Опыт диагностики и терапии синдрома псевдо-Бартера у детей, больных муковисцидозом

В.С. Леднева, Л.В. Ульянова, А.Ф. Неретина

Experience in diagnosing and treating pseudo-Bartter's syndrome in children with cystic fibrosis

V.S. Ledneva, L.V. Ulyanova, A.F. Neretina

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Представлено тяжелое осложнение муковисцидоза — синдром псевдо-Бартера, которое развилось у больных в экстремальных погодных условиях при несоблюдении рекомендаций по дополнительному обеспечению солями натрия и хлора и коррекции водной нагрузки. Описан опыт диагностики и успешного лечения данного осложнения у больного муковисцидозом 13 лет путем коррекции водно-электролитных нарушений.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, синдром псевдо-Бартера, гипокалиемия, алкалоз.

The paper presents a severe complication of cystic fibrosis, such as pseudo-Bartter's syndrome that developed in patients under extreme weather conditions who failed to follow recommendations to have additional sodium and chlorine salts and to correction water loading. It describes the experience in diagnosing and successfully treating this complication in a 13-year-old patient with cystic fibrosis, by correcting water-electrolyte abnormalities.

Key words: children, cystic fibrosis, pseudo-Bartter's syndrome, hypokalemia, alkalosis.

Известно, что при муковисцидозе имеются изменения в секрете потовых желез — высокое содержание натрия, хлора и кальция. Эти нарушения состава пота у больных выявляются с самого рождения и сохраняются в течение всей жизни, независимо от степени выраженности заболевания. В сыворотке крови обнаруживается гипопропротеинемия, гипоальбуминемия наряду с увеличением содержания γ -фракций, нередко наблюдается гиперхолестеринемия, гипокальциемия, гипонатриемия. Мутация гена муковисцидоза CFTR в гомозиготном состоянии приводит к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора. При этом имеет место дефект цАМФ-зависимой секреции хлора и избыточное всасывание натрия, что способствует пассивному поглощению воды.

В патогенезе расстройств электролитного обмена при муковисцидозе установлена роль фактора, тор-

озящего реабсорбцию ионов натрия и хлора в результате изменения заряда стенки выводного протока, выявлена функциональная недостаточность клеточной мембраны, связанная с нарушением кальциевого обмена. Избыточное содержание кальция в секрете приводит к повышению проницаемости клеточных мембран и последующей повышенной потере воды и натрия. Гипокалиемия в сочетании с гипонатриемией приводит к вторичному метаболическому алкалозу.

Повышенное выделение солей с потом — важное клиническое проявление заболевания. Большая потеря солей через кожные покровы у детей с муковисцидозом может приводить к истощению запасов натрия и хлора, хронической гипоелектролитемии и метаболическому алкалозу. Хроническая потеря солей с потом, которая может возрастать из-за повышенного потоотделения в жаркое время года, усугубляется потерей электролитов при рвоте, диарее, недостаточном поступлении солей с пищей. При этом у больных муковисцидозом может развиваться жизнеугрожающее осложнение муковисцидоза — синдром псевдо-Бартера.

Впервые F. Bartter и соавт. описали синдром гипокалиемии с метаболическим алкалозом в 1962 г. Классический синдром Бартера характеризуется гиперсекрецией ренина, гиперальдостеронизмом, выраженными электролитными нарушениями (ги-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:26–29

Адрес для корреспонденции: Леднева Вера Сергеевна — к.м.н., доц. каф. педиатрии лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Ульянова Людмила Владимировна — д.м.н., доц. той же кафедры

Неретина Алла Федоровна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

394066 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

покалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, нормо- или гипокальциемия), метаболическим алкалозом. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

В патогенезе синдрома Бартера имеют значение гиперплазия юкстагломерулярных клеток, гиперпродукция ренина, гиперангиотензиногенемия, гиперальдостеронизм. Альдостерон стимулирует секрецию водородных ионов и калия в почечных канальцах. При дефиците калия повышаются секреция водородных ионов и реабсорбция бикарбонатов в канальцах. Возникает метаболический алкалоз. Исследованиями последних лет установлена ведущая роль нарушения транспорта хлоридов в толстой восходящей части петли Генле [1]. Предполагают, что простагландины E_2 угнетают активный транспорт хлоридов через толстую часть восходящего колена петли Генле в мозговом веществе почки [2]. Длительный дефицит калия вызывает нарушение концентрационной функции почек с развитием калийурии и кальцийурии [3, 4].

Клиническую картину истинного синдрома Бартера определяют признаки выраженной гипокалиемии, резистентной к введению экзогенного калия, что проявляется поражением скелетных мышц (мышечная слабость, вялый псевдопаралич), гладкой мускулатуры (уменьшение двигательной активности желудка и тонкой кишки, паралитический илеус), сердечной мышцы (уплощение и инверсия зубца T , снижение сегмента ST , появление зубца U , удлинение интервала $Q-T$ и атриовентрикулярная блокада на ЭКГ), нервов с развитием парестезий и ригидности конечностей.

Классический синдром Бартера проявляется в раннем детском возрасте задержкой роста и развития. Отмечается полиурия, полидипсия, рвота, запор, тенденция к дегидратации. Развивается характерный признак — гипокалиемический метаболический алкалоз.

Основная задача лечения заключается в немедленном, начиная с рождения ребенка, проведении интенсивной заместительной терапии, восполняющей потери организмом жидкости и электролитов. Это требует инфузии больших объемов солевых растворов для предупреждения потери массы тела, дегидратации и поддержания плазменного уровня натрия и хлора в пределах физиологических значений.

К синдрому псевдо-Бартера следует отнести состояния, характеризующиеся чертами, сходными с синдромом Бартера, главная из которых — гипокалиемический метаболический алкалоз. При муковисцидозе данное состояние может сформироваться в связи с патогенетически обусловленными электролитными нарушениями. При этом патологии со стороны почечных канальцев, что обязательно сопровождается синдромом Бартера, не выявляется.

Публикации о развитии синдрома псевдо-Барте-

ра носят единичный характер [5], в связи с чем мы решили поделиться своим опытом диагностики и терапии этого редкого, но очень тяжелого осложнения муковисцидоза.

В течение 2 мес экстремально жаркого лета 2010 г. в Воронежском центре муковисцидоза впервые было зарегистрировано развитие синдрома псевдо-Бартера у 7 больных муковисцидозом в возрасте от 1,5 до 13 лет, страдавших тяжелой смешанной формой заболевания. Все пациенты были гомозиготами/компаунд-гетерозиготами по $\Delta F508$ мутации. Начальные симптомы синдрома характеризовались появлением жалоб на многократную рвоту, резкую мышечную слабость, анорексию, снижение диуреза. Формировались признаки выраженного эксикоза, потеря массы тела в течение 2–3 сут достигала 5–10%. Токсикоз с дегидратацией не сопровождался повышением температуры; обострения бронхолегочного процесса и/или усиления синдрома мальабсорбции не наблюдалось, диареи не было ни в одном случае, отмечалась задержка стула. Следует подчеркнуть, что данное осложнение имело место у пациентов, не соблюдавших рекомендации по дополнительному обеспечению солями натрия и хлора и коррекции водной нагрузки.

Несмотря на известный основной диагноз, трактовка клинического состояния у наших пациентов вызывала большие диагностические трудности — первоначально у всех детей амбулаторно был диагностирован острый гастроэнтерит с синдромом ацетонемической рвоты. Назначение традиционной терапии не приводило к улучшению состояния больных; в стационар дети поступали в тяжелом состоянии с явлениями эксикоза 2–3-й степени и эпизодами потери сознания в 2 случаях.

Оценка объективного и лабораторного статуса позволила в течение первых часов госпитализации установить правильный диагноз: муковисцидоз, синдром псевдо-Бартера. Была назначена адекватная терапия, и уже в течение суток достигнута существенная положительная динамика в виде ликвидации синдрома рвоты, нормализации самочувствия, аппетита, восстановления адекватного диуреза, улучшения лабораторных параметров кислотно-основного состояния и электролитов сыворотки крови. Все пациенты были обследованы по стандарту диагностической помощи больным муковисцидозом, включая мониторинг кислотно-основного состояния и электролитов крови. Лечение осуществлялось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, проводилось согласно стандарту медицинской помощи детям с муковисцидозом в стационаре и во всех случаях завершилось полной коррекцией клинических и лабораторных симптомов синдрома. Лечение включало введение растворов электролитов, средств коррекции кислотного равновесия, применение дорназы альфа,

беродуала, ацетилцистеина (АЦЦ), креона, урсофалька. При тяжелой гипокалиемии (ниже 2 мэкв/л) калий вводили внутривенно в виде хлорида 4 мэкв/кг в сутки в течение первых суток.

В терапии синдрома псевдо-Бартера при муковисцидозе использовали дополнительное введение натрия и хлора с учетом рекомендаций по минимальной суточной потребности в электролитах у детей старше 1 года: натрий — 225–500 мг, хлор — 350–750 мг, калий — 1000–2000 мг [6]. В каждом случае подбор дозы был строго индивидуален после определения показателей электролитов в сыворотке крови. Дополнительно назначали кальций — не менее 400–800 мг/сут детям и 800–1200 мг/сут подросткам. Последующая терапия зависела от результатов лабораторного исследования и диуреза, но обязательно включала спиронолактон и препараты калия. Лечение проводилось в течение 7–14 дней. Во всех случаях удалось улучшить состояние больных на 2–3-и сутки госпитализации и в дальнейшем выписать домой с рекомендациями: на фоне базисной терапии муковисцидоза использовать дополнительное обеспечение препаратами калия из расчета 2 ммоль на 1 кг массы тела в сутки с обязательным контролем электролитов, кислотно-основного состояния еженедельно в течение месяца и в дальнейшем каждые 3 мес.

Приводим клинический случай развития синдрома псевдо-Бартера у ребенка с тяжелой смешанной формой муковисцидоза.

Больной К., 13 лет, поступил в Областную детскую клиническую больницу №2 Воронежа с жалобами на многократную рвоту, отказ от еды и питья в течение 2 сут, потерю массы тела. Состояние ухудшилось неделю назад, когда появилась однократная рвота, значительно снизился аппетит, ребенок стал малоподвижным, отказывался от еды, в течение недели потерял 6 кг массы тела.

При осмотре состояние тяжелое; тяжесть обусловлена симптомами эксикоза 2-й степени. Сознание спутанное, сопор. Глаза запавшие, запах ацетона изо рта. Кожа очень бледная, сухая, тургор тканей снижен. Температура 36,5°C. Масса тела 42 кг. Тотальная мышечная гипотония, дыхание шумное, частота дыхания 20 в минуту. Артериальное давление 100/65 мм рт.ст. В легких дыхание жесткое, выдох удлинён. Тоны сердца приглушены, тахикардия, частота сердечных сокращений 120 в минуту. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Диурез 350 мл в сутки, стула не было 3 сут.

В процессе обследования установлен клинический диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Синдром псевдо-Бартера. Синдром угнетения ЦНС. Эксикоз 2-й степени.

При поступлении в биохимическом анализе крови определялась гиперазотемия, гипопроотеинемия, гипокалиемия, гипогликемия, гипокальциемия;

повышен уровень аланинаминовой трансаминазы до 70 ммоль/л, мочевины — 8,7 ммоль/л, креатинин — 90 ммоль/л, калий — 1,9 ммоль/л, натрий — 110 ммоль/л, кальций — 2,0 ммоль/л, общий белок — 55,6 г/л, глюкоза — 3,8 ммоль/л. В моче отмечено умеренное содержание ацетона. Выражены изменения кислотно-основного состояния — метаболический алкалоз, гипоксемия: pH 7,58, pCO₂ 42 мм рт.ст., SO₂ 85%, HCO₃ 44 мм рт.ст., SBE +18.

Общий анализ крови без воспалительных изменений, но определялось сгущение крови (гематокрит 48%, эр. — $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 143 г/л). Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, pH 5,0; удельный вес 1011, белок 0,033 г/л, сахар отсутствует, эпителиальные клетки 1–2 в поле зрения, лейкоциты 7–8 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения. Содержание калия в эритроцитах 59 ммоль/л (норма 74,5–87,1 ммоль/л). Копрограмма — выраженная стеаторея.

При исследовании функции внешнего дыхания выявлена значительная вентиляционная недостаточность. ЭКГ: частота сердечных сокращений 128 в минуту, слабость синусового узла, нижнепредсердный ритм, блокада правой ножки пучка Гиса, вертикальное положение электрической оси сердца, метаболические нарушения в миокарде (гипокалиемия). В мазках из зева высеян золотистый стафилококк, обильный рост.

На протяжении суток лечения сохранялся выраженный метаболический алкалоз: pH 7,59; pCO₂ 49 мм рт.ст.; pO₂ 57 мм рт.ст.; SO₂ 93%; HCO₃ 48 мм рт.ст.; SBE +22.

Гипокалиемия корригировалась высокими дозами аспаркама в сочетании с хлоридом калия 1% внутрь. Проводилась инфузионная терапия глюкозосолевыми растворами с коррекцией электролитных нарушений, объем инфузата 2000 мл. Состав инфузии: цефепим 1000 мг/сут, 10% глюкоза 1000 мл, физиологический раствор 500 мл, реамберин 400 мл, калий хлорид 7,5% 24 мл/сут, дексазон 8 мг/сут, глюконат кальция 15,0 мл/сут, амикацин 600 мг/сут. Кроме того, ребенок получал гепарин 0,2 мл подкожно 4 раза в сутки, препараты калия (1000 мг/сут) и спиронолактон внутрь. Спинонолактон назначался в вечерние часы в индивидуально подобранной дозе (3 мг/кг в сутки) однократно. Курс лечения строго контролировался содержанием калия в сыворотке крови и завершился по достижении нормальных показателей калия.

На 2-е сутки лечения состояние улучшилось. Сознание ясное, рвота прекратилась. Охотно пьет жидкость, появился аппетит, восстановился диурез. На ЭКГ — нижнепредсердный ритм, вертикальное положение электрической оси сердца, блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные метаболические нарушения в миокарде.

Отмечена положительная динамика лабораторных данных. В биохимическом анализе крови — мочевины 6,7 ммоль/л, креатинин 29 ммоль/л, калий 2,9

ммоль/л, натрий 120 ммоль/л, кальций 2,2 ммоль/л, общий белок 60,6 г/л, глюкоза 4,1 ммоль/л. Кислотно-основное состояние: рН 7,48, рСО₂ 42 мм рт.ст., SO₂ 5%, BE 1,3 ммоль/л.

В течение последующих 7 дней удалось достичь убедительной и стойкой положительной динамики клинических симптомов и лабораторных параметров, но масса тела сохранялась 42 кг. Выписан с рекомендациями: на фоне базисной терапии муковисцидоза дополнительный прием препаратов калия из расчета 2 ммоль на 1 кг массы тела в сутки.

Таким образом, в представленном наблюдении течение основного заболевания — тяжелой смешанной формы муковисцидоза — осложнилось в экстремальных условиях жаркого лета жизнеугрожающим

синдромом псевдо-Бартера, сопровождавшимся симптомами эксикоза, гипоелектролитемией, алкалозом и острой почечной недостаточностью.

Следует учитывать возможность развития тяжелых редких осложнений муковисцидоза, включая синдром псевдо-Бартера. Должна проводиться профилактика данного тяжелого осложнения в экстремальных погодных условиях. Больным необходимо рекомендовать индивидуальную коррекцию водно-солевой нагрузки и осуществлять регулярный (ежедневный) мониторинг клинического состояния, электролитов крови и кислотно-основного состояния. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволят избежать тяжелых, возможно, фатальных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефирова Г.С., Закутняя В.Н., Буфахреддин С. и др. Клиническая медицина 2000; 11: 54—57.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 2008; 718с.
3. Царькова Л.Н., Черейская Н.К., Мордвинова О.Л. Клиническая медицина 1990; 3: 133—136.
4. Зверев, Я.Ф., Брюханов, В.Н., Лампатов В.В. Заболевание и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. Нефрология 2004; 8; 4: 11—21.
5. Капустина Т.Ю., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю. Синдром псевдо-Бартера у пациентов, наблюдающихся в Российском центре муковисцидоза. Национальный конгресс по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых», 9-й: Материалы. М 2009; 40—41.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. М: Медицина-М, 2008; 76с.

Поступила 29.12.10