

Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, М.А. Амирян

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes in children

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, M.A. Amiryan

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре приведены данные литературы о тубулопатиях с гипокалиемическим алкалозом: синдромах Барттера (Bartter) и HELIX. Редкий синдром Барттера с аутосомно-рецессивным (I, II, III, IV и V типы) или X-сцепленным рецессивным (V тип) типами наследования вследствие мутации генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем $PgE2$ при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, нефрокальцинозом при I, II, V типах. Подробно описана новая тубулопатия HELIX-синдром, название которой образовано первыми буквами симптомов (Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gl and dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia), обусловлена мутациями в гене *CLDN10*, кодирующими Claudin-10b, необходимый для парацеллюлярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле и экзокринных желез. HELIX-синдром проявляется экстраренальными симптомами (дисфункции слюнных, потовых, слезных желез с нарушением выделения воды в слюну, пот — гипогидроз и слезы — алакриа) и ренальными (гипокалиемия, гипермагниемия, реже гиперкальциемия, метаболический алкалоз, гипокальциурия).

Ключевые слова: дети, синдром Барттера (Bartter), HELIX-синдром, гипокалиемия, алкалоз, гиперальдостеронизм, гиперренинемия.

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Амирян М.А. Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 12–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-12-20

The review presents literature data on tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes. Orphan Bartter syndrome with autosomal recessive (types I, II, III, IV, V) or X-linked recessive types of inheritance (type V) due to mutations in the *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2* genes, causing impaired reabsorption ions K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} in the thick ascending loop of Henle and in the distal convoluted tubule, characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism, high $PgE2$ levels against normal or low blood pressure, hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus, nephrocalcinosis with I, II, V types. A new tubulopathy HELIX syndrome is described in detail, the name is formed by the first letters of symptoms (Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gl and dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia), due to mutations in the *CLDN10* gene encoding Claudin-10b necessary for paracellular reabsorption of Na^+ in the thick ascending part of the loop of Henle and exocrine glands. HELIX syndrome is manifested by extrarenal symptoms (dysfunction of the salivary, sweat, lacrimal glands with impaired secretion of water into saliva, sweat — hypohidrosis and tears — alacrima) and renal (hypokalemia, hypermagnesemia, less often hypercalcemia, metabolic alkalosis, hypocalciuria).

Key words: children, Bartter syndrome, HELIX syndrome, hypokalemia, alkalosis, hyperaldosteronism, hyperreninemia.

For citation: Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Amiryan M.A. Tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(3): 12–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-12-20

Редкий синдром Барттера (Bartter) с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типом наследования — следствие мутаций генов *SLC12A1*, *KCNJ1*,

CLCNKB, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов калия (K^+), натрия (Na^+), хлора (Cl^-), кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}) в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем простагландина $E2$ ($PgE2$) при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, гипостенурией, часто гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1–4]. Тубулопатия, обусловленная мутациями в гене *CLDN10*, кодирующим Claudin-10b, который обеспечивает парацеллюлярный транспорт Na^+ в толстой восходящей части петли Генле, получила название

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5881-0124 e-mail: Jannalevi@gmail.com

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Амирян Маргарита Оганесовна — асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7998-2849 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

HELIX-синдром и характеризуется гипокалиемией, гипермагниемией, реже гиперкальциемией, метаболическим алкалозом, гипокальциурией, симптомами дисфункции слюнных, потовых, слезных желез.

Транспорт электролитов и механизмы регуляции в толстой восходящей части петли Генле

Толстая восходящая часть петли Генле находится в мозговом и корковом слоях почки. К основным функциям, выполняемым толстой восходящей частью петли Генле, относятся гомеостаз внеклеточной жидкости за счет реабсорбции Na^+ , что способствует созданию кортико-медуллярного осмотического градиента, необходимого для зависимого от вазопрессина поглощения воды собирательными трубками и концентрации мочи; гомеостаз Ca^{2+} и Mg^{2+} ; гомеостаз бикарбоната и аммония; синтез уромодулина [3, 4]. Образующийся в клубочке ультрафильтрат плазмы поступает в проксимальные каналы, где изотонически реабсорбируется большая часть жидкости, органических растворенных веществ и электролитов. Дистальные сегменты каналов отвечают за окончательную регуляцию реабсорбции и секреции электролитов и растворенных веществ, а также за концентрацию и разведение мочи.

В норме Na^+ и K^+ свободно фильтруются через клубочковый фильтр и затем реабсорбируются в разных отделах каналов. Около 99% от общего количества фильтрованного Na^+ реабсорбируется в проксимальных каналах (70–80%), в толстой восходящей части петли Генле (10–20%), в дистальных извитых каналах, в связывающем канале (5–10%), около 2–5% в собирательной трубке [5–10]. Медуллярная восходящая часть петли Генле в значительной степени непроницаема для воды. Ионы Na^+ , K^+ и Cl^- реабсорбируются посредством активного транспорта. Транспорт ионов Na^+ и K^+ осуществляется в базолатеральной мембране клетки медуллярной части толстого восходящего колена петли Генле за счет энергии клеточного метаболизма при участии фермента Na^+/K^+ -АТФазы, который обеспечивает выход Na^+ из клетки в кровь и поступление K^+ из крови в клетку.

Реабсорбция из просвета канала Na^+ , K^+ и 2Cl^- осуществляется котранспортером NKCC2 (натрий—калий—2 хлор). Далее в транспорте электролитов участвуют базолатеральный натрий калиевый насос (Na/K), базолатеральные хлор—каналы (ClCKa , ClCKb) и апикальный K-канал ($\text{KCNJ1}/\text{ROMK}/\text{Kir1.1}$ — АТФ-зависимый белок K-канала) [4, 11–14].

K^+ из межклеточной жидкости поступает в клетку толстой восходящей части петли Генле через базальную плазматическую мембрану посредством обменителя Na^+/K^+ -АТФазы. Выделяется K^+ в просвет канала через апикальную клеточную мембрану посредством KCNJ1 [3–4, 11]. Cl^- транспортируется из клетки посредством каналов CLCNKb и CLCNKa [3–4]. Хлоридные каналы

гомологичны, кодируются двумя генами, локализованными на хромосомах 1p32.3, 1p36.13, и регулируются субъединицей Barttin [11–15].

Положительный электрический заряд канальцевого просвета обеспечивает пассивную трансклеточную реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} , которая происходит в данном сегменте нефрона по парацеллюлярному протоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом [11, 16]. Claudin — группа интегральных мембранных белков — важных компонентов плотных соединений; представляют собой комплексы структурных и функциональных белков, обеспечивают парацеллюлярный транспорт. Claudin 3, 10b, 14, 16 и 19 гетерогенно экспрессируются в разных сегментах толстой восходящей части петли Генле [17–19].

Плотное соединение, экспрессирующее Claudin-10b, обладает высокой проницаемостью для Na^+ (50%). Жидкость, поступающая из просвета канальцев в кортикальный сегмент толстой части восходящей петли Генле, обеднена NaCl . Обратный поток Na^+ в просвет по градиенту его концентрации через парацеллюлярные плотные соединения, экспрессирующие Claudin-10b, способствует поддержанию люмен-позитивного трансэпителиального потенциала [3, 20, 21].

Claudin-14 препятствует образованию комплексов Claudin-16/Claudin-19, за счет чего снижается проницаемость для Ca^{2+} и Mg^{2+} в кортикальных сегментах толстой части восходящей петли Генле [3, 20, 21]. Мутации в генах *CLDN16* и *CLDN19*, кодирующих Claudin-16 и 19 — белки, которые участвуют в парацеллюлярной реабсорбции Mg^{2+} и Ca^{2+} , ответственны за развитие семейной гипомagneмии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [3, 22, 23]. Вследствие мутации гена *CLDN14* происходит образование конкрементов в почках, снижение минеральной плотности костной ткани с преимущественной экскрецией Mg^{2+} по сравнению с Ca^{2+} [3, 24–26].

Клинико-генетическая классификация синдрома Барттера

F. Bartter (1962) [1–4] описал пациентов с симптомокомплексом полиурии, гипокалиемического, гипохлоремического метаболического алкалоза, с нормальным артериальным давлением при повышенных уровнях ренина и альдостерона в крови. Распространенность синдрома Барттера составляет 1 на 1 млн населения [1–4, 11, 27–32].

Y. Sardani и соавт. (2003) [32] систематизировали формы этого синдрома: первичный, генетически обусловленный, и вторичный в структуре других семейных заболеваний почек; а также приобретенный синдром Барттера, индуцированный лекарственными препаратами — атипичная сольтеряющая нефропатия. H.W. Seyberth (2008) [33] представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим

синдромом гипокалиемии. H.W. Seyberth с соавт. (2017) [34] предложили выделять тубулопатии с комбинированным нарушением систем транспорта в толстой восходящей части петли Генле и дистальном канальце. М.Т.Р. Besouw и соавт. (2019) [11] опубликовали дополненную классификацию тубулопатий с ведущим синдромом алкалоза (синдром Bartter, Gitelman и EAST-синдром), с учетом дефекта гена и клинических проявлений [1, 4, 11].

В литературе группой авторов, включающей E. Bongers и соавт. (2017) [34], S. Hadj-Rabia и соавт. (2018) [35], J. Klar и соавт. (2017) [36], описана наследственная тубулопатия с нарушением парацеллю-

лярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле вследствие мутации гена *CLDN10*, кодирующего Claudin-10b — HELIX-синдром [1–3, 35–38]. В эпителии слюнных, потовых и слезных желез Na^+ и Cl^- секретируются через базолатеральный котранспортер NKCC1 и апикальный хлоридный канал, что приводит к парацеллюлярной пассивной секреции Na^+ через claudin-10b, действующий как канал. Вследствие мутации гена *CLDN10* возникшая потеря функции claudin-10b в слюнных, потовых и слезных железах объясняет основные экстраренальные проявления при HELIX-синдроме. Классификация синдрома Барттера и HELIX-синдрома представлена в таблице.

Таблица. Классификация синдрома Барттера и HELIX-синдрома с дефектом гена, клиническим фенотипом и биохимическими характеристиками (составлена по данным литературы)

Table. Classification of Bartter and HELIX syndromes with a gene defect, clinical phenotype and biochemical characteristics (compiled according to the literature)

Заболевание/ OMIM/ORPHA	Ген/белок/каналец	Клинический фенотип	Лабораторные характеристики
Барттер I тип Bartter type I AR 601678 602017	<i>SLC12A1</i> /NKCC2/ТВПГ	Многоводие, недоношенность, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, диарея, лихорадка	Гипокалиемический метаболический алкалоз, гипохлоремия с нормальным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вторичный гиперальдостеронизм, гиперкальциурия/нефрокальциноз
Барттер II тип Bartter type II AR 241200 602220	<i>KCNJ1</i> /Kir1.1/ТВПГ	Многоводие, недоношенность, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание	Транзиторная неонатальная гиперкалиемия, гипокалиемический метаболический алкалоз, гипохлоремия с нормальным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вторичный гиперальдостеронизм, гиперкальциурия/нефрокальциноз
Барттер III тип Bartter type III AR 607364 93605	<i>CLCNKB</i> /ClC-Kb/ТВПГ/ДИК	Многоводие, вариабельное начало — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция кальция
Барттер IVa тип Bartter type IVa AR 602522 89938	<i>BSND</i> /Barttin/ТВПГ/ДИК	Многоводие, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, глухота	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция Ca
Барттер IVb тип Bartter type IVb AR 613090 89938	<i>CLCNKA</i> / <i>CLCNKB</i> ClC-Ka/ClC-Kb ТВПГ/ДИК	Многоводие, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, глухота	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция кальция
Барттер V тип Bartter type V XLR 300971 570371	<i>MAGED2</i> / <i>MAGE-D2</i> /ТВПГ/ДИК	Многоводие, манифестация — антенатально транзиторная полиурия, дегидратация, макро-сомия	Транзиторный гипокалиемический метаболический алкалоз с вторичным гиперальдостеронизмом, гипомagnesемия, гиперкальциурия, повышение отношения Cl^-/Na^+ в крови
HELIX-синдром HELIX syndrome 617671 528105	<i>CLDN10</i> Claudin-10b ТВПГ	Гипогидроз, слезная дисфункция, ихтиоз, ксеростомия	Гипокалиемия, гипермагниемия, вторичный гиперальдостеронизм

Примечание. AR — аутосомно-рецессивный; XLR — X-сцепленный рецессивный; NKCC2 — котранспортер Na-K-2Cl; CLCNKa — почечный хлоридный канал a; CLCNKb — почечный хлоридный канал b; MAGE-D2 — ассоциированный с меланомой антиген D2, Claudin-10b — интегральный мембранный белок с высокой проницаемостью для Na^+ ; ТВПГ — толстая восходящая часть петли Генле; ДИК — дистальный извитой каналец.

При синдроме Барттера установлен первичный генетический дефект систем транспорта Na^+ , K^+ , 2Cl^- в толстой восходящей части петли Генле [1–4, 32]. Мутации генов обуславливают пять различных типов синдрома Барттера (I, II, III, IVa, IVb и V). Нарушение реабсорбции хлорида натрия в медуллярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности синдрома Барттера [1–4, 11, 27–33]. Нарушения трансэпителиальной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле вследствие мутации гена *CLDN10* обуславливают HELIX-синдром [1–2, 34–37].

«Петлевой» фенотип нарушений транспорта электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле характеризуется высоким уровнем ренина и альдостерона, гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, снижением концентрационной функции почек (изостенурия, гипостенурия). Потеря положительного трансэпителиального градиента напряжения в просвете канальца приводит к нарушению поглощения парацеллюлярных катионов, что проявляется гиперкальциурией [4, 11, 38–40].

Аntenатальный синдром Барттера I и II типов. Синдром Барттера I типа обусловлен мутацией в гене *SLC12A1*, с хромосомной локализацией 15q15–q21.1, кодирует люминальный котранспортер NKCC2 [1–2, 4, 11, 27, 38–40]. Синдром Барттера II типа возникает в результате мутации в гене *KCNJ1*, с хромосомной локализацией 11q24.3, кодирует АТФ-зависимый белок в апикальных АТФ-чувствительных калиевых каналах — ROMK/Kir1.1 [1–4, 38–40, 41].

Для I и II типов синдрома Барттера характерны следующие признаки: многоводие — полигидрамнион (во II триместре) у беременных с пораженным плодом, преждевременные роды (обычно около 32 нед); у новорожденных выраженная полиурия (>20 мл/кг/ч), периодически возникающая рвота, анорексия, диарея, ведущая к дегидратации, эпизоды обезвоживания, сопровождающиеся высоким уровнем ренина и альдостерона, гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом. Состояние младенцев тяжелое, обусловленное обезвоживанием, электролитными и метаболическими нарушениями, дистрофией по типу гипотрофии, мышечной гипотонией, гипокалиемическими парезами, гипокальциемическими подергиваниями мышц, генерализованными судорогами. У детей раннего возраста синдром Барттера проявляется снижением концентрационной функции почек (изостенурия, гипостенурия), гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Причиной судорог у детей служат алкалоз и гипокальциемия. У пациентов отмечено отставание в развитии и задержка роста [1–4, 38–42].

У пациентов с синдромом Барттера II типа наблюдается самый высокий уровень K^+ в плазме среди всех форм синдрома Барттера, гипокалиемия менее

выражена, чем у пациентов с синдромом Барттера I типа [42]. При синдроме Барттера II типа в первые дни жизни наблюдается транзиторная гиперкалиемия у новорожденных [42]. После неонатального периода другие ВК-каналы (ВК-каналы — Big conductance K^+ channel активируемые кальцием калиевые каналы), компенсируют потерю функции KCNJ1 [1–4, 41, 42].

Синтез почечного PGE₂ значительно повышен при I, II типах синдрома Барттера с внутриутробного периода [1–4, 38, 43, 44]. Простагландины являются ингибиторами реабсорбции Na^+ и ингибируют проницаемость воды в собирательных трубках, уменьшая экспрессию аквапорина-2 и рецептора V₂, способствуя полиурии [1–3]. Повышенная продукция PGE у пациентов с синдромом Барттера объясняет желудочно-кишечные симптомы, задержку роста и остеопению [3]. У детей с синдромом Барттера I, II типов из-за повышенной гиперпродукции PGE наблюдаются лихорадка, диарея, рвота, генерализованные судороги [42].

Синдром Барттера III типа «классический». Обусловлен мутациями в гене *CLCNKB* с хромосомной локализацией 1p36, кодирующем базолатеральный хлоридный канал CLC-Kb в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце [1–4, 43–46]. Синдром проявляется у детей в постнатальном периоде, характеризуется гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, без нефрокальциноза, задержкой развития и осложнениями хронической гипокалиемии, включая рабдомиолиз и аритмии сердца. При синдроме Барттера III типа транспорт хлоридов через канал CLC-Ka не нарушен [1–4, 43–46]. Электролитные нарушения (гипокалиемия, алкалоз, повышенный уровень калия в моче, гипокальциурия/нормокальциурия) наиболее выражены при мутациях гена *CLCNKB* [47].

Синдром Барттера IVa типа. Вызван мутацией в гене *BSND* с хромосомной локализацией на хромосоме 1p32.3, кодирующем белок Barttin — субъединицу каналов CLC-Ka и CLC-Kb [1–4, 36, 41, 42, 46, 47].

Синдром Барттера IVb типа. Обусловлен мутациями в гене *CLCNKA* с локализацией на хромосоме 1p36.13, кодирующем CLC-Ka, и в гене *CLCNKB*, кодирующем CLC-Kb [1–4, 11, 27, 46, 47]. При синдроме Барттера IVa, IVb типов отмечают у беременных полигидрамнион, преждевременные роды (что позволяет отнести их к «antenатальным синдромам Барттера»). У пациентов выявляют гиперкальциурию, нефрокальциноз, гипомagneмию [1–4, 11, 27, 46, 47]. Нейросенсорная тугоухость и неврологическая глухота развиваются в течение первых месяцев жизни. Это объясняют тем, что оба хлоридных канала и их субъединица Barttin экспрессируются во внутреннем ухе (выход Cl^- обеспечивает деполяризацию волосковых клеток) [10]. Глухота возникает только в случае, если нарушена функция обоих типов хлоридных каналов по причине выраженного

нарушения транспорта хлора [1–4, 40–42]. Синдром Барттера I–IV типов наследуется аутосомно-рецессивно [1–4, 40–42].

Синдром Барттера V типа «антенатальный». Обусловлен мутациями в гене *MAGED2*, локализованном на Xp11.21, кодирующим MAGE-D2 (антиген D2, ассоциированный с белковой меланомой) [1–4]. MAGE-D2 экспрессирован в толстой восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах. Ген *MAGED2* увеличивает экспрессию NKCC2 (котранспортер, чувствительный к фуросемиду) в толстой восходящей части петли Генле и NCC (котранспортер хлорида натрия) в дистальном извитом канальце, оба транспортера локализованы в эндоплазматической сети. Потеря функции *MAGED2* приводит к деградации и снижению экспрессии важнейших котранспортеров NKCC2 и NCC на мембране клеток и развитию временного фенотипа, препятствует экспрессии других белков в почках и других органах [1–4, 40–42].

Тяжелый синдром Барттера V типа проявляется в антенатальном периоде. Беременность сопровождается тяжелым многоводием (на 19-й и 20-й неделях гестации), преждевременными родами (между 22-й и 34-й неделями), наследуется X-сцепленно рецессивно (XLR), болеют преимущественно мальчики [3, 48]. A. Legrand и соавт. (2018) [48] диагностировали носительство гена у девочек без клинических проявлений.

У новорожденных диагностируют гиперкальциурию, гипермагниурию, нефрокальциноз, отмечают гармоничную макросомию, нормальный или высокий уровень Cl^- в крови в отличие от гипохлоремии при других формах Bartter синдрома Барттера (чаще при синдроме Барттера III типа). В отличие от других форм при синдроме Барттера V типа у новорожденных клинические симптомы (полиурия, гиперкальциурия, гипермагниурия) исчезают после первых недель жизни, нефрокальциноз сохраняется [3]. Синдром Барттера V типа является преходящей, транзиторной формой и разрешается спонтанно (в возрасте от 1 мес до 3 лет) [1–4, 43, 44].

Аутосомно-доминантная гипокальциемия (семейная гипокальциемия)

До открытия мутаций гена *MAGED2* аутосомно-доминантная, или семейная, гипокальциемия с гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом называлась синдромом Барттера V типа, но в настоящее время введена терминология Барттер-подобная форма семейной гипокальциемии [3–4, 33]. Заболевание связано с активирующей мутацией в гене, кодирующем базолатеральный Ca -чувствительный рецептор (CaSR). Активация CaSR снижает активность канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию K^+ на базолатеральной мембраной, вызывая фено-

тип, имитирующий синдром Барттера [1–4]. Аутосомно-доминантная гипокальциемия проявляется чаще у детей в подростковом или взрослом возрасте. У детей с аутосомно-доминантной гипокальциемией наблюдаются судороги или карпопедальный спазм, симптоматическая гипокальциемия и гиперкальциурия, обуславливающие развитие нефрокальциноза, гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкий уровень паратиреоидного гормона. Эффект активации CaSR в дистальном извитом канальце объясняет гипомagneмию, которую часто выявляют у пациентов с семейной гипокальциемией с гиперкальциурией, нефрокальцинозом, гипопаратиреозом [1–4].

HELIX-синдром (Hypohidrosis-Electrolyte imbalance — Lacrimal gland dysfunction — Ichthyosis — Xerostomia syndrome / Гипогидроз — электролитный дисбаланс — дисфункция слезных желез — ихтиоз — ксеростомия)

При экзотном секвенировании у пациентов с биаллельными мутациями в гене *CLDN10*, кодирующем Claudin-10b, диагностирована новая тубулопатия, клинически характеризующаяся почечной гипокалиемией, гипермагниемией, тенденцией к гиперкальциемии и внепочечными проявлениями с поражением экзокринных желез [1–3]. Ген *CLDN10* (локализован на хромосоме 13q32.1) кодирует две основные изоформы: 10a и 10b. Изоформа 10a экспрессируется только в почках, изоформа 10b — в почках, слюнных железах, коже, потовых железах, головном мозге, легких и поджелудочной железе [1–3, 34–36]. Claudin-10b необходим для транспорта Na^+ в почках и экзокринных железах [3]. Описано семь различных мутаций, затрагивающих изоформу 10b в гене *CLDN10*, большинство из них являются миссенс-мутациями [3]. Основные внепочечные симптомы обусловлены потерей функции Claudin-10b и прекращением опосредованного Claudin-10b транспорта Na^+ , что приводит к нарушению выделения воды в слюну, пот и слезы. Повышенная парацеллюлярная реабсорбция Mg^{2+} и Ca^{2+} в толстой восходящей части петли Генле обуславливает гипермагниемия и гипокальциурию [3]. В литературе описаны 22 пациента из 7 семей с новой клаудинопатией — HELIX-синдромом [3, 49].

Клинически HELIX-синдром характеризуется гипермагниемией, гипокалиемией, вторичным гиперальдостеронизмом, низким артериальным давлением, гипокальциурией. Гипермагниемия наиболее выражена у детей, отмечается повышенная фракционная экскреция Na^+ и Cl^- [3]. Дисфункции экзокринных желез проявляются гипогидрозом и алакримой [9]. Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы и хроническая гипокалиемия приводят к прогрессированию хронической болезни почек у пациентов с HELIX-синдромом [3].

Кальциурия и нефрокальциноз при синдроме Барттера и HELIX-синдроме

Остеопения служит установленным признаком синдрома Барттера, проявляется высокой экскрецией с мочой кальция, повышенными маркерами резорбции костной ткани [42]. Повреждение канальцев и гипокалиемическая нефропатия обуславливают снижение канальцевой реабсорбции фосфатов, гипофосфатемии [42].

Выраженность гиперкальциурии и нефрокальциноза у пациентов с синдромом Барттера и HELIX-синдромом различная. Для синдрома Барттера I типа характерны гиперкальциурия и нефрокальциноз. Ультразвуковое исследование почек выявляет двусторонний медулярный нефрокальциноз, гиперкальциурию у пациентов в 85% [10]. У пациентов с синдромом Барттера III типа (наиболее распространенная) отмечается преимущественно нормальный или слегка повышенный уровень кальция в моче (гиперкальциурия), нефрокальциноз встречается редко (при тяжелом течении). Нefрокальциноз отсутствует у пациентов с синдромом Барттера IVa, IVb типов, однако у них периодически наблюдается гиперкальциурия [4, 9, 10, 50]. Синдром Барттера V типа с манифестацией в антенатальном периоде характеризуется гиперкальциурией, гипермагниурией, нефрокальцинозом [10]. HELIX-синдром характеризуется гипокальциурией, нефрокальциноз отсутствует [3, 51]. У пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией с мутацией гена *CaSR* наблюдаются гиперкальциурия, нефрокальциноз, гипокальциемия, гипопаратиреоз [3].

Диагностика синдрома Барттера у детей

Диагностика синдрома Барттера основана на характерных клинических и лабораторных данных:

- полиурия (>20 мл/кг/ч или >1500 мл/м²/сут); рвота, анорексия, диарея, дегидратация;
- артериальное давление нормальное или сниженное;
- гипокалиемия ($K^+ < 3,0-3,5$ ммоль/л), гипокалиемические парезы, судороги, снижение концентрации Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} ; повышение уровня PGE₂, ренина, альдостерона (вторичный гиперальдостеронизм) в крови; метаболический алкалоз;
- повышены: суточная экскреция с мочой K^+ ($>20-25$ ммоль/сут), мочевого K/Cr индекс ($>2,0$ ммоль/ммоль);
- фракционная экскреция Na^+ — ФЭNa ($>1\%$) и фракционная экскреция Cl^- ФЭCl ($>0,5\%$) повышены; фракционная экскреция Mg^{2+} — ФЭMg ($>4\%$) в пределах нормы;
- транстубулярный градиент калия — ТТКГ ($>4\%$ свидетельствует о повышенных почечных потерях);

– снижение соотношения максимальной реабсорбции фосфатов (МКРФ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) МКРФ/СКФ (TmP/GFR) [при рождении: 1,43–3,43 ммоль/л; 3 мес: 1,48–3,30 ммоль/л; 6 мес: 1,15–2,60 ммоль/л; 2–15 лет 1,15–2,44 ммоль/л];

– расчет ФЭNa, ФЭMg, ТТКГ и отношение МКРФ/СКФ (TmP/GFR) осуществляют по формулам [9];

– снижение концентрационной способности почек, нормальная скорость клубочковой фильтрации;

– маркеры резорбции костной ткани — остеокальцин, β -CrossLaps повышены (при остеопении). Снижение минеральной плотности костной ткани [3];

– генетическое исследование устанавливает мутацию в одном из генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, ответственных за развитие синдрома Барттера, или в гене *CLDN10*, ответственного за HELIX-синдром;

– пренатальная диагностика основана на выявлении многоводия, повышенный уровень альфа-фетопротеина и концентрации Cl^- в амниотической жидкости (в норме 109 мг-экв/л от 25 нед беременности и 107 мг-экв/л при сроке 37 нед) [1–4, 43, 44].

Терапия синдрома Барттера у детей

Лечение направлено на коррекцию водно-электролитного баланса (введение жидкости и электролитов); применяют нестероидные противовоспалительные препараты для ингибирования повышенного уровня PGE₂, антагонисты альдостерона. При дегидратации показаны внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия.

Индометацин назначают детям с целью ингибирования циклооксигеназы-2 через рот в дозе 1–5 мг/кг/сут в 2 или 3 приема, в течение первых 4 лет жизни в дозах от 1 до 2,5 мг/кг/сут. Дозы выше 3 мг/кг/сут считаются нефротоксичными [3, 4, 42, 52, 53]. В результате длительного применения нормализуются уровни K^+ , Na^+ в крови, снижаются уровни ренина и альдостерона, гиперкальциурии у пациентов с синдромом Барттера [4, 43, 44]. Индометацин (в дозах от 0,5 до 2,5 мг/кг/сут) уменьшает полиурию, гипокалиемию, нормализует уровень ренина в плазме и гиперкальциурию [42, 52, 53].

Сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторы синтеза PGE₂) и калийсберегающих диуретиков, таких как спиронолактон (блокатор альдостероновых рецепторов) или амилорид (прямой ингибитор канала ENaC) в дозе до 300 и 40 мг/сут соответственно — стандартная терапия для пациентов с синдромом Барттера I, II, III, IV типов. В сочетании со спиронолактоном индометацин назначается в более низких дозах (1,5–2,7 мг/кг/сут).

Осложнениями длительной терапии индометацином у детей могут быть гастрит, язва желудка, что требует тщательного мониторинга и наблюдения [4, 43, 44]. Безопасность длительного лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, особенно у недоношенных детей, не доказана [42–44]. У недоношенных детей и новорожденных — высокий риск развития тяжелых желудочно-кишечных осложнений (язвы, перфорация и некротизирующий энтероколит) [42–44]. Введение индометацина новорожденным с синдромом Барттера II типа может осложняться олигурическим острым повреждением почек и выраженной гиперкалиемией. Пациенты с синдромом Барттера II типа чувствительны к индометацину в дозе 1 мг/кг/сут для поддержания нормального уровня K^+ в крови [42].

Применение менее токсичного препарата из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 рофекоксиба в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут приводит к снижению полиурии, гиперпростагландинемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза, уровня альдостерона и ренина в крови [42–44]. Использование вместо индометацина препарата Рофекоксиб считается более перспективным, однако риск развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, получающих терапию, ограничивает его применение [41].

Лечение детей с синдромом Барттера калийсберегающими диуретиками (верошпирон, спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) дает положительный эффект [4, 43, 44]. Эти препараты способствуют повышению уровня K^+ в крови и компенсации метаболического алкалоза. При выраженной дегидратации с потерей электролитов и воды лечение калийсберегающими диуретиками проводится с осторожностью (после восполнения электролитно-водных потерь) [41, 42]. Показаны препараты калия: панангин, аспаркам, 7,5%-й раствор хлорида калия (KCl 1–3 ммоль/кг/сут) [3, 4, 39–44].

М. Mazaheri и соавт. (2020) [54] в рандомизированном клиническом исследовании показали положительный эффект при добавлении ацетазоламида к стандартной терапии синдрома Барттера. Прием ацетазоламида (ингибитор карбоангидразы) в течение 4 нед значительно снижал уровень бикарбоната и повышал уровень калия в крови одновременно со снижением концентрации альдостерона и ренина в плазме (препарат не рекомендуется пациентам с нарушением функции почек) [54].

Рекомендованное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина с целью снижения синтеза ангиотензина II для контроля протеинурии и повышения концентрации K^+ в крови может приводить к острому снижению уровня циркулирующего ангиотензина II и к симптоматической гипотензии у пациентов с синдромом Барттера, что обосновывает использования

низкие их доз и динамического мониторинга артериального давления [3, 4, 39–44].

При синдроме Барттера III типа в случае развития мышечных спазмов у детей рекомендуют препараты Mg [4]. При синдроме Барттера типа IVa, IVb с глухотой используют кохлеарные имплантаты для коррекции неврогенной глухоты [4]. Женщинам с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требуется проведение периодического дренажа околоплодных вод или, если используются нестероидные противовоспалительные препараты, повторные эхокардиографические исследования [3, 4, 41, 42].

Полиурия и обезвоживание, характерные для синдрома Барттера, повышают риск развития острого повреждения почек у пациентов [41]. У детей с синдромом Барттера, даже при адекватном лечении, отмечаются задержка роста и низкорослость [41]. Дефицит гормона роста отмечен у некоторых пациентов с положительным эффектом лечения рекомбинантными гормонами человека [41].

Прогноз синдрома Барттера у детей серьезный. В отсутствие адекватной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Отмечено развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей с синдромом Барттера I типа, прогрессирование и исход в хроническую болезнь почек в детском возрасте [4, 43, 44]. Трансплантация почек успешно выполнена у пациентов с синдромом Барттера с исходом в терминальную стадию хронической болезни почек или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [41–44]. Трансплантации почки от живых родственников улучшают прогноз и качество жизни детей [42]. Пациенты с синдромом Барттера, достигшие 18 лет, должны преимущественно наблюдаться во взрослой нефрологической службе [42–43].

Заключение

Редкий синдром Барттера (Bartter) I, II, III, IV, V типов с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным типами наследования возникает вследствие мутации генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем PGE_2 при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, нефрокальцинозом при I, II, V типах.

Название HELIX-синдрома образовано первыми буквами симптомов: Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gland dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia. Тубулопатия обусловлена мутациями

в гене *CLDN10*, кодирующими Claudin-10b, необходимым для парацеллюлярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле и экзокринных железах. HELIX-синдром проявляется экстраренальными (дисфункции слюнных, пото-

вых, слезных желез с нарушением выделения воды в слюну, пот — гипогидроз и слезы — алакрима) и ренальными (гипокалиемия, гипермагниемия, реже гиперкальциемия, метаболический алкалоз, гипокальциурия) симптомами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2022; Mode of access. https://www.google.com/search?q=OMIM+Bartter+syndrome&rlz=1C1GCEU_ruRU1012RU1012&oq=OMIM+Bartter+syndrome+&aqs=chrome..69i57j69i64.25867j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8 / Ссылка активна на 21.12.2022
2. The portal for rare diseases and orphan drugs: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> / Ссылка активна на 21.12.2022.
3. Vargas-Poussou R. Pathophysiological aspects of the thick ascending limb and novel genetic defects: HELIX syndrome and transient antenatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(2): 239–252. DOI: 10.1007/s00467-021-05019-6
4. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 440. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney disease in children. Editor Savenkova N.D. St. Petersburg: Levsha. Saint-Petersburg, 2020; 440. (in Russ.)]
5. Saito L.M., Bockenhauer D. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. In: *Pediatric Nephrology*. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, F.L. Goldstein. Springer-Verlag, Berlin, 2016; 219–246.
6. Madden N., Trachtman H. Physiology of the developing kidney: sodium and water homeostasis and its disorders. In: *Pediatric Nephrology*. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, F.L. Goldstein. Springer-Verlag, Berlin, 2016; 181–217.
7. Palmer B.F., Clegg D.J. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016; 40(4): 480–490. DOI: 10.1152/advan.00121.2016
8. Mount D.B. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11): 1974–1986. DOI: 10.2215/CJN.04480413
9. Kermond R., Mallett A., McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(3): 651–662. DOI: 10.1007/s00467-022-05606-1
10. Guo W., Ji P., Xie Y. Genetic diagnosis and treatment of hereditary renal tubular disease with hypokalemia and alkalosis. *J Nephrol* 2023; 36(2): 575–591. DOI: 10.1007/s40620-022-01428-4
11. Besouw M.T.P., Kleta R., Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(10): 1815–1824. DOI: 10.1007/s00467-019-04371-y
12. 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
13. Plumb L.A., Van't Hoff W., Kleta R., Reid C., Ashton E., Samuels M. et al. Renal apnoea: extreme disturbance of homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV. *Lancet* 2016; 388(10044): 631–632. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00087-8
14. Baum M., Anslow M. Postnatal Renal Maturation In: *Pediatric Nephrology* Editors Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M., Shroff R. Springer Nature Switzerland AG, 2022; 1: 37–78. DOI: 10.1007/978-3-030-52719-8
15. Krämer B.K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels Cl-CKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1): 38–46. DOI: 10.1038/ncpneph0689
16. Koulouridis E., 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
17. Gong Y., Hou J. Claudins in barrier and transport function-the kidney. *Pflugers Arch* 2017; 469(1): 105–113. DOI: 10.1007/s00424-016-1906-6
18. Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(1): F9–F24. DOI: 10.1152/ajprenal.00204.2016
19. Prot-Bertoye C., Houillier P. Claudins in Renal Physiology and Pathology. *Genes (Basel)* 2020; 11(3): 290. DOI: 10.3390/genes11030290
20. Gong Y., Renigunta V., Himmerkus N., Zhang J., Renigunta A., Bleich M. et al. Claudin-14 regulates renal Ca^{2+} transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J* 2012; 31(8): 1999–2012. DOI: 10.1038/emboj.2012.49
21. Dimke H., Desai P., Borovac J., Lau A., Pan W., Alexander R.T. Activation of the Ca^{2+} -sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca^{2+} excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(6): F761–769. DOI: 10.1152/ajprenal.00263.2012
22. Simon D.B., Lu Y., Choate K.A., Velazquez H., Al-Sabban E., Praga M. et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999; 285(5424): 103–106. DOI: 10.1126/science.285.5424.103
23. Konrad M., Schaller A., Seelow D., Pandey A.V., Waldegger S., Lesslauer A. et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5): 949–957. DOI: 10.1086/508617
24. Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V., Walters G.B., Styrkarsdottir U., Gudbjartsson D.F. et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet* 2009; 41(8): 926–930. DOI: 10.1038/ng.404
25. Guha M., Bankura B., Ghosh S., Pattanayak A.K., Ghosh S., Pal D.K. et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 Genes Associated with Increased Risk of Kidney Stone Disease in Patients from the Eastern Part of India. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130790. DOI: 10.1371/journal.pone.0130790
26. Corre T., Olinger E., Harris S.E., Traglia M., Ulivi S., Lenarduzzi S. et al. Common variants in CLDN14 are associated with differential excretion of magnesium over calcium in urine. *Pflugers Arch* 2017; 469(1): 91–103. DOI: 10.1007/s00424-016-1913-7
27. Lifton R.P., School I. Molecular Genetics of Gitelman's and Bartter's Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In: *Genetic Disease of the Kidney*. Editors R.P. Lifton, S. Somlo, G.H. Giebisch, D.W. Seldin Elsevier 2009; 229–247
28. Waldegger S., Konrad M., Bartter-, Gitelman-, and Related Syndromes In: *Pediatric Kidney Disease Chapter* Editors D.F. Geary, F. Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016; 905–920

29. Emma F., van't Hoff W.G., Vici C.D. Renal Manifestations of Metabolic Disorders in Children. In: Pediatric Nephrology. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016; 2730. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-07
30. Koulouridis E., 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
31. Sardani Y., Qin K., Haas M., Aronson A.J., Rosenfield R.L. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy. Case report and literature review. Pediatr Nephrol 2003; 18(9): 913–9188. DOI: 10.1007/s00467-003-1194-1
32. 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
33. Seyberth H.W., Weber S., Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. Curr Opin Pediatr 2017; 29(2): 179–186. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000447
34. Bongers E.M.H.F., Shelton L.M., Milatz S., Verkaart S., Bech A.P., Schoots J. et al. Novel Hypokalemic-Alkalotic Salt-Losing Tubulopathy in Patients with CLDN10 Mutations. J Am Soc Nephrol 2017; 28(10): 3118–3128. DOI: 10.1681/ASN.2016080881
35. Hadj-Rabia S., Brideau G., Al-Sarraj Y., Maroun R.C., Figueres M.L., Leclerc-Mercier S. et al. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. Genet Med 2018; 20(2): 190–201. DOI: 10.1038/gim.2017.71
36. Klar J., Piontek J., Milatz S., Tariq M., Jameel M., Breiderhoff T. et al. Altered paracellular cation permeability due to a rare CLDN10B variant causes anhidrosis and kidney damage. PLoS Genet 2017; 13(7): e1006897. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006897
37. Laghmani K., Beck B.B., Yang S.S., Seaayfan E., Wenzel A., Reusch B. et al. Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. N Engl J Med 2016; 374(19): 1853–1863. DOI: 10.1056/NEJMoal1507629
38. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Барттер синдром у детей. Обзор литературы. Нефрология 2012; 16(3): 25–33. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Bartter syndrome in children. Literature review. Nefrologija 2012; 16(3): 25–33. (in Russ.)]
39. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Левичева О.В., Снежкова Е.А. Катамnestическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. Нефрология 2013; 17(3): 80–87. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Levicheva O.V., Snezhkova E.A. Follow-up observation of children with Bartter and Gitelman syndrome. Nefrologija 2013; 17(3): 80–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87
40. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2015; 104. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Handbook of hereditary syndromes with kidney disease in children. St-Petersburg: Levsha. Saint-Petersburg. 2015; 104. (in Russ.)]
41. Mrad F.C.C., Soares S.B.M., de Menezes Silva L.A.W., Dos Anjos Menezes P.V., Simões-E-Silva A.C. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. World J Pediatr 2021; 17(1): 31–39. DOI: 10.1007/s12519-020-00370-4
42. Devuyst O., Zennaro M.C., Vargas-Poussou R., Satlin L.M. Inherited Disorders of Sodium and Potassium Handling. In: Pediatric Nephrology. Editors Emma F., Goldstein S., Bagga A., Bates, C.M., Shroff, R. Springer, Berlin, Heidelberg. 2022; 987–1032. DOI: 10.1007/978-3-642-27843-3_108-1
43. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические характеристики Bartter и Gitelman синдромов у детей. Нефрология. 2020; 24(3): 42–53. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinical and genetic characteristics of Bartter and Gitelman syndromes in children. Nefrologija 2020; 24(3): 42–53. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53
44. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Тубулопатии с ведущим синдромом алкалоза Bartter, Gitelman, Liddle синдромы у детей. В книге: Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей. Редакторы Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, Э.Ф. Андреева, О.А. Семенова, К.А. Папаян. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 153–186. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Tubulopathies with the leading syndrome of alkalosis Bartter, Gitelman, Liddle syndromes in children. In Hereditary Kidney Diseases in Children. Guide for doctors. Editors N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili, E.F. Andreeva, O.A. Semenova, K.A. Papayan. St. Petersburg: Levsha. Saint -Petersburg, 2020; 153–186. (in Russ.)]
45. Seys E., Andriani O., Keck M., Mansour-Hendili L., Courrand P.Y., Simian C. 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
46. Wingo C.S., Stockand J.D. Alkaline activation of CIC-K2 chloride channels switches renal cells from reabsorbing to secreting. J Gen Physiol 2016; 148(3): 195–199. DOI: 10.1085/jgp.201611669
47. Walsh P.R., Tse Y., Ashton E., Iancu D., Jenkins L., Bienenias M., et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. Clin Kidney J 2018; 11(3): 302–309. DOI: 10.1093/ckj/sfx118
48. Legrand A., Treard C., Roncelin I., Dreux S., Bertholet-Thomas A., Broux F. 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
49. Günzel D., Stuijver M., Kausalya P.J., Haisch L., Krug S.M., Rosenthal R. et al. Claudin-10 exists in six alternatively spliced isoforms that exhibit distinct localization and function. J Cell Sci 2009; 122(Pt 10): 1507–1517. DOI: 10.1242/jcs.040113
50. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М.: Оверлей, 2014; 348. [Hereditary diseases of the urinary system in children: A guide for doctors. Editors Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Moscow: Overlay, 2014; 348. (in Russ.)]
51. Meyers N., Nelson-Williams C., Malaga-Diequez L., Kaufmann H., Loring E., Knight J. et al. Hypokalemia Associated With a Claudin 10 Mutation: A Case Report 2019; 73(3): 425–428. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.08.015
52. Vaisbich M.H., Fujimura M.D., Koch V.H. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. Pediatr Nephrol 2004; 19(8): 858–863. DOI: 10.1007/s00467-004-1527-8
53. Peters M., Jeck N., Reinalter S., Leonhardt A., Tönshoff B., Klaus G. et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. Am J Med 2002; 112(3): 183–190. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01086-5
54. Mazaheri M., Assadi F., Sadeghi-Bojd S. Adjunctive acetazolamide therapy for the treatment of Bartter syndrome. Int Urol Nephrol 2020; 52(1): 121–128. DOI: 10.1007/s11255-019-02351-7

Поступила: 24.01.23

Received on: 2023.01.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.