

DOI: 10.15690/pf.v16i3.2025

А.А. Баранов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Т.В. Сергеева<sup>3</sup>, О.В. Чумакова<sup>3</sup>, С.С. Паунова<sup>3</sup>, Н.З. Зокиров<sup>4</sup>, О.В. Комарова<sup>3</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1</sup>, В.К. Таточенко<sup>3</sup>, М.Д. Бакрадзе<sup>3</sup>, Е.Н. Цыгина<sup>3</sup>, О.И. Зробок<sup>3</sup>, Т.В. Вашурина<sup>3</sup>, И.Н. Лупан<sup>5</sup>, М.Ю. Каган<sup>6</sup>, А.Н. Цыгин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

<sup>6</sup> Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

## Дистальные тубулопатии.\*

### Синдром Гительмана

#### Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-49, e-mail: tsygin@nczd.ru

Статья поступила: 04.06.2019 г., принята к печати: 29.07.2019 г.

Представлены разработанные экспертами Союза педиатров России клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом Гительмана — нарушением функции дистальных почечных канальцев с развитием гипомагниемии, гипокальциурии и вторичного альдостеронизма, который обуславливает гипокалиемию и метаболический алкалоз. Отмечены особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза, клинического течения, дифференциальной диагностики, а также лечения, основанного на принципах доказательности.

**Ключевые слова:** тубулопатии, синдром Гительмана, диагностика, лечение, клинические рекомендации, дети.

(Для цитирования): Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сергеева Т.В., Чумакова О.В., Паунова С.С., Зокиров Н.З., Комарова О.В., Маргиева Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Цыгина Е.Н., Зробок О.И., Вашурина Т.В., Лупан И.Н., Каган М.Ю., Цыгин А.Н. Дистальные тубулопатии. Синдром Гительмана. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (3): 144–148. doi: 10.15690/pf.v16i3.2025)

#### ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации разработаны на основании клинического опыта авторского коллектива в диагностике, лечении и ведении детей с тубулопатиями.

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

##### Определение

Тубулопатии — канальцевые болезни почек, характеризующиеся различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Tatyana V. Sergeeva<sup>3</sup>, Olga V. Chumakova<sup>3</sup>, Svetlana S. Paunova<sup>3</sup>, Nurali Z. Zokirov<sup>4</sup>, Olga V. Komarova<sup>3</sup>, Tea V. Margieva<sup>1</sup>, Vladimir K. Tatochenko<sup>3</sup>, Maya D. Bakradze<sup>3</sup>, Elena N. Tsygina<sup>3</sup>, Olga I. Zrobok<sup>3</sup>, Tatiana V. Vashurina<sup>3</sup>, Irina N. Lupan<sup>5</sup>, Mikhail Yu. Kagan<sup>6</sup>, Alexey N. Tsygin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> The Central Pediatric Clinical Hospital of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>6</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

## Distal Tubulopathy. Gitelman Syndrome

The clinical recommendations on management of children with Gitelman syndrome developed by the experts of the Union of pediatricians of Russia are presented in this article. Gitelman syndrome is a dysfunction of distal renal tubules with further development of hypomagnesemia, hypocalciuria and secondary aldosteronism which determine hypokalemia and metabolic alkalosis. Features of epidemiology, etiology and pathogenesis, disease progression, differential diagnostics and evidence-based treatment are presented.

**Key words:** tubulopathy, Gitelman syndrome, diagnostics, treatment, clinical recommendations, children.

(For citation): Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Sergeeva Tatyana V., Chumakova Olga V., Paunova Svetlana S., Zokirov Nurali Z., Komarova Olga V., Margieva Tea V., Tatochenko Vladimir K., Bakradze Maya D., Tsygina Elena N., Zrobok Olga I., Vashurina Tatiana V., Lupan Irina N., Kagan Mikhail Yu., Tsygin Alexey N. Distal Tubulopathy. Gitelman Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (3): 144–148. doi: 10.15690/pf.v16i3.2025)

\* Продолжение. Начало см. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (2): 85–90.

субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного (вторичные тубулопатии) характера.

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

**Синдром Гительмана** (OMIM 263800) — семейная гипокалиемическая гипомагниемия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипомагниемией, гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к развитию гипокалиемии и метаболического алкалоза [1–3].

### Этиология и патогенез

Характерен аутосомно-рецессивный тип передачи — мутация гена в локусе *SLC12A3* на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазидчувствительный  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортер (NCCT) дистальных извитых канальцев.

Дефект  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортера приводит к снижению транспорта  $\text{NaCl}$  в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией ренин-альдостероновой системы. Возникают гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

### Эпидемиология

Распространенность болезни — ~25 случаев на 1 млн человек; в европеоидной популяции распространенность гетерозигот — ~1%.

### Кодирование по МКБ-10

N25 Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев.

N25.8 Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев.

N25.9 Нарушение функции почечных канальцев уточненное.

### Пример диагноза

- Синдром Гительмана. Хроническая болезнь почек, 1-я стадия.

### Классификация

Общепринятой классификации синдрома Гительмана не существует.

### ДИАГНОСТИКА

#### Жалобы и анамнез

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

#### Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

#### Лабораторная диагностика

Рекомендуется исследование:

- кислотно-щелочного состояния (рН крови, стандартный бикарбонат —  $\text{HCO}_3^-$ , ВЕ); биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, магний, кальций, креатинин (сила рекомендации 3; уровень доказательств  $\text{C}^4$ ) [1–3].

**Комментарий.** Основные диагностические критерии синдрома Гительмана: гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемия, снижение экскреции кальция с мочой (гипокальциурия) (сила рекомендации 3; уровень доказательств  $\text{C}$ ).

#### Инструментальная диагностика

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря.

**Комментарий.** С целью дифференциальной диагностики с неонатальными вариантами синдрома Барттера.

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Барттера.

### ЛЕЧЕНИЕ

**Консервативное лечение** (сила рекомендации 4; уровень доказательств  $\text{C}$ )

При синдроме Гительмана рекомендуется пожизненное применение препаратов магния [3].

**Комментарий.** Для данной патологии лечение заключается в пожизненном применении препаратов магния.

Высокие дозы магния способствуют возникновению диареи, поэтому нормализация уровней сывороточного магния является труднодостижимой задачей. Наибольшей биодоступностью обладают препараты хлорида магния, лактат и аспартат магния. Целесообразен прием магния хлорида в начальной дозе 3 ммоль/ $\text{m}^2$  в сутки, или 4–5 мг/кг в сутки (в 3–4 приема) [3]; при присоединении инфекций, сопровождающихся рвотой и диареей, доза повышается. В случае возникновения острой тетании вводится раствор  $\text{MgCl}_2$  20% (0,1 ммоль Mg/кг), возможно введение каждые 6 ч.

Сульфат магния обладает существенно меньшей биодоступностью.

Комбинация амилорида с хлоридом калия (1–3 ммоль/кг в сутки в 3–4 приема) применяется при стойкой симптоматической гипокалиемии, не корригируемой хлоридом магния [3].

Препараты, способствующие удлинению интервала QT (макролиды, вальпроаты и др.), должны назначаться с особой осторожностью [3].

Рекомендуется диета с высоким содержанием натрия и калия [3].

#### Хирургическое лечение

Не существует.

#### РЕАБИЛИТАЦИЯ

Не существует.

### ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

#### Профилактика

Целесообразна консультация генетика. Вероятность рождения sibsa с синдромом Гительмана у родителей, уже имеющих больного ребенка, составляет 25%. Более старшим детям семьи, не имеющим признаков синдрома Гительмана, также необходимо проведение ДНК-диагностики в связи с возможностью появления клинических симптомов в более позднем периоде жизни.

Учитывая хороший прогноз, антенатальный диагноз синдрома Гительмана не рекомендуется.

<sup>1</sup> Силу рекомендаций и уровень доказательств см. в Приложении А1, табл. 1, 2.

## Ведение пациентов<sup>2</sup>

Амбулаторное наблюдение большинства бессимптомных пациентов осуществляется нефрологом 1–2 раза в год. В каждый визит пациента особое внимание уделяется жалобам, обусловленным гипокалиемией (усталость, мышечная слабость, запоры, сердечная аритмия) и гипомagneземией (тетания, судороги, парестезии, боль в суставах и мышцах), определяются сывороточные уровни калия, магния, бикарбоната.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

### Исходы и прогноз

В большинстве случаев благоприятный<sup>3</sup>.

## КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ<sup>4</sup> (табл. 1, 2)

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо объявлять.

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## ORCID

**А.А. Баранов**

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Т.В. Маргиева**

<http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**О.В. Комарова**

<http://orcid.org/0000-0001-7609-0936>

**Т.В. Вашурина**

<http://orcid.org/0000-0002-3308-3039>

**О.И. Зробок**

<http://orcid.org/0000-0001-5010-0956>

**А.Н. Цыгин**

<http://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

**Е.Н. Цыгина**

<http://orcid.org/0000-0002-0336-5449>

**Таблица 1.** Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

**Table 1.** Organizational and technical specifications of healthcare delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

**Таблица 2.** Критерии качества оказания медицинской помощи

**Table 2.** Quality Criteria of healthcare delivery

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций — низкий (консенсус экспертов — D)
1	Выполнено исследование кислотно-щелочного состояния крови	D
2	Выполнено исследование биохимического анализа крови (калий, натрий, хлориды, кальций, магний, креатинин)	D
3	Выполнено исследование биохимического анализа мочи (кальций)	D
4	Выполнено ультразвуковое исследование почек	D

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская нефрология: практическое руководство.* / Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра; 2010. — 400 с. [*Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo.* Ed by E Lojman, AN Tsygin, AA Sarkisyan. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ.)]

2. Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr.* 2012;8(1):25–30. doi: 10.1007/s12519-012-0333-9.

3. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22. doi: 10.1186/1750-1172-3-22.

<sup>2</sup> см. Приложение Б.

<sup>3</sup> см. Приложение В.

<sup>4</sup> Порядки и стандарты оказания медицинской помощи — Приложение А2.

**Приложение А1. Основные рекомендации**

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводится при изложении текста рекомендаций (уровни достоверности и сила рекомендаций сформулированы на основании проведенного анализа; табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Уровни достоверности

**Table 1.** Confidence level

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Данные получены по результатам одного РКИ
2a	Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или случай-контроль
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

**Таблица 2.** Градация качества рекомендации

**Table 2.** Grade of Recommendation

Уровень	Качество доказательности	Основание рекомендаций	Расшифровка
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких РКИ	Реальный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме	Предполагаемый эффект очень неопределенный и в большом проценте случаев может быть далек от истины

**Приложение А2.**

**Связанные документы: порядки и стандарты оказания медицинской помощи**

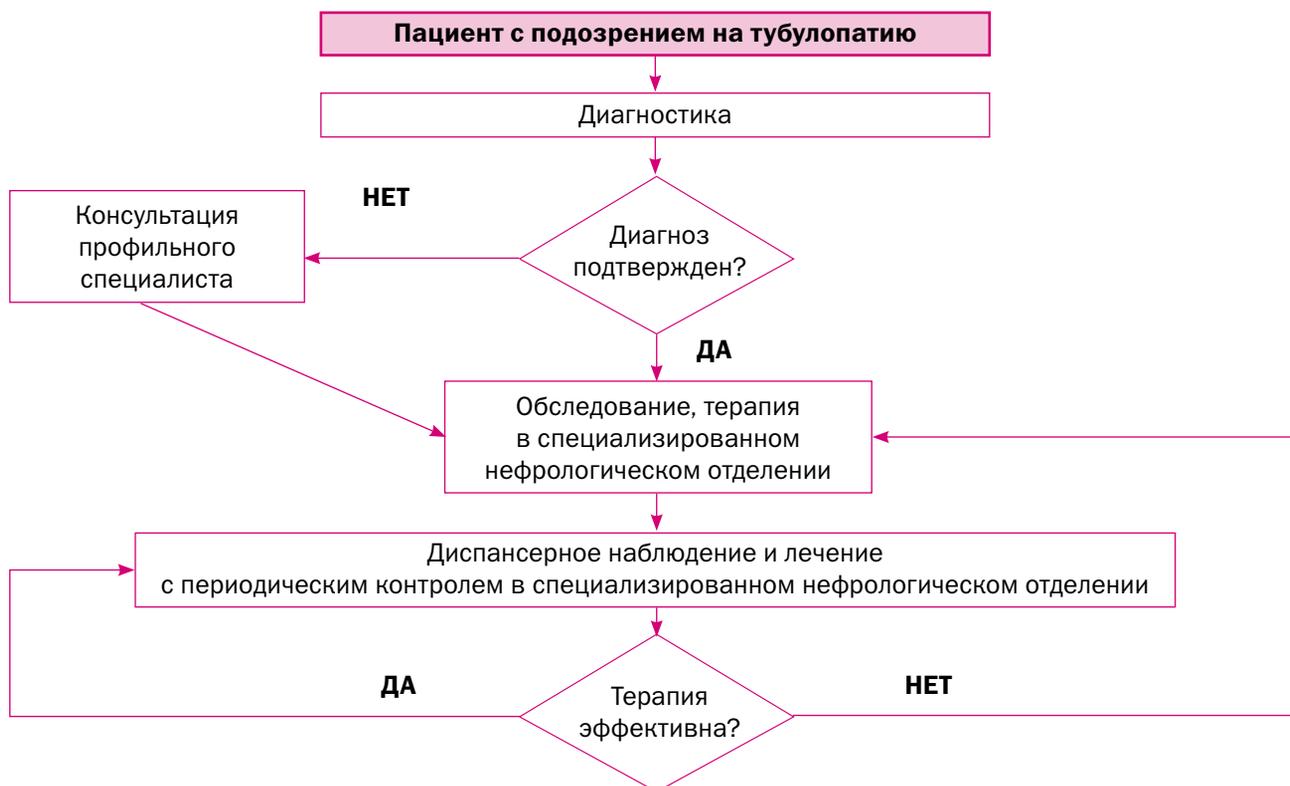
**Порядки оказания медицинской помощи**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

**Стандарты оказания медицинской помощи**

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 762н «Стандарт специализированной медицинской помощи при нарушениях, развивающихся в результате дисфункции почечных канальцев (тубулопатии)».

**Приложение Б.**  
**Алгоритмы ведения пациента**



148

**Приложение В.**  
**Информация для пациентов**

Тубулопатии — канальцевые болезни почек, характеризующиеся различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических веществ, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного характера (вторичные тубулопатии).

Частота встречаемости среди детского населения крайне редка, в связи с чем четкая топическая диагностика канальцевых нарушений представляет определенные трудности.

Несмотря на разнообразие тубулопатий, основу их диагностики составляет раннее выявление таких клини-

ческих симптомов, как артериальная гипертензия/гипотензия, полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения, с последующим исследованием и определением нарушений кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз/алкалоз), натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза.

Быстрое назначение адекватной патогенетической терапии позволяет предотвратить многие серьезные осложнения.

Диагностика и лечение пациентов с тубулопатиями проводится врачом-нефрологом.