

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТУБУЛОПАТИИ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лаврищева Ю. В.¹, Яковенко А. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrischeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.05.2019
и принята к печати 04.08.2019.

Резюме

Длительное время считалось, что наследственные тубулопатии, проявляющиеся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза, являются исключительно прерогативой педиатров. Однако современные представления о патогенезе наследственных тубулопатий, методах их диагностики и лечения, привели к тому, что встреча «взрослого» нефролога с данной патологией наблюдается не так уж и редко. С одной стороны, резко возросла выживаемость пациентов, у которых наследственные тубулопатии диагностированы в детском и даже в антенатальном возрасте. С другой стороны, появляется все больше клинических данных о возможности манифестации наследственных тубулопатий в молодом и даже пожилом возрасте. Так или иначе, «взрослые» нефрологи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказалось не готово к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется, что приведенное ниже описание клинического наблюдения может в какой-то мере восполнить данный пробел.

Ключевые слова: наследственные тубулопатии, синдром Гительмана, ионный гомеостаз, кислотно-основной гомеостаз, клиническое наблюдение, гипокалиемия.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А. Наследственные тубулопатии в практике «взрослого» нефролога. Клинический случай. Трансляционная медицина. 2019;6(4):35–41.

HEREDITARY TUBULOPATHY IN THE PRACTICE OF ADULT NEPHROLOGY. CASE REPORT

Lavrishcheva Yu. V.¹, Yakovenko A. A.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lavrishcheva Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: lavrishaeva@gmail.com

Received 14 May 2019; accepted 04 August 2019.

Abstract

For a long time it was believed that hereditary tubulopathies, manifested by a wide range of peculiar disorders of ionic and acid-base homeostasis, are exclusively the prerogative of pediatricians. However, modern ideas about the pathogenesis of hereditary tubulopathies, methods of their diagnosis and treatment, have led to the fact that the meeting of an “adult” nephrologist with this pathology is not so rarely observed. On the one hand, the survival rate of patients whose hereditary tubulopathies were diagnosed in children, and even in antenatal age, has sharply increased. On the other hand, there are more and more clinical data on the possibility of manifestation of hereditary tubulopathies in young and even old age. One way or another, “adult” nephrologists more and more often began to observe patients with the hereditary tubulopathies described above. However, it should be recognized that most of us (Russian “adult” nephrologists) turned out to be unprepared for the current situation due to insufficient acquaintance with this rather rare, but very interesting pathology. It seems that the following description of clinical observation can to some extent fill this gap.

Key words: hereditary tubulopathy, Hittelman syndrome, ionic homeostasis, acid-base homeostasis, clinical observation, hypokalemia.

For citation: Lavrishcheva YuV, Yakovenko AA. Hereditary tubulopathy in the practice of adult nephrology. Case report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):35–41. (In Russ.)

Список сокращений:

АД — артериальное давление; СГ — синдром Гительмана; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НССТ — тиазид-чувствительный транспортер.

Введение

Синдром Гительмана относится к наследственным тубулопатиям, передающимся по аутосомно-рецессивному типу и проявляющимся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза. Довольно долгое время синдром Гительмана (СГ) считался прерогативой педиатров. Однако накопление опыта в диагностике и лечении этого состояния привело к тому, что стала возрастать вероятность столкновения с ним и «взрослых» нефрологов. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых те или иные

варианты СГ 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 данная наследственная тубулопатия впервые манифестирует у взрослых, молодых или даже пожилых людей [1].

В 1966 году Н. J. Gitelman и соавторы представили истории болезни трех пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом калия и хроническим дерматитом вследствие потерь указанных ионов с мочой [2]. Заболевание также протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперреинемии. Описанное состояние получило название «синдром Гительмана».

Распространенность СГ в точности неизвестна. Полагают, что в Швеции она достигает 19 случаев на 1 млн населения, тогда как в Японии — 1030.

В целом, частоту встречаемости СГ оценивают, как 25 случаев 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 [3].

Этиология СГ определяется дефектом гена SLC12A3, кодирующим тиазид-чувствительный транспортер (NCCT) в дистальном извитом канальце [4]. При этом корреляция генотип-фенотип отсутствует, поэтому у пациентов с одной и той же мутацией могут проявляться большие различия в симптомах, даже в пределах одной семьи [5]. Потеря функции NCCT приводит к нарушению реабсорбции натрия, калия, хлора в дистальном извитом канальце, что в конечном итоге сопровождается потерями данных ионов с мочой и, в частности, развитием гипокалиемии. При этом следует отметить, что схожие нарушения ионного гомеостаза наблюдаются при применении петлевых диуретиков. Нарушение ионного гомеостаза вследствие нарушения функции NCCT приводит к гиповолемии с вторичной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом для пациентов с СГ характерно нормальное или даже низкое значение артериального давления (АД). В то же самое время активация РААС и, прежде всего, нарастание уровня альдостерона способствуют усилению канальцевой секреции калия, что еще больше усиливает выраженность гипокалиемии. Одной из отличительных черт СГ является развитие выраженной гипокальциурии, возникающей в результате пассивной реабсорбции кальция в проксимальных канальцах вследствие усиления обратного всасывания натрия там же из-за сокращения эффективного объема внеклеточной жидкости. Также для СГ характерна гипомагниемия, возникающая вследствие уменьшения активности TRPM6 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 6), расположенного в дистальном извитом канальце, что ведет к значительным почечным потерям магния [6]. Выраженная гипомагниемия ведет к развитию хондрокальциноза, симптомами которого являются отек, покраснение и болезненность в пораженных суставах. Гипомагниемия и гипокальциурия может отсутствовать менее чем у 10 % пациентов. Также при СГ была отмечена тенденция к легкой гипофосфатемии. Характерные для пациентов с СГ гипохлоремия и гипокалиемия ведут к развитию метаболического алкалоза, свою роль в развитии которого играет активация РААС, за счет гиперальдостеронизма стимулируется вход калия в обмен на водород в вставочные клетки свя-

зующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, что ведет к почечной потере протонов.

Клиническая картина СГ проявляется гипокалиемией, гипохлоремическим (гипокалиемическим) алкалозом, той или иной степенью активации РААС, нормальными или сниженными уровнями АД. Часто клиника СГ практически отсутствует и проявляется лишь незначительными жалобами на влечение к соли, общую усталость, слабость, головокружение, жажду, мышечную слабость или судороги, сердцебиение. При этом следует отметить, что при расспросе 45 % взрослых с СГ считают свои симптомы умеренной или серьезной проблемой со значительным неблагоприятным влиянием на качество их жизни [7]. Степень выраженности симптомов варьируется в широких пределах. Пациенты с более тяжелым поражением сообщают о снижении качества жизни, генерализованной мышечной слабости, неспособности работать в течение длительных периодов времени, жажде соли и полиурии [8].

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) оказалось не готовым к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется, что приведенное ниже описание клинического наблюдения может в какой-то мере восполнить данный пробел.

Больная, 33 года, поступила на отделение нефрологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в плановом порядке по направлению нефролога с жалобами на выраженную общую слабость, судороги нижних и верхних конечностей, эпизоды тошноты. Из анамнеза известно, что до конца 2018 года (до 32 лет) считала себя здоровой, о заболевании почек и мочевыводящих путей, изменений в анализах мочи ничего не знала. Повышение уровня АД не регистрировалось. Со слов пациентки в 2017 году отмечались припухание мелких суставов кистей, стоп, коленных суставов, локтевых суставов. К врачам не обращалась, обследование по поводу данной патологии не проводилось. В начале мая 2018 года пациентка выполняла косметическую процедуру (мезотерапия лица), процедура сопровождалась отеком лица. Пациентка самостоятельно начала прием фуросемида в дозе 80 мг ежедневно в течение 7 дней. 18.05.2018 пациентка отметила появление болей в поясничной области справа, лихорадка до 39 °С с ознобом. Обратилась за помощью в скорую медицинскую помощь, с диагнозом «окклюзионный пиелонефрит» госпитализирована на отделение урологии.

Заподозрен острый правосторонний пиелонефрит, выполнено стентирование правого мочеточника. Во время стационарного лечения в биохимических анализах крови: креатинин 120 мкмоль/л. За время госпитализации проводилась инфузионная терапия (документация не предоставлена, группы препаратов не известны). Через 1 месяц стент удален. В дальнейшем пациентка стала отмечать появление слабости, тошноты, прогрессирующее снижение массы тела (около 10 кг в течение всей болезни). В анализах крови обращало на себя внимание повышение уровня креатинина в динамике до максимальных цифр — 700 мкмоль/л. Также с июня 2018 года обращало на себя внимание прогрессирующее снижение уровня калия до минимальных показателей — 1,9 ммоль/л. Пациентка обращалась к нефрологам по месту жительства. С октября 2018 года в анализах крови зафиксирована анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 105 г/л), данное состояние было расценено как проявление хронической болезни почек, назначена терапия препаратами эритропоэтина, на фоне данной терапии имело место повышение уровня гемоглобина до 115 г/л. 14.03.2019 пациентка самостоятельно обратилась к нефрологу в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на общую слабость, судороги нижних конечностей, снижение аппетита. По предоставленным лабораторным данным: креатинин 560 мкмоль/л, мочевины 11,6 мкмоль/л, калий 2,1 ммоль/л, гемоглобин 112 г/л, в общем анализе мочи — без патологических изменений. Пациентке была рекомендована плановая госпитализация в профильное отделение. По результатам проведенного обследования при поступлении в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 19.03.2019:

- **Биохимический анализ крови:** креатинин 711 мкмоль/л, мочевины 17,1 мкмоль/л, калий 2,6 ммоль/л, мочевая кислота 398 мкмоль/л, магний 1,05 ммоль/л, натрий 130 ммоль/л, хлор 69 ммоль/л, кальций ионизированный 1,04 ммоль/л (динамика биохимических показателей крови представлена в таблице 1).

- **Кислотно-основное равновесие:** pH 7,61 ед., BE 26,6 ммоль/л, HCO₃ 53,9 ммоль/л (динамика показателей кислотно-основного состояния крови представлена в таблице 2).

- **Клинический анализ крови:** эритроциты $3,73 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 119 г/л, лейкоциты $5,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч.

- **Общий анализ мочи:** отн. плотность 1010, белок 0,3 г/л, мочевой осадок без изменений (динамика показателей общего анализа мочи представлена в таблице 3).

- **Комплексное функциональное обследование почек (КФО):** снижение фильтрационной способности почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI 5,97 мл/мин/1,73² соответствует 5-ой стадии хронической болезни почек (ХБП). Гомеостатическая способность почек нарушена азотемией, гипокалиемией, гипохлоремией, тенденция к гиперкальциемии, гиперфосфатемии. В действующих нефронах осмотический диурез, выраженный салурез. Высокая секреция калия. Значительно снижена экскреция большинства осмотически активных веществ. Выраженная бикарбонатурия (pH мочи 9,0). Суммарная экскреция водородных ионов снижена значительно (полностью подавлена экскреция титруемых кислот). Клиренс креатинина низкий. Протеинурия умеренная (данные показателей функционального обследования почек представлены в таблице 4).

Таблица 1. Показатели биохимического исследования сыворотки крови

Показатель	Дата исследования			
	19.03.2019	21.03.2019	25.03.2019	01.04.2019
Креатинин, ммоль/л	711	678	626	644
Мочевина, мкмоль/л	17,1	15,1	11,5	13,7
Холестерин общий, ммоль/л	6,43	–	–	–
Щелочная фосфатаза, Е/л	65	–	–	–
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,09	–	1,12	–
Натрий, ммоль/л	134	138	130	131
Калий, ммоль/л	2,2	2,7	3,7	4
Общий белок	76	72	75	–

Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатель	Дата исследования			
	20.03.2019	21.03.2019	26.03.2019	05.04.2019
pH	7,61	7,50	7,45	7,51
PCO ₂ , мм рт. ст.	71,3	82,4	82,3	53,4
BE, ммоль/л	27,8	26,6	27,1	26,7
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	55,9	53,9	56,5	55,0
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	53,9	52,6	52,4	52,3
PO ₂ , мм рт. ст.	125	161	42	69,3

Таблица 3. Показатели общего анализа мочи

Показатель	Дата исследования	
	19.03.2019	03.04.2019
Отн. плотность	1010	1010
Реакция	8	8
Белок, г/л	0,30	0,20
Глюкоза	–	–
Лейкоциты, в п/зр	2-4-6	–
Эритроциты, в п/зр	–	–
Цилиндры, в п/зр	–	–

Таблица 4. Показатели функционального обследования почек

Показатель	В крови, ммоль/л	В моче, ммоль/л	Суточная экскреция, ммоль/24	Клиренс, мл/мин
Креатинин	0,710	6,67	7,34	9,22
Мочевина	11,4	65,6	72,16	5,65
Калий	3,1	36,4	40,04	11,53
Натрий	137,0	101,0	111,1	0,72
Ca общий	2,56	0,75	0,83	0,29
Хлор	73	19	20,9	0,26
Фосфор	1,49	8,9	9,79	5,86
Суточная потеря белка, г/24	–	0,54	–	–

- **Иммунологическое обследование:** антинуклеарный фактор методом нРНК на Нер 2 клетках не обнаружен; комплемент С3, С4 в норме, антитела к двуспиральной ДНК (IgA, IgM, IgG) screen отрицательные, антитела к базальной мембране клубочков не обнаружены, антитела к миелопероксидазе не обнаружены.

- **Определена концентрация альдостерона в плазме (КАП):** 13 500 пг/мл.

- **УЗИ почек и надпочечников:** правая почка размером 9,7 × 4,1 см, паренхима — лоцируются пирамидки пониженной эхогенности диаметром до 0,9 см, толщина 1,3 см; контуры — ровные; эхогенность — повышена, чуть выше печени; чашечно-лоханочный комплекс — не изменен; в проекции почки без особенностей. Левая почка размером 9,8 × 4,6 см, паренхима — лоцируются пирамидки пониженной эхогенности диаметром до 0,9 см, толщина 1,4 см; контуры — ровные; эхогенность — повышена, чуть выше печени; чашечно-лоханочный комплекс — не изменен; проекции почки без особенностей.

- **Консультация эндокринолога:** гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за альдостерому нет.

В ходе проведенного обследования данных за артериальную гипертензию не получено, эндокринная патология исключена. Пациентке было решено выполнить нефробиопсию. Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, импрегнация солями серебра по Джонсу, трихром по Массону. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 75 клубочков (СМ-50, ИФ-25); из них полностью склерозированы 7 (9 %) клубочков (СМ-5, ИФ-2). Клубочки умеренно увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности; без сегментарного гломерулосклероза и полулуний. Гломерулярная базальная мембрана визуально не утолщена, одноконтурная; равномерно импрегнирована солями серебра. Диффузные распространенные, интерстициальные, крупно- и мелкоочаговые скопления кристаллов кальция фосфата; при окраске гематоксилином — ярко-базофильные. В просветах канальцев диффузно определяются: многочисленные скопления кристаллов кальция фосфата; многочисленные глыбчато-гомогенные цилиндры с преобладанием коричневого пигмента; комбинированные цилиндры, представленные обоими вышеуказанными компонентами. Тотальный острый канальцевый некроз в виде полной утраты щеточной каймы и резкого уплоще-

ния клеток. Диффузное умеренное тубуло-интерстициальное воспаление с участием лимфоцитов, плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов. Просветы канальцев свободны; цилиндров нет. Умеренная атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембраны (40 %). Умеренный интерстициальный фиброз (40 %). Артериолы и артерии мелкого и среднего калибров без патологических изменений. Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на криостатных срезах прямым методом с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, С3, С1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda. Со всеми реагентами результат отрицательный. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к миоглобину. В цилиндрах глыбчато-гранулярная экспрессия миоглобина (++/+++).

Заключение: диффузный выраженный нефрокальциноз — диффузная выраженная миоглобинурия — гипокалиемический рабдомиолиз (К+ 2,0–2,6; КФК 251; миоглобин 564). Тотальный острый канальцевый некроз; умеренное тубуло-интерстициальное воспаление; умеренный тубуло-интерстициальный фиброз (40 %); полный гломерулосклероз (9 %).

В ходе данной госпитализации проводилась инфузионная терапия, рег ос препаратами калия, калийсберегающими диуретиками. На этом фоне отмечено снижение уровня креатинина до 644 мкмоль/л, мочевины в пределах 11 ммоль/л, уровень калия в динамике с нарастанием до 4 ммоль/л.

Таким образом, результаты динамического наблюдения пациентки показали наличие у нее стойкой гипокалиемии с клиническими проявлениями (тетания, мышечная слабость), гипомагниемии. Также наблюдался выраженный метаболический алкалоз, нормальный уровень АД. Такая клиническая картина в первую очередь характерна для СГ [9]. Вероятность других состояний с наличием гипокалиемии и алкалоза, в частности синдрома Конна, синдрома Лидля, вторичного 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, данные дуплексного сканирования и доплерографии сосудов почек (заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено; данных за повышение внутривнепочеч-

ного сосудистого сопротивления не выявлено) также служат дополнительным аргументом против вторичного альдостеронизма. У данной пациентки не вызывал сомнения диагноз синдрома Гительмана, в связи с чем выполнение генетического обследования было не целесообразно. Также данное обследование не повлияло бы на тактику лечения пациентки [10]. Варианты лечения СГ варьируются в зависимости от типа, но могут включать в себя достаточную доставку жидкости, замену электролита, питательную поддержку, ингибирование простагландина и нарушение оси РААС. На наш взгляд, представленное клиническое наблюдение иллюстрирует интересный вариант СГ, который могут встретить не только педиатры, но и «взрослые» нефрологи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):121–134.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A New Familial Disorder Characterized by Hypokalemia and Hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221–235.
3. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
4. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E et al. Gitelman's Syndrome: A Pathophysiological and Clinical Update. *Endocrine.* 2012;41(1):53–57.
5. Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ et al. Gitelman's Syndrome: Towards Genotype-Phenotype Correlations? *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):326–332.
6. Chubanov V, Gudermann T. TRPM6. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:503–520.
7. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D et al. Gitelman Syndrome: Consensus and Guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(1):24–33.
8. Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's Syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):179–186.
9. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A et al. Differential Diagnosis of Bartter Syndrome, Gitelman Syndrome, and Pseudo-Bartter/Gitelman Syndrome Based on Clinical Characteristics. *Genet Med.* 2016;18(2):180–188.
10. Bao M, Cai J, Yang X et al. Genetic Screening for Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome Pathogenic Genes Among Individuals with Hypertension and Hypokalemia. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):381–388.

Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information:

Lavrishcheva Yulia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre;

Yakovenko Alexander A., PhD, Nephrologist, Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.