

DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-455-465

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов: трудности диагностики и лечения

Литературный обзор и клиническое наблюдение

С.В. Папиж, Л.С. Приходина

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек,

*Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125412 Москва Талдомская ул., д. 2, Москва, Россия*

Apparent mineralocorticoid excess syndrome: difficulties of diagnostics and treatment

Review and case report

S.V. Papizh, L.S. Prikhodina

*Division of inherited and acquired kidney diseases Research and Clinical Institute of Pediatrics named after U.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University,
2, Taldomskaya str. 125412, Moscow, Russian Federation*

Ключевые слова: синдром мнимого избытка минералокортикоидов, гипорениновая артериальная гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, дексаметазон, эплеренон

Резюме

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов – аутосомно-рецессивная гипорениновая артериальная гипертензия, ассоциированная с низким уровнем альдостерона крови, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Заболевание относится к группе моногенных форм артериальной гипертензии, обусловлено мутацией в гене *HSD11B2*, кодирующего фермент 11-β-HSD2, который участвует в метаболизме кортизола. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение за ребенком с классическими проявлениями синдрома мнимого избытка минералокортикоидов. Дифференциально-диагностический поиск требовал исключения широкого круга заболеваний, протекающих с клинической симптоматикой, наблюдавшейся у нашего пациента. Учитывая сочетание артериальной гипертензии с низкой активностью ренина крови, исключались заболевания из группы моногенных форм артериальной гипертензии, для которых патогномично наличие гипорениемии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически – выявлена ранее неописанная гомозиготная мутация с.991G>A (р.А331Т) в экзоне 5 гена *HSD11B2*. Проводимая поэтапно гипотензивная терапия с применением монотерапии и комбинаций блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, тиазидных диуретиков, а также использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов, калий-сберегающих диуретиков не привели к коррекции артериальной гипертензии у ребенка. Только назначение низких доз стероидов – дексаметазона, действие которого направлено на снижение эндогенной продукции кортизола, позволило добиться стойкого гипотензивного эффекта, нормализации электролитного и кислотно-основного состояния крови у пациента.

Адрес для переписки: Светлана Валентиновна Папиж

Тел.: 8 (495) 483-21-83 e-mail: papijsveta@mail.ru

Corresponding author: Svetlana V Papizh

Тел.: 8 (495) 483-21-83 e-mail: papijsveta@mail.ru

Abstract

Apparent mineralocorticoid excess syndrome (AMEs) is autosomal recessive severe hypertension associated with low serum renin activity and aldosterone level, hypokalemia, metabolic alkalosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis. This disease refers to the group of monogenic forms of hypertension and is associated with mutations in the *HSD11B2* gene, encoding the type 2 11β -hydroxysteroid dehydrogenase that participates in cortisol metabolism. Here, we present a clinical case of a child with typical AMEs characteristics. Sequencing of all exons of the *HSD11B2* gene responsible for AMEs revealed novel homozygous mutation c.991G>A (p.A331T) in exon 5. Stage-by-stage hypotensive therapy with monotherapy and combinations of calcium channel blockers, angiotensin II receptor blockers, thiazide diuretics, and the use of antagonists of mineralocorticoid receptors, potassium-sparing diuretics was insufficient for the correction of hypertension in the child. Only the appointment of low doses of steroids – dexamethasone, aimed to reducing the endogenous production of cortisol, made it possible to achieve a persistent hypotensive effect and to normalize the electrolyte and acid-base equilibrium in the patient's blood.

Key words: *apparent mineralocorticoid excess syndrome, hypertension with low renin activity, hypokalemia, metabolic alkalosis, dexamethasone, eplerenone*

Введение

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов – ультраредкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма кортизола, с клиническими проявлениями в детском возрасте в виде полиурии, полидипсии, гипокалиемии, метаболического алкалоза, тяжелой артериальной гипертензии со сниженной активностью ренина и низким уровнем альдостерона крови.

Впервые данное заболевание было описано в 1974 году Werder E. с соавт. у больной 3-х лет с гипорениновой артериальной гипертензией [41]. В 1977 году Ulick S. с соавт., проведя хроматографический анализ мочи у детей с аналогичной клинической симптоматикой, показал высокую экскрецию метаболитов кортизола и низкую экскрецию метаболитов кортизона с мочой [37]. Термин "синдром мнимого избытка минералокортикоидов" был предложен New M. с соавт. в 1979 году [20].

Распространенность синдрома мнимого избытка минералокортикоидов составляет менее 1 случая на 1 000 000 детского населения [www.orpha.net] Не исключается увеличение данного показателя в странах с высокой частотой родственных браков [43]. Кроме того, можно предположить, что тяжесть течения синдрома мнимого избытка минералокортикоидов исключает точную оценку распространенности данного заболевания. В экспериментальных работах с созданием искусственной модели заболевания у мышей 50% особей погибало в первые 48 часов жизни в связи с развитием тяжелой гипокалиемии [14].

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов (ОММ 218030) обусловлен мутацией в гене *HSD11B2* (ОММ 614232), кодирующим фермент 11β -гидроксистероид-дегидрогеназу тип 2 (11β -HSD2), локализованный, как и минералокортикоидные рецепторы, в дистальных отделах нефрона, собирательных трубочках, а также в дистальных

отделах толстой кишки, слюнных железах и плаценте, где он защищает плод от избыточного влияния материнского кортизола [12, 38]. Фермент 11β -HSD2 трансформирует биохимически активный кортизол в неактивный кортизон. Рецепторы к глюко- и минералокортикоидным гормонам имеют аналогичную структуру, что объясняет одинаковое сродство минералокортикоидных рецепторов как к альдостерону, так и к кортизолу [2]. Физиологическая роль альдостерона направлена на поддержание водно-солевого гомеостаза путем регуляции экскреции электролитов. Альдостерон, проникая в клетки на базолатеральной мембране дистальных отделов нефрона и собирательных трубочках, взаимодействуя с минералокортикоидными рецепторами, приводит к активации эпителиальных натриевых каналов с увеличением реабсорбции натрия и секреции калия (рис. 1). Концентрация альдостерона в плазме крови в несколько раз ниже, чем кортизола, однако именно альдостерон является основным регулятором водно-электролитного баланса. Связано это с трансформацией под действием 11β -HSD2 активного кортизола в неактивный кортизон, который не имеет сродства с минералокортикоидными рецепторами и, тем самым, не может осуществлять минералокортикоидные эффекты [8].

Мутации в гене *HSD11B2* приводят к полному или частичному снижению активности фермента 11β -HSD2, в результате чего нарушается преобразование кортизола в кортизон с последующим увеличением внутриклеточной концентрации кортизола. Кортизол активно соединяется с минералокортикоидными рецепторами, что приводит к задержке натрия, увеличению осмолярности плазмы, увеличению объема циркулирующего крови и, как следствие, повышению артериального давления (АД) (рис. 1). При этом активность ренина и концентрация альдостерона в крови снижаются по принципу "обратной связи" [29].

Клиническая картина заболевания характеризуется низкой массой тела при рождении, которая может быть обусловлена недостаточной активностью

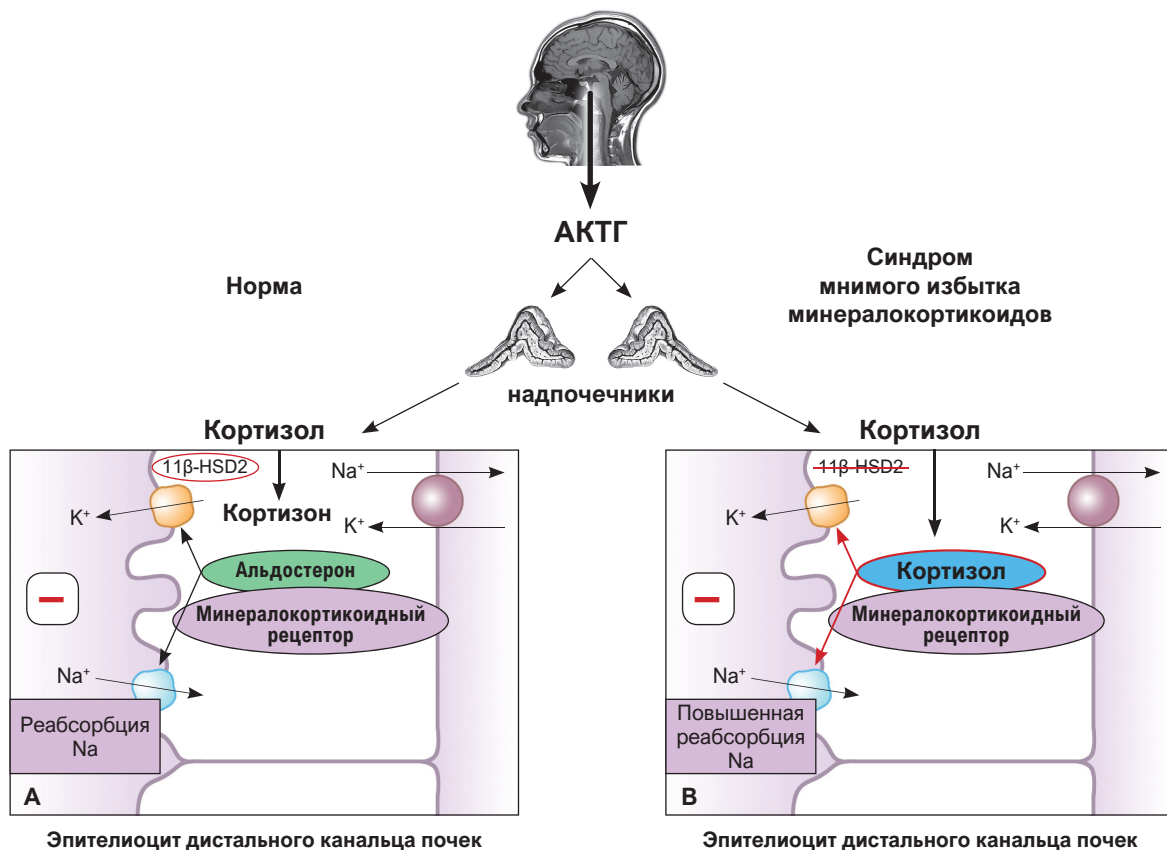


Рис. 1. Патогенез синдрома мнимого избытка минералокортикоидов

АКТГ – адренокортикотропный гормон, 11βHSD2 – 11β гидроксистероид-дегидрогеназа тип 2 [42]

Fig. 1. The pathogenesis of the apparent mineralocorticoid excess syndrome

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; 11βHSD2, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, type 2 [42]

фермента 11β-HSD2 в плаценте, в связи с чем повышается негативное влияние материнского кортизола на развитие плода [38]. После рождения сохраняются низкие темпы роста и прибавки массы тела. Ведущими симптомами синдрома мнимого избытка минералокортикоидов являются артериальная гипертензия, гипокалемия и метаболический алкалоз. Появление первых клинических симптомов заболевания, как правило, наблюдается во втором полугодии жизни [9, 22, 28].

Обсуждается вопрос, почему при врожденном генетическом дефекте клиническая картина заболевания развивается позже? Объяснением этому могут быть результаты исследования Martinerie L. с соавт. (2009), по данным которого экспрессия минералокортикоидных рецепторов зависит от возраста, достигая максимального уровня к концу первого года жизни [17]. Выраженная гипокалемия приводит к полиурии и полидипсии с последующим формированием медулярного кистоза. Повышение экскреции кальция приводит к развитию медулярного нефрокальциноза с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность. Тяжелая артериальная гипертензия ассоциируется с поражением органов-мишеней, развитием гипертонической ретинопатии, ишемической

нефропатии, инсультов, энцефалопатии, кардио-мегалии, гипертрофии миокарда левого желудочка, инфарктов миокарда [25]. У пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов даже при коррекции артериальной гипертензии сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Knops N.B. с соавт. (2011) сообщали о случае развития инсульта у пациентки 19-ти лет при полной медикаментозной коррекции артериальной гипертензии [13].

Как известно, фермент 11β-HSD тип 2 и минералокортикоидные рецепторы экспрессируются в клетках сосудов и головного мозга человека [40]. Ингибирование 11β-HSD2 активности и длительная активация минералокортикоидных рецепторов способствуют нарушению тонуса и целостности сосудистой стенки, что приводит к церебральной ишемии и развитию инсультов. В экспериментальных моделях было показано, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов способствовало снижению частоты и степени выраженности церебро-васкулярных осложнений вне зависимости от их влияния на уровень АД [6, 27, 31, 35].

Диагностика синдрома мнимого избытка минералокортикоидов основывается на выявлении

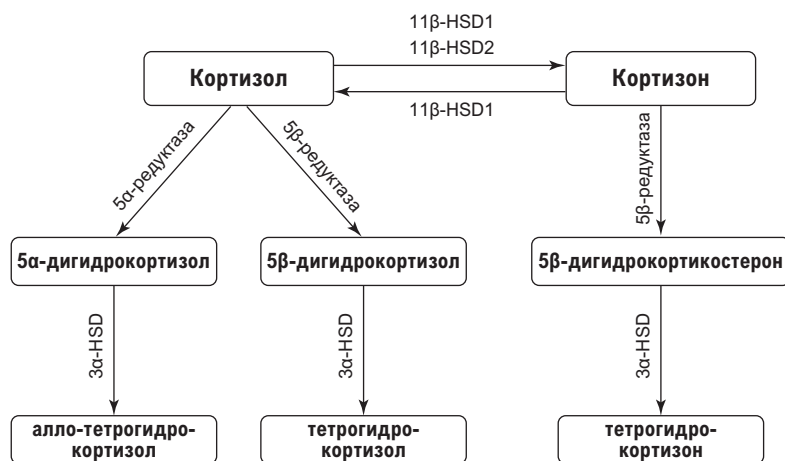


Рис. 2. Схема метаболизма кортизола

11 β -HSD1 – 11 β гидроксистероид-дегидрогеназа тип 1,
11 β HSD2 – 11 β гидроксистероид-дегидрогеназа тип 2,
3 α -HSD – 3 α гидроксистероид-дегидрогеназа

Fig. 2. The scheme of cortisol metabolism

11 β -HSD1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, type 1;
11 β HSD2, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, type 2;
3 α -HSD, 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase

артериальной гипертензии с низкой активностью ренина и альдостерона крови в сочетании с гипокалиемией и метаболическим алкалозом. В качестве диагностического теста используется соотношение экскретируемых с мочой метаболитов кортизола к метаболитам кортизона (тетрагидрокортизол+алло-тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизол), которое в норме составляет около 1.0 [25]. Известно, что процесс преобразования кортизола в кортизон и обратно включает две изоформы фермента 11 β -HSD тип 1 и тип 2. 11 β -HSD тип 1 экспрессируется в печени, жировой ткани и центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в преобразовании кортизола в кортизон и обратно, тогда как фермент 11 β -HSD тип 2, экспрессируемый в дистальных отделах нефрона и собирательных трубках, участвует в одностороннем преобразовании кортизола в кортизон (рис. 2). При развитии синдрома мнимого избытка минералокортикоидов происходит снижение активности фермента 11 β -HSD тип 2, в результате чего нарушается преобразование кортизола в кортизон с повышением уровня свободной фракции кортизола и снижением свободной фракции кортизона в моче. Исследование соотношения уровня метаболитов кортизола к метаболитам кортизона в моче не является точным диагностическим критерием, так как может включать восстановленные в печени под действием фермента 11 β -HSD1 метаболиты кортизона [23, 26]. При обследовании группы из 24 пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов у всех в моче определялись различные уровни метаболита кортизона (тетрагидрокортизона), тогда как у 12 (50%) из них уровень свободной фракции кортизона в моче был приближен к нулю, что подтверждает

недостаточную информативность этого исследования [23].

В 1995 г. была получена полная информация о структуре гена *HSD11B2*, который картирован на хромосоме 16q22 и содержит 5 экзонов [1, 19]. В настоящее время описано 46 различных мутаций у менее, чем 100 больных (The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HSD11B2>). У большинства пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов выявляются гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *HSD11B2* [34]. Гомозиготные мутации гена *HSD11B2* чаще приводят к полной потере активности фермента 11 β -HSD2, что характеризуется ранним появлением клинической симптоматики с развитием опасных для жизни состояний – резистентной артериальной гипертензии и гипокалиемии. При наличии компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *HSD11B2*, активность фермента 11 β -HSD2 снижается частично, что характеризуется появлением артериальной гипертензии в подростковом возрасте, нередко без электролитных нарушений [21].

Наиболее часто мутации идентифицируются в экзонах 3, 4, 5 гена *HSD11B2* [28]. Несмотря на малое число описанных к настоящему времени клинических наблюдений, предпринимаются попытки проведения клинико-генетических ассоциаций с целью интерпретации клинических особенностей заболевания, возможности прогнозирования течения заболевания, а также подбора эффективной гипотензивной терапии. Morineau G. с соавт. (2006) исследовали генотип-фенотипические ассоциации у 7 больных с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов из 6 семей с оценкой активности фермента 11 β -HSD2 *in vitro* [18]. Исследование показало, что при наличии гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций p.Arg213Cys, p.Ala328Val, p.Glu342fs в гене *HSD11B2* активность фермента 11 β -HSD2 составляет менее 5% от нормы [18]. Гетерозиготные мутации p.Asp144Val и p.Phe367del приводят к снижению активности фермента до 20%, а остаточная активность фермента 11 β -HSD2 при выявлении гетерозиготной мутации p.Phe185Ser составляет около 30% [18]. Установлено, что масса тела при рождении, уровень калия крови, а также степень повышения экскреции метаболитов кортизола с мочой коррелируют с генотипом заболевания и активностью фермента 11 β -HSD2 *in vitro* [18]. Соотношение между активностью фермента 11 β -HSD2 и артериальной гипертензией или гипертрофией миокарда левого желудочка менее очевидно, что возможно связано

с ответом на терапию и длительностью артериальной гипертензии [18].

При экспериментальном ингибировании активности фермента 11β -HSD2 на фоне приема корня солодки наблюдалось увеличение экскреции кальция с мочой [7]. На основании этого предполагается, что сочетание гипокалиемии, метаболического алкалоза и гиперкальциурии связано с полным отсутствием активности фермента 11β -HSD2, в то время как отсутствие метаболического алкалоза и нефрокальциноза свидетельствует об остаточной активности фермента.

В настоящее время обсуждается вопрос о потенциальной роли сниженной активности фермента 11β -HSD2 в развитии артериальной гипертензии у взрослых. По результатам исследования Campino C. с соавт. (2011), включавшего 196 нормотензивных здоровых людей, было установлено повышение экскреции кортизола и соотношения кортизола к кортизолу крови со снижением экскреции кортизола с возрастом [4]. Полученные результаты исследования, по мнению авторов, свидетельствует о снижении активности фермента 11β -HSD2 с возрастом за счет кортизол-индуцированной активности минералокортикоидных рецепторов, что может вносить свой вклад в развитие артериальной гипертензии у взрослого населения [4].

У 40% взрослых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией установлена сниженная активность ренина в крови, выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем АД и электролитами крови (положительная – с уровнем натрия, отрицательная – с уровнем калия), что напоминает опосредованную глюкокортикоидами активацию минералокортикоидных рецепторов [33, 39]. Обсуждается вопрос о роли негенетических механизмов, которые могут приводить к нарушению стабильности белка 11β -HSD2 и играть роль в развитии артериальной гипертензии, индуцированной глюкокортикоидной активацией минералокортикоидных рецепторов. В частности, возникающее под действием каких-либо факторов, нарушение посттрансляционной модификации или повышение протеосомной активности 11β -HSD2, которая способствует усиленной деградации фермента 11β -HSD2 и ведет к локальному увеличению активных глюкокортикоидов [3].

Лечение синдрома мнимого избытка минералокортикоидов направлено на коррекцию основных жизнеугрожаемых состояний – выраженной гипокалиемии и резистентной артериальной гипертензии [16, 32]. В первую очередь рекомендуется низкосолевая диета (менее 1 г NaCl в сутки). Медикаментозная терапия направлена, с одной стороны, на блокирование минералокортикоидных рецепторов (антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и влияние на работу эпителиального натриевого канала (калийсберегающие диуретики – триамтерен в дозе 1-4 мг/кг/сутки, амилорид до 0,3 мг/кг/сутки), с другой стороны, на снижение эндогенной продукции

кортизола (дексаметазон – 1,5-2,0 мг/сутки) [16, 30]. Эффект от терапии спиронолактоном достигается за счет блокирования минералокортикоидного эффекта кортизола на минералокортикоидные рецепторы. Достижение клинического эффекта возможно только при длительном использовании высоких доз препарата (2-10 мг/кг/сутки), что значительно увеличивает риск развития побочных эффектов в отдаленном будущем, в виде нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастии, импотенции у мужчин [11]. По данным Razzaghy-Azar M. с соавт. (2017) у 17-летнего юноши с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов через 6 лет терапии спиронолактоном отмечено замедление темпов полового развития, что потребовало назначения заместительной терапии препаратами тестостерона, а в дальнейшем у этого пациента была диагностирована азооспермия, сохранившаяся после отмены спиронолактона [30].

В связи с этим возможно использование препарата эплеренон, который также относится к группе антагонистов минералокортикоидных рецепторов, но не обладает антиандрогенным эффектом. По результатам единственного рандомизированного контролируемого исследования эффективности терапии эплереноном у детей с артериальной гипертензией, включавшего 304 ребенка, показана его эффективность и хорошая переносимость [15]. Использование тиазидных диуретиков (до 2 мг/кг/сутки) с целью коррекции артериальной гипертензии и гиперкальциурии у пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов может усугублять выраженность гипокалиемии, приводить к нарастанию диуреза, что требует крайне осторожного использования препаратов этой группы. По результатам наблюдения Dave-Sharma S. с соавт. (1998) за 6 пациентами с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов, получавшими комбинированную терапию спиронолактоном, гипотиазидом и препаратами калия отмечалась нормализация массоростовых показателей и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у 4 из 6 пациентов, исчезновение ангиопатии сетчатки у 5 из 6 больных [5].

При отсутствии гипотензивного эффекта терапии антагонистами альдостерона и калийсберегающими диуретиками у пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов препаратом выбора является дексаметазон в дозе 1,5-2,0 мг/сутки [16]. Эффект терапии дексаметазоном заключается в блокировании синтеза кортизола. Побочными эффектами длительной терапии дексаметазоном могут быть задержка роста, остеопороз, синдром экзогенного гиперкортицизма.

В настоящее время в литературе имеются 3 клинических описания пост-трансплантационного наблюдения взрослых пациентов с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов, у которых отмечена спонтанная нормализация уровня АД и электролитных нарушений крови, что подтверждает – почка

является основным органом, где осуществляется ферментативная активность 11β -HSD2 [10, 24, 30].

Описание случая

Девочка К. А., 2 лет поступила в отделение нефрологии НИКИ педиатрии с жалобами на слабость, вялость, полиурию/полидипсию. Наследственность по патологии органов мочевой системы неотягощена, у бабушки по линии отца артериальная гипертензия, полиурия, полидипсия. Ребенок от родственного брака, от 3-й беременности (1-я беременность – внутриутробная гибель плода на 36 неделе гестации; 2-я беременность – здоровая девочка), от 3-х физиологических родов на 38-39 неделе гестации. Родилась с признаками внутриутробной гипотрофии – масса тела 2600 г (3-й перцентиль), длина 48 см (10-25-й перцентиль). Ранее физическое и психомоторное развитие в соответствии с возрастными нормами.

В возрасте 8-ми месяцев отмечено появление полидипсии и полиурии (до 2-2,5 л/сутки), недостаточная прибавка в массе тела, вялость, гипотония всех групп мышц. АД у ребенка не измерялось по месту жительства. При обследовании по месту жительства в возрасте 1 года выявлена выраженная гипокалиемия (1,85-2,38 ммоль/л), декомпенсированный метаболический алкалоз (рН 7,5, ВЕ +9,0) при отсутствии других электролитных нарушений. Уровни кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактин крови были в пределах нормы. При УЗИ почек наблюдалось увеличение размеров почек с недостаточно четкой дифференцировкой паренхимы на кортикальный и медуллярный слои.

При обследовании девочки в НИКИ педиатрии в возрасте 2-х лет: физическое развитие среднее дисгармоничное за счет дефицита массы тела (25% по росту, менее 3% по массе), наблюдалась гипотония всех групп мышц, увеличение объема живота, полидипсия/полиурия до 2,0 л/сутки (4166 мл/м²/сутки). Мочевого синдрома не выявлено, суточная экскреция с мочой кальция, фосфатов, оксалатов и уратов были в пределах возрастной нормы. Впервые выявлена артериальная гипертензия 2 степени: АД при разовых измерениях 130/80-140/85 мм рт.ст. (более 95% по полу, возрасту и росту) с эпизодами подъема до 160/85 мм рт.ст. без нарушения самочувствия ребенка. Имела место выраженная гипокалиемия (1,8-2,3 ммоль/л) и декомпенсированный метаболический алкалоз (рН 7,6; ВЕ +23,6) с высоким уровнем бикарбонатов (HCO_3^- 45,2 ммоль/л), тенденция к снижению осмолярности плазмы – 280 ммоль/л (норма 280-295). Оценка функционального состояния почек выявила снижение концентрационной функции (удельный вес мочи 1002-1010) при нормальном уровне расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (по Шварцу) 136 мл/мин/1,73 м². Впервые у ребенка выявлено снижение активности ренина в крови – 0,1 нг/мл/ч (норма 3,1-16,2), уровня ангиотензина – 0,14 нг/мл (норма 2,4-17,0) и альдостерона крови – 11,9 нг/мл (норма 20-1100). Сывороточный уровень АКТГ и кортизола, суточная экскреция с мочой метанефрина и норметанефрина

были в пределах возрастной нормы. Нарушений параметров белкового, липидного и углеводного обмена в крови у ребенка не наблюдалось. При УЗИ: почки увеличены в размерах, отмечены диффузные изменения паренхимы почек в виде недостаточно четкой дифференцировки паренхимы на кортикальный и медуллярный слои, выявлены множественные гиперэхогенные включения в медуллярном слое паренхимы обеих почек, что расценено как медуллярный нефрокальциноз 2 степени. При доплерографическом исследовании косвенных признаков стеноза сосудов почек обнаружено не было. На ЭКГ наблюдались признаки гипокалиемии в виде снижения сегмента ST, сглаженность зубца T. При Эхо-КГ выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) по эксцентрическому типу (ПММЛЖ 55,8 г/м^{2,7} (более 95%), относительная толщина задней стенки левого желудочка (ОТС) – 0,27 (N<41)). Глазное дно без патологии. При магнитно-резонансной томографии надпочечников патологических изменений не выявлено.

Имевшийся у ребенка симптомокомплекс в полной мере соответствовал клинической картине при синдромах Лиддла и мнимого избытка минералокортикоидов. Оба состояния характеризуются сходным симптомокомплексом при различных молекулярных дефектах и патогенетических механизмах. Девочке была начата терапия верошпироном (5 мг/кг/сутки) и препаратами K^+ (0,35-0,4 г/сутки). Через 2 недели в связи с отсутствием гипотензивного эффекта и сохранением гипокалиемии была проведена коррекция терапии с отменой верошпирона и назначением амилорида (0,3 мг/кг/сутки) и гипотиозида (0,6 мг/кг/сутки) (рис. 3). На этой терапии отмечалась положительная динамика в виде повышения уровня K^+ крови (3,1-3,7 ммоль/л), уменьшения степени метаболического алкалоза (рН 7,47-7,48; ВЕ +7,0-+8,3), исчезновения полиурии/полидипсии при сохранении артериальной гипертензии прежней степени.

При поэтапном подключении к терапии препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов (норваск с постепенным увеличением дозы до 0,3 мг/кг/сутки), блокаторов рецепторов ангиотензина II (козафр в дозе 1,5 мг/кг/сутки) нормализации АД у ребенка достигнуто не было, сохранялись подъемы АД до 140/80 мм рт.ст. За 1 год наблюдения отмечено повышение параметров физического развития (50% по росту и массе тела), нормализация тонуса всех групп мышц. На фоне постоянного приема хлорида калия и амилорида кислотно-основное состояние и уровень K^+ крови были стабилизированы (рН 7,47-7,49, ВЕ +2,9-+13,9, HCO_3^- 27,0-36,7, K^+ 3,0-4,6 ммоль/л). Несмотря на проведение трехкомпонентной гипотензивной терапии (амилорид, норваск, козафр) у девочки сохранялась артериальная гипертензия 2 степени в течение суток с эпизодами подъема АД до 150/85 мм рт.ст. и ГМЛЖ по эксцентрическому типу. Сохранялись низкими активность ренина 0,26 нг/мл/ч (N 3,1-16,6), уровни ангиотензина 0,20 нг/мл (N 2,4-17,0) и альдостерона 17,8 нг/мл (N 20-1100) в крови.

Молекулярно-генетическое исследование генов SCNN1G и SCNN1B, кодирующих бета- и гамма-субъединицы

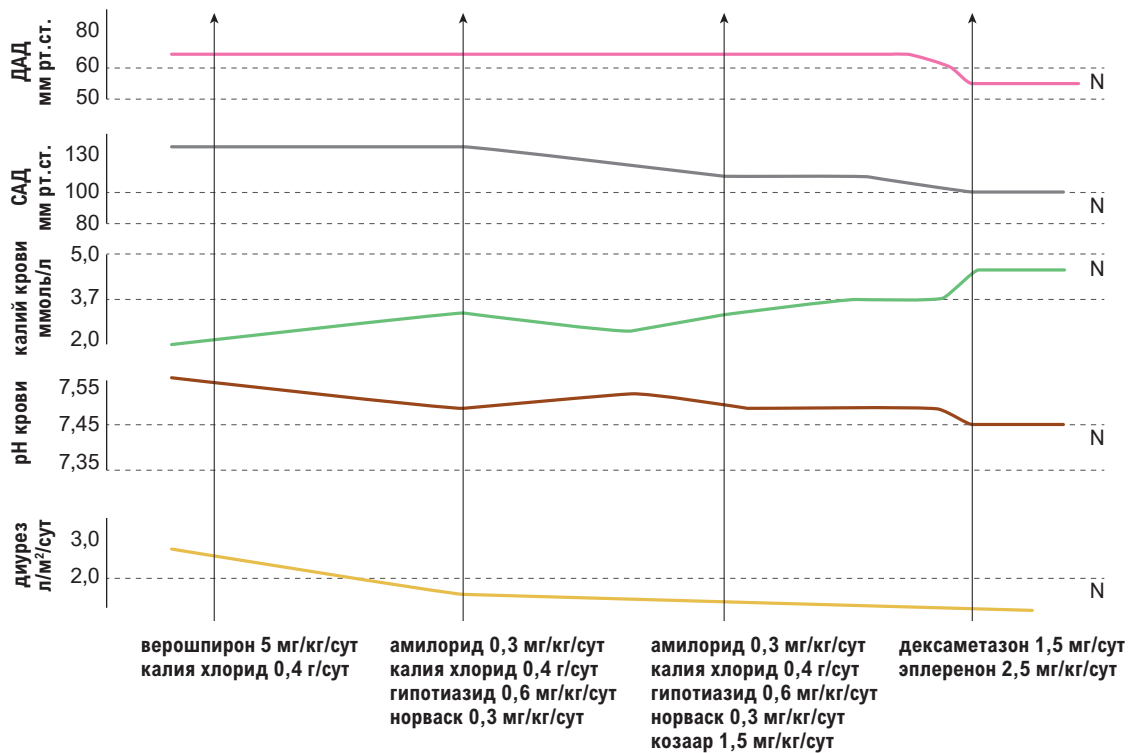


Рис. 3. Эффективность терапии синдрома мнимого избытка минералокортикоидов у ребенка А.К., 8 лет

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Fig. 3. The efficiency of the apparent mineralocorticoid excess syndrome treatment in patient A.K., eight years old

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

эпителиального натриевого канала, мутаций не выявило, что позволило исключить синдром Лиддла. Девочке в возрасте 4,5 лет было проведено прямое секвенирование гена HSD11B2, была выявлена не описанная ранее миссенс-мутация с.991G>A (р.А331Т) в гомозиготном состоянии в экзоне 5, которая является патогенной на основании программы предсказания патогенности вариантов *in silico* Polyphen2 (PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR), что подтвердило наличие у ребенка синдрома мнимого избытка минералокортикоидов.

В связи с сохраняющейся артериальной гипертензией с поражением органов-мишеней (ГМЛЖ по эксцентрическому типу, ангиопатия сетчатки 1 степени) через 2,5 года от начала наблюдения была начата изолированная терапия дексаметазоном с титрованием дозы от 1,25 до 1,5 мг/сутки, что позволило добиться нормализации уровня АД (при разовых измерениях АД 90/60 мм рт.ст. – 90%), калия (3,7-4,1 ммоль/л) и кислотно-основного состояния (рН 7,45, ВЕв 4,8 ммоль/л) крови, исчезновения ангиопатии сетчатки и ГМЛЖ. Впервые была отмечена нормализация активности ренина (5,4 нг/мл при норме 0,5-9,3 нг/мл), уровня альдостерона (1,28 нг/мл при норме 0,8-18,6 нг/мл) и снижение уровня кортизола (0,3 мкг/дл при норме 5,0-25,0 мкг/дл) в крови.

Достигнутый на терапии дексаметазоном эффект был стойким, однако способствовал появлению таких побочных явлений как выраженная задержка роста,

остеопороз, умеренно выраженный синдром экзогенного гиперкортицизма, гипертрихоз. За 2 года гормональной терапии ребенок вырос всего на 3 см, физическое развитие расценивалось как очень низкое, дисгармоничное (рост менее 3%, масса тела 50%), в связи с чем родители ребенка отказались от дальнейшей терапии дексаметазоном. Была возобновлена поликомпонентная терапия, включающая в себя препараты из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (верошпирон в дозе 5 мг/кг/сутки), β-блокаторы (конкор 2,5 мг/кг/сутки), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 0,3 мг/кг/сутки), которая не сопровождалась гипотензивным эффектом (АД до 140/90 мм рт.ст., что соответствовало артериальной гипертензии 2 степени). Было отмечено вновь появление декомпенсированного гипокалиемического метаболического ацидоза (рН 7,50-7,54, ВЕ +10,0-+16,9, HCO₃ 33,0-38,1, K⁺ 2,4-3,1 ммоль/л), полиурии (диурез >2,0 л/м²/сутки).

При обследовании ребенка через 6 месяцев вновь было диагностировано поражение органов мишеней – ангиопатия сетчатки 1 степени и ГМЛЖ по эксцентрическому типу (ГМЛЖ 43,3 г/м^{2,7} (95%), ОТС 0,24 (N<0,41)). Изолированная терапия препаратом из группы антагонистов рецепторов альдостерона эплереноном в дозе 2,5 мг/кг/сутки (50 мг/сутки) в течение 10 дней также не имела значимого клинико-лабораторного эффекта: АД 140/90 мм рт.ст. (>99%), K⁺ крови <3,0 ммоль/л, рН крови >7,5. В связи с чем, решено было возобновить

терапию дексаметазоном в дозе 1,5 мг/сутки в сочетании с эплереноном в дозе 2,5 мг/кг/сутки. На данной комбинированной терапии удалось добиться нормализации уровня АД (100/65 мм рт.ст. – 90%), K⁺ (4,5-4,8 ммоль/л) и кислотно-основного состояния (рН 7,4-7,45, BE +2,5-+4,0, HCO₃ 25,0-26,0) крови.

В течение последующих 1,5 лет девочка продолжала получать сочетанную терапию эплереноном и дексаметазоном, однако в полной мере оценить гипотензивный эффект не представляется возможным, так как родители самостоятельно снижали дозу дексаметазона до 0,5-1,0 мг/сутки (в связи с задержкой темпов физического развития), что приводило к повышению АД до 150/90 мм рт.ст., при этом электролиты и кислотно-основное состояние крови оставались в пределах нормы. За 6-ти летний период наблюдения за ребенком с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов не отмечено отрицательной динамики в отношении снижения фильтрационной функции почек (рСКФ 110 мл/мин/1,73 м²), степень нефрокальциноза по данным УЗИ без нарастания.

Обсуждение

Ведущими клиническими симптомами у ребенка при поступлении были полиурия/полидипсия, выраженные электролитные и кислотно-основные нарушения в виде гипокалиемии и декомпенсированного метаболического алкалоза. На первом этапе нами был исключен нефрогенный несахарный диабет, для которого не характерны медикаментозно неассоциированные электролитные нарушения.

Выявление артериальной гипертензии у девочки раннего возраста требовало проведения широкого дифференциально-диагностического поиска, так как в 99% случаев является вторичной у детей данной возрастной категории. Разница между АД на верхних и нижних конечностях, не превышающая 30 мм рт.ст. и отсутствие изменений со стороны сердца и сосудов по результатам Эхо-КГ позволили исключить у ребенка коарктацию аорты.

Отсутствие в анамнезе указаний на длительный прием каких-либо препаратов, в том числе содержащих корень солодки, позволило нам исключить лекарственно-индуцированную артериальную гипертензию.

Исследование гормонального профиля с определением гормонов щитовидной железы, половых гормонов, кортизола в сыворотке крови, а также определение продуктов распада адреналина в моче (метанефрин, норметанефрин) позволили нам исключить целый ряд заболеваний как причину развития артериальной гипертензии – гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, феохромоцитому.

Снижение активности ренина крови у нашей пациентки позволило исключить группу заболеваний, протекающих с повышением этого показателя, а именно: реноваскулярную гипертензию, ренин-секретирующие опухоли, а также синдромы Бартера и Гительмана, для которых характерно развитие

гипокалиемического метаболического алкалоза, но не наблюдается артериальной гипертензии.

Учитывая сочетание артериальной гипертензии с низкой активностью ренина крови, исключались заболевания из группы моногенных форм артериальной гипертензии, для которых патогномично наличие гипорениемии. Низкий уровень альдостерона в крови девочки позволил нам исключить первичные и вторичные формы гиперальдостеронизма, такие как гиперплазия коры надпочечников, альдостерому, семейный гиперальдостеронизм 1-3 типов (табл. 1). Отсутствие признаков нарушения полового развития, нормальный уровень половых гормонов позволили исключить женский и мужской псевдогермафродитизм. Сочетание низкой активности ренина и снижение уровня альдостерона крови с гипокалиемией не характерно для пациентов с синдромом Гордона, у которых наблюдается гиперкалемия и метаболический ацидоз.

Наличие у ребенка гипорениновой артериальной гипертензии с низким уровнем альдостерона крови, с гипокалиемией и метаболическим алкалозом при нормальном уровне АКГГ и кортизола крови требовало проведения дифференциального диагноза между двумя клинически идентичными моногенными формами артериальной гипертензии – синдромом мнимого избытка минералокортикоидов и синдромом Лидлла. Синдром Лидлла – это редкая семейная форма артериальной гипертензии, обусловленная мутацией в бета- или гамма-субъединицах эпителиального натриевого канала, локализованных в дистальных отделах нефрона, ответственных за реабсорбцию калия [44]. Исследование уровней экскретируемых с мочой кортизола, метаболитов кортизона, а также их соотношения (тетрагидрокортизол+аллотетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон) у нашего ребенка позволило бы выявить нарушение метаболизма кортизола, которое наблюдается при синдроме мнимого избытка минералокортикоидов и не характерно для синдрома Лидлла. Однако провести это исследование нам не удалось в связи с отсутствием лабораторных возможностей (на момент первичного обследования не было лабораторий, в которых бы проводилось данное исследование). Подтвердить диагноз у девочки удалось только благодаря результатам молекулярно-генетических исследований: синдром Лидлла был исключен на основании отсутствия мутаций в генах *SCNN1G* и *SCNN1B*, а выявленная гомозиготная мутация в гене *HSD11B2* с.991G>A позволила подтвердить синдром мнимого избытка минералокортикоидов у ребенка.

У матери ребенка была выявлена аналогичная мутация в гене *HSD11B2* в гетерозиготном состоянии, отцу молекулярно-генетическое исследование не проводилось. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания и то, что ребенок рожден от родственного брака, можно предположить, что он также является бессимптомным носителем данной мутации.

Таблица 1 | Table 1

Моногенные формы артериальной гипертензии, модификация Тока Н.Р. [36]
Monogenic forms of hypertension, by Toka H.R. [36]

Заболевание	Тип наследования	Ген	Калий крови	pH крови	Ренин крови	Альдостерон крови	Терапия
Семейный гиперальдостеронизм, тип 1	АД	<i>CYP11B1/CYP11B2</i>	↓/N	↑	↓	↑	дексаметазон
Семейный гиперальдостеронизм, тип 2	АД	<i>CYP11B2</i>	↓/N	↑	↓	↑	спиронолактон эплеренон
Семейный гиперальдостеронизм, тип 3	АД	<i>KCNJ5</i>	↓/N	↑	↓	↑	спиронолактон эплеренон
Женский псевдогермафродитизм	АР	<i>CYP11B1</i>	↓	↑	↓	↓	дексаметазон
Мужской псевдогермафродитизм	АР	<i>CYP17A1</i>	↓	↑	↓	↓	дексаметазон
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов	АР	<i>HSD11B2</i>	↓	↑	↓	↓	спиронолактон триамтерен амилорид дексаметазон
Синдром Лидлла	АД	<i>SCNN1B SCNN1G</i>	↓	↑	↓	↓	амилорид триамтерен
Синдром Гордона	АД	<i>WNK1 WNK4 KLHL3 CUL3</i>	↑	↓	↓	N/↑	тиазидные диуретики

АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип

Ранняя диагностика синдрома мнимого избытка минералокортикоидов жизненно необходима для своевременного назначения патогенетической терапии, позволяющей минимизировать риски сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая низкую распространенность заболевания, в литературе имеются единичные клинические описания, оценивающие эффективность терапии, направленной на различные звенья патогенеза заболевания [13, 15, 34]. В большинстве случаев клинический гипотензивный эффект достигался на терапии препаратами из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в частности, спиронолактоном. По данным Razzaghy-Azar M. с соавт. (2017) 20-летнее наблюдение за 3 sibсами с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов показало стойкий эффект терапии спиронолактоном с нормализацией АД, электролитов и отсутствием поражения органов-мишеней при полной приверженности терапии [30]. При этом перевод на терапию дексаметазоном одного из пациентов привел к возобновлению артериальной гипертензии [30].

У нашей пациентки положительного эффекта на изолированной терапии спиронолактоном, а затем эплереноном получено не было, как в отношении коррекции артериальной гипертензии, так и коррекции гипокалиемии. Гипотензивного эффекта, а также нормализации электролитного

и кислотно-основного состояния крови нам удалось добиться как раз на терапии малыми дозами дексаметазона, действие которого направлено на снижение эндогенной продукции кортизола. Несмотря на отсутствие эффекта изолированной терапии эплереноном, мы рекомендовали нашему ребенку сочетанную терапию дексаметазоном и эплереноном. На наш взгляд, терапия эплереноном, способствующая дезактивации минералокортикоидных рецепторов, приводит к снижению риска кардиоваскулярных нарушений за счет стабилизации тонуса и поддержания целостности сосудистой стенки, что подтверждается экспериментальными данными [6, 31]. Основным осложнением проводимой стероидной терапии у нашего ребенка является замедление темпов роста, однако учитывая то, что данная терапия является единственно эффективной, считаем необходимым ее продолжение параллельно с назначением неспецифической ростостимулирующей терапии.

Прогноз течения заболевания у больных с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов в полной мере зависит от наличия гипотензивного эффекта проводимой терапии. В случае нормализации уровня АД прогноз можно считать благоприятным, однако сохраняется риск цереброваскулярных осложнений [13]. При стойкой артериальной гипертензии высок риск кардио-церебро-васкулярных осложнений, ведущих к инвалидизации пациентов

и летальным исходам. Кроме того, длительно персистирующая артериальная гипертензия приводит к развитию нефросклероза с формированием терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В нашем случае сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а также развития гипертензионного нефросклероза, что связано с отсутствием комплаентности со стороны родителей ребенка, в результате чего не удается в полной мере скорректировать АД.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Agarwal A.K., Rogerson F.M., Mune T. et al. Gene structure and chromosomal localization of the human HSD11K gene encoding the kidney (type 2) isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Genomics*. 1995. 29 (1): 195-199.
2. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G. et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*. 1987. 237: 268-275.
3. Atanasov A.G., Ignatova I.D., Nashev L.G. et al. Impaired protein stability of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2: A novel mechanism of apparent mineralocorticoid excess. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. 18: 1262-1270.
4. Campino C., Martínez-Aguayo A., Baudrand R. Age-Related Changes in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in normotensive subjects. *Am. J. Hyperten.* 2013. 26(4): 481-487.
5. Dave-Sharma S., Wilson R.C., Harbison M.D. Examination of Genotype and Phenotype Relationships in 14 Patients with Apparent Mineralocorticoid Excess. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 1998. 83 (7): 2244-2254.
6. Dorrance A.M., Osborn H.L., Grekin R. et al. Spironolactone reduces cerebral infarct size and EGF-receptor mRNA in stroke-prone rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. 281(3): 944-950.
7. Ferrari P., Bianchetti M.G., Sansonnens A. et al. Modulation of renal calcium handling by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. 13: 2540-2546.
8. Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. et al. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*. 1987. 242: 583-585.
9. Honour J.W., Dillon M.J., Levin M. et al. Fatal, low renin hypertension associated with a disturbance of cortisol metabolism. *Arch. Dis. Child.* 1983. 58(12): 1018-1020.
10. Khattab A.M., Shackleton C.H., Hughes B.A. et al. Remission of hypertension and electrolyte abnormalities following renal transplantation in a patient with apparent mineralocorticoid excess well documented throughout childhood. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014. 27(1-2): 17-21.
11. Khosla N., Hogan D. Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia. *Semin. Nephrol.* 2006. 26: 434-440.
12. Kitahara S., Tanae A., Hibi I. Apparent mineralocorticoid excess due to 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a possible cause of intrauterine growth retardation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1996. 44: 353-359.
13. Knops N.B., Monmens L.A., Lenders J.W. et al. Apparent Mineralocorticoid Excess: Time of Manifestation and Complications Despite Treatment. *Pediatrics*. 2011. 127: 1610-1614.
14. Kotelevtsev Y., Brown R.W., Fleming S. et al. Hypertension in mice lacking 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J. Clin. Invest.* 1999. 103: 683-689.
15. Li J.S., Flynn J.T., Portman R. et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study. *J. Pediatr.* 2010. 157(2): 282-287.
16. Mantero F., Palermo M., Petrelli M.D. et al. Apparent mineralocorticoid excess: type I and type II. *Steroids*. 1996. 61: 193-196.
17. Martinierie L., Viengchareun S., Delezoide A.L. et al. Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology*. 2009. 150(9): 4414-4424.
18. Morineau G., Sulmont V., Salomon R. et al. Apparent Mineralocorticoid Excess: report of Six New Cases and Extensive Personal Experience. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 17(11): 3176-3184.
19. Mune T., Rogerson F.M., Nikkilä H. et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat. Genet.* 1995. 10 (4): 394-399.
20. New M.I., Levine L.S., Biglieri E.G. et al. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. 44(5): 924-933.
21. Nunez B.S., Rogerson F.M., Mune T. et al. Mutants of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11-HSD2) with partial activity: improved correlations between genotype and biochemical phenotype in apparent mineralocorticoid excess. *Hypertension*. 1999. 34 (4): 638-642.
22. Odermatt A., Dick B., Arnold P. et al. A mutation in the cofactor-binding domain of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 associated with mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86(3): 1247-1252.
23. Palermo M., Delitala G., Mantero F. et al. Congenital deficiency of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (apparent mineralocorticoid excess syndrome): diagnostic value of urinary free cortisol and cortisone. *J. Endocrinol. Invest.* 2001. 24: 17-23.
24. Palermo M., Delitala G. et al. Does kidney transplantation normalize cortisol metabolism in apparent mineralocorticoid excess syndrome? *J. Endocrinol. Invest.* 2000. 23(7): 457-462.
25. Palermo M., Quinkler M., Stewart P.M. Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome: An Overview. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004. 4 (5): 687-696.
26. Palermo M., Shackleton C.H.L., Mantero F. et al. Urinary free cortisone and the assessment of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1996. 45: 605-611.
27. Palmer L.G., Frindt G. Regulation of apical membrane Na and K channels in rat renal collecting tubules by aldosterone. *Semin Nephrol.* 1992. 12: 37-43.
28. Quinkler M., Bappal B., Draper N. et al. Molecular basis for the apparent mineralocorticoid excess syndrome in the Oman population. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004. 217(1-2): 143-149.
29. Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the Cortisol-Cortisone Shuttle. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2003. 88(6): 2384-2392.

30. *Razzaqhy-Azar M., Yau M., Khattab A. et al.* Apparent mineralocorticoid excess and the longterm treatment of genetic hypertension. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2017. 165: 145-150.
31. *Rigsby C.S., Pollock D.M., Dorrance A.M.* Spironolactone improves structure and increases tone in the cerebral vasculature of male spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *Microvasc. Res.* 2007. 73(3): 198-205.
32. *Shimojo M., Stewart P.M.* Apparent mineralocorticoid excess syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 1995. 18: 518-532.
33. *Soro A., Ingram M.C., Tonolo G. et al.* Evidence of coexisting changes in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 5 beta-reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. *Hypertension.* 1995. 25: 67-70.
34. *Stewart P.M., Krozowski Z.S., Gupta A. et al.* Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet.* 1996. 347: 88-91.
35. *Tada Y., Kitazato K.T., Tamura T. et al.* Role of mineralocorticoid receptor on experimental cerebral aneurysms in rats. *Hypertension.* 2009. 54(3): 552-557.
36. *Toke H.R.* Genetic Syndromes of Renal Hypertension. In: Singh A.K., Agarwal R. *Core Concepts in Hypertension in Kidney Disease.* Springer Science+Business Media. New York. 2016. P. 237-260.
37. *Ulick S., Levine L.S., Gunczler P. et al.* A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979. 49(5): 757-764.
38. *Vogt B., Frey B.M., Frey F.J.* 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase: pathophysiology. *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 1999. 29: 127-148.
39. *Walker B.R., Best R., Shackleton C.H. et al.* Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. *Hypertension.* 1996. 27: 190-196.
40. *Watzka M., Beyenburg S., Blumcke I. et al.* Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA in the human hippocampus. *Neurosci. Lett.* 2000. 290(2): 121-124.
41. *Werder E., Zachmann M., Vollmin J.A. et al.* Unusual steroid excretion in a child with low renin hypertension. *Res. Steroids.* 1974. 6: 385-389.
42. *White P.C.* *The Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess.* In: *Lifton R.P., Somlo S., Giebisch G.H. et al. Genetic Diseases of the Kidney.* 1st ed. 2009. P. 291-300.
43. *Wilson R.C., Nimkarn S., New M.I.* Apparent mineralocorticoid excess. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2001. 12(3): 104-111.
44. *Yang K.-Q., Xiao Y., Tian T. et al.* Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2014. 436: 202-206.

Дата получения статьи: 18.08.2017

Дата принятия к печати: 15.11.2017

Submitted 18.08.2017

Accepted 15.11.2017