© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-002.191-03-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

*Э.Ф. Андреева**, *Н.Д. Савенкова*

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛОКИСТОЗА ПОЧЕК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены исторические сведения изучения кистоза почек, протекающего с гломерулярными кистами, обсуждены вопросы терминологии, представлена классификация заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек. Описаны особенности течения, методы диагностики, лечения и прогноз гломерулокистоза почек в детском возрасте, ренальные и экстраренальные проявления двух подтипов наследственной гломерулокистозной болезни почек: аутосомно-доминантной гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями уромодулина (OMIM 609886), и семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена (OMIM 137920). Выделены диагностическая тетрада семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, особенности течения и прогноз HNF-1 β -ассоциированного заболевания почек с очень ранним выявлением (VEO-very early onset), MODY5 диабета, вызванного мутацией HNF-1 β и синдрома 17q12 микроделеции в детском возрасте. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ), у плода и новорожденного выявляют гиперэхогенность паренхимы почек, объем которых увеличен или соответствует нормальным значениям. Почечные кисты при гломерулокистозе почек мелкие, расположены в корковом слое или субкапсулярно, единичные или множественные, редко диагностируемые в неонатальном периоде. У детей раннего возраста при УЗИ картина нарастающей гиперэхогенности паренхимы с визуализацией почечных кист в корковом слое или субкапсулярно, уменьшение объема или асимметрия размеров почек. Мочевой синдром при гломерулокистозе почек в детском возрасте характеризуется гематурией, микропротеинурией, магниурией и уратурией в сочетании с гипостенурией и полиурией. Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутацию генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний, которые протекают с гломерулокистозом почек, и во многом определяет прогноз и тактику ведения пациента. Необходимы системный подход в диагностике и лечении гломерулокистоза почек у детей с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и внепочечных проявлений, сохранение преемственности наблюдения пациентов в педиатрической и взрослой нефрологической структурах.

Ключевые слова: гломерулокистоз почек, классификация, HNF-1 β ген, MODY5, микроделеция 17q12, дети

*E.F. Andreeva**, *N.D. Savenkova*

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF GLOMERULOCYSTIC KIDNEY IN CHILDHOOD

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The review provides historical information on the study of renal cystosis that occurs with glomerular cysts, discusses terminology issues and classification of diseases that occur with glomerulocystic kidney. The course features, diagnostic methods, treatment, and prognosis of renal glomerulocystosis in children, renal and extrarenal manifestations of two subtypes of hereditary glomerulocystic kidney disease: autosomal dominant glomerulocystic kidney disease associated with mutations of uromodulin (OMIM 609886) and familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease associated with mutations of the HNF-1 β (TCF2) gene (OMIM 137920). Diagnostic tetrad of familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease, features of course and prognosis of HNF-1 β -associated kidney disease with very early onset (VEO), MODY5 diabetes caused by HNF-1 β mutation and 17q12 microdeletion syndrome in children were detected. According to the results of ultrasound examination (US), the fetus and newborn reveal hyperechogenicity of the kidney parenchyma, the volume of which is increased or corresponds to normal values. Renal cysts in glomerulocystic kidney are small, located in the cortical layer or subcapsularly, single or multiple, rarely diagnosed in the neonatal period. In young children, US shows a picture of increasing hyperechogenicity of the parenchyma with visualization of renal cysts in the cortical layer or subcapsularly, a decrease in the volume or asymmetry in the size of the kidneys. Urinary syndrome in glomerulocystic kidney in childhood is characterized by hematuria, microproteinuria, magniuria and uraturia in combination with hypostenuria and polyuria. Molecular genetic research reveals the mutation of genes responsible for the development of inherited diseases that occur with glomerulocystic kidney, and largely determines the prognosis

*Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-8753-1415

*E.F. Andreeva. 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-8753-1415

and management tactics of the patient. A systematic approach is needed in the diagnosis and treatment of glomerulocystic kidney in children in order to slow the progression of chronic kidney disease and extrarenal manifestations, and to maintain continuity of observation of patients in pediatric and adult nephrological structures.

Keywords: glomerulocystic kidney, classification, HNF-1 β gene, MODY5, microdeletion 17q12, children

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические особенности гломерулокистоза почек в детском возрасте. *Нефрология* 2020;24(3):54-63. doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

For citation: Andreeva E.F., N.D. Savenkova N.D. Clinical and genetic features of glomerulocystic kidney in childhood. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):54-63. (In Russ.) doi: doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-54-63

Актуальность проблемы гломерулокистоза почек для нефрологов обусловлена разнообразием этиологии, гетерогенностью клиники и характера течения, трудностями ранней диагностики гломерулярных кист в сочетании с риском прогрессирования хронической болезни почек. Под термином «гломерулокистоз почек» понимают группу наследственной и приобретенной патологии, характеризующейся кистозным расширением в 5% клубочков пространства капсулы Шумлянско–Боумана в 2–3 раза от нормы [1–6]. В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология гломерулокистоза почек (табл. 1).

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10-го пересмотра), гломерулокистоз почек не имеет шифра. Целесообразно рассматривать его в классе Q61 (кистозные болезни почек), подклассе Q61.8 (другие кистозные болезни почек) или в соответствующих классах и подклассах, с которыми ассоциирован гломерулокистоз почек.

Благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики выделена аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease), изменились критерии диагностики, тактика и ожидаемые исходы состояний, ассоциированных с мутациями UMOD, HNF1 β генов [7].

История вопроса

Описания врожденного кистоза почек с гломерулярными кистами опубликованы в работах авторов XIX–XX веков (Н. Ribbert, 1889; E. Ziegler, 1902; A. Roos, 1941) [8, 9]. Термин «glomerulocystic kidney disease» введен J.B. Таху и R.B. Filmer в 1976 году и использовался при всех типах гломерулокистоза почек, в настоящее время большинством авторов применяется лишь для обозначения наследственных (семейных) случаев данного фенотипа [8, 9]. Гломерулокистоз почек чаще диагностируют у новорожденных и детей раннего возраста, описаны спорадические случаи у взрослых [10]. J. Bernstein (1993) указал на отличительную особенность гломерулокистоза почек среди других кистозных заболеваний почек (расположение небольших кист преимущественно в субкапсулярной области коркового слоя паренхимы обеих почек) и выделил типы (категории) заболеваний, протекающих с гломерулярными кистами, которые легли в основу современных классификаций гломерулокистоза почек [2].

В классификации H.Liapis, P.Winyard (2006) и S.M. Bonsib (2009) выделены заболевания, характеризующиеся наличием гломерулярных кист [11, 12]. На основе ретроспективного анализа 234 случаев (по данным литературы) и 20 собственных наблюдений, J.K. Lennerz и соавт. (2010) вы-

Таблица 1 / Table 1

Терминология гломерулокистоза почек Glomerulocystic kidney disease terminology

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Гломерулокистоз почек	Glomerulocystic kidney (GCK)
Гломерулокистозная болезнь почек	Glomerulocystic kidney disease (GCKD)
Кисты почек и синдром диабета (RCAD-синдром); семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена	Renal cysts and diabetes syndrome; RCAD, Maturity-Onset Diabetes of the Young TYPE5; MODY5; HNF1 β -related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-HNF1 β)
Гиперурикемическая нефропатия; аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина (UMOD)	Familial glomerulocystic disease with hyperuricemia; UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-UMOD)
Очень раннее начало гломерулокистоза почек	«Very early onset» glomerulocystic kidney
Позднее начало гломерулокистоза почек	«Late onset» glomerulocystic kidney

Таблица 2 / Table 2

Классификация и клинико-генетическая характеристика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек Н. Liapis, Р. Winyard (2006), S.M. Bonsib (2009) в модификации J.K. Lennerz и соавт. (2010) [по данным 3, 6, 8, 9, 11–17]
Classification and clinical/genetic characteristics of 5 types of diseases associated with glomerulocystic kidney Н. Liapis, Р. Winyard (2006), S.M. Bonsib (2009) as modified by J.K. Lennerz et al. (2010) [by 3, 6, 8, 9, 11–17]

	ОМIM	Ген	Наследование
Тип I. Гломерулокистоз почек, ассоциированный с АДПП/АРПП			
Гломерулокистоз почек при АДПП	173900 613095 600666	PKD1 (16p13.3) PKD2 (4q22.1) PKD3 (11q12.3)	AD
Гломерулокистоз почки при АРПП	263200	PKHD1 (6p12.3-12.2)	AR
Тип II. Наследственная гломерулокистозная болезнь почек (синоним: гломерулокистозная болезнь почек)			
Аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина / Гломерулокистозная болезнь почек с гиперурикемией и изостенурией	609886	UMOD (16p12.3)	AD
Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF1 β (TCF2) гена / Кисты почек и синдром диабета (RCAD-синдром) / Инсулиннезависимый сахарный диабет (взрослый тип) у молодых (MODY-тип 5) / Семейный гипопластический гломерулокистоз почек / HNF1 β -ассоциированная аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (ADTKD-HNF1B)	137920	TCF2 или HNF-1 β (17q12)	AD
Тип III. Синдромальный гломерулокистоз почек			
Артрогриппозно-почечный дисфункциональный холестаза	208085	соответствует синдрому	
Брахимезомелия-почечный синдром	113470		
Cornelia de Lange синдром	122470/ 300590		
Синдром Дауна	190685		
Marden-Walker синдром	248700		
Meckel-Gruber синдром	249000		
Орофациодигитальный синдром, тип I	311200		
Robert синдром	269000		
Синдром коротких ребер-полидактилии	263530/ 263520		
Smith-Lemli-Opitz синдром	270400		
Туберозный склероз	191100		
Zellweger цереброгепатопочечный синдром	214100		
Трисомия 13 (Patau синдром)			
Трисомия 9			
Трисомия 18 (Edwards синдром)			
Jeune синдром торакоасфиктической дистрофии	208500		
Hippel-Lindau синдром	193300		
Rizzoni синдром			
Тип IV. Обструктивный гломерулокистоз почек			
С или без дисплазии САКУТ (может быть односторонним)	Не наследуется		
Тип V. Спорадический гломерулокистоз почек			
Ишемический гломерулокистоз почек (склероз, ГУС, болезнь тонких базальных мембран)	Не наследуется		
Гломерулокистоз почек, индуцированный приемом лекарств (литий)			

делены синдромы, пороки развития, ассоциированные с гломерулокистозом почек, установлены молекулярно-генетические особенности гломерулокистоза почек [8]. В табл. 2 представлена классификация и клинико-генетическая характеристика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек Н. Liapis, Р. Winyard (2006), S.M.

Bonsib (2009) в модификации J.K. Lennerz и соавт. (2010) [3, 6, 8, 9, 11–17].

Диагностика

Гломерулокистоз почек чаще устанавливают после исключения других кистозных заболеваний почек [18–21]. У детей грудного и раннего возраста чаще диагностируют семейную гипопластиче-

скую гломерулокистозную болезнь почек. Встречается спорадический тип гломерулокистоза почек у детей: у ребенка раннего возраста, получавшего диализ в течение 2,5 лет, при лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) диагностированы гломерулярные кисты при нефрэктомии [6]. Редкими случаями являются сочетание гломерулокистоза почек и гепатобластомы с метастазами в легкие у ребенка в возрасте 5 мес [22], описание гломерулокистоза почек у младенца при гипомеланозе Ито [4]. Гломерулокистоз почек у плода является причиной формирования Поттер последовательности, ренальное маловодие развивается на поздних сроках гестации, новорожденный с гломерулокистозом почек не имеет тяжелой гипоплазии легких, тяжесть состояния в неонатальном периоде обусловлена анурией, острым повреждением почек [17]. При выявлении гломерулокистоза у новорожденных применяют термин «очень раннее начало» гломерулокистоза почек («very early onset» glomerulocystic kidney). Не выявлено зависимости скорости прогрессирования в хроническую болезнь почек (ХБП) от возраста, в котором диагностировано заболевание, гломерулокистоз с «очень ранним началом» может иметь быстрое прогрессирование до терминальной уремии в раннем возрасте или медленное прогрессирование в ХБП. Термин «позднее начало» гломерулокистоза почек («late onset» glomerulocystic kidney) используют у взрослых при случайном выявлении заболевания с медленным прогрессированием в ХБП [8, 10].

Особенности проявлений гломерулокистоза почек при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Наиболее характерными признаками УЗИ при гломерулокистозе почек у плода и новорожденного являются гиперэхогенность паренхимы почек, объем почек в норме или увеличен, что затрудняет дифференциальную диагностику с АРПП. Реже у плода и новорожденного на фоне увеличенного объема почек различимы мелкие кисты, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, следует исключить АДПП с очень ранним выявлением [19–21]. В раннем возрасте на фоне нарастающей гиперэхогенности паренхимы почек более различимы единичные или множественные мелкие корковые, субкапсулярные кисты (односторонних или двусторонних), уменьшение объема почек или асимметрия размеров почек, характерны аномалии ЧЛС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мультикистоз почки [9, 23–28]. Выяв-

ление кист в корковом слое паренхимы – важный диагностический критерий гломерулокистоза почек, однако методы УЗИ и компьютерной томографии (особенно без усиления контрастированием) редко подтверждают гломерулярные кисты, что затрудняет раннюю диагностику [9, 28]. Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным методом визуализации гломерулярных кист у детей и взрослых [9, 23, 29]. Для гломерулярных кист не характерны быстрые темпы роста, описаны одинаковой формы и размера мелкие кисты в корковом слое почек, у взрослых пациентов встречаются случаи выявления гломерулярных кист размером 67×50 мм [3, 8, 9].

Гистологическая картина гломерулокистоза почек

Кисты происходят из капсулы Боумена или начальных отделов проксимальных извитых канальцев, выстланы кубическим эпителием и характеризуются расширением пространства капсулы Боумена более чем в 2–3 раза от нормы («киста клубочка»), сжатием и смещением капиллярных петель клубочка. Клубочки кажутся ишемически устаревшими и мелкими. Характерна фиброзная гиперплазия интимы сосудов. В интерстиции видны инфильтраты лимфоцитов. Канальцы не изменены. На продольном срезе почки корковый слой представлен диффузно расположенными мелкими кистами [3, 8, 9]. При гломерулокистозе почек в структуре наследственных синдромов и хромосомной патологии гистологическая картина нефробиоптата различна, но с обязательным наличием кистозной дилатации пространства капсулы Боумена [3, 5]. При наследственном и спорадическом гломерулокистозе почек у детей раннего возраста встречается дисплазия мозгового слоя паренхимы почек [19].

Среди проявлений мочевого синдрома при гломерулокистозе почек встречаются гематурия, магниурия, уратурия, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, характерны гипостенурия и полиурия [30–39].

Молекулярно-генетический анализ является современным методом диагностики типа гломерулокистоза почек, позволяет определить прогноз заболевания [3, 7–9, 14–17].

Наследственная гломерулокистозная болезнь почек

Аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уромодулина (OMIM 609886; familial glomerulocystic disease with hyperuricemia;

UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD-UMOD)

Ген уромодулин (UMOD, UROM, UMO) расположен в геномном локусе 16p13.11-p12.3. Описано более 30 мутаций UMOD, большинство из которых расположены в 4-м экзоне («горячая точка») [9].

L. Rampoldi и соавт. (2003) представили семейный случай гломерулокистозной болезни почек при мутации в гене, кодирующем уромодулин [40]. Это открытие позволило внести гломерулярную кистозную болезнь почек в группу заболеваний под общим названием «болезнь накопления уромодулина» или «уромодулин-ассоциированная болезнь почек», которая включает также семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию (OMIM 162000) и медуллярную кистозную болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) [1].

Гиперурикемия, артериальная гипертензия, уменьшение концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальный фиброз и прогрессирующее снижение функции почек – характерное проявление всех трех заболеваний, связанных с мутациями уромодулина [7, 19, 41]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования в семье. По результатам УЗИ и МРТ размер почек может быть различным, мочевого синдрома в виде гематурии, протеинурии; характерна гиперэкхогенность коркового слоя паренхимы [19, 25, 29, 40].

Скрининговые методы должны включать целенаправленный семейный анализ с дообследованим членов семьи, определение параметров ренальной экскреции мочевого кислоты, оценку тубулярных функций [7].

Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена (OMIM 137920; ORPHA 93111; HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD-HNF1B; MODY5; RCAD синдром)

Частота HNF1B (HNF-1 β)-ассоциированных заболеваний почек не установлена, в Миди-Пиренеи и Лимузен составляет 1:67 000, являясь в этих регионах Франции вторыми по распространенности наследственными заболеваниями почек [42]. Семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β /TCF2 гена или HNF-1 β -ассоциированная аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (OMIM 137920), является орфанным заболеванием (ORPHA 93111) с частотой 1–9:1 000 000 населения [1, 43].

Ген фактора транскрипции 2 (TCF2), кодирую-

щий ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF-1 β), расположен на хромосоме 17q12. Мутации HNF-1 β впервые описаны в 1997 году как редкая причина развития сахарного диабета (MODY5) [30]. HNF-1 β – член семейства транскрипционных факторов (Pit-1/Oct-1/Unc-86 или POU) [28]. Известно около 230 мутаций HNF-1 β гена [31, 44, 45], чаще в первых 8 из 9 экзонов [26, 46]. «Горячими точками» HNF-1 β являются 2 и 4 экзоны [47]. В неродственных семьях частыми являются крупные делеции (34–53%) и миссенс-мутации (18–31%) HNF-1 β гена [26, 47]. De novo мутации HNF-1 β встречаются в 40–50% случаев, из них делеции составляют 83% [42, 45, 47–49]. HNF-1 β действует как гомо- или гетеродимер с HNF-1 α , играет ключевую роль для тканеспецифичных регуляторов экспрессии генов в печени, желчевыводящих протоках, почках, кишечнике, желудке, головном мозге, легких, яичниках, яичках, матке, β -клетках поджелудочной железы, тимусе, паразитовидных железах. Влияние на эмбриональное развитие органов объясняет мультисистемность клинических проявлений при мутациях HNF-1 β , при этом характерна внутрисемейная гетерогенность проявлений, отсутствуют генотип-фенотипические корреляции [26, 32, 33, 47, 50].

Патология почек является наиболее изученным клиническим проявлением HNF-1 β -ассоциированного заболевания в детском возрасте, в 53% выявляется по УЗИ пренатально (с 17-й недели) в виде гиперэкхогенности паренхимы почек, объем почек нормальный или незначительно увеличен [26, 27, 32, 45]. Среди почечных проявлений, ассоциированных с мутациями HNF-1 β гена, 65–87% составляют различные варианты кистозов (семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, солитарные кисты, мультикистозная дисплазия почки), встречаются гипоплазия почек, подковообразная почка, олигомеганефрония, гидронефроз, гидроуретер, канальцевые нарушения (гиперурикемия, гипермагниурия), хромофобная почечная карцинома [9, 24, 26, 27, 32, 34, 45, 46, 51–53]. Считают, что HNF-1 β контролирует нефрогенез, дифференцировку эпителия канальцев, транскрипцию, генов, ответственных за формирование и рост почечных кист (PKHD1, PKD2, UMOD, NPHP1 и Tg737/polaris), за внутрипочечный метаболизм, реабсорбцию канальцев [50, 54, 55].

C. Bingham и соавт. (2001) подчеркнули связь гетерозиготной мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов-1beta (HNF-1 β) при семейном гипопластическом варианте гломерулокистозной

болезни почек, который наследуется аутосомно-доминантно [34]. В неонатальном периоде при гломерулокистозе, ассоциированном с HNF-1 β -мутациями, объем почек по УЗИ варьируется ($-2,5+2,5$ SD), выявляется гиперэхогенность паренхимы почек (тубулоинтерстициальный фиброз), снижена или отсутствует корково-мозговая дифференцировка паренхимы почек, в корковом слое обеих почек выявляют множественные мелкие (менее 5–8 мм) кисты; в грудном и раннем возрасте отмечается уменьшение объема почек [25–27, 31, 32, 45, 47, 50, 55]. Встречаются редкие случаи без морфологического изменения в почках [53].

Пренатально при HNF-1 β -ассоциированном заболевании редко выявляется маловодие. Диагностика маловодия на ранних сроках при наличии характерной картины УЗИ почек у плода является признаком тяжести состояния и высокого риска развития острого повреждения почек в неонатальном периоде при гипопластической гломерулокистозной болезни, ассоциированной с мутацией HNF-1 β [25, 26, 32]. Описаны случаи полигидрамниона во II и III триместре беременности по причине фетальной полиурии при кистозах почек, ассоциированных с делецией гена HNF-1 β у плода, в неонатальном периоде у детей сохранились полиурия и электролитные нарушения, при этом исключены сахарный диабет у матери и другие причины полигидрамниона [25].

Диагностической тетрадой семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена, являются: уменьшение объема почек, расширение или аномалии чашечно-лоханочной системы, раннее (до 25 лет) начало сахарного диабета (MODY5) или нарушения толерантности к глюкозе, аутосомно-доминантный тип наследования [9, 26, 27, 32, 33, 47].

При наблюдении в динамике (в среднем время наблюдения составило 4 года) в детском возрасте при HNF-1 β -ассоциированном кистозе почек не выявлено значимого увеличения числа кист в 72% случаев. В большинстве случаев функция почек сохранна, характерно медленное прогрессирование ХБП, за исключением HNF-1 β -ассоциированных заболеваний почек с очень ранним началом (VEO-HNF-1 β), когда возможно прогрессирование до терминальной уремии на первом году жизни [26, 27, 32, 47, 56]. Национальный клинический регистр детей и подростков (Германия, Польша, Чехия) привел результаты наблюдения у 62 детей и подростков с HNF-1 β -ассоциированным про-

грессированием в ХБП. Скорость прогрессирования ХБП у детей и подростков зависит от типа мутации (делеции, миссенс, сплайс/крупные инсерции, стоп) и скорости увеличения количества кист (по результатам ежегодного УЗИ-контроля). Среднегодовое снижение СКФ составило $-2,8$ мл/мин/1,73 м²/год у детей и подростков при увеличении количества почечных кист (более 5 кист в год) и $-0,33$ мл/мин/1,73 м²/год – при отсутствии динамики кист. В детском возрасте прогрессирование в ХБПС 4–5 отмечено в 36% при миссенс-мутациях, в 18% – при сплайс-мутациях/крупных инсерциях. Частота выявления экстраренальных проявлений у детей и подростков не имела значимых отличий в сравниваемых группах и составила от 36 до 46% при различных типах мутаций HNF-1 β [47].

Среди внепочечных проявлений мутаций HNF-1 β (TCF2) гена у пациентов диагностируется сахарный диабет (MODY5; HNF1 β Diabetes or Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5), патология печени и желчевыводящих протоков, пороки развития пищевода, подагра, первичный гиперпаратиреоз, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия), нейросенсорная глухота, липодистрофия, гинекологическая патология: двурога матка, агенезия матки, удвоение влагалища, Mayer-Rokitansky-Küster-Hausner синдром, двусторонняя агенезия семявыносящих протоков, гипоспадия, крипторхизм, варикоцеле, гипоплазия яичек, кисты придатка яичка, кисты семенных пузырьков, астеноспермия, опухоли яичников, предстательной железы [1, 8, 17, 26–28, 32, 33, 47, 56–58]. Частота выявления внепочечных проявлений мутаций HNF-1 β гена увеличивается с возрастом пациентов [31, 59].

Сахарный диабет, самое частое внепочечное проявление семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена, развивается у подростков, реже – у детей раннего возраста и новорожденных [46, 47]. Несмотря на то, что MODY5, вызванный мутацией HNF-1 β , составляет 1–6% случаев среди всех вариантов MODY диабета, авторы рекомендуют проводить молекулярно-генетическое исключение данной патологии у всех пациентов с MODY даже при отсутствии клинических признаков поражения почек [35, 60]. Сочетание сахарного диабета MODY5 с кистами почек при мутации HNF-1 β (TCF2) гена получило название RCAD-синдром (Renal Cysts And Diabetes syndrome) [43]. Причина развития сахарного диабета – гипоплазия

поджелудочной железы, дисфункция β -клеток, снижение секреции инсулина (из-за недостатка нейрогенина-3 в предшественниках эндокринных клеток поджелудочной железы) и резистентности клеток печени к инсулину у пациентов с мутациями HNF-1 β (TCF2) гена [28, 46, 52]. У носителей HNF-1 β мутаций снижены и ацинарная, и протоковая функции поджелудочной железы [52]. Снижение секреции инсулина у плода способствует рождению с низкой массой тела [46].

HNF-1 β влияет на внутриутробное формирование печени и функцию гепатоцитов после рождения [46]. Описаны клинические случаи холестатической желтухи у новорожденных с атрезией внутрипеченочных протоков, атрофии желчного пузыря, перипортального фиброза печени, до 21 % случаев при мутации HNF-1 β (TCF2) гена (в среднем возрасте 11 лет) составило бессимптомное повышение трансаминаз в крови [27, 33, 43, 45–47, 61–63].

У детей и подростков при мутации HNF-1 β гиперурикемия встречается в 37% (в среднем возрасте 1 год), гипомагниемия – в 24–50% (в среднем возрасте 10 лет). Мутации HNF-1 β приводят к дефекту транскрипции FXRD2, который кодирует γ -субъединицу Na⁺-K⁺-АТФазы, ответственную за транспорт ионов в эпителии дистальных извитых канальцев [32, 33, 36–38, 45, 49, 58, 59]. Возможно развитие синдрома Фанкони [43]. Степень выраженности гипермагниурии, гипокальциурии увеличивается с возрастом пациента, у подростков и взрослых с мутациями HNF-1 β следствием гипомагниемии является гипокалиемия [36, 37]. Гипомагниемия может быть первым проявлением HNF-1 β -ассоциированного заболевания [64, 65]. При аутосомно-доминантном наследовании гипомагниемии в семье, Gitelman-подобной гипомагниемии рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование для исключения функциональных нарушений дистального извитого канальца, ассоциированных с мутациями HNF-1 β гена [32, 33, 36, 37, 45, 49, 59, 64].

До 50% случаев HNF-1 β -ассоциированных заболеваний связаны с полной делецией гена HNF-1 β в структуре синдрома хромосомной микроделеции 17q12 (с захватом еще 14 соседних генов) [27, 31, 58, 60]. Частота синдрома микроделеции 17q12 составляет 1,6:100 000 человек [60]. Описаны пороки развития почек и мочевых путей (САКУТ), агенезия тела и хвоста поджелудочной железы по данным МР-холангиопанкреатографии при полной делеции 17q12 [60]. Нервно-психические и психоневрологические расстройства (снижение

интеллекта, трудности в обучении, синдром дефицита внимания, гиперактивные состояния, аутистичные черты, эпилепсия) более характерны для микроделеции 17q12 с захватом соседних генов [27, 47, 58].

Внутрисемейная клиническая гетерогенность HNF-1 β -ассоциированного заболевания, отсутствие генотип-фенотипических корреляций и результатов долгосрочных наблюдений затрудняют медико-генетическое консультирование [47]. При анализе родословной следует учитывать: наличие сахарного диабета с ранним началом, солитарных и множественных кист, особенно расположенных субкортикально, уменьшение размеров почек, гипоплазию поджелудочной железы у родственников [26, 49]. Считают, что HNF-1 β -ассоциированные заболевания почек у детей в 80% возникают при наследовании по материнской линии [47]. Несмотря на то, что значительная часть мутаций происходят *de novo*, отсутствие семейного анамнеза не должно препятствовать генетическому тестированию на мутации HNF-1 β гена при кистозах почек, особенно при сочетании кистоза почек (солитарных или множественных кист) с нарушением толерантности к глюкозе или ранним началом инсулиннезависимого сахарного диабета [26, 49].

Ведение детей и подростков с гломерулокистозом почек

Основу тактики ведения детей и подростков с гломерулокистозом почек составляет нефропротективный подход. Лечение зависит от типа гломерулокистоза почек, характера и выраженности экстраренальных проявлений, степени нарушения функции почек [24, 56, 66].

При аутосомно-доминантной гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями уромодулина, лечебные мероприятия должны быть направлены на коррекцию гиперурикемии, артериальной гипертензии, тубулоинтерстициального фиброза, замедление прогрессирования в ХБП.

При семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями HNF-1 β гена, необходим контроль уровня гипергликемии. Сахарный диабет (MODY5), ассоциированный с HNF-1 β , в отличие от других типов MODY не чувствителен к лекарствам сульфонилмочевины и ранней инсулинотерапии [27]. Лечебные мероприятия должны быть направлены на замедление тубулоинтерстициального фиброза, коррекцию электролитных нарушений [50, 55, 59, 64, 65]. При прогрессировании в терминальную почечную недостаточность в детском возрасте, характерном для HNF-1 β -ассоциированной пато-

логии почек (с кистами или без) с очень ранним выявлением, проводят заместительную почечную терапию [47].

Прогноз гломерулокистоза почек зависит от основной причины развития заболевания, особенностей течения клинических проявлений заболевания и скорости снижения функции почек. В детском возрасте HNF-1 β -ассоциированная патология почек характеризуется медленным снижением почечной функции (за исключением случаев очень раннего выявления заболевания и быстром увеличении количества кист). Скорость прогрессирования в ХБП увеличивается у взрослых пациентов [10, 59]. Взрослым пациентам рекомендуют проводить комбинированную трансплантацию почек и поджелудочной железы, так как наличие сахарного диабета (MODY5), ассоциированного с HNF-1 β , ухудшает прогноз в посттрансплантационном периоде [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена этиологическая и клинико-генетическая гетерогенность гломерулокистоза почек в детском возрасте. Пять типов гломерулокистоза почек (гломерулокистоз, ассоциированный с АДПП и АРПП; наследственная гломерулокистозная болезнь почек; синдромальный, обструктивный и спорадический гломерулокистоз почек) представляют группу наследственных, врожденных и приобретенных заболеваний у детей. Для наследственной гломерулокистозной болезни почек характерен аутосомно-доминантный тип наследования, данные литературы указывают, что семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNF-1 β /TCF2 гена (OMIM137920), чаще встречается у новорожденных и детей раннего возраста, аутосомно-доминантная гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями уро-модулина (OMIM609886), – у подростков и взрослых пациентов. Необходимы системный подход в диагностике и лечении гломерулокистоза почек у детей с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и внепочечных проявлений, сохранение преимущества наблюдения пациентов в педиатрической и взрослой нефрологической структурах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org/>
2. Bernstein J. Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. *Pediatr Nephrol* 1993 7(4):464–470. doi: 10.1007/

bf00857576

3. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2049–2056. doi: 10.1007/s00467-009-1416-2
4. Vergine G, Mencarelli F, Diomedi-Camassei F et al. Glomerulocystic kidney disease in hypomelanosis of Ito. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1183–1187. doi: 10.1007/s00467-008-0797
5. Montemarano H, Bulas DI, Chandra R, Tiffit C. Prenatal diagnosis of glomerulocystic kidney disease in short-rib polydactyly syndrome type II, Majewski type. *Pediatr Radiol* 1995;25:469–471
6. Emma F, Muda AO, Rinaldi S et al. Acquired glomerulocystic kidney disease following hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2001;16(7):557–560. doi: 10.1007/s004670100608
7. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018;22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22
- Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. 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
8. Sahay M, Gowrishankar S. Glomerulocystic disease. *Clinical Kidney Journal* 2010;3(4):349–350. doi: 10.1093/ndtplus/sfq048
9. Lennerz JK, Spence DC, Iskandar SS et al. Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):583–605. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.583
10. Dosa S, Thompson AM, Abraham A. Glomerulocystic kidney disease: Report of an adult case. *American Journal of Clinical Pathology* 1984;82(5):619–621. doi: 10.1093/ajcp/82.5.619
11. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 1257–1306
12. Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):554–568. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.554
13. Gupta K, Vankalakunti M, Sachdeva M. Glomerulocystic kidney disease and its rare associations: an autopsy report of two unrelated cases. *Diagnostic Pathology* 2007;2(1):12. doi: 10.1186/1746-1596-2-12
14. Islam N, Mandal B, Bera G et al. Glomerulocystic disease, a rare cause of renal cysts in infants: A series of three cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2019;62:95–98. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_643_17
15. Hashimoto H, Ohashi N, Tsuji N et al. A case report of thin basement membrane nephropathy accompanied by sporadic glomerulocystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2019;20(1):248. doi: 10.1186/s12882-019-1451-6
16. Landau D, Shalev H, Shulman H et al. Oligohydramnion, renal failure and no pulmonary hypoplasia in glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14(4):319–321. doi: 10.1007/s004670050767
17. Germino GG, Guay-Woodford LM. Polycystic Kidney Disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, eds. *Chronic renal disease*, 2nd ed. Elsevier Inc, 2020; 771–797
18. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012;16(3/2):34–47. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
- Andreeva EF, Savenkova ND. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):34–47. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
19. Guay-Woodford LM. Other cystic kidney diseases. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed. Elsevier Inc, 2019; 545–559
20. Андреева ЭФ. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016;20(3):60–68
- Andreeva EF. The follow-up period of children and teenagers

with polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(3):60–68. (In Russ.)

21. Андреева ЭФ, Савенкова НД, Тилуш МА и др. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. *Педиатр* 2016;7(4):45–49

Andreeva EF, Savenkova ND, Tilouche MA et al. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatr* 2016;7(4):45–49 (In Russ.)

22. Zaman R, Maggi A, Rajpoot SK, Joshi D-D. Glomerulocystic kidney disease and hepatoblastoma in an infant: a rare presentation. *Case Rep Nephrol Dial* 2015;5(3):200–203. doi: 10.1159/000439520

23. Oliva MRB, Hsing J, Rybicki FJ et al. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. *Abdominal Imaging* 2003;28(6):889–892. doi: 10.1007/s00261-003-0024-z

24. Wang F, Yao Y, Yang HX et al. Clinical phenotypes of hepatocyte nuclear factor 1 homeobox b-associated disease. *Chinese Journal of Pediatrics (Zhonghua Er Ke Za Zhi)* 2017;55(9):658–662. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.006

25. Gondra L, Décamer S, Chalouhi GE et al. Hyperechogenic kidneys and polyhydramnios associated with HNF1B gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2016;31(10):1705–1708. doi: 10.1007/s00467-016-3421-6

26. Alvelos MI, Rodrigues M, Lobo L et al. A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure. *Medicine* 2015;94(7):e469. doi: 10.1097/md.0000000000000469

27. Bockenbauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016;31:707–714. doi: 10.1007/s00467-015-3142-2

28. Kato T, Tanaka D, Muro S et al. A novel p.L145Q mutation in the HNF1B gene in a case of maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5). *Internal Medicine* 2018;57(14):2035–2039. doi: 10.2169/internalmedicine.9692-17

29. Amano Y, Omori Y, Yanagisawa F, Takagi R. Glomerulocystic kidney identified in older patients by magnetic resonance imaging. *Medicine* 2019;98(17):e15350. doi: 10.1097/md.00000000000015350

30. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genetics* 1997;17(4):384–385. doi: 10.1038/ng1297-384

31. Nagano Ch, Morisada N, Nozu K et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019;23(9):1119–1129. doi: 10.1007/s10157-019-01747-0

32. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5(6):1079–1090. doi: 10.2215/cjn.06810909

33. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JFM, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;27(2):345–353. doi: 10.1681/asn.2015050544

34. Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:219–224. doi: 10.1086/316945

35. Edghill EL, Stals K, Oram RA et al. Short Report: Genetics HNF1B deletions in patients with young-onset diabetes but no known renal disease. *Diabetic Medicine* 2013;30:114–117. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03709.x

36. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB et al. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1123–1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3

37. Adalat Sh, Hayes WN, Bryant WA et al. HNF1B mutations are associated with a Gitelman-like tubulopathy that develops during childhood. *Kidney Int Rep* 2019;4:1304–1311. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.019

38. Wood CG, Stromberg LJ, Harmath CB et al. CT and MR Imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *RadioGraphics* 2015;35(1):125–141. doi: 10.1148/rg.351130016

39. Игнатова МС, Длин ВВ, Новиков ПВ. *Наследственные*

болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей. Оверлей, М., 2014; 348

Ignatova MS, Dlin VV, Novikov PV. *Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors.* Overlej, M., 2014; 348. (In Russ.)

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

41. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2015;19(2):49–54

Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):49–54. (In Russ.)

42. Chauveau D, Faguer S, Bandin F et al. HNF1B: paradigme d'un gène du développement et émergence inattendue d'une nouvelle maladie génétique rénale. *Néphrologie and Thérapeutique* 2013;9(6):393–397. doi: 10.1016/j.nephro.2013.05.004

43. HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93111

44. Stenson PD, Mort M, Ball EV et al. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136(6):665–677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6

45. Madariaga L, García-Castaño A, Ariceta G et al. Variable phenotype in HNF1B mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clinical Kidney Journal* 2018;12(3):373–379. doi: 10.1093/ckj/sfy102

46. El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 in disease and development. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(Suppl. 1):23–32. doi: 10.1111/dom.12715

47. Okorn C, Goertz A, Vester U et al. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German multicenter HNF1B childhood registry. *Pediatr Nephrol* 2019;34(6):1065–1075. doi: 10.1007/s00467-018-4188-8

48. Carrillo E, Lomas A, Pinés PJ, Lamas C. Long-lasting response to oral therapy in a young male with monogenic diabetes as part of HNF1B-related disease. *Endocrinology, Diabetes, Metabolism case reports* 2017;1:17–52. doi: 10.1530/EDM-17-0052

49. Dotto RP, de Santana LS, Lindsey SC et al. Searching for mutations in the HNF1B gene in a Brazilian cohort with renal cysts and hyperglycemia. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(3):250–257. doi: 10.20945/2359-399700000138

50. Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 β in kidney (patho)physiology. *Pediatric Nephrology* 2019;34(8):1325–1335. doi: 10.1007/s00467-018-3990-7

51. Ulinski T, Lescure S, Beaufilets S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 β (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):497–503. doi: 10.1681/asn.2005101040

52. Tjora E, Wathle G, Erchinger F et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 β -maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabetic Medicine* 2013;30(8):946–955. doi: 10.1111/dme.12190

53. Pace NP, Craus J, Felice A, Vassallo J. Case Report: identification of an HNF1B p.Arg527Gln mutation in a Maltese patient with atypical early onset diabetes and diabetic nephropathy. *BMC Endocrine Disorders* 2018;18:28. doi: 10.1186/s12902-018-0257-z

54. Gresh L, Fischer E, Reimann A et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *The EMBO Journal* 2004;23(7):1657–1668. doi: 10.1038/sj.emboj.7600160

55. 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.

56. 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

57. DeLair D, Han G, Irving JA et al. HNF-1 β in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *International Journal of Gynecological Pathology* 2013;32(6):541–546. doi: 10.1097/pgp.0b013e318273fd07

58. Laffargue F, Bourthoumieu S, Llanas B et al. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome. *Arch Dis Child* 2015;100:259–264. doi: 10.1136/archdischild-2014-306810

59. Wolf MTF. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):187–198. doi: 10.1097/mop.0000000000000450

60. Roehlen N, Hilger H, Stock F et al. 17q12 deletion syndrome as a rare cause for diabetes mellitus type MODY5. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(10):3601–3610. doi: 10.1210/jc.2018-00955

61. Beckers D, Bellanne-Chantelot C, Maes M. Neonatal cholestatic jaundice as the first symptom of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene (HNF-1beta). *J Pediatr* 2007;150:313–314. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.006

62. 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

63. Pinon M, Carboni M, Colavito D et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts secondary to HNF1 β deficiency: a case report and literature review. *Italian Journal of Pediatrics* 2019;45(1):27–35. doi: 10.1186/s13052-019-0617-y

64. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1123–1131. doi: 10.1681/ASN.2008060633

65. Van der Made CI, Hoorn EJ, de la Faille R et al. Hypomagnesemia as first clinical manifestation of ADTKD-HNF1B: A Case Series and Literature Review. *Am J Nephrol* 2015;42(1):85–90. doi: 10.1159/000439286

66. Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: A Primer. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2015;22(4):297–305. doi: 10.1053/j.ackd.2015.04.001

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Андреева Эльвира Фаатовна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8753-1415

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Elvira F. Andreeva, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, assistant professor. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8753-1415

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 14.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 14.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020