

© Н.Н.Смирнова, 2005
УДК 616.631.11:616.61]-056.7

Н.Н. Смирнова

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

N.N. Smirnova

HEREDITARY FORMS OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: нефрогенный несахарный диабет, аргинин-вазопрессин, рецепторы, аквапорины.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, arginine-vasopressine, receptors, aquaporines.

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) – заболевание, характеризующееся отсутствием чувствительности собирательных трубочек нефрона к действию антидиуретического гормона (АДГ) – аргинин-вазопрессина и неспособностью почки концентрировать мочу. Нарушения чувствительности почек к АДГ традиционно принято разделять на две группы – первичные, или наследственные аномалии, и вторичные нарушения передачи сигнала и реакции почки на гормональное воздействие. Последняя группа считается приобретенной патологией. Основные данные о патогенезе и клинических вариантах первичного и вторичного ННД великолепно представлены в обзоре Я.Ю. Багрова, опубликованном в 3-м номере журнала «Нефрология» за 1997 год [1]. Цель настоящей публикации – проанализировать генетические и фенотипические проявления врожденного ННД, используя публикации последних 5–8 лет, и представить результаты собственного долгосрочного наблюдения за пациентом с первичным ННД.

Врожденный ННД считается редким наследственным заболеванием. В зависимости от ареала и обследованного контингента его частота сильно колеблется. Так, в Европе, по мнению датских клиницистов, она составляет 1: 500 000 населения [2]. В Канаде в провинции Квебек на 1 миллион мальчиков, родившихся живыми, выявляется 8,8 случаев ННД; в провинциях Nova Scotia и New Brunswick частота этой патологии в 6 раз выше [3].

Причины первичных нарушений гормонального сигнала (наследственные аномалии) можно разделить на 5 групп: 1) изменение количества и аффинности рецепторов; 2) нарушения взаимодействия рецепторов с G-белками; 3) ускоренная дегградация вторичного посредника – цАМФ; 4) нарушения свойств водных каналов; 5) нарушение

реакции целой почки на гормональный сигнал (укорочение петли нефрона, олигомеганефрония, синдром Фанкони) [1]. Подавляющее большинство случаев врожденного ННД связано с патологией рецепторов. В настоящее время изучено 3 подтипа в семействе рецепторов вазопрессина (ВП). Рецептор V1a локализован в мембранах гладких мышц и опосредует прессорное действие гормона путем активации фосфолипазы C. Рецептор V1b выявлен в аденогипофизе, где опосредует АКТГ-рилизинг-эффект ВП [4]. Рецептор V2 локализован главным образом (если не исключительно) в почке и оказывает свое влияние через сопряженный с ним аденилат-циклазный путь трансмиссии гормонального сигнала [5]. Установлено, что рецептор экспрессируется в кортикальных и медуллярных отделах собирательных трубок и в толстом восходящем сегменте петли Генле. В собирательных трубках рецептор V2 сосредоточен главным образом в базолатеральных мембранах клеток [5]. Ген рецептора V2 у человека локализован в длинном плече X-хромосомы. Все рецепторы ВП обладают структурно-функциональной организацией, характерной для обширного семейства связывающих G-белок рецепторов. Присоединение ВП к рецептору V2 приводит к активации аденилатциклазы путем изменения состояния сопрягающего гетеротримерного G-протеина. Известно несколько типов G-белков: Gs, Gi, Go. В регуляцию активности аденилатциклазы вовлечены главным образом белки Gs (стимулирующие) и Gi (ингибирующие). Gs-белки являются сопрягающими в системе ВП – рецептор – аденилатциклаза и осуществляют трансдукцию гормонального сигнала через клеточную мембрану. Активация аденилатциклазы приводит к повышению гидролиза АТФ с образованием цАМФ, который и является внут-

риклеточным посредником гормонального эффекта [5]. Завершающим этапом цепи реакций, стимулированных ВП, является увеличение проницаемости апикальной мембраны эпителиальных клеток для потока воды по осмотическому градиенту. Белки, формирующие в мембране клетки водные каналы, названы аквапоринами (AQP). AQP составляют семейство собственно мембранных белков. В почке экспрессируется по крайней мере 4 типа аквапоринов. В настоящее время лучше всего изучен AQP-2. Он может обратимо перемещаться из внутриклеточных везикул к апикальной мембране благодаря ВП-стимулированному механизму. Ген AQP-2 локализован в хромосомном регионе 12q-13 [6]. Изучена его структурная организация. ННД человека в 90% случаев связан с мутацией гена V2-рецептора. Пациенты этой группы в основном лица мужского пола. Анализ родословных доказывает рецессивный тип наследования, связанный с X-хромосомой. В литературе на сегодняшний день описано 155 мутации этого гена в 239 семьях [7]. Функциональный анализ мутаций гена V2-рецептора выявил 2 рода нарушений. В большинстве случаев мутированный рецептор остается в цитоплазме и не может достичь апикальной плазматической мембраны. Другой вариант – мутированный рецептор. Встроившись в мембрану, он не в состоянии связаться со своим лигандом и передать сигнал на пострецепторный этап [7]. Примерно в 10% изученных родословных врожденный ННД наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу. В этих семьях обнаружены мутации гена, кодирующего AQP-2. Всего описано 11 мутаций этого гена. Мутации AQP-2 также функционально делятся на 2 типа. В 10 из 11 известных мутаций измененный AQP-2 локализован в эндоплазматическом ретикулуме или в аппарате Гольджи и не может быть транслоцирован на апикальную мембрану. AQP-2, если он встроен в плазматическую мембрану, в принципе способен обеспечивать проницаемость воды. Только одна мутация гена AQP-2 (T125M, G175R), будучи прикреплена к апикальной мембране, не выполняет эту функцию [7].

С доминантным типом наследования связывают мутацию AQP-2 E258K. В отличие от мутации гена AQP-2 при рецессивных формах ННД такой мутированный аквапорин способен образовывать гетеротетрамёрные структуры с неповрежденными аквапоринами, препятствуя их продвижению к мембране. Образование таких комплексов и связывают с доминантным типом наследования ННД [8–12]. Еще один тип мутации AQP-2, обеспечивающий доминантный тип наследования ННД, свя-

зан со сдвигом рамки (frame shift), что вызывает движение AQP-2 не к апикальной, а к базолатеральной мембране клетки [13].

Нормальные рецепторы V2 не только участвуют в регуляции водной проницаемости, но и выполняют ряд других функций, в частности – взаимодействуют с факторами свертывания крови (фактор VIII, фактор Виллебранда). Мутированные рецепторы лишены этой функции. На этом феномене основан генетический дифференциальный диагноз между мутациями рецептора V2 и AQP-2. Отсутствие изменений осмоляльности мочи, концентрации в крови факторов VIII и Виллебранда в ответ на инфузию 1-деамино-8-Д-аргинин-вазопрессина доказывает мутацию гена рецептора V2 [14, 15].

Фенотипически пациенты, имеющие мутацию V2 и AQP-2, неразличимы. Клиническая картина врожденного ННД отличается большим разнообразием. Практически каждый пациент, помимо патогномоничных симптомов – полиурии, полидипсии, отсутствия реакции на АДГ, демонстрирует свои особенности развития заболевания, осложнения и ответ на терапию. Молекулярно-генетические исследования направлены на установление параллелей между биохимическими нарушениями и фенотипическими проявлениями. Попытки выделить «мягкие» и «жесткие» мутации аналогично градации при муковисцидозе, для ННД пока не убедительны. К настоящему моменту только 3 мутации рецептора V2 ассоциированы с «мягким» фенотипом ННД, – P322S, D85N, G201D [16]. «Мягкие» мутации, в частности P322S, фенотипически проявлялись поздней диагностикой ННД, отсутствием задержки в физическом или умственном развитии и значимым увеличением осмоляльности мочи после внутривенной инфузии 1-деамино-Д-аргинин-8-вазопрессина. In vitro P322S-мутированные рецепторы были способны частично активировать гуанилат/циклазную систему в противовес другому типу мутации рецептора V2 – P322H [17, 18]. Признается, что одна и та же мутация в одной семье может вызывать ННД легкого и тяжелого типа [16]. Авторы предполагают, что это может быть связано как с генетическими механизмами, так и с внешними факторами. Упоминается об эпигенетических воздействиях, способных инактивировать оба гена, кодирующих рецептор как V2, так и AQP-2 [19]. Эти данные, на наш взгляд, меняют представление о вторичных формах ННД как о сугубо приобретенных.

Клинические проявления врожденного ННД у женщин встречаются значительно реже, чем у мужчин. Характер генетических нарушений в та-

ких случаях – предмет особых исследований. В ряде публикаций представлены женщины – пациентки с ННД – гетерозиготы с мутациями гена рецептора V2. Предполагаемый механизм поломки – инактивация части X-хромосомы (skewed x-inactivation). Японские генетики описали семью, 6 членов которой имели мутацию гена рецептора V2 по типу G-инсерции в нуклеотиде 804. Три женщины из этой семьи имели проявления различной степени выраженности симптомов ННД. Все они обладали как нормальными, так и мутированными генами. Инактивированные участки X-хромосом этих пациенток были изучены методом определения метилированного тринуклеотида. Степень выраженности этой реакции соответствовала степени тяжести клинических симптомов ННД. Тот же дефект обнаружили голландские врачи, обследуя 3 семьи, в которых симптомы ННД разной степени выраженности отмечались как у мужчин, так и у женщин. Женщины были гетерозиготами гена рецептора V2, при этом – гомозиготами гена AQP-2 и имели skewed-инактивированную X-хромосому [21]. Поздние проявления ННД, спровоцированные тотальной резекцией желудка, связанные с миссенс-мутацией гена рецептора V2, описаны у 56-летней женщины [22]. Этот факт еще раз заставляет усомниться в том, что вторичные, то есть поздно проявляющиеся под влиянием внешних воздействий, случаи ННД являются приобретенными. Вероятно, большинство таких случаев – следствие «мягких» мутаций, скомпенсированных до определенного момента.

Патогномоничными симптомами несахарного диабета являются полиурия и вторичная полидипсия. У детей первых недель жизни полиурия может осложниться тяжелой гипернатриемической дегидратацией [23]. Однако чаще в первые месяцы жизни пациента проявления ННД неспецифичны [2]. На первый план выступают другие симптомы. По данным детского отделения Университетского госпиталя в Nijmegen (Нидерланды) из 30 пациентов мужского пола с врожденным ННД у большинства (26 мальчиков, или 87%) диагноз установлен в первые 2,5 года жизни. Основными симптомами у детей младшего возраста были рвота, анорексия, дистрофирование, эпизоды лихорадки и запоры. У большинства пациентов показатели роста оставались ниже 50-го центиля по отношению к возрастным в течение всех лет наблюдения. В то же время отношение массы тела к росту, сниженное в первые годы жизни, затем скачкообразно увеличивалось [24]. По данным японских педиатров, описавших результаты наблюдения за 8 пациентами с ННД, главными жалобами у всех

детей были лихорадка неясной природы, отставание в физическом развитии и низкий рост. Авторы утверждают, что полиурия и полидипсия не всегда являются главными симптомами врожденного ННД. В одном случае диагноз был обоснован только по результатам нагрузочного теста с 5% гипертоническим раствором [25]. При комплексном обследовании пациентов с ННД особое внимание уделяется состоянию органов мочевой системы. В большинстве случаев у пациентов развивается необструктивный уретерогидронефроз и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря как осложнение выраженной хронической полиурии. Так, израильские педиатры наблюдали группу из 7 пациентов с аутосомно-рецессивной формой ННД, диагностированной в первые месяцы жизни, вызванной мутацией гена AQP-2. Гидронефроз установлен у всех детей, начиная с трёхлетнего возраста. К четырём годам у всех детей был увеличен мочевой пузырь. Все семеро страдали ночным энурезом после 6 лет. У двоих пациентов в 7 и в 10 лет сохранялось и дневное недержание мочи [26]. Японские нефрологи сообщают о 47-летнем пациенте с ННД, выявленном с рождения, и с двухсторонним необструктивным гидронефрозом [14]. Необструктивный гидронефроз и гипорефлекторную дисфункцию мочевого пузыря в большинстве случаев надо рассматривать как осложнение массивной хронической полиурии. Очевидно, возможно сочетание врожденной патологии органов мочевой системы с ННД, генетическую природу которого еще предстоит выяснить. Так, описан так называемый «синдром клапана мочевого пузыря» (Valve Bladder Syndrome), включающий клапан задней уретры, дилатацию верхних мочевых путей, утолщение стенок пузыря, недержание мочи и ННД [27]. Сообщается о сочетании врожденной аномалии нижней части позвоночника с ННД [28]. Практическая значимость этих наблюдений – необходимость исключить нарушения уродинамики и патологию позвоночника у лиц с полиурией и полидипсией. Ни в одном исследовании не удалось доказать значимого снижения функций почек помимо концентрационной [25, 26]. В литературе приводится несколько случаев сочетания врожденного ННД с артериальной гипертензией. В частности, представлены данные обследования 24-летнего юноши с врожденной формой ННД, вызванного мутацией гена рецептора V2. Артериальная гипертензия выявлена в возрасте 8 лет. У пациента обнаружена высокая активность ренина плазмы. Поскольку на фоне лечения гидрохлортиазидом уменьшился объем мочи и снизилось артериальное давление, авторы пола-

гают, что в данном случае стойкая гипертензия в значительной степени поддерживалась ренин-ангиотензиновой системой, активированной дегидратацией [29]. При суточном мониторингировании артериального давления у 47-летнего пациента с врожденной формой ННД выявлены значительно большие колебания, чем у мужчин того же возраста с эссенциальной гипертензией. Авторы публикации связывают это со значительными суточными колебаниями водного баланса при ННД [30]. Таким образом, артериальную гипертензию можно рассматривать как одно из осложнений ННД у пациентов подросткового и более старшего возраста.

Наряду со значительной задержкой физического развития, одним из основных осложнений врожденного ННД считается и задержка умственного развития. Однако психометрические обследования пациентов с врожденным ННД малочисленны и методически не всегда корректны. Проведенные в Нидерландах обследования 17 пациентов с ННД не позволили говорить о снижении интеллекта у этих больных. У 8 из 17 выявлен дефицит внимания и гиперактивность; у 7 из 10 тестированных оказался низкий показатель краткосрочной памяти. Исследователи полагают, что частота задержки умственного развития у пациентов с врожденным ННД значительно ниже, чем считалось раньше [31].

Традиционное лечение ННД включает гипохлоридную диету и назначение трихлорметиазида (ТХТ). Однако монотерапия ТХТ у большинства больных дает весьма умеренный и временный эффект [25, 26]. Более эффективна комбинация ТХТ с другими препаратами. Так, японские клиницисты, последовательно опробовав комбинацию ТХТ с ацетаметаценом, триамтереном, амилоридом, пришли к заключению, что все 3 пары препаратов способствуют уменьшению диуреза на 20% больше, чем при монотерапии ТХТ. Осмоляльность плазмы и мочи и клиренс свободной воды были также сходны на фоне всех трёх комбинаций. Однако только при сочетании ТХТ с амилоридом не наблюдалось метаболического алкалоза, экскреция калия с мочой была минимальной, а концентрация калия в плазме – максимальной [32]. Преимущество комбинации ТХТ с амилоридом признают и другие авторы. Отмечен стойкий положительный результат не только в отношении снижения диуреза, но и в плане физического и интеллектуального развития детей при отсутствии побочных явлений [33]. Подчеркивается хорошая переносимость комбинации ТХТ с амилоридом при продолжительном – в течение 5 лет – курсе лечения. Заслуживает внимания комбинация ТХТ с ингибитором циклоокси-

геназы-2 – рофекоксибом. Американские неонатологи успешно применили её для лечения мальчика в возрасте 1 месяц [23]. Ряд публикаций посвящен применению десмопрессина у пациентов с доказанным нефрогенным несахарным диабетом. Установлено, что комбинация десмопрессина с тиазидом может быть полезна для детей с врожденным ННД, у которых сохранилась частичная чувствительность к десмопрессину [34]. Предполагается, что десмопрессин может действовать и на экстраренальные мишени, такие, как ЦНС. Так, удалось полностью прекратить ночной энурез у двоих детей с ННД, вызванным мутацией гена AQP-2, в сочетании с наследственным первичным энурезом [35].

Как уже отмечалось, молекулярной основой большинства мутаций генов рецептора V2 и AQP-2 является задержка соответствующих функциональных протеинов в эндоплазматическом ретикулеуме или в аппарате Гольджи и их неспособность встроиться в плазматическую мембрану. Весьма перспективны разработки особых лигандов с фармакологической селективностью, так называемых химических или фармакологических компаньонов, способных высвобождать протеины рецепторов V2 и AQP-2 из внутриклеточных ловушек [6, 36]. Если эти исследования выйдут на уровень клинических испытаний, это будет принципиально новый подход к лечению не только ННД, но и целого ряда других, так называемых «конформациональных болезней». Еще один принципиально новый подход к лечению ННД – функциональное восстановление мутированных рецепторов V2 другими ко-экспрессированными полипептидными рецепторами [37].

Представляем собственное долгосрочное наблюдение за пациентом с наследственным ННД.

Алексей К., 22 лет, наблюдается нами с трёхмесячного возраста. В настоящее время в семье известно о троих лицах мужского пола, включая пробанда, имеющих почечную форму несахарного диабета. В семье помнят о братьях-близнецах, страдавших постоянной жаждой и выделявших очень много мочи. Эти братья рано погибли и не оставили потомства. Женщин, имевших подобные симптомы, в семье не было. Таким образом, четко прослеживается связь с полом.

Мальчик от 3-й беременности, 2 срочных родов. Старший брат здоров, имеет здорового сына. Беременность пробандом протекала неблагополучно: ОРВИ на 12-й неделе, трихомонадный кольпит, поздний токсикоз и многоводие. Как известно, одна из причин многоводия – именно несахарный диабет у развивающегося плода. Соотношение массы тела (2950 г) и длины (50 см) при рождении позволяет говорить о незначительной задержке внутриутробного развития: массо-ростовой показатель (индекс Тура-Пондерала) равен 59, то есть меньше 60. Уже в первый месяц жизни наметилась тенденция к отставанию в физическом развитии: за первые 3 недели

прибавка массы тела составила 390 г. (Прибавка за первый месяц должна составлять минимум 600 г). С трёх недель мальчик переведен на искусственное вскармливание. С этого момента начались запоры. С 1 до 8 месяцев ребенок жил в Северодвинске. Точных данных о динамике физического развития мальчика в этот период нет. Известно, что в 3 месяца он был госпитализирован с диагнозом «ОРВИ, отит, гипотрофия 1-П степени, анемия». Отмечалось резкое снижение аппетита. О повышенной жажде и полиурии в этот период данных нет. В 8 месяцев по возвращении в Ленинград масса тела ребенка 5550 г, рост 62 см. (Средние показатели для этого возраста 8200 г и 70 см). Таким образом у ребенка диагностирована дистрофия типа гипостатуры. Отмечалась мышечная гипотония, пупочная грыжа, умеренное снижение гемоглобина (92 – 110 г/л). По поводу отставания в физическом развитии мальчик госпитализирован в соматическое отделение, где исключена эндокринная патология. Консультация в генетическом центре исключила дисахаридазную недостаточность и синдром мальабсорбции. В 11 месяцев впервые обратили внимание на жажду (при массе тела 5,5 кг выпивал до 1,8 л) и полиурию (частое обильное мочеиспускание, точный диурез не определен). Из соматического ребенок переведен в детское эндокринное отделение. По совокупности данных обследования двух стационаров выявлено следующее. Экскреторная урография патологии не выявила. Посевы мочи стерильны. Протеинурия отсутствует. Микроскопия мочевого осадка в пределах нормы. Колебания удельной плотности мочи (в обычном режиме, без препаратов) 1001 – 1002 – 1003, реже 1004. В двух порциях (при попытке провести пробу Зимницкого) – 1006 и 1008. Суточный диурез (не полный) 870 и 965 мл. Проба с сухоядением за 6 часов привела к экзикозу и подъёму температуры тела до 38° С. При этом удельная плотность мочи достигла 1006. Концентрация мочевины и креатинина крови до и после пробы не изменилась. Проба с питуитрином (2 ед. п/к) не дала реакции. По этим данным в возрасте 12 месяцев установлен диагноз «Почечный несахарный диабет». По рентгенограмме лучезапястных суставов костный возраст ребенка в 12 месяцев соответствовал 2–3 месяцам. Психомоторное развитие не отставало от паспортного возраста. В дальнейшем мальчик развивался с пропорциональным отставанием в росте и массе тела. Анемия преодолена к третьему году жизни. Болел относительно редко. Проба с аналогами антидиуретического гормона в условиях стационара повторялась в возрасте 3,5 лет (питуитрин подкожно). В 5 и в 12 лет (адиурекрин, вдухание в нос) и в 20 лет – с миниринном. Эффекта не получено ни в одном случае. В 12 лет проведено углубленное обследование гипофизарно-гипоталамической области. Ультразвуковая вентрикулометрия, электроэнцефалография и доплерография не выявили данных за поражение ЦНС и признаков нарушения мозговой гемодинамики.

Попытки лечения заключались в подборе дозы и режима назначения гипотиазида и индометацина. Оптимальная схема приема гипотиазида: 5 дней прием – 10 дней перерыв. Минимальный диурез отмечался во 2-й – 3-й дни приема препарата. Максимальная удельная плотность на пике действия гипотиазида – 1005 – 1008. Однократно зафиксирована цифра 1010. Попытка назначить индометацин вызвала рвоту и отказ от препарата. В пос-

ледние годы больной отказался от приема гипотиазида. Он отмечает, что в последнее время наступает периодическое спонтанное улучшение состояния со значительным снижением диуреза и жажды.

Несмотря на то, что генетический анализ не проведен, очевидно, что данный случай – пример первичного ННД с X-сцепленным рецессивным типом передачи. Характерно отсутствие выраженных патогномоничных симптомов – полиурии и полидипсии – в первые месяцы жизни при отставании в физическом развитии, начиная с внутриутробного периода. Эти особенности, отмеченные и другими педиатрами, цитированными выше, затруднили раннюю диагностику ННД. Заболевание протекает в средне-тяжелой форме без серьезных осложнений. Особый интерес представляют периодические спонтанные улучшения состояния после достижения половой зрелости. Этот факт требует дополнительного изучения. На основании данных, приведенных в обширном обзоре Л.Н. Ивановой [5], можно высказать предположение о созревании звеньев цепи, передающей сигнал АДГ, – созревании аденилатциклазного комплекса(?), завершение формирования системы G-белков(?), возрастные особенности экспрессии гена, кодирующего альфа-S-субъединицу G-белка, которая, в свою очередь, стимулирует синтез аденилатциклазы(?). Ответы на эти вопросы помогли бы приблизиться к разработке этиопатогенетических методов коррекции данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багров ЯЮ. Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты. *Нефрология* 1997;1(3): 11-17
2. Van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: a difficult diagnosis? *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141 (13): 609 – 612
3. Arthus MF et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (6):1044 – 1054
4. Manning M, Cheng LL, Stoev S et al. *Neurohypophysis: recent progress of vasopressin and oxytocin research*. Amsterdam, 1995: 21 – 38
5. Иванова ЛН. Вазопрессин: клеточные и молекулярные аспекты антидиуретического действия. *Вестник РАМН* 1999; (3): 40 – 45
6. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 607 – 630
7. Ishikawa SE. Nephrogenic diabetes insipidus with mutation of vasopressin V2 receptors and aquaporin-2. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (2): 350 – 355
8. Kamsteeg EJ, Deen PM, van Os CH. Defective processing and trafficking of water channels in nephrogenic diabetes insipidus. *Exp Nephrol* 2000; 8 (6): 326 – 331
9. Knoers NV, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16 (12): 1146 – 1152
10. Kamsteeg EJ, Wormhoudt TA, Rijss JP et al. An impaired routing of wild-type aquaporin-2 after tetramerization with an aquaporin-2 mutant explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *EMBO J* 1999; 18(9): 2394 -2400
11. Mulder SM, Bichet DG, Rijss JP et al. An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant

nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest* 1998; 102(1): 57 – 66

12. Marr N, Bichet DG, Loneragan M et al. Heterologization of an aquaporin-2 mutant with wild-type aquaporin-2 and their misrouting to late endosomes/lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 2002 11 (7): 779 – 789

13. Kamsteeg EJ, Bichet DG, Konings IB et al. Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol* 2003; 163(5): 1099 – 1109

14. Miyakoshi M, Kamoi K, Uchida S, Sasaki S. A case of a novel mutant vasopressin receptor-dependent nephrogenic diabetes insipidus with bilateral non-obstructive hydronephrosis in a middle age man: differentiation from aquaporin-dependent nephrogenic diabetes insipidus by response of factor V111 and von Willebrand factor to 1-diamino-8-arginine vasopressin administration. *Endocr J* 2003; (6): 809 – 814

15. Van Lieburg AF, Knoers VV, Mallmann R et al. Normal fibrinolytic responses to 1-desamino-8-arginine vasopressin in patients with nephrogenic diabetes insipidus caused by mutations in the aquaporin2 gene. *Nephron* 1996; 72 (4): 544 – 546

16. Kalenga K, Persu A, Goffin E et al. Intrafamilial phenotype variability in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(4): 737 – 743

17. Ala Y, Morin D, Mouillac B et al. Functional studies of twelve mutant V2 vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(10): 1861 – 1872

18. Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD et al. Mutation in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (12): 1855 – 1862

19. Rocha JL, Friedman E, Boson W et al. Molecular analyses of the vasopressin type 2 receptor and aquaporin-2 genes in Brazilian kindreds with nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mutat* 1999; 14 (3): 233 – 239

20. Nomura Y, Onigata K, Nagashima T et al. Detection of skewed X-inactivation in two female carriers of vasopressin type 2 receptor gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (10): 3434 – 3437

21. Van Lieburg AF, Verdijk MA, Schoute F et al. Clinical phenotype of nephrogenic diabetes insipidus in females heterozygous for a vasopressin type 2 receptor mutation. *Hum Genet* 1995; 96 (1): 70 – 78

22. Sato K, Fukuno H, Taniguchi T et al. A novel mutation in the vasopressin V2 receptor gene in a woman with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Intern Med* 1999; 38 (10): 808 – 812

23. Pattaragrn A, Alon US. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus by hydrochlorothiazide and

cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (10): 1073 – 1076

24. Van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* – 1999; 10 (9): 1958 – 1964

25. Mizuno H, Sugiyama Y, Ohro Y et al. Clinical characteristics of eight patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Endocrine* 2004; 24(1): 55 – 59

26. Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV et al. Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 608 – 613

27. Glassberg KI. The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol* 2001; 166 (4): 1406 – 1414

28. Fujii T, Ochi J, Miyajima T et al. Nephrogenic diabetes insipidus and tethered cord syndrome with a lipoma of the cauda. *Brain Dev* 1998; 20 (1): 47 – 49

29. Minami J, On K, Inada H et al. A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus accompanied by hypertension. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43 (1): 35 – 38

30. Owada M, Kawamura M, Kimura Y et al. Water intake and 24-hour blood pressure monitoring in a patient with nephrogenic diabetes insipidus caused by a novel mutation of the vasopressin V2R gene. *Intern Med* 2002; 41 (2): 119 – 123

31. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LA et al. Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996; 61(1): 81 – 88

32. Konoshita T, Kuroda M, Kawane T et al. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride in an adult patient. *Horm Res* 2004; 61, (2): 63 – 67

33. Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80(6): 548 – 552

34. Mizuno H., Fujimoto S., Sugiyama Y et al. Successful treatment of partial nephrogenic diabetes insipidus with thiazide and desmopressin. *Horm Res* 2003; 59(6): 297 – 300

35. Muller D, Marr N, Ankermann T et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet* 2002; 359 (93305) (9): 495 – 497

36. Morello JP, Petaja-Repo UE, Bichet DG, Bouvier M. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21(12): 466 – 469

37. Schneberg T, Yun J, Wenkert D, Wess J. Functional rescue of mutant V2 vasopressin receptors causing nephrogenic diabetes insipidus by a co-expressed receptor polypeptide. *EMBO J* 1996; 15 (6): 1283 – 1291

Поступила в редакцию 19.06.2005 г.