

© С.В. Папизж, О.Р. Пирузиева, 2019

УДК [612.015.36:611.018.13]-06:616

Для цитирования: Папизж С.В., Пирузиева О.Р. Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (hnf1 β)–ассоциированное заболевание. Клиника, диагностика, лечение (литературный обзор и клиническое наблюдение). Нефрология 2019; 23 (2): 100-108. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-100-108

For citation: Papizh S.V., Piruzieva O.R. The nuclear factor of hepatocytes 1 β (HNF1 β)–associated disease. Clinic, diagnostic, treatment (literature review and clinical observation). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 100-108 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-100-108

С.В. Папизж, О.Р. Пирузиева*

ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР ГЕПАТОЦИТОВ 1 β (HNF1 β)–АССОЦИИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

S.V. Papizh, O.R. Piruzieva

THE NUCLEAR FACTOR OF HEPATOCYTES 1 β (HNF1 β)–ASSOCIATED DISEASE. CLINIC, DIAGNOSTIC, TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION)

Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Clinical Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β) – ассоциированное заболевание, представляет собой редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутациями в гене HNF1 β , кодирующим протеин-ядерный фактор гепатоцитов 1 β . HNF1 β является основным транскрипционным фактором, оказывающим влияние на развитие почек, половых путей, поджелудочной железы, печени, паращитовидных желез в период онтогенеза. Почечные проявления заболевания или HNF1 β – ассоциированная нефропатия может быть представлена: врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей; поликистозом почек; тубулярными нарушениями. Внепочечными проявлениями HNF1 β – ассоциированного заболевания могут быть: сахарный диабет взрослого типа у молодых тип 5 (MODY5); гипоплазия поджелудочной железы с или без экзокринной недостаточности; холестаз в неонатальном периоде; асимптоматическое повышение уровня печеночных ферментов; различные пороки развития половой системы, а также неврологическая симптоматика. Мультисистемность поражения при HNF1 β -ассоциированном заболевании крайне затрудняет клиническую верификацию диагноза. В настоящей статье мы приводим клиническое наблюдение за пациентом, у которого первыми клиническими проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания были УЗИ-изменения почек (гиперэхогенные почки?), выявленные еще в период внутриутробного развития, а в первые дни жизни, по данным УЗИ, диагностирован поликистоз почек. Уже на первом году жизни у ребенка имело место снижение функции почек, развился синдром Фанкони в виде глюкозурии, низкомолекулярной протеинурии, гипофосфатемии, аминоацидурии, гиперурикозурии, а также повышение экскреции с мочой магния. К трем годам, по данным УЗИ, кроме поликистоза почек с увеличением размеров кист в динамике, был диагностирован двусторонний медуллярный нефрокальциноз 1 степени; а также наблюдались непостоянное асимптоматическое повышение уровня печеночных ферментов, гиперпаратиреоз, остеопороз. Учитывая широкий спектр клинической симптоматики, верифицировать диагноз удалось только благодаря результатам молекулярно-генетического исследования, выявившего не описанную ранее гетерозиготную мутацию в 4 экзоне гена HNF1b (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A). Выявленная мутация была валидирована секвенированием по Сенгеру. У родителей ребенка секвенирование по Сенгеру не выявило мутации chr17:36091813C>T, что позволило предположить появление мутации у ребенка de novo.

Ключевые слова: HNF1 β -ассоциированное заболевание, поликистоз почек, почечная недостаточность, дети

ABSTRACT

Hepatocyte nuclear factor 1 β (HNF1 β)-associated disease is a rare autosomal dominant disease caused by various mutations in the HNF1 β gene coding the hepatocyte nuclear factor 1 β . HNF1 β is a transcription factor that is critical for the development of kidney urogenital tract, pancreas, liver, brain, and parathyroid gland. Renal phenotype or HNF1 β - nephropathy appeared to be extremely heterogenic: multicystic renal dysplasia, renal hypoplasia, unilateral renal agenesis, horseshoe kidney, atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy, urinary tract malformations and tubular dysfunction. Extrarenal phenotype of HNF1 β -associated disease could be maturity-onset diabetes of the young (MODY), pancreatic atrophy and exocrine pancre-

Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева». Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: papizhsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

atic dysfunction, elevated liver enzymes, neonatal cholestasis, congenital abnormalities of the genital tract, hyperparathyroidism, neurological symptoms. The multisystem phenotype makes clinical verification of the diagnosis extremely difficult. In this article, we present a clinical observation of a child with HNF1 β – associated disease. The first clinical presentation of HNF1 β -associated disease was ultrasound changes in the kidneys (hyperechogenic kidneys?), which were detected by prenatal ultrasonography in pregnancy. Renal ultrasound revealed polycystic kidney disease in the first days of life and bilateral medullary nephrocalcinosis by the age of three. The clinical examination showed a reduced renal function and developed Fanconi syndrome (glycosuria, low molecular proteinuria, hypophosphatemia, aminoaciduria, hyperuricosuria) in the first year of life. Also the child had a non-constant asymptomatic elevation of liver enzymes, hyperparathyroidism, osteoporosis. The diagnosis was confirmed by the results of next generation sequencing which revealed novel heterozygous mutation in exon 4 of the HNF1b gene (chr17: 36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A). The identified mutation was validated by Sanger sequencing. Validation by Sanger sequencing did not reveal a chr17: 36091813C>T mutation in parents, which suggested the appearance of a mutation in the child de novo.

Keywords: HNF1 β -associated disease, polycystic kidney disease, kidney failure, children

Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β) – ассоциированное заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген *HNF1 β* впервые был картирован Y. Horikawa и соавт. у больного с сахарным диабетом взрослого типа, у молодых людей или MODY тип 5 [1]. MODY включает в себя группу различных генетически детерминированных расстройств, характеризующихся ранним дебютом сахарного диабета (в среднем до 25 лет) и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. В 1998 г. Н. Hishigori и соавт. впервые была описана мутация в гене *HNF1 β* у членов одной семьи с поликистозом почек, протеинурией и снижением экскреторной функции почек, которые предшествовали развитию сахарного диабета в данной семье [2]. Учитывая сочетанное поражение поджелудочной железы и почек у больных с мутациями в гене *HNF1 β* , в 2001 году было предложено именовать данное заболевание как синдром поликистоза почек и сахарного диабета (OMIM 137920) [3]. Однако в последнее время, учитывая мультисистемность поражения и вариабельность клинической симптоматики даже внутри одной семьи, предложено рассматривать симптомокомплекс, ассоциированный с мутациями в гене *HNF1 β* , как HNF1 β – ассоциированное заболевание [4–6].

HNF1 β является транскрипционным фактором, который играет решающую роль в процессе онтогенеза в виде непосредственного участия в дифференцировке висцеральной энтодермы из первичной энтодермы [7]. Ранняя экспрессия HNF1 β наблюдается в почках, печени, желчных протоках, тимусе, поджелудочной железе, половых путях, легких и кишечнике [8].

Мутации в гене *HNF1 β* наиболее часто приводят к разнообразным поражениям почек, мочевыводящих путей, и связано это с аномальным развитием нефрона. В процессе онтогенеза HNF1 β экспрессирован в мезонефральных протоках,

дающих начало собирательным трубкам, почечной лоханке, мочеточникам, а также метанефрической мезенхиме, ответственной за формирование большей части нефрона. В экспериментальных исследованиях инактивация *HNF1 β* у мышей приводила к дефектному формированию S-образных зачатков (определяющих дифференцировку почечных клубочков и канальцев), в результате чего наблюдались увеличение капсулы Боумена и дисгенезия почечных канальцев [9]. Кроме непосредственного участия в онтогенезе, ген *HNF1 β* ингибирует экспрессию ряда генов, ответственных за развитие поликистоза почек (рис. 1). Экспериментальные исследования у мышей, нокаутированных по *HNF1 β* , продемонстрировали ингибирование экспрессии гена *PKHD1* с индукцией образования почечных кист [10].

Именно благодаря участию HNF1 β в процессе онтогенеза и регулировании экспрессии генов, ответственных за кистозную трансформацию почек, наблюдается высокая вариабельность почечных нарушений у пациентов с мутациями в гене *HNF1 β* .

Клинически HNF1 β -ассоциированная нефропатия может быть представлена (рис. 2):

- Двусторонними гиперэхогенными почками с нормальным или незначительно увеличенным размером при УЗИ плода в период антенатального развития.
- Поликистозом почек (включая кистозную дисплазию и мультикистоз почек).
- Аномалией развития почек (агенезия, гипоплазия, удвоение почек, подковообразная почка и др.).
- Изолированным двусторонним или односторонним гидронефрозом и мегауретером.
- Аномалией собирательной системы почек [11].

Кроме того, HNF1 β -ассоциированная нефропатия может протекать с тубулярными нарушениями (повышение экскреции магния с мочой с развити-

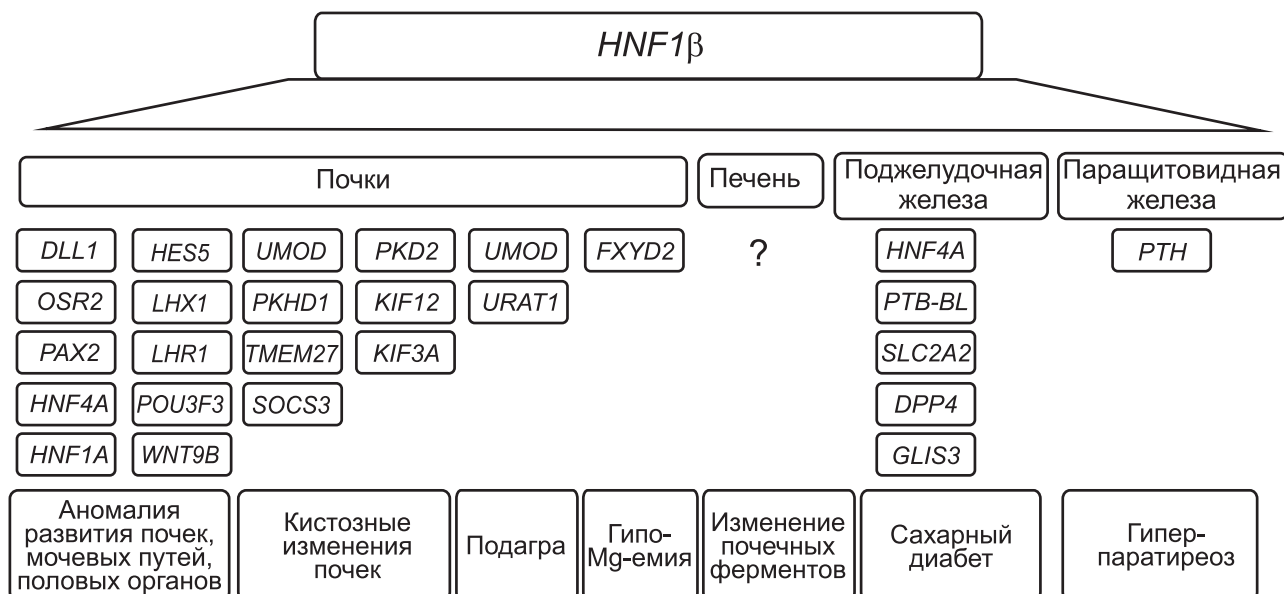


Рис. 1. Гены, регулируемые транскрипционным фактором HNF1β [6].
Figure 1. Target genes regulated by the HNF1β transcription factor [6].

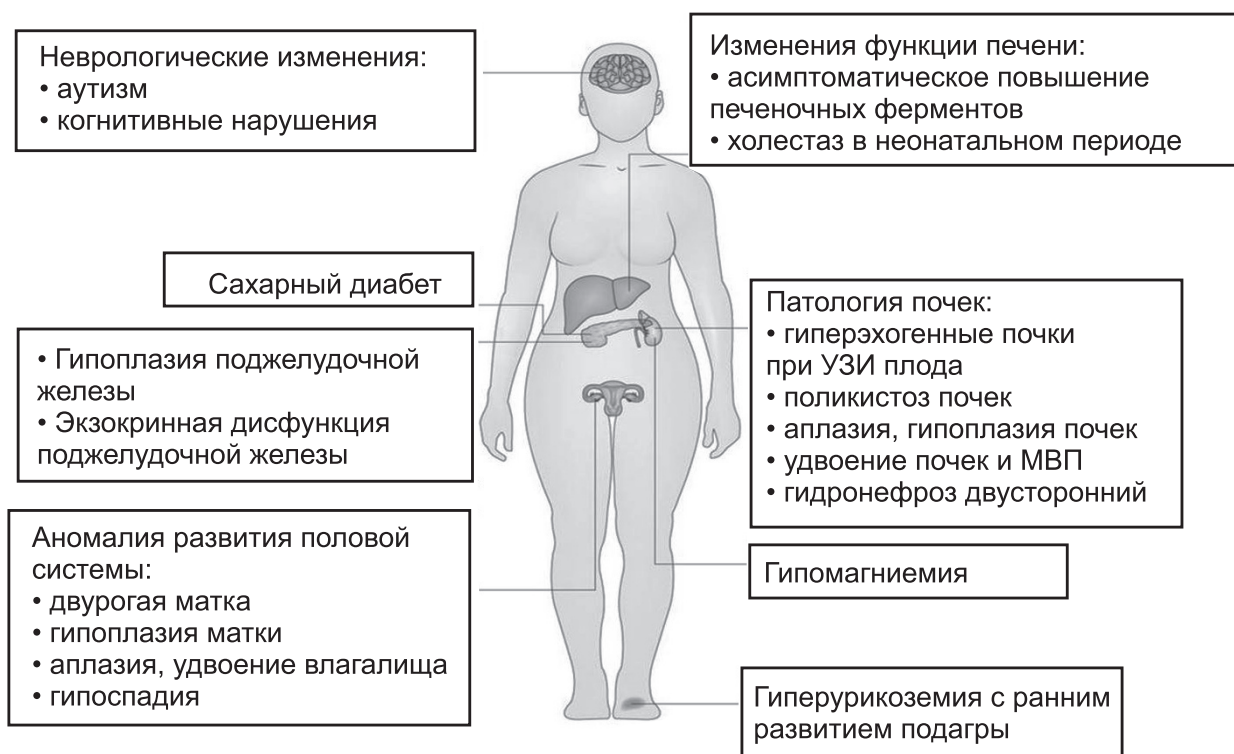


Рис. 2. Клинические проявления HNF1β – ассоциированного заболевания [6]. МВП – мочевыводящие пути.
Figure 2. Clinical features of HNF1β – associated disease [6].

ем гипомагниемии, гипокальциурия, нарушение экскреции с мочой уратов с ранним развитием гиперурикоземии и подагры, изолированная глюкозурия, синдром Фанкони и др.) [6].

HNF1β-ассоциированная нефропатия носит прогрессирующий характер со снижением выде-

лительной функции почек в детском или молодом возрасте. По данным исследования L. Heidet и соавт., в которое были включены 75 пациентов с мутациями в гене *HNF1β*, большинство из них были детьми, снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имело место у 24 % пациентов [12]. Исследова-

ние S. Faguer и соавт. среди взрослых пациентов с данной патологией выявило хроническую почечную недостаточность (ХПН) уже в 92 % наблюдений в возрасте до 35 лет, при этом медиана снижения рСКФ составила 2,35 мл/мин/год [13]. Темпы прогрессирования заболевания не связаны с типом выявленных мутаций у пациентов с HNF1 β -ассоциированной нефропатией [12, 13].

Экстрауренальным проявлением HNF1 β -ассоциированного заболевания (рис. 2) в первую очередь является сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY5). Считается, что HNF1 β играет ключевую роль в раннем развитии и дифференцировке поджелудочной железы, регулирует экспрессию генов *HNF4A* и *SLC2A2*, кодирующих основные белки поджелудочной железы [11]. Мутации в гене *HNF1 β* могут приводить не только к дисфункции β -клеток, но и к атрофии, экзокринной дисфункции поджелудочной железы [14]. Диабет при HNF1 β -ассоциированном заболевании развивается обычно в молодом возрасте, однако сроки дебюта могут варьировать от периода новорожденности до среднего возраста. Это наглядно продемонстрировали результаты исследований в детской и взрослой популяциях с мутациями в гене *HNF1 β* : сахарный диабет у детей имел место в 5,3 % случаев [12], тогда как у взрослых был диагностирован уже у 48 % пациентов [13].

Врожденные аномалии развития половой системы также являются нередкими проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания (до 43 % во взрослой популяции) [13]. Пороки развития являются результатом аплазии или неправильного слияния Мюллеровых протоков, что приводит к врожденным аномалиям матки, верхних отделов влагалища. Гипоспадия и другие аномалии редко описаны у мужчин с мутациями в гене *HNF1 β* [6].

До настоящего момента нет данных о молекулярных и патогенетических механизмах, посредством которых развивается поражение печени и желчевыводящих путей у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием. У новорожденных и детей раннего возраста с данной патологией возможно развитие холестаза, тогда как в старшем возрасте наблюдается повышение уровня печеночных ферментов без признаков заболевания печени или печеночной недостаточности [15, 16]. Биопсия печени у пациентов с асимптоматическим повышением печеночных ферментов демонстрирует отсутствие изменений ткани печени [16].

Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), зачастую неадекватное к уровню экстре-

торной функции почек, также может быть одним из проявлений HNF1 β -ассоциированного заболевания [17]. В норме HNF1 β ингибирует транскрипцию гена *PTH* (кодирующего синтез ПТГ), выступая в роли транскрипционного супрессора продукции ПТГ. При наличии мутаций в гене *HNF1 β* , супрессорное действие на транскрипцию *PTH* снижается, что приводит к повышению продукции ПТГ с ранним развитием гиперпаратиреоза [17].

Неврологические расстройства, такие как аутизм, эпилепсия, когнитивные нарушения, также могут быть проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания. В исследовании C. Loirat и соавт. у детей с мутациями в гене *HNF1 β* аутизм и когнитивные нарушения имели место в 5,7 % случаев, что превышает частоту выявления данной патологии в общей педиатрической популяции [18]. Неврологические расстройства чаще встречаются у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием при наличии крупных делеций, затрагивающих не только *HNF1 β* , но и прилегающие к нему гены, в связи с чем обсуждается вопрос о том, является ли неврологическая симптоматика частью спектра HNF1 β -ассоциированного заболевания или следствием влияния прилегающих генов [18, 19].

Клиническая диагностика HNF1 β -ассоциированного заболевания бывает крайне затруднительна и требует мультидисциплинарного подхода в связи с гетерогенностью клинической симптоматики у пациентов с данной патологией, в том числе в разных возрастных группах. В детском возрасте наиболее часто имеет место HNF1 β -ассоциированная нефропатия в виде поликистоза почек и/или различных врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей [12]. У взрослых пациентов заболевание представлено поликистозом почек, сахарным диабетом, гипомagneмией и снижением функции почек, что еще более затрудняет дифференциальный диагноз, наталкивая нефрологов на мысли об аутосомно-доминантной поликистозной болезни, диабетической нефропатии и др. [13]. И только результаты молекулярно-генетического исследования с выявлением мутаций в гене *HNF1 β* позволяют верифицировать HNF1 β -ассоциированное заболевание. Учитывая разнообразие клинической симптоматики, обсуждается вопрос о том, каким же пациентам необходимо рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования для исключения мутаций в гене *HNF1 β* . S. Faguer и соавт. в качестве скрининга пациен-

тов с подозрением на HNF1 β -ассоциированное заболевание было предложено количественно оценивать наличие различных клинических проявлений заболевания [отягощенность семейного анамнеза; гиперэхогенные почки в период антенатального развития; врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей; поликистоз, мультикистоз почек; наличие электролитных нарушений (гипомагниемия, гипокалиемия); подагра; поражения поджелудочной железы, половых органов, печени]. Наличие у пациента 8 баллов и более (чувствительность 98 %, специфичность 41,1 %, прогностическое значение более 98 %) является основанием для проведения молекулярно-генетического исследования для исключения мутаций в гене *HNF1 β* [20].

В 1997 г. была получена полная информация о структуре гена *HNF1 β* , который картирован на длинном плече 17 хромосомы в положении 21.3 (17q21.3), содержит 9 экзонов [1]. В настоящее время описано 239 различных мутаций (The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HNF1B>). У более чем половины пациентов выявляется крупная делеция (около 1.3 Mb), захватывающая, кроме *HNF1 β* , еще 14 прилегающих генов. Кроме того, описаны небольшие делеции, инсерции, миссенс- и нонсенс-мутации, а также мутации нарушения сайта сплайсинга и др. В более чем 60 % случаев мутации в гене *HNF1 β* выявляются *de novo* [6, 12]. Результаты исследования L. Heided и соавт. продемонстрировали тенденцию к более частому выявлению крупных делеций гена *HNF1 β* у пациентов с гиперэхогенными почками, по данным УЗИ, в период антенатального развития и в первые месяцы жизни, а также у пациентов с быстрыми темпами снижения экскреторной функции почек [12]. Однако до настоящего времени не получено убедительных данных за наличие генотип-фенотипических ассоциаций у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с HNF1 β -ассоциированным заболеванием, у которого клиническая картина заболевания была представлена поликистозом почек, медулярным нефрокальцинозом, синдромом Фанкони, снижением функции почек, гиперпаратиреозом и асимптоматическим повышением печеночных ферментов. Разнообразие клинической симптоматики потребовало широкого дифференциально-диагностического поиска, а верификация заболевания стала возможной только благодаря результатам клинического секвенирования экзона.

Описание случая

Мальчик А.М., 2 лет, поступил в отделение нефрологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева для дообследования в связи с выявленным по результатам УЗИ поликистозом почек и прогрессирующим снижением функции почек. Наследственность по патологии органов мочевой системы отягощена: у мамы и бабушки по линии матери аномалия органов мочевой системы в виде удвоения почек, у дедушки по линии отца – поликистоз почек. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 20-й неделе гестации, от 1-х физиологических родов с нормальными масса-ростовыми показателями [масса 3260 г (50 %), длина 50 см (50 %)]. По результатам УЗИ-исследования плода в III триместре беременности были выявлены изменения, расцененные как дисплазия почек. На 5-е сутки жизни, по данным УЗИ, выявлены множественные кисты почек, в биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинина крови до 99 мкмоль/л со снижением экскреторной функции почек до 20 мл/мин/1,73 м² (норма 26–86 мл/мин/1,73 м²).

Учитывая выявленные изменения при рождении, в дальнейшем с 3-го месяцев и до 2 лет ребенок наблюдался нефрологом по месту жительства. По результатам динамического наблюдения с проведением УЗИ-исследования у ребенка сохранялись множественные кисты почек размером до 0,9×0,5 см с кальцинациями. Сохранялось повышение креатинина крови до 81 мкмоль/л со снижением рСКФ до 27,6 мл/мин/1,73 м². В биохимическом анализе крови имели место непостоянная гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1430 МЕ/л, умеренное повышение АСТ до 54–82 МЕ/л (норма до 40). Мочевой синдром был представлен минимальной протеинурией (0,033–0,23 г/л), глюкозурией (0,5–5,0 ммоль/л), непостоянной абактериальной лейкоцитурией, неселективной аминокислотурией.

При первичном обследовании мальчика в отделении нефрологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2 лет: психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, физическое развитие среднее гармоничное (50–75 % по росту, 50 % по массе), при осмотре кожных покровов гипопигментных пятен не выявлено. Отмечалась умеренная вальгусная деформация нижних конечностей. Показатели АД при разовых измерениях соответствовали 75 % в соответствии с полом, возрастом и ростом ребенка. Полиурии, полидипсии не наблюдалось (диурез 900 мл/м²).

При исследовании в клиническом анализе крови патологии выявлено не было. Кислотно-основное состояние крови было в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлено непостоянное повышение мочевины (7,8–9,8 ммоль/л) и уровня печеночных ферментов (АСТ 43 ммоль/л), активности щелочной фосфатазы (836–873 МЕ/л); непостоянное снижение мочевой кислоты (0,15–0,17 ммоль/л). Фильтрационная

функция почек была снижена (креатинин 91 мкмоль/л, рСКФ 35,3 мл/мин/1,73) и соответствовала ХБП 3Б стадии.

При исследовании гормонального профиля крови было выявлено повышение паратгормона (101,3 пг/мл при норма 16–62), гормоны щитовидной железы в норме (тиреотропный гормон 2,41 мкМЕ/мл), метаболиты витамина D – 25 гидроксиколекальциферол и 1,25 дигидроксиколекальциферол были в пределах референсных значений (21,23 нг/мл при норме 14–60 и 38,01 пг/мл при норме 16–65 соответственно).

Мочевой синдром был представлен непостоянной глюкозурией (до 1,7 ммоль/л), умеренной абактериальной лейкоцитурией. Впервые у ребенка было диагностировано повышение β_2 -микроглобулина мочи (25560 нг/мл при норме до 300).

По результатам биохимического анализа мочи было выявлено снижение максимальной реабсорбции фосфора (TmP/GFR 0,79–0,99 ммоль/л при норме 1,15–2,44), повышение фракционной экскреции уратов (34,6–47,7 % при норме менее 10), что в совокупности с низкомолекулярной протеинурией и глюкозурией свидетельствовало о наличии у ребенка синдрома Фанкони. Также у ребенка имело место повышение фракционной экскреции с мочой магния (8 % при норме менее 5 %) при нормальном уровне магния крови.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени и повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы.

УЗ-исследование почек демонстрировало асимметрию размеров (правая почка 6,7×4,0×3,2 см, левая почка 6,0×3,4×3,0 см), при этом размеры почек соответствовали средним значениям с поправкой на поверхность тела ребенка (правая почка 75 %, левая почка 25 %). В корковом и медуллярном слое были выявлены множественные кисты размером до 0,6×0,7 см и гиперэхогенные включения до 0,15 см.

По данным рентгенологического исследования трубчатых костей, имел место умеренный остеопороз со снижением индекса Бернарда–Лавала до 0,38 при норме 0,48±0,09.

В рамках дифференциально-диагностического поиска ребенку с синдромом Фанкони и поликистозом почек для исключения заболеваний, ассоциированных с глазными изменениями, была проведена электроретинография – патологических изменений выявлено не было. При офтальмоскопии в поляризирующем свете – отложений кристаллов не наблюдалось.

Несмотря на широкий спектр имевшихся у ребенка клинико-лабораторных изменений (рахитоподобные изменения скелета, синдром Фанкони, поликистоз почек, двусторонний медуллярный нефрокальциноз, снижение экскреторной функции почек, умеренный остеопороз), верифицировать диагноз на первом этапе не удалось. Мальчик наблюдался с диагнозом «Синдром Фанкони, Поликистоз почек недифференцированный». Рекомендован был повышенный питьевой режим (бо-

лее 1500 мл/м²/сут), с антикристаллообразующей целью блемарен под контролем pH мочи и нефропротективной терапией эналаприлом в дозе 0,1 мг/кг/сут.

Учитывая снижение экскреторной функции почек у ребенка, с целью планирования тактики заместительной почечной терапии мальчик был консультирован трансплантологом – рекомендована вакцинация по схеме готовящихся к трансплантации, а также обследование ближайших родственников для определения потенциальных доноров для родственной трансплантации почки. В дальнейшем по месту жительства ребенка начал вакцинацию под наблюдением иммунолога по индивидуальному графику.

В динамике наблюдения за ребенком в течение 1 года сохранялось непостоянное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ 20–47 МЕ/л), фосфор в крови на протяжении всего периода наблюдения был в пределах нормы при сохранении сниженной максимальной реабсорбции фосфатов с мочой (TmP/GFR 0,05–0,9 ммоль/л при норме 1,15–2,44). Глюкозурия носила непостоянный характер при нормальном уровне глюкозы в крови (4,5–5,6 ммоль/л). Сохранялось непостоянное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с повышением фракционной экскреции уратов с мочой (24–46 % при норме менее 10 %), умеренное повышение паратгормона (76–85 пг/мл при норма 16–62). Фильтрационная функция почек была снижена, однако без отрицательной динамики за весь период наблюдения (рСКФ 38,8 мл/мин/1,73 м²). По результатам УЗИ сохранялась асимметрия размеров почек без значимого изменения объема; нарастание размера кист до 1,4×0,9 см, а также увеличение размеров кальцинатов с 0,15 до 0,3 см. По результатам клинического секвенирования экзона была выявлена не описанная ранее гетерозиготная мутация в 4 экзоне гена HNF1b (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A), которая является, вероятно, патогенной на основании программы предсказания патогенности вариантов *in silico* Polyphen2 (PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR). Выявленная мутация была валидирована секвенированием по Сенгеру. У родителей ребенка секвенирование по Сенгеру не выявило мутации chr17:36091813C>T, что позволило предположить появление мутации у ребенка *de novo*.

Таким образом, сочетание рахитоподобных изменений скелета, синдрома Фанкони, поликистоза почек с медуллярным нефрокальцинозом, снижение экскреторной функции почек, гиперпаратиреоз, непостоянное повышение активности печеночных ферментов, умеренный остеопороз и выявление мутации в гене HNF1b позволило нам диагностировать HNF1b-ассоциированное заболевание. Рекомендовано было продолжить проводимую ранее терапию, направленную на ингибирование кристаллообразования и нефропротективный эффект, а также, учитывая признаки остеопороза, к терапии были подключены альфакальцидол и регулятор кальций-фосфорного обмена остеогенон.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими клиническими симптомами у нашего пациента при поступлении были синдром Фанкони, поликистоз почек, двусторонний медуллярный нефрокальциноз и снижение функции почек, что требовало проведения широкого дифференциального поиска среди заболеваний, протекающих с данной симптоматикой.

На первом этапе дифференциально-диагностический поиск проводился среди заболеваний, протекающих с синдромом Фанкони. Учитывая отсутствие изменений при офтальмоскопии, в том числе в поляризирующем свете, а также нормальные темпы психомоторного развития, были исключены такие заболевания, как *нефропатический цистиноз, синдром Лоу*. Нормогликемический профиль, в том числе после приема фруктозы, отсутствие структурных и функциональных изменений печени позволило нам исключить целый ряд заболеваний: *врожденная непереносимость фруктозы, тирозинемия, галактоземия, гликогеноз, тип I, синдром Фанкони–Бикеля, болезнь Вильсона–Коновалова*. Учитывая то, что экскреция кальция с мочой была в пределах референсных значений, а снижение функции почек развилось в раннем возрасте, была исключена *болезнь Дента, тип I–2. Синдром ARC*, клинически проявляющийся артрогриппозом и холестазом, был исключен в связи с отсутствием у ребенка перечисленной симптоматики.

Наличие поликистоза почек у ребенка также требовало широкого дифференциального поиска. Отсутствие поликистоза почек у родственников первой линии родства, кожных изменений, поражения головного мозга, сердца, а также сочетание с синдромом Фанкони и ранним снижением функции почек ставило под сомнение наличие у ребенка *аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, туберозного склероза, синдрома смежных PKD1/TSC генов, синдрома Хиппель–Линдау*. Нормальные размеры и отсутствие характерных УЗ-изменений почек, а также признаков поражения печени позволило нам исключить *аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек*.

Тем не менее, разнообразие клинической симптоматики нашего пациента не позволило клинически исключить целый ряд заболеваний, протекающих с поликистозом почек: различные варианты нефронофтиза, *HNFIβ*-ассоциированную нефропатию, медуллярную кистозную болезнь, тип 1 (*MUC1*), аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, уромодулин-

ассоциированную. И только результаты клинического секвенирования экзона, выявившие ранее не описанную гетерозиготную мутацию в 4-м экзоне гена *HNFIβ* (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A), позволили диагностировать у ребенка *HNFIβ*-ассоциированное заболевание.

У родителей ребенка по результатам секвенирования по Сенгеру мутации chr17:36091813C>T в гене *HNFIβ* выявлено не было, что позволило расценивать ее как возникшую *de novo* у ребенка, и соотносится с данными о частом возникновении мутаций *de novo* в когорте пациентов с *HNFIβ*-ассоциированным заболеванием [6, 12].

Первым клиническим проявлением *HNFIβ*-ассоциированной нефропатии у нашего пациента было выявление, по данным УЗИ плода в III триместре беременности, изменений, расцененных как «дисплазия почек», однако, скорее всего, это был синдром «гиперэхогенных почек», который является наиболее частым клиническим симптомом у детей с мутациями в гене *HNFIβ* [12, 21]. Поликистоз почек, выявленный у мальчика на 5-е сутки жизни, также является одним из частых симптомов как в детской, так и во взрослой популяции с данной патологией [12, 13]. В то время, как синдром Фанкони, который развился у ребенка на первом году жизни, является одним из редких проявлений *HNFIβ*-ассоциированной нефропатии [13]. По данным S. Fague и соавт., во взрослой когорте пациентов с мутациями в гене *HNFIβ* синдром Фанкони имел место у 3,7 % пациентов [13]. Патогенетические механизмы развития синдрома Фанкони до настоящего момента не установлены.

Глюкозурия, которая у нашего пациента рассматривалась в рамках синдрома Фанкони, но также может носить изолированный характер, связана с ингибирующим влиянием *HNFIβ* в процессе онтогенеза на транскрипцию гена *GLUT2*, кодирующего глюкозный транспортер тип 2 – белок-переносчик глюкозы через клеточную мембрану в S1-сегменте проксимального отдела нефрона. Глюкозный транспортер тип 2 ответствен за реабсорбцию 90 % глюкозы, профильтровавшейся в первичную мочу, и в случае нарушения функции данного транспортера происходит нарушение реабсорбции глюкозы с развитием глюкозурии на фоне нормогликемии [6].

Повышенная экскреция магния с мочой, которая также имела место у ребенка, связана с *HNFIβ*-обусловленным нарушением транскрипции гена *FXYD2*, кодирующего гамма-субъединицу Na⁺/K⁺-АТФазы [5, 13]. Нарушение функции Na⁺/K⁺-

АТФазы приводит к снижению реабсорбции магния с повышением его фракционной экскреции с мочой и последующим развитием гипомагниемии, которая наблюдается у более чем половины взрослых пациентов и несколько реже у детей с HNF1 β -ассоциированным заболеванием [5, 13].

Нарушение реабсорбции уратов, наблюдавшееся у нашего ребенка, является следствием ингибирующего влияния HNF1 β на транскрипцию гена *UMOD*. В экспериментальном исследовании нокаутированные по *HNF1 β* мыши демонстрировали снижение экспрессии *UMOD* [22]. *UMOD* кодирует белок уромодулин – главный секреторный белок, вырабатываемый клетками, выстилающими восходящую часть петли Генле и принимает непосредственное участие в реабсорбции уратов. Мутации в гене *UMOD* также связывают с развитием аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек или семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии, тип 1, клинические симптомы которой нередко присутствуют и у пациентов с HNF1 β -ассоциированной нефропатией [6].

Экстрауренальными проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания у нашего пациента были непостоянное асимптоматическое повышение активности печеночных ферментов и гиперпаратиреоз. Учитывая снижение функции почек, развитие гиперпаратиреоза можно было бы рассматривать как осложнение ХПН, однако отсутствие кальций/фосфорных нарушений в сыворотке крови, а также других осложнений ХБП позволяет думать о развитии гиперпаратиреоза вследствие снижения супрессорного влияния HNF1 β на ген *PTH* с повышением продукции паратиреоидного гормона.

Лечение HNF1 β -ассоциированного заболевания в полной мере зависит от клинической симптоматики, представленной у конкретного пациента. При HNF1 β -ассоциированной нефропатии с прогрессирующим снижением функции почек с нефропротективной целью возможно назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), однако убедительной доказательной базы по эффективности терапии иАПФ в отношении темпов прогрессирования заболевания в настоящее время нет. Нашему пациенту был рекомендован прием эналаприла в дозе 0,1 мг/кг/сут, на фоне чего в течение года наблюдения снижения экскреторной функции не отмечалось. Наличие у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием гипомагниемии требует назначения препаратов магния, однако

добиться нормализации уровня магния крови бывает крайне затруднительным [5]. Сахарный диабет в связи с нормальной эндогенной продукцией инсулина в дебюте заболевания, как правило, не требует проведения инсулинотерапии. Однако большинству пациентов с течением времени требуется назначение инсулина для поддержания гликемического профиля [23].

Прогноз течения HNF1 β -ассоциированного заболевания в полной мере зависит от темпов снижения функции почек. У нашего пациента в возрасте 3 лет имеет место ХБП 3Б стадии, и даже в случае медленных темпов снижения экскреторной функции почек развитие терминальной стадии ХПН возможно уже в подростковом возрасте. Отягощающим фактором в отношении темпов прогрессирования заболевания у этого ребенка является сочетание поликистоза почек и двустороннего медуллярного нефрокальциноза. Прогрессирование гиперпаратиреоза и проявлений синдрома Фанкони может способствовать усугублению костных изменений, ведущих к инвалидизации. Кроме того, наличие повышенной экскреции магния и уратов с мочой свидетельствует об угрозе развития у ребенка гипомагниемии и подагры.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики HNF1 β -ассоциированного заболевания в связи с мультисистемностью поражения и необходимость ранней диагностики заболевания с проведением молекулярно-генетического исследования с целью своевременного назначения терапии, превенции осложнений и медико-генетического консультирования семьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17:384–385. Doi: 10.1038/ng1297-384
2. Nishigori H, Yamada S, Kohama T et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47(8):1354–1355. Doi: 10.2337/diab.47.8.1354
3. Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 219–224. Doi: 10.1086/316945
4. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley A T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1b and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43:84–90. Doi: 10.1136/jmg.2005.032854
5. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA et al. *HNF1B* mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1123–1131. Doi:10.1681/ASN.2008060633
6. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1b-Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:345–353. Doi: 10.1681/ASN.2015050544

7. Barbacci E, Chalkiadaki A, Masdeu C. et al. HNF1 β /TCF2 mutations impair transactivation potential through altered co-regulatory recruitment. *Hum Mol Genet* 2004;13:3139–3149. Doi: 10.1093/hmg/ddh338
8. Reber M, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev* 2001;100(1):75–78. Doi: 10.1016/S0925-4773(00)00493-7
9. Massa F, Garbay S, Bouvier R et al. Hepatocyte nuclear factor 1b controls nephron tubular development. *Development* 2013;140:886–896. Doi: 10.1242/dev.086546
10. Hiesberger T, Shao X, Gourley E et al. Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *J Biol Chem* 2005;280:10578–10586. Doi: 10.1074/jbc.M414121200
11. Clissold RL, Fulford J, Hudson M et al. Exocrine pancreatic dysfunction is common in hepatocyte nuclear factor 1 β -associated renal disease and can be symptomatic. *Clin Kidney J* 2018;11(4):453–458. Doi: 10.1093/ckj/sfx150
12. 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
13. Faguer S, Decramer S, Chassaing N et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011;80(7):768–776. Doi: 10.1038/ki.2011.225
14. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):102–112. Doi: 10.1038/nrneph.2014.232
15. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ et al. Biliary Anomalies in Patients With HNF1B Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):2075–2082. Doi: 10.1210/jc.2017-00061
16. Kotalova R, Dusatkova P, Cinek O et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: A case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:2550–2557. Doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2550
17. Ferrè S, Bongers EM, Sonneveld R et al. Early development of hyperparathyroidism due to loss of PTH transcriptional repression in patients with HNF1 β mutations? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4089–4096. Doi: 10.1210/jc.2012-3453
18. Loirat C, Bellanné-Chantelot C, Husson I et al. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3430–3433. Doi: 10.1093/ndt/gfq380
19. Clissold RL, Shaw-Smith C, Turnpenny P et al. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int* 2016;90(1):203–211. Doi: 10.1016/j.kint.2016.03.027
20. 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
21. Decramer S, Parant O, Beaufils S et al. Anomalies of the HNF1B gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:923–933. Doi: 10.1681/ASN.2006091057
22. Igarashi P, Shao X, McNally BT, Hiesberger T. Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney Int* 2005;68:1944–1947. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00625.x

23. Warncke K, Kummer S, Raile K et al. Frequency and characteristics of MODY 1 (HNF4A mutation) and MODY 5 (HNF1B mutation) – Analysis from the DPV database. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;10. Doi: 10.1210/jc.2018-01696

Сведения об авторах:

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795
Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6459-2795

Пирозиева Оксана Рашидовна
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог. Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: piruzieva.o@pedklin.ru
Oksana R. Piruzieva, MD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: piruzieva.o@pedklin.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 10.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019