

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-06 : 616.453-008.61-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова*

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ BARTTER И GITELMAN СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Молекулярно-генетическое исследование привело к открытию новых генов, кодирующих белки, – транспортеры, котранспортеры и обмениватели, участвующие в транспорте натрия, калия и хлора в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце. В статье представлены современные данные литературы о генетических типах тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии и алкалоза – Bartter и Gitelman синдромов у детей. Описаны клинико-генетические особенности шести типов Bartter синдрома с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования, подходы к классификации, диагностика и современные методы лечения. С момента первого описания Bartter синдрома известны 6 клинико-генетических вариантов, среди них антенатальные I, II, IVa, IVb, V типы, которые являются потенциально опасными для жизни заболеваниями. Bartter синдром III типа характеризуется манифестацией гипокалиемического алкалоза у детей в раннем и дошкольном возрасте. Лечение Bartter синдрома у детей включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для ингибирования избыточного образования почечного простагландина PgE 2. Gitelman синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования манифестирует у детей в школьном возрасте, в дальнейшем у подростков и взрослых наблюдается усиление клинических проявлений (с выраженными гипомагниемическими судорогами верхних и нижних конечностей, артериальной гипертензией), требующих коррекции. В обзоре представлены клинико-генетические особенности редкой, атипичной формы аутосомно-рецессивного Gitelman синдрома с манифестацией в школьном возрасте, которая характеризуется прогрессирующими двусторонними кальцификатами субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга, кальцификатами в базальных ганглиях и субкортикальных отделах мозжечка. В отличие от Bartter синдрома, при котором более тяжелые клинические проявления у новорожденных, грудных и детей раннего возраста, Gitelman синдром имеет тенденцию к усилению клинических проявлений у подростков и взрослых. Лечение Gitelman синдрома у детей и подростков включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение препаратов магния и дотацию соли.

Ключевые слова: наследственная тубулопатия, Bartter синдром, Gitelman синдром, гипокалиемия, гипомагниемия, метаболический алкалоз, дети

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

CLINICO-GENETIC SPECIFICATIONS OF BARTTER AND GITELMAN SYNDROME IN CHILDREN

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Molecular genetic research has led to the discovery of new genes encoding proteins – transporters, cotransporters and exchangers involved in the transport of sodium, potassium and chlorine in the thick ascending part of the Henle loop and in the distal convoluted tubule. The article presents modern literature data on the genetic types of tubulopathy with the leading syndrome of hypokalemia and alkalosis – Bartter and Gitelman syndromes in children. The clinical and genetic features of the six types of Bartter syndrome with autosomal recessive and X-linked inheritance, classification approaches, diagnosis, and modern treatment methods are described. Since the first description of Bartter syndrome, 6 clinical genetic options have been known, including antenatal I, II, IVa, IVb, V types, which are potentially life-threatening diseases. Bartter type III syndrome is characterized by the manifestation of hypokalemic alkalosis in children at an early and preschool age. Treatment of Bartter syndrome in children includes the correction of water – electrolyte disturbances, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to inhibit the excessive formation of renal prostaglandin PgE 2. Gitelman syndrome with an autosomal recessive type of inheritance manifests itself in children at school age, later on in adolescents and adults there is an increase in clinical manifestations (with severe hypomagnesemic seizures of the upper and lower extremities, arterial hypertension) requiring correction. The review presents the clinical and genetic features of the rare, atypical form of the autosomal recessive Gitelman syndrome with a manifestation in school age, which is characterized by progressive bilateral calcifications of the subcortical

*Левиашвили Ж.Г., 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

*J.G. Leviashvili, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

parts of the cerebral hemispheres, calcifications in the basal ganglia and subcortical cerebellum. Unlike Bartter syndrome, with more severe clinical manifestations in newborns, infants and young children, Gitelman syndrome tends to increase clinical manifestations in adolescents and adults. Treatment of Gitelman syndrome in children and adolescents includes the correction of water – electrolyte disturbances, the use of magnesium preparations and salt subsidy.

Keywords: hereditary tubulopathy, Bartter syndrome, Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia, metabolic alkalosis, children

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические характеристики Bartter и Gitelman синдрома у детей. *Нефрология* 2020;24(3):42-53. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinico-genetic specifications of Bartter and Gitelman syndrome in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)42-53. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53

Наследственные тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемического алкалоза: Bartter и Gitelman синдромы – редкие орфанные заболевания, обусловленные мутациями генов, кодирующих белки-транспортёры, котранспортёры и обмениватели, участвующие в реабсорбции K^+ , Na^+ , Cl^- в толстой восходящей части петли Генле (Bartter синдром) и / или в дистальном извитом канальце (Gitelman синдром) [1–4].

Bartter синдром у детей проявляется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией, гиперальдостеронизмом, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата (у некоторых гипомagnesемией) [1–7]. Распространенность Bartter синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [1–3].

Gitelman синдром характеризуется метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипомagnesемией, судорогами нижних и верхних конечностей, гипокальциурией, нормальной концентрационной способностью мочи, задержкой роста, началом клинических проявлений у детей школьного возраста [1–3]. Gitelman синдром классифицируют как типичный и редкий атипичный (с кальцификатами больших полушарий головного мозга) [1–9]. Распространенность Gitelman синдрома 1 на 40 000–50 000 [2, 3].

Y. Sardani et al. (2003) объединили случаи частичного или полного Bartter синдрома, выделили врожденный: первичный, генетически обусловленный, и вторичный в структуре других семейных заболеваний почек; приобретенный (индуцированный лекарствами, атипичная соль-теряющая нефропатия) [5].

H.W. Seyberth (2008) представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 1) [7].

H.W. Seyberth et al. (2017) [8] предложили физиологическую классификацию. Согласно физиологическому подходу, выделяют две группы: первая – нарушение в толстой восходящей части

петли Генле и вторая – нарушение в дистальном канальце. Комбинация этих групп позволяет выделить третью группу: комбинированных нарушений толстой восходящей части петли/дистального канальца.

В настоящее время M.T.P. Besouw et al. (2019) опубликована дополненная классификация синдрома Bartter, Gitelman и EAST синдрома в зависимости от генного дефекта и клинических проявлений (табл. 2) [1, 9].

В норме Na^+ и K^+ свободно фильтруются через клубочковый фильтр и затем реабсорбируются в разных отделах канальцев. Приблизительно 99% от общего количества фильтрованного Na^+ реабсорбируется: 70–80% – в проксимальных канальцах, 10–20% – в толстой восходящей части петли Генле, 5–10% – в дистальных извитых канальцах, около 2–5% – в собирательной трубке [10–13].

Транспорт ионов Na^+ в медулярной части толстого восходящего колена петли Генле происходит против электрохимического градиента посредством обменивателя – базолатеральной Na-K-АТФазы (рис. 1) [1, 10–14].

Реабсорбция из просвета канальца Na^+ ; K^+ ; $2Cl^-$ осуществляется котранспортером NKCC2 в толстом восходящем колене петли Генле. Далее в транспорте электролитов участвуют базолатеральный Na/K насос, базолатеральный Cl^- канал ($ClCKb$) и апикальный K – канал $KCNJ1/ROMK$ (АТФ-зависимый белок K-канала) (см. рис. 1) [14, 15].

Калий (K^+) из межклеточной жидкости поступает в клетку толстой восходящей части петли Генле через базальную плазматическую мембрану посредством обменивателя – базолатеральной Na-K-АТФазы, выделяется K^+ в просвет канальца через апикальную клеточную мембрану посредством апикального K – канала $KCNJ1$ (см. рис. 1) [1, 11, 13, 15, 16].

Хлор (Cl^-) транспортируется из клетки толстого восходящего колена петли Генле посредством ба-

Таблица 1 / Table 1

Наследственные тубулопатии с гипокалиемией [7]
Hereditary tubulopathies with hypokalemia [7]

Заболевание	Ген влияния	Продукт гена	Клиническое название	Функциональные нарушения
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальный Барттер синдром Гиперпростагландин-Е синдром Antenatal Bartter syndrome Hyperprostaglandin -E syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	CLCKB	CLC-Kb	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	BSND	CLC-Ka CLC-Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka / CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – Е синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IVb Bartter syndrome type IVb	CLCNKA CLCNKB	CLC-Ka CLC-Kb	Барттер синдром (гиперпростагландин – Е синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Гительман Gitelman's syndrome	SLC12A3	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная способность в норме или слегка снижена, осмоляльность снижена

Таблица 2 / Table 2

Классификация синдрома Bartter, Gitelman и EAST в зависимости от генного дефекта и клинических проявлений [1,9]
Bartter, Gitelman, and EAST syndrome classification according to gene defect and clinical manifestation [1,9]

Заболевание/ОМIM	Тип наследования	Ген	Белок	Манифестация	Клинические проявления
Bartter синдром тип I 601678	AR	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальная	Гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, нефрокальциноз
Bartter синдром тип II 241200	AR	KCNJ1	KCNJ1	Аntenатальная	Послеродовая преходящая гиперкалиемия, нефрокальциноз, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип III 607364	AR	CLCNKB	CLC-Kb	Вариабельная	Гипокалиемический, алкалоз гипохлоремический метаболический, вариабельные проявления
Bartter синдром тип IV 602522	AR	BSND	Barttin	Аntenатальная	Нейросенсорная глухота, тяжелый полигидрамнион, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип IVb 613090	AR	CLCNKA и CLCNKB*	CIC-Ka и CIC-Kb	Аntenатальная	Нейросенсорная глухота, тяжелый полигидрамнион, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Bartter синдром тип V 300971	XLR	MAGED2	MAGED2	Аntenатальная	Преходящий синдром Bartter, нефрокальциноз, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
Gitelman синдром 263800	AR	SLC12A3	NCCT	Детство	Гипомагниемия, гипокальциурия, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз
EAST синдром 612780	AR	KCNJ10	Kir4.1	Младенчество	Эпилепсия, атаксия, глухота нейросенсорная, гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз

Примечание. * Одновременные мутации; AR – аутосомно-рецессивный; XLR – X-сцепленный рецессивный; NKCC2 – котранспортер Na-K-2Cl; CLCNKA – почечный хлоридный канал A; CLCNKB – почечный хлоридный канал B; MAGED2 – ассоциированный с меланомой антиген D2; NCCT – Na-Cl котранспортер.

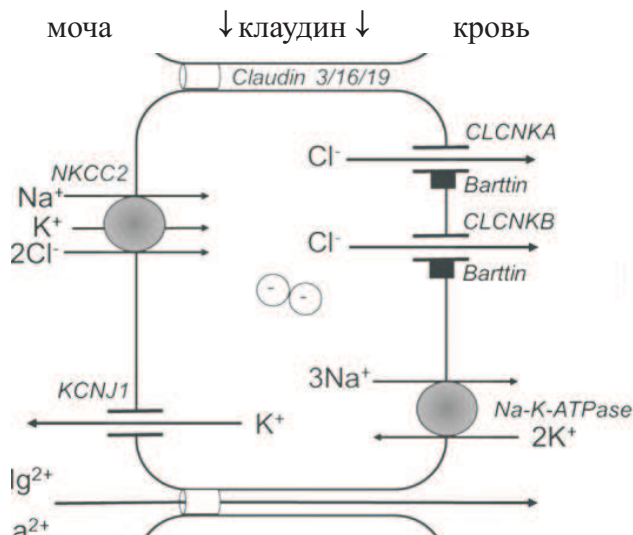


Рис. 1. Транспорт электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле [по Besouw M.T.P. et al. (2019)] [1]. NKCC2 транспортер реабсорбирует Na^+ K^+ 2Cl^- из просвета в клетку, блокируется петлевыми диуретиками, наследственная дисфункция вызывает синдром Bartter I типа. Cl^- покидает клетку через базолатеральные транспортеры CLCNKB и CLCNKA, оба канала регулируются субъединицей Barttin. Мутации в CLCNKB вызывают синдром Bartter III типа, а мутации в Barttin вызывают синдром Bartter IVa типа; комбинация дисфункции каналов CLCNKA и CLCNKB вызывает синдром Bartter IVb типа. Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ . K^+ покидает клетку через люминальный канал KCNJ1, мутации, в которых вызывают синдром Bartter II типа. Концентрация K^+ – основная движущая сила параклеточного поглощения Ca^{2+} Mg^{2+} . Гиперкальциурия с нефрокальцинозом и гипермагнирией наблюдается при синдромах Bartter I типа (NKCC2), II типа (KCNJ1) и V типа (MAGE-D2), вариативная при Bartter синдромах III типа (CLCNKB), IVa типа (Barttin) и IVb типа (комбинированный CLCNKA и CLCNKB).

Figure 1. Transport of electrolytes in the thick part of the ascending knee of the Henle loop [Besouw M.T.P., et al. (2019)] [1]. NKCC2 transporter reabsorbs Na^+ K^+ 2Cl^- from the lumen to the cell, blocked by loop diuretics, hereditary dysfunction causes type I Bartter syndrome. Cl^- leaves the cell via the basolateral transporters CLCNKB and CLCNKA, both channels are regulated by the Barttin subunit. Mutations in CLCNKB cause type Bartter III syndrome, and mutations in Barttin cause type Bartter IVa syndrome; combined channel dysfunction of CLCNKA and CLCNKB causes Bartter IVb type syndrome. Na^+ leaves the cell through basolateral Na-K-ATPase, which actively exchanges 3Na^+ for 2K^+ . K^+ leaves the cell through the luminal channel KCNJ1, mutations in which type II Bartter syndrome is caused. K^+ concentration is the main driving force of paracellular absorption of Ca^{2+} Mg^{2+} . Hypercalciuria with nephrocalcinosis and hypermagnuria is observed in type Bartter type I (NKCC2), type II (KCNJ1) and type V (MAGE-D2) syndromes, variable in type Bartter syndromes III (CLCNKB), type IVa (Barttin) and type IVb (combined CLCNKA and CLCNKB).

золатеральных Cl^- каналов – CLCNKB и CLCNKA (см. рис. 1) [1]. Хлоридные каналы гомологичными кодируются двумя генами на хромосоме 1 (с цитогенетической локализацией 1p32.3, 1p36.13), регулируются субъединицей Barttin [1, 15, 17].

Положительный электрический заряд канальцевого просвета обеспечивает пассивную трансклеточную реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} (см. рис. 1) [1,

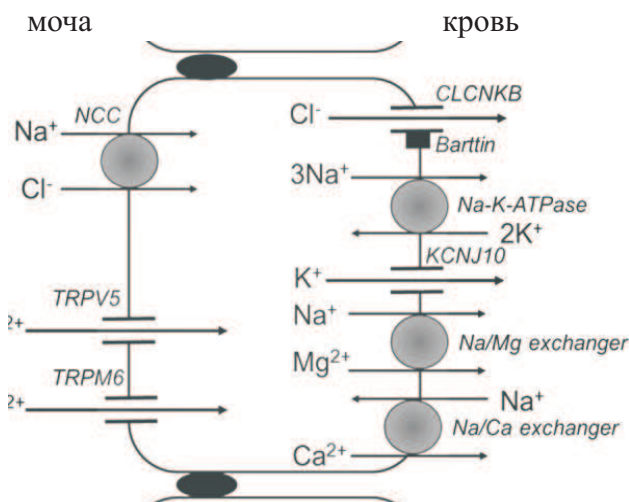


Рис. 2. Транспорт электролитов в дистальном извитом канальце [по Besouw M.T.P. et al. 2019] [1]. NCC транспортер реабсорбирует Na^+ и Cl^- в клетку (блокируется тиазидными диуретиками). Мутации в гене, кодирующем NCC, ответственны за развитие Gitelman синдрома. Cl^- покидает клетку через базолатеральный CLCNKB канал, которому для функционирования необходима субъединица Barttin. Оба белка экспрессируются как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце, и снижение их функции вызывает развитие Bartter синдром (III и IVa типов). Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ . K^+ рециркулируется и откачивается из клетки через базолатеральный калиевый канал KCNJ10, мутации в котором способствуют развитию EAST синдрома. В дистальном извитом канальце Ca^{2+} Mg^{2+} транспортируются в клетку через TRPV5 и TRPM6 каналы соответственно.

Figure 2. Transport of electrolytes in the distal convoluted tubule (Besouw M.T.P., et al. 2019) [1]. The NCC transporter reabsorbs Na^+ and Cl^- into the cell (blocked by thiazide diuretics). Mutations in the gene encoding NCC are responsible for the development of Gitelman syndrome. Cl^- leaves the cell through the basolateral CLCNKB channel, which requires the Barttin subunit to function. Both proteins are expressed both in the thick part of the ascending knee of the Henle loop and in the distal convoluted tubule, and a decrease in their function causes the development of Bartter syndrome (types III and IVa). Na^+ leaves the cell through basolateral Na-K-ATPase, which actively exchanges 3Na^+ for 2K^+ . K^+ is recycled and pumped out of the cell through the basolateral potassium channel KCNJ10, mutations in which contribute to the development of EAST syndrome. In the distal convoluted tubule, Ca^{2+} Mg^{2+} are transported into the cell via the TRPV5 and TRPM6 channels, respectively.

17]. Трансклеточная реабсорбция Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит в сегмент нефрона по парацеллюлярному потоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом (см. рис. 1) [1, 17–19].

В дистальном извитом канальце люминальный котранспортер хлорида натрия NCC реабсорбирует Na^+ и Cl^- из просвета канальца в клетку (блокируется тиазидными диуретиками).

Cl^- покидает клетку через базолатеральный CLCNKB канал, которому для функционирования необходима субъединица Barttin. Белок CLCNKB

и субъединица Barttin экспрессируются как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце (рис. 2).

Na^+ покидает клетку через базолатеральную Na-K-АТФазу, которая активно обменивает 3Na^+ на 2K^+ (см. рис. 2).

K^+ из клетки дистального извитого канальца выходит через базолатеральный калиевый канал KCNJ10 (см. рис. 2).

В дистальном извитом канальце транспорт Ca^{2+} и Mg^{2+} в клетку осуществляется через TRPV5 и TRPM6 каналы соответственно (см. рис. 2).

Bartter синдром у детей

При Bartter синдроме установлен первичный генетический дефект систем транспорта Na^+ , K^+ , Cl^- в толстой части восходящего колена петли Генле [1–13, 16, 20].

Клинические проявления: Bartter синдром впервые описан в 1962 году Frederic Bartter, у пациентов отмечались полиурия (в зависимости от подтипа, наблюдались многоводие и преждевременные роды), гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, нормальное давление при повышенных уровнях ренина и альдостерона [1–5]. Клинические проявления нарушений транспорта электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле: «петлевой» фенотип – сопровождается высоким уровнем ренина и альдостерона, вызывающих гипокалиемический, гипохлоремический метаболический алкалоз, потеря положительного трансэпителиального градиента напряжения в просвете канальца приводит к нарушению поглощения парацеллюлярных катионов, что проявляется гиперкальциурией. Учитывая генерацию интерстициального градиента концентрации в толстой части восходящего колена петли Генле, у пациентов отмечается снижение концентрационной функции мочи – изостенурия, гипостенурия [1, 21, 22].

Нарушение реабсорбции хлорида натрия в медуллярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности Bartter синдрома [1–3, 5, 8, 16, 20].

Выделяют шесть типов Bartter синдрома (I, II, III, IV, IVB и V), соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; KCNJ1/ROMK; CLC-Kb; субъединица Barttin, CLC-Kb и CLC-Ka; MAGED2 [1, 9].

Bartter синдром I и II типов являются антенатальными формами. Антенатальный синдром Bartter I типа (Antenatal Bartter syndrome type I) обусловлен мутацией в гене SLC12A1, картированном на хромосоме 15q15-q21, кодирует лю-

минальный котранспортер $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ NKCC2, (SLC12A1; OMIM 601678) [1, 2, 9].

Антенатальный Bartter II типа обусловлен мутацией в гене KCNJ1, картированном на хромосоме 11q24, кодирует АТФ-зависимый белок в АТФ-чувствительных калиевых каналах (KCNJ1/ROMK; OMIM 241200) [1, 2, 9].

При I и II типах Bartter синдрома у матерей отмечены многоводие, преждевременные роды, у новорожденных – недоношенность, гиперкальциурия и нефрокальциноз [1, 17, 23–25]. По данным литературы у пациентов с Bartter синдромом II типа самый высокий уровень калия в плазме среди всех форм Bartter синдрома. У детей с Bartter синдромом II типа определяется преходящая гиперкалиемия в неонатальном периоде. После неонатального периода активируются другие калиевые каналы, особенно так называемые BK-каналы (активируемый кальцием калиевый канал), компенсирующие в последующем потерю функции KCNJ1 [1].

Синтез почечного простагландина E2 (PGE2) значительно повышен при I, II типах Bartter синдрома с проявлением во внутриутробном периоде или у новорожденных с тяжелым течением заболевания [1–3, 20, 23, 24]. Простагландины являются мощными ингибиторами реабсорбции натрия и ингибируют проницаемость воды в собирательном канале, уменьшая экспрессию аквапорина-2 и рецептора V2, способствуя полиурии [21].

Считается, что повышенная продукция простагландинов у пациентов с Bartter синдромом объясняет желудочно-кишечные симптомы, задержку роста и остеопению [1–3, 20, 23, 24].

Bartter синдром III типа, «классический Bartter синдром» (OMIM 607364) обусловлен мутациями в гене CLCNKB, картированном на хромосоме 1p36, кодирующем базолатеральный хлоридный канал CLC-Kb, который представлен как в толстой части восходящего колена петли Генле, так и дистальном извитом канальце [1, 9, 24]. Дебют заболевания наблюдается чаще в постнатальном периоде. Дети обычно рождаются в срок, в детстве клиника с типичными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипохлоремический метаболический алкалоз). Более тяжелые фенотипы могут включать антенатальные проявления, многоводие, гиперкальциурию и нефрокальциноз, гипомagneмию [1, 9, 16, 20, 24, 26].

Bartter синдром IVa типа (OMIM 602522) вызван мутацией в гене BSND, картированном на хромосоме 1p31, кодирующим белок Barttin – субъединицу базолатеральных хлоридных каналов CLCNKA и CLCNKB [1, 2, 9].

Bartter синдром IVb типа (OMIM 613090) обусловлен одновременными мутациями в генах, картированных на хромосоме 1p36, 1p36.13 и кодирующих CLCNKA, CLCNKB, с фенотипом, сходным с Bartter синдромом IVa типа [1, 2, 9].

При Bartter синдроме IVa, IVb типов отмечают полигидрамнию, преждевременные роды, что позволяет отнести их к «антенатальным Bartter синдромам». У пациентов выявляются гиперкальциурия и нефрокальциноз, гипомагниемия. Подтипы Bartter синдрома IVa, IVb сопровождаются нейросенсорной глухотой, поскольку оба хлоридных канала и их субъединица Barttin экспрессируются во внутреннем ухе (выход Cl обеспечивает деполяризацию волосковых клеток). Глухота возникает только в том случае, если нарушена функция обоих типов хлоридных каналов, по причине выраженного нарушения транспорта хлора [1, 20, 27, 28].

Надо отметить, что при Bartter синдроме III типа транспорт хлоридов через CLCNKA канал не нарушен [1, 26–28]. Все ранее описанные подтипы Bartter синдрома наследуются по аутосомно-рецессивному типу [1, 2, 23, 24].

Недавно описана временная, тяжелая антенатальная форма X-сцепленного Bartter синдрома, обусловленная мутациями в гене, кодирующем MAGE-D2 (антиген D2, ассоциированный с белковой меланомой), картированной на хромосоме Xp11. В базе данных OMIM Bartter синдром V типа закреплен под номером 300971 [1, 9].

MAGE-D2 экспрессируется в толстую часть восходящего колена петли Генле и дистальных сегментах нефрона как в развивающихся, так и во взрослых почках. Ген MAGE-D2 увеличивает экспрессию NKCC2 в толстой части восходящего колена петли Генле и NCC в дистальном извитом канальце. В отсутствие MAGE-D2 оба транспортера связаны в эндоплазматической сети, что приводит к снижению экспрессии NKCC2 и NCC на мембране клеток и развитию временного фенотипа [1, 9]. Функция MAGE-D2 меняется при снижении оксигенации тканей, вследствие снижения кровоснабжения почек, которая происходит физиологически после рождения [1, 9, 29–31]. Заболевание проявляется в антенатальном периоде. Беременность сопровождается тяжелым многоводием, преждевременными родами. У новорожденных диагностируют гиперкальциурию, гипермагниурию, нефрокальциноз. Впоследствии гиперкальциурия, гипермагниурия могут проходить или нормализоваться, хотя нефрокальциноз может сохраняться.

Bartter синдрома V типа (OMIM 300971) наследуется X-сцепленно рецессивно, болеют преимущественно мальчики (редко девочки). В отличие от других форм течение Bartter синдрома V типа преходящее, симптомы исчезают после первых недель жизни. Эта форма считается подтипом Bartter синдрома V типа [1, 30, 31].

Следует отметить, что до открытия мутаций гена MAGED2 аутосомно-доминантная или семейная гипокальциемия с гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом называлась Bartter синдромом V типа, в настоящее время ее характеризуют Bartter-подобной формой семейной гипокальциемии [1, 30, 31].

Заболевание связано с активирующей мутацией в гене, кодирующем базолатеральный кальций-чувствительный рецептор (CaSR). После активации рецептора CaSR снижает активность KCNJ1 канала, NKCC2 котранспортера и Na-K-АТФазы, вызывая фенотип, имитирующий Bartter синдром [1, 9].

Аутосомно-доминантная гипокальциемия проявляется чаще в подростковом или взрослом возрасте. В отличие от пациентов с Bartter синдромом у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией обычно наблюдаются симптоматическая гипокальциемия и гиперкальциурия, обуславливающие нефрокальциноз. Активация CaSR снижает активность базолатерального калиевого канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию калия над базолатеральной мембраной для поддержания активности Na-K-АТФазы. Эффект активации CaSR в дистальном извитом канальце объясняет гипомагниемия, которая часто наблюдается у пациентов с семейной гипокальциемией [1, 9]. Нefрокальциноз наблюдается при аутосомно-доминантной гипокальциемии с гиперкальциурией, является ключевым симптомом [1].

Наряду с различиями в сроках постановки диагноза и степени тяжести тубулопатии, ее формы различаются по частоте и степени выраженности гиперкальциурии. У пациентов с Bartter синдромом I или II типов гиперкальциурия постоянна, но может быть умеренной или отсутствовать у пациентов с Bartter синдромом III или IVa, IVb типов и у пациентов с Gitelman синдромом [1, 9, 20, 23, 24].

Gitelman синдром у детей

Gitelman синдром вызван гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией гена SLC12A3 на хромосоме 16q13 [1, 24, 33]. При Gitelman синдроме установлен первичный дефект в одном из транспортных механизмов, участвующих в реаб-

сорбции Na^+ и Cl^- в дистальном извитом канальце, которые транспортируются в клетку люминальным котранспортером хлорида натрия (NCC). Активность транспортера в дистальном извитом канальце зависит от активности базолатерального калиевого канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию калия через базолатеральную мембрану [1, 16, 19, 24, 32]. В дистальном извитом канальце Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируются через транс-клеточный путь (см. рис. 2). Ca^{2+} поступает в клетку через люминальный TRPV5 канал. Он покидает клетку через базолатеральный Na/Ca-обменник, который удаляет Ca из клетки в обмен на Na^+ . Через катионный канал TRPM6 транспорт Mg^{2+} осуществляется посредством базолатерального Na/Mg-обменника (см. рис. 2) [1, 16, 19, 24, 32].

Клинические проявления: Gitelman синдром впервые описан в 1966 году H.J. Gitelman [1, 33]. Gitelman синдром (OMIM 263800) обусловлен мутацией в гене SLC12A3, кодирующий NCC транспортер, который экспрессируется только в дистальном извитом канальце. Gitelman синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется чаще в школьном возрасте в виде гипомagneмических судорог, характеризуется гипомagneмией, гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, гипокальциурией, отсутствием нефрокальциноза [23, 24, 34–40]. Gitelman синдром часто может протекать бессимптомно, проявляется мышечной слабостью, усталостью, потребностью в дотации соли, жаждой, никтурией, запорами, судорогами, спазмами в области запястья или приступами судорог, вызванных гипомagneмией [41]. Артериальное давление обычно низкое, особенно у пациентов с тяжелой гипокалиемией и гипомagneмией [41]. Gitelman синдром, характеризуется сочетанием гипермагниурии с гипокальциурией. Гипермагниурия обусловлена снижением экспрессии люминального магниевого канала TRPM6 в клетках дистального извитого канальца. Подавление транспортера люминального магниевого канала TRPM6 связано с мутацией в NCC. Гипокальциурия является следствием повышенной пассивной реабсорбции кальция в толстой части восходящего колена петли Генле [19, 32, 33].

Осложнениями Gitelman синдрома являются хондрокальциноз и склерохориоидальные кальцификации за счет повышения растворимости ионами Mg^{2+} кристаллов пирофосфата кальция, повышенная реабсорбция кальция в почках способствует отложению кальция. Гипомagneмия способствует образованию кристаллов пирофос-

фата кальция в суставах и склерах [1, 20, 24, 41]. У пациентов с Gitelman синдромом отмечается повышенная минеральная плотность кости. Наблюдаются задержка роста, пубертатного развития. Гипокалиемический рабдомиолиз диагностирован у нескольких пациентов с Gitelman синдромом [20, 24, 41].

Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation and electrolyte imbalance (EAST или SeSAME) синдром (OMIM 612780) обусловлен гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене KCNJ10, картированном на хромосоме 1q23, приводящей к потере функции базолатерального калиевого канала KCNJ10 [9, 42, 43]. Клинически Gitelman-подобная тубулопатия проявляется судорогами, нейросенсорной глухотой, атаксией, умственной отсталостью и дисбалансом электролитов, полидипсией, полиурией. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно, у пациентов отмечается задержка психомоторного развития – умственная отсталость, алалия, гипотония, тремор, мозжечковая атрофия, гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциурия, повышение ренина, альдостерона в крови, метаболический алкалоз [1, 9].

Представляет сложность диагностика атипичного Gitelman синдрома. Нами описана редкая форма тубулопатии – атипичный Gitelman синдром с церебральными кальцификатами [45]. В зарубежной литературе нам встретились единичные работы, о кальцификации базальных ганглиев у пациентов с Gitelman синдромом [40, 44–46]. A. Beltagi et al. (2015) в своем наблюдении трактовали церебральные кальцификаты при Gitelman синдроме как следствие энцефалопатии при митохондриальной цитопатии [40].

Под нашим наблюдением находятся 4 пациента с Gitelman синдромом, из них у мальчика 17 лет выявлена атипичная форма. Пациент с редкой атипичной формой Gitelman синдрома в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке. Заболевание проявлялось гипомagneмией, гипермагниурией, гипомagneмическими судорогами, преимущественно нижних конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом и снижением интеллекта, нарушением координации с сохранной функцией почек. Дифференциальная диагностика проводилась с болезнью Фара, Gitelman синдромом (OMIM 263800), Bartter синдромом III типа (OMIM 607364), почечной гипомagneмией с гипокальциурией (OMIM № 154020 мутация в

гене FXYD2), почечной гипомагниемией 4 с нормокальциурией (ОМIM №611718, мутация в гене EGF, 131530), почечной гипомагниемией 6 (ОМIM №613882, мутация в гене CNNM2, 607803). Однако при генетическом тестировании характерных для почечной гипомагниемии мутаций генов не установлено [45].

Проведенное в 17 лет у пациента молекулярно-генетическое исследование обнаружило гомозиготную мутацию p.Arg919Cys в гене SLC12A3, кодирующем белок NCCT (тиазидчувствительный Na/Cl котранспортер), характерную для Gitelman синдрома, что позволило верифицировать диагноз [45]. Церебральные кальцификаты обуславливают тяжесть клинических проявлений и определяют прогноз атипичного Gitelman синдрома [40–46]. Как известно, базальные ганглии участвуют в регуляции целенаправленных движений, координации тонуса мышц и произвольных движений. Мозжечковые нарушения равновесия у пациента с двусторонними церебральными кальцификатами выражались в головокружении, расстройстве походки (характерно пошатывание больного), потере плавности движений рук и ног, интенционном треморе, замедлении произвольных движений и речи.

Гипомагниемия индуцирует снижение секреции паратгормона и гипокальциемию. Мышечные подергивания, тремор и мышечная слабость обусловлены непосредственным влиянием магния на нервно-мышечную передачу и сокращение мышц, а также гипокальциемическим эффектом гипомагниемии [45]. У пациента снижены кальций/креатининовый индекс ($U\text{Ca}/Cr$), показатели Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} в крови, что соответствует данным литературы [38–40]. Кислотно-основное состояние крови у пациента со сдвигом в сторону метаболического алкалоза с повышением HCO_3^- . Избыток оснований в крови является характерным для Gitelman синдрома. Исследование уровня ренина и альдостерона в крови показало нормальные значения, что отмечено другими авторами [45].

Реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах при Gitelman синдроме обуславливает нормальную концентрационную функцию почек [33, 47]. В отличие от Bartter синдрома при Gitelman синдроме уровень простагландина E2 в крови и его экскреция в норме.

Гипокалиемический алкалоз при Bartter и Gitelman синдроме обусловлен снижением реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце соответственно, что приводит к увеличению скорости

канальцевого кровотока и увеличению доставки Na^+ к более дистальному отделу нефрона. В сочетании с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) стимулируется реабсорбция Na^+ в чувствительной к альдостерону части нефрона с одновременным увеличением экскреции K^+ и H^+ [1, 20, 21].

Несмотря на вторичный гиперальдостеронизм (в результате сокращения объема выделяемого ренина), у пациентов с Bartter и Gitelman синдромом отмечается нормо- или гипотензия. Артериальная гипертензия в детстве встречается редко, однако у некоторых взрослых пациентов с Gitelman синдромом в дальнейшем отмечено развитие артериальной гипертензии [36]. По данным литературы, артериальная гипертензия вызвана хроническим вторичным гиперальдостеронизмом [48–50]. В ряде работ указано, что у пациентов с необъяснимой гипокалиемией и гипертонией определялись мутации в генах, вызывающих Bartter и Gitelman синдром [50].

При Bartter и Gitelman синдроме обнаружены повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ 2), что приводит к увеличению конверсии ангиотензиногена в вазодилаторный пептид ангиотензин 1–7 [48]. АПФ играет существенную роль в гомеостазе артериального давления, индукции электрических нарушений, ангиотензин 1–7 обладает антиаритмическими свойствами. Это противодействует эффекту АПФ, который превращает ангиотензиноген в вазоконстриктивный пептид ангиотензин II. Повышение АПФ 2 и ангиотензина 1–7 у пациентов с Bartter и Gitelman синдромом со временем способствует развитию гипертонии, так как система АПФ 2 и ангиотензин 1–7 регулируют тонус сосудов, кардиоваскулярную биологию [1, 2, 8, 20, 48].

Опорными пунктами для диагностики Bartter синдрома у детей являются:

полиурия, полидипсия; периодически возникающие рвоты, анорексия, диарея, ведущие к дегидратации; гипокалиемические парезы, гипокальциемические судороги; снижение в крови концентрации K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} ; сдвиг КОС в сторону метаболического алкалоза; увеличение ренина, альдостерона, простагландина E2 в крови; повышение экскреции кальция, калия (более 20 ммоль/сут), натрия, хлора, простагландина E2 с мочой; нормальное или несколько сниженное АД; снижение концентрационной способности почек; функция почек по СКФ сохранная.

Рекомендованы: осмотр окулиста, сурдолога, невропатолога. Показано проведение

молекулярно-генетического исследования с целью установления генетического типа Bartter синдрома у детей.

Пренатальная диагностика включает УЗИ – многоводие, определение альфа-фетопротеина, анализ околоплодной жидкости, концентрации хлорида амниотической жидкости (концентрация хлорида амниотической жидкости в норме составляет 109 мг-экв/л при сроке беременности от 25 нед и 107 мг-экв/л при сроке 37 нед) [1, 2, 20, 24].

Экспертный консенсус KDIGO (2017) [41] сформулировал заявление, направленное на создание первоначальной основы для проведения клинического аудита и улучшения контроля качества медицинской помощи пациентам с Gitelman синдромом, предложил рекомендации по диагностике и лечению [41].

Опорными пунктами для диагностики Gitelman синдрома являются [41]:

гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л), потеря калия (F/Cr индекс $> 2,0$ ммоль /ммоль [> 18 ммоль/г]); метаболический алкалоз; высокие уровни ренина в плазме; гипомagneмизм ($<0,7$ ммоль/л [$<1,70$ мг/дл]); фракционная экскреция магния ФЭМg $> 4\%$, гипокальциурия – соотношение Ca/Cr $<0,2$ ммоль/ммоль [$<0,07$ мг/мг]; фракционная экскреция хлорида $> 0,5\%$; низкое или нормальное низкое АД; по УЗИ почек отсутствие нефрокальциноза, нефролитиаза, кист почек.

Показано молекулярно-генетическое тестирование для подтверждения Gitelman синдрома с выявлением двуаллельных инактивирующих мутаций в гене SLC12A3 [41].

Примечание: для диагностики почечных потерь Mg^{2+} определяют суточную и фракционную экскрецию (ФЭМg). Расчет ФЭМg производится по формуле:

$$\text{ФЭМg} = ([MgUr] \times [CrPl] / 0,7 [MgPl] \times [CrUr]) \times 100\%,$$

где MgUr – Mg мочи; CrPl – креатинин плазмы; MgPl – Mg плазмы; CrUr – креатинин мочи. ФЭМg более 4% указывает на почечные потери, ФЭМg менее 2% указывает на экстраренальные потери Mg^{2+} [45].

Терапия Bartter синдрома

Терапия Bartter синдрома предусматривает адекватное потребление жидкости, коррекцию натрия и калия, воды и электролитов, применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Лечение Bartter синдрома направлено на устранение дефицита объема жидкости и электролитных нарушений. Медикаментозная терапия

при дегидратации включает внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия. Предпочтительной начальной терапией у пациентов с синдромом Bartter является сочетание НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов) и калий сберегающих мочегонных, таких как спиронолактон или амилорид (в дозе до 300 мг/сут и 40 мг/день соответственно).

Индометацин – через рот в дозе 3–6 мг/кг/сут; в более низких дозах 1,5–3 мг/кг/сут и спиронолактон 5 мг/кг/сут, в дозе 1,5–2,7 мг/кг/сут. Осложнениями, возникающими при длительной терапии индометацином, являются гастрит, язвы желудка [1, 20, 24]. На фоне длительного применения отмечены нормализация уровня K, Na в крови, улучшение роста, уменьшение ренина и альдостерона, уменьшение гиперкальциурии у пациентов с Bartter синдромом [1, 24]. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 – refecoxib в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут [20, 24]. Применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба показало снижение полиурии, гиперпростагландинемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза [20, 24].

Лечение детей с Bartter синдромом калий сберегающими диуретиками (верошпирон, спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) дает положительный эффект [20, 24]. Препараты калия: панангин, аспаркам, 7,5 % раствор хлорида калия показаны детям с Bartter синдромом.

Авторы рекомендуют назначение ингибиторов ангиотензина – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), что снижает производство ангиотензина II и альдостерона [2, 20, 24]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Bartter или Gitelman синдромом, что требует использования первоначально низких доз [2, 20, 24].

Существует мнение, что беременным при выраженном многоводии с 31-й недели показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для подавления производства простагландина E и снижения скорости производства амниотической жидкости [20]. Однако назначение НПВП женщинам на 32-й неделе беременности или позже может привести к преждевременному закрытию артериального протока [1]. Лечение женщин с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требует периодического дренажа околоплодных вод или, если используются НПВС, повторные ультразвуковые

исследование для оценки развития трехстворчатого клапана [1, 20, 24].

Терапия Gitelman синдрома

Детям показана диета с высоким содержанием соли с коррекцией калия и магния [1, 2, 22, 32]. В отличие от Bartter синдрома, при Gitelman синдроме экскреции PGE₂ в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [20, 24]. При гипомagneмией назначают препараты магния. Начальная доза составляет 300 мг/сут (12,24 ммоль) элементарного магния (5 мг/кг у детей, т.е. 0,2 ммоль/кг) в таблетках 2–4 раза в день во время еды. Устранение гипомagneмией способствует нормализации уровня калия у пациентов с Gitelman синдромом. Коррекцию гипокалиемии у детей следует проводить при уровне калия 3,0 ммоль/л и магния 0,6–0,7 ммоль/л (1,46 мг/дл). Доза для препаратов калия ≥ 40 ммоль KCl (1–2 ммоль/кг у детей). При лечении Gitelman синдрома показана дотация магния на протяжении всей жизни пациента. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить дефицит калия и хлора.

Новое в терапии

В настоящее время появились публикации экспериментальных исследований на животных с использованием генной терапии, успешное нацеливание гена NKCC2 с аденовирусным вектором на толстую восходящую часть петли Генле in vivo [1, 2, 51, 52]. Чтобы предотвратить поглощение аденовируса печенью, вектор был непосредственно введен в почечную артерию. Конкретные промоторы разработаны для нацеливания векторов на выбранный им сегмент нефрона. После трансфекции (процесса введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом) экзогенный и эндогенный NKCC2 действительно коэкспрессировался (процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в РНК или белок) в толстую восходящую часть петли Генле [1–3, 20, 24]. Использование молекулярных шаперонов (шаперон – молекулы живой клетки, восстанавливающие первоначальную конформацию белков, поддерживающие их в таком состоянии, как будто они только что синтезированы на рибосомах, таких как 4-фенилбутират) может улучшить доставку и вставку функционирующих протеинов в клеточную стенку и частично восстановить реабсорбцию хлорида натрия [51, 52].

Прогноз Bartter синдрома у детей серьезный. При отсутствии адекватной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Возможно прогрессирование Bartter синдрома в хроническую

болезнь почек в детском возрасте. В работе A.J. Howie (2020) отмечено развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза у пациентов с Bartter синдромом I типа вследствие мутации гена SLC12A1, что в последующем приводит к исходу в ХБП [53, 54]. Электролитные нарушения наиболее выражены при мутациях CLCNKB [55]. Снижение СКФ и нарастающая протеинурия подчеркивают необходимость мониторинга функции почек.

Трансплантация почек выполнена в некоторых клинических случаях у пациентов с Bartter синдромом с исходом в терминальную почечную недостаточность или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [20, 56]. Пациенты с Bartter синдромом, достигшие 18 лет, должны преимущественно наблюдаться во взрослой нефрологической службе [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания Bartter синдрома известно 6 клинико-генетических вариантов. Молекулярно-генетическое типирование привело к открытию новых генов, участвующих в регуляции систем транспорта натрия, калия и хлора. Bartter синдром (антенатальные типы) является потенциально опасным для жизни заболеванием. Известные генетические причины антенатального Bartter синдрома напрямую влияют на механизмы, обеспечивающие реабсорбцию $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ в толстой восходящей части петли Генле. Bartter синдром III, V типов характеризуется умеренными проявлениями и школьным возрастом ребенка к моменту манифестации. Лечение включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение нестероидных противовоспалительных препаратов с целью ингибирования избыточного образования почечного простагландина PgE₂. В отличие от Bartter синдрома с более тяжелыми клиническими проявлениями у новорожденных, грудных и детей раннего возраста Gitelman синдром имеет тенденцию к усилению клинических проявлений у подростков и взрослых. Лечение Gitelman синдрома у детей и подростков включает коррекцию водно-электролитных нарушений, применение препаратов магния и дотацию соли. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выявить редкие, атипичные формы Gitelman синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2019;29. doi:

10.1007/s00467-019-04371-y [Epub ahead of print]

2. Lifton RP, School I. Molecular Genetics of Gitelman s and Bartter s Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In: *Genetic disease of the kidney*. Editor: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, eds, Elsevier 2009;229–247. doi: 10.1016/B978-0-12-449851-8.00013-9

3. Waldegger S, Konrad M, Bartter-, Gitelman-, and Related Syndromes. In: *Pediatric Kidney Disease Chapter*. Editor: DF Geary, F Schaefer, 2016;905–920. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_33

4. Emma F, van't Hoff W G, Vici CD. Renal Manifestations of Metabolic Disorders in Children. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1569;2016–2730. doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

5. Sardani Y, Qin K, Haas M et al. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):913–918

6. Satlin LM, Bockenhauer D. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein FL (eds) Springer-Verlag, Berlin, 2016;219–246. doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

7. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(10):560–567. doi: 10.1038/ncpneph0912

8. Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartters and Gitelmans syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):179–186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447

9. OMIM: Entry Search Bartter Syndrome. An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. *Electronic data*. https://www.omim.org/search/?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=BARTTER+SYNDROME%2C

10. Madden N, Trachtman H. Physiology of the developing kidney: sodium and water homeostasis and its disorders. In: *Pediatric Nephrology*. Editor: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein FL (eds) Springer-Verlag, Berlin, 2016;181–217 doi: 10.1007/978-3-662-43596-07

11. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Advances in Physiology Education* 2016;40:480–490. doi: 10.1152/advan.00121.2016

12. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1974–1986. doi: 10.2215/CJN.04480413

13. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):727–739. doi: 10.1681/ASN.2017060600

14. Plumb LA, Van't Hoff W, Kleta R et al. Renal apnoea: extreme disturbance of homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV. *Lancet* 2016;388(10044):631–632. doi: 10.1038/ncpneph0689

15. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(1):38–46. doi: 10.1038/ncpneph0689

16. Walsh PR, 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

17. Koulouridis E1, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr* 2015;11(2):113–125. doi: 10.1007/s12519-015-0016-4

18. van der Hagen EA, van Loon EP, Verkaart S et al. The Na⁺/Ca²⁺ Exchanger 1 (NCX1) Variant 3 as the major extrusion system in renal distal tubular transcellular Ca²⁺-transport. *Nephron* 2015;131(2):145–152. doi: 10.1159/000440655

19. de Baaij JH. The art of magnesium transport. *Magnes Res* 2015;28(3):85–91. doi: 10.1684/mrh.2015.0388

20. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Барттер синдром у детей. Обзор литературы *Нефрология* 2012;16(3/2):25–33. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-25-33

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Bartter syndrome in

children. Literature Review *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):25–33. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-25-33

21. Bockenhauer D, Bichet DG. Inherited secondary nephrogenic diabetes insipidus: concentrating on humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(8):F1037–F1042 doi: 10.1152/ajprenal.00639.2012

22. O'Donnell BM, Mackie TD, Subramanya AR, Brodsky JL. Endoplasmic reticulum-associated degradation of the renal potassium channel, ROMK, leads to type II Bartter syndrome. *J Biol Chem* 2017;292(31):12813–12827. doi: 10.1074/jbc.M117.786376

23. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. НД Савенковой. Издательство «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2015; 104 с

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with renal pathology in children. Ed. ND Savenkova. *Publishing House "Lefty. St. Petersburg"*, St. Petersburg, 2015;104 p

24. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Левичева ОВ и др. Катамнестическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. *Нефрология* 2013;17(3):80–87. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87

Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Levicheva OV et al. Follow-up of children with Bartter syndrome and Gitelman. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):80–87. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87

25. Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Clinical-genetic study of Bartter syndrome type 1. Abstract the sixteenth congress of the IPNA. Shanghai, August 30 – September 3, 2013. *Ped Nephrology* 2013;107:PSAT276#276:p130

26. Seys E, Andriani 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

27. Wingo CS, Stockand JD. Alkaline activation of ClC-K2 chloride channels switches renal cells from reabsorbing to secreting. *J Gen Physiol* 2016;148(3):195–199. doi: 10.2215/CJN.04480413

28. Milatz S, Himmerkus N, Wulfmeyer VC et al. Mosaic expression of claudins in thick ascending limbs of Henle results in spatial separation of paracellular Na⁺ and Mg²⁺ transport. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):E219–E227. doi: 10.1073/pnas.1611684114

29. 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

30. Laghmani K, Beck BB, Yang SS et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N Engl J Med* 2016;12.374(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMoa1507629

31. Kömhoff M, Laghmani K. MAGED2: a novel form of antenatal Bartter's syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27(4):323–328. doi: 10.1097/MNH.0000000000000422

32. van der Hagen EA, Lavrijsen M, van Zeeland F et al. Coordinated regulation of TRPV5-mediated Ca²⁺(+) transport in primary distal convolution cultures. *Pflugers Arch* 2014;466(11):2077–2087. doi: 10.1007/s00424-014-1470-x

33. Devuyst O, Belge H, Konrad M et al. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. Gitelman syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. ED Avner (ed.). *Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg*, 2016;1215–1221. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_34 1201

34. Das SK, Ghosh A, Banerjee N, Khaskil S. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia, basal ganglia calcification and periodic paralysis. *Singapore Med J* 2012;53:e222–e224

35. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1271–1283. doi: 10.1681/ASN.2006101095

36. Tsutsui H, Hamano T, Kawaura Y et al. Case of Gitelman syndrome associated with idiopathic intracranial hypertension. *Intern Med* 2011;50:1493–1496. doi: 10.2169/

internalmedicine.50.5305

37. Quinlan CS, Walsh JC, Moran AM et al. Gitelman syndrome. A rare presentation mimicking cauda equina syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:266–268. doi: 10.1302/0301-620-X.93B2.25700

38. Gandhi K, Prasad D, Malhotra V, Agrawal D. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemic tetany and hypokalemic periodic paralysis, case report. *India Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(5):1026–1028

39. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB et al. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017;32(7):1123–1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3

40. Beltagi AEI, Norbashi A, Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiol J* 2015;28(5):523–528. doi: 10.1177/197140 0915609340

41. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Controversies Conference Kidney International* 2017;91:24–33. doi: dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046

42. Scholl UI, Dave HB, Lu M et al. SeSAME/EAST syndrome-phenotypic variability and delayed activity of the distal convoluted tubule. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2081–2090. doi: 10.1007/s00467-012-2219-4

43. Adalat S, Hayes W, Bryant WA et al. HNF1B mutations are associated with a Gitelman-like tubulopathy that develops during childhood. *Kidney Int Rep* 2019;4(9):1304–1311. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.019.e

44. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: *Johns Hopkins Univ*, 2015; Mode of access: <http://www.omim.org/>

45. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Гузева ВИ и др. Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(1):90–95. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-90-95

Leviashvili JG, Savenkova ND, Guzeva VI et al. The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018;63(1):90–95. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-90-95

46. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;7;360(19):1960–1970. doi: 10.1056/NEJMoa0810276

47. Himmerkus N, Plain A, Marques RD et al. AVP dynamically increases paracellular Na⁺ permeability and transcellular NaCl transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop. *Pflugers Arch* 2017;469(1):149–158. doi: 10.1007/s00424-016-1915-5

48. Calò LA, Maiolino G. Mechanistic approach to the pathophysiology of target organ damage in hypertension from studies in a human model with characteristics opposite to hypertension: Bartter's and Gitelman's syndromes. *J Endocrinol Invest* 2015;38(7):711–716. doi: 10.1007/s40618-015-0249-z

49. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1533–1542. doi: 10.1093/ndt/gfs600

50. Bao M, Cai J, Yang X, Ma W. Genetic screening for Bartter syndrome and Gitelman syndrome pathogenic genes among individuals with hypertension and hypokalemia. *Clin Exp Hypertens* 2019;41(4):381–388. doi: 10.1080/10641963.2018.148954

51. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994;14:127–135. doi: 10.1159/000168701

52. de Jong JC, Willems PH, Goossens M et al. Effects of chemical chaperones on partially retarded NaCl cotransporter mutants associated with Gitelman's syndrome in a mouse cortical col-

lecting duct cell line. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1069–1076. doi: 10.1093/ndt/gfg474

53. Howie AJ. Genetic studies of focal segmental glomerulosclerosis: a waste of scientific time? *Pediatr Nephrol* 2020;35:9–16. doi: 10.1007/s00467-018-4161-6

54. Yamazaki H, Nozu K, Narita I et al. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:415–418. doi: 10.1007/s00467-008-0999-3

55. Walsh PR, Tse Y, Ashton E et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes *Clinical Kidney J* 2018;11(3):302–309. doi: 10.1093/cjk/sfx118

56. Lee SE, Han KH, Jung YH et al. Renal transplantation in a patient with Bartter syndrome and glomerulosclerosis. *Korean J Pediatr* 2011;54(1):36–39. doi: 10.3345/kjp.2011.54.1.36

57. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение III. Синдромы Барттера и Гительмана *Нефрология* 2009;13(1):86–102. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-86-102

Kayukov IG, Smirnov AV, Shabunin MA et al. Rare diseases in the practice of an "adult" nephrologist: conditions associated with hypokalemia. Message III. Bartter and Gitelman Syndromes *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(1):86–102. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-86-102

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, профессор. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID: 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Prof. Janna G. Leviashvili, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, professor. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID: 0000-0002-5881-0124

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 19.03.2020