

© И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, О.Н. Береснева, А.В. Смирнов, 2018

УДК 616.61-002.17

Для цитирования: Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. Нефрология 2018; 22 (6): 9–22. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

For citation: Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Beresneva O.N., Smirnov A.V. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 9–22. (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

*И.Г. Каюков^{*1}, В.А. Добронравов¹, О.Н. Береснева¹, А.В. Смирнов¹*

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*I.G. Kayukov^{*1}, V.A. Dobronravov¹, O.N. Beresneva¹, A.V. Smirnov¹*

AUTOSOMAL DOMINANT TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE

¹Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

В последние годы существенно пересматриваются определения и классификации врожденных тубулоинтерстициальных заболеваний почек. Это связано, прежде всего, с достижениями в области молекулярной биологии и генетики, позволившими существенно уточнить роль ряда генов, кодирующих те или иные белки, тесно вовлеченные в деятельность почек. В 2015 г. KDIGO предложено унифицировать терминологию, диагностические критерии и подходы к мониторингу состояний, ассоциированных с мутациями генов *MUC1*, *UMOD*, *HNF1B* и *REN*, что привело к разработке представлений о новой нозологии – аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП). Краткое описание основных сведений об АДТБП составило содержание настоящего сообщения.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, уромодулин, муцин-1, ренин, гиперурикемия

ABSTRACT

In recent years, the definitions and classifications of congenital tubulo-interstitial kidney diseases have been significantly revised. This is primarily due to the achievements in the molecular biology and genetics, which made it possible to significantly clarify the role of a number of genes encoding certain proteins that are closely involved in kidney functions. In 2015, KDIGO proposed to unify the terminology, diagnostic criteria and approaches to monitoring conditions associated with mutations of the *MUC1*, *UMOD*, *HNF1B* and *REN* genes, which led to the development of ideas about the new nosology - autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD). A brief description of the basic information about the ADTKD compiled the content of this message.

Keywords: autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, uromodulin, mucin-1, renin, hyperuricemia

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, хроническая болезнь почек (ХБП) – полиэтиологическое состояние, причем далеко не все причины, вызывающие хронические повреждения почек, хорошо известны. Остается неизвестной и существенная доля причин случаев терминальной почечной недостаточности (тПН). Существуют данные об отчетливой семейной агрегации в диализной популяции [1], достигающей 20 % и увеличивающейся среди случаев с неустановленной этиологией тПН. Все

это позволяет предполагать, что истинная частота генетически детерминированных заболеваний почек остается недооцененной [1–4].

Недооценке, вероятно, способствует недостаточная настороженность у нефрологов в отношении возможных проявлений генетических болезней почек во взрослой популяции, за исключением поликистозной болезни почек (ПБП). Более детально осведомлены педиатры-нефрологи, поскольку врожденные аномалии почек и мочевого тракта (CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract), связанные с глубокими нарушениями морфогенеза метанефральной мезенхимы (ММ) и мочеточникового ростка (УВ), мальформации собирательных трубочек и цилио-

* Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

патиями (нефронофтиз и ПБП) представляют существенную пропорцию случаев тПН (40–50 %) у детей и 7 % – у взрослых [5–8].

Очевидно, более распознаваемыми в клинической практике являются ПБП, аутосомно-доминантный вариант которой относится к стандартным причинам тПН во взрослой популяции. Достаточно хорошо известны другие виды цилиопатий, объединяемых понятием (термином) нефронофтиза (НФ). При НФ тубулярные и интерстициальные изменения с развитием тПН в молодом возрасте и экстраренальными изменениями отражают мутации генов, кодирующих протеины, которые связаны с цилиями или базальными тельцами.

Но есть и другие, схожие с НФ клинические фенотипы в виде «пустого» осадка мочи, концентрационного дефекта и других тубулярных нарушений на фоне изменений мозгового вещества, нередко с формированием кист и постепенным прогрессированием ХБП при отсутствии явных этиологических факторов, с которыми практикующему нефрологу приходится иметь дело. Такие больные в условиях отечественной нефрологической практики часто рассматриваются под флагом популярного, но малообоснованного диагноза «хронический пиелонефрит».

Ранее такие клинические фенотипы частично относили к вариантам нефронофтиза и в зависимости от наличия или отсутствия кист классифицировали как медуллярную кистозную болезнь (которую, в свою очередь, подразделяли на несколько типов) и семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию. Вместе с тем, теперь очевидно, что характер генетических аномалий, тип наследования и клинические экстраренальные проявления, а также почечный прогноз таких случаев имеют свои специфические особенности и объединяются новым тер-

мином «аутосомно-доминантная интерстициальная болезнь почек» (АДИБП или аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек – АДТБП) (табл. 1, 2) [3, 9].

Таким образом, АДТБП в настоящее время считается редким генетически детерминированным заболеванием, основные варианты которого вызваны мутациями генов уромодулина (АДТБП-*UMOD*), муцина-1 (АДТБП-*MUC1*), ренина (АДТБП-*REN*) и гепатоцитарного нуклеарного фактора транскрипции 1-бета (АДТБП-*HNF1B*) [3, 9–13] (см. табл. 2). Некоторые авторы к АДТБП также относят состояния, ассоциированные с мутациями альфа-субъединицы мембранного транслокона эндоплазматического ретикулума [14] (АДТБП-*SEC61A1*). Однако последний вариант не будет предметом рассмотрения настоящего сообщения.

АДТБП-*UMOD*

Результаты ряда наблюдений, подтвержденные данными дальнейших молекулярно-генетических исследований, показали, что наследственно детерминированные нарушения трафика уромодулина (УМО; син. – белок Тамма-Хорсфалла – ТХБ) могут приводить к хроническим тубулоинтерстициальным повреждениям почек и тПН. Так, в настоящее время стало очевидно, что семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия типа 1 (OMIM 162000), медуллярная кистозная болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) и гломерулярная кистозная болезнь почек (OMIM 609886) связаны с мутациями гена уромодулина – (*UMOD* – хромосомный локус 16p2 [10, 15–27]. Как уже отмечалось выше, это дало основания объединить данные состояния в вариант АДТБП – АДТБП-*UMOD* [3] (см. табл. 2).

Как свидетельствуют последние данные, АДТБП, по-видимому, не является очень уж редким заболеванием, а АДТБП-*UMOD*, скорее

Таблица 1 / Table 1

Нефронофтиз и аутосомно-доминантная интерстициальная болезнь почек Nephronoftizis and autosomal dominant interstitial kidney disease

Признак	Нефронофтиз	АДИБП/МКБП
Наследование	Рецессивное	Доминантное
Гены	NPHPs	<i>UMOD/MUC1/REN/HTF1b</i>
Типичный возраст тПН	<30 лет	>30 лет
Экстраренальные проявления	+ (20 %) *	+ **
ТИН, нарушения концентрации	++	++
Кортикомедуллярные кисты	+	+
Размеры почек/эхогенность	Уменьшены/повышена	Уменьшены/повышена

* Аносмия, ожирение/диабет, гипогонадизм (Bardet-Biedl); гипотония/атаксия, фиброз печени, колобома (Joubert); ретинальная дегенерация (Senior-Løken), окуломоторная апраксия (Cogan), нарушения роста, полидактилия/брахидактилия; ** гиперурикемия/подагра, диабет, гиперкалиемия, гипотензия, анемия.

Таблица 2 / Table 2

Современная номенклатура и терминология АДТБП (Eckardt K.U. и соавт. [3])
New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD (Eckardt K.U. et al. [3])

Ген	Предлагаемая терминология	Ранее используемая терминология
<i>UMOD</i> (уромодулин)	АДТБП- <i>UMOD</i>	УБП (уромодулиновая болезнь почек) УАБП (уромодулин-ассоциированная болезнь почек) СЮГН (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 1) МКБП тип 2 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 2)
<i>MUC1</i> (муцин)	АДТБП- <i>MUC1</i>	МБП (муцин-1 болезнь почек) МКБП тип 1 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 1)
<i>REN</i> (ренин)	АДТБП- <i>REN</i>	СЮГН2 (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 2)
<i>HNF1B</i> (Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta)	АДТБП- <i>HNF1B</i>	МОДИ (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5; диабет зрелого типа у молодых тип 5) КПСД (кисты почек и синдром диабета)
Неизвестен*	АДТБП- <i>NOS</i>	–

* Например, конкретно не указан, генетически не тестирован или результаты генетического тестирования неудовлетворительны.

всего, – наиболее частый вариант АДТБП. Среди пациентов с ХБП С3–С5 распространенность АДТБП была оценена в 1,6 %, а АДТБП-*UMOD* – в 0,9 %. При этом частота встречаемости АДТБП, в целом, и АДТБП-*UMOD*, в частности, среди больных с ХБП составила 3,1 и 1,9 % соответственно, т.е. среди всех пациентов с АДТБП на АДТБП-*UMOD* приходится более половины индивидуумов. В пересчете на общую популяцию распространенность АДТБП-*UMOD* достигает 9 на 1 млн населения [4]. Данные других исследований по распространенности АДТБП-*UMOD* различаются. Китайские авторы нашли АДТБП-*UMOD* у 27 пациентов из 67 больных с АДТБП [28]. Напротив, в испанской популяции АДТБП-*UMOD* встречалась более чем в два раза реже, чем АДТБП-*MUC1* [29].

ТХБ – специфический протеин, синтезирующийся исключительно в клетках толстого восходящего отдела петли Генле и обладающего рядом интересных физиологических свойств. Мутации *UMOD*, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу, связаны со значительным уменьшением секреции УМО в просвет канальца и неизбежно приводят к формированию тубулоинтерстициальных изменений компартмента [3]. Такие фенотипы также объединяет наличие: гиперурикемии (возможно, с проявлениями повреждений суставов по типу подагры), низкой фракционной экскреции мочевой кислоты (менее 5 %), отсутствия гипертензии в начале заболевания, уменьшения концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальных повреждений, прогрессирующего снижения функции почек.

Снижение мочевой секреции УМО при мутациях *UMOD*, вызывающие медуллярную кистозную болезнь почек/семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию [30, 31], объясняется нарушением трафика измененного протеина к апикальной мембране эпителиоцита [32–34]. Предполагают, что мутации *UMOD* нарушают созревание и интраэпителиальный транспорт уромодулина, что, в свою очередь, приводит к его ретенции в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), снижая его экспрессию на плазматических мембранах и секрецию в просвет канальца [35, 36]. Прогрессирующая интрацеллюлярная аккумуляция УМО приводит к повреждению клетки [20, 33, 37] с последующей индукцией иммунного ответа, формированию воспаления и фиброза в тубулоинтерстициальном компартменте [38]. Поддержанию тубулоинтерстициального воспаления у пациентов с АДТБП-*UMOD*, вероятно, способствуют иммуногенные свойства aberrantного УМО. В частности, известно, что мутантный протеин в отличие от белка «дикого» типа не способен предотвращать активацию NFκB-ассоциированных сигнальных путей [39].

Патогенетическое значение указанных выше особенностей, мутантного уромодулина остается неясным. Однако исследование на трансгенных мышах, экспрессирующих мутантный УМО (Tg^{UmodC147W}), показало, что у таких животных в молодом возрасте уже отмечаются активация провоспалительных и профибротических сигнальных путей вместе с подавлением метаболизма липидов, предшествующих отчетливым изменениям гистологии и функции тубулоинтерстиция [40].

Наиболее характерными проявлениями ADTKD-*UMOD* являются гипоурикозурическая гиперурикемия и ХБП. Важно отметить, что гиперурикемия присутствует у большинства, но не у всех людей и не во всех семьях с этим заболеванием. У пациентов на ранней стадии отмечается повышенный уровень уратов в сыворотке крови, обусловленный снижением почечной экскреции мочевой кислоты. В раннем и позднем подростковом возрасте может развиваться подагра. Симптомы практически идентичны тем, которые встречаются у пожилых людей, при этом часто поражается большой палец или лодыжка. Подагра часто ошибочно диагностируется как растяжение или спортивная травма. Поскольку часто существует отчетливая семейная история подагры, такой диагноз членам семьи обычно выставляется автоматически. По мере взросления пациентов скорость клубочковой фильтрации неизбежно снижается. Существуют большие вариации в скорости прогрессирования ХБП. Причины такой вариативности остаются неизвестными. Средний возраст начала диализа, по данным ряда исследований, составляет 47–51 год, с диапазоном от 19 до > 75 лет [4, 9, 29, 41, 42].

Правильная диагностика или даже предположение о наличии АДТБП-*UMOD* возможно, только в том случае, если врач осведомлен о наличии и основных проявлениях такого заболевания. Если такого нет, то в лучшем случае будет установлен диагноз подагры и подагрической нефропатии, в худшем – излюбленный многими недостаточно компетентными медиками диагноз «хронического пиелонефрита».

- При АДТБП-*UMOD* характерен «пустой» осадок (<3 эритроцитов в п/зр). Протеинурия при использовании тест-полосок или не выявляется, или составляет 1+. Суточная протеинурия составляет <500 мг.

- При разовом сборе мочи отношение протеин/креатинин обычно менее 500 мг белка/г креатинина.

- Изредка при выраженных стадиях ХБП экскреция белка с мочой может нарастать.

Как уже отмечалось выше, нарушения метаболизма/экскреции мочевой кислоты в части случаев с типичной клиникой подагры считаются одной из характерных черт некоторых вариантов АДТБП, особенно АДТБП-*UMOD* и, соответственно, являются одним из важнейших диагностических критериев последнего состояния (табл. 3). При этом, гиперурикемия наблюдается примерно у 80 % пациентов [10, 43].

К сожалению, оценка таких изменений затруднена из-за возможного влияния пола, возраста, режима питания, выраженности почечной дисфункции и ряда других факторов. В какой-то мере адекватной оценке и выявлению гиперурикемии может помочь табл. 4.

К сожалению, данные, приведенные в табл. 4, не решают главной проблемы: они не учитывают выраженности ХБП. Гиперурикемия на фоне снижения фракционной экскреции мочевой кислоты [36] развивается вследствие нарастания проксимальной реабсорбции воды и веществ (включая мочевую кислоту) в ответ на появление умеренной гиповолемии. Последняя, в свою очередь, форми-

Таблица 3 / Table 3

Некоторые проявления АДТБП в зависимости от генетического дефекта (Eckardt K.U. и соавт. [3])

Possible but not obligatory findings according to the underlying genetic defect (patient or family) (Eckardt K.U. et al. [3])

Проявления	UMOD	MUC1	REN	HNF1B
Клиника/визуализация	Подагра в молодом возрасте Изредка кисты почек (обычно не медуллярные)	Нет характерных проявлений Изредка кисты почек (обычно не медуллярные)	Умеренная гипотензия, повышенный риск ОПП, анемия в детстве	MODY5, небольшое число билатеральных кист почек, генитальные аномалии, атрофия pancreas
Проявления в детском возрасте	Редко (изредка подагра)	Нет	Часто	Часто (возможно выявление при пренатальном УЗИ)
Лабораторные данные	Гиперурикемия, низкая EF урата (<5%), низкая экскреция уромодулина с мочой	В настоящее время не описаны	Гиперурикемия, гиперкалиемия, низкая экскреция уромодулина с мочой	Гипомагниемия, гипокалиемия, нарушения функциональных печеночных проб
Гистология	Внутриклеточные депозиты уромодулина в ТлВПГ	Интрацеллюлярная аккумуляция фрагментов MUC1 в дистальных канальцах	Сниженное содержание ренина в клетках ЮГА	-

Примечание. ТлВПГ – толстый восходящий отдел петли Генле; ЮГА – юкстагломерулярный аппарат.

руется за счет уменьшения обратного всасывания соли и воды в дистальных сегментах нефрона [25]. Образование кристаллов мочевой кислоты в почечной ткани для таких пациентов нехарактерно [44], но изменения ренального транспорта урата могут быть связаны с развитием сосудистых повреждений и формированием ХБП [43].

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается по мере нарастания выраженности дисфункции почек. На момент обследования у многих пациентов с АДТБП уже имеется та или иная степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что усложняет оценку вклада мутантного уромодулина и ХБП в выраженность гиперурикемии. Попытка решения данного вопроса, предпринятая G. Bollée и соавт., [25], на наш взгляд, не привела к существенному успеху. Согласно полученным ими данным концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с АДТБП-*UMOD* превышала значения 75-го и 90-го перцентилей, рассчитанных в большой выборке больных с ХБП различной этиологии, в 71,4 и 50 % случаев соответственно. Следовательно, «нормальные» (т.е. соответствующие степени снижения СКФ) величины сывороточной концентрации мочевой кислоты не исключают диагноза АДТБП-*UMOD* [25].

Второй важнейшей диагностически значимой характеристикой нарушений метаболизма/почечного транспорта мочевой кислоты при АДТБП считается ее фракционная экскреция (ФЭмк), величина которой снижается при АДТБП-*UMOD* и некоторых других вариантах АДТБП. При диагностике АДТБП традиционно значимым считается уровень ФЭмк <5 % (см. табл. 3). Референсные значения величин ФЭмк представлены в табл. 5.

Сложность оценки данного параметра еще в большей степени, чем оценки сывороточной концентрации мочевой кислоты, определяется влиянием выраженности почечной дисфункции. Дело в том, что сама по себе АДТБП-*UMOD* ведет к снижению ФЭмк, тогда как уменьшение СКФ дает ровно противоположный эффект (в том числе и из-за методики расчета ФЭмк). Поэтому у пациентов со сниженной СКФ диагностическая значимость ФЭмк резко падает. Попытка преодоления этой проблемы, предпринятая в уже цитированной работе G. Bollée и соавт. [25], на наш взгляд, оказалась еще менее успешной, чем попытка решения той же задачи в отношении сывороточной концентрации мочевой кислоты. ФЭмк превышала величину 25-го перцентиля, установленную по общей группе больных с ХБП у 30 % пациентов с

Таблица 4 / Table 4

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у индивидуумов с нормальной функцией почек (обычно гиперурикемия у лиц с нормальной функцией почек соответствует концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови более чем на 1 стандартное отклонение выше «нормы» соответствующего возраста и пола) (по Bleyer A.J. и соавт. [42])

Serum uric acid concentration in individuals with normal renal function (Bleyer A.J. et al. [42])

Возраст, лет	Концентрация в сыворотке (мг/дл)	
	Мужчины	Женщины
<5	3,6±0,9	
5–10	4,1±1,0	
12	4,4±1,1	4,5±0,9
15	5,6±1,1	4,5±0,9
>18	6,2±0,8	4,0±0,7

Таблица 5 / Table 5

Фракционная экскреция мочевой кислоты с нормальной функцией почек (по Bleyer A.J. и соавт. [42])

Fractional excretion of urinary uric acid in individuals with normal renal function (Bleyer A.J. et al. [42])

Возраст (пол)	Среднее (%)	Стандартное отклонение
0–6 нед	29,1	11,7
6 нед – 1 год	23,9	10,4
1–3 года	15,2	6,2
3–13 лет	12,2	5,5
>13 лет (мужчины)	8,0	3,7
>13 лет (женщины)	10,3	4,2

АДТБП. Следовательно, «нормальные» (т.е. соответствующие степени снижения СКФ) величины сывороточной концентрации и фракционной экскреции мочевой кислоты не исключают диагноза АДТБП-*UMOD* [25]. Поэтому в настоящее время диагностическое значение ФЭмк в отношении АДТБП-*UMOD* ограничено только больными с сохранной СКФ.

Сонографическое исследование нередко выявляет нормальные почки. В более тяжелых случаях размеры почек могут оказаться уменьшенными. Результаты ультрасонографии не имеют существенного значения в диагностике АДТБП-*UMOD*. Ее роль ограничена только незначительным числом случаев дифференциальной диагностики. Например, с помощью ультразвукового исследования можно отличить АДТБП от поликистоза почек и некоторых других состояний, приводящих к почечной недостаточности [42].

При исследовании нефробиоптатов выявля-

ются интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия при нормальных клубочках. Иногда может встречаться лимфоцитарная инфильтрация интерстиция. Наиболее характерны изменения канальцев в виде дезинтеграции тубулярной мембраны (утолщения и утончения), дилатация канальцев и формирования тубулярных микрокист. Иммунофлюоресценция негативна [41, 42]. Очень условно специфическими морфологическими проявлениями АДТБП-*UMOD* можно считать интрацитоплазматические включения (уромодулин?) в клетках дистального канальца, имеющие слоистую структуру и голубой цвет, резко контрастирующий с окружающим красным фоном при окраске трихром по Массону [45]. Электронно-микроскопическое исследование может выявить аккумуляцию мутантного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме клеток толстого восходящего отдела петли Генле [41]. В целом прижизненное морфологическое исследование нефробиоптатов мало что дает для диагностики АДТБП-*UMOD* и от него по мере возможности следует отказываться. Стоит также иметь в виду, что из-за своей «заточенности» на гломерулярную патологию морфологи при уромодулин-ассоциированной нефропатии иногда выставляют ошибочный диагноз фокально-сегментарного гломерулосклероза [42].

Разработка удобных и доступных иммуноферментных методов измерения уромодулина в биологических средах создала возможность для попыток использования таких подходов в целях диагностики АДТБП-*UMOD*. Как и следует из теоретических соображений, некоторые авторы находили низкие уровни выведения уромодулина при высоких концентрациях этого гликопротеина в сыворотке крови у пациентов с семейной ювенильной гиперурикемической нефропатией, тогда как у пациентов с другими вариантами ХБП такого не наблюдалось [36]. Однако такой подход наталкивается на тот же подводный камень, что и рассмотренные выше концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови и ее фракционная экскреция – выраженность почечной дисфункции. Например, во многих исследованиях было показано, что концентрация уромодулина в сыворотке крови у пациентов с ХБП падает параллельно снижению величины скорости клубочковой фильтрации [46–49]. Отсюда следует, что диагностика АДТБП-*UMOD* на основе анализа взаимоотношений между концентрацией белка Тамма–Хорсфалла в сыворотке и его экскреции с мочой более-менее надежна только при нормальной СКФ. Кро-

ме того, наличие описанных выше взаимоотношений между сывороточной концентрацией/экскрецией уромодулина необходимо подтвердить на большем числе наблюдений.

У пациентов с мутациями *UMOD* и *REN* не рекомендовано ограничение соли, поскольку оно может усиливать гиперурикемию. Также не известно, может ли диета, бедная пуринами, дать позитивный эффект у пациентов с мутациями *UMOD*. Диуретики должны быть использованы с осторожностью, поскольку они также могут усиливать гиперурикемию и гиповолемию [41].

Лечение АДТБП-*UMOD* сводится к терапии проявлений заболевания. Острые приступы подагры отвечают на лечение преднизолоном, короткодействующими нестероидными противовоспалительными средствами или колхицином. Следует проявлять крайнюю осторожность при назначении нестероидных противовоспалительных средств из-за риска ОПП. При АДТБП-*REN* вообще следует избегать их применения [41].

В качестве средств профилактики подагры рассматриваются аллопуринол и пробенецид. Если при лечении аллопуринолом концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови нормализуется, острые приступы подагры прекращаются. Лечение аллопуринолом может быть пожизненным. У пациентов с аллергией на аллопуринол или его непереносимостью можно рассматривать терапию флелуксостатом. Эффективность данного препарата при *UMOD*-нефропатиях в настоящее время не определена [42]. Тем не менее, есть сведения о том, что флелуксостат может замедлить темпы снижения СКФ у пациентов с гиперурикемией и С3–С4 стадиями ХБП [50], тогда как об аллопуриноле в таком плане четко сказать ничего нельзя [3, 51]. Неуклонное прогрессирование ХБП при АДТБП должно бы требовать нефропротективной терапии. Однако консенсуса в отношении позитивного эффекта блокады ренин-альдостероновой системы в плане замедления прогрессирования повреждения почек не существует [41]. Есть своеобразная точка зрения о возможности применения лозартана, но о ней мы скажем несколько подробнее ниже, при рассмотрении терапии АДТБП-*HNF-1β*.

Больные должны находиться под наблюдением нефролога, необходимы мониторинг функционального состояния почек и оценка выраженности клинических проявлений ХБП. При достижении тПН необходимо начинать заместительную почечную терапию – гемодиализ или перитонеальный диализ. Терапией выбора при АДТБП-

UMOD является трансплантация почки. В трансплантате заболевание никогда не развивается [42].

АДТБП-REN

АДТБП-REN считается экстремально редким заболеванием. Во всем мире к 2015 году было описано около полутора десятков семей с данной наследственной патологией [52]. В настоящее время если их число и возросло, то очень незначительно. Многие исследователи, изучающие наследственные заболевания почек, среди большого числа семей с такими болезнями идентифицировали лишь единичные фамилии с АДТБП-REN.

До последнего времени было зарегистрировано только четыре различных гетерозиготных мутации *REN* (все локализованы в экзоне 1, который кодирует сигнальную последовательность). Недавно была описана пятая у женщины 57 лет с отягощенным семейным анамнезом [53].

Мутации гена *REN* приводят к внутриклеточному накоплению аномального белка (препроуренин?), что вызывает апоптоз ренин-продуцирующих клеток юкстагломерулярного аппарата с последующей потерей нефронов и прогрессирующей ХБП [54].

Заболевание обычно манифестирует еще в младенческом возрасте анемией, незначительным снижением функции почек, несколько позже может присоединиться гиперурикемия.

Отличительной чертой АДТБП-REN является анемия, скорее соответствующая степени почечной дисфункции, хотя у детей она может быть более выраженной. Уровень гемоглобина имеет тенденцию к нормализации в пубертатном возрасте. Причины этого не ясны. В качестве одного из объяснений выдвигается нарастание уровня тестостерона с возрастом у мальчиков [13]. Индивидуумы с анемией обычно характеризуются нормальным числом ретикулоцитов и нормальным средним объемом эритроцита. Уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты не изменены, запасы железа в организме чаще не истощены, но у лиц со снижением таких запасов их восполнение не приводит к коррекции анемии. Пунктат костного мозга, по крайней мере, у части пациентов с анемией нормален. Анемия хорошо отвечает на терапию эритропоэтином.

Среди других проявлений АДТБП-REN следует отметить тенденцию к умеренной гипотензии, которая может стать фактором риска развития острого повреждения почек (ОПП). У части пациентов с АДТБП-REN также может наблюдаться умеренная гиперкалиемия. Гиперурикемия присутствует у многих, но не у всех больных, хотя

практически всегда встречается снижение уровня фракционной экскреции мочевой кислоты. Уровень экскреции последней и протеинурия (если она имеет место) длительное время остаются относительно стабильными. Поражение почек характеризуется скудным мочевым осадком, часто при отсутствии белка в моче. Характерны умеренная полиурия и уменьшение осмотического концентрирования мочи. Снижение СКФ обычно выявляется уже в раннем возрасте, но ХБП у таких пациентов прогрессирует медленно. Терминальная почечная недостаточность достигается в возрасте 40–70 лет.

Концентрации ренина и альдостерона в плазме обычно снижены, но полностью продукция этих биологически активных субстанций не прекращается. При сонографическом исследовании выявляется уменьшение размеров почек, как правило, без наличия кист. При экскреторной пиелографии также наблюдаются небольшие размеры почек с истончением кортикального слоя, что может послужить основанием для ошибочного диагноза хронического пиелонефрита. В биоптатах почек присутствуют очаговая тубулярная атрофия и дистрофия, фокальный и сегментарный гломерулярный склероз и интерстициальный фиброз [3, 13, 52–54].

Общие принципы лечения пациентов с АДТБП-REN не разработаны. Известно об успешном применении флудрокортизона у одного десятилетнего больного с АДТБП-REN, что приводило к повышению артериального давления и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Такая терапия по механизму обратной связи угнетает продукцию аномального ренина, что способствует уменьшению повреждения клеток и в долгосрочной перспективе сохранению функции почек [54]. В целом, ведение больных с АДТБП-REN должно проводиться по общим рекомендациям для пациентов с ХБП [55]. Однако следует помнить, что у них имеется повышенный риск развития гиповолемии и ОПП на фоне дисфункции ренин-ангиотензиновой системы. Низкосолевого диеты, часто рекомендуемой больным с ХБП, у таких пациентов следует избегать как раз из-за возможности усугубления гиповолемии. Диуретики также могут не только усиливать дефицит эффективного объема внеклеточной жидкости, но и содействовать гиперурикемии, поэтому применять их следует с осторожностью [56]. Следует учитывать высокую уязвимость индивидуумов с АДТБП-REN к ОПП при назначении нестероидных противовоспалительных средств [54]. Анемия может

корректироваться эритропоэз-стимулирующими агентами [13]. Трансплантация почки является терапией выбора, поскольку отсутствует вероятность рецидива заболевания в трансплантате [3].

АДТБП- *MUC1*

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, связанная с мутацией гена муцина-1 (*MUC1*; АДТБП-*MUC1*) ранее была известна как медуллярная кистозная болезнь почек типа 1. Она характеризуется медленно прогрессирующим тубулоинтерстициальным повреждением, которое приводит к тПН и необходимости диализа или трансплантации почек. тПН обычно развивается во взрослом возрасте, но срок ее появления весьма вариабелен, составляя от 20 до 70 лет (или даже от 17 до более чем 75 лет). Других системных проявлений нет [9, 57].

АДТБП-*MUC1* считается редким заболеванием. Во всем мире описано менее 1000 семей с данной патологией [11]. Однако, по некоторым данным, АДТБП-*MUC1* встречается относительно чаще других вариантов АДТБ. Например, в испанской когорте из 131 пациента, представлявшего 56 семейств, АДТБ-*MUC1* выявлена в 90 случаях, АДТБП-*UMOD* – в 41, а АДТБ-*REN* или АДТБП-*HNF1B* вообще не были идентифицированы [29], хотя итальянские исследователи обнаружили АДТБП-*MUC1* только у 2 (9,5 %) больных из 21 пациента с АДТБП [58].

Муцин-1 является мукопротеином, состоящим из двух компонентов [59]. Они представляют собой внутриклеточный и трансмембранный домены. Трансмембранный домен имеет экстрацеллюлярный компонент, который формируется из 20–125 повторяющихся последовательностей 20 аминокислот (variable number tandem repeat – VNTR). Это сегмент богат серином, пролином и треонином, что способствует гликозилированию и придает муцину адгезивные и защитные свойства [60].

Другим компонентом муцина-1 является внутриклеточная часть, которая ассоциирована с трансмембранным доменом и ответственна за передачу внутриклеточных сигналов. Муцин-1 обнаружен на апикальных поверхностях многих эпителиальных клеток, включая эпителии желудочно-кишечного тракта, молочных желез, респираторных путей и сальных желез кожи. Муцин-1 также экспрессируется в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце [9].

Роль муцина-1 в почках окончательно не выяснена, но известно, что N-терминальный эктодомен этого гликопротеина может секретироваться в

мочу. На поверхности уротелия муцин и уромодулин формируют протективный полимерный слой и, в частности, защищают почки от инфекции. Было также показано, что муцин способен регулировать кальциевые каналы TRPV5 и потенциально противодействовать развитию нефролитиаза за счет усиления реабсорбции кальция [61].

Все известные в настоящее время мутации гена *MUC1*, приводящие к АДТБП ограничены VNTR-доменом. Обычно такие мутации приводят к продукции нового пептида, получившего название *MUC1-fs*. Данный белок не имеет трансмембранного домена муцина-1 и характеризуется большой вариабельностью размеров. Почечное повреждение не возникает у мышей, нулевых по гену муцина-1, а мутации *MUC1*, не приводящие к появлению *MUC1-fs*, не сопровождаются патологией почек [62]. Поэтому можно полагать, что наличие *MUC1-fs* становится необходимым условием для развития АДТБП-*MUC1*, хотя точные механизмы участия данного белка в развитии почечного повреждения остаются неизвестными [63].

Несмотря на генетическую природу, АДТБП-*MUC1* редко манифестирует в детстве. Повышенная концентрация креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ обычно выявляются в конце подросткового возраста или в первые годы двадцатилетия. При незначительной выраженности почечной дисфункции бывает сложно решить вопрос, соответствуют ли имеющиеся уровни сывороточного креатинина нормальным или повышенным значениям. Это создает дополнительные трудности при ранней диагностике АДТБП-*MUC1*. Со временем функция почек постепенно ухудшается. Концентрация креатинина в сыворотке крови медленно растет, достигая сначала верхней границы референсного интервала, а затем превышает ее. Величины расчетной СКФ, естественно, претерпевают обратные изменения [57].

Таким образом, основной манифестацией АДТБП-*MUC1* является медленно прогрессирующая ХБП, которая, как уже отмечалось выше, достигает тПН у пациентов в возрасте 17 – > 75 лет. Средний возраст, в котором формируется тПН, составляет около 43 лет. Однако сроки достижения терминальной почечной дисфункции очень отличаются у представителей различных семей [64]. Возрастные различия в отношении достижения тПН могут быть очень выраженными не только у представителей разных семейств, но даже у детей и родителей из одной и той же семьи. Например, встречались семьи, у которых дети попадали на программный гемодиализ в возрасте 30 и 60 лет,

тогда как у их родителей в это же время наблюдалась только ХБП СЗ.

В дебюте заболевания обычно не наблюдаются других явных ренальных или экстраренальных проявлений. Может отмечаться слабо выраженный мочевого синдром, представленный минимальной протеинурией (<500 мг/сут) при практически пустом мочевом осадке, в том числе, отсутствии гематурии. При прогрессировании ХБП уровень протеинурии может нарастать.

Ультрасонографическое исследование неинформативно и может регистрировать нормальные или уменьшенные размеры почек. Кисты выявляются с разной частотой (до половины пациентов с АДТБП-*MUC1*) [9, 29, 57].

Интересно, что согласно последним данным, несмотря на историческое название «медулярная кистозная болезнь», кисты чаще имеют не медулярное, а кортикальное происхождение и выявляются при выраженных стадиях ХБП [29].

В биоптатах почек наблюдаются очаговая тубулярная атрофия, вторичное склерозирование клубочков и интерстициальный фиброз [9, 29, 57]. Например, при выполнении нефробиопсии 21 пациенту с АДТБП-*MUC1* в 11 биоптатах выявлена тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз и у 5 пациентов обнаружена дилатация канальцев в виде микрокист. В 4 случаях морфологические изменения соответствовали хроническому интерстициальному нефриту, в остальных шести отмечались неспецифические изменения (гломерулярный склероз или недостаточный объем для адекватной оценки биоптата) [29]. В целом, морфологические изменения в почках неспецифичны и не дают оснований для установления диагноза АДТБП-*MUC1*.

Диагноз АДТБП-*MUC1* устанавливается на основе тщательного сбора семейного анамнеза и анализа родословных. Единственным надежным подтверждением диагноза являются результаты молекулярно-генетического исследования. В настоящее время разрабатываются и негенетические методы диагностики АДТБП-*MUC1*, обычно основанные на иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов [65] или клеток мочи [66]. В данном случае диагностические усилия направлены на детекцию протеина MUC1-fs и скорее являются скринингом, результаты которого могут стать основанием для последующих более точных, но и более сложных и дорогих молекулярно-генетических исследований.

Специфического лечения не существует. Осуществляется наблюдение. При необходимости – коррекция гипертензии и анемии. Транспланта-

ция почки дает превосходный результат, и заболевание в трансплантате не возобновляется.

АДТБП- *HNF1B*

Несколько особняком стоит синдром сочетания кист почек и сахарного диабета зрелого типа у молодых типа 5 (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5) – Renal Cysts and Diabetes (RCAD) Syndrome MODY type 5 – АДТБП-*HNF1B* в новой номенклатуре (см. табл. 2 и 3). Заболевание связано с мутациями (делециями) гена *HNF1B* с доминантным наследованием (40–66 % новых мутаций) (табл. 6) [67].

Существенный перекрест RCAD с САКУТ не удивителен, поскольку микроделеции или дупликации области гена *HNF1B*, связанного с базовыми процессами, может быть причиной глубоких нарушений органогенеза, проявляющихся врожденными аномалиями почек и мочевого тракта [68].

HNF1B кодируется геном *TCF2*. Как в почках, так и в поджелудочной железе экспрессируются гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы – гепатоцитарный ядерный фактор 1-альфа и 1-бета. Эти гены регулируют транскрипцию РНК. Мутации *HNF1B*, по-видимому, ведут к нарушениям развития канальцев. Так, при инактивации *HNF1B* в мезенхиме метанефроса мышей было показано выраженное искажение тубулярной структуры, при котором было невозможно четко различать проксимальные или дистальные канальцы и петли Генле [69]. Кроме того, при мутациях *TCF2* активируются процессы фиброобразования в почечной ткани. При этом клетки эпителия почек, мутантные по *HNF1B*, не трансдифференцируются в почечные миофибробласты. Скорее эти клетки секретируют в больших количествах лиганды TGF-β, что далее активирует транскрипционные факторы Smad в интерстициальных клетках почек [70].

Распространенность АДТБП-*HNF1B* неизвестна, но, насколько можно судить, этот вариант

Таблица 6 / Table 6

Клинические проявления АДТБП-*HNF1B* Clinical signs of ADTKD-*HNF1B*

Клинические проявления	%
Аномалии почек*	90
Гипомагниемия	40
Гиперурикемия	20
Диабет (атрофия панкреас)	45 (10)
Повышение энзимов печени	15
Аномалии гениталий	20 (10)

* Кисты + врожденные аномалии почек и мочевого тракта (САКУТ).

АДТБП, действительно, встречается очень редко. Например, С. Gast и соавт. среди 399 пациентов с наследственной патологией почек выявили только одного индивидуума с «HNF1b кистами почек и диабетом» [4]. В той же уже цитированной испанской работе случаи АДТБП-*HNF1B* вообще не были найдены [29].

При АДТБП-*HNF1B* почечные повреждения могут выявляться еще *in utero*. Так при сонографическом исследовании 62 беременных с двусторонними эмбриональными почками выявлено 18 % пациенток, имевшими мутации *TCF2* [71].

Во взрослом возрасте почечные проявления при АДТБП-*HNF1B* наблюдаются почти у всех пациентов и часто включают САКУТ [72]. У больных могут выявляться кисты почек в большом числе, встречаться единственная врожденная почка, отмечаться почечные дисплазии и гипоплазии. У большинства пациентов имеется та или иная стадия ХБП. Примерно у 20 % больных она прогрессирует до тПН. В анализах мочи обычно выявляется протеинурия (<1,0 г/сут) при отсутствии гематурии. Выявление пациентов с мутациями *HNF1B* может быть трудным из-за разнообразия клинических проявлений и того факта, что такие симптомы не всегда присутствуют у всех членов семьи. Например, у мужчины может быть тПН, у его дочери иметь место незначительные повреждение печени и отсутствие одной почки, а у внука во внутриутробном периоде при сонографии обнаруживаются двусторонние кисты почек. Поэтому единственным надежным подтверждением диагноза являются результаты молекулярно-генетического исследования [9]. Определенную помощь в выявлении АДТБП-*HNF1B* может оказать шкала прегенетического скрининга, включающая 17 клинико-лабораторных показателей [73].

Экстрапочечные проявления АДТБП-*HNF1B* могут включать (1) наличие сахарного диабета (СД) зрелого типа у молодых типа 5 (maturity onset diabetes of the young type 5 – MODY 5). Данный вариант СД обычно выявляется у субъектов до 25 лет и поначалу является инсулин-независимым. Однако часто у пациентов развивается атрофия поджелудочной железы и со временем для коррекции СД становятся необходимыми инъекции инсулина. (2) Часто наблюдаются признаки умеренного повреждения печени. У многих имеет место сравнительно небольшое нарастание активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы. При биопсии печени зачастую патологии не выявляется, и ее результаты мало что могут дать для диагноза.

Функция печени длительное время остается ненарушенной [74]. (3) Могут встречаться аномалии развития мочеполового тракта. (4) Гиперурикемия и подагра иногда развиваться уже в подростковом возрасте. (5) Встречаются случаи раннего выявления гиперпаратиреоза. У некоторых индивидуумов развиваются выраженные расстройства ионного гомеостаза в виде гипомagneмизмии и гипокалиемии, возможно, связанные с угнетением калиевых каналов Kir5.1 в почках [75]. Другим проявлением нарушений ионного обмена при АДТБП-*HNF1B* может быть гипокальциурия, связанная, возможно, с угнетением активности кальцийчувствительного рецептора (CaSR). Последнее, в свою очередь, должно способствовать гиперреабсорбции кальция и магния в толстом восходящем отделе петли Генле (ТлВПГ) и формированию кист в почках [76]. Как усиление реабсорбции магния в ТлВПГ, в таком случае, соотносится с нередким наличием гипомagneмизмии у пациентов АДТБП-*HNF1B* остается непонятным.

Заметим, что наличие гипомagneмизмии, гипокалиемии и гипокальциурии по фенотипу может сближать АДТБП-*HNF1B* с такими наследственными заболеваниями, как синдром Гиттельмана (генетически детерминированный дефект NaCl-котранспортера в дистальном извитом канальце или CLC-Kb хлорного канала в ТлВПГ) и, возможно, в какой-то мере, с синдромом Барттера типа III (дефект CLC-Kb хлорного канала в ТлВПГ). При дифференциальной диагностике в данных случаях следует помнить, что и синдром Гиттельмана и синдром Барттера наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обычно не сопровождаются расстройствами углеводного обмена. С другой стороны, у пациентов с синдромом Барттера, хотя и в редких случаях, может развиваться гиперурикемия с проявлениями подагрического артрита [77] и формироваться кисты в почках [78]. Это подтверждает положение о том, что единственным надежным средством диагностики и дифференциальной диагностики наследственных нефропатий является молекулярно-генетический анализ.

Какого-либо специфического лечения АДТБП-*HNF1B* не существует. Применяются общепринятые меры, направленные на замедление прогрессирования ХБП. При этом консенсуса в отношении использования блокаторов ренин-ангиотензиновой системы нет, однако не рекомендуется назначать лозартан, поскольку он может усиливать экскрецию мочевой кислоты [41]. Такое предложение выглядит, по крайней мере, странным (повышение вероятности отложения

уратных конкрементов в почках из-за нарастания выведения мочевой кислоты?), поскольку лозартан в современных рекомендациях по лечению подагры рассматривается как средство второй линии, которое в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы может способствовать достижению целевых уровней урикемии [79].

У индивидуумов с ранней манифестацией подагры можно рассматривать назначение аллопуринола или флелуксостата для предотвращения накопления мочевой кислоты и формирования тофусов. Коррекция гипокалиемии или гипомагниемии если необходима, проводится по обычным правилам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными объединяющими признаками рассмотренных выше состояний остаются аутосомно-доминантное наследование и развитие тубулоинтерстициальных повреждений почек в рамках новой группы (монокенных) заболеваний, объединяемых термином аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП – см. табл. 2 и 3) [3, 41, 42, 80].

Это общее название для нескольких вариантов генетических аномалий отражает две основные черты процесса – его аутосомно-доминантное наследование и прогрессирующее снижение функции почек на фоне тубулоинтерстициальных изменений. Термин АДТБП представляется предпочтительным в сравнении, например, с медуллярной кистозной болезнью, поскольку формирование макроскопических кист не является обязательным признаком обсуждаемого патологического процесса. Более того, формирование кист в результате дедифференцировки тубулярного эпителия может происходить при различных болезнях почек.

Сейчас АДТБП считается редкой патологией. Статистика по ее отдельным вариантам приводилась в соответствующих разделах. В целом, по данным на 2017 г., АДТБП-UMOD достоверно была установлена менее чем в 2000 семей во всем мире; АДТБП-MUC1 – менее чем в 1000, а АДТБП-REN, вообще, менее чем в двадцати [41, 42].

Вместе с тем, в клинической практике не так уж редки пациенты (в том числе женского пола) с гиперурикемией, болями в суставах, возникающими в сравнительно молодом возрасте, снижением функции почек, отсутствием выраженной протеинурии и изменений мочевого осадка, которые трудно свести только к раннему развитию

типичной подагры с нефропатией. Очевидно, что основная часть этих больных избегают выполнения прижизненных биопсий из-за отсутствия существенной протеинурии и изменений мочевого осадка, скрываясь под масками диагнозов приобретенных непротеинурических нефропатий. Кроме того, морфологические изменения при АДТБП не являются специфичными. В свою очередь, отсутствие точного диагноза с пониманием семейной детерминированности ограничивает обследование и выявление случаев АДТБП у родственников. На наш взгляд, наряду с вероятностью возникновения мутаций *de novo*, все это делает предположения о более значительной распространенности вариантов АДТБП в популяции весьма правдоподобными.

Теперь становится очевидным, что такие клинические случаи могут представлять непростую диагностическую проблему, системное решение которой может иметь существенное значение для современной нефрологической практики.

Скрининговые меры должны включать целенаправленный семейный анализ с дообследованием членов семьи, определение параметров ренальной экскреции мочевой кислоты, оценку тубулярных функций. В рамках клинической диагностики целесообразно развитие методов определения мочевой экскреции и сывороточной концентрации ТХБ, поскольку подтверждение диагноза АДТБП возможно только при молекулярно-генетических исследованиях. Последние должны быть в распоряжении практической нефрологии, а источники их финансирования определены.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG et al. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2005; 25: 529–535. doi: 10.1159/000088491
2. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014; 383: 1844–1859. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0
3. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015; 88(4): 676–683. doi: 10.1038/ki.2015.28
4. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 301. doi: 10.1186/s12882-018-1107-y
5. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual Report. [(accessed on 10 April 2017)]; Available online: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual Report 20-2008.pdf>
6. Ardissino G, Daccò V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382–387. doi: 10.1542/peds.111.4.e382
7. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary

tract. *Kidney Int* 2009; 76: 528–533. doi: 10.1038/ki.2009.220

8. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4). pii: E796. doi: 10.3390/ijms18040796

9. Bleyer AJ, Kidd K, Živná M, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(2): 86–93. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.012

10. Dahan K, Devuyst O, Smaers M et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2883–2893

11. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45: 299–303

12. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003; 63: 1645–1651. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x

13. Živná M, Hůlková H, Matignon M et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 204–213. doi:10.1016/j.ajhg.2009.07.010

14. Bolar NA, Golzio C, Zivna M et al. Heterozygous loss-of-function SEC61A1 mutations cause autosomal-dominant tubulointerstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 174–187. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.028

15. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002; 62: 1385–1394. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid581.x

16. Thompson GR, Weiss JJ, Goldman RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1614–1617. doi:10.1001/archinte.1978.03630360012009

17. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12): 882–892. doi: 10.1136/jmg.39.12.882

18. Rampoldi L, Caridi G, Santon D et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003; 12(24): 3369–3384. doi: 10.1093/hmg/ddg353

19. Turner JJ, Stacey JM, Harding B et al. Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1398–1401. doi: 10.1210/jc.2002-021973

20. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 2003; 64: 1580–1587. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00269.x

21. Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N et al. A novel UMOD gene mutation associated with uromodulin-associated kidney disease in a young woman with moderate kidney dysfunction. *Intern Med* 2015; 54(6): 631–635. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3151

22. Bhargava R, Saigal R, Sharma R et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy 1 (FJHN1). *J Assoc Physicians India* 2014; 62(8): 749–753

23. Prejbisz A, Sellin L, Szwencz-Pietrasz E et al. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 160–166. doi: 10.1038/ki.2015.2

24. Lee MN, Jun JE, Kwon GY et al. A novel UMOD mutation (c.187T>C) in a Korean family with juvenile hyperuricemic nephropathy. *Ann Lab Med* 2013; 33(4): 293–296. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.293

25. Bollée G, Dahan K, Flamant M et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2429–2438. doi: 10.2215/CJN.01220211

26. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney

disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(8): 1349–1357. doi: 10.2215/CJN.11151012

27. Plumb LA, Marlais M, Bierzynska A et al. Unilateral hypoplastic kidney – a novel highly penetrant feature of familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *BMC Nephrol* 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2369-15-76

28. Lin Z, Yang J, Liu H et al. A novel uromodulin mutation in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a pedigree-based study and literature review. *Ren Fail* 2018; 40(1): 146–151. doi: 10.1080/0886022X.2018.1450757

29. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: clinical presentation of patients with ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3): 411–418. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.019

30. Jennings P, Aydin S, Kotanko P. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 264–273. doi:10.1681/ASN.2006020158

31. Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z et al. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004; 66(3): 974–977. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00845.x

32. Choi SW, Ryu OH, Choi SJ et al. Mutant tamm-horsfall glycoprotein accumulation in endoplasmic reticulum induces apoptosis reversed by colchicine and sodium 4-phenylbutyrate. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3006–3014. doi: 10.1681/ASN.2005050461

33. Bernascone I, Janas S, Ikehata M et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15): 2998–3010. doi: 10.1093/hmg/ddq205

34. Ma L, Liu Y, El-Achkar TM, Wu XR. Molecular and cellular effects of Tamm-Horsfall protein mutations and their rescue by chemical chaperones. *J Biol Chem* 2012; 287: 1290–1305. doi: 10.1074/jbc.M111.283036

35. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7): 1151–1158. doi: 10.1007/s00467-013-2563-z

36. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6): 1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748

37. Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2963–2974. doi: 10.1093/hmg/ddp235

38. Liu Y, El-Achkar T, Wu X. Tamm-Horsfall protein regulates circulating and renal cytokines by affecting glomerular filtration rate and acting as a urinary cytokine trap. *J Biol Chem* 2012; 287: 16365–16378. doi: 10.1074/jbc.M112.348243

39. Dinour D, Ganon L, Nomy LI et al. Wild-type uromodulin prevents NFκB activation in kidney cells, while mutant uromodulin, causing FJHN nephropathy, does not. *J Nephrol* 2014; 27(3): 257–264. doi: 10.1007/s40620-014-0079-7

40. Trudu M, Schaeffer C, Riba M et al. Early involvement of cellular stress and inflammatory signals in the pathogenesis of tubulointerstitial kidney disease due to UMOD mutations. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7383. doi: 10.1038/s41598-017-07804-6

41. Ayasreh FN, Miquel RR, Matamala GA et al. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nefrologia* 2017; 37(3): 235–243. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.024

42. Bleyer AJ, Hart PS, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, UMOD-related. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018.2007 Jan 12 [updated 2016 Jun 30].

43. Bleyer AJ, Woodard AS, Shihabi Z et al. Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int* 2003; 64: 36–42. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00081.x

44. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and

chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2221–2228. doi:10.1093/ndt/gft029.

45. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ et al. Uromodulin storage disease. *Kidney Int* 2008; 73(8): 971–976. doi: 10.1038/sj.ki.5002679

46. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин сыворотки крови, как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями. *Тер архив* 2018; 90(6): 41–47 [Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG i dr. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter arkhiv* 2018; 90(6): 41–47 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh.201890641-47

47. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2): 284–295. doi: 10.1093/ndt/gfw422

48. Fedak D, Kuźniowski M, Fugiel A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(12): 995–1004. doi: 10.20452/pamw.3712

49. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(10): e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011

50. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 945–950. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017

51. Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43:367–375. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.004

52. Knoch S, Živná M, Bleyer AJ. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, REN-r elated. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2011 Apr 5 [updated 2015 Dec 29]

53. Clissold RL, Clarke HC, Spasic-Boskovic O et al. Discovery of a novel dominant mutation in the REN gene after forty years of renal disease: a case report. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 234. doi: 10.1186/s12882-017-0631-5

54. Bleyer AJ, Zivna M, Hulkova H et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. *Clin Nephrol* 2010; 74: 411–422. doi: 10.5414/CNP74411

55. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85: 49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444

56. Labriola L, Olinger E, Belge H et al. Paradoxical response to furosemide in uromodulin-associated kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 330–335. doi: 10.1093/ndt/gfu389

57. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, MUC1-related. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, aditors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018

58. Musetti C, Babu D, Fusco I et al. Testing for the cytosine insertion in the VNTR of the MUC1 gene in a cohort of Italian patients with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Nephrol* 2016; 29(3): 451–455. doi: 10.1007/s40620-016-0282-9

59. Pemberton LF, Rugtetti A, Taylor-Papadimitriou J, Gendler SJ. The epithelial mucin MUC1 contains at least two discrete signals specifying membrane localization in cells. *J Biol Chem* 1996; 271:2332–2340. doi: 10.1074/jbc.271.4.2332

60. Al-Bataineh MM, Sutton TA, Hughey RP. Novel roles for mucin 1 in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26: 384–391. doi: 10.1097/MNH.0000000000000350

61. Nie M, Bal MS, Yang Z et al. Mucin-1 Increases Renal TRPV5 Activity in vitro, and urinary level associates with cal-

cium nephrolithiasis in patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3447–3458. doi: 10.1681/ASN.2015101100

62. Spicer AP, Duhig T, Chilton BS, Gendler SJ. Analysis of mammalian MUC1 genes reveals potential functionally important domains. *Mamm Genome* 1995; 6: 885–888

63. Gale DP, Kleta R. MUC1 Makes Me Miserable. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2257–2258. doi: 10.1681/ASN.2018070742

64. Bleyer AJ, Knoch S, Antignac C et al. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 527–535. doi: 10.2215/CJN.06380613

65. Knaup KX, Hackenbeck T, Popp B et al. Biallelic expression of Mucin-1 in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: implications for nongenetic disease recognition. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2298–2309. doi: 10.1681/ASN.2018030245

66. Živná M, Kidd K, Přistoupilová A et al. Noninvasive immunohistochemical diagnosis and novel MUC1 mutations causing autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2418–2431. doi: 10.1681/ASN.2018020180

67. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1079–1090. doi: 10.2215/CJN.06810909

68. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(6): 312–325. doi: 10.1038/ncpneph0807

69. Massa F, Garbay S, Bouvier R et al. Hepatocyte nuclear factor 1beta controls nephron tubular development. *Development* 2013; 140: 886–896. doi:10.1242/dev.086546

70. Chan SC, Zhang Y, Shao A et al. Mechanism of fibrosis in HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(10): 2493–2509. doi: 10.1681/ASN.2018040437

71. Decramer S, Parant O, Beaufils S et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 923–933. doi: 10.1681/ASN.2006091057

72. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1beta-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 345–353. doi: 10.1681/ASN.2015050544

73. Faguer S, Chassaing N, Bandin F et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014; 86(5): 1007–1015. doi: 10.1038/ki.2014.202

74. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510–517. doi: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00009

75. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K et al. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1B drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int* 2017; 92(5): 1145–1156. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.034

76. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K et al. Transcription factor HNF1B regulates expression of the calcium-sensing receptor in the thick ascending limb of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(1): F27–F35. doi: 10.1152/ajprenal.00601.2017

77. Derakhshan N, Derakhshan D, Basiratnia M et al. Gouty arthritis in a 15-year-old girl with Bartter's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(6): 1129–1131

78. Seys E, Andriani O, Keck M et al. Clinical and genetic spectrum of bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8): 2540–2552. doi: 10.1681/ASN.2016101057

79. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 339–346. doi: 10.1177/2040622315596119

80. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes. *Kidney Int* 2014; 86(3): 459–461. doi: 10.1038/ki.2014.125

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

Проф. Добронравов Владимир Александрович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора по научной работе. E-mail: dobronpavov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, vice director. E-mail: dobronpavov@nephrolog.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: (812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, director. Phone: (812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 08.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 08.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018