

© Ж.Г.Левиашвили, Н.Д.Савенкова, 2012  
УДК 616.61-002.3:616.453]-053.32

*Ж.Г. Левиашвили<sup>1</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>*

## БАРТТЕР СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

*J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

## BARTTER SYNDROME IN CHILDREN

<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, Россия

### РЕФЕРАТ

Данный обзор является обобщением современных представлений о Барттер синдроме – тубулопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования, нарушением систем транспорта K, Na, Cl в дистальном канальце в толстом восходящем колоне петли Генле. Обобщены данные о механизмах регуляции транспорта K, Na, Cl, патогенетических и клинических особенностях, рассмотрены диагностические алгоритмы, подходы к терапии Барттер синдрома у детей.

**Ключевые слова:** дети, почечные канальцевые нарушения, тубулопатия, педиатрический Барттер синдром, гипокалиемический алкалоз.

### ABSTRACT

This review is a generalisation of modern conceptions about Bartter Syndrome – autosomal-recessive tubulopathy with impairment of K, Na, Cl transport system in distal tubule in the thick ascending limb of Henle's loop. Data about K, Na, Cl transport regulation mechanisms, pathogenic and clinical features are generalized. The diagnostic algorithms and approaches to the treatment of Bartter Syndrome in children are presented.

**Key words:** children, renal tubular disorders, tubulopathy, pediatric Bartter Syndrome, hypokalaemic alkalosis.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ:** Барттер синдром (Bartter Syndrome) – тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, нарушением систем транспорта K, Na, Cl в дистальном канальце в толстом восходящем колоне петли Генле, проявляющаяся характерными метаболическими нарушениями: гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперрениемией, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, гиперальдостеронизмом, у некоторых пациентов гипوماгнемией [1–7].

**История вопроса:** Барттер синдром (Bartter Syndrome) назван в честь Frederic Bartter, который вместе с Racita Pronove первым описал его в 1960 г. и 1962 г. [3, 8, 9, 10].

**Частота встречаемости.** Распространенность Барттер синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [11].

**Терминология.** В литературе чаще используют разные термины, представленные в табл. 1.

**КЛАССИФИКАЦИЯ БАРТТЕР СИНДРОМА:**

- Врожденный: первичный, генетически обусловленный.
- Приобретенный: вторичный в структуре других семейных заболеваний почек.

Левиашвили Ж.Г. 1941000, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Тел. 952-98-09. E-mail: jannalevi@gmail.com

Более подробная классификация Барттер синдрома по Y.Sardani, K.Qin, M.Haas et al. (2003) приведена в табл. 2 [1].

H.W. Seyberth (2008) представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 3) [12].

Нормальный транспорт ионов в медуллярной части толстого восходящего колена петли Генле проходит в следующей последовательности. Транспорт ионов Na<sup>+</sup> происходит против электрохимического градиента за счет энергии клеточного метаболизма, при участии фермента Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> – АТФазы, использующей энергию АТФ. Этот фермент находится в базалатеральной мембране клетки, обеспечивает транспорт Na<sup>+</sup> из клетки в кровь и поступление из крови в клетку K<sup>+</sup> [13, 14]. В крови концентрация Na<sup>+</sup> выше, чем в жидкости, находящейся в просвете канальцев, поэтому реабсорбция Na<sup>+</sup> осуществляется активно против градиента электрохимического потенциала. (Градиент концентрации натрия обусловлен непрерывным активным выведением натрия из клетки во внеклеточную жидкость с помощью Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> – АТФазы, локализованной в мембранах клетки). Из просвета канальца Na<sup>+</sup> входит в клетку по натриевому каналу или при участии транспортера. Внутренняя часть

## Терминология Барттер синдрома

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Барттер синдром	Bartter Syndrome
Антенатальный вариант синдрома Барттер	Bartter Syndrome antenatal hypercalciuric form hyperprostaglandin – E syndrome
Неонатальный Барттер синдром с нефрокальцинозом	Bartter Syndrome I type
Гиперпростагландин – E синдром	Hypocalcemic alkalosis with hypercalciuria
Гипокалиемический алкалоз с гиперкальциурией	Bartter Syndrome II type Includet
Классический вариант синдрома Барттер	Hyperprostaglandin-E syndrome
Инфантильный вариант синдрома Барттер с глухотой	Bartter Syndrome III type
Синдром Барттер I тип	Bartter Syndrome Classic
Синдром Барттер II тип	Bartter Syndrome IV type
Синдром Барттер III тип	Bartter Syndrome IVB type
Синдром Барттер IV	Bartter Syndrome V type
Синдром Барттер IVB тип	Bartter Syndrome Infantile with sensorineural Deafness
Синдром Барттер V тип	Gitelman's syndrome
Синдром Гительмана	

Таблица 2

## Известные случаи частичного или полного Bartter-фенотипа

[Sardani Y., Qin K., Haas M. et all. *Pediatr Nephrol* (2003) 18: 913–918]

## I. Врожденный

## А. Первичное генетическое нарушение

1. Барттер синдром, неонатальная форма:
  - a) мутации Na-K-2Cl котранспортера (хромосома 15q15-q21);
  - b) мутации ROMK зависимого ионного канала (хромосома 11q24-q25) (у африкано-американских новорожденных);
  - c) ClC-Kb мутации (хромосома 1p36);
  - d) Barttin мутации (хромосома 1p31) (ассоциированный с нейросенсорной глухотой).
2. Барттер синдром, детские формы:
  - a) мутации ClC-Kb (хромосома 1p36);
  - b) точечные мутации ангиотензин - II рецептора;
3. Синдром Гительман:
  - a) мутации Na-Cl котранспортера (хромосома 16q13);
  - b) мутации ClC-Kb (хромосома 1p36) (в сочетании с фенотипом Bartter);
  - c) аутосомно-доминантный вариант?
  - d) Gullner синдром?

## B. Вторичный в структуре других семейных повреждений почек:

1. нефропатический цистиноз;
2. Kearns-Saure синдром;
3. Menke's Kinky hair синдром;
4. семейная дисплазия почек.

## II. Приобретенный

## A. Индуцированный лекарствами

1. длительная диуретическая терапия
2. аминогликозиды
3. химиотерапия

## B. Атипичная salt-wasting (сольтеряющая) нефропатия

- 1 аутоиммунные нарушения – синдром Sjogren (Шегрена)

клетки заряжена отрицательно, положительно заряженный  $\text{Na}^+$  поступает в клетку по градиенту потенциала, движется в сторону базальной плазматической мембраны, через которую натриевым насосом выбрасывается в межклеточную жидкость. Реабсорбция хлорида натрия осуществляется с уча-

стием Na-K-2Cl котранспортера, который регулируется низкой внутриклеточной концентрацией  $\text{Na}^+$ ;  $\text{K}^+$ ;  $2\text{Cl}^-$ . Низкая внутриклеточная концентрация поддерживается следующими механизмами: базолатеральным Na/K-насосом (Na-K – аденозин трифосфатаза), базолатеральным  $\text{Cl}^-$ -каналом (ClC-kb), и апикальным  $\text{K}^+$ -каналом ROMK (АТФ-зависимый белок  $\text{K}^+$ -канала) [15–17]. Калий ( $\text{K}^+$ ), в отличие от натрия ( $\text{Na}^+$ ), клетки канальцев может не только реабсорбировать, но и секретировать. При секреции K из межклеточной жидкости поступает в клетку через базальную плазматическую мембрану за счёт работы Na/K-насоса, а выделяется он в просвет нефрона через апикальную клеточную мембрану пассивно. Это обусловлено увеличением калиевой проницаемости мембран и высокой внутриклеточной концентрацией  $\text{K}^+$  [13, 15, 19].

Хлор ( $\text{Cl}^-$ ) выходит из клетки через базолатеральные хлорные каналы, когда  $\text{K}^+$  поступает обратно в просвет канальца через  $\text{K}^+$ -канал ROMK. (ROMK ингибируется Ca – чувствительным рецептором CaSR).  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  поступают в клетку через апикальный котранспортер Na-K-2Cl, используя положительный  $\text{Na}^+$ -градиент, создаваемый  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азой. Положительный электрический заряд обеспечивает пассивную трансклеточную реабсорбцию кальция ( $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ ). Трансклеточная  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{Mg}^{2+}$ -реабсорбция происходит по парацеллюлярному потоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом, основанным на асимметричной реабсорбции  $\text{Na}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  по NCCT- и ROMK-каналам [14, 15].

ПАТОГЕНЕЗ. При Барттер синдроме установлен первичный дефект в одном из транспортных механизмов, участвующих в реабсорбции NaCl в петле Генле и дистальных канальцах соответственно. Реабсорбция NaCl в петле Генле играет цен-

**Наследственные тубулопатии с гипокалиемией**  
[Seyberth H.W., 2008]

Заболевание/Disorder	Ген влияния/ Gene affected	Продукт гена/ Gene product	Клиническое название/ Clinical presentation	Функциональные нару- шения/functional studies
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальный Барттер синдром (Гиперпростагландин – E-синдром) Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin – E-syndrome)	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	CLCKB	CLC-Kb	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	BSND	CLC-Ka и CLC- Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (ги- перпростагландин – E-синдром) с ней- росенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperpros- taglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Барттер тип IVB Bartter syndrome type IVB	CLCNKA CLCNKB	CLC-Ka CLC- Kb	Барттер синдром (гиперпростаглан- дин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Гительман Gitelman's syndrome	SLC12A3	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная спо- собность в норме или слегка снижена, осмо- ляльность снижена

тральную роль в создании медуллярного градиента концентрации, необходимой для выведения максимально концентрированной мочи в присутствии антидиуретического гормона (АДГ) [16]. Нарушение концентрационной способности и полиурия при Барттер синдроме связано с нарушением транспорта  $\text{Na}^+$  в петле Генле, что приводит к развитию хронической гипокалиемии. Нарушение реабсорбции  $\text{NaCl}$  в петле Генле обуславливает снижение осмоляльности канальцевой жидкости, а в отсутствие адекватной секреции АДГ способствует выведению гипотоничной мочи. Нарушение реабсорбции хлорида натрия приводит к гиповолемии и активации ренин – ангиотензин – альдостероновой системы. В дополнение к гиповолемии при Барттер синдроме отмечено увеличение простагландина  $\text{E}_2$  (сосудорасширяющих простагландинов). Синтез почечного простагландина  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) значительно повышен при Барттер синдроме (тип I, II, IV и IVB) с проявлением во внутриутробном периоде или у новорожденных тяжелым течением заболевания [20–22]. Гиперальдостеронизм при Барттер синдроме является вторичной формой в результате сокращения объема выделяемого ренина. Длительная стимуляция секреции ренина простагландинами  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ , приводит к гиперплазии юкста-

гломерулярного аппарата; развивается гиперренинемия, повышается уровень ангиотензина II в крови. Однако стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при Барттер синдроме повышается умеренно. Вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина  $\text{I}_2$ . У пациентов с Барттер синдромом артериальное давление остается нормальным, хотя отмечена тенденция к артериальной гипотензии [11].  $\text{PGE}_2$  непосредственно стимулирует освобождение ренина из юкстагломерулярных клеток и способствует электролитным нарушениям, наблюдающимся при Барттер синдроме [20]. Это важно, так как ингибиторы синтеза простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты) нормализуют клинические и лабораторные нарушения при Барттер синдроме за исключением реабсорбции  $\text{Na}^+$  [10]. Снижение реабсорбции  $\text{Cl}^-$  и, соответственно,  $\text{Na}^+$  в петле Генле увеличивает поступление  $\text{Na}^+$  в дистальный отдел нефрона и усиливает  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  обмен в этом отделе. В результате увеличивается секреция  $\text{K}^+$  в дистальном извитом канальце.  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  пассивно реабсорбируются в толстом восходящем колоне петли Генле. В результате экскреция  $\text{Ca}^{2+}$  с

мочой остается нормальной или повышенной при Барттер синдроме. Сочетание вторичного гиперальдостеронизма, увеличение дистальной экскреции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , секреции ионов водорода в дистальных канальцах приводит к гипокалиемии и метаболическому алкалозу [16]. Нарушение реабсорбции  $\text{NaCl}$  в медуллярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности Барттер синдрома [7, 11, 16].

Выделяют шесть подтипов Барттер синдрома (I, II, III, IV, IVB и V), соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; ROMK; CLC-Kb; CLC-Ka; CASR; NCCT [16].

**БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП I, антенатальный вариант, с гиперкальциурией, гиперпростагландин – E-синдром (OMIM 601678).**

Антенатальный синдром Bartter тип I (Antenatal Bartter syndrome type I) обусловлен мутацией в гене SLC12A1, картированном на хромосоме 15q15-q21, кодирующем буметанид – чувствительный Na-K-2Cl котранспортер NKCC2, (SLC12A1; 600839). NKCC – транспортный белок, осуществляющий транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  через клеточную мембрану, позволяет сохранить градиент электронейтральности ( $1\text{Na}^+ : 1\text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$ ), является основным транспортным белком, реабсорбирующим  $\text{Na}^+$  в клетки. NKCC1 встречается во многих органах, особенно в экзокринных железах, а также в некоторых регионах мозга на ранних стадиях развития [3, 19]. NKCC1 необходим для создания богатой калием эндолимфы, заполняющей часть улитки, органа слуха. Ингибирование NKCC1 может привести к глухоте [16]. NKCC2 является основным транспортным белком, реабсорбирующим  $\text{Na}^+$  в клетки, в толстой восходящей части петли Генле. Внутри клеток NKCC2 находится в апикальной мембране [11]. Моча в толстом восходящем колоне петли Генле имеет относительно высокую концентрацию натрия.

**БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП II, антенатальный вариант, с гипокалиемией, алкалозом и гиперкальциурией (OMIM 241200).**

Антенатальный Bartter синдром тип II обусловлен мутацией в АТФ – чувствительных калиевых каналах ROMK (KCNJ1; 600359). Установлены мутации в гене KCNJ I, картированном на хромосоме 11q24, кодирующий АТФ-зависимый белок  $\text{K}^+$ -канала (ROMK). Кодированный АТФ – чувствительный калиевый канал (ROMK) играет важную роль в гомеостазе калия, препятствует выходу  $\text{K}^+$  из клетки обратно в просвете канальцев, с после-

дующим торможением Na-K-2Cl котранспортера в толстой части восходящего колена петли Генле [23]. Антенатальный синдром Барттер I и II типов проявляется во внутриутробном периоде тяжелыми нарушениями в виде полиурии, приводящей к многоводию (24–30-я недели гестации) во время беременности и преждевременным родам. В амниотической жидкости определяют высокое содержание  $\text{Cl}^-$  [24].

*Клинические проявления.* После рождения у младенцев развиваются гипокалиемия, метаболический алкалоз, полиурия, гиперкальциурия. Состояние младенцев тяжелое, обусловленное обезвоживанием, электролитными (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и метаболическими нарушениями (метаболический алкалоз), дистрофией по типу гипотрофии. Характерны мышечная гипотония, вплоть до гипокалиемических парезов и параличей, гипокальциемические подергивания мышц. Артериальная гипертензия отсутствует. Заболевание проявляется у новорожденных и грудных детей полиурией, полидипсией, периодически возникающими рвотой, анорексией, диареей, ведущими к дегидратации, гипокалиемическим парезам, судорогам. В качестве причин судорог у детей рассматриваются алкалоз и гипокальциемия. Вследствие гиперкальциурии развивается нефрокальциноз. Гипокальциемический вариант рахита диагностируют у детей раннего возраста. При обследовании находят гипокалиемию, гипохлоремию, гипонатриемию, гипокальциемию, сдвиг КОС в сторону метаболического алкалоза, гиперпростагландинемии E. Экскреция  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , простагландина  $\text{E}_2$  с мочой повышены. При морфологическом исследовании нефробиоптатов пациентов с Барттер синдромом обнаруживают: гиперплазию клеток юкстагломерулярного аппарата, тубулярную атрофию, интерстициальный фиброз, нефрокальциноз. Пренатальная диагностика заключается в определении в амниотической жидкости высокого содержания  $\text{Cl}^-$  при нормальном содержании  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и простагландина E [24].

**БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП III, «классический» вариант Барттер синдрома (OMIM 607364).**

При классическом варианте выявлены мутации в гене CLCNKB (602023), картированном на хромосоме 1p36, кодирующем CLC-Kb, белок CL-канала, что приводит к нарушению выхода из клетки хлорида, с последующим торможением  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  котранспортера [15]. В реабсорбции  $\text{Cl}^-$  играют роль несколько различных базолатеральных  $\text{Cl}^-$ -каналов: CLC-Kb, CLC-Ka [26–30]. Классическая форма

Барттер синдром, тип III, проявляется в раннем, дошкольном и школьном возрасте гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперкалиурией. Умеренная степень тяжести синдрома Барттер III типа может быть связана с избытком Cl-каналов в клетках толстой восходящей части петли Генле. Хотя потеря активности CLC – K<sub>b</sub> приводит к болезни, сопутствующая активность CLC – K<sub>a</sub> тормозит прогрессирование заболевания [16]. Классический вариант Барттер синдрома протекает без нефрокальциноза. Значительная гипокалиемия обуславливает изменения в миокарде, нарушение ритма сердца, поэтому в диагностическом плане важно проведение ЭКГ, определение K<sup>+</sup> в крови. При хронической гипокалиемии у детей с классическим Барттер синдромом часто диагностируют аритмии сердца. Поздние проявления, которые описаны при Барттер синдроме III тип, включают протеинурию и нарушения функции почек [7, 13, 24, 31, 32, 34].

**БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП IV; IVb; инфантильный вариант, Барттер синдром тип IV с нейросенсорной глухотой (OMIM 602522, 613090).**

При Барттер синдромах тип IV; IVb установлены мутации в BSND, кодирующие белок «Barttin» (β-субъединица барттин) CLC-K<sub>b</sub> и CLC-K<sub>a</sub> каналов, расположенных на базальной мембране TAL и эпителии внутреннего уха. Инфантильный вариант Барттер синдрома описан Н. W. Seyberth и соавт. (2008) [12]. Landau и соавт. (1995), Длин В. В. (2003) описали у детей с инфантильным Барттер синдромом нейросенсорную глухоту [35, 36]. CLC-K<sub>a</sub> и CLC-K<sub>b</sub> представлены также во внутреннем ухе (транспортировка ионов в сосудистой полоске внутреннего уха) и должны взаимодействовать с другими транспортными белками (например, NKCC1-белком бета-субъединицей barttin), чтобы поддерживать высокие концентрации K<sup>+</sup> в эндолимфе, которая требуется для нормального слуха [16, 37]. Причина инфантильного синдрома Барттер заключается в мутации гена BSND, картированного на хромосоме 1p31, кодирующем протеин barttin – кофактор CLC-K<sub>b</sub>, или сочетанная мутация генов CLCNKA (602024) и CLCNKB (602023). Генетический механизм, приводящий к комбинированным дефектам в CLC-K<sub>a</sub> и CLC-K<sub>b</sub>: субъединица barttin является важным компонентом обоих каналов. Дефект, влияющий на субъединицу barttin, снижает функции обоих каналов (тип IV) [26]. Мутации, снижающие функцию как CLC-K<sub>a</sub>, так и CLC-K<sub>b</sub>, представлены фенотипом IVb [38]. В литературе этот вариант называют V тип, однако большинство групп используют обозначение тубулопатии Барттер синдрома

типа V для пациентов с мутацией рецепторов Ca<sup>2+</sup> (CASR). Для пациентов с IV или IVb типом синдрома характерно тяжелое течение заболевания с проявлениями во внутриутробном периоде нейросенсорной глухоты, которая обусловлена дефектами в обоих CLC-K<sub>a</sub>- и CLC-K<sub>b</sub>-каналах постнатальной полиурией, полидипсией, калийурией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом. Отсутствуют кальциурия и нефрокальциноз [3].

**БАРТТЕР СИНДРОМ V ТИП, аутосомно-доминантным типом наследования, с гипокальциемией или аутосомно-доминантный гипопаратиреоз (OMIM 601298, 146200).**

В основе – мутации рецепторов кальция (CASR) [39, 40]. CASR-рецептор относится к классу G-белков рецепторов, который чувствителен к уровню внеклеточных ионов кальция. Мутации с активацией CASR-гена являются причиной аутосомно-доминантной гипокальциемии или Барттер синдром тип V. Мутации, инактивирующие CASR-ген, являются причиной семейной гиперкальциемии (семейная доброкачественная гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно и не требует лечения) [25]. CASR в толстом восходящем колоне петли Генле регулирует почечный транспорт Ca<sup>2+</sup> и реабсорбцию NaCl. Активация CASR притупляет выход K<sup>+</sup> через канал ROMK, а также может снизить активность Na-K-2Cl котранспортера [5, 39, 40–42]. У некоторых пациентов мутации в CASR приводят к мягкой и умеренной почечной потере NaCl, к сокращению объема и повышению уровней альдостерона и ренина. Почечная потеря K<sup>+</sup> является причиной гипокалиемии, метаболического алкалоза, создавая фенотип Барттер подобного синдрома [42]. Эта форма Барттер синдрома отличается от других наличием гипокальциемии и гипомагниемии, судорожного синдрома.

Таким образом, Барттер синдром типа I, II, IV, и IVb обычно диагностируют в раннем возрасте и с более тяжелыми проявлениями, тип III и V характеризуется умеренными проявлениями и поздним возрастом ребенка к началу заболевания. Однако эта корреляция между основной генетической аномалией и клиническим фенотипом не является универсальной [13, 32]. Для I и II типа Барттер синдрома характерны кальциурия, нефрокальциноз, гипокальциемия.

**ГИТЕЛЬМАН СИНДРОМ, Gitelman's syndrome (OMIM 263800)**

Характеризуется более мягкой, чем Барттер синдром формой заболевания. Частота встречаемости

1 на 40 000 населения [11]. У пациентов с Гительман синдромом выявлены мутации в гене, кодирующем тиазид-чувствительный Na-Cl котранспортер в дистальных канальцах NCCT (600 968) [43, 44]. Синдром проявляется у детей школьного возраста и у пациентов в зрелом возрасте, связан с дефектом реабсорбции NaCl в дистальных канальцах (имитируя хронический прием тиазидных мочегонных) [16]. Характеризуется: гипокалиемией, часто тяжелой, и метаболическим алкалозом; полиурией и никтурией, с нормальной концентрационной способностью мочи; тяжелой гипомагниемией; судорогами верхних и нижних конечностей; усталостью, хондрокальцинозом, задержкой роста [7, 45]. Хроническая гипокалиемия у детей с Гительман синдромом является причиной вторичного нефрогенного несахарного диабета (см. табл. 1). Судороги выражены в верхних и нижних конечностях, обусловлены гипокалиемией и гипомагниемией (вследствие почечной потери и снижения всасывания в кишечнике магния) [9]. По данным литературы, приблизительно у 10% пациентов отмечена тетания на момент постановки диагноза. Хондрокальциноз (депозиты кальция пирофосфата и артрит) обусловлен хронической тяжелой гипомагниемией [43, 45]. У пациентов с выраженными электролитными потерями, как правило, снижено артериальное давление [44]. Основными лабораторными различиями от Барттер синдрома являются резкая гипомагниемия (плазменная концентрация  $Mg^{2+} < 0,5$  мэкв/л при норме  $> 3,5$  мэкв/л) и гипокальциурия (выделение  $Ca^{2+}$  с мочой  $< 2$  мг/кг/сут при норме 2–7 мг/кг/сут).

Клиническая характеристика различных типов Барттер синдрома приведена в табл. 4 по M. Peters, N. Jeck, S. Reinalter и соавт., (2002) [46].

#### ДИАГНОСТИКА БАРТТЕР СИНДРОМА

Диагноз ставится на основании:

1. наличия полиурии, полидипсии;
2. периодически возникающих рвоты, анорексии, диареи, ведущих к дегидратации;
3. гипокалиемических парезов, гипокальциемических судорог;
4. снижения в крови  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ;
5. сдвига КОС в сторону метаболического алкалоза;
6. увеличения ренина, альдостерона, простагландина  $E_2$  в крови;
7. повышенной экскреции  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  (более 20 ммоль/сут),  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , простагландина  $E_2$  с мочой;
8. нормального или несколько сниженного АД;
9. оценки функционального состояния почек по пробе Реберга, определения pH мочи, определения креатинина, мочевины, мочевой кислоты;

10. осмотра окулиста (с целью исключения патологии глаз);

11. выявления нейросенсорной тугоухости;
12. консультации невропатолога (задержка психического развития или умственная отсталость).

Пренатальная диагностика включает УЗИ (многоводие) или определение альфа-фетопротеина, анализа околоплодной жидкости, концентрации хлорида амниотической жидкости (концентрация  $Cl^-$  амниотической жидкости в норме составляет 109 мэкв/л при сроке беременности от 25 нед и 107 мг-экв/л при сроке 37 нед) [47–49].

**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ** Считают, что множество мутаций, большой размер участков в гене, внутрисемейная неоднородность и высокая стоимость ограничивают применение молекулярно-генетического исследования [16].

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

проводится среди синдромов, при которых наиболее часто встречается гипокалиемия:

- первичный альдостеронизм;
- ренин секретирующие опухоли;
- почечный канальцевый ацидоз;
- синдром Лиддла;
- рвота или отсасывание желудочного содержимого;
- псевдо-Барттер синдром – признаки псевдо-Барттер синдрома выявляются при муковисцидозе, скрываемом длительным приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булимии, периодически возникающей рвоте, злоупотреблении слабительными.

#### ЛЕЧЕНИЕ БАРТТЕР СИНДРОМА

Рекомендуют беременным при выраженном многоводие, с 31-й недели назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для подавления синтеза простагландина  $E$  и снижения скорости секреции амниотической жидкости [49]. Однако назначение НПВП женщинам на 32-й неделе беременности или позже может привести к преждевременному закрытию артериального протока. Таким образом, лечение женщин с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требует периодического дренажа околоплодных вод или если используются НПВС. Необходимо повторное ультразвуковое исследование для оценки развития трехстворчатого клапана. Предпочтительной начальной терапией у пациентов с Барттер синдромом является сочетание НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов) и калийсберегающих мочегонных, таких как спиронолактон или амилорид (в дозе до 300 мг/сут и 40 мг/сут соответственно). Те-

**Клиническая характеристика различных типов Барттер синдрома**  
[Peters M., Jeck N., Reinalter S. et al., 2002] [46]

Характеристика	Аntenatalный BC I Antenatal BS I	Аntenatalный BC II Antenatal BS II	Классический BC III Classic BS III	BC IV BS IV (BSND)	Гительман синдром Gitelman's S
Канал Channel	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	CIC-Kb; CIC-Ka	NCCT
Расположение /Location	TAL	TAL, CD	TAL, DCT	TAL, Innerear	DCT
Ген / Gene	SLC12A1	KCNJ1	CLCNKB	BSND	SLC12A3
Хромосома Chromosome	15q15-21	11q24	1p36	1p31	16q13
Многоводие Polyhydramnios	Присутствует Present	Присутствует Present	Обычно отсутству- ет Usually absent	Присутствует Present	Отсутствует Absent
Гестационный возраст Gestational Age	Преждевремен- ные / Preterm	Преждевремен- ные / Preterm	Соответствует Term	Преждевремен- ные / Preterm	Соответствует Term
Начальные проявле- ния Age of onset	Antenatal	Antenatal	<1 год <1year	Antenatal	6–13 лет 6–13 years
Симптомы Symptoms	Полиурия Polyuria	Полиурия Polyuria	Гипокалиемия Hypokalemia Failure to thrive	Полиурия, глу- хота Polyuria, Deafness	Гипокалиемия, судо- роги Hypokalemia, Tetany
Экскреция Ca Urine Ca excretion	Высокая High	Высокая High	Умеренная Moderate	Высокая High	Гипокальциурия Hypocalciuria
Нефрокальциноз Nephrocalcinosis	Присутствует Present	Присутствует Present	Обычно отсут- ствует Usually absent	Присутствует Present	Отсутствует Absent
Магний в крови Magnesium	Нормальный Normal	Нормальный Normal	Низкий или нор- мальный Low or normal	Нормальный Normal	Всегда низкий Always Low
Уровень простаглан- дина в крови Prostaglandin level	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Близкий к норме Near Normal
Экскреция проста- гландинов с мочой Prostaglandin Excretion	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Нормальная Normal

Примечание. BS – Bartter Syndrome; BC – Барттер синдром.

рапия индометацином и препаратами калия решает проблему прогноза Барттер синдрома.

M. Vaisbich и соавт. (2004) [50] показали эффективность продолжительной терапии индометацином. На фоне проводимой терапии у детей с Барттер синдромом повышается уровень  $K^+$  в сыворотке крови, снижается метаболический алкалоз, уменьшается гипомагниемия [51, 52].

Лечение Барттер синдрома должно быть пожизненным, направлено на минимизацию последствий вторичного увеличения простагландинов, ренина, альдостерона, устранение дефицита объема жидкости и электролитных нарушений.

Для терапии Барттер синдрома у детей рекомендуют: индометацин – перорально в дозе 3–6 мг/кг/сут; в более низких дозах 1,5–3 мг/кг/сут и спиронолактон 5 мг/кг/сут, в дозе 1,5–2,7 мг/кг/сут (2,1–0,7мг/кг). Осложнениями, возникающими при терапии индометацином, являются гастрит, язва желудка [7, 34, 50]

Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 –

refesoxib в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут [50]. Применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба показало снижение полиурии, гиперпростагландинурии, гиперкальциурии и нефрокальциноза.

Лечение калийсберегающими диуретиками (верошпирон – спиронолактон) дает хороший эффект [34, 36]. У пациентов с гипокалиемией, калийсберегающие диуретики, как правило, более эффективны и лучше переносятся, чем калий пищевых добавок. Рекомендуют препараты калия: панангин, 7,5% раствор хлорида калия и другие. Считают, что назначение ингибиторов ангиотензина – ангиотензин превращающего фермента (АПФ) снижает производство ангиотензина II и альдостерона [53, 54]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Барттер или Гительман синдромом, что требует использования первоначально низких доз [55]. В отличие от Барттер синдрома, при Ги-

гельман синдроме экскреции PGE<sub>2</sub> в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [56]. Начальная терапия у пациентов с Барттер синдромом состоит из назначения калийсберегающих мочегонных (спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) [57].

При дегидратации пациентам показаны внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия, раствора Рингера.

При гипомагниемии назначают препараты магния (по 10–20 мэкв/сут). Устранение гипомагниемии способствует нормализации уровня калия у пациентов с Гительман синдромом. Главное условие успешного лечения Гительман синдрома – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью MgCl<sub>2</sub> позволяет частично корригировать гипомагниемия. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора.

Трансплантация почек решает проблему прогноза при Барттер и Гительман синдромах. Рецидива заболевания после трансплантации не описано. Трансплантация почек выполнена в некоторых клинических случаях у пациентов с почечной недостаточностью или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [58].

Экспериментальная терапия, эффективность которой изучается, основана на том, что некоторые мутации синдромов Гительман и Барттер сопровождаются ростом функционально нормальным транспортерам, которые изолированы в различных внутриклеточных участках и, следовательно, неправильно встроены в клеточную мембрану. Если их успешно вставлять в клеточную мембрану, эти транспортеры могут быть полностью функциональными и приводят к частичному устранению дефекта (при синдроме Гительман с мутацией в тиазид – чувствительном Na-Cl котранспортере, при Барттер синдроме (тип II) в каналах ROMK). Использование молекулярных шаперонов (шаперон-молекулы живой клетки, восстанавливающие первоначальную конформацию белков, поддерживающие их в таком состоянии, как будто они только что синтезированы на рибосомах, таких как 4-фенилбутират) может улучшить доставку и вставку функционирующих протеинов в клеточную стенку и частично восстановить реабсорбцию NaCl [59].

Первые проявления Барттер синдрома диагностируют в основном в грудном, раннем возрасте, реже во взрослом возрасте [1, 7, 12, 13, 15, 16, 34, 60]. Прогноз Барттер синдрома серьезный. Заболевание протекает тяжело с обезвоживанием, гипокалиемическими парезами скелетной мускула-

туры и кишечника, аритмиями сердца. При отсутствии адекватной пожизненной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Возможно прогрессирование Барттер синдрома в ХПН в детском возрасте. При адекватной терапии пациенты с Барттер синдромом продолжают наблюдаться взрослой нефрологической службой.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sardani Y, Qin K, Haas M et al. Bartter Syndrome complicated by immune complex nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 913-918
- Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998; 54:1396
- Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 85
- Simon DB, Karet FE, Hamdan JM et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; 13: 183
- Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, ROMK. *Nat Genet* 1996; 14: 152
- Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24
- Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра Руководство для врачей. *Левша. СПб* 2006; 103: 114
- Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 249
- Monnens L, Bindels R, Grünfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617
- Gill JR Jr, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 766
- JiW, Foo JN, O'Roak BJ et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40:592
- Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* Aug 2008; [Medline]
- Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Синдром Барттера и Гительмана. *Нефрология* 2009; 13 (4): 86-102
- Наточин ЮВ. Новое о природе регуляции в организме человека. *Вестн РАН* 2000; 70 (1): 21-35
- Lifton RP, School I. Molecular Genetics of Gitelman's and Bartter's Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin D.W eds Genetic disease of the kidney. *Elsevier* 2009; 229-247
- Emmett M, Sterns RH, Forman JP. Bartter and Gitelman syndromes. *Last literature review version* 2011; 19.2, updated: 06. 14, 2011
- Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56:1606
- Waldegger S, Jentsch TJ. From tonus to tonicity: physiology of CLC chloride channels. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1331
- Prasad Devarajan, Craig B Langman, Pediatric Bartter Syndrome *Updated*: Nov 14, 2011
- Kömhoff M, Reinalter SC, Gröne HJ, Seyberth HW. Induction of microsomal prostaglandin E<sub>2</sub> synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 2004; 55:261

21. Fujita T, Ando K, Sato Y et al. Independent roles of prostaglandins and the renin-angiotensin system in abnormal vascular reactivity in Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73:71
22. Ciabattini G, Pugliese F, Cinotti GA et al. Characterization of furosemide-induced activation of the renal prostaglandin system. *Eur J Pharmacol* 1979; 60:181
23. Lee JR, Shieh RC. Structural changes in the cytoplasmic pore of the Kir1.1 channel during pH-gating probed by FRET. *J Biomed Sci* 2009; 16 (1): 29
24. Hitdebrandt F. Insights from Bartter's Syndrome. Abstracts. The 11 th Congress of the International Pediatric Nephrology Association/ London. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:55
25. Mancilla EE, De Luca F, Baron J. Activating mutations of the Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor. *Mol Genet Metab* 1998;64 (3): 198–204
26. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29:31
27. Estévez R, Boettger T, Stein V et al. Barttin is a Cl<sup>-</sup> channel beta-subunit crucial for renal Cl<sup>-</sup> reabsorption and inner ear K<sup>+</sup> secretion. *Nature* 2001; 414:558
28. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65:369
29. Kobayashi K, Uchida S, Okamura HO et al. Human CLC-KB gene promoter drives the EGFP expression in the specific distal nephron segments and inner ear. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1992
30. Janssen AG, Scholl U, Domeyer C et al. Disease-causing dysfunctions of barttin in Bartter syndrome type IV. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:145
31. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:249
32. Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R et al. Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: long-term management and outcome. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:91
33. Simon D.B, Bindra R.S, Manfeld T.A. et al. Mutations in the chloride channel CLC-Kb cause Bartter's, Syndrome type III. *Nat Genet* 1997; 17: 171-178
34. Malafrente C, Borsa N, Tedeschi S. et al. Cardiac arrhythmias due to severe hypocalcemia in a patient with classic Bartter Disease. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1413-1415
35. Landau, D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1995; 59: 454-459
36. Длин ВВ, Обухова ВА, Катышева ОВ. Синдром Бартера. Материалы III конгресса педиатров-нефрологов России, СПб., 1-2 декабря 2003; 68-71
37. Bhamkar RP, Gajendragadkar A. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J of Nephrology* 2009; 19(1): 23–26
38. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 2004; 350:1314
39. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; 50:2129
40. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002; 360:692
41. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca<sup>2+</sup>-induced inhibition of apical K<sup>+</sup> channels in the TAL. *Am J Physiol* 1996; 271:C103
42. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1696
43. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32:1840
44. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001; 37:1458
45. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1271
46. Peters M, Jeck N, Reinalter S et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalaemic salt losing tubulopathies. *Am J Med* 2002; 112: 183-190
47. Proesmans W, Massa G, Vandenberghe K, Van Assche A. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome. *Lancet* 1987; 1:394
48. Proesmans W. Threading through the maze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:896
49. Tourne G, Collet F, Varlet MN et al. Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32:751
50. Vasbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter Syndrome: benefits and side effect of long –term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:858-863
51. Vinci JM, Gill JR Jr, Bowden RE et al. The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest* 1978; 61:1671
52. Griffing GT, Komanicky P, Aurecchia SA et al. Amiloride in Bartter's syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:713
53. Hené RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:200
54. Morales JM, Ruilope LM, Praga M et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 1988; 48:327
55. Mizuno K, Yamazaki M, Fukuchi S. Hypotensive response to angiotensin I-converting enzyme inhibitor in Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 1979; 300:1057
56. Lüthy C, Bettinelli A, Iselin S, et al. Normal prostaglandinuria E<sub>2</sub> in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:824
57. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14:127
58. Calò LA, Marchini F, Davis PA et al. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol* 2003; 16:144
59. de Jong JC, Willems PH, Goossens M et al. Effects of chemical chaperones on partially retarded NaCl cotransporter mutants associated with Gitelman's syndrome in a mouse cortical collecting duct cell line. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1069
60. Каюков ИГ. Синдромы Бартера и Гительмана у взрослых. Материалы II Всерос. конф. по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». СПб., 21–22 апреля 2011; 34-35

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.