

© Ж.Г.Левиашвили, Н.Д.Савенкова, О.В.Левичева, Е.А.Снежкова, 2013
УДК [616.61:541.135]-053.32

Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, О.В. Левичева¹, Е.А. Снежкова¹

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ BARTTER И GITELMAN

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, O.V. Levisheva, E.A. Snezhkova

FOLLOW UP MONITORING OF CHILDREN WITH BARTTER AND GITELMAN SYNDROME

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлено катамнестические наблюдения детей с Bartter синдром и Gitelman синдром – тубулопатиями с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющимися гипокалиемией, метаболическим алкалозом, судорогами, задержкой роста, гипомagneмией при Gitelman синдроме. Описаны особенности течения первичного и вторичного Bartter синдрома, также Gitelman синдрома.

Ключевые слова: Bartter синдром, Gitelman синдром, тубулопатия, дети, катамнез.

ABSTRACT

The article presents a follow-up monitoring of children with Bartter syndrome and Gitelman syndrome - tubulopathies with autosomal - recessive fashion which manifest by hypokalemia, metabolic alkalosis, convulsions, growth restriction, hypomagnesemia in Gitelman syndrome. The features of the course of primary and secondary Bartter syndrome, as well Gitelman syndrome, are descibed.

Key words: Bartter syndrome, Gitelman syndrome, tubulopathy, children, follow up.

ВВЕДЕНИЕ

Bartter синдром – тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся нарушением систем транспорта К, Na, Cl в толстом восходящем колоне петли Генле, проявляющаяся гипокалиемией, метаболическим алкалозом [1–4]. Bartter синдром назван в честь Frederic Bartter, который первым описал его в 1960 году. Распространенность синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [1–4]. Выделяют Bartter синдром врожденный, первичный, генетически обусловленный и вторичный, в структуре других заболеваний почек. У детей чаще используют классификацию, предложенную Y.Sardani, K.Qin, M.Naas и соавт. [5]. Вторичный синдром Bartter описан при цистинозе, синдроме Kearns-Sayre, Menke's Kynku hair синдроме, семейной дисплазии почек, IgA-нефропатии [1, 5–7]. Существуют шесть подтипов (I, II, III, IV, IVB и V) аутосомно-рецессивного Bartter синдрома, соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; ROMK; CLC-Kb; CLC-Ka; CASR; NCCT [6, 8].

Gitelman синдром – тубулопатия, характеризующаяся метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипомagneмией, судорогами верхних и нижних конечностей, полиурией и никтурией, гипокальциурией, нормальной концентрационной способностью мочи, задержкой роста, впервые проявляется у детей школьного возраста [1–3]. Распространенность синдрома Gitelman 1 на 40 000–50 000 [1–3, 7, 8].

H.W. Seyberth (2008) систематизировал клинико-генетические варианты тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 1) [3].

Диагностика синдрома Bartter основана на типичных проявлениях в неонатальном возрасте: гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипокальциемия, гипонатриемия, увеличение ренина, альдостерона, простагландина E₂ в крови, гипостенурия, повышение экскреции Ca, K, Na, Cl с мочой, нефрокальциноза при I, II типах [1, 6, 10–13].

Лечение пациентов с Bartter синдромом проводится НПВП (ингибиторами синтеза простагландинов) и калийсберегающими мочегонными (спиролактон или амилорид). Лечение, направленное на минимизацию последствий увеличения простагландинов, ренина, альдостерона, устранение дефицита объема ОЦК и электролитных нарушений,

Левиашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. 952-98-09, E-mail: jannalevi@gmail.com

Наследственные тубулопатии с гипокалиемией
(Seyberth H.W., 2008)

Заболевание/ Disorder	Ген влияния/ Gene affected	Продукт гена/ Gene product	Клиническое название/ <i>Clinical presentation</i>	Функциональные нарушения/ functional studies
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	<i>SLC12A1</i>	<i>NKCC2</i>	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin – E-syndrome)	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	<i>KCNJ1</i>	<i>ROMK</i>	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	<i>CLCKB</i>	<i>CLC-Kb</i>	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	<i>BSND</i>	CLC-Ka и CLC-Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип IVB Bartter syndrome type IVB	<i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>	CLC-Ka CLC-Kb	Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Гительман Gitelman syndrome	<i>SLC12A3</i>	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная способность в норме или слегка снижена, осмоляльность снижена

проводят больным в течение всей жизни [1, 14].

Диагностика синдрома Gitelman основана на проявлениях чаще в школьном возрасте гипомагнемических судорог, гипомагнемии, гипокалиемии, метаболического алкалоза, при гипокальциурии и отсутствии нефрокальциноза [1, 4, 7, 8, 12].

Лечение пациентов с синдромом Gitelman у детей заключается в назначении препаратов магния и калия, что уменьшает электролитные нарушения, предотвращает развитие судорог.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучен катамнез 5 детей, 4 из них с Bartter синдромом (1 мальчик и 3 девочки) в возрасте от 6 мес до 10 лет 8 мес и 1 пациент в возрасте 10 лет с Gitelman синдромом. Использованы катамнестический, клинико-лабораторный, молекулярно-генетические методы исследования. Генетическое исследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 5 наблюдаемых пациентов у 4 диагностирован Bartter синдром (у 2 вторичный, у 2 первичный)

и у 1 – Gitelman синдром. Основные проявления Bartter синдрома с неонатального возраста: рвота, диарея, полиурия, полидипсия, признаки обезвоживания, с грудного возраста гипокальциемические судороги, гипокалиемические парезы. Характерные биохимические изменения, такие как гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, метаболический алкалоз различной степени компенсации, отмечались у детей с раннего возраста. Причиной судорог у пациента с синдромом Gitelman являлась гипомагнемия. У всех детей выявлена задержка роста.

Приводим клинические наблюдения пациентов с синдромами Bartter и Gitelman.

Клинический случай 1. Пациент (31.05.2007 г.р.), 5 лет 11 мес.

Мальчик родился от I беременности, протекавшей на фоне гестоза, многоводия, единственной артерии пуповины. Роды со стимуляцией на сроке 30 нед, масса 1590 г, рост 41 см, с первого дня в отделении реанимации подключен к ИВЛ. Выписан через 2,5 мес с диагнозом: недоношенность, врожденная непереносимость белка коровьего молока, атопический дерматит, правосторонняя пахово-мошоночная грыжа, ане-

Клинико-лабораторные характеристики детей с синдромом Bartter и Gitelman

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Дата рождения	31.05.2007	24.06.2011	04.03.1985	16.08.2001	18.09.2002
Пол	Муж	Жен	Жен	Жен	Муж
Многоводие	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Не отмечено	Не отмечено
Гестационный возраст к рождению	36 нед	36 нед	30 нед	40 нед	40 нед
Начальные проявления	В неонатальном периоде	В неонатальном периоде	В неонатальном периоде	Грудной детский после 1 года	В возрасте 10 лет
Полиурия	+	+	+	+/-	-
Полидипсия	+	+	+	-	-
Проявления	Рвота, жидкий стул, вялость, гипотрофия	Судороги	Лихорадка, рвота, обезвоживание, судороги	Рвота обезвоживание, диарея, гипотрофия	Судороги, слабость, головокружение, рвота
Задержка роста и развития	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Не выражена	Присутствует
Кальциурия/нефрокальциноз	Выявлены	Выявлены	Выявлены	Отсутствует	Отсутствует
ЭКГ	Нарушение процессов реполяризации	Синусовая аритмия	S-T ниже изолинии	Аритмия, нарушение процессов реполяризации	Синусовая аритмия, признаки гипокалиемии
Калий крови, ммоль/л	1,6	2,8	1,80 – 3,4	2,1–3,7	2,3
Кальций крови, ммоль/л	2,3	2,4	1,89 – 2,32	2,2	2,2
Натрий крови, ммоль/л	141	137	127 – 137	116,4	139
Хлор крови, ммоль/л	99	95	96	83,7	93
Магний крови, ммоль/л	Норма 0,92	Норма	Норма	Норма	0,53 снижен
Фосфаты крови, ммоль/л	1,1	1,40	1,3	1,2	1,44
Ренин крови, n= 8,30–10,97 пг/мл	8,43	22,46	8,10	8,5	23,38
Альдостерон крови, n=40–310 pg/ml	79,3	565,7	1110,7	210,5	340,6
КОС: рН крови	7,450	7,503–7,604	7,630	7,510	7,46
PCO ₂ мм. рт.ст	37,8	7,502	39,8	37,3 – 35,4	41,3
BE+/-ммоль/л	+ 3,1	+7,4; +21,0	+7,4; +18,7	+10,3; +2,4	5,3
HCO ₃ ⁻ -ммоль/л	26,5	30,4; 43,0	30,4	27,0	28,6
Креатинин крови, ммоль/л	0,06	0,065	0,059	0,08	0,058
Мочевина крови, ммоль/л	7,01	10,1	7,7	7,9	4,93
СКФ (скорость клубочковой фильтрации) по Schwarz, мл/мин	75,4	63,4	63	98,3	113

мья недоношенных. Ребенок в грудном возрасте перенес стафилококковый энтерит, дисбактериоз кишечника. Отмечались частые рвоты, обезвоживание, кишечные колики, запоры, ОРВИ. В 1 год 5 мес при УЗИ у ребенка определили с-м «белых пирамидок». В возрасте 1 год 9 мес обследовался в клинике СПбГПМУ. У пациента диагностированы: задержка психомоторного развития; дискоординация при ходьбе; синдром внутричерепной гипертензии; плоско-вальгусная установка стоп; нарушение осанки. Показатели артериального давления в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови выявлены гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия,

гипофосфатемия, гипокальциемия, декомпенсированный метаболический алкалоз. Экскреция с мочой калия 36,75 ммоль/сут (N 25–125), натрия 63,70 ммоль/сут (N 40–220), хлора 72,28 ммоль/сут (N 110–250). Суточная экскреция с мочой кальция повышена (8 мг/кг). При УЗИ выявлен двусторонний нефрокальциноз.

Реакция мочи переменна: кислая, щелочная и нейтральная, относительная плотность 1003–1017, отсутствуют протеинурия, глюкозурия.

Установлен клинический диагноз: аутосомно-рецессивный Bartter синдром, антенатальный, I типа с гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гиперкальцийурией и нефрокальцинозом.

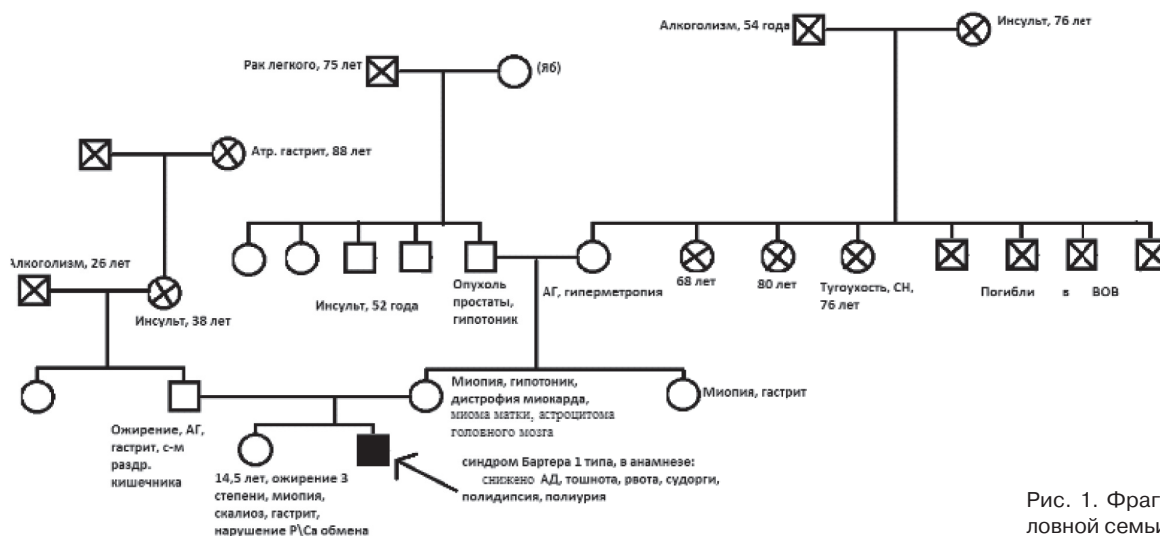


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи М.

Хроническая болезнь почек II ст. Гипериммуноглобулинемия IgE. Сенсibilизация к пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам. Атопический дерматит. Резидуально-органическое поражение ЦНС. Задержка психомоторного развития. Синдром дефицита внимания. Энурез.

Генетическое тестирование у ребенка частичного анализа гена SLC12A1/d 26, методом прямого секвестирования в 2–26 экзонах выявило замену с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии. Данная замена не описана в базе данных по мутациям и однонуклеотидным полиморфизмам. Обнаружена описанная ранее в литературе мутация с.1942G A p. Asp648Asn (CM961282). Исследование образцов ДНК родителей пробанда показало наличие замены с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии у отца пробанда. Данные генетического тестирования подтвердили диагноз: антенатальный Bartter синдром I типа с аутосомно-рецессивным наследованием.

С момента установления диагноза ребенок полу-

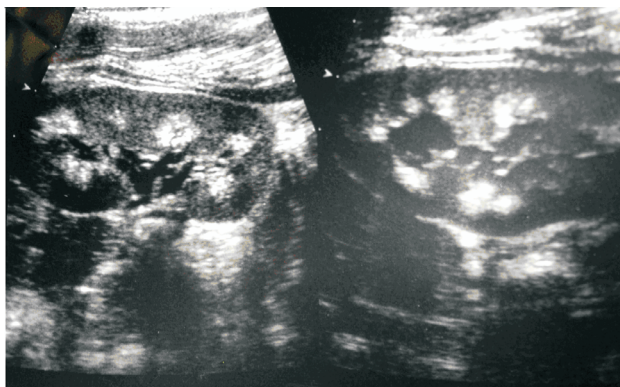


Рис. 2. Результаты УЗИ: нефрокальциноз (клинический случай 1).

чает адекватную терапию индометацином в дозе 3 мг/кг/сут, препаратами калия (панангин, аспаркам). В результате лечения отмечена положительная динамика, метаболический алкалоз и электролитные нарушения крови скорректированы. Установлена задержка физического развития: рост в 3 года составлял 96 см (3 процентиля для возраста 2,5 года), масса тела в 3 года 15,4 кг (<5 процентиля). В результате проводимой терапии рост в возрасте 5 лет 9 мес составляет 114 см, масса тела 21 кг, что соответствует нижней границе нормы.

Клинический случай 2. Пациентка (24.06.2011 г.р.) 1 год 9 мес.

Девочка от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре (частичная отслойка плаценты), многоводие. Роды на 36-й неделе, быстрые, масса 2490 г, рост 46 см, закричала сразу. Кефалогематома правой теменной области. Состояние тяжелое, обусловленное гипербилирубинемией, у матери Rh-фактор (-), у ребенка Rh (+). Диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных по Rh-фактору. Открытое овальное окно. В возрасте 1 мес при проведении ирригоскопии выявлена долихосигма.

Масса тела в 11 мес 6220 г, рост 67 см, АД 90–95 /65 мм рт. ст. Отстает в психомоторном развитии, самостоятельно не сидит, мышечная гипотония. Ведущие симптомы: гипокалиемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз, гипофосфатемия, гиперренинемия, гиперальдостеронемия, нефрокальциноз дали основание диагностировать Bartter синдром, антенатальный тип (I или II?), аутосомно-рецессивный с гипокалиемическим метаболическим алкалозом, с нефрокальцинозом. Рахит II,

подострое течение. Вторичный гиперальдостеронизм. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. В результате лечения (индометацин в дозе 2 мг/кг/сут, препараты калия) скорректированы метаболический алкалоз и гипокалиемия.

Клинический случай 3. Пациентка (04.03.1985 г.р.).

Девочка от II беременности, роды в срок, масса 3700, рост 53 см. С 2,5 мес отмечались лихорадка, рвота, признаки обезвоживания, судороги, по поводу чего назначались люминал, преднизолон, инфузионная терапия. При госпитализации в клинику в возрасте 2 года 8 мес диагностированы тяжелые электролитные нарушения: гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия, декомпенсированный метаболический алкалоз, нефрокальциноз, повышение уровня ренина и альдостерона в крови, нормальное артериальное давление. Установлен диагноз: Bartter синдром аутосомно-рецессивный, антенатальный вариант, с гиперкальцийурией, нефрокальцинозом, гиперпроstagландинемией E. Особенностью случая являлось тяжелое течение синдрома Bartter у пациентки в связи с отсутствием адекватной терапии НПВП, но назначением кортикостероидов в раннем возрасте (дексаметазона, преднизолона). В возрасте 3 года 10 мес девочке в связи с подозрением на опухоль удален левый надпочечник. Выявлены гипоплазия левого надпочечника с очагами аденоматозной гиперплазии за пределами капсулы и склероза. Проведена биопсия почки, в нефробиоптатах обнаружены участки склероза в ЮГА, утолщение базальных мембран клубочков, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальные изменения. Тубулопатия, ассоциированная с гиперплазией правого надпочечника, протекала с хронической надпочечниковой недостаточностью и надпочечниковыми кризами, нарушением функции почек. Тяжелое течение с проявлениями хронической надпочечниковой недостаточности и кризов, почечной недостаточности, электролитных, метаболических, сосудистых и гемокоагуляционных нарушений, инфекционных осложнений обусловили летальный исход в возрасте 8 лет. При аутопсии обнаружены участки склероза и гиалиноза клубочков, утолщение базальных мембран клубочков, гиперплазия клеток юкстагломерулярного аппарата, некроз канальцев, тубулярная атрофия, фиброз интерстиция, нефрокальциноз.

Клинический случай 4. Пациентка (16.08.2001 г.р.), 11 лет.

У девочки первые проявления синдрома Bartter отмечены в грудном возрасте. При аденовирусной инфекции у ребенка отмечалась рвота, диагностированы гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, метаболический алкалоз с избытком бикарбонатов в крови. Повышения артериального давления и нефрокальциноза не выявлено. В возрасте 1 год 1 мес СКФ по формуле Schwarz 91,8 мл/мин, креатинин сыворотки 0,054 ммоль/л. Диагноз синдром Bartter, классический, III тип без нефрокальциноза, установленный в 1г. 1мес. казался убедительным. Своевременно назначенная терапия индометацином, препаратами калия дала эффект, гипокалиемический алкалоз скомпенсирован в результате лечения. В дальнейшем у пациентки отмечались периодические тошнота и рвота, повышенная потливость, тахикардия (ЧСС 100 уд/мин), повышение артериального давления 170/110 мм рт. ст., в том числе на резкий запах или испуг. При эмоциональном возбуждении зафиксированно повышение АД до 245/170 мм рт. ст, ЧСС 120 уд/мин. Периодически возникали головокружения, похолодание конечностей, озноб, выраженная бледность. У девочки в возрасте 10 лет 6 мес обнаружено новообразование правой почки 4x4x6 см по данным УЗИ. На МСКТ с контрастированием визуализировано объемное образование забрюшинного пространства справа. В 10 лет 8 мес креатинин 0,08 ммоль/л. В суточной моче уровень норадреналина и ВМК (ванилинминдальная кислота) значительно повышен. Диагностирована феохромоцитома. Новообразование правильной формы, размерами 7x4x5 см, располагающееся в общей с почкой жировой капсуле, удалено в 10 лет 8 мес. По результатам морфологического исследования установлена феохромоцитома с высокой митотической активностью, пролиферативный индекс 10–15%. После операции сохранялся сдвиг КОС в сторону алкалоза.

Клинический случай 5. Пациент (18.09.2002), 10 лет 6 мес.

Мальчик поступил в клинику нефрологии с жалобами на рвоту, слабость, судороги. Из анамнеза заболевания установлено, что с 9 лет, после травмы головы, отмечались слабость, головокружение, предобморочные состояния, судороги, боли в области сердца. Повышения артериального давления у мальчика не зарегистрировано. При обследовании у ребенка выявлены гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, значительная гипомагниемия (0,53 ммоль/л), метаболический алкалоз. По данным УЗИ нефрокальциноз отсутствует. Компьютерная

томография головного мозга не показала патологических изменений. Гипомагниемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемические судороги, отсутствие нефрокальциноза, гипокальциурия, манифестация клинических проявлений в школьном возрасте, нормальное, артериальное давление дали основание диагностировать у мальчика Gitelman синдром.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлены клинические наблюдения 5 пациентов с синдромами Bartter и Gitelman.

Мы использовали систематику первичных и вторичных вариантов Bartter синдрома, предложенную Y.Sardani, K.Qin, M.Naas и соавт. [5]. Первичный (врожденный) синдром Bartter I типа диагностирован у 2 пациентов (1 мальчик; 1 девочка; клинические случаи 1 и 2), вторичный синдром Bartter с нефрокальцинозом у 2 девочек (клинические случаи 3 и 4). Вторичный Bartter синдром в структуре других заболеваний почек описан в педиатрической литературе M.Vasbich (2004), M.Penessi (2005) [13,14].

Диагноз Bartter синдрома у 4 детей ставился на основании характерных клинических проявлений [1–6].

У детей с Bartter синдром (I, II, III типов) выявлены аритмии, по ЭКГ – синусовая аритмия, короткий PQ, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, снижение сегмента ST ниже изолинии, как результат гипокалиемии. C.Malafroite и соавт. (2004) указывают, что у детей с Bartter синдромом, III типа чаще, чем при других типах, диагностируют аритмии, гипокалиемическую кардиопатию [15].

Нарушение реабсорбции хлорида натрия в петле Генле обуславливает снижение осмоляльности канальцевой жидкости, в отсутствие адекватной секреции АДГ моча с низкой относительной плотностью и осмоляльностью [1, 2, 4, 8, 10, 16, 17]. У описываемых детей с Bartter синдромом (тип I, II) зафиксированно снижение концентрации мочи.

Для Bartter синдрома (тип I, II) с проявлением во внутриутробном периоде или антенатально характерно увеличение простагландина E₂ (сосудорасширяющих простагландинов) [4, 9–12, 18]. У 3 наблюдаемых пациентов (клинические случаи 1, 2 и 3) с Bartter синдромом отмечено повышение простагландина E₂, тяжелое течение с антенатальным проявлением.

Длительная стимуляция секреции ренина простагландинами PGE₂, PGI₂ приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата; развивается гипер-

ренинемия, повышается уровень ангиотензина II в крови [18, 20–23]. По результатам биопсии обнаружена гиперплазия ЮГА у пациентки (клинический случай 3) с тяжелым течением антенатального Bartter синдрома I типа.

Стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при Bartter синдроме повышается умеренно [17, 24], что отмечено у наблюдаемых нами пациентов с синдромом Bartter. Сочетание вторичного гиперальдостеронизма, увеличение дистальной экскреции натрия, калия, хлора, секреции ионов водорода в дистальных канальцах, гипокалиемии и метаболического алкалоза характерно для синдрома Bartter [1, 2, 4, 24, 25].

Вторичный гиперальдостеронизм отмечен у 2 пациентов с синдромом Bartter (клинические случаи 2 и 3).

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторы синтеза простагландинов) нормализуют клинические и лабораторные нарушения при Bartter синдроме [19].

У 3 пациентов с Bartter синдромом (клинический случай 1, 2, 3) диагностированы гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Нормальное или несколько сниженное артериальное давление у 3 пациентов с Bartter и у одного с Gitelman синдромами связано с тем, что вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина II, в результате артериальное давление у пациентов с синдромом Bartter остается нормальным, со склонностью к гипотонии [1, 26]. Только в одном случае у девочки с вторичным Bartter синдромом (клинический случай 4) с 10 лет эпизоды тяжелой артериальной гипертензии, провоцируемые эмоциональным переживанием, резкими запахами и физической нагрузкой, являлись проявлениями феохромоцитомы.

Феохромоцитома – гормонально-активная опухоль (чаще доброкачественная, реже злокачественная) мозгового слоя надпочечников или хромафинной ткани вне надпочечников (параганглиома) [27]. В 75% случаев феохромоцитомы располагается в одном из надпочечников, чаще – в правом [27], что обнаружено у пациентки. В литературе нам не встретилось описания у детей и взрослых Bartter синдрома при феохромоцитоме. По-видимому, это новый синдром, характеризующийся ассоциацией Bartter синдрома и феохромоцитомы. Целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования. В раннем наблюдении пациентки (04.03.1985 г.) с Bartter синдромом (клинический

случай 3) была выявлена патология надпочечников – гипоплазия левого надпочечника с очагами аденоматозной гиперплазии за пределами капсулы и склероза, протекающая с надпочечниковой недостаточностью. Повышения артериального давления не отмечалось. Согласно классификации, феохромоцитомы (феохромобластома) клинически может протекать без повышения артериального давления в 10% с гипофункцией коры надпочечников [27]. Однако в удаленном надпочечнике не обнаружено морфологических признаков феохромоцитомы. Описания у детей аналогичных ассоциаций Bartter синдрома и патологии надпочечников в литературе нам не встретилось.

По данным литературы, при тяжелом течении Bartter синдром в некоторых случаях прогрессирует в хроническую болезнь почек (ХБП) [1, 3, 10, 28–30].

У мальчика (клинический случай 1) с клинико-генетическим подтвержденным Bartter синдромом I типа диагностирован исход в ХБП II ст. в возрасте 5 лет 9 мес.

Молекулярно-генетическое исследование частичного анализа гена SLC12A1/d 26, проведенное у этого пациента, обнаружило известную при Bartter синдроме мутацию и выявило замену с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии, не описанную в базе данных по мутациям и однонуклеотидным полиморфизмам. При антенатальном Bartter синдроме описаны мутации геномного локуса NKCC2 (SLC12A1), который кодирует селективный фуросемид-чувствительный Na-K-2Cl⁻ (I тип), мутации в гене KCNJ11, кодирующем калиевые каналы ROMK (II тип) [31, 32].

Множество мутаций, большой размер участков в гене, внутрисемейная неоднородность и высокая стоимость ограничивают широкое применение молекулярно-генетического исследования [1, 3].

У всех пациентов отмечена задержка роста, которую объясняют гипокальциемией, гипофосфатемией, гипокалиемией [33].

У 3 детей с Bartter синдромом (клинические случаи 1, 2, 4) баланс электролитов стабилизирован назначением индометацина, препаратов калия. Проводимая терапия способствовала физическому росту и развитию пациентов.

M. Vaisbich и соавт. (2004) показали эффективность терапии индометацином у детей с синдромом Bartter, однако авторы отметили развитие осложнений (гастрит, язва желудка) у детей в 50% [14]. Длительное применение индометацина привело к развитию гастрита, кишечных коликов у пациента (клинический случай 1).

По данным литературы, применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба (refecoxib, селективный ингибитор циклооксигеназы-2) в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут дает снижение полиурии, гиперпростагландинурии, гиперкальциурии и нефрокальциноза [14, 34].

Gitelman синдром диагностирован у пациента (клинический случай 5) школьного возраста, который проявлялся судорогами верхних и нижних конечностей, гипокалиемией, гипомагниемией, метаболическим алкалозом. Возраст к моменту манифестации и клиника Gitelman синдрома у пациента соответствуют данным литературы [1, 35–37].

Основными лабораторными дифференциально-диагностическими критериями диагностики синдрома Gitelman являлись школьный возраст к моменту манифестации, гипомагниемия и гипокальциурия, нормальная концентрационная способность почек. У больных с синдромом Gitelman, как правило, снижено артериальное давление [38], что отмечено в нашем наблюдении. Хондрокальциноз формируется при хронической, тяжелой гипомагниемии (депозиты кальция пирофосфата и артрит) [39, 40]. Данных за хондрокальциноз у пациента не получено. Адекватная терапия препаратами магния и калия у пациента привела к купированию судорожного синдрома, коррекции метаболического алкалоза, гипомагниемии и гипокалиемии.

Постоянная заместительная терапия препаратами магния и калия позволяет корректировать уровни калия и магния у пациентов с синдромом Gitelman [18, 26]. В отличие от синдрома Bartter, при синдроме Gitelman экскреции PGE₂ в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [18]. Полагают, что назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) пациентам с синдромами снижает уровни ангиотензина II и альдостерона [19]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Bartter и Gitelman синдромами [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Bartter и Gitelman синдромы у детей являются клинически тяжелыми (в зависимости от типа) редкими тубулопатиями. Основная задача педиатра-нефролога заключается в ранней клинико-лабораторной, молекулярно-генетической диагностике первичных и вторичных форм тубулопатии, назначении адекватной пожизненной терапии и предотвращении развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Emmett M, Sterns RH, Forman JP. Bartter and Gitelman syndromes. Last literature review version 19.2. 2011; updated
2. Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. *Genetic disease of the kidney* 2009; ELSEVIER 229-247
3. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 [Medline]
4. Seyberth HW, Schlingmann KP, Bartter – and Gitelman – like syndromes: salt – losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1789-1802
5. Sardani Y, Qin K, Haas M. et al. Bartter Syndrome complicated by immune complex nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 913-918
6. Prasad Devarajan, Craig B Langman, Pediatric Bartter Syndrome Updated: (2011), 14
7. Савенкова НД, Папаян АВ, Левишвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра. СПб., 2006; 103:114
8. Левишвили ЖГ, Савенкова НД. Бартер синдром у детей. *Нефрология* 2012, 16; 3 (выпуск 2): 25-33
9. Proesmans W. Treadingthrough the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:896-902
10. 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
11. Bhamkar RP, Gajendragadkar A. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J of Nephrology* 2009; 19 (1): 23–26
12. Lüthy C, Bettinelli A, Iselin S, et al. Normal prostaglandinuria E2 in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:824–828
13. Penessi M, Marchetti F, Crovella C, et al. A new mutation in two siblings with cystinosis presenting with Bartter Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 217-219
14. Vashbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter Syndrome: benefits and side effect of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:858-863
15. Malafronte 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
16. 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
17. 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
18. Kömhoff M, Reinalter SC, Gröne HJ, Seyberth HW. Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 2004; 55:261
19. Morales JM, Ruilope LM, Praga M, et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 1988; 48:327
20. 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
21. 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
22. Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. Barttin is a Cl- channel beta-subunit crucial for renal Cl-reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature* 2001; 414:558
23. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65:369
24. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:249
25. Ji W, 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
26. 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
27. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/324/2092/>. Феохромомцитомы. Эндокринология
28. Calò LA, Marchini F, Davis PA, et al. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol* 2003; 16:144
29. 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.
30. Madariaga L, Garsia-Castano A, De Nanclares P.G, Long term prognosis of our cohort of patients with genetically confirmed Bartter syndrome (BS) type II, III. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1670-1671
31. Garsia-Castano A, De Nanclares P.G, Madrid A, Molecular genetic diagnosis of Bartter syndrome (BS) type III. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1671-1672
32. Waldegger S, Jentsch TJ. From tonus to tonicity: physiology of CLC chloride channels. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1331
33. Viganò C, Amoroso C, Barretta F, Renal phosphate handling in Gitelman syndrome the results of case-control. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:65-70
34. Hené RJ, Koornans HA, Dorhout Mees EJ, et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:200
35. 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
36. 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
37. Gross P, Gitelman Syndrome: when will it turn into Gitelman disease. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 613-616
38. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001; 37:1458
39. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca(2+)-induced inhibition of apical K+ channels in the TAL. *Am J Physiol* 1996; 271:C103
40. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32:1840

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.