

Синдром Барттера

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Впервые синдром описан F.C. Bartter и его коллегами в 1962 году. Синдром характеризуется гиперсекрецией ренина, гиперальдостеронизмом, выраженными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, нормо-или гипокальциемия), метаболическим алкалозом. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречаются и спорадические случаи.

В патогенезе синдрома Барттера имеют значение гиперплазия юкстагломерулярных клеток, гиперпродукция ренина, результатом является гиперангиотензиногенемия, гиперальдостеронизм. Ангиотензин II повышает концентрацию простагландинов E2 и I2 в венозной крови почек и их экскрецию с мочой. Важная роль в патогенезе синдрома Барттера отводится вторичной гиперпродукции простагландинов. Повышена экскреция с мочой простагландинов, калликреина, калия, натрия, хлора, кальция. Артериальное давление остается нормальным, что объясняется резистентностью сосудов к ангиотензину II. Альдостерон стимулирует секрецию водородных ионов и калия в канальцах.

При дефиците калия повышаются секреция водородных ионов и реабсорбция бикарбонатов в канальцах почек. Возникает метаболический алкалоз. Как основное патогенетическое звено синдрома Барттера рассматривают также нарушение реабсорбции хлоридов в восходящем колене петли Генле. Предполагают, что простагландины E2 угнетают активный транспорт хлоридов через толстую часть восходящего колена петли Генле в мозговом веществе почки.[1]

В литературе широко дискутируется вопрос, является ли гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почек с выраженной гиперпродукцией простагландинов E2 первичной по отношению к гормональным сдвигам или первичным патогенетическим звеном следует считать дефект транспорта хлоридов в восходящем колене петли Генле с нарушением клиренса свободной воды, повышением синтеза простагландинов E2 и активацией клеток юкстагломерулярного аппарата с последующей их гиперплазией и гипертрофией. Исследованиями последних лет установлена ведущая роль нарушения транспорта хлоридов в толстой восходящей части петли Генле, которое опосредуется через генетически обусловленную делецию длинного плеча первой хромосомы и дефект Со-транспортного гена, определяющего реабсорбцию хлоридов в названном сегменте петли Генле.[2]

Клиническую картину заболевания определяют признаки выраженной гипокалиемии, резистентной к введению экзогенного калия, что проявляется поражением:

- скелетных мышц (мышечная слабость, вялый псевдопаралич);
- гладкой мускулатуры (уменьшение двигательной активности желудка и тонкой кишки, паралитический илеус);
- сердечной мышцы (уплощение и инверсия зубца Т, снижение сегмента ST, появление зубца U, удлинение интервала QT и атриовентрикулярная блокада на ЭКГ);

· возможным поражением нервов с развитием парестезий и ригидности конечностей.

Длительный дефицит калия вызывает нарушение концентрационной функции почек с развитием калийурии и никтурии.[3]

Согласно существующей классификации синдром Барттера подразделяется на:

1. Антенатальный синдром Барттера.
2. Классический синдром Барттера.
3. Синдром Гительмана.
4. Псевдо-Барттеровский синдром.

Антенатальный синдром Барттера

Диагноз может быть поставлен еще в период внутриутробного развития. Самым характерным признаком является полигидроамниоз, возникающий в период между 24 и 36 неделями беременности, которая, как правило, завершается преждевременными родами. Недоношенные новорожденные дети быстро теряют в весе, страдают сонливостью и плохим аппетитом, неспособны нормально расти и развиваться и без адекватного лечения погибают в течение нескольких дней в результате дегидратации и тяжелых электролитных нарушений. Лабораторные исследования уже на первой неделе жизни показывают наличие метаболического алкалоза с гипокалиемией. Моча имеет низкий удельный вес и содержит большие количества Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , а затем и K^+ . Гиперкальциурия часто служит причиной нефрокальциноза. Как в крови, так и моче фиксируется высокий уровень простагландинов, главным образом E_2 . В крови определяется большая активность ренина и высокий уровень альдостерона.

Некоторые исследователи отмечают ряд характерных внешних признаков: выступающий лоб, большие глаза, оттопыренные уши, опущенные углы рта, возможное косоглазие.

Классический синдром Барттера

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде задержки роста и развития. Отмечается полиурия, полидипсия, рвота, запор, тенденция к дегидратации. Как и при антенатальном синдроме Барттера характерный признак – гипокалиемический метаболический алкалоз. Содержание Ca^{2+} обычно в пределах нормы или слегка повышено, нефрокальциноз, как правило не развивается. Способность концентрировать мочу не нарушена.

Синдром Гительмана

Включает явные признаки сходства с синдромом Барттера-гипокалиемический метаболический алкалоз, гиперальдостеронизм, гиперренинемия, проявления дегидратации, что позволяет многим специалистам до сих пор считать синдром Гительмана вариантом синдрома Барттера. Однако между двумя этими синдромами имеются и существенные различия. Синдром Гительмана проявляется, начиная приблизительно с 6-летнего возраста или гораздо позднее, и имеет более доброкачественное течение. Ведущие клинические симптомы-утомляемость, мышечная слабость, эпизоды возвратной тетании. Основные лабораторные различия включают резкую гипомагниемия ($\text{Mg}^{2+} < 0,5 \text{ мэкв/л}$ при норме $> 3,5$) и гипокальциурию (выделение Ca^{2+} с мочой $< 2 \text{ мг/кг/сут}$ при норме 2-7)

Псевдо-Барттеровский синдром

Сюда следует отнести состояния, характеризующиеся определенными чертами сходств с синдромом Барттера, главная из которых-гипокалиемический метаболический алкалоз. При этом патологии со стороны почечных канальцев, что обязательно сопровождается синдромом Барттера, не выявляется.

Признаки псевдо-Барттеровского синдрома выявляются при муковисцидозе, скрываемом длительным приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булимии, периодически возникающей рвоте, злоупотреблении слабительными. Естественно, что для лечения псевдо-Барттеровского синдрома достаточно, как правило, устранения первопричины заболевания без каких-либо специальных мероприятий.

Лечение синдрома Барттера

Несмотря на значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза различных форм синдрома Барттера, лечение остается традиционным и включает два основных аспекта:

1. заместительная терапия;
2. применение лекарственных средств.

Лечение антенатального синдрома Барттера

Основная задача заключается в немедленном, начиная с рождения ребенка, проведении интенсивной заместительной терапии, восполняющей потери организмом жидкости и электролитов. Это требует инфузии больших объемов солевых растворов для предупреждения потери веса, дегидратации и поддержания плазменного уровня Na^+ и Cl^- в пределах физиологических значений. Поскольку потери K^+ с мочой становятся ощутимыми через 2-3 недели после рождения, возмещение этих потерь можно начинать несколько позднее. Вслед за инфузионной проводят энтеральную заместительную терапию в виде 15% р-ра NaCl и KCl 3-4 раза в день.

Доза в каждом случае подбирается индивидуально в зависимости от результатов коррекции. Перспективными представляются попытки скорректировать потери K^+ с помощью калийсберегающих диуретиков.

Из других средств медикаментозной терапии на протяжении длительного времени главную роль играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) и уменьшающие образование простагландинов, в том числе E_2 .

Описан опыт использования таких НПВС, как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен. Наибольшую эффективность проявляет индометацин, который уменьшает солевое опустошение и выраженность гипокалиемического алкалоза, а также частично корригирует нарушенную способность концентрировать мочу при антенальном синдроме Барттера. Однако индометацину присущи серьезные побочные эффекты (язвєрогенное действие, нефротоксичность), поэтому надо осторожно подходить к дозировке у новорожденных. У недоношенных младенцев в связи со способностью препарата вызывать обратимое снижение клубочковой фильтрации, назначение индометацина необходимо отсрочить до 4-6 недельного возраста. Обычные дозы индометацина составляют 1,5-2,5 мг/кг/сут в 2-3 приема. Допустимо повышение дозы до 5 мг/кг/сут, но опасность нефротоксического эффекта при этом возрастает. Имеется опыт применения менее токсичного

препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба.

Лечение классического синдрома Барттера

Так как первичная цель при классическом синдроме Барттера-коррекция гипокалиемии и алкалоза, лечение начинают с заместительной терапии-КСI.

Доза КСИ. подбирается индивидуально. Однако сам по себе этот метод недостаточно эффективен, поскольку вводимый K^+ быстро теряется почками. Поэтому важным вспомогательным методом, позволяющим удержать в организме K^+ , является параллельное использование калийсберегающих диуретиков. Существенную роль играет назначение ингибиторов синтеза простагландинов – индометацина (2-5 мг/кг/сут), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг/сут), ибупрофена(30 мг/кг/сут). Наиболее часто используется индометацин. Прием ингибиторов ЦОГ корригирует гипокалиемию, снижает полиурию, увеличивает прибавку веса. Применение НПВС при классическом синдроме Барттера является вспомогательным мероприятием по отношению к солевому возмещению с помощью КСИ.

Лечение синдрома Гительмана

Главное условие успешного лечения синдрома Гительмана – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью $MgCl_2$ позволяет частично корригировать гипوماгниемию. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора. Коррекция гипокалиемии, кроме назначения солей калия, производится с помощью калийсберегающих диуретиков. Также показано использование ингибиторов ЦОГ, и в первую очередь-индометацина.[4]

Приводим собственное наблюдение синдрома Барттера.

Катя С. 08-2001г.р. Ребенок от I беременности, I родов.

Родилась в сроке 32 недель с весом 2110,0 и ростом 45 см. Ранний адаптационный период протекал на фоне ВУИ, гипербилирубинемии, пареза кишечника, РДС. Находилась на стационарном лечении в отделении выхаживания недоношенных, выписана с диагнозом: Внутриутробная инфекция. Гипербилирубинемия. Парез ЖКТ. Дисбактериоз кишечника (декомпенсированный), тяжелое течение. Синдром нарушенного всасывания и гиповитаминоза. Функционирующее овальное окно. ПЭП смешанного генеза. Задержка темпов общего развития. Незрелость ЦНС. Дисплазия тазобедренных суставов. Недоношенность II степени. Биохимический анализ крови от 05.10.01.- белок 59,3 г/л, мочевины-4,9 ммоль/л, электролиты – норма, СРБ – отр.

После выписки наблюдалась педиатром и гастроэнтерологом, получала ферменты (креон) и биопрепараты.

В трехмесячном возрасте с жалобами на рвоту, отказ от еды и питья, потерю массы тела девочка поступила в ГДИКБ. В процессе обследования выставлен клинический диагноз: Сепсис смешанной этиологии (*Ps.aeruginosae* + *st.aureus*): двусторонняя пневмония, энтероколит, тяжелое течение. Синдром угнетения ЦНС. ДН II ст. Эксикиоз II ст. ФОО. Дисбактериоз кишечника. Кандидоз слизистой полости рта. Синдром верхней полой вены. Анемия IIст. смешанного генеза. Гипотрофия IIIст. ПЭП. В биохимическом анализе крови – гиперазотемия, гипопротеинемия, повышен уровень средних молекул и АЛТ. При выписке

биохимический анализ крови в норме.

31.01.02. (девочке 5 месяцев) амбулаторно в биохимическом анализе крови мочевины-3,72ммоль/л, калий-3,9 ммоль/л, натрий-144ммоль/л, кальций-2,37ммоль/л, общий белок-75,6г/л, глюкоза-4,8ммоль/л, АЛТ-70ЕД.

В связи с сохраняющейся гиперферментемией (АЛТ до 120 ЕД) в шестимесячном возрасте ребенок госпитализирован в ГДИКБ. При поступлении жалобы на снижение аппетита, мышечную слабость, объективно при осмотре мышечная гипотония, больше в нижних конечностях, самостоятельно не переворачивалась, неуверенно удерживала голову, при тракции за руку запрокидывала голову назад. Обследована:

- ОАК (14.03.02.)-без воспалительных изменений
- ОАМ (15.03.02)-цвет светло-желтый, рН-5,0, уд. вес-1011, белок-0,033г/л, сахар-отр., эпит.клетки 1-2/1, лейкоциты 7-8/1, эритроциты 0-1/1.
- Анализ мочи по Нечипоренко (20,03, 02.)-норма.
- Биохимический анализ крови (14.03.02.)-мочевина-4,4 моль/л, калий-2,28 ммоль/л, натрий-141 ммоль/л, хлориды-77,5 ммоль/л, общий белок-69,3 г/л, глюкоза-4,7 ммоль/л, билирубин-7,4 ммоль/л, тим.проба-1,1 ЕД, АСТ-58 ЕД, АЛТ-57 ЕД, а-амилаза-26 ЕД/л, сыв.железо-11,6 ммоль/л, ГГТП-22 ЕД/л.
- КЩС (14.03.02.) рН-7,58, рСО₂-42 мм рт.ст., sO₂-85%, НСО₃-44, АВЕ+18.
- УЗИ почек (15.03.02.): без патологии
- КТ органов брюшной полости (29.03.02.):без патологии.
- УЗИ и доплерография сосудов почек (29.03.02) Закл.: выявлена небольшая асимметрия в размерах почек (R< L). Нерезковыраженные диффузные изменения паренхимы почек. Очаговых изменений не выявлено.Данных за стенозирование главных почечных артерий не получено. Повышена резистентность циркуляторного русла обеих почек.

· Генетики (11.04.02). Наиболее вероятен диагноз: С.Gulner(гипокалиемический алкалоз, семейный, со специфической туболопатией, аутосомно-рецессивный тип наследования), назначено обследование.

- Определение содержания калия в эритроцитах (10.04).-59 (74,5-87,1ммоль/л).

На всем протяжении лечения в ГДИКБ сохранялся выраженный метаболический алкалоз: КЩС (16.04) рН-7,59; рСО₂-49 мм рт.ст.; рО₂-57 мм рт.ст.; SO₂-93%; НСО₃-48; АВЕ+22.

Гипокалиемия корригировалась высокими дозами аспаркама в сочетании с КСI 1-4%.

В V-02г. девочка находилась в эндокринологическом отделении 3 ГДКБ.

При поступлении состояние тяжелое, ребенок беспокойный, капризный. В биохимическом анализе крови (29.04.02г.): общий белок-80,6 г/л; калий-2,23 ммоль/л; кальций-2,5 ммоль/л; хлориды-75,6 ммоль/л; натрий-132 ммоль/л; мочевины-5,6 ммоль/л; АЛТ-43,8 ЕД.

Уровень кортизола (30.04.02 г.) – 564,5 нмоль/л; 02.05-517 нмоль/л; 03.05.-515 нмоль/л.

Уровень альдостерона (30.04.02 г.) – 303 нмоль/л; 02.05. – 351 нмоль/л; 03.05 – 218 нмоль/л; (N стоя 34-273).

10.06.02г. Медико-генетическое заключение с учетом проведенного

обследования. Диагноз: гипокалиемический алкалоз.

27.05.02. девочка доставлена скорой помощью с жалобами на жидкий стул со слизью 5 раз в сутки, субфебрилитет, вялость, отказ от еды. Лабораторно при поступлении: ОАК: Eг-3,67 x 10¹²/л, нВ-100г/л, ЦП-0,82, Thг-308x10⁹/л, Hг 30,5%, Leu-7,6x10⁹/л, Э-1, п-4, с-42, л-50, м-3, СОЭ-38мм/ч ; ОАМ: св/желт., рН-8,0, уд. вес 1010, эпит. пл.0-1/1, Leu 1-2/1.

БАК: мочевины 5,41; креатинин 94, калий-22, натрий-138, кальций-1,58, хлориды-92, общий белок 60,9, тим. проба 1,1, АЛТ-69.

КЩС: рН-7,55, рСО₂-35, рО₂-61, SO₂-94%, НСО₃-31, АВЕ+8.

За время нахождения в отделении периодически отмечался субфебрилитет, жидкий стул со слизью 8-16 раз в сутки, постоянно сохранялись дизэлектролитные нарушения и декомпенсированный метаболический алкалоз по КЩС с нестойкой и неполной коррекцией на фоне инфузионной терапии.

Суточная экскреция электролитов с мочой (21.06.02.)-калий 385 ммоль/сут, натрий 868 ммоль/сут, хлориды 881 ммоль/сут.

По решению городского консилиума рекомендовано симптоматическое лечение (перорально 0,7% NaCl 7-8 ммоль/кг, 0,3 % KCl, 2-3 ммоль/кг) постоянно, а также индометацин 4 мг/кг/сут-6 мес.

29.08.02. получено окончательное медико-генетическое заключение, согласно которому выставлен диагноз: гипокалиемический алкалоз (синдром Барттера). Заболевание относится к наследственным нарушениям обмена веществ и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Рекомендовано оформление инвалидности.

В XII-02-стационарное лечение в ГДИКБ по поводу RS-инфекции, дегидратации II степени. При поступлении БАК: мочевины 5,3, креатинин 38, калий 2,6, натрий 127, кальций 1,83, хлориды 84, общий белок 78,6, ср. молекулы 0,092, содержание калия в эритроцитах 70,3. КЩС рН-7,57, рСО₂-39, рО₂-66, sO₂ 94%, НСО₃-36, АВЕ+13.

V-03г.-в тяжелом состоянии за счет дегидратации II степени, электролитных нарушений по биохимическому анализу крови поступила в ОИТР ГДИКБ. При поступлении в БАК: мочевины-5,9; креатинин-40,8, калий-3,02; натрий 132, кальций 2,32, хлориды 81, общий белок 65,8, глюкоза 3,86, АЛТ 43, калий в эритроцитах 49,2ммоль/л. Проводилась инфузионная терапия глюкозо – солевых растворов с коррекцией электролитных нарушений.

В XII-03г.-стац. лечение в ГДИКБ. БАК: мочевины-4,96, креатинин-52, калий-2,3, натрий-129, кальций-212, хлориды-70, АЛТ-36.

В IV-04 RS-инфекция – стац. лечение в ГДИКБ. БАК мочевины-5,94, креатинин-58, к-3,0, Na-140, Ca-2,12, Cl-87, АЛТ-18, общ.белок 70,1.

IV-06 – стац.лечение в ОИТР ГДИКБ. БАК: К-2,85, Na-135, Cl-100, мочевины-4,18, креатинин-30,8, общ. белок-84,6, АЛТ-49,8.

В V-06-стац. лечение в ГДИКБ. БАК: К-2,9, Na-135, Ca-2,5, Cl 99, мочевины 2,6, креатинин-27. КЩС рН-7,7, рСО₂ 23, рО₂-73, SO₂-97%, НСО₃-29, АВЕ 9;

Учитывая результаты анализов направлены в ГДИКБ, откуда для дальнейшего лечения переведена во 2 ГДКБ.

БАК (25.05.06.): общий белок 69. мочевины 3,4, креатинин-70, глюкоза-3,6, К-

3,1, Na-135, Ca-2,5, Cl-9,8, P-1,4.

КЩС (25.05.06.): pH-7,53, pCO₂ 34, pO₂ 78, BE еcf 6,2, BEв 7,0, SBC 30,8, HCO₃-29.

Суточная экскреция электролитов (26.05.06.): K-69,5, Na-27,2, Ca-0,9, P-13,0, CL-25,1.

УЗИ почек-закл.: эхоскопически диффузные изменения в паренхиме обеих почек. Атония лоханки справа.

Периодически у девочки отмечаются гипокалиемические кризы, во время которых она поступает в ГДИКБ.

Литература

1. Папаян, А.В., Савенкова, Н.Д. «Клиническая нефрология детского возраста»
2. Зефирова, Г.С., Закутняя, В.Н., Буфахреддин, С. и др. // Клиническая медицина – 2000-№11 стр. 54-57.
3. Царькова, Л.Н., Черейская, Н.К., Мордвинова, О.Л. // Клиническая медицина – 1990-№3 стр.133-136.
4. Зверев, Я.Ф., Брюханов, В.Н., Лампатов, В.В. // Нефрология – 2004 – том 8-№4 стр. 11-21.