

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В этом номере представлена приглашенная статья итальянских авторов о синдроме Гительмана, а также результаты лечения гипокалиемии при этом синдроме (дайджест) и собственное наблюдение синдрома Барттера украинскими специалистами. Синдромы Гительмана и Барттера объединяет наличие гипокалиемии, нормальное или пониженное артериальное давление и присутствие гипохлоремического метаболического алкалоза. При синдроме Гительмана наблюдается также гипомагниемия и гипокальциурия.

Главный редактор Д.Д. Иванов

**Симпозіуми подані для підготовки перед їх проходженням
в он-лайн режимі на сайтах: www.mif-ua.com або www.nephrology.kiev.ua.**

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання симпозіуму. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження симпозіуму ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом (www.mif-ua.com — для ДонНМУ ім. М. Горького, www.nephrology.kiev.ua — для НМАПО ім. П.Л. Шупика). Сертифікат можна самостійно безкоштовно роздрукувати з сайту або замовити через сайт у магазинах медкнижки «Буквамед».

СИМПОЗІУМ № 197 «СИНДРОМ БАРТТЕРА В ПРАКТИЦІ НЕФРОЛОГА» (спостереження з практики)

Проводять: кафедра нефрології і нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

УДК 616-021.3- 616.612-002

ТАРАН О.І.¹, РОТОВА С.О.¹, КУЧМА І.Л.², КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.², КІСЕЛЬОВА А.В.², ТОМІН К.В.²

¹Кафедра нефрології і нирковозамісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

²Відділення нефрології та діалізу, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

СИНДРОМ БАРТТЕРА В ПРАКТИЦІ НЕФРОЛОГА (спостереження з практики)

Ф.С. Bartter і співавт. уперше описали двох пацієнтів із гіпокаліємією, метаболічним алкалозом, гіперальдостеронізмом на тлі нормального артеріального тиску в 1962 році. Схожий синдром був описаний Н.Ж. Gitelman і співавт. у 1966 році на тлі вираженої м'язової слабкості та хронічного дерматиту. Цими клінічними спостереженнями розпочатий опис спадкових каналцевих нефропатій, які зустрічаються як у дитячому, так і в дорослому віці. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом, але зустрічаються й поодинокі випадки. Синдром викликають му-

тації генів, які кодують білки, що забезпечують транспорт іонів у ниркових каналцях. Залежно від гена, що мутується, синдром розділений на підтипи (табл. 1).

Адреса для листування з авторами:

Таран О.І.

E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., Ротова С.О., Кучма І.Л., Калантаренко Ю.В., Кісельова А.В., Томін К.В., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Патогенез. У патогенезі синдрому Барттера мають значення гіперплазія юктагломерулярних клітин, гіперпродукція реніну, підвищений рівень ангіотензину II, гіперальдостеронізм. Важливу роль відіграє гіперпродукція простагландинів. Ангіотензин II підвищує концентрацію простагландинів E2 і I2 у венозній крові нирок і їх екскрецію з сечею. Спостерігається також підвищений рівень виведення калію, натрію, кальцію, хлору, калікреїну. При дефіциті калію підвищуються секреція водневих іонів і реабсорбція бікарбонатів, що призводить до розвитку метаболічного алкалозу. Порушується також реабсорбція хлоридів у висхідному коліні петлі Генле. Дефект транспорту хлоридів із порушенням кліренсу вільної води веде до підвищення синтезу простагландинів і активації клітин юктагломерулярного апарату з наступною його гіперплазією та гіпертрофією. Спадкові нефропатії, пов'язані з утягуванням іонних транспортерів, які знаходяться в товстому висхідному коліні петлі Генле та на люменальних мембранах клітин дистального звивистого каналця, мають у своїй клінічній картині один схожий прояв — гіпокаліємію. Гіпохлоремічний

(гіпокаліємічний) метаболічний алкалоз, активація РААС часто (проте не завжди) супроводжуються полідипсією та поліурією на тлі довго збереженої фільтраційної здатності нирок. Але тривала гіпокаліємія призводить до розвитку гіпокаліємічної нирки — інтерстиційного нефриту з розвитком каліурії, ніктурії, зниження концентраційної функції нирок, а без лікування — до хронічної ниркової недостатності. Артеріальний тиск залишається нормальним, що пояснюється резистентністю судин до ангіотензину II.

Клініка. Клінічну картину хвороби визначають ознаки вираженої гіпокаліємії, що проявляється ураженням м'язів скелета у вигляді м'язової слабкості або млявого псевдопаралічу; гладких м'язів зі зменшенням рухливої активності шлунка, тонкої кишки; м'яза серця з характерними змінами на ЕКГ та можливим виникненням атріовентрикулярної блокади. У той же час існує і ряд специфічних ознак, характерних для описаних різних типів тубулопатій, що визначаються генотипом хвороби (табл. 2).

Псевдосиндром Барттера. Це стани, які мають певні риси, притаманні синдрому Барттера, особли-

Таблиця 1. Підтипи синдрому Барттера і Гітельмана (адаптовано за Zelicovich I., 2003)

Назва	Генотип синдрому Барттера	Мутація гена	Дефект
Неонатальний синдром Барттера	Тип 1 SLC12A1	NKCC2	Na-K ⁺ -Cl-симпортер (транспортний білок)
Неонатальний синдром Барттера	Тип 2 KCNJ1	ROMK	K ⁺ -канали товстого висхідного коліна петлі Генле
Класичний синдром Барттера	Тип 3 CLCNK8	CLCNKB	Cl-канали
Синдром Барттера з нейросенсорною туговухістю	Тип 4 BSND	Барртін (β-субодиниця)	Дефект ClC-Ka і ClC-Kb (поліурія)
Синдром Барттера, асоційований з автосомно-домінантною гіпокальціємією	Тип 5 CASR	CASR	Активатор мутації Ca-чутливих рецепторів (рівень гіпокальціємії)
Синдром Гітельмана	SLC12A3	SLC12A3 (NCCT)	K ⁺ -Cl-симпортер (транспортний білок)

Таблиця 2. Прояви основних підтипів синдрому Барттера (адаптовано за Кісіною А.А. і співавт., 2006)

Антенатальний синдром Барттера (може діагностуватись перинатально)	Класичний синдром Барттера (діагностується в ранньому дитячому віці)	Синдром Гітельмана (виявляється у дітей після 6 років та у дорослих)
Багатоводдя Передчасні пологи Затримка розвитку Полідипсія/поліурія Тетанія Хондрокальциноз Великі очі Відстовбурчування вух Випнуте чоло Опущені кути рота Можлива косоокість Гіперкальціурія Зниження концентрації й розведення сечі Підвищена екскреція ПГЕ ₂ з сечею	Затримка росту Затримка розвитку Полідипсія/поліурія Блювота Запори Схильність до гідратації. Не спостерігається: Тетанія Хондрокальциноз Нефрокальциноз Може бути як гіперкальціурія, так і нормальна екскреція Не порушена концентраційна функція нирок	Часто перебігає безсимптомно Кволість М'язова слабкість Епізоди тетанії У деяких сім'ях — хондрокальциноз Порушення психіки (частіше — депресія) Гіпомагніємія Гіпокальціурія

во головна — гіпокаліємічний метаболічний алкалоз, проте вони не мають характерного генетичного дефекту й супроводжуються кістозним фіброзом. Біохімічні зрушення виявляються на тлі прихованого тривалого прийому діуретиків, у разі дотримання хлордефіцитної дієти, при періодичній блювоті з різних причин, булімії, зловживанні проносними препаратами, при муковісцидозі. При всіх цих станах та хворобах патології з боку ниркових каналців не виявляються.

Діагностика. Підозра щодо синдрому Барттера виникає за клінічними симптомами, а підтверджується результатами лабораторних досліджень, які вказують на зміни концентрації калію й гормонів у крові, зміни екскреції електролітів. Для синдрому Барттера характерні гіпокаліємія, гіперальдостеронізм, гіперкаліурія; для синдрому Гітельмана — додатково гіпокальціурія та гіпомагніємія. Люди з синдромом Барттера мають симптоми, ідентичні тим, що бувають у пацієнтів, які приймають петльові діуретики, наприклад фуросемід.

Диференціальна діагностика. Проводиться з псевдобарттерівським синдромом та псевдогіперальдостеронізмом (синдром Ліддла). За наявності гіперкаліємії визначають синдром Гордона.

Лікування. Застосовують два основних підходи:

1. Замісна терапія
2. Прийом лікарських засобів.

Антенатальний синдром Барттера. Терміново, від народження дитини, для запобігання втраті ваги, дегідратації та для підтримки фізіологічного рівня натрію й хлору в плазмі крові застосовується інтенсивна замісна терапія інфузіями сольових розчинів та рідини. Через 2–3 тижні від народження починають ентеральну замісну терапію хлоридом калію 3–4 рази на день. Дози розраховуються індивідуально. Корекцію калію проводять також призначенням калійзберігаючих діуретиків та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (краще індометацин або рофекоксиб у дозах, які відповідають віку дитини, з урахуванням його нефротоксичності та можливої ульцерогенної дії), не раніше 4–6-тижневого віку.

Класичний синдром Барттера. Лікування розпочинають замісною терапією із застосуванням хлориду калію, з індивідуальним підбором дози та паралельним призначенням калійзберігаючих ді-

уретиків. Допоміжним заходом є призначення НПЗП.

Синдром Гітельмана. Лікування проводиться аналогічно такому при синдромі Барттера, але додатковим заходом є призначення замісної терапії хлоридом магнію, який дозволяє частково коригувати гіпомагніємію й запобігати тетанії та втратам хлору.

Клінічне спостереження

Жінка, 31 рік, надійшла до інфекційного відділення з гарячкою (температура тіла 39 °C), болем у попереку, вираженою загальною слабкістю. Під час обстеження виявлено гіпокаліємію (1,7 ммоль/л) та підвищений рівень креатиніну крові до 157 мкмоль/л.

З анамнезу хвороби відомо, що вперше гіпокаліємія була діагностована у 2011 році після холецистектомії з приводу калькульозного холециститу, коли концентрація калію, за словами пацієнтки, знизилась до 1 ммоль/л. При виписуванні з хірургічного відділення хворій була рекомендована консультація нефролога, однак пацієнтка проігнорувала рекомендації лікаря.

Із тих пір постійно турбує м'язова слабкість, біль у м'язах гомілок, мимовільні посмикування м'язів нижніх кінцівок, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск (АТ) 70–90/40–50 мм рт.ст.). У подальшому з частотою раз на 2–3 місяці в пацієнтки раптово виникає стан, що характеризується вираженою слабкістю: неможливість підвестися з ліжка, підняти руку. У таких випадках її госпіталізовували до хірургічного відділення, їй проводили інфузійну терапію препаратами калію у високих дозах. Іншого лікування не отримувала.

З анамнезу додатково відомо, що у 2007 році були передчасні пологи в терміні 28 тижнів. У дитинстві у віці 7 років перенесла епізод гострого пієлонефриту.

Об'єктивно. Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда, суха. Доступні огляду слизові оболонки звичайного кольору. Щитоподібна залоза не збільшена. Периферичні лімфовузли не збільшені. Периферичні набряки відсутні. АТ 75/50 мм рт.ст., пульс — 64/хв. Тони серця приглушені, ритмічні, шуми не вислуховуються. При перкусії грудної клітки визначається ясний легеневий звук. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються.

Живіт симетричний, бере участь в акті дихання, дещо здутий. При пальпації м'який, безболісний. Нижній край печінки на рівні правої реберної

Таблиця 3. Артеріальний тиск

Дата	20.05	05.06	20.06	25.06
АТ, мм рт.ст.	80/50	70/40	65/40	85/50

Таблиця 4. Загальний аналіз крові

Дата	Нь, г/л	MCV	MCH	RBC, $\times 10^{12}/л$	WBC, $\times 10^9/л$	П	С	Е	ЛФ	М	PLT, $\times 10^9/л$	ШОЕ, мм/год	Глюкоза крові, ммоль/л
20.05	136	82,1	31,3	4,35	11,5	9	53	4	26	8	240	31	3,46
18.06	143	81,8	29,6	4,83	8,7	3	66	3	24	4	242	15	–

Таблиця 5. Біохімічний аналіз крові

Дата	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, кмоль/л	АЛТ, ОД/л	АСТ, ОД/л	Альбумін, г/л	Загальний білок, г/л	К ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Mg ²⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л	ШКФ мл/хв
20.05	8,5	167,83	35,5	26	35	67	1,55	131,6	–	83,3	35
26.05	14,4	232,42	–	–	–	–	1,7	133	–	–	24
24.06	11,5	154,3	–	–	–	–	2,4	138	1,0	98,2	38

Таблиця 6. Загальний аналіз сечі

Дата	Щіль- ність	Білок	Глю- коза	Лейко- цити	Ер.зм.	Ер.незм.	Циліндр- урія	Солі	Бак- тер.	Слиз	Епітелій
21.05	1008	сліди	–	20–10	10–20	10–20	–	–	++	–	Плоский, шари
20.06	1008	–	–	6–8	2–4	2–4	–	–	–	–	Плоский, клітини

Таблиця 7. Аналіз сечі за Зимницьким

Час доби, год	6–9	9–12	12–15	15–18	18–21	21–24	24–3	3–6
Кількість	110	100	60	120	120	100	100	90
Питома вага	1008	1008	1009	1010	1010	1010	1011	1009

Таблиця 8. Аналіз сечі за Нечипоренком

Дата	Лейкоцити	Еритро- цити	Циліндрурія
29.05	1000	Не вияв- лено	–

Таблиця 9

Дата	9.06	21.06
Добовий діурез, л	3,0	2,6
Калій у сечі, ммоль/добу	45,5	58,24

Таблиця 10

Дата	pH	BE, ммоль/л	НСО ³⁻ , ммоль/л
13.06	7,412	10	44,2
06.06	7,373	12	41,3
08.06	7,395	12	42,7

дуги, еластичний, безболісний. Селезінка, нирки не пальпуються.

Симптом поколювання негативний двобічно.
Добовий діурез 1,2 л.
Добова протеїнурія — 0,34 г/добу (20.06.15).
Альдостерон — 129,1 мг/дл (норма 7,0–30,0 мг/дл).
Ренін активний — > 128 мг/л (норма 7,54–42,3 у вертикальному положенні, 4,64–31,9 мг/л у горизонтальному положенні).
Кортизол — 200,7 мкг/добу (норма 58,0–403,0 мкг/добу).

УЗД нирок
Права нирка розміром 98 × 46 мм, товщина паренхіми 15–16 мм, порожнинна система не розширена, у нижньому та середньому сегментах до паренхіми

прилягають 2 ехоструктури по 0,3 см в діаметрі кожна, що не дають акустичної тіні. Конкременти не виявлені.

Ліва нирка розміром 95 × 53 мм, товщина паренхіми 15–16 мм, порожнинна система не розширена, у нижньому та середньому сегментах до паренхіми прилягають 2 ехоструктури по 0,3 та 0,5 см в діаметрі, що не дають акустичної тіні. Конкременти не виявлені

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС — 63 уд/хв, місцеві порушення внутрішньопушечкової провідності.

Хвора консультирована співробітниками кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, встановлено діагноз: **синдром Барттера, хронічна хвороба нирок 3 A G, A 1, інтерстиційний нефрит (калійпенічна нирка). Гострий пієлонефрит (ретроспективно: травень).**

Хворій продовжено корекцію гіпокаліємії препаратами калію хлориду, призначено верошпірон 200 мг (еплеренон 150 мг) та еналаприл 10 мг/добу з нефропротективною метою.

Отримано 28.05.15 ■