

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕНАЛЬНОГО ТУБУЛЯРНОГО АЦИДОЗА 1-ГО ТИПА У РЕБЁНКА В ВОЗРАСТЕ ОДНОГО МЕСЯЦА

Елена Валерьевна Волянюк*, Ильдус Яудатович Лутфуллин

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Поступила 13.09.2016; принята в печать 20.09.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-129

Ренальный тубулярный ацидоз — группа канальцевых заболеваний почек, которые характеризуются нарушением реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетанием обоих дефектов и приводят к метаболическому ацидозу при сохранной клубочковой фильтрации. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз характеризуется тяжёлым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Частота первичного дистального ренального ацидоза составляет 1:40 000 человек. Чаще всего заболевание дебютирует в возрасте от 6 мес до 2 лет. В статье описан редкий случай заболевания тубулярным ацидозом 1-го типа у ребёнка в возрасте 1 мес 5 дней. Представленное наблюдение показывает, что ренальный тубулярный ацидоз может давать клиническую манифестацию у детей в первые месяцы жизни, уже в этом возрасте приводя к развитию грубых метаболических нарушений, что требует определённой настороженности у педиатров. Редкость дистального ренального тубулярного ацидоза становится одним из факторов, определяющих сложность и несвоевременность его диагностики, что приводит к ранней инвалидизации и высокому риску развития угрожающих жизни состояний.

Ключевые слова: ренальный тубулярный ацидоз, нефрокальциноз, метаболический ацидоз.

A CLINICAL CASE OF RENAL TUBULAR ACIDOSIS TYPE 1 IN A 1-MONTH OLD BABY

E.V. Voljanjuk, I.Ja. Lutfullin

Kazan state medical academy, Kazan, Russia

Renal tubular acidosis is a group of tubular diseases of the kidneys, which are characterized by disorders of bicarbonate reabsorption, secretion of hydrogen ions, or a combination of both defects and cause metabolic acidosis with preserved glomerular filtration. Distal renal tubular acidosis is characterized by severe hyperchloremic metabolic acidosis due to impaired excretion of hydrogen ions in the distal nephron. The prevalence of the primary distal renal acidosis is 1:40 000. Most often the first onset of the disease occurs at the age of 6 months to 2 years. The article presents a rare case of tubular acidosis type 1 in a child at the age of 1 month and 5 days. The presented case demonstrates that renal tubular acidosis can clinically manifest in children during the first months of life leading even at this age to severe metabolic disorders requiring certain raised level of suspicion for this pathology. Rarity of distant tubular acidosis is one of the factors predisposing to difficulty and tardiness of its diagnosis that leads to early disability and high risk of life-threatening conditions.

Keywords: renal tubular acidosis, nephrocalcinosis, metabolic acidosis.

Ренальный тубулярный ацидоз (РТА) — группа канальцевых заболеваний почек, которые характеризуются нарушением реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетанием обоих дефектов и приводят к метаболическому ацидозу при сохранной клубочковой фильтрации. В зависимости от локализации дефекта выделяют четыре варианта проявления заболевания:

- 1) дистальный РТА, или РТА 1-го типа;
- 2) проксимальный РТА, или РТА 2-го типа;
- 3) РТА 3-го типа, в основе которого лежит комбинированный проксимальный и дистальный РТА;
- 4) гиперкалиемический РТА, или РТА 4-го типа [1].

Проксимальный РТА (2-го типа) обусловлен снижением почечного порога бикарбонатов, что ведёт к нарушению их реабсорбции в проксимальных канальцах и повышенному выведению с мочой. Для диагностики проксимального РТА необходимо доказательство низкого порога бикарбонатов, с одной стороны, и сохранённой способности организма подкислять мочу при уровне бикарбонатов крови ниже порогового — с другой. Реакция мочи должна быть кислой [во-

дородный показатель (pH) <5,5], с выделением достаточного количества аммония, если уровень $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме становится ниже порогового значения (15–20 ммоль/л). Диагностическим тестом служит титрование щёлочью — введение бикарбоната натрия с мониторингом бикарбоната плазмы и pH мочи.

Кроме того, для проксимального РТА не характерен нефрокальциноз вследствие достаточного содержания цитрата в моче [2]. Дистальный РТА развивается вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона, что приводит к тяжёлому метаболическому ацидозу.

Считают, что у детей дистальный РТА практически всегда бывает первичным, то есть генетически обусловленным. Тем не менее, наряду с семейными формами этого заболевания встречаются и спорадические случаи. Частота среди детского населения составляет 1:40 000 человек. Данные генетического анализа семейных форм свидетельствуют о том, что передача дефекта может происходить по аутосомно-доминантному типу, аутосомно-рецессивному с нейросенсорной тугоухостью и аутосомно-рецессивному типу с нормальным слухом [2].

Заболевание манифестирует с 6 мес до 2 лет. Для него типичны задержка роста, выраженные

рахитоподобные изменения скелета, нефрокальциноз. Основу диагностики дистального РТА составляет сочетание щелочной реакции мочи ($\text{pH} > 6,0$) с тяжёлым метаболическим ацидозом и кальцификатами в интерстиции и собирательной системе почек.

Нарушение экскреции аммония в этом случае вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но в соответствии с повышенными значениями pH мочи определённая степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества).

Прогрессируя, нефрокальциноз приводит к хронической почечной недостаточности. Он является следствием сниженной экскреции цитрата в проксимальных канальцах. Повышенная реабсорбция цитрата в условиях выраженного ацидоза с его последующим депонированием в митохондриях приводит к невозможности его нормальной экскреции [3].

Основные механизмы формирования ренальной остеопатии при дистальном РТА состоят в следующем. Поскольку при тяжёлом хроническом метаболическом ацидозе кость может обеспечить до 40% буферной ёмкости 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. Более того, у ряда больных это усугубляется уменьшенной реабсорбцией кальция в кишечнике и увеличенной экскрецией кальция почками, что приводит к гипокальциемии, которая стимулирует повышенный синтез паратгормона с дальнейшей мобилизацией кальция из костной ткани и гипофосфатемией [7].

Исходя из сказанного, цель терапии — восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Абсолютно показано назначение гидрокарбоната или цитрата натрия и калия (при гипокалиемии) в дозе 5–8 ммоль/кг в сутки детям младшего возраста (до 2 лет), 3–4 ммоль/кг в сутки — детям старше 2 лет.

Более высокая потребность в щёлочи у детей обусловлена высокой продукцией H^+ (2 ммоль/кг в сутки), связанной с его высвобождением из костей в процессе их роста. Подщелачивающую терапию проводят ежедневно и непрерывно. Лечение оказывает действие на костные изменения и рост. Прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза. Нефрокальциноз не поддаётся терапии [4].

Что касается РТА 3-го типа, он характеризуется комбинацией признаков проксимального и дистального РТА. К нему относят аутосомно-рецессивный синдром остеопетроза с церебральной кальцификацией и отставанием в умственном развитии. Комбинация проксимального и дистального синдромов описана как транзиторный феномен у новорождённых и детей раннего возраста с первичным дистальным РТА [5].

Гиперкалиемический РТА (4-го типа) обу-

словлен нарушением ренального аммиогенеза. Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами сохраняется нормальной, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы РТА ключевыми считают дефицит альдостерона или резистентность почечных канальцев к альдостерону [6]. РТА 4-го типа врождённого характера наиболее часто выявляют у детей с первичным псевдогипоальдостеронизмом.

Современный алгоритм дифференциальной диагностики РТА представляется следующим образом. Ориентировочное разделение всех больных с метаболическим ацидозом проводят при расчёте показателя «плазменной анионной щели»: $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$. В норме она составляет 8–16 мэкв/л. Для РТА характерны её нормальные значения (9–16 мэкв/л), так как метаболический ацидоз при этом заболевании всегда гиперхлоремический.

Далее быстрая приблизительная оценка типа тубулярного дефекта может быть сделана путем расчёта «анионной щели мочи». Этот показатель был предложен как косвенный индекс экскреции аммония у больных с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. При негативном значении «анионной щели мочи» ($\text{Cl} > \text{Na} + \text{K}$) в сочетании с другими кардинальными признаками проксимального РТА, которые изложены выше, говорят о проксимальном типе РТА, при положительном ($\text{Cl} < \text{Na} + \text{K}$) — о существовании дистального ренального дефекта ацидификации мочи [1].

Предлагаем вниманию читателей описание клинического случая РТА у ребёнка в возрасте 1 мес 5 дней, находившегося под наблюдением в отделении детей грудного возраста ГАУЗ «Детская городская больница №1» г. Казани.

Жалобы при поступлении на вялое сосание, плохую прибавку массы тела. При скрининговом ультразвуковом исследовании внутренних органов в возрасте 1 мес обнаружены кальцинаты в почках.

Ребёнок рождён от первой беременности здоровой женщиной 26 лет. На сроках 12 и 24 нед женщина перенесла острое респираторное вирусное заболевание без осложнений. Роды на сроке 39–40 нед путем плановой операции кесарева сечения в связи с ягодичным предлежанием плода. Отцу 25 лет, здоров. Наследственность не отягощена.

Ребёнок родился с массой тела 2760 г, длиной 47 см. На грудном вскармливании с 1-х суток жизни. Выписан из родильного дома на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

При поступлении в отделение состояние средней тяжести за счёт неврологической симптоматики (снижение рефлексов, мышечного тонуса), гипотрофии. Масса тела при поступлении 3000 г, дефицит массы тела 460 г (13%). Кожные покровы чистые, по органам без особенностей.

Печень и селезёнка не увеличены. Стул самостоятельный. На грудном вскармливании.

По результатам проведённого обследования выявлено следующее.

Общий анализ крови без патологических отклонений, гемоглобин 140 г/л, тромбоциты и скорость оседания эритроцитов в норме.

Общий анализ мочи: плотность мочи 1010, pH=7,5, лейкоциты 10–15–18 в поле зрения, следы белка, эритроциты не обнаружены.

Биохимический анализ крови: показатели глюкозы крови, общего белка, печёночных ферментов, креатинина, мочевины без отклонений, С-реактивный белок отрицательный.

Ультразвуковое исследование почек: размеры не увеличены (левая почка 49/23 мм, правая почка 49/24 мм), эхогенность мозгового слоя повышена («синдром белых пирамидок»), чашечно-лоханочная система не расширена. Заключение: «Медуллярный нефрокальциноз». Предварительный диагноз: «Дистрофия по типу гипотрофии 1-й степени. Внутриутробная инфекция? Нephрокальциноз. Инфекция мочевыводящих путей?»

Лечение включало в связи с гипогалактией у матери введение докорма смесью «Семилак», креон в дозе 25 000 ЕД 3 раза в день.

Через 6 дней состояние ребёнка ухудшилось: нарастание вялости, отказ от еды, срыгивания, снижение массы тела на 150 г (дефицит массы тела 17%). Отмечались бледность кожных покровов и периферический цианоз. В общем анализе крови — повышение содержания лейкоцитов до $23,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез 69%, концентрация гемоглобина 146 г/л, гематокрит 43%. В анализах мочи увеличение количества лейкоцитов — 60–65 в поле зрения, реакция мочи резко щелочная, pH=7,5.

Оценка кислотно-основного состояния крови выявила наличие метаболического ацидоза — pH=7,25, pCO_2 24,8; pO_2 62,7; BE –12,5 ммоль/л, HCO_3^- 15 ммоль/л; снижение содержания калия (2,4 ммоль/л), повышение концентрации хлора (125 ммоль/л), кальция (2,11 ммоль/л), натрия (152 ммоль/л).

С целью замещения и коррекции электролитных и метаболических нарушений к лечению добавлена инфузионная терапия, антибактериальная терапия цефотаксимом в дозе 140 мг 2 раза в сутки. В процессе лечения у ребёнка сохранялись воспалительные изменения в анализах мочи, что потребовало проведения повторных курсов антибактериальной терапии. На фоне коррекции электролитных и метаболических нарушений отмечена положительная динамика: появились сосательный рефлекс и прибавка массы тела.

На основании клинического течения и лабораторных показателей [снижение содержания калия в крови, метаболический ацидоз, нефрокальциноз, щелочная реакция мочи, нормальные показатели плазменной анионной щели — $\text{Na}-(\text{Cl}+\text{HCO}_3)=157-(127+2)=15$ мэкв/л, положительное значение анионной щели мочи —

$\text{Cl} < \text{Na}+\text{K}=127 < 157+2=127 < 159$, повышение в моче количества лейкоцитов и белка] выставлен диагноз: «Первичный почечный тубулярный ацидоз 1-го типа. Хронический обструктивный пиелонефрит с нарушением функций почек, активная фаза. Двусторонний нефрокальциноз».

В возрасте 3 мес удалось скомпенсировать метаболические и электролитные нарушения путем приёма внутрь раствора натрия гидрокарбоната и препаратов калия (калия и магния аспарагинат — аспаркам). Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение на поддерживающей терапии вышеуказанными препаратами.

В анамнезе в возрасте 6 мес ребёнок продолжал поддерживающую терапию, отмечались признаки отставания моторного и физического развития: масса тела 6 кг (дефицит 14%), не переворачивается, не сидит с поддержкой.

Таким образом, представленное наблюдение показывает, что РТА может давать клиническую манифестацию у детей уже на первом году жизни, что требует определённой настороженности у педиатров. Редкость дистального РТА становится одним из факторов, определяющих сложность и несвоевременность его диагностики, что приводит к ранней инвалидизации и высокому риску развития угрожающих жизни осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Ренальный тубулярный ацидоз. *Нефрол. и диализ*. 2003; 5 (2): 122–127. [Vashurina T.V., Sergeeva T.V. Renal tubular acidosis. *Nefrologija i dializ*. 2003; 5 (2): 122–127. (In Russ.)]
2. Картамышева Н.Н., Вашурина Т.В., Мазо А.М. и др. Канальцевые дисфункции с рахитоподобным синдромом. *Педиатрич. фармакол.* 2011; 8 (4): 140–145. [Kartamysheva N.N., Vashurina T.V., Mazo A.M. et al. Tubular disorders with rickets-like syndrome. *Pediatricskaja farmakologija*. 2011; 8 (4): 140–145. (In Russ.)]
3. Чумакова О.В., Сергеева Т.В., Цыгина Е.Н. и др. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз, осложнённый медуллярными кистами. *Терап. архив*. 2003; (6): 62–66. [Chumakova O.V., Sergeeva T.V., Cygina E.N. et al. Distal renal tubular acidosis complicated by medullary cysts. *Terapevticheskij arhiv*. 2003; (6): 62–66. (In Russ.)]
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. Под ред. А.А. Баранова. М. 2015. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_tubol.pdf (дата обращения: 02.09.2016). [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s tubulopatijami. (Federal clinical guidelines on medical care for children with tubuopathies.) Ed. by A.A. Baranov. Moscow, 2015. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_tubol.pdf (access date: 02.09.2016). (In Russ.)]
5. Alper S.L. Genetic diseases of acid-base transporter. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; (64): 899–923.
6. Arai K., Zachman K., Chrousos G.P. Polymorphisms of amiloride sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathological potential. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2434–2437.
7. Laing C.M., Unwin R.J. Renal tubular acidosis. *J. Nephrol.* 2006; 19 (Suppl. 9): 546–552.