

Фенотипическая гетерогенность синдрома Барттера

Т.В. Вашурина*, О.И. Зробок, П.В. Ананьин, А.А. Пушков, А.М. Милованова, О.В. Комарова, А.Г. Тимофеева, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, А.Г. Агаронян, К.В. Савостьянов, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия

Для цитирования: Вашурина Т.В., Зробок О.И., Ананьин П.В. и соавт. Фенотипическая гетерогенность синдрома Барттера. Нефрология и диализ. 2022; 24(1):62-71. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-62-71

Phenotypical heterogeneity of Bartter syndrome

T.V. Vashurina*, O.I. Zrobok, P.V. Ananin, A.A. Pushkov, O.V. Komarova, A.G. Timofeeva, A.M. Milovanova, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, H.G. Aharonyan, K.V. Savostyanov, A.P. Fisenko, A.N. Tsygin

Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Lomonosovsky pr., bld. 1, Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Vashurina T.V., Zrobok O.I., Ananin P.V. et al. Phenotypical heterogeneity of Bartter syndrome. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(1):62-71. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-62-71

Ключевые слова: синдром Барттера тип 3, синдром Барттера тип 2, ген CLCNKB, ген KCNJ1, нестероидные противовоспалительные агенты, дети

Резюме

Обоснование: синдром Барттера (гипокалиемический гипохлоремический метаболический алкалоз), является крайне редкой аутосомно-рецессивной сольтеряющей тубулопатией, обусловленной дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле и дистальных извитых канальцах. В последнее время стало очевидным, что клиническая классификация синдрома Барттера не всегда соответствует клиническим симптомам, связанным с его генспецифическим типом. Так, наиболее распространенный 3 генетический тип выявляет фенотипическое разнообразие с клиническим течением не только классического, но и антенатального/неонатального синдрома Барттера или Гительман-подобного синдрома.

Цель исследования: изучить фенотипическую и генотипическую изменчивость синдрома Барттера, а также взаимосвязь фенотипа и генотипа болезни с эффективностью терапии и исходами у детей.

Материалы и методы: группу пациентов составили 7 детей (медиана возраста дебюта болезни 0,1 года, медиана постановки диагноза 3,0 года) от неродственных браков с клинически установленным синдромом Барттера. Артериальная гипертензия и снижение слуха отсутствовали у всех пациентов, вошедших в исследование.

Результаты: путем молекулярно-генетического анализа у 5 (72%) из 7 пациентов был диагностирован синдром Барттера, тип 3 (причинные варианты в гене CLCNKB), у 1 (14%) – тип 2 (причинные варианты в гене KCNJ1), ещё у 1 ребенка исследование не завершено. Синдром Барттера, тип 3 был представлен у 3 (60%) из 5 детей – классическим, у 2 (40%) из 5 – антенатальным вариантом. Связи между типом мутации и фенотипом в группе пациентов с 3 генетическим типом не установлено, возможно, вследствие её малочисленности. Два пациента с 3 типом синдрома Барттера и миссенс-мутациями в гене CLCNKB показали прогрессию до хронической болезни почек 4 стадии спустя

Адрес для переписки: Вашурина Татьяна Валериевна
e-mail: tvv-09@mail.ru

Corresponding author: Dr. Tatyana V. Vashurina
e-mail: tvv-09@mail.ru

* ORCID: 0000-0002-3308-3039

6 лет и 15,5 лет от дебюта болезни. Постоянную терапию индометацином получали 3 ребенка, калия хлоридом – 7 пациентов. У всех детей достигнута стойкая компенсация водно-электролитных нарушений, кислотно-щелочного баланса.

Заключение: синдром Бартера 3 типа, представленный мутациями в гене *CLCNKB*, является преобладающим генетическим типом и выявляет большую фенотипическую гетерогенность, которая обосновывает необходимость молекулярно-генетического исследования пациентов, в том числе с уже подтвержденным клиническим диагнозом.

Abstract

Background: Bartter's syndrome (hypokalemic hypochloremic metabolic alkalosis) is a very rare autosomal recessive salt-losing tubulopathy caused by a defect in sodium and chloride reabsorption in the thick ascending limb of Henle's loop and distal convoluted tubules. Recently, it has become apparent that the clinical classification of Bartter's syndrome does not always match to the clinical symptoms associated with its gene-specific type. So, the most common genetic type 3 reveals phenotypic variety with a clinical course of not only classical, but also antenatal / neonatal Bartter's syndrome or Gitelman-like syndrome.

The aim of our study was to investigate the phenotypic and genotypic variability of Bartter's syndrome, as well as the relationship of the phenotype and genotype with the efficacy of therapy and outcomes in children.

Materials and methods: the group of 7 children (median age of disease onset 0.1 years, median diagnosis 3.0 years) from unrelated marriages with clinically established Bartter syndrome. Arterial hypertension and hearing loss were absent in all patients included in the study.

Results: 5 (72%) of 7 patients were diagnosed with Bartter syndrome type 3 (causative variants in the *CLCNKB* gene) using molecular genetic analysis, 1 (14%) – type 2 (causative variants in the *KCNJ1* gene), and for one child a study not completed. Correlations between the type of mutations and the phenotype were not revealed in the group of patients with genetic type 3, possibly due to a small number of patients. Two patients with type 3 Bartter's syndrome and missense mutations in the *CLCNKB* gene showed progression to stage 4 chronic kidney disease, 6 years later and 15.5 years after the onset of the disease. Continuous therapy with indomethacin was received by 3 children, potassium chloride – 7 patients. All children achieved stable compensation of water-electrolyte disturbances, acid-base balance.

Conclusion: Bartter's syndrome type 3, represented by mutations in the *CLCNKB* gene, is the prevailing genetic variant and reveals a great phenotypic heterogeneity, which confirm the need for molecular genetic study of patients, including those with an already confirmed clinical diagnosis.

Key words: Bartter syndrome type 3, Bartter syndrome type 2, *CLCNKB* gene, *KCNJ1* gene, non-steroidal anti-inflammatory drugs, children

Синдром Бартера является крайне редкой соль-теряющей тубулопатией, для которой характерно развитие гипокалиемического гипохлоремического метаболического алкалоза и вторичного нормотензивного гиперренинемического гиперальдостеронизма.

Распространенность синдрома Бартера среди детского населения в точности неизвестна, поэтому для большинства нефрологов постановка диагноза представляет большие трудности. В то время как, при несвоевременной постановке диагноза тяжелая дегидратация, гипокалиемия становятся основными причинами быстрого развития жизнеугрожающих состояний.

Клинически синдром Бартера классифицируется на антенатальный/неонатальный (аСБ) и классический (кСБ). Помимо общих клинических симптомов, присущих синдрому Бартера, таких как полиурия, полидипсия, задержка физического развития, мышечная гипотония, для антенатального/неонатального типа характерны многоводие (полигидрамнион), недоношенность (преждевременные роды), гиперкальциурия, нефрокальциноз, тогда

как классический – дебютирует постнатально с вышеописанных общеклинических симптомов, редко выявляя гиперкальциурию и нефрокальциноз [1-3].

Наряду с клинической классификацией, в настоящее время выделяют 5 генетических типов болезни, наследуемых аутосомно-рецессивно (тип 1-4), либо X-сцепленным рецессивным путем (тип 5), в основе формирования которых лежат мутации генов, экспрессирующихся в толстом восходящем колоне петли Генле и дистальных извитых канальцах [2-6].

Нарушение структуры и функции натрий/калий хлоридного (Na-K-2Cl) фуросемид-чувствительного ко-транспортера (*NKCC2*) и апикального калиевого канала ROMK (ATФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) вследствие мутаций генов *SLC12A1* и *KCNJ1* ведет к развитию антенатального/неонатального синдрома Бартера 1 и 2 типа (СБ1, СБ2) [5, 6]. Наиболее часто реализуемый клинически, как классический, синдром Бартера (СБ3), тип 3, ассоциируется с дефектом базолатерального хлоридного канала *CLCKb*, который опосредуют более 80 мутаций гена *CLCNKB* [7].

Причиной возникновения синдрома Барттера 4а типа являются патогенные варианты в гене *BSND*, кодирующем эссенциальную субъединицу Барттин базолатеральных почечных хлоридных каналов CLC-Ka, CLC-Kb [3, 8]. Тип 4b вызывают одновременные мутации в генах *CLCNKA* и *CLCNKB* этих же каналов [9, 10]. Оба типа клинически могут быть отнесены к антенатальному/неонатальному синдрому Барттера и всегда сопровождаются нейросенсорной тугоухостью [3, 8-11].

Тип 5 проявляется тяжелой транзиторной антенатальной формой, к которой приводят мутации в гене *MAGED2*, кодирующем меланом-ассоциированный антиген D2, необходимый для регуляции экспрессии натрий/калий хлоридного (NKCC2) и натрий хлоридного (NCC) ко-транспортёров в толстом восходящем колоне петли Генле и дистальном извитом канальце [5, 6, 12, 13]. Тип 5 характеризуется тяжелым многоводием с дебютом на 20 неделе беременности, полиурией плода, которая может разрешаться спонтанно на 30-33 неделе беременности, а также постнатальной полиурией с персистирующим солевым истощением, гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Причина ранней спонтанной ремиссии остается неясной [5, 6].

В последнее время стало очевидным, что клиническая классификация синдрома Барттера не всегда соответствует симптомам, связанным с его ген-специфическим типом. Так, наиболее распространенный 3 генетический тип выявляет фенотипическое разнообразие с клиническим течением не только классического, но и антенатального/неонатального синдрома Барттера или синдрома Гиттельмана [7], а некоторые пациенты с 1 и 2 генетическим типом имеют более легкое клиническое течение болезни, соответствующее не антенатальному, а классическому синдрому Барттера [14-17].

В международных исследованиях были выявлены некоторые фенотип/генотипические корреляции, подчеркивающие связь между определенными признаками болезни и генетическими типами: переходящая гиперкалиемия – при СБ 2 типа, тяжелая гипохлоремия – при СБ 3 типа, нейросенсорная тугоухость – при СБ 4 типа [7, 18, 19]. Достоверные корреляции между другими симптомами и различными видами генных мутаций при синдроме Барттера пока не установлены.

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипической и генотипической изменчивости синдрома Барттера, а также их взаимосвязи с эффективностью терапии и исходами болезни у детей.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 7 пациентов (4 мальчика, 3 девочки) от неродственных браков с клинически установленным синдромом Барттера. Разрешение на проведение исследования

было получено от этического комитета нашего Центра. Письменное информированное согласие взято у родителей всех пациентов.

Критерии диагностики синдрома Барттера включали наличие гипохлоремического метаболического алкалоза в сочетании с гипокалиемией, гипонатриемией при отсутствии артериальной гипертензии. Пациентам с историей беременности, протекавшей с многоводием и преждевременными родами, и имеющим клинические проявления синдрома Барттера, диагностировали антенатальный/неонатальный тип. Классический синдром Барттера определялся у родившихся в срок и клинически дебютировавших постнатально. Артериальная гипертензия и снижение слуха отсутствовали у всех пациентов, вошедших в исследование.

Дети с вторичным синдромом Барттера (псевдо-Барттер) вследствие муковисцидоза, первичного гиперальдостеронизма, приема диуретиков были исключены из исследования.

Медиана возраста дебюта болезни составила 0,1 года (диапазон 0-5), возраст постановки диагноза – 3,0 года (диапазон 0,3-9,9); возраст последнего контроля – 6,6 лет (диапазон 3,6-15,5) со средней длительностью наблюдения – 5,8 лет (диапазон 0,1-11,3).

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась исходя из роста и уровня сывороточного креатинина с использованием формулы Шварца [20]. В начале наблюдения у двух детей отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), соответствовавшей 2 стадии хронической болезни почек (рСКФ 66-62 мл/мин/1,73 м²). Остальные пациенты имели сохранную функцию почек по клубочковой фильтрации.

Экскреция кальция рассчитывалась по молярному соотношению кальция и креатинина во второй утренней порции мочи (верхняя граница референсных значений, кальций/креатинин, моль/моль: <1 года – 2,2; 1-3 года – 1,4; 3-5 лет – 1,1; 5-7 лет – 0,8; >7 лет – 0,7) [3].

Всем детям при постановке диагноза и при последующем наблюдении выполнялось ультразвуковое исследование почек с оценкой наличия/отсутствия нефрокальциноза.

Пациентам также было проведено молекулярно-генетическое исследование с применением одного либо нескольких методов (секвенирование нового поколения, прямое автоматическое секвенирование, мультиплексная амплификация лигированных зондов, количественная ПЦР в режиме реального времени). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови.

После постановки клинического диагноза синдрома Барттера, согласно существующим рекомендациям [21], шести пациентам был назначен индометацин в средней дозе 1,7 мг/кг/сут. (диапазон 1,0-3,5).

Восполнение недостатка калия, натрия, хлоридов проводилось на начальном этапе путем инфузий изотонического раствора хлорида натрия, раствора хлорида калия 1%, с последующим переводом на постоянный пероральный прием калия хлорида 4% в дозе 4,0 ммоль/кг/сут (диапазон 0,6-11,0) и натрия хлорида с учетом переносимости, степени водно-электролитных нарушений, скорости клубочковой фильтрации.

Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения MS Excel 2010, качественные признаки представлены в виде частот и процентов, количественные – в виде медианы, максимального и минимального значений.

Результаты

На момент постановки диагноза трое (42,9%) из 7 детей (пациенты 1, 2, 6) имели фенотип антенатального/неонатального синдрома Барттера (в анамнезе – беременность, осложненная многоводием, преждевременные роды на 32, 35, 31 неделях соответственно) с дебютом болезни в возрасте 1 месяца, с рождения и в возрасте 1 года.

Четверым (57,1%) из 7 диагностирован фенотип классического синдрома Барттера (пациенты 3, 4, 5, 7 – гестационный возраст 40 недель) с дебютом с рождения, в возрасте 1 месяца, 5 лет и 4 месяцев (табл. 1).

Необходимо отметить, что в целом по группе, рост при рождении (медиана 0,51 SDS, диапазон -0,52+1,78), так же, как и масса тела (медиана -0,16 SDS, диапазон -1,81+1,09), были не ниже 2 SDS, т.е. соответствовали гестационному возрасту (табл. 1).

Полиурия, полидипсия выявлены в равном количестве случаев в обоих типах: у 2 из 3 (пациенты 1, 6) – с антенатальным/неонатальным и у 2 из 4 (пациенты 3, 5) – с классическим типом.

Нефрокальциноз обнаружен у 1 ребенка (пациент 6) с фенотипом антенатального/неонатального и у 1 (пациент 7) – с фенотипом классического синдрома Барттера (в целом по группе у 2 из 7, 28,6%) (табл. 1).

Снижение рСКФ (66 мл/мин/1,73 м², 62 мл/мин/1,73 м²), соответствующее хронической болезни почек 2 стадии, установлено у 2 детей (пациенты 1, 2) с антенатальным/неонатальным типом (в целом по группе у 2 из 7, 28,6%) (табл. 2).

Путем молекулярно-генетического анализа у 5 (72%) из 7 пациентов был диагностирован синдром Барттера, тип 3 (патогенные варианты в гене *CLCNKB*), у 1 (14%) – тип 2 (патогенные варианты в гене *KCNJ1*), ещё у 1 ребенка (пациент 7) – исследование не завершено. Среди 5 пациентов с 3 генетическим типом в равном количестве случаев (по 2 из 5) были идентифицированы патогенные замены в гомозиготном состоянии (*c.1769T>G*,

p.L590R – пациент 1, *c.910C>T*, *p.R304** – пациент 2) или делеции в гомозиготном состоянии (делеция экзона 1-19 – пациент 4, *c.1614del*, *p.N539Tfs** – пациент 5) в гене *CLCNKB*, у 1 пациента верифицирован патогенный вариант в компаунд-гетерозиготном состоянии (*c.88C>T*, *p.R30*/c.1313G>A*, *p.R438H* – пациент 3) в гене *CLCNKB* (табл. 3).

Синдром Барттера, тип 3 в нашем исследовании оказался клинически гетерогенен, был представлен у 3 (60%) из 5 детей фенотипом классического (пациенты 3, 4, 5), у 2 (40%) из 5 (пациенты 1, 2) – фенотипом антенатального варианта (табл. 3).

У ребенка со 2 генетическим типом (пациент 6) выявлен патогенный вариант в компаунд-гетерозиготном состоянии (делеция 1 экзона / миссенс-мутация *c.227T>C*, *p.F76S*) в гене *KCNJ1*, соответствующий фенотипу антенатального синдрома Барттера (табл. 3).

На момент постановки диагноза задержка роста фиксировалась у 5 (71,4%) из 7 (медиана – 2,28 SDS, диапазон – 5,85-0,31) (пациенты 1, 2 – антенатальный, 3, 4, 5 – классический тип), отставание в весе – у всех 7 пациентов (медиана – 4,57 SDS, диапазон – 6,35-2,51) (табл. 4).

Все 5 детей с задержкой роста имели 3 генетический тип (медиана роста – 3,19 SDS, диапазон – 5,85-2,01) (табл. 4). У пациента 3 с доказанным дефицитом гормона роста в течение 8 лет осуществляется лечение рекомбинантным гормоном роста.

Сывороточные уровни натрия (медиана 129,0 ммоль/л, диапазон 122,0-133,0) и хлоридов (медиана 81,0 ммоль/л, диапазон 67,0-85,6) были снижены у всех пациентов с 3 генетическим типом (пациенты 1, 2, 3, 4, 5) и у пациента 7 (генетическое исследование не завершено). Уровень калия в сыворотке крови был снижен во всех семи случаях (медиана 2,3 ммоль/л, диапазон 2,1-3,3). Метаболический алкалоз также определялся у всех 7 пациентов (медиана pH 7,544, диапазон 7,451-7,612, медиана HCO₃ 35,0 ммоль/л, диапазон 25,4-47,2).

Относительно «мягкое» нарушение водно-электролитного, кислотно-основного баланса (гипокальциемия 3,3 ммоль, метаболический алкалоз – pH 7,452, HCO₃ 35,4 ммоль/л, отсутствие гипонатриемии, гипохлоремии – натрий 142 ммоль/л, хлориды 105,5 ммоль/л) отмечалось у ребенка со 2 генетическим типом (пациент 6) и фенотипом антенатального/неонатального синдрома Барттера (табл. 2).

Гипомагниемия присутствовала у 2 (40%) из 5 детей (пациенты 3, 4) с 3 генетическим типом (табл. 2).

Снижение рСКФ (66 мл/мин/1,73 м², 62 мл/мин/1,73 м²), соответствующее хронической болезни почек 2 стадии, выявлено у пациентов 1, 2 – с 3 генетическим типом и антенатальным/неонатальным фенотипом, в целом по группе – у 2 из 7 (28,6%) (табл. 2).

УЗ-признаки медуллярного нефрокальциноза верифицированы у пациентов 6 (генетический тип 2)

Таблица 1 | Table 1

Клинические характеристики детей с синдромом Барретта
Clinical characteristics of children with Bartter syndrome

N	Фенотип	Пол	Течение беременности	ГВ при рождении (нед)	Рост при рождении (см)	Рост при рождении (SDS)	Масса тела при рождении (г)	Масса тела при рождении (SDS)	Возраст дебюта (годы)	Возраст постановки диагноза (годы)	Наблюдение (годы)	Возраст к концу наблюдения (годы)	ПР/ПД	НФ
1	аСБ	Ж	многоводие	32	44,0	+0,51	2000	+0,81	0,1	0,9	11,3	12,0	+	-
2	аСБ	Ж	многоводие	35	45,0	-0,52	2200	-0,52	0,0	0,3	6,0	6,3	-	-
3	кСБ	М	норма	40	51,0	-0,16	3500	+0,16	0,0	9,9	5,8	15,5	+	-
4	кСБ	М	норма	40	52,0	+0,7	3500	-0,16	0,1	2,3	6,8	9,2	-	-
5	кСБ	М	норма	40	50,0	-0,38	2810	-1,81	5,0	6,5	0,1	6,6	+	-
6	аСБ	Ж	многоводие	31	45,0	+1,42	1870	+1,09	1,3	3,0	0,6	3,6	+	+
7	кСБ	М	многоводие	40	54,0	+1,78	3380	-0,43	0,4	4,3	1,4	5,7	-	+
Мед.						+0,51		-0,16	0,1	3,0	5,8	6,6		
Мин.						-0,52		-1,81	0,0	0,3	0,1	3,6		
Макс.						+1,78		+1,09	5,0	9,9	11,3	15,5		

аСБ, антенатальный/неонатальный синдром Барретта; кСБ, классический синдром Барретта; ГВ, гестационный возраст; ПР/ПД, полиурия/полидиспсия; НФ, нефрокальциноз

Таблица 2 | Table 2

Лабораторные показатели и терапия на момент постановки диагноза у пациентов с синдромом Барретта
Laboratory indicators and therapy at the time of diagnosis in patients with Bartter syndrome

N	Возраст постановки диагноза (годы)	рНк	НСО ₃ ммоль/л	К сыв. ммоль/л	Na сыв. ммоль/л	Cl сыв. ммоль/л	Mg сыв. ммоль/л	рСКФ мл/мин/1,73 м ²	Ca/креат. моча ммоль/моль	Ca/креат. моча ммоль/моль в соответствии с возрастом	Индометацин мг/кг/24 ч	КСI перорально ммоль/кг/24 ч
1	0,9	7,612	47,2	2,3	129,0	67,0	0,90	66	0,55	0,09-2,2	3,5	4,8
2	0,3	7,598	46,8	2,8	122,0	79,0	0,70	62	1,00	0,09-2,2	2,0	4,0
3	9,9	7,544	36,2	2,1	133,0	85,0	0,68	103	0,61	0,04-0,7	1,0	6,6
4	2,3	7,530	33,0	2,7	128,0	81,0	0,63	140	0,85	0,06-1,4	1,8	11,0
5	6,5	7,529	31,7	2,2	130,0	85,6	0,90	156	0,31	0,04-0,8	1,2	3,7
6	3,0	7,452	25,4	3,3	142,0	105,5	0,90	164	2,27	0,06-1,4		0,6
7	4,3	7,610	35,0	2,2	131,0	81,0	0,81	144	0,47	0,04-0,8	1,5	3,5
Мед. (1-7)	3,0	7,544	35,0	2,3	130,0	81,0	0,81					1,7
Мин.	0,3	7,452	25,4	2,1	122,0	67,0	0,63					1,0
Макс.	9,9	7,612	47,2	3,3	142,0	105,5	0,97					3,5
Мед. (1-5)					129,0	81,0						
Мин.					122,0	67,0						
Макс.					133,0	85,6						

Таблица 3 | Table 3

Фенотип-генотипические характеристики пациентов с синдромом Барттера
Phenotype-genotypic characteristics of patients with Bartter syndrome

N	Клинический тип СБ	Ген	Патогенный вариант	Генетический статус	Генетический тип СБ
1	антенатальный	<i>CLCNKB</i>	<i>c.1769T>G, p.L590R</i>	гомозиготная	тип 3
2	антенатальный	<i>CLCNKB</i>	<i>c.910C>T, p.R304*</i>	гомозиготная	тип 3
3	классический	<i>CLCNKB</i>	<i>c.88C>T, p.R30*/c.1313G>A, p.R438H</i>	компаундная гетерозиготная	тип 3
4	классический	<i>CLCNKB</i>	делеция экзонов 1-19	гомозиготная	тип 3
5	классический	<i>CLCNKB</i>	<i>c.1614del, p.N539Tfs*</i>	гомозиготная	тип 3
6	антенатальный	<i>KCNJ1</i>	делеция 1 экзона <i>g.128737110-g.128737219 + c.227T>C, p.F76S</i>	компаундная гетерозиготная	тип 2
7	классический	-	-	-	-

СБ, синдром Барттера

и 7 (неустановленный генетический тип), у пациента 6 – в сочетании с гиперкальциурией (молярное отношение кальция/креатинин 2,27, референсные значения менее 1,4) [3] (табл. 1, табл. 2).

На момент постановки диагноза терапия индометацином была назначена 6 (86%) из 7 детей (медиана 1,7 мг/кг/сут, диапазон 1,0-3,5), к концу периода наблюдения индометацин (медиана 1,4 мг/кг/сут, диапазон 0,3-1,5) продолжали получать три ребенка (пациенты 1, 4, 7) (табл. 2, табл. 5). Необходимо отметить, что у пациента 1 (период наблюдения 12 лет), потребность в индометацине существенно снизилась с 3,5 мг/кг/сут до 0,3 мг/кг/сут (табл. 5). Постоянная терапия раствором калия хлорида 4% (перорально) проводилась всем пациентам на протяжении периода наблюдения (медиана на момент начала наблюдения 4,0 ммоль/кг/сут, диапазон 0,6-11,0 и медиана на конец наблюдения 2,7 ммоль/кг/сут, диапазон 1,0-10,8) (табл. 2, табл. 5).

Взаимосвязи между патогенным вариантом и тяжестью клинического течения синдрома Барттера, в том числе со скоростью прогрессирования болезни, в группе пациентов с 3 генетическим типом ($n=5$) не отмечено. Так, два пациента с патогенными вариантами в гомозиготном (*c.910C>T, p.R304** – пациент 2) и компаунд-гетерозиготном (*c.88C>T, p.R30*/c.1313G>A, p.R438H* – пациент 3) состоянии в гене *CLCNKB* (табл. 3) показали прогрессию до хронической болезни почек 4 стадии (рСКФ 21 мл/мин/1,73 м², рСКФ 28 мл/мин/1,73 м²) (табл. 5) спустя 6 лет и 15,5 лет от дебюта болезни (табл. 1). Тогда как два других пациента с патогенной заменой в гомозиготном состоянии (*c.1769T>G, p.L590R* – пациент 1) и гомозиготной делецией (делеция экзонов 1-19 – пациент 4) в гене *CLCNKB* (табл. 3) с длительностью болезни 12 лет и 9 лет соответственно (табл. 1), продолжающие получать ин-

дометацин, до настоящего времени находятся в функционально-компенсированной стадии (хроническая болезнь почек 1 стадия, рСКФ 105 мл/мин/1,73 м², рСКФ 98 мл/мин/1,73 м²) (табл. 5). Пациент 5 выбыл из исследования.

У всех детей достигнута стойкая компенсация водно-электролитных нарушений (медиана уровня хлоридов в крови 98,4 ммоль/л, диапазон 89,9-108,0, медиана уровня калия 4,1 ммоль/л, диапазон 3,3-4,5) и кислотно-щелочного баланса (медиана pH 7,452, диапазон 7,404-7,510, HCO₃ 26,25 ммоль/л, диапазон 23,2-28,9) – у пятерых из 6 пациентов, у одного пациента сохранялся незначительный метаболический алкалоз (табл. 5).

К настоящему времени, спустя 12 и 6 лет после начала лечения соответственно, у 3 пациентов с 3 генетическим типом отмечается нормализация роста (+0,097 SDS – пациент 1, -1,7 SDS – пациент 2, -0,41 SDS – пациент 3), медиана по группе -1,06 SDS (диапазон -3,58 +0,1). У пациентов 6, 7 (тип 2 и пока не установленный тип) задержка роста не отмечается на протяжении всего периода наблюдения (табл. 4).

Обсуждение

Мы исследовали фенотипическую и генотипическую вариабельность в группе детей с синдромом Барттера с последующей оценкой влияния различных патогенных вариантов 3 генетического типа на тяжесть течения заболевания. Проведенный анализ подтвердил большую фенотипическую изменчивость внутри 3 генетического типа (мутации в гене *CLCNKB*), установленного в 5 случаях, в 3 (пациенты 3, 4, 5) из 5 случаев синдром Барттера был представлен классическим, в 2 (пациенты 1, 2) из 5 – антенатальным вариантами.

Таблица 4 | Table 4

Массо-ростовые показатели пациентов с синдромом Барретта
Height-weight indicators of patients with Bartter syndrome

N	Клинический тип	Генетический тип	Рост 1 (см)	Рост 1 (SDS)	Масса 1 (кг)	Масса 1 (SDS)	ИМТ 1 (кг/м ²)	Рост 2 (см)	Рост 2 (SDS)	Масса 2 (кг)	Масса 2 (SDS)	ИМТ 2 (кг/м ²)
1	аСБ	тип 3	62,0	-5,85	5,15	-5,85	13,40	150,0	+0,097	50,00	+1,1	22,22
2	аСБ	тип 3	52,0	-3,19	3,40	-4,88	13,07	106,0	-1,7	15,00	-2,61	13,35
3	кСБ	тип 3	121,5	-2,28	21,5	-2,63	14,68	167,0	-0,41	53,50	-0,46	19,80
4	кСБ	тип 3	72,0	-4,22	6,90	-6,35	13,31	111,0	-3,58	17,08	-4,49	13,86
5	кСБ	тип 3	107,0	-2,01	16,30	-2,51	14,24	-	-	-	-	-
6	аСБ	тип 2	92,0	-0,31	10,60	-2,77	12,52	97,0	-0,15	12,00	-2,21	12,80
7	кСБ		95,0	-1,92	10,70	-4,57	11,86	103,0	-1,94	12,04	-4,92	11,69
Мед. (1-7)				-2,28		-4,57	13,31		-1,06		-2,41	13,61
Мин.				-5,85		-6,35	11,86		-3,58		-4,92	11,69
Макс.				-0,31		-2,51	14,65		+0,10		+1,10	22,22
Мед. (1-5)				-3,19								
Мин.				-5,85								
Макс.				-2,01								

Рост 1, при постановке диагноза; Рост 2, последнее контрольное наблюдение

Масса 1, при постановке диагноза; Масса 2, последнее контрольное наблюдение

аСБ, антенатальный/неонатальный синдром Барретта; кСБ, классический синдром Барретта

Таблица 4 | Table 4

Лабораторные показатели и терапия у пациентов с синдромом Барретта в конце наблюдения
Laboratory indicators and therapy in patients with Bartter syndrome at the end of observation

N	Возраст к концу наблюдения (годы)	рНк	НСО ₃ ммоль/л	К сыв. ммоль/л	Na сыв. ммоль/л	Cl сыв. ммоль/л	Mg сыв. ммоль/л	рСКФ мл/мин/1,73 м ²	Са/креат. моча ммоль/ммоль	Са/креат. моча ммоль/моль, нормы в соответствии с возрастом	Индометацин мг/кг/24 ч	КС, перорально ммоль/кг/24 ч
1	12,0	7,463	25,8	4,5	136,0	108,0	0,72	105	0,50	0,04-0,7	0,3	1,3
2	6,3	7,510	28,9	4,1	136,0	89,9	0,75	21	-	0,04-0,8	-	3,6
3	15,5	7,404	23,2	4,4	138,0	96,8	0,84	28	-	0,04-0,7	-	1,9
4	9,2	7,442	25,0	3,9	135,0	98,0	0,62	98	0,43	0,04-0,7	1,4	10,8
5	6,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	3,6	7,454	26,7	4,1	143,0	101,0	0,84	147	2,25	0,05-1,1	-	1,0
7	5,7	7,449	27,6	3,3	133,9	98,8	0,91	162	0,47	0,04-0,8	1,5	3,5
Мед.	6,6	7,452	26,3	4,1	136,0	98,4	0,79				1,4	2,7
Мин.	3,6	7,404	23,2	3,3	133,9	89,9	0,62				0,3	1,0
Макс.	15,5	7,510	28,9	4,5	143,0	108,0	0,91				1,5	10,8

Согласно исследованию Seys E. с соавт. [7], изучившим фенотипическую гетерогенность 3 генетического типа синдрома Барттера у 115 пациентов с мутациями *CLCNKB*, классический фенотип являлся клиническим проявлением болезни в 45% случаев, у трети пациентов (30%) был выявлен антенатальный/неонатальный, и у 25% – Гительман-подобный фенотип. В недавно опубликованной обзорной статье по сольтеряющим тубулопатиям Nozu K. с соавт. также отмечают большую фенотипическую неоднородность синдрома Барттера 3 типа, который «может отображать все фенотипы антенатального/неонатального, классического и Гительман-подобного вариантов» [6]. Примечательно, что в этой же статье приводятся редкие случаи 1 и 2 генетических типов (мутации в генах *SLC12A1*, *KCNJ1*), показывающие их более «мягкое» клиническое течение, соответствующее классическому варианту [6, 14-18], что наглядно продемонстрировал наш пациент 6 со 2 генетическим типом (гипокалиемия 3,3 ммоль/л, метаболический алкалоз, отсутствие гипонатриемии, гипохлоремии).

Синдром Барттера 3 типа в нашем исследовании явился преобладающим генетическим вариантом (5 из 7 – в 72% случаев), что согласуется с результатами когортного исследования, проведенного Han Y. с соавт. [19], установившими 3 генетический тип у 14 из 16 детей. В этой же группе пациентов определялась высокая частота делеций гена *CLCNKB* (32%), ранее показанная некоторыми другими исследователями [7, 22, 23].

Необходимо отметить, что у 40% (2 из 5) наших пациентов с 3 генетическим типом также были выявлены делеции гена *CLCNKB* (делеция экзонов 1-19 – пациент 4, *c.1614del, p.N539Tfs** – пациент 5).

По данным Seys E. с соавт., обнаружение тяжелых патогенных вариантов соотносилось с более ранним возрастом дебюта болезни, а патогенные замены (миссенс-мутации) в гене *CLCNKB* чаще выявлялись при более легком фенотипе Гительман-подобного синдрома в сравнении с антенатальным/неонатальным и классическим фенотипами синдрома Барттера 3 типа (58% случаев против 34% и 26% случаев) [7].

В нашем исследовании пациенты 1, 2, 3 с миссенс-мутациями продемонстрировали такой же ранний дебют болезни – в возрасте 1 месяца или с рождения, как и пациент 4 с гомозиготной делецией экзонов 1-19 в гене *CLCNKB*, а пациент 5 с гомозиготной делецией *c.1614del, p.N539Tfs** дебютировал в возрасте 5 лет.

Нами не было обнаружено связи между скоростью прогрессирования болезни, ответом на терапию и типом патогенного варианта в гене *CLCNKB*.

Так, в группе пациентов, выявивших миссенс-мутации в гене *CLCNKB*, два ребенка (пациент 2, пациент 3) показали прогрессию до 4 стадии хронической болезни почек, тогда как пациент 1 на протяжении всего периода наблюдения (12 лет) находится

в функционально-компенсированной стадии с хорошим ответом на непрерывную терапию индометацином и калия хлоридом, подобное течение с отсутствием прогрессирования наблюдается и у пациента 4 с другим патогенным вариантом – делецией экзонов 1-19.

Тип патогенного варианта у пациентов с 3 генетическим типом синдрома Барттера в наблюдаемой нами группе не влиял на рост пациентов. На момент постановки диагноза все 5 детей имели задержку роста. Улучшение показателей роста к концу наблюдения отмечалось на фоне длительной нормализации уровней калия, натрия в сыворотке крови, а также кислотно-основного баланса посредством проводимой терапии.

Таким образом, мы не смогли детерминировать взаимосвязь между фенотипом и генотипом у пациентов с синдромом Барттера 3 генетического типа, что вполне можно объяснить малочисленностью группы в связи с крайне редкой встречаемостью болезни. Подобные результаты описаны Han Y. с соавт. и в недавнем обзоре Nozu K. с соавт. [6, 19].

В ряде зарубежных работ также было показано, что прогрессирование хронической болезни почек может ассоциироваться с любым генетическим типом синдрома Барттера [7, 19, 24, 25].

Выводы

1. Синдром Барттера 3 типа, представленный причинными вариантами в гене *CLCNKB*, является преобладающим генетическим вариантом и характеризуется большой фенотипической гетерогенностью, представленной как классической, так и антенатальной/неонатальной клиническими формами.
2. Выявленная фенотипическая гетерогенность синдрома Барттера 3 типа обосновывает необходимость молекулярно-генетического исследования пациентов, в том числе с уже установленным клиническим диагнозом.
3. Изучение фенотип-генотипических корреляций, а также взаимосвязи различных патогенных вариантов синдрома Барттера с чувствительностью к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и отдаленными исходами болезни должно быть продолжено в более крупном когортном исследовании.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Т.В.В. – сбор и обработка клинических данных, литературных источников, написание исходного варианта текста, подготовка финальной версии текста, О.И.З. – сбор и обработка клинических данных, П.В.А. – сбор и обработка

клинических данных, статистическая обработка данных, подготовка финальной версии текста, А.А.П. – проведение молекулярно-генетических исследований, А.М.М. – сбор и обработка клинических данных, подготовка финальной версии текста, О.В.К. – подготовка финальной версии текста, А.Г.Т. – сбор и обработка литературных источников, С.В.Д. – сбор и обработка клинических данных, А.Б.Р. – сбор и обработка клинических данных, А.Г.А. – сбор и обработка клинических данных, К.В.С. – проведение молекулярно-генетических исследований, А.П.Ф. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи, А.Н.Ц. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи.

Authors contribution: T.V.V. – collection and processing of clinical data, literature sources, writing the original version of the text, preparation of the final version of the text, O.I.Z. – collection and processing of clinical data, P.V.A. – collection and processing of clinical data, statistical processing of data, preparation of the final version of the manuscript, A.A.P. – conducting molecular genetic studies, A.M.M. – collection and processing of clinical data, preparation of the final version of the text, O.V.K. – preparation of the final version of the text, A.G.T. – collection and processing of literary sources, S.V.D. – collection and processing of clinical data, A.B.R. – collection and processing of clinical data, A.G.A. – collection and processing of clinical data, K.V.S. – conducting molecular genetic studies, A.P.F. – concept and design of the study, final editing of the text of the manuscript, A.N.Ts. – concept and design of the study, final editing of the text of the manuscript.

Список литературы

1. Seyberth H.W. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4(10): 560-567. doi: 10.1038/ncpneph0912.
2. Walsh P.R., Tse Y., Ashton E. et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin. Kidney J.* 2018; 11(3): 302-309. doi: 10.1093/ckj/sfx118.
3. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. М: Литтерра, 2010. 400 с.
Leumann E., Tsygin A.N., Sarkissian A.A. Paediatric nephrology: a textbook for medical practitioners. Moscow: Litterra, 2010. 400 s.
4. Seyberth H.W., Weber S., Kombhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017; 29(2): 179-186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447.
5. Besonni M.T.P., Kleta R., Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatric Nephrology.* 2020; 35(3): 1815-1824. doi: 10.1007/s00467-019-04371-y.
6. Nozu K., Yamamura T., Horinouchi T. et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatrics International.* 2020; 62(4): 428-437. doi: 10.1111/ped.14089.
7. Seys E., Andrini O., Keck M. et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(8): 2540-2552. doi: 10.1681/ASN.2016101057.
8. Estevez R., Boettger T., Stein V. et al. Barttin is a Cl-channel beta-subunit crucial for renal Cl- reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature.* 2001; 414(6863): 558-561. doi: 10.1038/35107099.
9. Nozu K., Inagaki T., Fu X.J. et al. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J. Med. Genet.* 2008; 45(3): 182-186. doi: 10.1136/jmg.2007.052944.
10. Schlingmann K.P., Konrad M., Jeck N. et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(13): 1314-9. doi: 10.1056/NEJMoa032843.
11. Rickheit G., Maier H., Strenzke N. et al. Endocochlear potential depends on Cl- channels: mechanism underlying deafness in Bartter syndrome IV. *EMBO J.* 2008; 27(21): 2907-2917. doi: 10.1038/emboj.2008.203.
12. Laghmani K., Beck B.B., Yang S.S. et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(19): 1853-1863. doi: 10.1056/NEJMoa1507629.
13. Legrand A., Treard C., Roncelin I. et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13(2): 242-250. doi: 10.2215/CJN.05670517.
14. Pressler C.A., Heinzinger 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. doi: 10.1681/ASN.2005101071.
15. 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. doi: 10.1007/s00467-008-0999-3.
16. Gollasch B., Anistan Y.M., Cnaan-Kubl S. et al. Late onset Bartter syndrome type II. *Clin. Kidney J.* 2017; 10(5): 594-599. doi: 10.1093/ckj/sfx033.
17. Sharma A., Linsbaw M.A. A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)2 vitamin D levels. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15(4): 572-576. doi: 10.1007/s10157-011-0431-3.
18. Andrini O., Keck M., L'Hoste S. et al. CLCNKB mutations causing mild Bartter syndrome profoundly alter the pH and Ca2+ dependence of ClC-Kb channels. *Pflugers Arch.* 2014; 466(9): 1713-1723. doi: 10.1007/s00424-013-1401-2.
19. Han Y., Yi Lin Y., Sun Q. et al. Mutation spectrum of Chinese patients with Bartter syndrome. *Oncotarget.* 2017; 8(60):101614-101622. doi: 10.18632/oncotarget.21355.
20. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(11): 1832-1843. doi: 10.2215/CJN.01640309.
21. Konrad M., Nijenhuis T., Ariceta G. et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021; 99(2): 324-335. doi: 10.1016/j.

kint.2020.10.035.

22. *Simon D.B., Bindra R.S., Mansfield T.A.* Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat. Genet.* 1997; 17(2): 171-178. doi: 10.1038/ng1097-171.

23. *Konrad M., Vollmer M., Lemmink H.H.* Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(8): 1449-1459.

24. *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. doi: 10.1093/ndt/gfn689.

25. *Bettinelli A., Borsa N., Bellantuono R. et al.* Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: Long-term management and outcome. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49(1): 91-98. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.10.001.

Дата получения статьи: 29.07.2021

Дата принятия к печати: 15.01.2022

Submitted: 29.07.2021

Accepted: 15.01.2022