

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.61-008.6

Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Ананьин П.В., Евлоева Х.С.

Почечный тубулярный ацидоз III типа у грудного ребенка

ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Тубулопатия сопровождается дисбалансом электролитов из-за нарушения экскреции ионов водорода (I тип), нарушением обратного всасывания бикарбонатов (II тип), аномальной продукцией альдостерона или взаимодействия с ним (IV). Течение может быть бессимптомным или с проявлениями электролитных расстройств: слабостью, тошнотой, костными деформациями. Диагностика почечной ацидемии базируется на измерениях pH мочи и электролитов, данных генетических анализов. В статье описаны клиническая картина, классификация и диагностика казуистически редкого почечного тубулярного ацидоза III (комбинированного) типа у грудного ребенка, отражена значимость применения современных методов исследования для оптимизации своевременного лечения и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: почечный тубулярный ацидоз; грудной ребенок; дефицит карбоангидразы II

Для цитирования: Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Ананьин П.В., Евлоева Х.С. Почечный тубулярный ацидоз III типа у грудного ребенка. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(1): 61-65. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-61-65>

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Харитонов Н.А., сбор и обработка материала — Харитонов Н.А., Евлоева Х.С.; статистическая обработка — Харитонов Н.А.; написание текста — Харитонов Н.А., Евлоева Х.С.; редактирование — Харитонов Н.А., Ананьин П.В., Басаргина М.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Kharitonova N.A., Basargina M.A., Ananin P.V., Evloeva Kh.S.

A clinical case of renal tubular acidosis (type III) in an infant

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Tubulopathy is accompanied by electrolyte imbalance due to impaired excretion of hydrogen ions (type I), impaired reabsorption of bicarbonates (type II), abnormal aldosterone production, or interaction with it (IV). The course can be asymptomatic or with manifestations of electrolyte disorders: weakness, nausea, bone deformities. Diagnosis of renal acidemia is based on measurements of urine pH and electrolytes, data from genetic tests. A clinical case of renal tubular acidosis (type III) in an infant.

The article presents the clinical picture of renal tubular acidosis, its classification, and diagnostics in children. Authors consider the importance of applying modern research methods to conduct timely treatment and improve the patients' lives.

Keywords: renal tubular acidosis; infant; carbonic anhydrase II deficiency

For citation: Kharitonova N.A., Basargina M.A., Ananin P.V., Evloeva Kh.S. A clinical case of renal tubular acidosis (type III) in an infant. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(1): 61-65. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-61-65>

For correspondence: Nataliya A. Kharitonova, MD, Ph.D., researcher of the Neonatology and early childhood laboratory, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Contribution: the concept and design of the study — Kharitonova N.A.; collection and processing of material — Kharitonova N.A., Evloeva Kh.S.; statistical processing — Kharitonova N.A.; writing a text — Kharitonova N.A., Evloeva Kh.S.; editing — Kharitonova N.A., Ananin P.V., Basargina M.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kharitonova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6912-1471>

Basargina M.A., <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>

Ananin P.V., <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>

Evloeva Kh.S., <https://orcid.org/0000-0001-9255-6927>

Received: January 25, 2021

Accepted: February 22, 2021

Published: March 10, 2021

Одной из важных функций почек является участие в регуляции кислотно-основного состояния (КОС) организма путем выделения ионов водорода (H^+) и реабсорбции гидрокарбоната (HCO_3^-), нарушение этой функции приводит к развитию почечного тубулярного ацидоза [1]. Почечный тубулярный ацидоз (ПТА) — это разновидность тубулопатии,

которая сопровождается дисбалансом электролитов из-за сбоя экскреции ионов водорода (I тип), нарушением обратного всасывания бикарбонатов (II тип), аномальной продукцией альдостерона или взаимодействия с ним (IV тип). Тип III (комбинированный) ПТА встречается редко. Течение может быть бессимптомным или с проявлениями электро-

литных расстройств: слабостью, тошнотой, костными деформациями.

ПТА — это группа канальцевых заболеваний почек, которые характеризуются нарушением реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетанием того и другого, приводящим к возникновению метаболического ацидоза на фоне сохранённой клубочковой фильтрации [2, 3].

ПТА подразделяется на четыре типа:

- I — дистальный (классический);
- II — проксимальный;
- III — комбинированный проксимальный и дистальный;
- IV — гиперкалиемический [4–6].

Дистальный ПТА (тип I) развивается вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона, что приводит к развитию тяжелого метаболического ацидоза. Клинически проявляется отставанием в росте, полиурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, гипокалиемией. Прогрессирование нефрокальциноза может привести к развитию хронической почечной недостаточности [7, 8].

Проксимальный ПТА (тип II) обусловлен снижением реабсорбции бикарбоната в проксимальном канальце на фоне сохраненной секреции H^+ в дистальном. Потери бикарбоната с мочой приводят к снижению содержания бикарбоната в крови. Заболевание чаще всего носит вторичный характер по отношению к синдрому Фанкони, при котором наблюдается генерализованная дисфункция проксимального канальца, характеризующаяся глюкозурией, фосфатурией, аминоацидурией и почечным ацидозом [9]. Описаны также случаи первичного ПТА II типа с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и спорадическим типами наследования и вторичные лекарственные формы (на фоне терапии ацетазоламидом, гидрохлортиазидом, топираматом и др.) [10, 11].

Гиперкалиемический ПТА (IV тип) развивается вследствие нарушения ренального аммионогенеза. Снижение продукции аммония отмечается под влиянием гиперкалиемии, при этом ключевыми моментами в механизме развития этой формы считаются дефицит альдостерона или резистентность к нему почечных канальцев [2, 12]. Данный тип часто наблюдается у детей с первичным псевдогипоальдостеронизмом [2].

ПТА III типа — синдром дефицита карбоангидразы II (CA II), фермента, необходимого для адекватного функционирования клеток как проксимального, так и дистального канальца. Заболевание связано с мутацией гена CA2, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется триадой симптомов: канальцевым ацидозом, остеопетрозом и кальцинатами в веществе головного мозга [13, 14]. Отмечаются также задержка физического развития, умственная отсталость, нарушение ростовых показателей, лицевой дисморфизм, неправильный прикус, окклюзия черепно-мозговых нервов с формированием тугоухости и нарушением зрения, нефрокальциноз, уролитиаз [13–17].

У пациентов с ПТА III типа наблюдается комбинация признаков проксимального и дистального ПТА: дефицит CA II в проксимальных канальцах вызывает нарушение реабсорбции бикарбоната, дефицит в дистальных канальцах приводит к снижению выведения

кислот в форме ионов аммония (NH_4^+). При этом снижается уровень бикарбоната в плазме крови, что приводит к хроническому метаболическому ацидозу, не сопровождающемуся снижением pH мочи [18]. CA II экспрессирована преимущественно в остеокластах и является неотъемлемым ферментом костной резорбции. При нарушении функций остеокластов, которые наблюдаются при остеопетрозе, происходит избыточное накопление неорганической части кости из-за нарушения резорбции, что приводит к их избыточной плотности и ломкости [19]. У больных выявляются множественные переломы длинных костей, костные деформации, гепатоспленомегалия, потеря слуха и зрения, паралич мышц лица, гидроцефалия, умственная отсталость, остеомиелит, гипокальциемия и панцитопения [12, 20, 21].

Дефицит изофермента II карбоангидразы, приводящий к развитию остеопетроза, вызван мутацией гена CA2, расположенного в q22 8-й хромосомы [11, 22]. Описаны 36 мутаций, расположенных в 5 из 7 экзонов и в прилегающих интронных зонах [23]. Они варьируют в зависимости от географического расположения больных. Мутации описаны у бельгийских, итальянских, немецких, французских, японских, латиноамериканских и афроамериканских пациентов, но более 70% случаев приходится на жителей Аравийского полуострова [24, 25]. Пациенты арабского происхождения имеют уникальную мутацию в зоне сплайсинга 2 — интрона гена CA2 (с. 232 + 1 G>A), у них отмечается наличие умственной отсталости и относительно редко встречающиеся переломы костей [25, 26].

Описание клинического случая

Мальчик В. поступил в отделение патологии новорожденных детей в возрасте 5 мес с направляющим диагнозом «Последствия перинатального поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, псевдобульбарный синдром, задержка психомоторного развития. Врожденная ацидемия. Анемия смешанного генеза легкой степени. Постгипоксическая кардиопатия. Открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0. Установочная левосторонняя кривошея. Гидроцеле».

При поступлении отмечались жалобы на выраженный дефицит массы тела, зондовое питание, дисфагию (срыгивания), усугубляющуюся при снижении pH крови.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей с истмико-цервикальной недостаточностью на 15-й и 21-й неделях гестации и хронической фетоплацентарной недостаточностью на всем протяжении беременности. Мальчик родился у матери, страдающей эпилепсией и хронической никотиновой зависимостью. В настоящий момент находится под опекой бабушки. Данных за близкородственный брак нет. Роды 1-е, на сроке 37 нед путем операции экстренного кесарева сечения в связи с внутриутробной задержкой развития плода III степени.

Масса при рождении 1900 г, рост 42 см, окружность головы 31 см, окружность груди 29 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловленное проявлением дыхательной недостаточности. Первичная реанимация в родильном зале.

С рождения у ребенка выявлен метаболический ацидоз при сохраненной функции почек по клубочко-

вой фильтрации и непостоянной гипокалиемией до 2,8 ммоль/л. По данным КОС: pH крови 6,43–7,28; бикарбонат 15,9–17,0 ммоль/л. В анализах мочи — единичные эпизоды протеинурии до 0,25 г/л, глюкозурия. Данные о pH мочи до начала терапии бикарбонатом отсутствовали. На момент поступления в клинику мальчик получал 4% раствор гидрокарбоната натрия *per os* в дозе 10 ммоль/кг в сутки.

До госпитализации ребенку была проведена тандемная масс-спектрометрия — данных за наличие наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления не выявлено. Анализ на органические кислоты методом газовой хроматографии выявил существенное повышение субериновой и адипиновой кислот.

При повторном исследовании: уровень адипиновой кислоты вырос в 10 раз, субериновой — в 2 раза; уровень альдостерона 229,37 пг/мл (норма); содержание цистина в лимфоцитах периферической крови 0,15 нмоль цистина/мг белка (показатели в норме).

При поступлении в отделение состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное метаболическими нарушениями, неврологической симптоматикой (снижение мышечного тонуса, сухожильных и физиологических рефлексов, в том числе глоточных) и гипотрофией. Масса тела 5323 г, дефицит массы тела 577 г (10%). Рост 64 см. Кожные покровы чистые, сухие, бледно-розового цвета. По внутренним органам без особенностей.

Общий анализ крови: показатели в пределах возрастной нормы. Общий анализ мочи: плотность мочи 1014, реакция мочи резко щелочная (pH 9), уровень лейкоцитов, эритроцитов, глюкозы, белка в норме, бактерии 744 на 1 мкл. В биохимическом анализе крови: уровень креатинина 12 мкмоль/л, калия 3,66 ммоль/л, кальция 2,21 ммоль/л, натрия 139 ммоль/л.

При оценке КОС выявлен метаболический ацидоз: pH 7,279, pCO₂ 41,2 мм рт. ст., pO₂ 70,9 мм рт. ст., калий 5,3 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, ионизированный кальций 1,42 ммоль/л, хлор 113 ммоль/л, глюкоза 6,3 ммоль/л, лактат 2,1 ммоль/л, BE 6,8 ммоль/л, HCO₃⁻ 18,5 ммоль/л, плазменная анионная разница 7,5 мэкв/л (таблица).

По данным тандемной масс-спектрометрии крови показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислотопатий, дефектов митохондриального бета-окисления и органических ацидурий не выявлено. Анализ мочи на спектр органических кислот методом газовой хроматографии — без патологии.

При УЗИ головного мозга выявлены признаки расширения правого бокового желудочка и умеренного расширения межполушарной щели. При ЭЭГ-видеомониторинге в стадии сна зарегистрированы периодические медленноволновые акцентуации в виде изолированных и сгруппированных θ - и δ -волн в левой задневисочной области.

Осмотр офтальмолога: сходящееся левостороннее косоглазие, ангиопатия сетчатки

и гиперметропия слабой степени с обеих сторон. По данным УЗИ почек патологии не выявлено. С целью исключения патологии желудочно-кишечного тракта проведена рентгенография пищевода и желудка с водно-сифонной пробой: определяется заброс контраста из желудка до нижней трети пищевода (не выше купола диафрагмы).

Решающее значение в верификации диагноза имели данные молекулярно-генетического анализа методом прямого автоматического секвенирования. Выявлен нуклеотидный вариант g.86389413G>A в гомозиготном состоянии в гене *CA2*, что соответствует ПТА с остеопетрозом.

Выставлен диагноз: недостаточность СА II (ПТА с остеопетрозом).

Для коррекции метаболических нарушений назначен прием 4% раствора гидрокарбоната натрия *per os* в дозе 12 ммоль/кг в сутки. На фоне присоединения респираторной вирусной инфекции в период пребывания в стационаре у ребенка отмечалось однократное повышение температуры тела до 38,5°C, сопровождающееся разжижением стула (на 2-й день) и изменениями в общем анализе крови: абсолютный нейтрофилез ($5,79 \times 10^9$ /л), лимфопения ($3,82 \times 10^9$ /л) и моноцитоз ($2,57 \times 10^9$ /л), СОЭ в пределах нормы. По данным анализа КОС выявлены выраженные метаболические и электролитные нарушения. В биохимическом анализе крови уровень калия составил

Изменения показателей КОС у пациента В.
Changes in the indices of the acid-base state in the child

Показатель Index	При поступлении At admission	После коррекции After correction	На фоне острой респираторной вирусной инфекции Against the back- ground of acute respi- ratory virus infection	После лечения After treatment
pH	7.29	7.34	7.27	7.37
pCO ₂ , мм рт. ст. pCO ₂ , mm Hg	41.2	40.5	50.0	44.6
pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mm Hg	70.9	72.8	39.9	65.6
K ⁺ , ммоль/л K ⁺ , mmol/liter	5.3	4.4	2.7	4.3
Na ⁺ , ммоль/л Na ⁺ , mmol/liter	139	142	144	141
Ca ²⁺ , ммоль/л Ca ²⁺ , mmol/ liter	1.42	1.37	1.29	1.28
Cl ⁻ , ммоль/л Cl ⁻ , mmol/liter	113	111	117	114
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/liter	2.1	1.8	1.3	1.7
cBase (Ecf), ммоль/л cBase (Ecf), mmol/liter	-6.8	-3.6	-3.5	1.0
cHCO ₃ ⁻ (P,st), ммоль/л cHCO ₃ ⁻ (P,st), mmol/liter	18.5	21.3	20.5	25.0

2,92 ммоль/л, натрия — 132 ммоль/л, что потребовало, помимо коррекции 4% раствором гидрокарбоната натрия, назначения 4% раствора KCl *per os* в дозе 2 ммоль/кг в сутки.

Проводимое лечение способствовало уменьшению объема и кратности срыгиваний, беспокойства при кормлении не наблюдалось. Отмечена положительная динамика в неврологическом статусе: улучшился мышечный тонус, ребенок стал активно переворачиваться со спины на живот и с живота на спину. Весовая кривая положительная. В удовлетворительном состоянии ребенок переведен в центральную районную больницу по месту жительства с последующей выпиской домой под наблюдение участкового врача и нефролога.

Рекомендовано продолжение терапии 4% или 5% раствором гидрокарбоната натрия *per os* 6 раз в день под контролем КОС, длительно, с коррекцией дозы из расчета 12–13 ммоль/кг в сутки. Продолжение терапии 4% раствором KCl 6 раз в день (2 ммоль/кг в сутки) *per os* под контролем уровня калия в крови.

При плановом осмотре в возрасте 10 мес: КОС компенсировано (рН 7,344, HCO_3^- 26,1 ммоль/л, ВВ 46,9 ммоль/л, ВЕ –0,1 ммоль/л, натрий 137,5 ммоль/л, калий 4,19 ммоль/л, кальций 1,362 ммоль/л). Ребенок активен, в весе прибавляет, самостоятельно высасывает 2/3 объема кормления (докармливается через зонд). В неврологическом статусе: мышечный тонус дистоничен, ребенок активно переворачивается в обе стороны со спины на живот и с живота на спину, сидит с поддержкой. Нарушений в сенсорной и эмоциональных сферах нет. На боковой краниограмме со стороны свода и основания черепа костно-структурных изменений не выявлено. Турецкое седло обычной формы, передне-задний размер до 6 мм, глубина 6 мм, открытого типа. Содержимое однородное, без патологических включений.

Обсуждение

Дефицит СА II — редкое заболевание, которое представлено патологической триадой: остеопетроз, почечный канальцевый ацидоз и кальцинаты в веществе головного мозга [13, 27]. СА II встречается в различных органах и тканях: костях, почках (проксимальные канальцы, нисходящая и восходящая петли Генле, собирательные трубочки), эритроцитах и глиальных клетках, причем остеокласты особенно богаты СА II. Дефицит СА II ухудшает продукцию H^+ остеокластами и, блокируя резорбцию кости, приводит к развитию остеопетроза [28, 29]. Данное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, хотя встречается и аутосомно-доминантный тип наследования [30]. При рождении кальцинаты не верифицируются и обычно развиваются к 2–5 годам [31]. Чаще они встречаются в области базальных ганглиев, а также в белом веществе головного мозга, располагаясь перивентрикулярно или субкортикально.

Клинически дефицит СА II проявляется развитием черепно-лицевых аномалий (диспропорция лица с выступающим лбом, маленький рот, микрогнатия, толстая нижняя губа), могут наблюдаться множественные параличи черепно-мозговых нервов (в том числе повреждения зрительного и преддверно-улиткового

нерва) вследствие их сдавления, атрофия сетчатки. В зависимости от вида мутации возможны гематологические нарушения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), обычно характерные для тяжелых форм заболевания (аутосомно-рецессивный тип наследования) [32]. В редких случаях встречаются дыхательные нарушения [21]. Описаны случаи гипокальциемии с развитием вторичного гиперпаратиреоза [33].

Разнообразие клинических проявлений зависит от распространения карбоангидразы в организме, а степень вовлечения той или иной системы — от степени экспрессии фермента в тканях органов. Диагноз становится очевидным, если ПТА связан с остеопетрозом [34].

Синдром дефицита СА II имеет доброкачественное течение и характеризуется долгосрочной выживаемостью. Тщательная оценка клинических проявлений и неврологических нарушений крайне необходима для раннего выявления и лечения потенциальных серьезных осложнений [35].

Верификация диагноза проводится на основании молекулярно-генетического анализа (секвенирование экзона). Возможна пренатальная диагностика заболевания [13].

Дифференциальную диагностику ПТА следует проводить с такими заболеваниями, как флюороз, отравления бериллием, свинцом и висмутом; а также с миелофиброзом, болезнью Педжета (склерозирующая форма) и злокачественными новообразованиями [30].

Алгоритм дифференциальной диагностики типов ПТА следующий. Разделение всех пациентов с метаболическим ацидозом на группы проводится в зависимости от данных расчета показателя «плазменной анионной разницы» $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$, который показывает концентрацию остаточных анионов в плазме (норма 8–16 мэкв/л). При ПТА показатели укладываются в норму, т.к. метаболический ацидоз — гиперхлоремический. Далее проводится оценка типа канальцевого дефекта путем подсчета «анионной щели мочи». Этот показатель является косвенным индексом экскреции аммония у больных с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. При отрицательном значении ($\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$) в сочетании с другими признаками проксимального ПТА можно предполагать проксимальный тип ПТА, при положительном ($\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$) значении «анионной щели мочи» — дистальный тип [2].

Специфической терапии пока не существует. Лечение ПТА заключается в коррекции электролитных нарушений и в профилактике прогрессирования нефрокальциноза [36]. Дотация оснований производится в форме бикарбоната или цитрата. Количество вводимой щелочи должно компенсировать потерю в моче гидрокарбоната и количество кислоты, образующейся в результате катаболизма белков и роста скелета [20].

Ранняя диагностика и лечение, борьба с присоединением инфекции, а также, в некоторых случаях, трансплантация гемопоэтических клеток помогают предотвратить развитие дальнейших серьезных осложнений [19].

Таким образом, представленный случай показывает, что ПТА может иметь клиническую манифестацию у детей уже на 1-м году жизни, что требует

определённой настороженности у педиатров. Трудность выявления ПТА III типа становится одним из факторов, определяющих сложность и несвоевременность его диагностики, что приводит к ранней инвалидизации и высокому риску развития угрожающих жизни состояний, таких как обструктивная уropатия, повреждение зрительного и преддверно-улиткового нервов с последующим развитием слепоты и глухоты.

Литература

(п.п. 1, 3-36 см. References)

2. Вaшурина Т.В., Сергеева Т.В. Ренальный тубулярный ацидоз. *Нефрология и диализ*. 2003; 5(2): 122–7.

References

- Pelletier J., Gbadegesin R., Staples B. Renal tubular acidosis. *Pediatr. Rev.* 2017; 38(11): 537–9. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0231>
- Vashurina T.V., Sergeeva T.V. Renal tubular acidosis. *Нефрология и диализ*. 2003; 5(2): 122–7. (in Russian)
- Kashoor I., Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2019; 38(3): 267–81. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.056>
- McSherry E., Sebastian A., Morris R.C. Renal tubular acidosis in infants: the several kinds, including bicarbonate-wasting, classic renal tubular acidosis. *J. Clin. Invest.* 1972; 51(3): 499–514. <https://doi.org/10.1172/jci106838>
- Kamel K.S., Briceno L.F., Sanchez M.D. A new classification for renal defects in net acid excretion. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29(1): 136–46. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90021-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90021-4)
- Rodriguez-Soriano J., Vallo A. Renal tubular acidosis. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4(3): 268–75. <https://doi.org/10.1007/BF00857675>
- Caldas A., Broyewer M., Dechaux M., Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J. Pediatr.* 1992; 121(2): 233–41. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81194-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81194-1)
- Battle D., Ghanekar H., Jain S., Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. *Annu. Rev. Med.* 2001; 52: 471–84. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.471>
- Foreman J.W. Fanconi Syndrome. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; 66(1): 159–67. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.002>
- Igarashi T., Sekine T., Inatomi J., Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(8): 2171–7. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000025281.70901.30>
- Supuran C.T. Carbonic anhydrases – an overview. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14(7): 603–14. <https://doi.org/10.2174/138161208783877884>
- DuBose T.D. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney Int.* 1997; 51(2): 591–602. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.85>
- Sly W.S., Hewett-Emmett D., Whyte M.P., Yu Y.S.L., Tashian R.E. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the Primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteoporosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1983; 80(9): 2752–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.9.2752>
- Lotan D., Eisenkraft A., Jacobsson J.M. Clinical and molecular findings in a family with the carbonic anhydrase II deficiency syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21(3): 423–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2125-0>
- Sly W.S., Shah G.N., Bonapace G., Hu P.Y., Strisciuglio P. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum. Mutat.* 2004; 24(3): 272. <https://doi.org/10.1002/humu.9266>
- Whyte M.P. Carbonic anhydrase II deficiency. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1993; (294) 52–63.
- Strisciuglio P., Sartorio R., Pecoraro C., Lotito F., Sly W.S. Variable clinical presentation of carbonic anhydrase deficiency: Evidence for heterogeneity? *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149(5): 337–40. <https://doi.org/10.1007/BF02171561>
- Alexander R.T., Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; 66(1): 135–57. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.011>
- Reddy Mh R. Osteopetrosis (marble bone disease): a rare disease in children. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2011; 4(3): 232–4. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1115>
- Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(8): 2160–70. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000023430.92674.e5>
- Di Palmo E., Gallucci M., Tronconi E. Carbonic anhydrase II deficiency: A rare case of severe obstructive sleep apnea. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 213. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00213>
- Guibaud P., Larbre F., Freycon M.T., Genoud J. Osteopetrose et acidoserenaletubulaire: deux cas de cette association dans une fratrie. *Arch. Fr. Pediatr.* 1972; 29(3): 269–86. (in French)
- Shaik N.A., Bokhari H.A., Masoodi T.A., Shetty P.J., Ajabnoor G.M.A., Elango R., et al. Molecular modelling and dynamics of CA2 missense mutations causative to carbonic anhydrase 2 deficiency syndrome. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020; 38(14): 4067–80. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1671899>
- Fathallah D.M., Bejaoui M., Lepaslier D., Chater K., Sly W.S., Dellagi K. Carbonic anhydrase II (CA II) deficiency in Maghrebian patients: evidence for founder effect and genomic recombination at the CA II locus. *Hum. Genet.* 1997; 99(5): 634–7. <https://doi.org/10.1007/s004390050419>
- Hu P.Y., Roth D.E., Skaggs L.A., Venta P.J., Tashian R.E., Guibaud P., et al. A splice junction mutation in intron 2 of the carbonic anhydrase II gene of osteopetrosis patients from Arabic countries. *Hum. Mutat.* 1992; 1(4): 288–92. <https://doi.org/10.1002/humu.1380010404>
- Fathallah D.M., Bejaoui M., Sly W.S., Lakhrou R., Dellagi K. A unique mutation underlying carbonic anhydrase II deficiency syndrome in patients of Arab descent. *Hum. Genet.* 1994; 94(5): 581–2. <https://doi.org/10.1007/BF00211035>
- Cotter M., Connell T., Colhoun E., Smith O.P., McMahon C. Carbonic Anhydrase II Deficiency. A rare autosomal recessive disorder of osteopetrosis, renal tubular acidosis, and cerebral calcification. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27(2): 115–7. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000154068.86987.47>
- Sh Ali A.A., Al-Mashta S.A. Cerebral calcification, osteopetrosis and renal tubular acidosis: is it carbonic anhydrase-II deficiency. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24(3): 561–5. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.111067>
- Marks S.C. Morphological evidence of reduced bone resorption in osteopetrotic (op) mice. *Am. J. Anat.* 1982; 163(2): 157–67. <https://doi.org/10.1002/aja.1001630205>
- Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009; 4: 5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-5>
- Nampoothiri S., Anikster Y. Carbonic anhydrase II deficiency a novel mutation. *Indian Pediatr.* 2009; 46(6): 532–4.
- Strisciuglio P., Sartorio R., Pecoraro C., Lotito F., Sly W.S. Variable clinical presentation of carbonic anhydrase deficiency: Evidence for heterogeneity? *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149(5): 337–40. <https://doi.org/10.1007/bf02171561>
- Di Rocco M., Buoncompagni A., Loy A., Dellacqua A. Osteopetrosis: Case report. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159(8): 579–81. <https://doi.org/10.1007/s004310000485>
- Laway B.A., Mubarak I. Renal tubular acidosis, osteopetrosis, and cerebral calcification: a rare syndrome caused by carbonic anhydrase II deficiency. *Indian J. Nephrol.* 2017; 27(4): 330–1. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.209347>
- Awad M., Al-Ashwal A.A., Sakati N., Al-Abbad A.A., Bin-Abbas B.S. Long-term follow up of carbonic anhydrase II deficiency syndrome. *Saudi Med. J.* 2002; 23(1): 25–9.
- Nagai R., Kooh S.W., Balfe J.W., Fenton T., Halperin M.L. Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: Pathogenesis of impaired acidification. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11(5): 633–6. <https://doi.org/10.1007/s004670050354>

Поступила 25.01.2021

Принята к печати 22.02.2021

Опубликована 10.03.2021

Сведения об авторах:

Басаргина Милана Александровна, науч. сотр. лаб. неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, зав. отд-нием патологии новорожденных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: basargina.ma@nczd.ru; **Ананьин Пётр Владимирович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: ananin@nczd.ru; **Евлоева Хадизат Саварбековна**, клинический ординатор каф. факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: evloeva1994maga@mail.ru