

## Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, В.И. Гузева, И.В. Аничкова, Е.Н. Суспицин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, V.I. Guzeva, I.V. Anichkova, E.N. Suspitsin

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Представлены клинико-генетические особенности редкой, атипичной формы аутосомно-рецессивного синдрома Гительмана с манифестацией в школьном возрасте. У ребенка заболевание проявлялось гипомагниемией, гипермагниурией, гипомагниемическими судорогами конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке, снижением интеллекта. Диагноз подтвержден выявлением гомозиготной мутации в гене *SLC12A3*.

**Ключевые слова:** дети, синдром Гительмана, гипомагниемия, гипокалиемия, алкалоз, церебральные кальцификаты, ген *SLC12A3*, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Гузева В.И., Аничкова И.В., Суспицин Е.Н. Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 90–95. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–90–95

The clinical and genetic features of the rare, atypical form of the autosomal recessive Gitelman syndrome with manifestation at school age are presented. The disease manifests in child with the hypomagnesemia, hypermagnesium, hypomagnesium convulsions, metabolic alkalosis, hypokalemia, hypocalcemia, hypoparathyroidism associated with the cerebral bilateral calcifications in the frontal lobes, basal ganglia, cerebellum, and decreased intelligence. The diagnosis is confirmed by recognition of the homozygous mutation in gene *SLC12A3*.

**Key words:** children, Gitelman syndrome, hypomagnesemia, hypokalemia, alkalosis, cerebral calcifications, gene *SLC12A3*, diagnostics, treatment.

**For citation:** Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Guzeva V.I., Anichkova I.V., Suspitsin E.N. The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 90–95 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–90–95

**Т**убулопатия с ведущим синдромом метаболического алкалоза – синдром Гительмана (Gitelman) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования (ОМIM 263800), характеризуется клинической манифестацией у детей в школьном возрасте, выраженной гипомагниемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, судорогами конечностей, гипокальциурией, отсутствием нефрокальциноза, полиурией и никтурией, нормальной концентрационной функцией почек [1]. Распространенность синдрома Гительмана 1:40 000–50 000 [1–7].

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Левиашвили Жанна Гавриловна – д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Гузева Валентина Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Аничкова Ирина Валентиновна – к.м.н., асс.кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Суспицин Евгений Николаевич – к.м.н., доцент кафедры общей молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

В настоящее время выделяют классический синдром Гительмана с типичными клиническими проявлениями (см. таблицу) и атипичную форму с церебральными кальцификатами [1, 2, 4, 5, 7–9]. Ген *SLC12A3*, кодирующий протеин NCCT, картирован на хромосоме 16q13 [1–4, 10]. Кроме того, Гительман-подобные гипомагниемии ассоциированы с мутациями в генах *CLCNKB*, *SLC12A3*, *BSND*, *KCNJ10*, *FYXD2*, *HNF1B*, *PCBD1* [11].

В литературе описаны единичные случаи атипичной формы синдрома Гительмана с двусторонними церебральными кальцификатами [9, 12]. Клинически эта форма синдрома проявляется утомляемостью, общей слабостью, тремором, парестезией, учащенным сердцебиением, гипомагниемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гипопаратиреозом и, как следствие, гипокальциемией, спастическими судорогами, тетанией, изменением ЭКГ (удлиненный интервал Q–T), нарушением сердечного ритма при наличии гипокалиемии, снижением интеллекта и т.д. [9, 11, 12].

Метаболические нарушения, связанные с мутациями генов, прямо или косвенно участвующих в транспорте ионов магния ( $Mg^{2+}$ ), разделяют на четыре группы: гипомагниемии с гиперкальциурией (гены *CLDN16*, *CLDN19*, *CASR*, *CLCNKB*); Гительман-

подобные гипوماгнемии (гены *CLCNKB*, *SLC12A3*, *BSND*, *KCNJ10*, *FYXD2*, *HNF1B*, *PCBD1*); митохондриальные гипوماгнемии (гены *SARS2*, *MTTI*, синдром Кернса–Сейра); другие гипوماгнемии (гены *TRPM6*, *CNMM2*, *EGF*, *EGFR*, *KCNA1*, *FAM111A*) [11].

При нормальном уровне магния гомеостаз поддерживается в основном через регулируемую реабсорбцию в толстой восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах почек. После клубочковой ультрафильтрации реабсорбируется 95–99% отфильтрованного магния. Из них 10–25% в проксимальных извитых канальцах через парацеллюлярные пути, 50–70% в толстой восходящей петле Генли, где белок claudins играет ключевую роль в регуляции парацеллюлярной реабсорбции кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и  $\text{Mg}^{2+}$ , 5–10% в дистальных извитых канальцах через трансцеллюлярные пути и апикальный магниевый канал TRPM6 [11]. Реабсорбция катиона магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ) происходит через парацеллюлярные пути в толстой восходящей ветви петли Генле и через трансцеллюлярные пути в дистальной части извитого канальца [4, 5, 11, 13–15].

Сдвиг кислотно-основного состояния в сторону метаболического алкалоза, гипокалиемия, гипوماгнемия являются критериями диагностики синдрома Гительмана [5, 7, 16–18]. Для диагностики почечных потерь  $\text{Mg}^{2+}$  важно определять суточную и фракционную экскрецию. Расчет фракционной экскреции магния (ФЭМг) производится по формуле

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

где MgUr – Mg мочи; CrPl – креатинин плазмы; MgPl – Mg плазмы; CrUr – креатинин мочи. ФЭМг более 4% указывает на почечные потери, ФЭМг менее 2% указывает на экстраренальные потери  $\text{Mg}^{2+}$  [11].

В связи с отсутствием в отечественной литературе данных о редкой, атипичной форме синдрома Гительмана с двусторонними церебральными кальцификатами приводим клиническое наблюдение.

Мальчик Д., 17 лет, 1999 г. рождения, с отягощенным неврологическим анамнезом, с раннего возраста наблюдался неврологом с органическим поражением ЦНС, симптоматической эпилепсией, задержкой психомоторного развития и умственной отсталостью. Пациент поступил с жалобами на периодические приступы с тоническим напряжением верхних и нижних конечностей, головокружением, нарушением координации.

Из анамнеза известно, что мальчик от 12-й беременности, 7-х родов в срок. В анамнезе у матери два выкидыша, два медицинских аборта. Ребенок родился с массой 3700 г, длиной 54 см. Закричал сразу, затем отмечались приступы апноэ. В 14 дней жизни – ухудшение состояния, нарастание одышки, появление приступов недостаточности кровообращения, диагностирован врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки), оперирован в периоде новорожденности. С 1 мес жизни выявлен гипертензионно-гидроцефальный синдром. В возрасте 1 года (2000 г.) отмечена задержка речевого развития, эпизод фебрильных судорог, при обследовании выявлена атрезия мозолистого тела. Наблюдается пульмонологом с 10 лет (2009 г.) по поводу среднетяжелого течения бронхиальной астмы, психиатром с диагнозом: органическое нарушение развития, легкая умственная отсталость. В возрасте 12 лет неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия, назначен депакин (без эффекта). Обращали на себя внимание

Таблица. Клинико-генетическая характеристика синдрома Гительмана (по [10])

Table. Clinical and genetic characteristics of Gitelman syndrome

Параметр	Синдром Гительмана
Канал	NCCT
Расположение	DCT
Ген	<i>SLC12A3</i>
Хромосома	16q13
Многоводие	Отсутствует
Гестационный возраст	Соответствует
Начальные проявления	6 – 13 лет
Симптомы	Гипокалиемия, судороги
Экскреция кальция	Гипокальциурия
Нефрокальциноз	Отсутствует
Уровень магния в крови	Всегда низкий
Уровень простагландина в крови	Близкий к норме
Экскреция простагландинов с мочой	Нормальный

снижение интеллекта, светобоязнь, медленная походка, повышенная утомляемость.

В возрасте 14 лет (2013 г.) у мальчика при обследовании в клинике неврологии СПбГПМУ по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлены церебральные кальцификаты (рис. 1), заподозрена болезнь Фара (феррокальциноз сосудов головного мозга, идиопатический кальциноз базальных ганглиев). Однако выраженная гипомagneмия (0,54 ммоль/л), гипомagneмические судороги, гипокальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гипопаратиреоз не укладывались в диагноз.

С 15 лет (2014 г.) наблюдается в клинике нефрологии СПбГПМУ. При обследовании выявлены гипомagneмия (0,60 ммоль/л), гипокальциемия (1,61 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,7 ммоль/л), вторичный гипопаратиреоз (паратгормон 2,45 нмоль/л). Трактовка диагноза как аутосомно-рецессивный синдром почечной гипомagneмии (Нуромagnesemia), гипермагнеурии, гипокальциемии, гипокальциурии, метаболического алкалоза, гипопаратиреоза, индуцированного гипомagneмией, органическое поражение головного мозга, двусторонние церебральные кальцификаты, специфические расстройства психического развития, эпизодические судороги, задержка умственного развития казалась убедительной.

Дифференциальная диагностика проводилась с болезнью Фара, синдромом Гиттельмана (OMIM № 263800), синдромом Бартера (Bartter) III типа (OMIM № 607364), почечной гипомagneмией с гипокальциурией (OMIM № 154020 мутация в гене *FXYD2*), почечной гипомagneмией 4 с нормокальциурией (OMIM №611718, мутация в гене *EGF*, 131530), почечной гипомagneмией 6 (OMIM №613882, мутация в гене *CNNM2*, 607803). Пациенту проведено генетическое тестирование, однако мутации генов почечной гипомagneмии не обнаружены.

Учитывая выраженную гипомagneмию и гипокальциемию, вторичный гипопаратиреозидизм,

гиперфосфатемию, церебральные кальцификаты, судороги, проводилась терапия препаратами магния, кальция, активными метаболитами витамина D (рокальтрол 0,5–0,75 мкг/сут). Отмечена положительная динамика биохимических показателей: нормализация уровня паратгормона, тенденция к нормализации гипомagneмии, гипокальциемии, улучшение эмоционального статуса ребенка. Однако при повторном обследовании и проведении КТ констатировано увеличение церебральных кальцификатов и формирование кальцификатов селезенки. Доза рокальтрола снижена до 0,25 мкг/сут. В возрасте 16 лет (весной 2015 г.) назначенная терапия была родителями отменена, после чего отмечено снижение уровня магния до 0,63 ммоль/л, кальция до 1,81 ммоль/л, гипермагнеурия 6,38 ммоль/сут (норма 3,00–5,00 ммоль/сут), тенденция к алкалозу, ухудшение общего состояния. Возобновлено лечение препаратами магния и кальция и достигнута стабилизация биохимических показателей (кальций 2,05 ммоль/л, магний 0,71 ммоль/л), нормализация уровня паратгормона, улучшение психоэмоционального статуса. При повторной КТ (через 2 года) отмечено увеличение размеров и появление новых церебральных кальцификатов (рис. 2).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило гомозиготную мутацию p.Arg919Cys, в гене *SLC12A3*, кодирующем протеин NCCT (тиазидчувствительный Na/Cl котранспортер). Гомозиготные мутации в данном гене ассоциированы с синдромом Гиттельмана, что дало основание установить диагноз.

Ведущие симптомы атипичной формы синдрома Гиттельмана с церебральными кальцификатами следующие: школьный возраст на момент манифестации (у пациента с 12 лет), гипомagneмия, гипомagneмические судороги, гипохлоремия, гипонатриемия, умеренная гипокалиемия, метаболический алкалоз различной степени компенсации, гипокальциурия, отсутствие гиперпростагландин-Е-емии и проста-

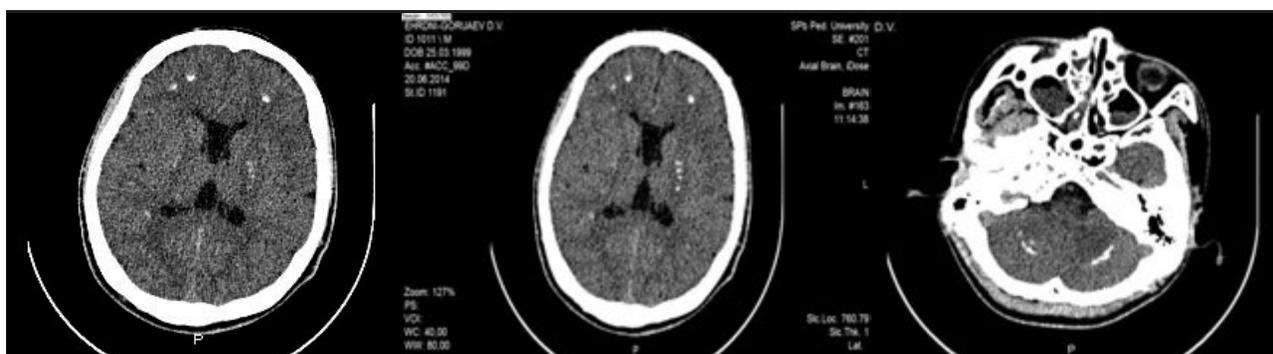


Рис. 1. Компьютерная томограмма ребенка в возрасте 14 лет.

Признаки двустороннего стриопаллидозубчатого кальциноза, кальцификаты субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга и субкортикальных отделов мозжечка (указано стрелками).

Fig. 1. Computer tomogram of a child aged 14.

Signs of bilateral striopallidodentate calcification, calcification of subcortical parts of the cerebral hemispheres and subcortical parts of the cerebellum (indicated by arrows).



Рис. 2. Компьютерная томограмма через 2 года.

Признаки двусторонних стриопаллидозубчатых кальцификатов, кальциноз субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга (в лобных долях) в проекции базальных ганглий и мозжечка, отмечено увеличение количества и размеров кальцификатов в проекции базальных ганглий.

Fig. 2. Computer tomography CT in 2 years.

Signs of bilateral striopallidozubchatyh calcifications, calcification of subcortical divisions of the cerebral hemispheres (in the frontal lobes) in the projection of the basal ganglion and cerebellum, an increase in the number and size of calcifications in the projection of the basal ganglion.

гландин-Е-урии, нормальные уровни ренина альдостерона в сыворотке крови, нормальная концентрационная функция почек и скорость клубочковой фильтрации, церебральные кальцификаты.

Таким образом, сформулирован диагноз: атипичная форма синдрома Гительмана с метаболическим алкалозом, гипомагниемией, гипокалиемией, сохранной функцией почек, двусторонними церебральными кальцификатами в базальных ганглиях и мозжечке. Гипопаратиреоз, индуцированный гипомагниемией. Ювенильный остеохондроз и сколиоз грудного отдела позвоночника. Белково-энергетическая недостаточность. Снижение интеллекта.

В результате терапии препаратами магния, активными метаболитами витамина D (кальцитриол/рокальтрол) отмечена положительная динамика. Рокальтрол отменен, обосновано назначение калийсберегающего диуретика. Суточная экскреция магния у пациента составила 5,80 ммоль/л (норма 3,0–5,0 ммоль/л), фракционная экскреция более 4%, что указывает на почечные потери. По данным ультразвукового исследования признаки нефрокальциноза отсутствуют.

Пациенту рекомендована терапия, включающая препараты магния (магний В<sub>6</sub>; магнелис В<sub>6</sub> форте; магнерот; магния сульфат) и калия (аспаркам, панангин, хлорид калия), калийсберегающие диуретики (спиронолактон), коррекцию дефицита витамина D (рокальтрол, кальцитриол, кальцимин), метаболические препараты (элькар, нобен, пикамилон, ноотропил, дормиплант), смеси для энтерального питания на основе глубоко гидролизованного белка, ферменты пищеварительного тракта. Проводимая терапия, направленная на коррекцию электролитных потерь, дала положительный эффект.

В дальнейшем у ребенка сохранялась гипомагниемия, гипокальциемия, тенденция к алкалозу, гипермагниурия (5,80–6,38 ммоль/сут при нор-

ме 3,00–5,00 ммоль/сут), фракционная экскреция ФЭМг более 4%. В настоящее время предъявляет жалобы на периодические приступы с тоническим напряжением верхних и нижних конечностей, головокружение, нарушение координации, тремор.

### Обсуждение

Мы впервые в отечественной педиатрической нефрологии наблюдали редкую форму тубулопатии – атипичный синдром Гительмана с церебральными кальцификатами. В зарубежной литературе нам встретились единичные работы, в которых описывается кальцификация базальных ганглиев у пациентов с данным синдромом [9, 12, 19–22]. А. Beltagi и соавт. (2015) трактовали церебральные кальцификаты при синдроме Гительмана как следствие энцефалопатии при митохондриальной цитопатии [12]. Под нашим наблюдением находились 4 пациента с синдромом Гительмана, у одного из них выявлена атипичная форма с церебральными кальцификатами.

Как известно, базальные ганглии (стриопаллидарная система) представляют собой важное подкорковое связующее звено между ассоциативными и двигательными областями коры головного мозга, участвуют в регуляции целенаправленных движений, координации тонуса мышц и произвольных движений. Мозжечковые нарушения равновесия у пациента с двусторонними церебральными кальцификатами выражаются 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 гипо-

кальциемическим эффектом гипомагниемии [9, 11, 22]. В нашем наблюдении кальций/креатининовый индекс (U Ca/Cr) у пациента снижен, показатели  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  в крови снижены, что соответствует данным литературы [4, 5, 7–9, 11, 18, 22]. Оценка кислотно-основного состояния крови у пациента демонстрирует сдвиг в сторону метаболического алкалоза, без респираторного сдвига, повышение  $HCO_3^-$  — избыток оснований в крови является характерным для синдрома Гительмана. Исследование уровня ренина и альдостерона в крови показало нормальные значения, что также соответствует данным литературы [2, 7, 23]. Реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах при синдроме Гительмана обуславливает нормальную концентрационную функцию почек пациентов [2, 4, 5, 7, 8, 11, 23].

В отличие от синдрома Бартера при синдроме Гительмана уровень простагландина  $E_2$  в крови и его экскреция в норме, поэтому прием нестероидных противовоспалительных препаратов не оправдан [2, 7, 8]. При гипомагниемии назначают препараты магния (по 10–20 мэкв/сут). Устранение гипомагниемии способствует нормализации уровня калия, кальция, паратгормона, что отмечено в нашем наблюдении. Адекватная терапия препаратами магния и калия у пациента привела к купированию судорожного синдрома, коррекции метаболического алкалоза, гипомагниемии и гипокалиемии. Калийсберегающие диуретики действуют на уровне дистального канальца, предотвращая потерю калия [2, 4, 5, 8, 22].

Проведенное у пациента молекулярно-генетическое исследование обнаружило гомозиготную мута-

цию в гене *SLC12A3*, характерную для синдрома Гительмана, что позволило верифицировать диагноз [24]. М.С. Игнатова, В.В. Длин (2015) подчеркивают, что внедрение генетических исследований в практику педиатра-нефролога дает возможность изменить представление об этиологии многих заболеваний, помогает определить тактику терапии, улучшить прогноз и качество жизни пациентов [25]. Е.А. Николаева (2016) указывает на особую важность достижений медицинской генетики для идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей с наследственными заболеваниями [26].

### Заключение

Таким образом, мы представили клиническое наблюдение пациента с редкой, атипичной формой синдрома Гительмана в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке. Заболевание проявлялось гипомагниемией, гипермагниурией, гипомагниемическими судорогами конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом и снижением интеллекта. Функция почек была сохранной. У мальчика были выявлены прогрессирующие двусторонние кальцификаты субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга, кальцификаты в базальных ганглиях и субкортикальных отделах мозжечка. Церебральные кальцификаты обуславливают тяжесть клинических проявлений и определяют прогноз атипичного синдрома Гительмана.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. 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/>
2. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Левиашвили Ж.Г. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. СПб: Левша 2006; 144. [Savenkova N.D., Papayan A.V., Leviashvili Zh.G. Tubulopathy in the practice of a pediatrician. Manual for Physicians. N.D. Savenkova, A.V. Papayan (eds). SPb: Levsha 2006; 144 (in Russ)]
3. Юрева Э.А., Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Тубулопатии. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М. С. Игнатовой. М.: Мед. информ. агентство, 2011; 358–389. [Yureva E.A., Veltischev Yu.E., Ignatova M.S. Tubulopathy. In: Pediatric nephrology. A guide for doctors. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011; 358–389. (in Russ)]
4. Genetic diseases of the kidney. R.P. Lifton, S. Somlo, G.H. Giebisch (eds). Amsterdam, London: Elsevier: Acad. Press, 2009; 848.
5. Emmett M., Sterns R.H., Forman J.P. Bartter and Gitelman syndromes [Electronic resource]. UpToDate. Electronic data, 2015; mode of access: <http://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes>
6. Gil-Peña H., Mejía N., Alvarez-García O., Loredó V., Santos F. Longitudinal growth in chronic hypokalemic disorders. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4): 733–737. DOI: [org/10.1007/s00467-009-1330-7](https://doi.org/10.1007/s00467-009-1330-7)
7. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Левичева О.В., Снежкова Е.А. Катамнестическое 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 of children with Bartter syndrome and Gitelman. *Nefrologiya* 2013; 17 (3):80–87. (in Russ)]
8. Devuyt O., Belge H., Konrad M., Jeunemaitre X., Zennaro M.C. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. Gitelman syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner (ed.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016; 1215–1221. DOI: [10.1007/978-3-662-43596-0\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_34) 1201
9. Das S.K., 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.
10. 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. *Amer J Med* 2002; 112(3): 183–190.
11. Viering D.H.H.M., de Baaij J.H.F., Walsh S.B., Kleta R., Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(7): 1123–1135. DOI: [10.1007/s00467-016-3416-3](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3416-3)
12. Beltagi A.El., Norbash A., Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiol J* 2015; 28(5): 523–528. DOI: [10.1177/1971400915609340](https://doi.org/10.1177/1971400915609340)

13. 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
14. 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): 913–918.
15. Seyberth H.W., Schlingmann K.P. Bartter and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(10): 1789–1802. DOI: 10.1007/s00467-011-1871-4
16. Simon D. B., Nelson-Williams C., Bia M. J., Ellison D., Karet F.E., Molina A.M. et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 1996; 12(1): 24–30. DOI: 10.1038/ng0196-24
17. Monnens L., Bindels R., Grünfeld J.P. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(7): 1617–1619.
18. Devarajan, P., Langman C.B. Pediatric Bartter syndrome [Electronic resource]. *Medscape* 2011; mode of access: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI210.HTM>
19. Riveira-Munoz E., Chang Q., Godefroid N., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Dahan K. et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1271–1283. DOI: 10.1681/ASN.2006101095
20. Tsutsui H., Hamano T., Kawaura Y., Inaba S., Miyamoto I., Yasujima M, et al. Case of Gitelman syndrome associated with idiopathic intracranial hypertension. *Intern Med* 2011; 50: 1493–1496. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5305.
21. Quinlan C.S., Walsh J.C., Moran A.M., Moran C., O'Rourke S.K. Gitelman syndrome. A rare presentation mimicking cauda equina syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93: 266–268. DOI: 10.1302/0301-620X.93B2.25700
22. Gandi 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.
23. Gierth M., Banas B., Burger M. Metabolic alkalosis. In: *Urology at a glance*. A.S. Merseburger, M.A. Kuczyk, J.W. Moul (eds). Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 2014; 77–80.
24. Vargas-Poussou R., Dahan K., Kahila D., Venisse A., Riveira-Munoz E., Debaix H. et al. Spectrum of Mutations in Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4): 693–703. DOI: 10.1681/ASN.2010090907
25. Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetic sinthe development of pediatric nephrology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 60(3): 6–9. (in Russ)]
26. Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(2): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11 [Nikolaeva E.A. Importance of the achievements of medical genetics for solving the problem of developmental disorders in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(2): 5–11. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11. (in Russ)]

Поступила 10.08.17

Received on 2017.08.10

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.