



ТУБУЛОПАТИИ

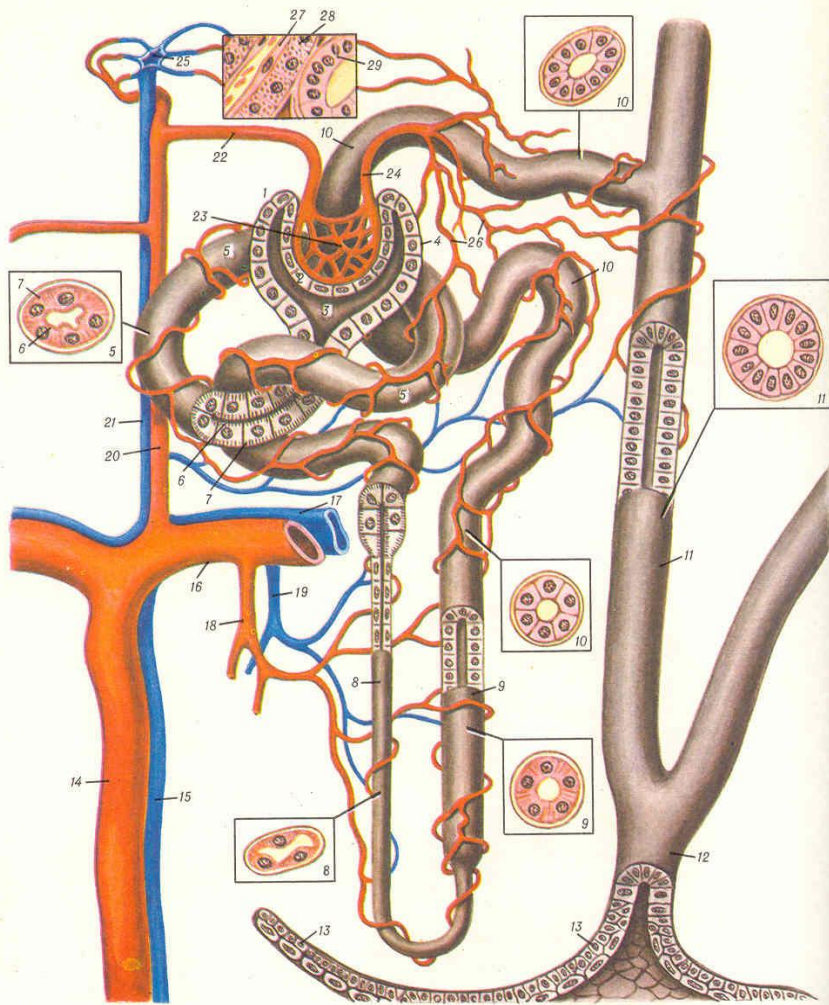
Алибаева Зарина Ердаулетовна

ТУБУЛОПАТИЯ

Группа нефропатий,

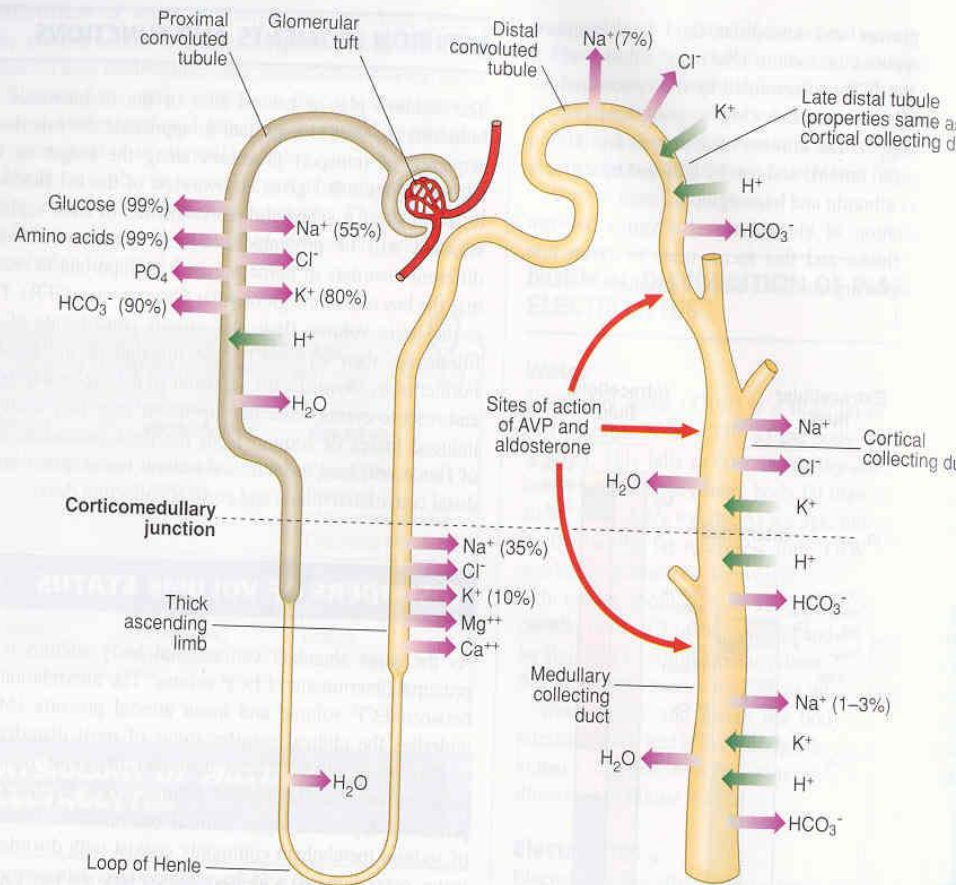
в основе которых лежит патология
транспортных систем в канальцах нефрона,
характеризующаяся ранним частичным или
генерализованным нарушением
канальцевых функций
при нормальной или несколько сниженной
клубочковой фильтрации

Нарушение функции канальцев-тубулопатии



К ст. Почки. Схематическое изображение строения нефрона и его связи с сосудами почки (по Е. Ф. Котовскому): 1 — капсула почечного клубочка (Шумлянского — Боумена), 2 — внутренняя ее часть, 3 — просвет капсулы, 4 — наружная ее часть, 5 — проксимальная часть, 6 — дистальная часть, 7 — собирательный канал.

WATER, ELECTROLYTE AND ACID-BASE IMBALANCE



9.3 Transport of water and electrolytes. In the proximal tubule approximately two-thirds of filtered sodium and water is reabsorbed, together with glucose, amino acids, phosphate and bicarbonate. In the thick ascending limb of the loop of Henle sodium, potassium, calcium, magnesium and chloride are reabsorbed, whilst in the cortical collecting duct sodium is reabsorbed under the influence of aldosterone with associated excretion of potassium and hydrogen ions. Water is reabsorbed from the distal nephron under the influence of arginine vasopressin (AVP) and the hypertonic medulla.

Основные клинико- лабораторные синдромы тубулопатий

- 1. Синдром полиурии
 - 2. Синдром электролитных расстройств
 - 3. Синдром нарушения КОС крови
 - 4. Рахитоподобный синдром
 - 5. Нефролитиаз
-

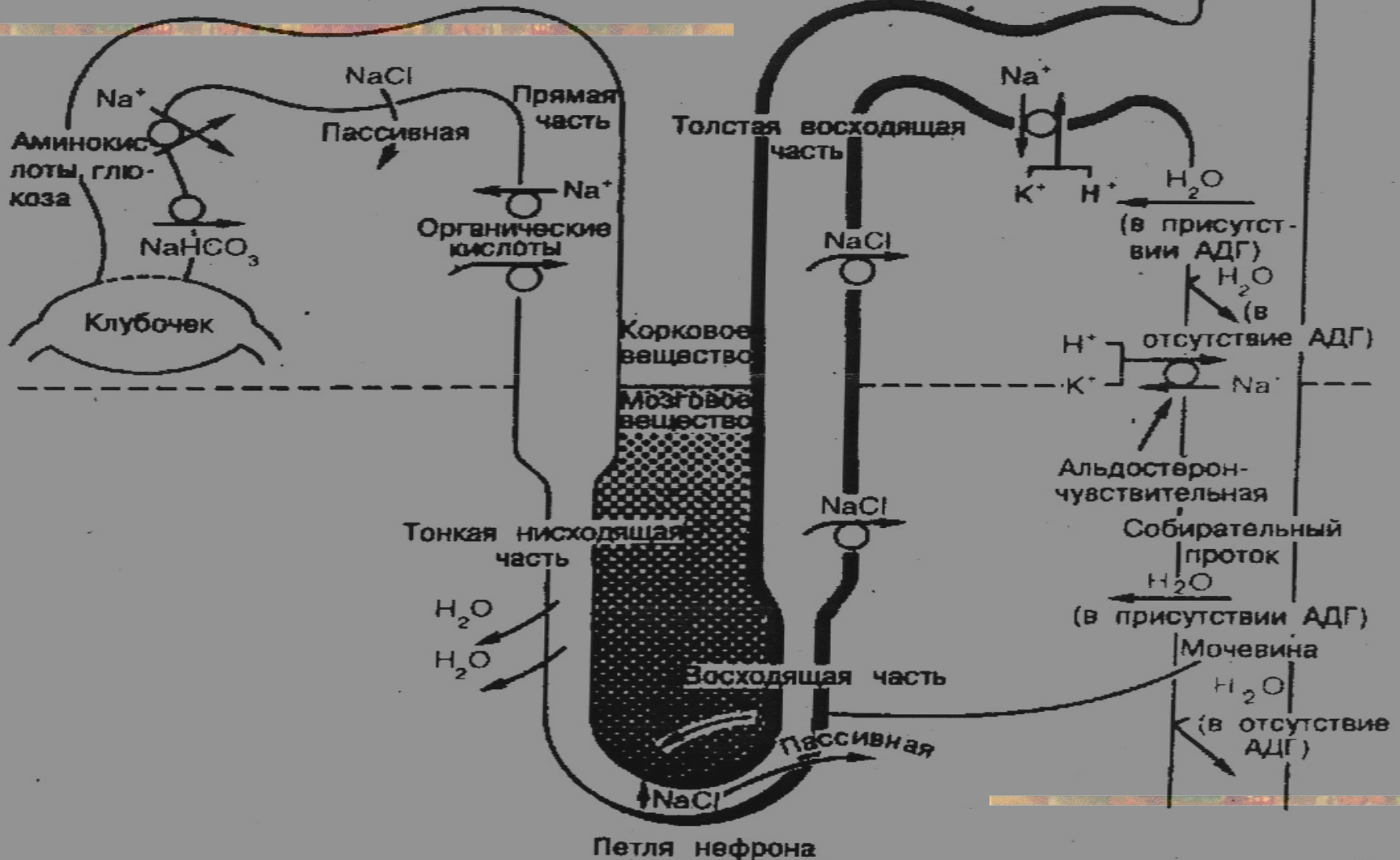
Канальцевые функции

- 1 - **Реабсорбция** ценных для организма неорганических и органических веществ, профильтровавшихся в клубочках;
 - 2 - **Секреция** в просвет канальцев веществ из крови и образующихся в клетках канальцев;
 - 3 - **Концентрация** мочи.
-

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



Проксимальные каналцы

- Реабсорбция 60%
профильтрованвшегося натрия хлорида, калия, кальция и воды;
- 80-90% гидрокарбоната;
- практически 100% - глюкозы и аминокислот;
- Реабсорбция фосфатов контролируется паратгормоном;
- Регуляция процесса «разведение – концентрация» мочи

Дистальные каналцы – (извитой каналец и собирательные трубочки)

- **Окончательная коррекция состава мочи по содержанию натрия и хлоридов (основное место приложения альдостерона и вазопрессина);**
- **Секреция калия;**
- **Секреция водородных ионов (соединение с неабсорбируемыми анионами, в основном - фосфатами, и аммиаком и выделение в виде титруемых кислот и аммония);**
- **«Разведение – концентрация» мочи.**

Классификация тубулопатии в зависимости от главного синдрома

■ Аномалии скелета (почечные остеопатии)

- *Первичные:* фосфат-диабет, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, почечный канальцевый ацидоз
- *Вторичные (фенотипически сходные состояния):* D-зависимый рахит, гипофосфатазия, целиакия, псевдогипопаратиреодизм

■ Полиурия

- *Первичные:* почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм)
- *Вторичные:* Нефронофтиз Фанкони, пиелонефрит, цистиноз, тирозинемия, ХПН

■ Нефролитиаз

- *Первичные:* Цистинурия, глицинурия, имминоглицинурия, дистальный почечный тубулярный ацидоз
- *Вторичные:* оксалоз и вторичная гипероксалурия, ксантинурия, Синдром Леша-Нигана

ТУБУЛОПАТИЯ - выпадение одной тубулярной функции

- **Несахарный диабет**
- **Милитурия - почечная глюкозурия**
- **Фосфат-диабет - D-резистентный рахит**
- **Почечная калийурия (с-м Конна, Барттера, семейная идиопатическая)**
- **Почечный канальцевый ацидоз (врожденный, приобретенный)**
- **Гиперкальциурия**
- **Почечная гипераминоацидурия**

ТУБУЛОПАТИЯ - выпадение нескольких тубулярных функций

- **Синдром Де Тони-Дебре-Фанкони
(наследственный, приобретенный)**
 - **Синдром Лоу
(цереброокулоренальный синдром)**
-

Наследственные рахитоподобные заболевания

- **Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет)**
 - **Витамин D-зависимый рахит**
 - **Почечный канальцевый ацидоз**
 - **Болезнь Де Тони-Дебре-Фанкони**
-

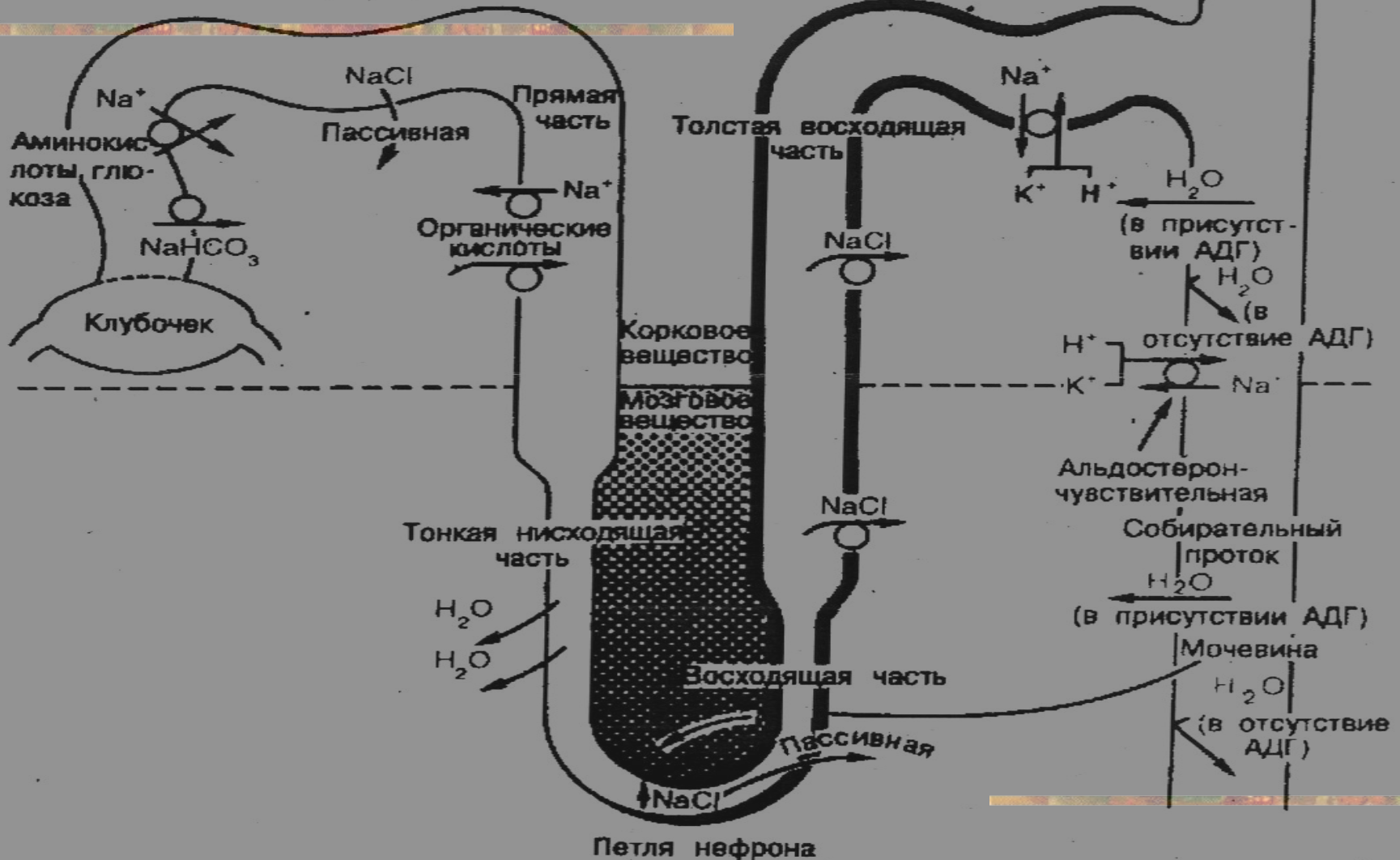
Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет)

- **1 вариант:** дебют на 1 году, малые костные деформации. *Хороший эффект от терапии.*
- **2 вариант:** дебют на 2 году, выражены костные деформации. *Резистентность к высоким дозам D. Нарушена канальцевая реабсорбция P.*
- **3 вариант:** дебют после 5-6 лет, выражены костные деформации. *Резистентность к высоким дозам D. Нарушена абсорбция Ca и P в кишечнике.*
- **4 вариант:** дебют на 2 году, умеренные костные деформации. *Повышена чувствительность к витамину D, склонность к гипервитаминозу.*

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет)



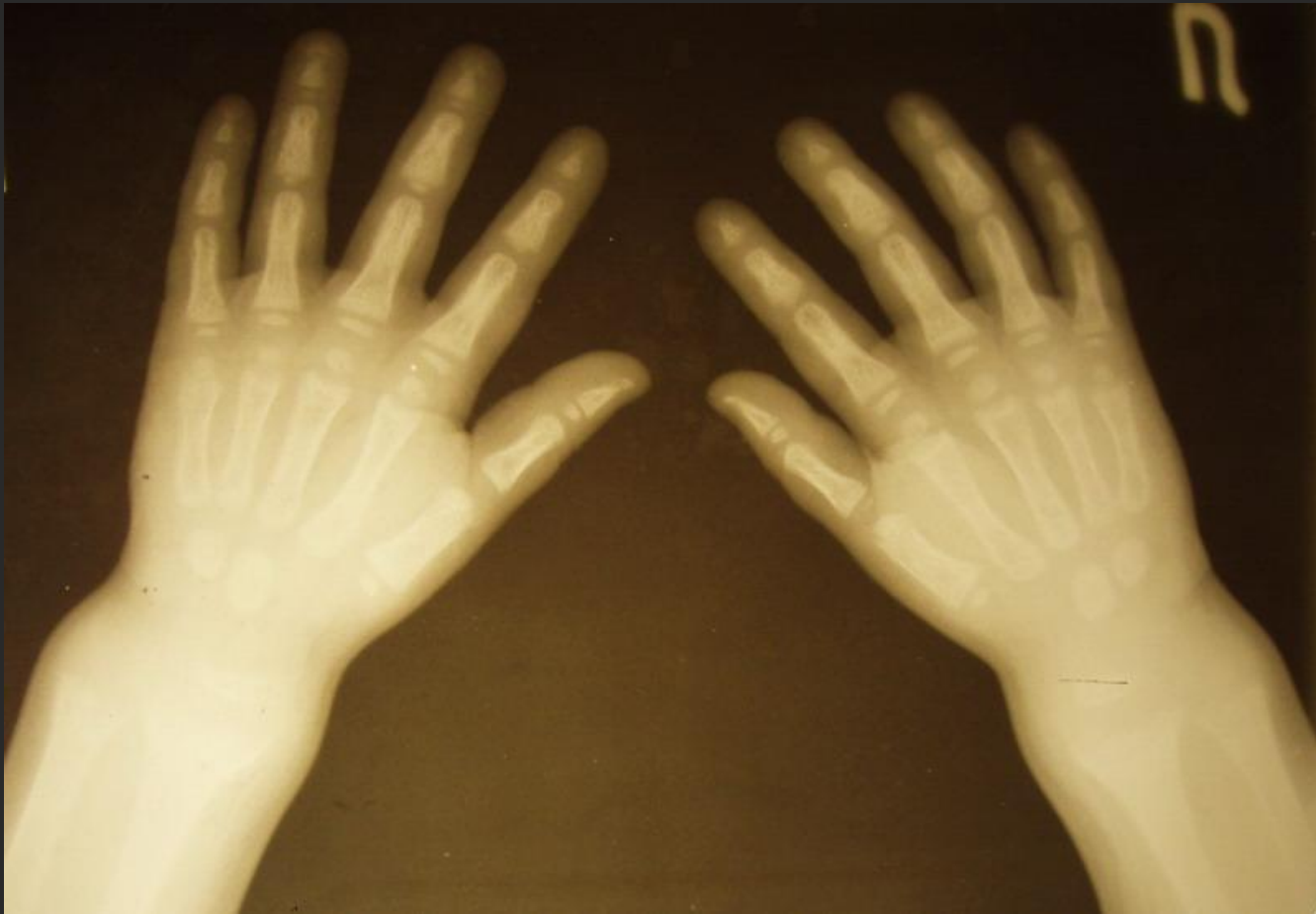
Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет) - б/х маркеры

- Гипофосфатемия
 - Гиперфосфатурия
 - Повышение уровня щелочной фосфатазы крови
 - Снижение 1,25-(ОН)₂-D₃ в плазме
 - Уровень паратгормона в крови - норма
-

Витамин-D-зависимый рахит

- **1 вариант:** нарушение превращения **25-(ОН)-D3** в **1,25-(ОН)2-D3** в почках
 - **2 вариант:** мутация гена рецептора к **1,25-(ОН)2-D3** в органах-мишенях (кишечник, почки, костная ткань, кожа, волосы)
-

Витамин-D-зависимый рахит



Витамин-D-зависимый рахит - б/х маркеры

- Гипокальцемиа
 - Уровень фосфора крови - N или слегка снижен
 - Повышение уровня щелочной фосфатазы крови
 - Гипокальцийурия
 - Значительная гипераминоацидурия
-

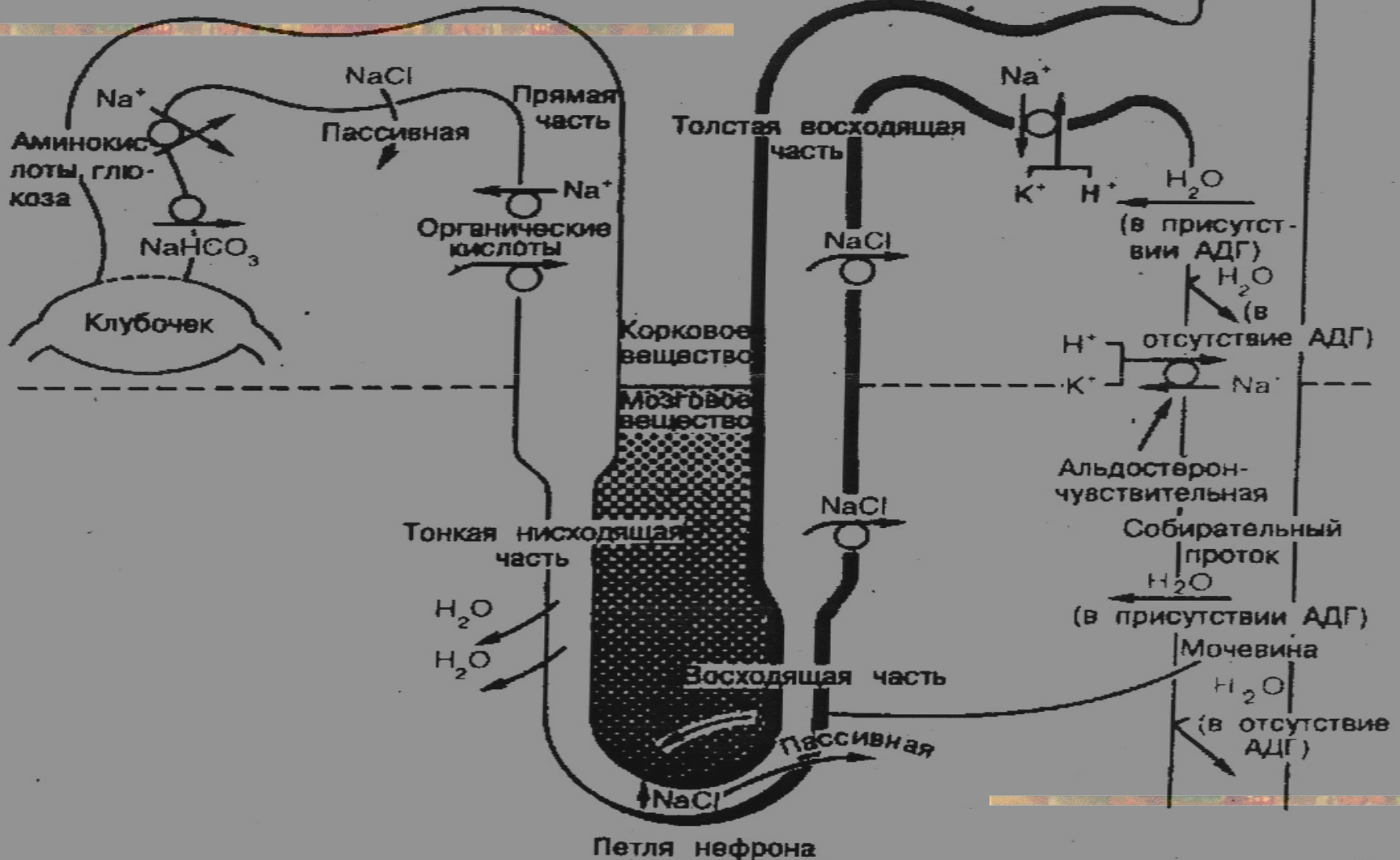
Почечный канальцевый ацидоз

- **1 тип:** Синдром Лайтвуда-Батлера-Олбрайта. Патология дистальных канальцев - невозможность поддержание градиента $H(+)$ между кровью и канальцевым ультрафильтратом.
- **2 тип:** Патология проксимальных канальцев - нарушение реабсорбции $HCO_3(-)$ и повышение их экскреции с мочой.
- **3 тип:** Частичное нарушение реабсорбции $HCO_3(-)$ и снижение секреции $H(+)$.
- **4 тип:** Резистентность почечных канальцев к альдостерона - снижение экскреции $H(+)$ с мочой
- **5 тип:** Почечно-канальцевый ацидоз с глухотой.

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



Почечный канальцевый ацидоз - б/х маркеры

- Метаболический ацидоз
- Умеренная гипофосфатемия
- Гипокальциемия
- Повышение уровня щелочной фосфатазы крови
- Снижение экскреции титруемых кислот и аммиака
- Щелочная или нейтральная РН
- Гипостенурия

ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ

проксимальный 2 тип

*Дефект реабсорбции бикарбонатов,
декомпенсированный
метаболический ацидоз.*

- **Клиника:** изолированный вариант, в синдроме Лоу, Де Тони-Дебре-Фанкони.
 - задержка физического развития ,
 - приступы рвоты,
 - гиперхлоремический ацидоз;
 - болеют чаще мальчишки.
- **Диагностика:** определение бикарбонатов крови.
 - Новорожденные - 20-22 ммоль/л, взрослые 24-26 ммоль/л.
 - РН мочи новорожденных 6,5 - 6,0; у более старших до 5,0.
- **Лечение:** заместительная терапия цитратом или бикарбонатом натрия (5 мл/кг/сут по 4% соде)
- **Прогноз:** большинство выздоравливают к 2-3 году жизни

ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ

дистальный 1 тип

- **Тип наследования** - А/Д, А/Р
 - **Клиника:**
 - то-же, что при ПТА 2 типа;
 - + гиперкальциурия;
 - частое развитие ТИН, хронический пиелонефрит,
 - ХПН.
 - **Лечение:** то-же; при остеомалации - витамин Д
-

СИНДРОМ

де ТОНИ-ДЕБРЕ-ФАНКОНИ

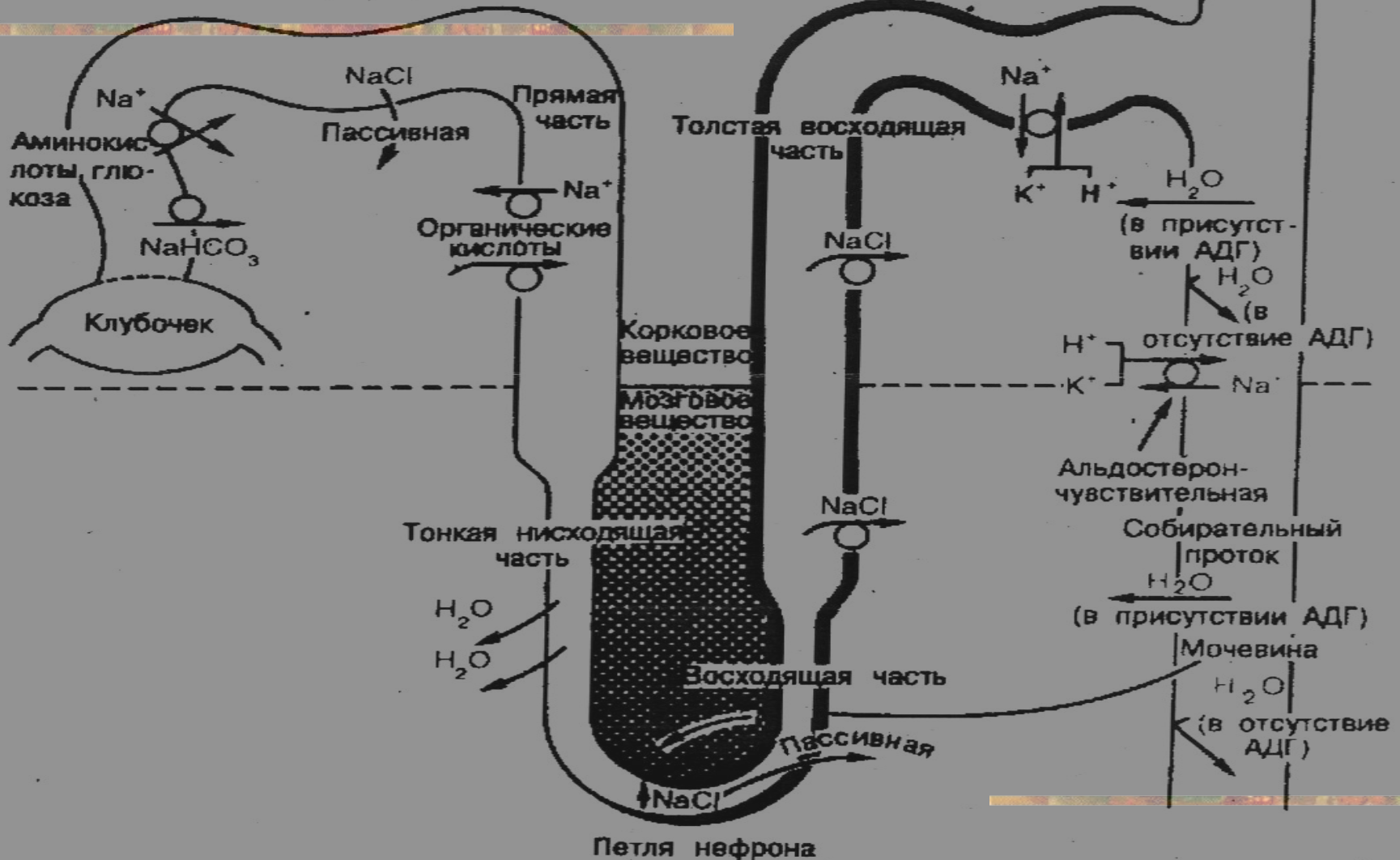
*глюкозофосфатаминовый диабет,
нанизм с витамин-D-резистентным
рахитом*

- Тип наследования: А/Д
- Клиника: рахитоподобные деформации скелета
- Диагностика: недостаточность проксимальных канальцев
 - б/х крови: гипофосфатемия, гипокалиемия, ацидоз, гиперхлоремия, повышение активности ЩФ;
 - б/х мочи: гипераминоацидурия, фосфатурия, глюкозурия, натрийурия, калийурия.
- Лечение: большие дозы витамина D
- Прогноз неблагоприятный, ХПН до 15 лет

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони

- **1 вариант:** грубая задержка физического развития, тяжелые костные деформации и переломы; выражена гипокальцемиия, снижена абсорбция Са в кишечнике
 - **2 вариант:** умеренная задержка физического развития, умеренные костные деформации; нормальная абсорбция Са в кишечнике и концентрация в крови
-

Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони



Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони



Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони - б/х маркеры

- Гипокальциемия
- Гипофосфатемия
- Повышение активности щелочной фосфатазы
- Декомпенсированный метаболический ацидоз
- Глюкозурия
- Гипераминоацидурия
- Гиперфосфатурия
- Органическая ацидурия, цитратурия
- pH мочи нейтральный

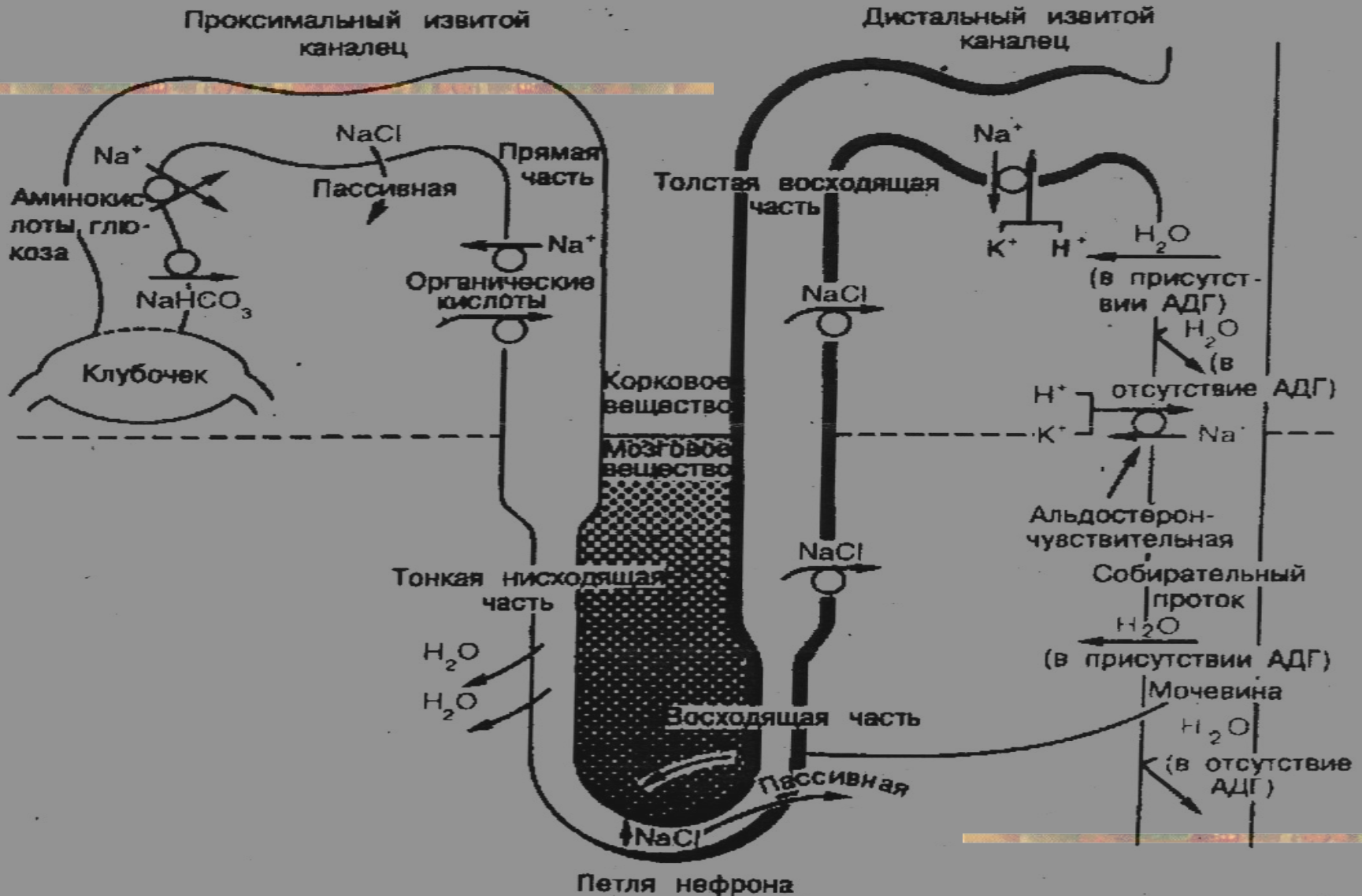
ПОЛИУРИЯ С ГИПЕРКАЛИЕМИЕЙ, ДЕГИДРАЦИЕЙ И АЦИДОЗОМ

Псевдогипоальдостеронизм –

- Нечувствительность почечных канальцев к минералокортикоидам
- Нарушение почечного транспорта натрия.
- Проявляется: сольтеряющей формой мочеизнурения, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом

(в присутствии высоких уровней ренина и

Строение и функция нефрона



Псевдогипоальдостеронизм 1 тип – первичный, почечный

- **А/Д тип наследования**
- **Патофизиология:** дефект минералокортикоидного рецептора 1 типа. Первично-нарушена реабсорбция Na в канальцах, вторично - ~~дефект К-Na-АТФазы~~
- **Клиника:**
 - в/у – гидроамнион;
 - с 1 недели – обильное срыгивание, дегидратация, потеря массы;
 - нефрокальциноз на фоне гипер-Са-урии;
 - Парциальные формы яркой клиники не имеют.
- **Б/х:** Гипо-Na-емия, гипер-K-емия, метабол.ацидоз, гипер-Na-урия
- **Гормоны:** норма или повышение ренина и альдостерона крови
- **Биопсия:** гиперплазия ЮГА (не всегда)
- **Терапия:** заместительная – 3-6 г/сут NaCl
- **Прогноз:** относительно благополучный. *Чувствительность к минералокортикоидам повышается после 1-2 лет жизни.*

Псевдогипоальдостеронизм 1 тип – первичный, полиорганный

- **Нечувствительность к минералокортикоидам клеток-мишеней** (почки, толстая кишка, потовые и слюнные железы)
- **A/P тип наследования** (рецепторы 1 типа не поражаются, изменен амилоид-чувствительный эпителиальный канал реабсорбции Na, как при синдроме Лиддла)
- **Клиника:** тяжелое мочеизнурение с выраженной дегидратацией
- **Лечение:**
 - Диета с ограничением K;
 - Ионообменные смолы;
 - Индометацин (?);
 - Заместительная терапия NaCl малоэффективна
 - Минералокортикоиды не оказывают воздействия
- **Прогноз:** тяжелый

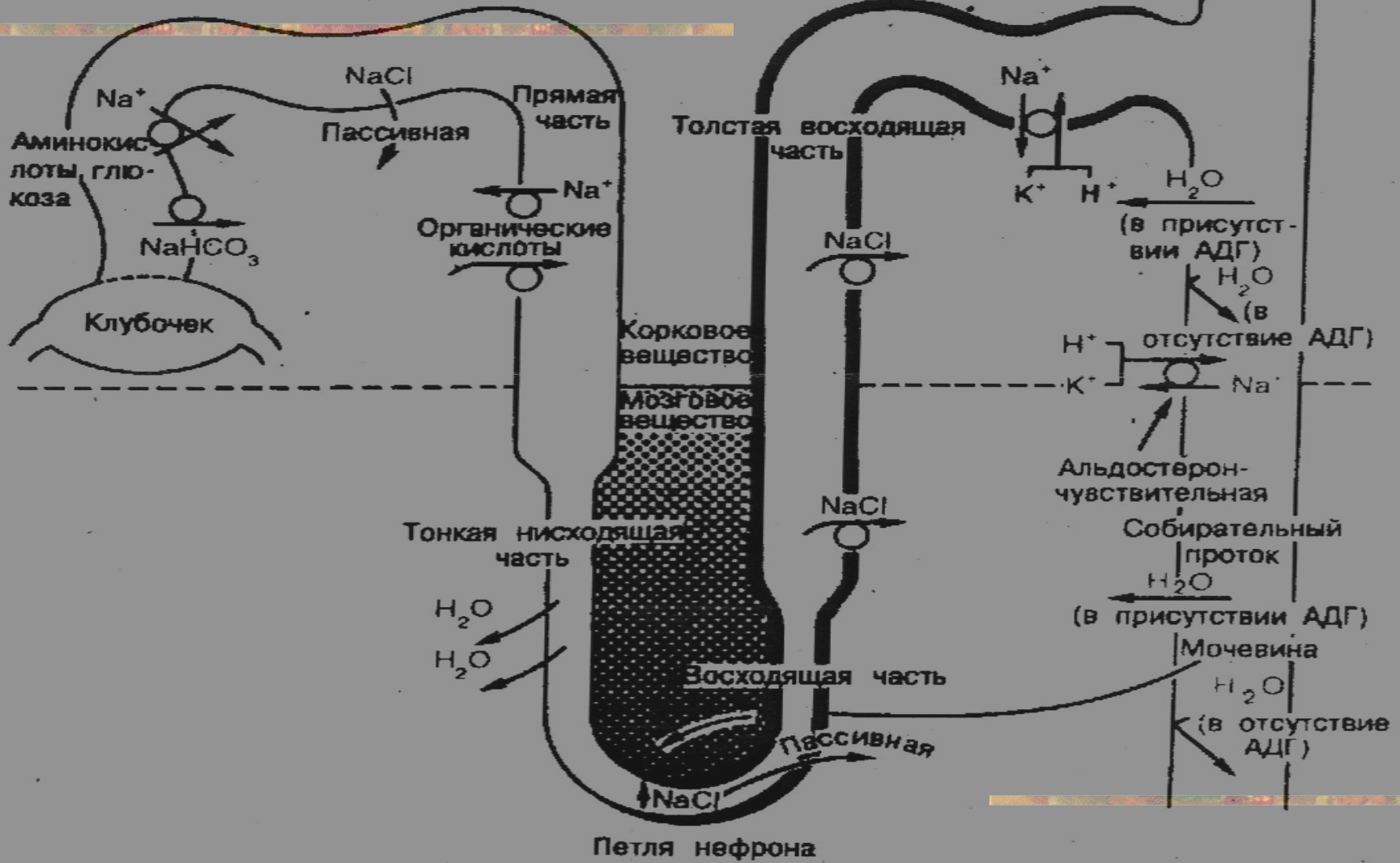
ПСЕВДОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ (синдром Лиддла)

- **Наследственная а/д тубулопатия** (гиперальдостеронизм и минимальная секреция альдостерона)
- **Клиника:**
 - полиурия, полидипсия,
 - задержка психомоторного развития,
 - гипокалиемия, алкалоз, артериальная гипертензия.
- **Диагностика:** низкий уровень альдостерона, отсутствие ренина в сыворотке.
- **Патофизиология:** активация реабсорбции ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы (в различных органах) ведет к артериальной гипертензии и снижению реабсорбции ионов калия.
- **Лечение** - коррекция гипокалиемии (триамтерен - 10 мг/кг/сут)

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



ПОЛИУРИЯ С ГИПЕРКАЛИЕМИЕЙ, ДЕГИДРАЦИЕЙ И АЦИДОЗОМ

Надпочечниковая недостаточность – синдром Аддисона

- **A/P** или **X-сцепленный** тип наследования
 - **Классическая клиника** при недостаточности 21-гидроксилазы: сольтеряющая форма тубулярных нарушений
 - **Б/Х**: гипо-**Na**-емия, гипер-**K**-емия, гипер-**Na**-урия.
 - **Лечение**: в острой ситуации – растворы **NaCl** и гидрокортизон; *пожизненная заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами*
-

ПОЛИУРИЯ С ДЕГИДРАЦИЕЙ

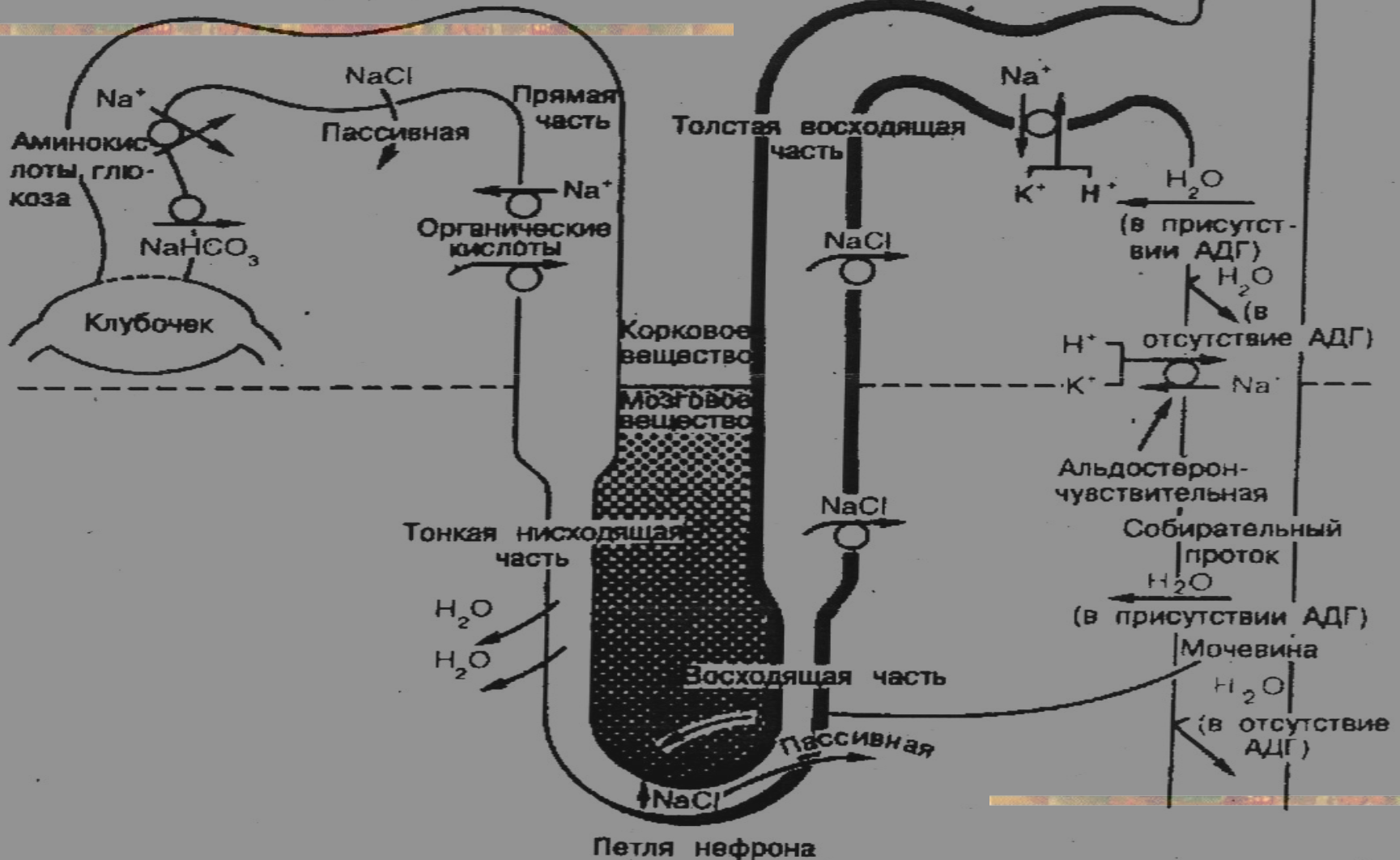
Врожденный почечный несахарный диабет

- **Нечувствительность дистальных канальцев к АДГ** (антидиуретическому гормону), ведущая к нарушению концентрирования мочи, дегидратации и электролитным нарушениям (гипернатриемия, гиперхлоремия)
- **Тип наследования:** 90% X-сцепленный, 10%-патология кодирования аквапоринового рецептора (А/Р, А/Д)
- **Физиология:** АДГ (аргинин-вазопрессин) => вазопрессиновый рец.2 типа собирательных трубочек => стимуляция G-белка и активация аденилатциклазы => повышается внутриклеточная ЦАМФ => активация протеинкиназы А и др. регуляторных белков => увеличение проницаемости клеточной мембраны для воды

Строение и функция нефрона

Проксимальный извитой каналец

Дистальный извитой каналец



Врожденный почечный несахарный диабет (1)

■ Клиника:

- ранний манифест, при грудном вскармливании – отсроченный
- Обезвоживание
- Интермиттирующая лихорадка
- Стойкие запоры
- Полиурия (до 8-18 л/сут), никтурия, энурез
- Мегацистис, мегауретер, гидронефроз
- Нарушение роста
- Задержка психического развития (олигофрения)
- Внутримозговой кальциноз

- **Вторичные формы:** при амилоидозе, саркоидозе, лекарственной болезни (препараты лития, тетрациклины), обструктивной уropатии, хроническом пиелонефрите, ХПН

Врожденный почечный несахарный диабет (2)

■ Диагностика:

- Проба с вазопрессином (интраназально детям до года - 10 мкг, старшего возраста - 20 мкг) - оценка через 2 часа осмолярности мочи (норма - выше 800 мОсм/кг воды). При осмолярности ниже 200 мОсм/кг - диагностируют почечную форму несахарного диабета.

■ Уровень АДГ в крови - норма.

■ Лечение:

- Обеспечение достаточным количеством жидкости;
- Ограничение в диете белка до 2 г/кг на короткое время, натрия до 1 ммоль/кг.
- **Тиазидовые диуретики** - гидрохлортиазид 2 мг/кг/сут (снижается натрий-зависимая реабсорбция хлора в дистальных канальцах);
- **Калийсберегающие диуретики** - амилорид 10-20 мг/кв.м/сут у детей после 6 лет (блокирует каналы реабсорбции натрия в собирательных трубочках, снижает внеклеточное содержание натрия в интерстициальной ткани, уменьшает объем внеклеточной жидкости, снижает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах);
- **НПВС** - индометацин 2 мг/кг/сут (усиливает действие гипотиазида).

ПОЛИУРИЯ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ АЛКАЛОЗОМ

Синдром Барттера

- Наследственное гетерогенное заболевание (А/Р),
- Диагностика с периода новорожденности
- Гиперальдостеронизм:
 - Метаболич. алкалоз, гипокалиемия, гипохлоремия, гиперкальциурия
- Нормальное АД,
- Гиперплазии и гипертрофии ЮГА.
- Диагностика
 - антенатальная (многоводие в 3 триместре, преждевременные роды, высокое содержание хлоридов в амниотической жидкости);
 - в течении первых 2 лет жизни развивается полиурия до 50 мл/кг/час, полидипсия, рвота, запоры, мышечная гипотония, судороги, боли в суставах от хондрокальциноза

Варианты синдрома Барттера

- Нарушения **проксимального** канальца (протеинурия, глюкозурия, гипераминоацидурия, гипофосфатурия, рахитоподобный синдром)
 - Нарушения в **дистальных** канальцах и петле Генле (взрослый вариант с гиперкальциурией (д/д с синдромом Гительмана))
-

Синдром Барттера – диагностика и лечение

- **Б/Х крови:** гипокалиемия до 1,25-2,5 мэкв/л; часто с гипохлоремией и метаболическим алкалозом
 - **Снижение К => повышение секреции Н(+) и реабсорбции НСО₃ в канальцах**
 - **Б/Х мочи:** высокая экскреция К, Na, Cl, Ca
 - **ЛЕЧЕНИЕ:**
 - **Коррекция гипокалиемии (КСI от 1 до 3 мэкв/кг и более)**
 - **Ингибиторы синтеза простагландинов: индометацин 2-5 мг/кг/сут; аспирин 10 мг/кг/сут, ибупрофен до 30 мг/кг/сут**
 - **ПРОГНОЗ:** прогрессирование ХПН
-