

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, М.А.Шабунин, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Е.С.Рысс, А.А.Кисина, М.В.Брезгина, А.А.Яковенко,
Ю.А.Никогосян, Л.Н.Куколева, 2009
УДК 616.152.32

*И.Г. Каюков^{1,3}, А.В. Смирнов^{2,3}, М.А. Шабунин², А.М. Есаян¹, А.Г. Кучер²,
Е.С. Рысс², А.А. Кисина², М.В. Брезгина², А.А. Яковенко^{1,2}, Ю.А. Никогосян³,
Л.Н. Куколева³*

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА:
СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ.
СООБЩЕНИЕ III. СИНДРОМЫ БАРТТЕРА И ГИТЕЛЬМАНА**

*I.G. Kaukov, A.V. Smirnov, M.A. Shabunin, A.M. Essaian, A.G. Kucher,
E.S. Ryss, A.A. Kisina, M.V. Brezgina, A.A. Yakovenko, Yu. A. Nikogosyan,
L.N. Kukoleva*

**RARE DISEASES IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGIST:
CONDITIONS ASSOCIATED WITH HYPOKALAEMIA. COMMUNICATION III.
BARTTER AND GITELMAN SYNDROMES**

Кафедры ¹нефрологии и диализа, ²пропедевтики внутренних болезней, ³Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Рассмотрены основные элементы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения синдромов Барттера и Гительмана. Обращено особое внимание на возможность встречи этих редких наследственных тубулопатий в практике «взрослого» нефролога.

Ключевые слова: гипокалиемия, синдром Барттера, синдром Гительмана, взрослые.

ABSTRACT

The main elements of pathogenesis, clinics, diagnosis and treatment of Bartter and Gitelman syndromes are discussed. Highlighted the possibility of meeting these rare hereditary tubulopathies in the practice of «adult» nephrologist.

Key words: hypokalaemia, Bartter syndrome, Gitelman syndrome, adults.

Синдромы Барттера (СБ) и Гительмана (СГ) очень интересные в клинко-физиологическом плане варианты наследственных тубулопатий, передающиеся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу (исключение – аутосомно-доминантная гипокальциемия; см. ниже), сопровождающиеся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза. Основным объединяющим клиническим проявлением этих заболеваний является гипокалиемия. Данные состояния являются не только клинической проблемой, но и естественной моделью, позволяющей понять многие механизмы транспорта ионов в канальцевом аппарате почек.

Разным аспектам этих заболеваний посвящено очень много сообщений, в том числе фундаментальных аналитических обзоров, опубликованных в основном на английском языке [1–10].

Не остались в стороне от данной проблемы и отечественные специалисты, в публикациях которых затронуты ряд вопросов, связанных с клиникой, диагностикой, патогенезом и лечением этих заболеваний [11–16].

В настоящей лекции мы попытаемся кратко суммировать накопленные сведения в отношении СБ и СГ, обратив, как и ранее, особое внимание на возможность встречи с ними «взрослых» нефрологов.

Довольно долгое время синдромы Барттера и Гительмана считались прерогативой педиатров. Однако накопление опыта в диагностике и лече-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус. Тел.: (812)-3463926; факс: (812)-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

нии этих состояний привело к тому, что стала возрастать вероятность столкновения с ними и «взрослых» специалистов. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых те или иные варианты СБ выявлялись в детстве, и, даже, в антенатальном периоде, доживают до взрослого возраста, переходя под наблюдение «взрослых» нефрологов. С другой стороны есть много сведений о том, что в ряде случаев данные нефропатии впервые манифестируют у взрослых, молодых или даже пожилых людей. Особенно значимо данное положение для синдрома Гительмана [17–19].

Оказалось, также, что различные варианты синдрома Барттера (по-видимому, в первую очередь, «классический» тип III) и, реже, традиционно относящиеся к «антенатальным» (даже такие экзотические, как, например, СБ типа IV), могут впервые выявляться или, по крайней мере, диагностироваться у взрослых или подростков [20–23].

В 1962 F.C. Bartter и соавт. [24] описали двух пациентов с гипокалиемическим алкалозом, гиперальдостеронизмом на фоне нормального артериального давления (АД), сниженной прессорной реакцией на введение ангиотензина II (АП) и гиперплазией юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). В 1966 г. H.J. Gitelman и соавт. представили истории болезни трех пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом K^+ , и хроническим дерматитом (возможно, атрибут дефицита Mg^{2+}) вследствие потерь указанных ионов с мочой [25]. Заболевание также протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперренинемии. Описанное состояние, получившее наименование «синдром Гительмана», включала явные признаки сходства с синдромом, описанным F.C. Bartter и соавт. в 1962 г.

Эти наблюдения легли в основу открытия целой группы наследственных тубулопатий, которые и получили в качестве одного из наиболее распространенных обобщенных названий, наименование «синдром Барттера» [11].

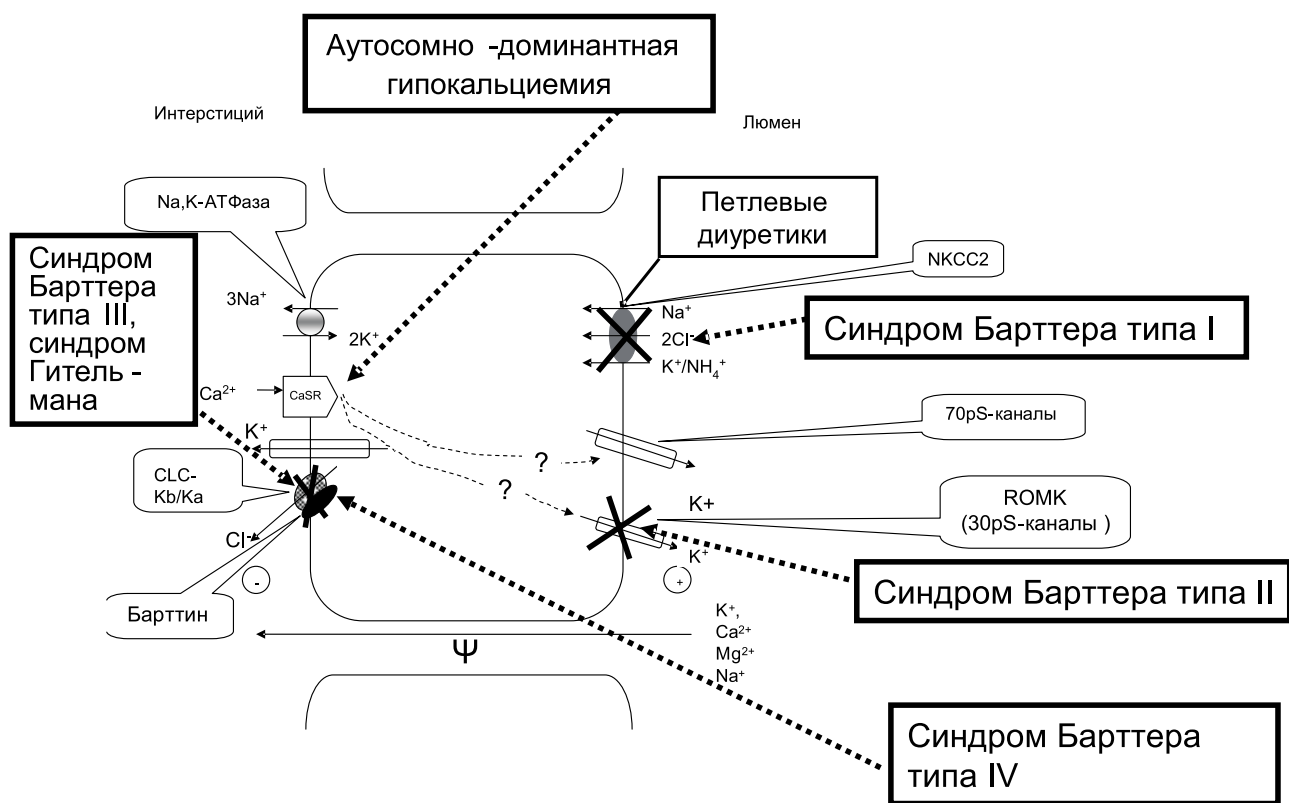
Распространенность СБ и СГ в точности неизвестна. Результаты некоторых оценок показывают, что она может достигать 1,2 на 1 млн населения. Эти данные, скорее, похожи на «среднюю температуру по больнице», поскольку они не отражают частоту выявления отдельных вариантов СБ. В то же время исследования, проведенные в ряде стран, проливают свет и на эту сторону проблемы. Например, в Коста-Рике частота неонатальных вариантов СБ достигает 1,2 на 100 000 выживших новорожденных. В Кувейте, где велика доля близкородственных браков, – 1,7. Резко разнятся сведения о распространенности синдрома Ги-

тельмана. Полагают, что в Швеции она достигает 19 на 1 млн населения, тогда как в Японии – 1030 (!? – *Авт.*). В целом, частоту встречаемости СГ оценивают как 25 на 1 млн общей популяции. По некоторым оценкам, доля гетерозиготных носителей дефектных генов СГ может достигать 1% среди представителей европеоидной расы. Это позволяет рассматривать синдром Гительмана в качестве одной из наиболее распространенных наследственных тубулопатий [5,14,26].

СБ с нейросенсорной глухотой (СБ типа IV) и СБ типа V (СБ при аутосомно-доминантной гипокальциемии) вообще встречаются крайне редко.

Этиология. СБ и СГ – классические представители моногенных, генетически детерминированных заболеваний, наследующихся, как уже указывалось выше, преимущественно по аутосомно-рецессивному типу (табл. 1) и связанных с различными видами мутаций. Например, только при СГ, определяющимся дефектом гена *SLC12A3*, кодирующим тиазид-чувствительный транспортер в дистальном извитом канальце (см. табл. 1), описано около 140 (!) различных мутаций [5].

Чтобы не возвращаться далее к этому вопросу, отметим еще один момент. Долгое время считалось, что соответствующий генетический дефект (генотип) при СБ и СГ практически однозначно определяет клиническую картину заболевания (фенотип). Однако, оставаясь в основном справедливым, это положение в ряде деталей вскоре стало подвергаться ревизии. Особенно четко это проявляется в отношении синдрома Гительмана. Клиника данного состояния может наблюдаться как при дефектах генов, кодирующих тиазид-чувствительный транспортер в ДИК, так и CLC-Kb-каналы, расположенные на базальных мембранах тубулярных клеток толстого восходящего отдела петли Генле (ТлВПГ) и того же дистального извитого канальца (см. табл. 1). Выявление такого типа СБ, как синдром Барттера, сочетающийся с нейросенсорной глухотой (тип IV СБ – см. табл. 1), который согласно молекулярно-генетической природе относится к патологии хлорных CLC-Kb/CLC-Ka-каналов и связан с изменениями специального белка – барттина, выполняющего роль бета-субъединицы канала, обычно приводит к формированию клинической картины не классического, а фактически антенатального синдрома Барттера [27]. Описаны случаи, когда мутации гена, кодирующего CLC-Kb-каналы, соответствовали клинике, имеющей признаки либо антенатального СБ, либо СГ [1]. Представлены наблюдения, когда с течением времени при молекулярно-генетически доказанной природе патологии CLC-Kb-каналов происходила



трансформация клинической картины от классического СБ к синдрому Гительмана [1].

Следует также отметить, что клиническая картина, в определенной (но не абсолютной!) мере, может зависеть не только от того, какой конкретно ген поврежден, но и от вида его мутации [28].

Патогенез. СБ и СГ характеризуются следующими основными проявлениями:

- Гипокалиемия
- Метаболический алкалоз
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – повышение концентрации альдостерона плазмы (КАП) и концентрации или активности ренина (АРП)
- Нормальные или сниженные уровни АД
- Нарушения гомеостаза/почечной экскреции кальция и магния
- Прочие нарушения (полиурия, увеличение экскреции простагландина E_2 , хондрокальциноз, гипонатриемия и др.)

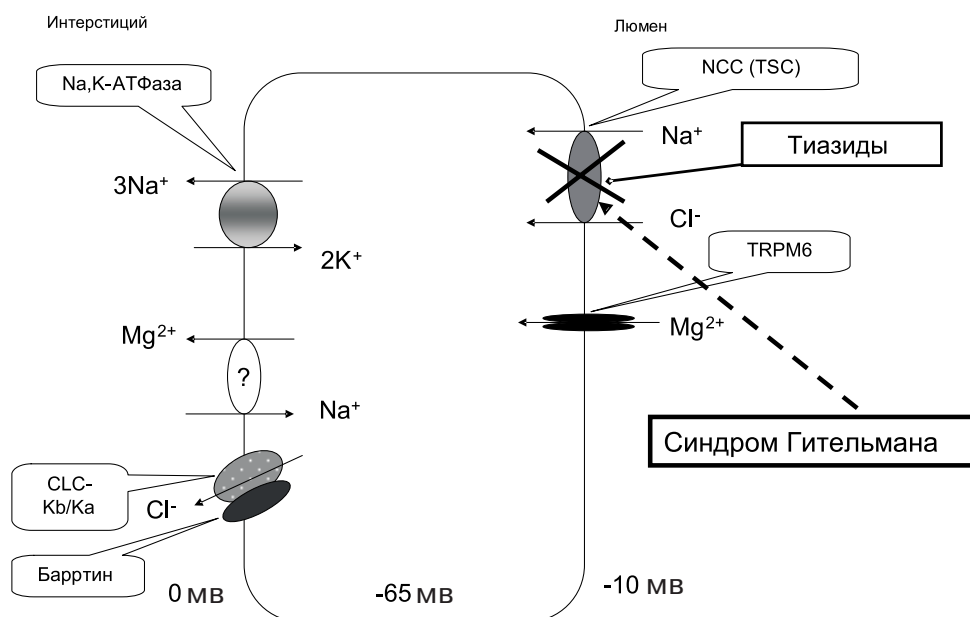
При отдельных вариантах СБ и СГ могут также наблюдаться и другие симптомы (см. ниже; табл. 2).

Гипокалиемия – одна из основных черт, объединяющая все варианты СБ и СГ. Механизмы почечного транспорта калия и патогенетическая база развития гипокалиемий, при патологии тех или иных канальцевых транспортеров, были довольно подробно рассмотрены в наших предыдущих лекциях

[29,30], поэтому здесь на этих проблемах мы остановимся очень кратко. В основе формирования СБ типов I, II, III, IV лежат дефекты $Na,K,2Cl$ -котранспортера, ROMK-каналов, CLC-Kb/CLC-Ka-каналов или CaSR (рис. 1). Как мы уже отмечали ранее, дефекты этих ионных переносчиков и рецепторов приводят к последствиям, очень похожим на возникающие при применении петлевых диуретиков [29,30]. В данной ситуации нарушается реабсорбция натрия, калия и хлора в толстом восходящем отделе петли Генле (см. рис. 1). При СГ основные изменения происходят в дистальном извитом канальце (рис. 2). Все это, в конечном итоге, сопровождается потерями данных ионов с мочой и, в частности, развитием гипокалиемии.

Кроме того, активация РААС и, прежде всего, нарастание уровня альдостерона способствуют усилению канальцевой секреции калия в главных клетках кортикальных собирательных трубок и связующих канальцев, что вносит дополнительный вклад в развитие гипокалиемии [29,30].

Интересно также, что при СБ типа II первоначально (в неонатальном периоде) может наблюдаться не гипо-, а гиперкалиемия. Гиперкалиемия с течением времени сменяется гипокалиемией. Данный феномен объясняют тем, что постепенно функция дефектных ROMK-каналов замещается функцией апикальных калиевых каналов других типов [4].



Метаболический алкалоз при СБ и СГ имеет, очевидно, гипохлоремическую и гипокалиемическую природу. Не входя в детали патогенеза данного расстройства, отметим, что в основе данного нарушения могут лежать почечные потери хлора, которые приводят к гипохлоремии. Это, согласно принципу электронейтральности, вызывает замещение дефицита анионов хлора во внеклеточной жидкости также отрицательно заряженным бикарбонатом (HCO_3^-). Дополнительное значение в патогенезе метаболического алкалоза при СБ и СГ, возможно, имеет сокращение объема внеклеточной жидкости и активация РААС (в первую очередь, влияние альдостерона). Последний, в частности, стимулирует вставочные клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, усиливая вход в них калия в обмен на водород. Это способствует почечным потерям протонов и вносит свой вклад в развитие алкалоза.

Активацию РААС при СБ и СГ обычно связывают с сокращением эффективного объема внеклеточной жидкости вследствие почечных потерь солей. Принято считать, что у пациентов с СГ она менее выражена, чем при большинстве вариантов СБ.

Уровень АД. Несмотря на несомненную активацию РААС у больных с СБ или СГ, обычно сохраняются нормальные или имеются низкие значения артериального давления. Предполагается, что росту АД у таких пациентов препятствует уже упомянутое уменьшение эффективного объема внеклеточной жидкости. Не исключают, что в формировании нормо-/гипотонии при рассматриваемой патологии может иметь снижение реакции сосуди-

стой системы на прессорные факторы, например, на тот же ангиотензин II и активация системы оксида азота [15]. Интересно, однако, что коррекция гиповолемии восстанавливала ответ на вазоконстрикторы при СБ [8].

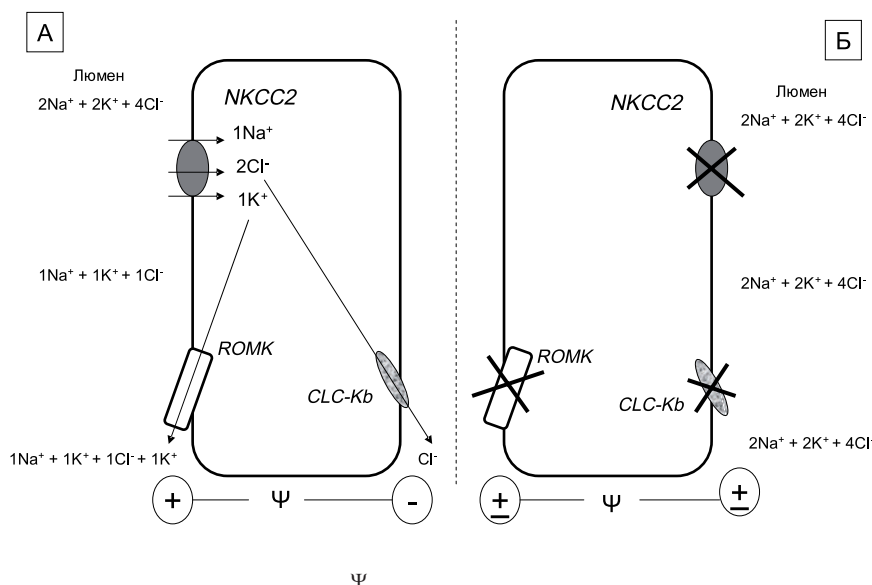
С другой стороны, нарастание КАП приводит к увеличению реабсорции натрия в связующих канальцах и, главным образом, кортикальных собирательных трубках. Это предохраняет таких пациентов от развития фатальной гипонатриемии, хотя снижение концентрации натрия в сыворотке крови все же нередко отмечается у больных с СБ или СГ.

Нарушения гомеостаза/почечной экскреции кальция и магния. Изменения обмена или ренального транспорта этих двухвалентных катионов отличаются при различных вариантах синдрома Бартера или синдрома Гительмана. Для антенатальных вариантов СБ (I и II типы – см. табл. 1) обычно характерна гиперкальциурия (суточная экскреция кальция с мочой превышает 6,0–6,5 ммоль). При СБ типа III изменения выведения кальция почками вариabельны: нормо- (2,0–2,5 – 6,0–6,5 ммоль/сут) гипо- или гиперкальциурия.

Для синдрома Гительмана *гипокальциурия считается одной из важнейших отличительных черт.*

С позиций современных представлений о механизмах транспорта двухвалентных катионов в ТлВПГ проще всего объяснить причины потерь кальция и магния, при СБ типов I и II или действии петлевых диуретиков. В данной ситуации разрушается люмен-позитивная трансэпителиальная разность потенциалов, способствующая, в том числе, реабсорбции кальция и магния по парацеллюлярным путям (рис. 3).

Необходимо отметить, что сейчас существенно уточнены представления о механизмах парацеллюлярного транспорта двухвалентных катионов, особенно магния, в ТлВПГ. Показано, что если последний процесс и не является регулируемым, то зависит от проницаемости межклеточного пути для магния. Проницаемость, в свою очередь, во многом определяется клаудином-16 (парацелли-



ал-зависимых кальциевых каналов и увеличением входа кальция в клетки. В дальнейшем – с нарастанием выхода кальция через базолатеральную мембрану. Однако не ясно, за счет какого механизма.

• Одно из альтернативных объяснений предполагает, что уменьшение входа натрия через люменальную мембрану клеток ДИК приводит к компенсаторному нарастанию входа данного катиона со стороны базолатерального полюса клетки с помощью Na/Ca-обменника. В данной ситуации увеличение выхода кальция в интерстиций вызывает

нарастание его всасывания из тубулярной жидкости.

Данные представления в схематической форме суммированы на рис. 4. Однако вопрос о том, насколько они справедливы, остается открытым.

Гипомагниемия (нормальная концентрация магния в сыворотке крови 0,7–1,05 ммоль/л) считается одним из наиболее характерных проявлений СГ. В понимании патогенеза данного расстройства в последние годы достигнут определенный прогресс. Он, прежде всего, связан с открытием очень большого суперсемейства специальных мембранных каналов, транспортирующих кальций и магний – transient receptor potential cation channel (TRP). По крайней мере, один из представителей данной группы каналов (TRPM6) локализован на апикальных мембранах клеток ДИК (см. рис. 2) и эпителия тонкого кишечника. Не исключено, что его активность (которая, по-видимому, в значительной мере регулируется эпидермальным фактором роста) в силу неустановленных причин снижается у пациентов с СГ. Последнее приводит к почечным потерям магния и развитию гипомагниемии. Описаны и изолированные мутации гена, контролирующего TRPM6, ведущие к формированию гипомагниемии с вторичной гипокальциемией – редкого заболевания, наследующегося по аутосомно-рецессивному типу [31].

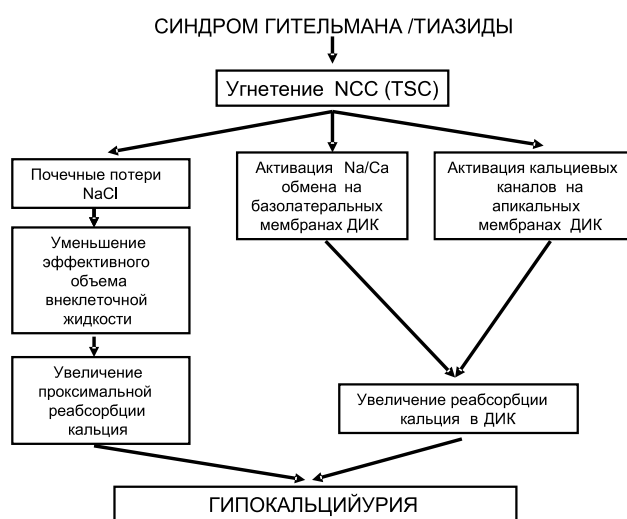
Сейчас активно изучается роль в тубулярном транспорте магния и других протеинов/транспортеров, в частности, клаудина-19 (в ТлВПГ), TRPM7 (в ДИК). Не исключено, что изменения этих белков могут иметь значение в патогенезе расстройств гомеостаза магния при СБ и СГ [31].

Наконец, следует отметить, что при антенатальных или классическом варианте синдрома Барттера появление гипомагниемии и гипермагни-

ном-1 – белком, располагающимся в данной области). При этом мутации гена, контролирующего парациллин-1, приводят к развитию своеобразного наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным путем передачи – семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31].

Сложнее понять механизм развития гипокальциурии при синдроме Гиттельмана или при использовании тиазидов. Рассматривается несколько механизмов:

- Нарастание пассивной реабсорбции кальция в проксимальном канальце вследствие усиления обратного всасывания там натрия из-за сокращения эффективного объема внеклеточной жидкости.
- Уменьшение входа натрия через апикальные мембраны эпителия ДИК, приводящее к их гиперполяризации с последующей активацией потенци-



урии возможно, но не является их отличительной чертой, несмотря на снижение трансцеллюлярной реабсорбции этого катиона в ТлВПГ (см. выше). Этот феномен объясняют компенсаторным нарастанием обратного всасывания магния в нижележащих отделах нефрона.

Нарастание почечной экскреции простагландина E_2 – важная отличительная черта антенатальных вариантов СБ. Патогенез данных нарушений не известен. Предполагается, что они связаны с изменениями доставки хлора к области плотного пятна, что в силу неустановленных механизмов усиливает экспрессию циклооксигеназы типа II (ЦОГ II) – одного из ключевых ферментов в биосинтезе почечных простагландинов [32].

Существенно, что усиление экспрессии простагландинов, которые являются физиологическими антагонистами антидиуретического гормона, по крайней мере, отчасти, ответственно за развитие **полиурии** у таких больных. Последнее создает основы для назначения как неселективных (обычно – индометацин), так и селективных (ЦОГ II) ингибиторов циклооксигеназы в терапии этих состояний. Следует иметь в виду, что активация биосинтеза простагландинов тесно ассоциирована с усилением продукции ренина. Поэтому использование нестероидных противовоспалительных средств может служить одним из подходов к коррекции гипокалиемии, по крайней мере, при антенатальных вариантах СБ.

Однако считать активацию биосинтеза почечных простагландинов единственной причиной увеличения почечной экскреции воды, очевидно, не стоит. Тем более, что она наблюдается не при всех вариантах СБ, тогда как те или иные степени полиурии отмечаются у большинства пациентов с этими тубулопатиями. По-видимому, важнейшим компонентом в нарастании почечной экскреции воды является салурез. Который, в свою очередь, развивается из-за нарушений реабсорбции солей вследствие дефектов соответствующих тубулярных транспортеров. Необходимо также иметь в виду, что нарушения транспорта электролитов в ТлВПГ (особенно из-за дефекта NKCC2) приводят к разрушению гиперосмолярности интерстиция мозгового вещества почки – важнейшего детерминанта пассивной реабсорбции воды в собирающих трубках под влиянием антидиуретического гормона. Ограничивается в данной ситуации и способность к генерации осмотически свободной воды. Все это снижает способность почек к концентрированию и разведению мочи, что особенно характерно для антенатальных вариантов СБ. Кроме того, дефекты барттина, как составной части

CLC-Ka-каналов в тонком восходящем отделе петли, определяют значительное снижение способности к осмотическому концентрированию мочи (вследствие нарушений формирования гиперосмолярности интерстиция внутреннего мозгового вещества почек). Это, в свою очередь, способствует развитию выраженной полиурии у пациентов с СБ типа IV.

Так или иначе угнетение активности NKCC2, CLC-Kb или ROMK-каналов, расположенных в эпителии клеток толстого восходящего отдела петли Генле, в конечном итоге нарушает сложную систему транспорта ионов в данном отделе нефрона. Это приводит к салурезу и диурезу и целому ряду последующих расстройств, очень напоминающих те, которые возникают при длительном применении петлевых диуретиков (псевдо-Барттеровский синдром). Напомним, что данные препараты являются специфическими ингибиторами Na,K,2Cl-котранспортера, расположенного на апикальных мембранах клеток ТлВПГ (см. рис.1).

Если страдает Na,Cl-котранспортер, находящийся на люменальных мембранах клеток дистального извитого канальца, то у пациента развивается клиническая картина СГ, похожая на состояние, возникающее при продолжительном приеме тиазидовых диуретиков (см. рис. 2).

Хондрокальциноз может наблюдаться у некоторых представителей семей, в которых прослеживаются случаи синдрома Гительмана. Патогенетической основой данного состояния в настоящее время считается дефицит магния, поскольку заместительная терапия солями этого катиона может либо предотвратить, либо купировать такие проявления.

Нейросенсорная глухота – отличительная черта СБ типа IV. Данное заболевание, по-видимому, встречается очень редко. Патогенез его определяется дефектом барттина – белка, играющего роль общей β -субъединицы, как CLC-Ka (в основном представлены в тонком восходящем отделе петли Генле и внутреннем ухе), так и CLC-Kb-каналов (в основном представлены в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце). Детальная характеристика транспорта ионов во внутреннем ухе дана, например, в обзоре В. К. Kramer и соавт. [2], поэтому на данной проблеме здесь мы останавливаться не будем. Заметим только, что эти процессы в чем-то похожи на происходящие в ТлВПГ. Последнее, в какой-то мере, может объяснить хорошо известный ототоксический эффект высоких доз фуросемида.

Как уже отмечалось выше, синдромы Барттера и Гительмана в патофизиологическом плане

Варианты синдрома Бартера (I. Zelikovic и соавт. [1])

			β		

β

очень интересные заболевания. В каком-то смысле они представляют собой естественные модели для изучения многих механизмов развития самых разных патологических состояний. Например, при СБ и СГ, несмотря на активацию РААС и, в первую очередь, нарастание уровня ангиотензина II, который, помимо прочего, является мощным индуктором экспрессии провоспалительных и профибротических цитокинов, практически не наблюдается усиления их продукции (за исключением TNF-α) [33]. Это, по-видимому, предохраняет таких больных от нежелательного ремоделирования сосудистой системы и развития атеросклероза, в чем, по современным данным, роль хронического воспалительного стресса очень велика. С другой стороны – эти сведения вообще позволяют задуматься о месте ангиотензина II в процессах, упомянутых выше.

Следующий интересный момент. У некоторых пациентов с СГ возможно появление депрессивных состояний. Патогенез этих психических расстройств не известен, но возможно, что он, по крайней мере, отчасти связан с дефицитом магния. Во всяком случае описаны наблюдения, когда инфузии сульфата магния быстро и полностью излечивали депрессию у больных с СГ [34].

Рассмотрение патогенетических основ ряда других нарушений, возникающих при тех или иных вариантах СБ и СГ, можно продолжить.

Однако, исходя из цели данного сообщения, мы все же перейдем к клиническим аспектам этой проблемы.

Классификация. Некоторые классификационные проблемы СБ и СГ уже были затронуты ранее (см. табл. 1).

В свое время была создана клиническая классификация состояний, характеризующихся в основных чертах гипокалиемией, активацией ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы (РААС), метаболическим алкалозом и нормальными или сниженными уровнями артериального давления (АД) [11]. Данную классификацию с дополнениями (касающимися, прежде всего, описания синдрома Бартера, сопровождающегося нейросенсорной глухотой), по-видимому, можно применять и в настоящее время. Согласно такой группировке, эти состояния можно подразделить на следующие варианты:

- 1) антенатальный СБ (гиперпростагландин E₂ синдром);
- 2) классический СБ;
- 3) синдром Бартера с нейросенсорной глухотой;
- 4) синдром Гительмана;
- 5) аутосомно-доминантная гипокальциемия (?);
- 6) псевдобарттеровский синдром.

С учетом молекулярно-генетической природы данных заболеваний, в настоящее время чаще всего выделяют следующие варианты СБ (табл. 1) [1].

Заметим, что абсолютного согласия в отношении классификации СБ нет. Например, некоторые авторы рассматривают СГ как СБ типа IV, а СБ с нейросенсорной глухотой как СБ типа V [11]. Кроме того, аутосомно-доминантную гипокальциемию иногда вообще не относят к вариантам СБ. Это заболевание может протекать с клиническими проявлениями и без клинических проявлений синдрома Бартера. Поэтому в данном сообщении проблему данного состояния подробно мы рассматривать не будем.

Клиника. Как уже отмечалось выше, наследственные тубулопатии, связанные с вовлечением ионных транспортеров, находящихся в ТолВПГ или ДИК (см. табл. 1), в своей клинической картине имеют ряд сходных черт. Все они проявляются:

- гипокалиемией;
- гипохлоремическим (гипокалиемическим) метаболическим алкалозом;

**Клинические проявления основных вариантов синдрома Барттера
(по Я.Ф. Звереву и соавт. [11], В.К. Kramer и соавт. [2] и др.)**

$_2\text{C}$ мочой			

- той или иной степенью активации РААС;
 - нормальными или сниженными уровнями АД.
- Часто (но не всегда) они сопровождаются
- полиурией и полидипсией.

Фильтрационная способность почек длительное время сохраняется на приемлемом уровне, хотя из этого правила бывают и исключения.

В то же время существуют и ряд специфических признаков, в той или иной мере характерных для различных вариантов рассматриваемых тубулопатий (см. табл. 1), которые в основном, но не окончательно определяются генотипом заболевания (табл. 2).

Рассматривая клинику СБ и СГ, следует иметь в виду, что при этих заболеваниях могут отмечаться и другие проявления, не представленные в табл. 2. Так у некоторых больных могут наблюдаться лихорадка и различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Причиной этих симптомов считают активацию биосинтеза простагландинов. Как уже указывалось ранее, при СБ типа II в неонатальном периоде может встречаться не гипо- а гиперкалиемия. В ряде семей с носительством дефектного гена тиазидчувствительного транспортера (синдром Гительмана) ведущими клиническими проявлениями могут быть последствия гипомagneмией: атаксия, головокружение, нарушения зрения.

Наконец, в зависимости от клинико-генетического варианта заболевания у пациентов с СБ или СГ в клинике могут, прежде всего, преобладать симптомы, связанные с наличием расстройств ионного

гомеостаза: гипокалиемии, гипокальциемии, гипомagneмией. Они подчас складываются в весьма пеструю картину, что требует от врача большого внимания при ее анализе и хорошего знания клинических проявлений дизэлектrolитемий. На практике у взрослых к наиболее ярким, клинически значимым и опасным состояниям относится гипокалиемия, которая может стать причиной развития тетрапареза с угрожающей остановкой дыхания или фибрилляции желудочков.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Постановка диагноза синдрома Барттера или синдрома Гительмана базируется, прежде всего, на выявлении тех клинико-биохимических признаков, которые были приведены выше. Необходим тщательный сбор семейного (наследственного) анамнеза. В диагностике данных состояний, как только что отмечалось выше, очень важное значение имеет осведомленность врача о СБ и СГ.

Дифференциальная диагностика направлена в основном на разграничение СГ и СБ и отдельных вариантов синдрома Барттера между собой. Дифференциальный диагноз, в первую очередь, основан на характерных клинико-биохимических проявлениях. Следует обращать внимание на объем диуреза (выраженная полиурия более характерна для антенатальных вариантов СБ – см. табл. 2). Уровень экскреции кальция с мочой (суточная экскреция кальция менее 2,0 ммоль/сут – признак СГ; более 6,0–6,5 ммоль/сут – антенатальных вариантов СБ). Патогномоничным проявлением СГ является гипомagneмией. Необходимо только иметь

в виду, что не все проявления заболевания могут всегда присутствовать в явном виде. Например, та же гипомагниемия при СГ может проявляться только при провоцирующих обстоятельствах. Кроме того, возможно наличие заболеваний с атипичным фенотипом. Например, S.H. Lin и соавт. [35] описали семью с молекулярно-генетически доказанным СГ, у представителей которой отмечались нормальные уровни магния в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. Наконец, как мы уже отмечали ранее, у части больных с СБ в течение жизни может происходить трансформация клинической картины (фенотипа).

Дополнительную информацию в плане дифференциальной диагностики может дать исследование параметров, которые не являются рутинными (по крайней мере, для российских нефрологов) например, экскреции простагландина E_2 (повышение выведения этого биологически активного вещества характерно для антенатальных вариантов СБ, но не типично для классической формы этого заболевания или СГ).

Определенный свет на выявление того или иного варианта СБ или синдрома Гиттельмана может дать функциональное исследование почек. В целом, принято считать, что для антенатальных вариантов характерно снижение способности как к осмотическому концентрированию, так и разведению мочи. При классическом типе СБ или синдроме Гиттельмана осмотическое концентрирование не нарушается или нарушается в умеренной степени, но, по-видимому, может отмечаться снижение способности к осмотическому разведению и генерации свободной воды. В реальности, однако, определенное дифференциально-диагностическое значение, по-видимому, может иметь только проба с водной депривацией. Прибегать к ее применению, скорее всего, стоит при наличии отчетливой полиурии (диурез более 2,0 л/сут). Нормальные или субнормальные результаты теста характерны для СГ или СБ типа III, тогда, как уже неоднократно указывалось выше, при антенатальных вариантах СБ осмотическое концентрирование существенно компрометируется.

Возможно, более информативными функциональными дифференциально-диагностическими тестами являются пробы с применением тиазидовых или петлевых мочегонных. Логика использования этих проб при СБ или СГ предполагает, что уже скомпрометированная система транспорта ионов в ТлВПГ или ДИК неотреагирует (или хужеотреагирует) на назначение петлевых или тиазидовых диуретиков. Например, G. Golussi и соавт. показали очень высокую специфичность и чувствитель-

ность тиазидового теста (однократное назначение гидрохлортиазида *per os* после предварительной пероральной гидратации (10 мл/кг массы тела); 50 мг – взрослым, 1 мг/кг массы тела – детям и подросткам). Согласно полученным ими данным, в условиях данной пробы наиболее информативным показателем является фракционная экскреция хлора. Нарастание EF_{Cl} на 2,3% и более от базального уровня в такой ситуации почти однозначно позволяет отказаться от диагноза СГ в пользу СБ или псевдобарттерзовского синдрома (ПСБ) [36].

Следующим состоянием, требующим дифференциального диагноза с СБ или СГ, является псевдобарттерзовский синдром. ПСБ чаще всего возникает у лиц (обычно женщин), злоупотребляющих мочегонными (чаще всего фуросемид) с целью снижения массы тела. Возможно возникновение этого синдрома при рвоте или диарее, в частности, вызванной приемом слабительных. Последние опять же могут использоваться представительницами прекрасной половины человечества для похудения. В случае подозрения на ПСБ необходим очень тщательный сбор анамнеза. Очень важно завоевать доверие пациентки, поскольку многие из них склонны скрывать злоупотребление диуретиками или слабительными. Из лабораторных исследований может помочь определение концентрации фуросемида в сыворотке крови или моче. К сожалению, в России последнее отнюдь не является рутинной практикой. Может также помочь исследование концентрации или экскреции хлора в моче. Для ПСБ, вызванного экстраренальными потерями жидкости и ионов (рвота, диарея), характерны низкие концентрации хлора в моче (менее 15–20 ммоль/л). Следует иметь в виду, что при злоупотреблении фуросемидом уровень хлора в моче обычно повышен или нормален. Однако очень длительный прием препарата, в конечном итоге, может привести к солевому истощению и снижению почечной экскреции хлора.

В любом случае единственным абсолютным подтверждением диагноза СБ или СГ служат результаты молекулярно-генетического исследования. Хотя в данной ситуации приходится изучать ограниченное число генов (см. табл. 1), выполнение данного вида анализа сопряжено с большими трудностями. Они обусловлены очень большим числом мутаций различных видов, вызывающих эти заболевания, и отсутствием так называемых «горячих точек» – участков генома, в которых развитие тех или иных повреждений конкретного гена наиболее вероятно. Поэтому молекулярно-генетические исследования требуют много времени, больших расходов и трудозатрат. Насколько нам

известно, в России пока нет центров, владеющих методами молекулярной диагностики СБ и СГ.

Лечение. Лечение СБ и СГ, в первую очередь, определяется клинической картиной заболевания, которая, в свою очередь, во многом определяется генотипом [4,5,8].

Антенатальные/неонатальные варианты СБ обычно требуют ургентной инфузионной терапии для коррекции нарушений водного и ионного гомеостаза сразу после рождения ребенка.

Дальнейшее лечение также направлено на поддержание приемлемых уровней концентраций важнейших ионов во внеклеточной жидкости. Понятно, что в длительной перспективе инфузионная терапия солевыми растворами невозможна, поэтому заместительное лечение солями проводится *per os*. Больным, как правило, необходимо назначение высокосолевого диеты и потребление продуктов с большим содержанием калия и магния. Однако только за счет диетических воздействий достичь необходимого эффекта не удастся. Чаще всего пациенту приходится регулярно принимать соли калия, а иногда и натрия, при этом дозы всегда приходится подбирать индивидуально. Зарубежные нефрологи обычно рекомендуют 15-процентные растворы KCl и NaCl. Препараты используют в три–четыре приема в сутки. В отечественной практике 15-процентные растворы мало распространены, поэтому их обычно заменяют, более привычными нам, 10-процентными, с соответствующей корректировкой дозы. При не очень выраженных расстройствах ионного гомеостаза, например, гипокалиемии в качестве средства поддерживающей заместительной терапии можно попробовать имеющиеся на рынке официальные солевые смеси.

Дополнительно к терапии солями калия нередко целесообразно или необходимо добавлять калийсберегающие диуретики. Есть данные о попытках использования всего спектра препаратов этого ряда: спиронолактона, амилорида, триамтерена. К сожалению, в нашей стране (и в ряде других) чистые лекарственные формы двух последних препаратов практически отсутствуют. Они поступают на рынок в виде комpositов (например, триампур), которые включают и фармакологические средства, применение которых при СБ или СГ нежелательно, в частности, тиазиды. Поэтому, в реальности единственным калийсберегающим диуретиком, который у нас можно использовать при СБ или СГ, является блокатор минералкортикоидных рецепторов – спиронолактон (верошпирон). С учетом побочных эффектов этого препарата (особенно при длительном применении) поддерживающую дозу верошпирона следует стремиться минимизировать.

Назначение солей магния бывает необходимым при СГ и, изредка, при СБ. Препаратом выбора для этих целей считается магния хлорид. Однако он не включен в перечень лекарственных препаратов, разрешенных к применению в РФ. Поэтому, практически единственной альтернативой остается магния сульфат, побочные эффекты которого при пероральном назначении всем хорошо известны. В целом, фактически все соли магния могут провоцировать диарею, поэтому длительный их прием оказывается невозможным. В данной связи к применению этих средств приходится прибегать для купирования проявлений гипомagneмией.

В случае развития выраженных клинических проявлений гипокалиемии, гипомagneмией, гипокальциемией необходимо начинать неотложную инфузионную терапию солями данных катионов, которая проводится по общим правилам с последующим переходом на пероральный прием.

Распространенной практикой в лечении, в первую очередь, антенатальных вариантов СБ является использование нестероидных противовоспалительных средств (НСПВС). Смысл назначения этих препаратов сводится к подавлению повышенной продукции почечных простагландинов, что, в частности, может дать антидиуретический эффект. Другим основанием для применения НСПВС может считаться подавление активности РААС, что, в конечном итоге, должно противодействовать гипокалиемии. Среди всех НСПВС в терапии СБ своего рода «золотым стандартом» считается индометацин, возможно потому, что он начал применяться раньше всех и лучше всего изучен в данном плане. В детской практике рекомендованная доза индометацина составляет 1,5–2,5 мг/кг массы тела, разделенная на два приема [8]. Дозировки препарата у взрослых не отработаны. На наш взгляд, индометацин (или другие НСПВС) взрослым пациентам с СБ должны назначаться только при выраженной полиурии (диурез более 2,0 л/сут) и/или при гипокалиемии, не корригируемой использованием заместительной терапии солями и калийсберегающими диуретиками. При этом поддерживающая доза препарата (с учетом его ulcerогенного и нефротоксического действия) должна быть минимизирована.

Помимо индометацина, в терапии СБ пытаются использовать ибупрофен или селективные ингибиторы ЦОГ II. Место этих средств, как, впрочем, и других препаратов, действие которых в той или иной мере направлено на подавление РААС (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента), в лечении данного заболевания не определено. Недавно была опубликована рабо-

та, в которой для угнетения активности ренина при синдроме Барттера был успешно использован алискирен [37]. Насколько эффективным окажется такой подход покажет будущее.

Прогноз. Если СБ проявляется в раннем неонатальном периоде, прогноз его крайне серьезен. Когда заболевание своевременно не диагностировано и не приняты меры по лечению, то велик риск смерти новорожденного от нарушений в водно-солевого гомеостаза. Если неонатальный период пройден благополучно и состояние пациента стабилизировано, то отдаленный прогноз при адекватных мерах по лечению и профилактике обычно вполне удовлетворителен, по крайней мере при СБ типов I–II. Отставание в росте и умственном развитии, которое отмечается у некоторых детей с СБ, с течением времени нередко удается преодолеть на фоне адекватной заместительной терапии солями калия, использовании калийсберегающих диуретиков и индометацина. Дети в развитии догоняют своих сверстников. Синдром Барттера типа III течет более благоприятно, и обычно адекватный мониторинг данного состояния обеспечивает вполне приемлемое качество жизни. Синдром Гительмана вообще нередко протекает субклинически, его проявления могут возникать только при присоединении интеркуррентных заболеваний (например респираторные инфекции) и, в целом, характеризуется хорошим прогнозом.

Отдельную проблему при СБ и СГ представляет «почечный» прогноз. Наиболее тяжел он при СБ типа IV, который характеризуется ранним развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН – см. табл. 2). Следует иметь в виду возможность развития нефрокальциноза, в основном при СБ типов I и II, который может стать причиной ТПН. С другой стороны – современные данные свидетельствуют, что у отдельных больных с СБ типов I–III возможно формирование ТПН и без нефрокальциноза [28]. Интересно также, что в литературе описан, по крайней мере, один случай развития ТПН при синдроме Гительмана [5]. Наконец, при ведении пациентов с СБ и СГ всегда приходится считаться с возможностью развития тяжелых дизэлектrolитемий (особенно гипокалиемии), иногда приводящих к фатальным последствиям.

Так или иначе, «взрослые» врачи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказались не готовыми к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется,

что приведенные ниже описания клинических наблюдений, имевшие место в нашей практике, могут какой-то мере восполнить данный пробел.

Больная С., 27 лет, поступила в 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) в плановом порядке по направлению городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга (ГНЦ) с жалобами на выраженную общую слабость, судороги нижних и верхних конечностей, сонливость. Из анамнеза известно, что до 1998 г. (возраст 20 лет) считала себя здоровой, о заболевании почек и мочевыводящих путей, изменений в анализах мочи ничего не знала. Повышения уровня АД не регистрировалось. В 1998 г. после выраженного психоэмоционального стресса резко похудела на 12 кг с 45 кг до 31 кг. К врачам не обращалась вплоть до 2003 г. В 2003 г. (в возрасте 25 лет) в связи с малой массой тела обследовалась у терапевта по месту жительства, где впервые по УЗИ почек выявлен симптом подчеркнутых пирамид (губчатая почка?).

Для уточнения диагноза направлена (15.12.2003 г.) на нефрологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы (ОКБ), где больной выполнено всестороннее обследование. *Клинический анализ крови:* эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 140 г/л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч. *Общий анализ мочи* (табл. 3). *Биохимическое исследование сыворотки крови* (табл. 4). *Проба Зимницкого:* 1003 – 1026, D > H. Проведена оценка функционального состояния почек (табл. 5). Определена концентрация альдостерона в плазме (КАП): 500 нг/мл (норма – 8 – 355 нг/мл). *УЗИ почек и надпочечников:* правая почка размером 9,4×3,5 см, паренхима 1,3–0,9, контуры ровные, эхогенность не изменена, пирамиды овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2×3,5 см, паренхима 1,4–0,9, контуры ровные, эхогенность не изменена, пирамиды овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена обычно. Область надпочечников без особенностей. *Экскреторная урография,* заключение: выделительная функция почек сохранена, правосторонний нефроптоз I ст. *Дуплексное сканирование и доплерография сосудов почек.* Заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено. Данных за повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления не выявлено. *Консультация эндокринолога:* гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за альдостерому нет.

В ходе проведенного обследования данных в пользу губчатой почки не получено, артериальная гипертензия не зарегистрирована, эндокринная патология исключена. *Выставлялся диагноз:* аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранная функция почек.

В ходе госпитализации проводилась алиментарная и

Показатели общего анализа мочи

Показатели	Дата			
	16.12.2003	10.11.2004	22.07.2005	16.09.2005
Относительная плотность	1016	1015	1010	1006
Реакция	щелочная	щелочная	щелочная	щелочная
Белок	нет	нет	нет	нет
Сахар	нет	нет	нет	нет
Лейкоциты	1 – 3 в п/зр	2 – 5 в п/зр	2 – 3 в п/зр	ед. в п/зр
Эритроциты	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр
Цилиндры	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр

Таблица 3

овальные $d = 0,9$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположение: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером $9,2 \times 3,5$ см, паренхима $1,4-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные $d = 0,9$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей.

Компьютерная томография (КТ) органов

брюшной полости и забрюшинного пространства.

Закключение: органы брюшной

полости и забрюшинного пространства без особенностей;

рентгенограмма турецкого седла:

турецкое седло обычной формы и размеров.

Консультация эндокринолога:

гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за

эндокринную патологию нет. В ходе проведенного обследования

диагноз не пересматривался:

аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия

почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой

синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранная

функция почек.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови

Показатели	Дата			
	16.12.2003	10.11.2004	22.07.2005	16.09.2005
Общий белок, г/л	86	79,0	85	69
Холестерин общий, ммоль/л	5,07	4,26	-	4,03
Щелочная фосфатаза, Е/л	-	-	-	47,0
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,25	1,26	1,21	1,12
Натрий, ммоль/л	139,6	138,0	136,3	138,6
Калий, ммоль/л	2,52	2,8	2,23	3,0
Мочевина, ммоль/л	6,62	4,18	5,03	1,1
Креатинин, ммоль/л	0,092	0,092	0,119	0,116

Таблица 4

медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии. В удовлетворительном состоянии выписалась (30.12.2003 г.) под наблюдения нефролога ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия.

Вплоть до 11.2004 г. у нефролога не наблюдалась, эпизодически принимала препараты калия, контроль калия сыворотки крови не проводился. 09.11.2004 г. в связи с появлением судорог нижних и верхних конечностей повторно была госпитализирована на нефрологическое отделение ОКБ для обследования и уточнения диагноза.

В процессе госпитализации вновь предпринято развернутое обследование. *Клинический анализ крови:* эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $4,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 9 мм/ч. *Общий анализ мочи* (см. табл. 3). *Биохимическое исследование сыворотки крови* (см. табл. 4). *Проба Зимницкого:* 1007 – 1028, $D > H$. Проведена оценка функционального состояния почек (см. табл. 4). Определены параметры кислотно-основного состояния (КОС) крови (табл. 6). *УЗИ почек и надпочечников:* правая почка размером $9,3 \times 3,6$ см, паренхима $1,3-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды:

синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранная функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (03.12.2004 г.) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба. В дальнейшем у нефролога не наблюдалась, рекомендованную терапию принимала не постоянно, контроль калия крови, КОС крови не исследовался.

21.07.2005 г. контрольная госпитализация на нефрологическое отделение ОКБ. По данным обследования: *клинический анализ крови:* Эр – $3,99 \times 10^{12}/л$, Нб – 137, Лейк. – $4,8 \times 10^9/л$, СОЭ – 15; *общий анализ мочи:* см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови:* см. табл. 4; *проба Зимницкого:* 1005 – 1015, $D > H$; *функциональное состояние почек:* см. табл. 5; *КОС крови:* см. табл. 6; *УЗИ почек и надпочечников:* правая почка размером $8,9 \times 3,1$ см, паренхима $1,3-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пи-

рамиды: овальные $d = 1,0$ см с

гиперэхогенным ободком, ча-

шечно-лоханочный комплекс:

не изменен. В проекции поч-

ки: без особенностей, располо-

жена: опущена нижним полю-

сом до гребня подвздошной

кости; левая почка размером

$9,2 \times 3,2$ см, паренхима $1,4-0,9$,

контуры: ровные, эхогенность:

не изменена, пирамиды: оваль-

ные $d = 1,0$ см с гиперэхоген-

ным ободком, чашечно-лоха-

ночный комплекс: не изменен.

Показатели функционального состояния почек

Показатели	Дата				
	18.12.2003	14.11.2004	25.07.2005	19.09.2005	29.09.2005
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,082	0,092	0,109	0,112	0,111
Мочевина сыворотки, ммоль/л	6,62	4,18	4,01	1,4	1,1
Натрий сыворотки, ммоль/л	139	138,0	132,1	135,5	138,8
Калий сыворотки, ммоль/л	2,75	3,23	2,55	3,5	3,0
Кальций сыворотки, общий, ммоль/л	-	2,6	2,5	2,34	2,4
Суточная экскреция Са с мочой, ммоль/24 ч	1,55	-	-	2,99	3,7
СПБ, г/24 ч	0,031	-	-	следы	0,2
СКФ, мл/мин	59,9	49,3	50,3	68,8	73,6

Примечание. СПБ – суточная потеря белка.

Таблица 6

Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатели	Дата			
	17.11.2004	22.07.2005	08.08.2005	28.09.2005
pH	7,44	7,4	7,42	7,46
pCO ₂ , мм рт. ст.	61,5	78,5	65,4	70,0
BE, ммоль/л	14,4	18,8	14,2	25,9
BB, ммоль/л	62,4	37,1	62,2	21,7
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	41,6	48,6	42,0	49,6
pO ₂ , мм рт. ст.	13,6	12	20,4	12

В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей.

В ходе проведенного обследования диагноз не пересматривался: аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранный функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (12.08.2005 г.) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба и госпитализации для дообследования на нефрологическое отделение СПбГМУ.

05.09.2005 г. поступила на 1-е нефрологическое отделения СПбГМУ. При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожа и видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета, ИМТ – 13,06 кг/м², отеков нет, АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 68 уд/мин, тоны сердца ясные, чистые, шумов нет, ЧДД – 16 в 1 мин, дыхание жесткое, хрипов нет, живот мягкий, безболезненный, почки не пальпируются, поколачивание по пояснице безболезненное.

В дополнение к анамнезу было выяснено, что пациентка родилась от первой беременности в срок. Беременность у матери протекала без осложнений. Вес и рост при рождении не помнит. Данных о наличии патологии почек, сердечно-сосудистой системы или нарушений водно-солевого гомеостаза у родственников нет. Из перенесенных заболеваний отмечает только ОРВИ.

Лабораторно: *клинический анализ крови*: Эр – $4,0 \times 10^{12}/л$, Нб – 132, Лейк. – $3,9 \times 10^9/л$, СОЭ – 4; *общий анализ мочи*: см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови*: см. табл. 4; *проба Зимницкого*: 1007 – 1017, Д > Н; *функциональное состояние почек*: см. табл. 5; *КОС крови*: см. табл. 6; *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 9,5 × 3,1 × 4,0 см, паренхима 1,5 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2 × 3,5 × 3,7 см, паренхима 1,5 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей. С учетом данных анам-

неза и результатов обследования больной был выставлен предварительный диагноз: синдром канальцевой дисфункции. Классический синдром Барттера? Синдром Гителмана? Для уточнения диагноза дополнительно выполнено: определение концентрации магния в сыворотке крови: 0,9 ммоль/л (норма – 0,7 – 1,05 ммоль/л); КАП: 419,6 пг/мл (норма – 70 – 300 пг/мл).

Таким образом, результаты длительного наблюдения пациентки показали наличие у нее стойкой гипокалиемии с клиническими проявлениями (тетания, мышечная слабость) с учетом отсутствия в анамнезе указаний на прием диуретиков и алиментарную недостатку продуктов, содержащих калий.

Наблюдаются также выраженный метаболический алкалоз, нормальный уровень АД, относительная сохранность фильтрационной способности почек и тенденция к умеренному нарастанию КАП плазмы. Такая клиническая картина заставляет, в первую очередь, заподозрить один из вариантов синдрома Барттера. Вероятность других состояний, с наличием гипокалиемии и алкалоза, в частности синдрома Конна, синдрома Лидля, синдрома кажущегося избытка минералкортикоидов (дефицит 11-бета-гидроксистериддегидрогеназы типа II) или различных типов вторичного (гиперренинемического) альдостеронизма крайне мала. Практически все эти заболевания сопровождаются стойкой и высокой артериальной гипертензией, которая никогда не регистрировалась у обсуждаемой пациентки. Против синдрома Конна свидетельствует и отсутствие изменений УЗИ-картины надпочечников (при неоднократных исследованиях), данные КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также относительно незначительное увеличение КАП [419,6 пг/мл (норма – 70 – 300 пг/мл)]. Данные дуплексного сканирования и доплерографии сосудов почек (заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено. Данных за повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления не выявлено) также служат дополнительным аргументом против вторичного альдостеронизма.

На основе имеющихся данных, гораздо сложнее решить вопрос, о каком конкретно варианте синдрома Барттера идет речь. Выявление заболевания в сравнительно позднем возрасте, отсутствие выраженной полиурии и полидипсии, повышения экскреции кальция с мочой сразу ставят под сомнение антенатальные варианты синдрома (типы СБ I и II). В силу объективных причин еще менее вероятными представляются СБ, сочетающийся с нейросенсорной глухотой, или аутосомно-доминантная гипокальциемия (см. табл. 1). На основе

отмеченного выше, наиболее вероятными заболеваниями в рассматриваемом случае следует признать либо синдром Гительмана, либо синдром Барттера типа III (патология CLC-Kb хлорных каналов). При этом, первая манифестация заболевания во взрослом возрасте скорее позволяет заподозрить СГ. Однако наиболее характерными отличительными чертами последнего состояния считаются стойкая гипокальциурия и наличие гипомагниемии. При трех определениях суточной экскреции кальция с мочой (см. табл. 5) только в одном случае этот параметр составил 1,55 ммоль/сут, а в двух других превышал 2,0 ммоль/сут. Концентрация магния в сыворотке крови у рассматриваемой больной оказалась нормальной (0,9 ммоль/л; норма: 0,7 – 1,05 ммоль/л). В связи с этим мы все же решили остановиться на диагнозе: **Классический синдром Барттера (синдром Барттера, тип III).**

Описанный случай в чем-то похож на представленный итальянскими нефрологами [20]. Под их наблюдением оказался 28-летний мужчина, который был обследован в связи с призывом на военную службу. Точный анамнез не известен, кроме того, что гипокалиемия была впервые выявлена в 25 лет, но детального обследования в то время не провели. У пациента, как и у нашей больной, отмечалась нормомагниемия, имели место повышение КАП и умеренный метаболический алкалоз при нормальных уровнях АД. Правда, в отличие от наблюдаемой нами пациентки, у больного, описанного итальянскими коллегами, отмечалась никтурия (2 мочеиспускания за ночь). Незадолго до обследования имел место эпизод левосторонней почечной колики с отхождением камня. Кроме того, у этого пациента наблюдалась нормокальциемическая гиперкальциурия, чего не было у нашей больной. Существенно, что молекулярно-генетический анализ, проведенный итальянскими специалистами, выявил мутацию (значительную делецию) CLCNKB-гена, что соответствует синдрому Барттера типа III.

Понятно, что в силу причин, описанных выше, диагностика точного варианта СБ на основе клинико-функциональных данных не может считаться достоверной. К сожалению, молекулярно-генетический анализ у нашей пациентки не был выполнен по техническим причинам. Однако она остается под наблюдением клиники и, возможно, через некоторое время диагноз будет уточнен.

В любом случае, на наш взгляд, представленное наблюдение иллюстрирует интересный вариант канальцевой дисфункции, который могут встретить не только педиатры, но и «взрослые» нефрологи.

Следующий клинический случай, который наблюдался в нашей клинике, тоже представляет определенный интерес.

Больная К., 34 лет, поступила на 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) в плановом порядке по направлению городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга (ГНЦ) 23.09.2008 г. При поступлении жаловалась на выраженную общую слабость, умеренные отеки стоп и голеней, появляющиеся в вечернее время, головокружение, периодически потерю сознания. На момент осмотра в сознании, головокружения нет. Также отмечает отеки стоп, голеней, преимущественно в вечернее время. На момент осмотра отеков нет. В течение года похудела с 45 до 43 кг. Также в течение 4 лет аменорея.

Анамнез заболевания: До 1994 г. считала себя практически здоровой, к врачам не обращалась, не обследовалась. В 1994 г. во время беременности (7-й месяц) со слов больной отмечено появление отеков, вплоть до анасарки. Опять же со слов пациентки (медицинской документации не представлено) диагноз нефропатии беременных не выставлялся, протеинурии, артериальной гипертензии не было (АД 110/70 мм рт. ст.). Роды на 38-й неделе без осложнений.

Из семейного анамнеза известно, что у брата пациентки, проживающего в другом городе, **выявлялась гипокалиемия и ставился диагноз синдрома Гительмана.**

В дальнейшем до 2004 г. не обследовалась. АД в 1996 г. при разовом измерении 90/60 мм рт. ст. В 2004 г. после психоэмоционального стресса похудела за год с 50 до 45 кг, тогда же вновь стала отмечать появление отеков нижних конечностей к концу рабочего дня. В 2005 г. в связи с отеками нижних конечностей, лица обращалась к урологу: в общем анализе мочи от 2005 г. лейкоциты 1–2 в п/зр, белок 0,033 г/л, эритроциты 30–40–60 в п/зр. В биохимическом анализе сыворотки крови креатинин 0,121 ммоль/л, мочевины 20,4 ммоль/л (!?). Выставлялся диагноз хронического пиелонефрита на фоне правостороннего нефроптоза. В 2006 г. потеряла в весе еще 5 кг (в настоящее время масса тела 43 кг). В августе 2006 г. обследовалась на 2-м нефрологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ. Выставлен диагноз: правосторонний нефроптоз, вторичный пиелонефрит, ХБП III ст. В биохимическом анализе сыворотки крови: калий 2,5–3,7 ммоль/л, креатинин 0,103 ммоль/л, мочевины 5,7 ммоль/л. В общем анализе мочи: протеинурия 0,2–0,08 г/л, лейкоциты 0–1 в п/зр. По данным УЗИ правая почка 9,8×4,7, левая – 9,2×4,6. После выписки рекомендованную терапию (панангин 1×2) получала 6 мес, затем самостоятельно прекратила прием препарата. С 2007 г. наблюдается в ГНЦ.

Неоднократно госпитализировалась в различные стационары с диагнозом хронический пиелонефрит. С 2007 г. на фоне гипотонии 80/60–70/50 мм рт.ст. отмечает появление головокружения, эпизодические потери сознания. По данным магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга от 19.04.2008 г. выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии, по данным УЗДГ, умеренная вертеброгенная компрессия левой позвоночной артерии, выраженное снижение кровотока по правой

Таблица 7

Показатели функционального состояния почек больной К.

Показатели	Дата			
	18.08.2006	07.07.2008	25.09.2008	27.10.2008
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,103	0,096	0,131	0,092
Мочевина сыворотки, ммоль/л	5,70	8,90	25,0 (?!)	5,40
Калий сыворотки, ммоль/л	2,50	1,80	2,10	3,10
Натрий сыворотки, ммоль/л	136,1	131,0	124,3	136,2
Кальций сыворотки, общий, ммоль/л	2,21	2,23	2,50	2,40
Хлор сыворотки, ммоль/л	88,0	87,0	75,0	93,0
Неорганический фосфор сыворотки, ммоль/л	0,94	0,77	1,27	1,01
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	52,5	46,7	38,0	37,1
СКФ _{MDRD7} , мл/мин/1,73 м ²	59,0	56,5	36,0	63,7
СКФ _{KG} , мл/мин/1,73 м ²	48,7	50,1	36,7	51,8
Экскреция креатинина, ммоль/сут	6,23	5,17	5,74	3,94
Экскреция мочевины, ммоль/сут	221,5	220,9	181,5	129,8
Экскреция калия, ммоль/сут	53,5	57,1	41,2	41,4
Экскреция натрия, ммоль/сут	88,6	63,8	95,6	165,7
Экскреция кальция, ммоль/сут	3,0	3,28	1,52	3,61
Экскреция хлора, ммоль/сут	107,3	72,2	100,3	154,4
Экскреция фосфора, ммоль/сут	7,53	17,0	16,83	11,88
Диурез, л/сут	2,15	2,10	1,90	2,20
Протеинурия, г/сут	0,34	0,82	0,67	Следы

позвоночной артерии в проксимальном отделе. В июне 2007 г. после обморока была госпитализирована в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В сыворотке крови: калий 1,3 ммоль/л, натрий 128 ммоль/л, креатинин 0,13 ммоль/л, мочевина 26,7 ммоль/л (!?). В общем анализе мочи – белок 0,047 г/л. Зимой 2007–2008 г. отмечалась, со слов больной, фебрильная лихорадка, к врачам не обращалась. Кашля, болей в поясничной области не было. В 2008 г. при случайном обследовании выявлен

хронический вирусный гепатит С. В ГНЦ высказано предположение о наличии синдрома Барттера. В биохимическом анализе сыворотки крови от 04.09.2007 г.: натрий 126 ммоль/л, калий 1,6 ммоль/л. Рекомендован прием аспаркама (2 т.×2 р).

В июле 2008 г. госпитализировалась во ВЦЭРМ МЧС. Высказано впечатление о синдроме Гительмана. В биохимическом анализе сыворотки крови: креатинин 0,123 ммоль/л, мочевина 16,8 ммоль/л (!?). Общий холестерин сыворотки крови 6,5 ммоль/л, калий 1,4–2,1–2,7 ммоль/л, натрий 129,8–132,2, ммоль/л, магний 0,82 ммоль/л; СПБ – 0,315 г/сут. При исследовании кислотно-основного состояния крови: рН – 7,553, рСО₂ – 37,0 – метаболический алкалоз (другие показатели КОС не представлены). Концентрация альдостерона в плазме 690,8 пг/мл.

По данным суточного ЭКГ и АД мониторингирования ишемических изменений нет, АД характерно для гипотензии. КТ головного мозга – наружная гидроцефалия. После выписки принимала верошпирон 50 мг/сут, панангин по 1 т. × 3 р.

23.09.2008 г. госпитализирована на 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. При обследовании альдостерон 281,0 (норма 10–160 пг/мл), ренин >2500 мкМЕд/мл (норма: стоя – 4,4–46,1 мм; лежа – 2,8 – 39,0). При исследовании КОС крови: рН 7,506, рСО₂ 39,8 мм рт. ст., НСО₃ 30,8 ммоль/л, ВЕ +7,7 ммоль/л. В биохимических анализах сыворотки крови: калий 1,6–2,1 ммоль/л, натрий 116–124,3 ммоль/л, креатинин 0,131 ммоль/л, мочевина 25,0 ммоль/л, хлор 75 ммоль/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, магний 1,02 ммоль/л. В клиническом анализе крови: эритроциты: 4,6×10¹²/л, гемоглобин 140 г/л, ЦП 0,91, лейкоциты 11,6×10⁹/л, СОЭ 50 мм/ч.

Нефобиопсия. Световая микроскопия. Окраски: гематоксилин/эозин, Ван-Гизон, PAS, хромотроп, эластин по Вейгарту, серебрение по Джонсу, конго-рот.

В срезах корковый слой с числом клубочков до 21, 3 из них склерозированы полностью. На первый план выступает выраженный крупноочаговый склероз стромы с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтраци-

ей. Клубочки в зонах склероза с утолщенной капсулой с пролиферацией клеток мезангия и увеличением мезангиального матрикса с суженными просветами капилляров. Отдельные клубочки вне зон склероза (4–5) обычных размеров с тонкими развернутыми петлями с незначительной пролиферацией клеток мезангия матрикса, базальные мембраны капилляров клубочков тонкие, фуксинофильные отложения не определяются. Канальцы в зонах склероза атрофированы, вне этих зон деформированы, расширены с умеренной зернистой дистрофией или субатрофией. В просвете канальцев эритроциты и эритроцитарные цилиндры. На границе с переходной зоной в просветах канальцев много отложений извести с полной атрофией эпителия канальцев. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

Заключение. Хронический интерстициальный нефрит.

Иммунофлюоресцентное исследование биопсии почки.

Используемые антисыворотки: антиIg, антиIgG, антиIgM, антиIgA, антиC1q, антиC3, антикаппа, антилямбда, антифибриноген.

Заключение. В мезангии клубочков отложения IgG (2+), IgM (2+), IgA (2+), C3 (2+).

Общее заключение. Хронический интерстициальный нефрит.

По данным УЗИ, печень не увеличена (квр-11,8), деформация желчного пузыря, правая почка 9,6×4,1×4,2, паренхима 1,4–0,8, эхогенность 1, левая почка 9,2×4,2×4,4, паренхима 1,4–0,8, эхогенность –1, пирамиды овальные с гиперэхогенным ободком d=1,1 см, правосторонний нефроптоз. По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 90 в 1 мин, увеличение правого предсердия, изменения реполяризации в области переднебоковой и нижней стенки в виде горизонтальной и косонисходящей депрессии ST 11, 111, avf, V2–V6, D,A,I 1,–1,5 мм. В анализе мочи: белок 0,35 г/л, лейкоциты 0–1 в п/зр, эритроциты 5–10 в п/зр. Суточная протеинурия 0,67 г.

По данным ЭХОКГ, камеры сердца не расширены, миокард левого желудочка не утолщен, систолическая функция не изменена (ФВ 71), диастолическая функция

не нарушена, расчетное давление в легочной артерии по верхней границе нормы.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки изменений не выявлено. При осмотре окулиста выявлена ангиопатия сетчатки.

Консультирована неврологом: дисциркуляторная, дисметаболическая энцефалопатия, для дифференциального диагноза с рассеянным склерозом рекомендовано МРТ головного мозга. При МРТ картина наружной гидроцефалии, МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

Проводилась терапия верошпироном с постепенным нарастанием дозы до 200 мг/сут, а также препаратами калия и гипертоническим раствором хлорида натрия, на фоне которой отмечалось уменьшение общей слабости, головокружения, в биохимическом анализе крови уровень калия 3,1 ммоль/л, натрия 136,2 ммоль/л. В клиническом анализе крови: эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 119 г/л, ЦП 0,92, лейкоциты $8,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 44 мм/ч. По данным контрольного функционального исследования состояния почек (табл. 7), креатинин 0,092, мочевины 5,4 ммоль/л, СПБ следы, СКФ 63,67 мл/мин/1,73 м². Выписана с диагнозом: **синдром Бартера типа III**. Рекомендовано выполнение генетического исследования. Было рекомендовано добавление соли к пище, прием солей калия (калия хлорид 10%-10,0 или калийномин – 1,0 в сутки. Повторная госпитализация через 6 мес.

В диагностическом плане данный случай, пожалуй, представляет более сложную проблему, чем предыдущий. В принципе, стойкая гипокалиемия, повышение активности РААС, гипохлоремический метаболический алкалоз, наряду с нормальными уровнями магния в сыворотке крови и обычно нормальными показателями почечной экскреции кальция (см. табл. 7) и обычно пониженным уровнем артериального давления, согласуются с клинической картиной СБ типа III. В то же время, имеющиеся данные, наверное, полностью не исключают и наличие синдрома Гителмана. С другой стороны, результаты обследований, прежде всего с учетом результатов прижизненного морфологического исследования почек, которое выявило отчетливые признаки хронического повреждения тубулоинтерстиция, могут получить и другую трактовку. Нельзя полностью исключить наличия (скорее всего, идиопатического) хронического тубулоинтерстициального нефрита, который и без генетически обусловленных дефектов соответствующих ионных транспортеров может привести к почечным потерям солей с развитием клинической картины сольтеряющей почки (по сути, псевдобарттеровского синдрома). В данном случае, есть и некоторые другие особенности. В частности, пациентка периодически отмечала появление отеков, которые не характерны для СБ и СГ. Трудно объяснить периодически регистрируемое транзиторное нарастание концентрации мочевины в сыворотке крови

до довольно высоких значений (эпизоды преходящего преренального острого повреждения почек на фоне гипотонии и уменьшения эффективного объема внеклеточной жидкости?). Протеинурия и периодически выявляемые изменения в мочевом осадке, скорее всего, могут быть следствием тех морфологических изменений в ткани почек, которые были обнаружены при нефробиопсии.

В данном случае в пользу наследственной тубулопатии нас побудили высказаться результаты семейного анамнеза: подозрение на наличие синдрома Гителмана у брата, поскольку сложно предположить, что у двух близких родственников без видимой причины разовьется тубулоинтерстициальный нефрит. Однако для подтверждения диагноза здесь абсолютно необходимо молекулярно-генетическое исследование, которое в настоящее время технически не возможно.

Заключение. Как свидетельствуют данные литературы и результаты приведенных выше клинических наблюдений, в настоящее время «взрослый» нефролог вполне может встретиться с пациентом, у которого могут наблюдаться те или иные проявления синдрома Бартера или синдрома Гителмана. Поэтому такой врач должен быть осведомлен об основных симптомах, принципах диагностики и лечения данных состояний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zelicovich I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1696-1700
2. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1):38-46
3. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4):628-639
4. Kleit R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104(2):73-80
5. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22
6. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary hypokalaemic salt-losing tubular disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; (3):386-397
7. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebik AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005;115 (8):2039-2046
8. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM* 2000; 93(4):207-215
9. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009;458(1):61-76
10. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1): 129-148
11. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; 8(4): 11-24
12. Кисина АА, Рысс ЕС, Яковенко АА, Колосова ИМ, Каюков ИГ. Синдромы Бартера и Гителмана в практике «взрослого» нефролога. *Нефрология* 2006; (1): 93-98
13. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубуло-

пации в практике педиатра. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2006; 144

14. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Шалькова ИВ. Синдром Гительмана с клиникой тяжелой гипокалиемии и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/heartdisease/article/17485>

15. Чихладзе НМ. Артериальная гипотония у больных с вторичным альдостеронизмом: синдромы Барттера и Гительмана. *Системные гипертензии* 2008; (3): 24-26

16. Боровой СГ. *Дискалимии. Пособие для врачей.* Ренкор, СПб., 1998; 134

17. Monnes L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619

18. Schepkens H, Stubbe J, Hoeben H, Vanholder R, Lameire N. Severe hyponatraemia and hypouricaemia in Gitelman's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2250-2252

19. Hayashi M. Gitelman's Syndrome and Hypomagnesemia. *Intern Med* 2004; 43(5): 351-352

20. Golussi G, De Ferrari ME, Tedeschi S et al. Bartter syndrome type 3: a unusual cause of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 521-523

21. Brum S, Rueff J, Santos JR, Calado J. Unusual adult-onset manifestation of an attenuated Bartter's syndrome type IV renal phenotype caused by a mutation in BSND. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1): 288-299

22. Yamazaki H, Nozu K, Narita I et al. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2):415-418

23. Pressler CA, Heininger J, Jeck N et al. Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2136-2142

24. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-828

25. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-235

26. Bartter's Syndrome. <http://barttersite.org/bartters-syndrome/>

27. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: Preservation of renal function. *Pediatrics* 2003; 112(3): 628-633

28. Brochard K, Boyer O, Blanchard A et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24(5):1455-1464

29. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и клиника гипокалиемий. *Нефрология* 2008; 12(4): 81-92

30. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лиддла. *Нефрология* 2009; 13(1): 81-92

31. Naderi AS, Reilly RF Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(2):80-89

32. Kcmhoff M, Reinalter SC, Grune HJ, Seyberth HW. Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 2004;55(2):261-266

33. Davis PA, Mussap M, Pagnin E, Bertipaglia L, Savica V, Semplicini A, Calz LA. Early markers of inflammation in a high angiotensin II state-results of studies in Bartter's/Gitelman's syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1697-1701

34. Enya M, Kanoh Y, Mune T, Ishizawa M et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO₄ in Gitelman's syndrome. *Intern Med* 2004; 43(5): 410-414

35. Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML. Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):304-312

36. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):454-460

37. Bell DS. Successful utilization of aliskiren, a direct renin inhibitor in Bartter syndrome. *South Med J* 2009; 102(4): 413-415

Поступила в редакцию 9.11.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.