

Синдромы Барттера и Гительмана

А.Н.Цыгин¹, А.Беттинелли²

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Институт педиатрии, Милан, Италия

В лекции приводится описание двух редких генетических болезней, сопровождающихся гипохлоремическим метаболическим алкалозом, вариабельностью электролитных нарушений и клинических симптомов. Приводятся данные о характере генных мутаций, нарушениях канальцевого транспорта электролитов, диагностике и лечению.

Ключевые слова: синдром Барттера, синдром Гительмана, дети, диагностика, лечение

Bartter and Gitelman syndromes

A.N.Tsygin¹, A.Bettinelli²

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Science, Moscow;

²Institute of Pediatrics, Milan, Italy

The lecture describes two rare genetic disorders accompanied with hypochloremic metabolic alkalosis, variable electrolyte disturbances and clinical symptoms. The data upon genetic mutation, tubular electrolyte transport, diagnostics and management are discussed.

Key words: Bartter syndrome, Gitelman syndrome, child, diagnostics, treatment

Наряду с хорошо известными врожденными тубулопатиями (синдром ДеТони-Дебре-Фанкони, ренальный тубулярный ацидоз, цистинурия и др) педиатры и нефрологи сталкиваются в своей практике с малоизвестными синдромами Барттера и Гительмана, характеризующимися гипохлоремическим метаболическим алкалозом, развившимся в результате нарушений почечного транспорта натрия, калия и хлоридов. Впервые заболевание было описано Bartter в 1962 году. Оно ассоциируется с гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, повышенной активностью ренина плазмы и гиперальдостеронизмом. Однако, несмотря на физиологически обоснованную вероятность повышения системного артериального давления, оно остается нормальным у больных с синдромом Барттера, что связывают со снижением внутрисосудистого объема и повышенным синтезом вазодепрессорных простагландинов.

Позднее, Gitelman (1966) описал сходный синдром, отличительным признаком которого является присутствие гипомagneмии наряду с прочими дефицитами. Оба синдрома признаны наследственными заболеваниями на основании описания семейных случаев и генных мутаций.

Синдром Барттера

Генетика. Синдром Барттера в настоящее время подразделяется на два основных варианта: неонатальный (I и II типа) и «классический». Оба наследуются по аутосомно-рецессивному пути. При I типе неонатального синдрома Бар-

ттера зарегистрирована мутация гена 15q15-21 с локализацией SLC12A1. Этот ген кодирует чувствительный к буметаниду почечный котранспортер Na-K-2Cl, расположенный в толстом восходящем отделе петли Генле. При II типе неонатального варианта заболевания мутация локализуется на хромосоме 11q24-25, приводя к поражению гена, кодирующего АТФ-чувствительный внутренний ректифицирующий калиевый канал (ROMK). Этот канал осуществляет транспорт реабсорбированного калия обратно в просвет канальца. Было выявлено несколько вариантов данной мутации, что отображает генетический полиморфизм заболевания [1].

Морфология. Главным гистопатологическим признаком синдрома Барттера является гиперплазия юкстагломерулярного комплекса. Реже встречается гиперплазия интерстициальных клеток мозгового слоя почек или признаки вторичных по отношению к хронической гипокалиемии изменений, в том числе кист.

Патофизиология. Со времени описания заболевания, существовало несколько патофизиологических гипотез, в том числе: гиперпродукция простагландинов, предсердного натрийуретического пептида и первичная почечная потеря калия. В настоящее время, окончательное представление о синдроме Барттера связывает его с нарушением почечного транспорта NaCl. В зависимости от типа заболевания выделяют несколько патофизиологических механизмов [2].

Неонатальный синдром Барттера. При I типе данной разновидности синдрома первичный дефект котранспортера Na-K-2Cl приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем отделе петли Генле. Потеря натрия ведет к снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, гиперкалиурии с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом. Повышенный синтез простагландинов при этом усиливает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Для корреспонденции:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нефрологии Научного Центра здоровья детей РАМН.

Адрес: Адрес: 117963, Ломоносовский пр-т. 2/62, тел.134-0449

Статья поступила 15.04.2002 г., принята к печати 28.11.2002 г.

При 11 типе неонатального синдрома Барттера мутация гена ведет к нарушению функции канала ROMK. В результате, реабсорбированный калий не возвращается в просвет канальца в толстом восходящем отделе петли Генле. Слишком низкая концентрация калия, создавшаяся в просвете канальца не позволяет нормально функционировать котранспортеру Na-K-2C1, что сопровождается изменениями, описанными выше.

Неонатальный тип синдрома Барттера сопровождается также гиперкальциурией, приводящей к нефрокальцинозу. Возможным объяснением этого феномена является зависимость реабсорбции кальция в толстом восходящем отделе петли от функции котранспортера Na-K-2C1.

«Классический» синдром Барттера. При этой форме заболевания дефектный ген кодирует почечный хлорный канал, осуществляющий вольтаж-зависимый транспорт хлора через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию с вытекающим из этого нарушением реабсорбции NaCl на люминальной мембране. Потеря хлорида натрия ведет к гиповолемии с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей потерей калия и развитием гипокалиемического метаболического алкалоза. Отсутствие нефрокальциноза при «классическом» синдроме Барттера до настоящего момента не нашло должного объяснения.

Клинические проявления и лечение

Неонатальный синдром Барттера. В антенатальном периоде характерным признаком является полигидрамнион за счет повышенного фетального диуреза. В амниотической жидкости повышена концентрация хлорида. Типичными являются недоношенность, низкая масса тела при рождении, выраженная полиурия с эпизодами угрожающей жизни дегидратации, лихорадка, судороги, диарея и гиперкальциурия с ранним развитием нефрокальциноза [3]. По завершении неонатального периода полиурия менее выражена и основными проявлениями метаболических нарушений остаются гипокалиемия, метаболический алкалоз, нарушение концентрационной способности почек, низкая масса тела, гиперкальциурия с нефрокальцинозом и остеопенией, повышение активности ренина плазмы и альдостерона, повышенная концентрация простагландина E в моче (табл.1). Гиперкальциурия персистирует несмотря на лечение индометацином.

В неонатальном периоде терапевтическая тактика направлена на устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия, а также на восполнение хлорида калия. Обычное для таких больных лечение индометацином не устраняет первичный канальцевый дефект, однако позволяет предотвратить негативный натриуретический эффект избыточного синтеза простагландинов. Во избежание некротического энтероколита, лечение индометацином может быть начато не ранее 4-6 недели жизни. Обычная доза, не превышающая 1 мг/кг в сутки достаточна для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения KC1 [2].

Тем не менее, успешная коррекция метаболических показателей не устраняет гиперкальциурию, и во многих слу-

чаях нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к снижению почечных функций в течение нескольких последующих лет.

«Классический» синдром Барттера. Данная форма заболевания обычно диагностируется позже неонатальной, несмотря на то, что во многих случаях имеются характерные признаки полигидрамниона и низкая масса тела при рождении. Вместе с тем, отставание в росте и психомоторном развитии выражено меньше, и в большинстве случаев предотвратимо при раннем начале лечения. Могут отмечаться эпизоды лихорадки и диареи, мышечная слабость и подергивания. Нефрокальциноз отсутствует, однако хроническая гипокалиемия может сопровождаться формированием кист, а выраженная полиурия в ряде случаев провоцирует уретерогидронефроз [2].

Лабораторные изменения представлены гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гипостенурией, высокой фракционной экскрецией калия, натрия и хлоридов, гиперинемией, альдостеронизмом и высокой экскрецией простагландинов с мочой. Иногда, вследствие гиповолемии, обнаруживается гиперурикемия.

Синдром Барттера должен дифференцироваться со случаями гипокалиемического алкалоза, развившегося в результате избыточного применения тиазидовых или петлевых диуретиков либо кишечной потери натрия и калия.

Лечение состоит в назначении KC1 для восполнения потери калия, иногда в сочетании со спиронолактоном (верошпироном), однако основу терапии составляет индометацин в дозе 2-5 мг/кг в день. Терапия быстро приводит к нормализации клинического состояния, но в большинстве случаев должна быть пожизненной. Ренальные функции обычно остаются сохранными, но у части пациентов имеются проявления почечной, гастроинтестинальной и печеночной токсичности индометацина [4].

Синдром Гительмана

Причиной развития гипокалиемического метаболического алкалоза может быть также синдром Гительмана, кардинальным отличием которого от синдрома Барттера служит гипомagnesемия и сниженная экскреция кальция.

Генетика. Синдром Гительмана наследуется по аутосомно-рецессивному пути с генной мутацией в локусе SLC12A3

Таблица 1. Клинические признаки синдромов Барттера и Гительмана.

	Неонатальный синдром Барттера	«Классический» синдром Барттера	Синдром Гительмана
Метаболический алкалоз	++	++	+
Гипокалиемия	++	+++	+
Полиурия/полидипсия	++	++	-
Нефрокальциноз	++	-	-
Гипомagnesемия	-	-	++
Экскреция кальция	((	(или N	(
Задержка роста	++	+	-
Экскреция NaCl	((	(	(или N
Полигидрамнион/недоношенность	++	+	-
Возраст больных к началу болезни	неонатальный	грудной/детский	детский/взрослый
Гипостенурия	+	+	-

на хромосоме 16q13. Этот ген кодирует почечный тиазид-чувствительный Na-C1 котранспортер (TSC) дистальных извитых канальцев [2].

Патофизиология. Дефект TSC приводит к снижению транспорта NaC1 в дистальных извитых канальцах с его потерей с мочой и развитием гиповолемии. В ответ на это стимулируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, возникает гипокалиемия и метаболический алкалоз.

Неясными остаются механизмы повышенной канальцевой реабсорбции кальция и снижения реабсорбции магния. Последняя, возможно, объясняется снижением апикального транспорта магния в дистальных извитых канальцах, связанного с гипокалиемией.

Клинические проявления и лечение

В течение длительного времени синдром Гительмана у большинства больных протекает бессимптомно. Лишь изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, слабости, карпо-педального спазма и тетании. В период новорожденности отсутствуют указания на наличие полигидрамниона и недоношенности. Отсутствуют полиурия, полидипсия, гипостенурия, нефрокальциноз и задержка роста.

Лабораторная диагностика основывается на гипокалиемии с умеренным метаболическим алкалозом, гипомagneмией и значительном снижении экскреции кальция с мочой [5]. Несмотря на активацию ренин-ангиотензин-альдостеро-

новой системы, экскреция простагландинов может оставаться нормальной.

Применение хлорида магния или других магниевых солей обычно оказывается достаточным для контроля электролитного и кислотно-основного метаболизма у больных с синдромом Гительмана. Эта терапия должна оставаться пожизненной для предотвращения эпизодов лихорадки и судорог. Случаев снижения почечных функций при синдроме Гительмана не наблюдается.

Литература

1. Vollmer M, Koehrer M, Topaloglu R, Strahm B, Omran H, Hildebrandt F Two novel mutations of the gene Kir 1.1 (ROMK) in neonatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol.*, 1998, Vol.12, p.69–71
2. Rodrigues-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr. Nephrol.*, 1998, Vol.12, p.315–327
3. Proesmans W Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur.J. Pediatr.*, 1997, Vol.156, p.669–679
4. Schachter AD, Arbus GS, Alexander RJ, Baife JW Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated nephrotoxicity in Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998, Vol.12, p.775–777
5. Bettinelli A, Biancetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, Marchesoni C, Mateucci C, Patriarca P, Di Natale B, Setcu C, Vitucci P Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J.Pediatr.*, 1992, Vol.120, p.38–43

Диетическое детское питание на основе КОЗЬЕГО МОЛОКА

**Детское питание
производится в Новой Зеландии
из экологически чистого молока коз.**

**Уникальная альтернатива для детей с
аллергией к белкам коровьего молока
и сои.**

**Эффективно при плохом наборе веса,
проблемном пищеварении, коликах и
повышенном газообразовании.**

БИБИКАЛЛ
Детское питание

тел.: (095) 361-16-83
факс: (095) 362-75-94

e-mail: bibicall@bibicall.ru
www.bibicall.ru



Товар сертифицирован