тип):

- **Метаболический ацидоз:** стандартный бикарбонат (HCO_3^-) в плазме < 15 ммоль/л
- **рН мочи $> 6,0$ (реакция мочи всегда щелочная)**
- Экскреция аммония снижена
- Экскреция цитрата снижена
- Фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO_3^- в плазме > 20 ммоль/л) [1, 2].

2.3.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

- Рекомендуется исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ)
 - рН свежесобранной мочи
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин
 - активности ренина плазмы, концентрации альдостерона плазмы [1, 3, 19, 22].

(Сила рекомендаций 4; уровень доказательств С)

Комментарии:

Диагностические критерии псевдогипоальдостеронизма:

Псевдогипоальдостеронизм тип I

- **Гипонатриемия**
- **Гиперкалиемия**
- **Метаболический ацидоз**
- **Повышение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы**
- **Повышение натрия и хлоридов в поте, слюне, кале (полиорганная форма)** [1, 3, 22].

Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon)

- *Гиперкалиемия*
- *Метаболический ацидоз*
- *Снижение активности ренина*
- *Нормальная или низкая концентрация альдостерона плазмы (при нормальном уровне креатинина в крови) [1,19].*

В случае выявления гиперкалиемии и кислой реакции мочи диагноз псевдогипоальдостеронизма следует подтвердить исследованием активности ренина и содержания альдостерона в сыворотке крови .

2.3.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

- **Рекомендуется исследование:**
 - **КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , BE)**
 - **относительной плотности мочи, осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи**
 - **биохимического анализа крови: натрий, хлориды, калий, креатинин, мочевины, глюкоза [1, 24, 26, 27].**

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств C).

Комментарии:

Проба с экзогенным антидиуретическим гормоном

ДДАВП-тест (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест) – проба с введением АДГ.

Суть пробы заключается в определении реакции почечного концентрационного механизма на введение экзогенного вазопрессина. Детям до года данную пробу проводят в исключительных случаях.

Осмоляльность мочи после применения препарата должна повышаться до 800-900 мОсм/кг (плотность до 1020-1025) в последовательно собранных анализах мочи. Отсутствие повышения осмоляльности и относительной плотности мочи подтверждает резистентность собирательных трубочек к действию АДГ, что характерно для нефрогенного несахарного диабета.

Диагностические критерии нефрогенного несахарного диабета

Анализ мочи:

- ***стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001-1004, низкая осмоляльность мочи - менее 250 мОсм/кг);***
- ***В моче нет белка, глюкозы, осадок нормальный [1, 24, 26, 27].***

Исследование крови:

- ***гиперосмоляльность плазмы > 300 мОсм/кг***

- гипернатриемия [1, 24, 26, 27].

2.3.3.5 Синдром Лиддла

- Рекомендовано исследование:
 - КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , BE)
 - биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин
 - активности ренина плазмы
 - уровня альдостерона плазмы [10].

(Сила рекомендаций 4; уровень доказательств С)

Комментарии:

Диагностические критерии синдрома Лиддла

- *Гипокалиемия*
- *Метаболический алкалоз*
- *Низкая активность ренина плазмы*
- *Низкие уровни альдостерона плазмы [10].*

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1 Проксимальные тубулопатии

2.4.1.1 Гипофосфатемический рахит

- С целью определения выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проводить:
 - Рентгенографию кистей, определение костного возраста
 - Денситометрию
 - Рентгенографию трубчатых костей голени с захватом коленных суставов [1, 5, 17].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С)

- Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе лечения 1,25-дигидрокси-витамином D_3 обязательно рекомендован динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза [1, 5, 17].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств С).

2.4.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

- Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза [1, 2, 11, 12].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

Комментарий: При первичном проксимальном ренальном тубулярном ацидозе УЗИ почек всегда в норме.

2.4.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Визуализационные исследования не играют важной роли в постановке собственно диагноза синдрома Фанкони (де Тони-Дебре).

- Рекомендовано проведение:
 - УЗИ почек, мочевого пузыря
 - Рентгенография кистей, определение костного возраста
 - Денситометрия
 - Рентгенография трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов [1, 7, 8, 11].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств C).

2.4.1.4 Ренальная глюкозурия

- Для постановки диагноза глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) рекомендовано проведение УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза [20, 23].

Комментарий: *Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной глюкозурии (тип А) [20, 23].*

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств C).

2.4.2 Петлевые тубулопатии

2.4.2.1 Синдром Барттера

- Для постановки классического, либо неонатального синдрома Барттера рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек с целью выявления нефрокальциноза [1, 9, 21].

(Сила рекомендации 3.; уровень доказательств C).

2.4.3 Дистальные тубулопатии

2.4.3.1 Синдром Гительмана

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря с целью дифференциальной диагностики с неонатальными вариантами синдрома Барттера [1, 9, 13].

(Сила рекомендации 4; уровень доказательств C).

2.4.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

- Рекомендовано проведение УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней – фосфат кальция) [1, 2].

- С целью оценки выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проведение рентгенографии кистей, определение костного возраста, денситометрии, рентгенографии трубчатых костей голени с захватом коленных суставов [1, 2].

(Сила рекомендаций 3; уровень доказательств С).

2.4.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

- Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза.

Комментарий: *УЗИ почек при псевдогипоальдостеронизме - всегда в норме* [1, 3, 22].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств С)

2.4.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек: постоянное выделение большого объема мочи способствует появлению гипотонии и дилатации собирательной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря [1, 27].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств С)

2.4.3.5 Синдром Лидлла

- Рекомендовано проведение визуализационных исследований для дифференциальной диагностики в зависимости от предполагаемой нозологии.

Комментарий: *Визуализационные исследования при синдроме Лидлла неинформативны* [10].

(Сила рекомендации 4; уровень доказательств С)

2.5 Иная диагностика

2.5.1 Проксимальные тубулопатии

2.5.1.1 Гипофосфатемический рахит

- У пациентов с ГФР рекомендовано проведение генетического анализа при возможности [1,5,17].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств С).

2.5.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

- Рекомендовано проведение осмотра офтальмолога, невролога при наличии показаний [2, 11, 12].

(Сила рекомендации 4; уровень доказательств С).

2.5.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

- С целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона как причин синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), рекомендовано офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы [7, 8].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств C).

Комментарий: при офтальмологическом обследовании можно обнаружить отложения кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера. Также оправдана консультация офтальмолога при подозрении на галактоземию, синдром Лоу (врожденная катаракта).

- У пациентов с цистинозом при появлении признаков эндокринологической, неврологической патологии рекомендована консультация эндокринолога, невролога с целью определения дальнейшего объема дополнительных исследований [7, 8].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств C).

Комментарии:

Критерии диагностики нефропатического цистиноза, как причины синдрома Фанкони [1, 7, 8]:

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

2.5.2 Дистальные тубулопатии

2.5.2.1 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

- Рекомендована аудиограмма с целью выявления сенсоневральной тугоухости [1, 2].

(Сила рекомендации 3; уровень доказательств C).

2.6 Дифференциальная диагностика

2.6.1 Проксимальные тубулопатии

2.6.1.1 Гипофосфатемический рахит

FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин-D-дефицитным рахитом, дистальным ренальным тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони (де Тони-Дебре).

Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от X-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃, низким уровнем паратгормона и высокой абсорбцией кальция в кишечнике.

Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

2.6.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

- Синдром Фанкони (де Тони-Дебре);
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип).

2.6.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Сочетанное повреждение многих парциальных функций проксимальных канальцев отличает синдром Фанкони (де Тони-Дебре) от других тубулопатий (проксимального и дистального РТА, ренального гипофосфатемического рахита).

2.6.1.4 Ренальная глюкозурия

Ренальную глюкозурию необходимо дифференцировать с сахарным диабетом, синдромом Фанкони, меллитуриями (галактозурией, фруктозурией, лактозурией или пентозурией).

С целью исключения сахарного диабета глюкозурию необходимо интерпретировать параллельно измерению концентрации глюкозы в сыворотке крови. Отсутствие метаболического ацидоза сразу исключает синдром Фанкони.

2.6.2 Петлевые тубулопатии

2.6.2.1 Синдром Барттера

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Гительмана, семейной гипомагниемией с гиперкальциурией/нефрокальцинозом, всеми случаями гипокалиемического алкалоза, обусловленного избыточным применением петлевых или тиазидных диуретиков, рвотой, кишечной потерей натрия и калия, потерей хлорида через кожу при муковисцидозе.

2.6.3 Дистальные тубулопатии

2.6.3.1 Синдром Гительмана

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Барттера.

2.6.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Генетически детерминированные формы дистального РТА (I тип) необходимо дифференцировать с проксимальным РТА (II тип), в т.ч. в составе синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), псевдогипоальдостеронизмом, первичной гипероксалурией и некоторыми другими вариантами нефрокальциноза.

2.6.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм необходимо дифференцировать с дистальным РТА (I тип), проксимальным РТА (II тип), гипоренинемическим гипоальдостеронизмом.

2.6.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

- Первичная полидипсия

- Центральный несахарный диабет
- Осмотический диурез, вследствие диабетической гипергликемии.

При данных состояниях проведение ДДАВП-теста вызывает повышение осмоляльности и плотности мочи. Возможно применение теста с ограничением жидкости. Никогда не следует проводить тест с водной депривацией в присутствии гипернатриемии и/или повышенной осмоляльности плазмы. В этой ситуации, а также в ряде случаев и у младенцев, достаточно парного анализа осмоляльности мочи и плазмы.

Первичная полидипсия, или психогенная полидипсия, возникает у больных с психическими нарушениями или у лиц, пребывающих в длительном тревожно-мнительном состоянии. Характерно избыточное потребление жидкости (до 12 л/сут), что приводит к снижению осмоляльности плазмы (240-280 мОсм/кг). Подавление секреции АДГ сопровождается уменьшением его концентрации в плазме крови и уменьшением реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона. Пока осмоляльность плазмы не возрастёт до нормальных значений, выделяется большой объем разведенной мочи (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, плотность менее 1005).

У больных с центральным несахарным диабетом, имеющих доступ к воде, при сохранном механизме возникновения жажды будет отмечаться полиурия (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, относительная плотность менее 1005-1007), полидипсия и нормальная осмоляльность плазмы (280-295 мОсм/кг).

Паренхиматозные заболевания

Существует целый ряд заболеваний, сопровождаемых повреждением почечных канальцев и интерстиция с симптомами полиурии и полидипсии. Это дистальный ренальный канальцевый ацидоз, цистиноз, нефронофтиз, обструктивная уропатия, амилоидоз почек, серповидно-клеточная нефропатия, синдром Шегрена, миеломная почка и нефропатия при болезни легких цепей; нефропатия, обусловленная отравлением свинцом; лекарственно-индуцированное повреждение (соли лития, цидофовир, амфотерицин В). Диурез в этих случаях не превышает 3,5 л/(м²х сут).

2.6.3.5 Синдром Лидлла

- Первичный гиперальдостеронизм
- Некоторые варианты синдрома Иценко-Кушинга

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Проксимальные тубулопатии

3.1.1.1 Гипофосфатемический рахит

Стандартная терапия FGF23-медируемых гипофосфатемических рахитов (Х-ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (чаще кальцитриол^{жс,вк}; так же используется альфакальцидол^{жс,вк}) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани [1, 5, 6, 18]. Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей. Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка.

- Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов [1, 5, 17, 18] 1,25-дигидрокси-витамин D₃ применяется в ежедневной дозе 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в 2-3 приема [1, 5, 17, 18].

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

Комментарий: *Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л.*

В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.

В большинстве случаев не удается полностью нормализовать уровень фосфатов в сыворотке.

Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphate Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Также возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако, оба препарата на территории Российской Федерации не зарегистрированы.

Оптимальные дозы препаратов 1,25(OH)₂D₃ не определены. С целью предотвращения формирования нефрокальциноза необходим динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол.

Роль лечения рекомбинантным гормоном роста оценивается противоречиво.

Существует единственное рандомизированное исследование Zivicniak M. et al, которое показало значительное улучшение динамики роста у 8 из 16 детей, получавших рекомбинантный гормон роста [28].

3.1.1.2 Проксимальный РГА

- Рекомендовано применение Бикарбоната натрия (раствор 4%: в 1 мл – 0,5 ммоль) или цитратная смесь (калия-натрия гидрогенцитрат - 1 таб/1 мерная ложка гранулированного порошка - 1,197 г лимонной кислоты, 0,967 калия гидрокарбоната, 0,835 г натрия цитрата, что соответствует 10,138 ммоль цитрата) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) [1, 2, 11].

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

Комментарий: *лечение носит заместительный характер с целью восполнения больших потерь бикарбонатов, проводится ежедневно и непрерывно, цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л.*

3.1.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

При синдроме Фанкони основные лечебные мероприятия направлены на коррекцию канальцевых потерь жидкости и электролитов.

- Рекомендована адекватная регидратация – прием воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости [1, 7, 8].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

- Рекомендована коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии, гипокалиемии, гипофосфатемии [1, 7, 8].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

- **Рекомендованы:**
 - **Бикарбонат натрия** (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) [1, 7, 8], цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л [1, 7, 8].
 - **Препараты калия** 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) [1, 7, 8].
 - **Пероральный прием фосфата** в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат

натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.

○ **Назначение 1,25(OH)₂D₃** - 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в несколько приемов [1, 7, 8], с целью профилактики нефрокальциноза - динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу^{жс,вк} может быть использован альфакальцидол^{жс,вк}.

• При недостаточной эффективности вышеперечисленных лечебных мероприятий по предотвращению потерь воды, калия, натрия рекомендовано применение индометацина 0,5-1,5 мг/кг/сут в два приема (обычно применяется до 2-летнего возраста) [1, 7, 8].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

Комментарий: Применение препарата у детей *off label* – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

• С целью восполнения потерь карнитина применяется L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (в четыре приема), для коррекции гипотиреоза - L-тироксин [1, 7, 8, 15].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

• Рекомендовано дополнительное энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому для коррекция белково-энергетической недостаточности, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов, в случае отказа ребенка [7, 8].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С).

Специфическая терапия нефропатического цистиноза препаратом, содержащим цистеамин битарат (не зарегистрирован в Российской Федерации) [1, 7, 8, 15, 16].

Лечение (для непролонгированной формы цистеамин битарата) начинается с низкой дозы 0,2 г/м²/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 4-6 недель до целевой 1,30 г/м² (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет, препарат необходимо принимать каждые 6 часов [1, 7, 8, 16]. Максимальная доза не должна превышать 1,95 г/м²/сут.

Сила рекомендаций 1b (уровень доказательств – В)

Эффективность действия цистеамин рекомендовано контролировать по определению концентраций цистина в лейкоцитах (< 1,0 нмоль цистина на миллиграмм белка) [1, 7, 8,

16]. **Сила рекомендаций 1b (уровень доказательств – В)**

Раннее назначение цистеамина способствует замедлению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5% - не менее 4 раз/сут) (не зарегистрированы на территории Российской Федерации).

3.1.1.4. Ренальная глюкозурия

- При изолированной ренальной глюкозурии (тип А) не рекомендуется проведение специального лечения, так как в нем нет необходимости. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии рекомендуется богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара с мочой [20, 23].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

- При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (тип В) рекомендуется адекватная регидратация, соответствующая экстраренальным потерям жидкости, по жизненным показаниям применяется диета, полностью исключающая смеси, овощи, фрукты, молочные и другие продукты, содержащие глюкозу и галактозу [20, 23].

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

3.1.2 Петлевые тубулопатии

3.1.2.1 Синдром Барттера

- Устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия^ж и восполнение недостатка хлорида калия^ж, иногда в сочетании со спиронолактоном^{ж,вк} [1, 9, 21].

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

- Лечение индометацином может быть начато не ранее 4-6 недели жизни. Обычная доза 0,5-1 мг/кг в день (в 3-4 приема) обычно достаточна для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения хлорида калия. Иногда необходимо дальнейшее повышение дозы до 2-3 мг/кг в день [1, 9, 21]. Лечение назначают пожизненно.

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

Комментарии: Применение индометацина у детей *off label* – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей

/ законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

3.1.3 Дистальные тубулопатии

3.1.3.1 Синдром Гительмана

Рекомендуется пожизненное применение препаратов магния. Наибольшей биодоступностью обладают препараты хлорида магния, лактат и аспарат магния. Целесообразен прием магния хлорида в начальной дозе 3 ммоль/м²/сут или 4-5 мг/кг/сут (в три-четыре приема) [13], при присоединении инфекций, сопровождающихся рвотой и диареей, доза повышается. В случае возникновения острой тетании вводится раствор MgCl₂ 20% (0,1 ммоль Mg/кг), возможно введение каждые 6 часов. Сульфат магния обладает существенно меньшей биодоступностью.

Комбинация амилорида с хлоридом калия (1-3 ммоль/кг/сут, в 3-4 приема) применяется при стойкой симптоматической гипокалиемии, не корригируемой хлоридом магния [13].

(Сила рекомендаций 4, уровень доказательств С)

Комментарии: Высокие дозы магния способствуют возникновению диареи, поэтому нормализация уровней сывороточного магния является трудно достижимой задачей.

3.1.3.2 Дистальный РТА

Цель терапии – **коррекция ацидоза**, профилактика дальнейшего отложения кальция в почках.

- Рекомендовано применение [1, 2]: бикарбоната натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) и/или цитратной смеси (калия-натрия гидрогенцитрат - 1 таб/1 мерная ложка гранулированного порошка - 1,197 г лимонной кислоты, 0,967 калия гидрокарбоната, 0,835 г натрия цитрата, что соответствует 10,138 ммоль цитрата) - 5-8 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) - у детей до 2 лет, 3-4 ммоль/кг/сут - у детей старше 2 лет, 1-3 ммоль/кг/сут - у детей старше 6 лет.

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств С)

- Для длительного приема, с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза обязательно рекомендовано применение калия-натрия гидрогенцитрата [1, 2].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

Комментарии: *Возможна коррекция остеопатии активными метаболитами витамина D₃ (индивидуальный подход, применяется с осторожностью из-за возможности усиления гиперкальциурии).*

3.1.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

- При лечении псевдогипоальдостеронизма I типа рекомендованы:
 - исключение из диеты калий-содержащих продуктов [1, 3].

(Сила рекомендаций 4, уровень доказательств С)

- восполнение соли - введение NaCl до 1,5 г/кг/сут (до 50 ммоль/кг/сут). [1, 3].

Комментарий: *доза подбирается индивидуально, исходя из суточных потерь натрия с мочой, уровней натрия, калия в крови, показателей альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых 2 лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 4 г/сут до 12 г/сут. В большинстве случаев с возрастом потребность в соли значительно снижается [1, 3].*

- коррекция метаболического ацидоза: бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 1-4 ммоль/кг/сут [1, 3].

(Сила рекомендации 4, уровень доказательств С).

- При лечении псевдогипоальдостеронизма II типа рекомендуется ограничение соли, назначение тиазидов (гидрохлортиазид 1-2 мг/кг/сут) [1, 19].

(Сила рекомендаций 4, уровень доказательств С)

3.1.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

Цели лечения - восполнение жидкости, соответствующее её потерям; снижение полиурии.

- Рекомендована диета с ограничением соли и белка (для уменьшения осмотической нагрузки) [1, 26, 27].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств – С)

- Рекомендована адекватная регидратация: вода дается каждые 1-2 часа и не менее 2-3 раз ночью; при выраженной дегидратации, гипертермии показано внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с последующим переходом на дробное пероральное введение [1, 27].

(Сила рекомендаций 3, уровень доказательств – С)

Комментарий: *Пероральный прием жидкости не должен ограничиваться по количеству и времени.*

- Рекомендовано назначение диуретической терапии: гидрохлортиазид^{ж,вк} в дозе 1-2 мг/кг/сут [1, 26, 27].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

Комментарии: Действие связано с индуцированным гиповолемией увеличением реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, что снижает водную нагрузку на АДГ-чувствительные части собирательных трубок.

Возможно также использование амилорида - в дозе 0,3 мг/кг/сут [1, 26].

Возможно сочетанное применение двух препаратов, так как амилорид обладает и калийсберегающим действием [1, 26].

- Нестероидные противовоспалительные препараты [1, 26, 27]. **Индометацин** 0,75-2 мг/кг/сут (в два-три приема).

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С).

Комментарии: Блокируя ренальный синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона, препарат повышает концентрационную способность почек [1, 26, 27].

Применение препарата у детей *off label* – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

3.1.3.5 Синдром Лидлла

- Рекомендуется ограничение потребления соли, назначение калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен) [10].

(Сила рекомендаций 4, уровень доказательств D)

Комментарий: применение спиронолактона нецелесообразно, в связи с резистентностью к нему [10].

3.2 Хирургическое лечение

- При поздно начатом лечении гипофосфатемического рахита возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей [1, 5].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

Комментарий: хирургическая коррекция должна проводиться после закрытия эпифизарных зон роста.

- При нефропатическом цистинозе в терминальной стадии почечной недостаточности методом выбора является трансплантация почки [1, 7, 8].

(Сила рекомендации 3, уровень доказательств С)

Комментарий: синдром Фанкони никогда не рецидивирует в трансплантате, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, т. к. это заболевание у них не развивается. Лечение цистеамином после трансплантации почки должно продолжаться для воздействия на экстраренальные проявления цистиноза.

4. Реабилитация

При тубулопатиях реабилитационные мероприятия не применяются.

Возможна реабилитация после ортопедической коррекции деформаций нижних конечностей у пациентов с гипофосфатемическим рахитом.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с вторичным синдромом Фанкони, обусловленным генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова и др.), гипофосфатемическим рахитом, синдромом Барттера, синдромом Гительмана, нефрогенным несахарным диабетом, с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни при последующих беременностях.

Матери и половина сестер больных нефрогенным несахарным диабетом мальчиков - носители мутантного гена; риск болезни среди сыновей и носительства среди дочерей равен 50%.

Анализ родословной состоит в поиске случаев подтвержденного заболевания и его основных симптомов у членов семьи и родственников.

Вероятность рождения ребенка с повторным случаем синдрома Гительмана у родителей, уже имеющих больного ребенка, составляет 25%. Более старшим детям семьи, не имеющих признаков синдрома Гительмана, также необходимо проведение ДНК-диагностики, в связи с возможностью появления клинических симптомов в более поздний период жизни. Учитывая хороший прогноз, антенатальный диагноз синдрома Гительмана не рекомендуется.

5.2. Ведение пациентов

5.2.1 Проксимальные тубулопатии

5.2.1.1 Гипофосфатемический рахит

- В начале терапии, в течение четырех недель, рекомендуется еженедельный (1 раз в неделю) контроль лабораторных показателей, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона в крови, экскреции кальция, фосфатов с мочой; позднее - амбулаторный контроль роста, лабораторных данных для оптимальной адаптации терапии должен проводиться не менее четырех раз в год
- Необходимость радиологического контроля рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями
- УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

5.2.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия)

5.2.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

- Контроль КЩС, сывороточных уровней креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препарата калия, фосфата, кальцитриола или альфакальцидола)
- Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями
- УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раз в год для исключения нефрокальциноза.

5.2.1.4 Ренальная глюкозурия

Наблюдение пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется.

5.2.2 Петлевые тубулопатии

5.2.2.1 Синдром Барттера

- Контроль КЩС, электролитов (калий, натрий, хлориды), кальция и креатинина сыворотки - 1 раз в 2 месяца (после подбора оптимальной дозы индометацина).
- УЗИ почек - не менее 1 раза в год после установления диагноза неонатального синдрома Барттера.

5.2.3 Дистальные тубулопатии

5.2.3.1 Синдром Гительмана

Амбулаторное наблюдение большинства бессимптомных пациентов осуществляется нефрологом 1-2 раза в год. В каждый визит пациента особое внимание уделяется жалобам, обусловленным гипокалиемией (усталость, мышечная слабость, запоры, сердечная аритмия) и гипомагниемией (тетания, судороги, парестезии, боль в суставах и мышцах), определяются сывороточные уровни калия, магния, бикарбоната.

5.2.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

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

5.2.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

Контроль артериального давления, КЩС, уровня креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

5.2.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

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

5.2.3.5 Синдром Лидлла

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Осложнения

Синдром Фанкони, псевдогипоальдостеронизм (тип I), нефрогенный несахарный диабет: тяжелая дегидратация.

Глюкозо-галактозный синдром мальабсорбции (тип B): тяжелая дегидратация, нефрокальциноз.

Дистальный РТА (I тип): нефрокальциноз.

6.2 Исходы и прогноз

6.2.1 Проксимальные тубулопатии

6.2.1.1 Гипофосфатемический рахит

При раннем установлении диагноза гипофосфатемического рахита, терапия фосфатом и 1,25-дигидрокси-витамином D₃ способствует излечению рахитоподобных деформаций, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

6.2.1.2 Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

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

6.2.1.3 Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Прогноз зависит от причины, обусловившей заболевание, тяжести почечных и экстраренальных проявлений. Идиопатический синдром Фанкони (де Тони-Дебре) может приводить к хронической почечной недостаточности в подростковом или в зрелом возрасте.

Нефропатический цистиноз ведет к хронической почечной недостаточности, нарушениям зрения, гипотиреозу, прогрессирующим неврологическим расстройствам, миопатии. Раннее назначение специфической терапии цистиноза позволяет отсрочить наступление хронической почечной недостаточности и улучшить физическое развитие.

6.2.1.4 Ренальная глюкозурия

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

6.2.2 Петлевые тубулопатии

6.2.2.1 Синдром Барттера

В большинстве случаев прогноз благоприятный. Интеллектуальное развитие не страдает. При неонатальном синдроме Барттера гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

6.2.3 Дистальные тубулопатии

6.2.3.1 Синдром Гительмана

Прогноз при синдроме Гительмана в большинстве случаев благоприятный.

6.2.3.2 Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

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

6.2.3.3 Псевдогипоальдостеронизм

При аутосомно-рецессивном варианте псевдогипоальдостеронизма тип I (полиорганная форма) возможны летальные исходы. При аутосомно-доминантном варианте (ренальная форма) прогноз более благоприятен.

6.2.3.4 Нефрогенный несахарный диабет

Излечения от врожденного нефрогенного несахарного диабета не наступает. В грудном возрасте возможен летальный исход на фоне злокачественной гипертермии, не поддающейся лечению антипиретиками, вследствие быстро развившейся дегидратации. Со 2-го года жизни прогноз улучшается в связи с появлением жажды и способности адекватного приема жидкости.

6.2.3.5 Синдром Лидлла

Несвоевременная диагностика синдрома Лидлла и отсутствие адекватной терапии тяжелой артериальной гипертензии может привести к развитию хронической почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

| | |
|--|---------------------------------------|
| Вид медицинской помощи | Специализированная медицинская помощь |
| Условия оказания медицинской помощи | Стационарно / в дневном стационаре |
| Форма оказания медицинской помощи | Плановая |

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи.

| № | Критерий | Уровень доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов - D) |
|---|---|--|
| 1 | Выполнено исследование кислотно-щелочного состояния крови | D |
| 2 | Выполнено исследование биохимического анализа крови (калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза) | D |
| 3 | Выполнено исследование общего анализа мочи (глюкоза, белок) | D |
| 4 | Выполнено исследование биохимического анализа мочи (глюкоза, фосфаты, кальций, белок) | D |
| 5 | Выполнено исследование рН свежевыпущенной мочи | D |
| 6 | Выполнено УЗИ почек | D |
| 7 | Выполнено измерение артериального давления | D |

Список литературы

1. Детская нефрология: практическое руководство под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
2. Alper S.L. Familial renal tubular acidosis. *J. Nephrol.* 2010; 23 Suppl 16: 57-76.
3. Amin N., Alvi N.S., Barth J.H. et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2013; 2013:130010
4. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(10): 3691-3704
5. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A. et al. A clinician guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(7): 1381-1388
6. Carpenter T.O., Olear E.A., Zhang J.H. et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(9): 3103-3111
7. Elmonem M.A., Veys K.R., Soliman N.A. et al. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016; 11:47
8. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 Suppl. 4: 87-94
9. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World Journal of Pediatrics.* 2012; 8(1): 25-30
10. Garovic V.D., Hilliard A.A., Turner S.T. Monogenic forms of low-renin hypertension. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2(11): 624-630
11. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(12): 4273-4287
12. Katzir Z., Dinour D., Reznik-Wolf H. et al. Familial pure proximal renal tubular acidosis – a clinical and genetic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 23(4): 1211-1215
13. Knoers NVAM, Levtchenko E.N. Gitelman syndrome. *OJRD.* 2008; 3(1): 22
14. Krämer B.K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4(1): 38-46.
15. Langman C.B., Greenbaum L.A., Grimm P. et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J. Pediatr.* 2014; 165(3): 528-533.
16. Langman C.B., Greenbaum L.A., Sarwal M. et al. A randomized controlled crossover trial which delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on

- white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7(7): 1112-1120
17. Lee J.Y., Imel E.A. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013; 10(0 2): 367–379.
 18. Linglart A., Biosse-Duplan M., Briot K. et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014; 3(1): 13-30
 19. Mayan H., Vered I., Mouallem M. et al. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(7): 3248-3254.
 20. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. *Diabetes Metab.* 2014; 6 Suppl. 1: 12-16.
 21. Puricelli E., Bettinelli A., Borsa N. et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(9): 2976-2981.
 22. Riepe F.G. Clinical and Molecular Features of Type 1 Pseudohypoaldosteronism. *Horm. Res.* 2009; 72 (1): 1-9.
 23. 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.
 24. Schrier R.W. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006 (17): 1820-1832
 25. Sirac C., Bridoux F, Essig M, Devuyst O, Touchard G, Cogne M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. *Contrib. Nephrol.* 2011; 169: 247–261.
 26. Soylyu A., Kasap B., Ogun N., Ozturk Y., Turkmen M., Hoefsloot L., Kavukcu S. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20:1814–1817.
 27. Wesche D., Deen PMT., Knoers NVAM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr. Nephrol.* 2012 (27): 2183–2204.
 28. Zivicnjak M., Schnabel D., Staude H. et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(12): 2097-2105.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А. академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени

Намазова-Баранова Л.С. академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России..

Цыгин А.Н., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Сергеева Т.В., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Чумакова О.В., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Паунова С.С., профессор, д.м.н.

Зокиров Н.З., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Комарова О.В., д.м.н., член Союза педиатров России

Таточенко В.К., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Бакрадзе М.Д., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

проф., д.м.н. Цыгина Е.Н., член Союза педиатров России

Зробок О.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Вашурина Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Маргиева Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Лупан И.Н., к.м.н.

Каган М.Ю., к.м.н.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские нефрологи;
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
4. Врачи –генетики;
5. Врачи- эндоскописты;
6. Врачи- рентгенологи;
7. Врачи функциональной диагностики;
8. Студенты медицинских ВУЗов
9. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводятся при изложении текста рекомендаций (уровни достоверности и сила рекомендаций сформулированы на основании проведенного анализа – табл. 1-2).

Таблица П1 - Уровни достоверности

| Уровень | Тип данных |
|---------|------------|
|---------|------------|

| | |
|-----------|--|
| 1a | Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) |
| 1b | Данные получены по результатам одного РКИ |
| 2a | Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации |
| 2b | Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование |
| 3 | Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль» |
| 4 | Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета |

Таблица П2 - Градация силы рекомендации

| Сила рекомендации | Качество доказательности | Основание рекомендаций | Расшифровка |
|-------------------|--------------------------|--|---|
| A | Высокий | Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких РКИ | Реальный эффект соответствует предполагаемому |
| B | Умеренный | Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных. | Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий |
| C | Низкий | Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов | Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого |
| D | Очень низкий | Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме | Предполагаемый эффект очень неопределённый и в частом проценте случаев может быть далёк от истины |

**Приложение А3. Связанные документы. Порядки и стандарты оказания
медицинской помощи**

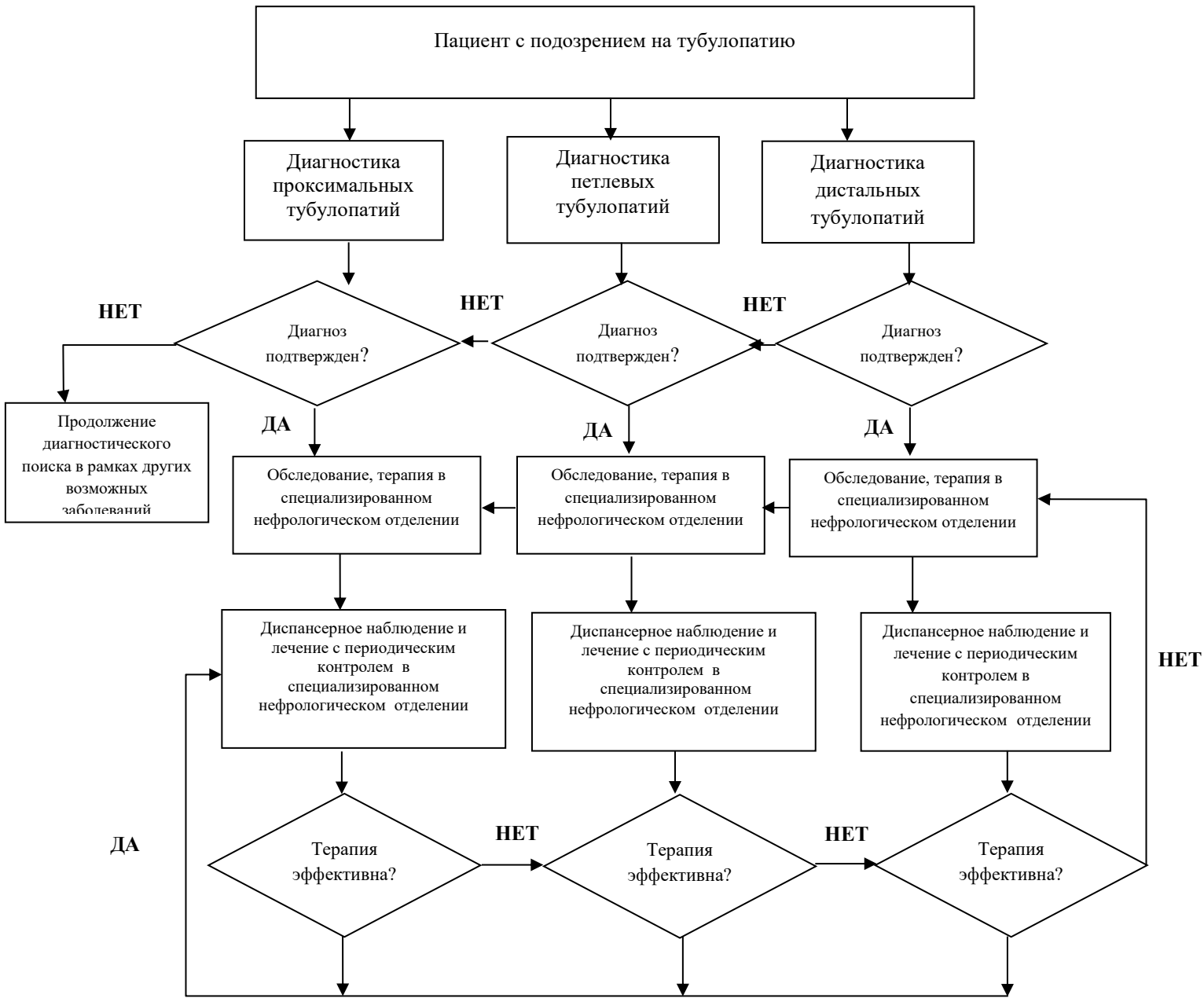
Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).

Стандарты оказания медицинской помощи:

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 762н Стандарт специализированной медицинской помощи при нарушениях, развивающихся в результате дисфункции почечных канальцев (тубулопатии)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

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

Частота встречаемости среди детского населения крайне редка, в связи с чем четкая топическая диагностика канальцевых нарушений представляет определенные трудности.

Несмотря на разнообразие тубулопатий, основу их диагностики составляет раннее выявление таких клинических симптомов, как артериальная гипертензия/гипотензия, полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения, с последующим исследованием и определением нарушений кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз/алкалоз), натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза

Быстрое назначение адекватной патогенетической терапии позволяет предотвратить многие серьезные осложнения.

Диагностика и лечение пациентов с тубулопатиями проводится врачом нефрологом.

Приложение Г1. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)