

# Роль генетических исследований в современной нефрологической клинике

**М.С. Игнатова**

**ФГУ МНИИ педиатрии и ДХ Росздрава, г. Москва**

## Role of genetic studies in modern nephrology

**M.S. Ignatova**

*Ключевые слова: генетические исследования, гематурический, нефротический, гипертонический синдромы, кистозы.*

Генетические исследования с момента расшифровки генома человека все шире входят в практику различных медицинских специальностей, в том числе в нефрологию. Достижения современной генетики в развитии нефрологии трудно переоценить. Они касаются выяснения природы многих заболеваний почек, которые длительно расценивались как «идиопатические». Не менее важным является создание на основе генетических исследований рекомбинантных лекарственных средств, широко используемых в практической деятельности нефрологов.

Для современной нефрологии очевидно, что большинство заболеваний органов мочевой системы (ОМС) связаны как с генетическими отклонениями, так и с воздействием различных экологических факторов [13]. Уточнением роли внешних воздействий в развитии заболеваний ОМС занимается в настоящее время эконейрология [4]. Понимание генетической составляющей в развитии нефропатий происходит с активным привлечением к этим проблемам достижений ДНК-диагностики и цитогенетики.

Известно, что в экологически неблагоприятных регионах тяжелые металлы оказывают эмбриотоксическое и генотоксическое действие. Это побудило провести цитогенетические исследования у людей, проживающих в таких регионах. Оказалось, что у больных с «эконейропатией» чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются хромосомные варианты с увеличением околоцентромерного гетерохроматина [3]. Этот феномен выявлялся у детей и их родителей, что позволяет предполагать либо наследование подобного признака, либо, что более вероятно, появление хромосомных мутаций у людей различного возраста в связи с неблагоприятным влиянием тяжелых металлов на генетический аппарат. Полученные данные нацеливают на проведение цитогенетических исследований для выявления маркеров развития экологически детерминированной патологии ОМС.

Роль вирусной инфекции также обсуждается в настоящее время как возможная причина развития различных нефропатий. Велика роль в этом отношении Эпштейна–Барра вируса, который, возможно, способствует прогрессированию стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) [6]. Важными для понимания причины возникновения мутаций различных генов у человека являются данные о непосредственном воздействии вирусов на генетический аппарат. Проведены генетические исследования, касающиеся влияния герпес-вирусов, к которым относится и вирус Эпштейна–Барра, как причины развития врожденного нефротического синдрома, связанного с мутацией гена NPHS2, кодирующего подоцин [16].

В нефрологической клинике основные патологические состояния проявляются гематурией, нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, кистозами. Именно изучению этих состояний с применением ДНК-диагностики посвящаются в последние годы работы генетической ориентации. Прогнозирование течения ряда нефропатий считается возможным на основании достижений нефрогеномики [15].

До середины XX в. не проводилось четкого дифференцирования гематурических нефропатий. Однако выделение семейных форм нефропатий, проявляющихся гематурией, начато уже в начале прошлого столетия. Появление сведений о семейных случаях гематурии необходимо связать с именем L. Guthrie (1902). Проследившая заболевание в этих же семьях, A. Alport (1927) отметил, что у некоторых больных, кроме гематурии, отмечается тугоухость и может рано развиваться уремия. Это были первые исследования заболевания, которое впоследствии получило название «наследственный нефрит» (НН).

Интенсивное изучение НН началось в 60–70-е гг. прошлого столетия. Клинически выделяли заболевание, протекающее без тугоухости, и синдром Альпорта (СА) – наследственный нефрит с тугоухостью, который, как правило, имеет более тяжелое течение.

**Адрес для переписки:** 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, отделение наследственной и приобретенной патологии

**Телефон:** 488-51-13. Игнатова Майя Сергеевна

**E-mail:** nepbrolog@pedklin.ru

Нами [39] на основании обследования детей с НН была высказана гипотеза, согласно которой в основе заболевания лежит патология соединительной ткани. В качестве критерия состояния соединительной ткани и, прежде всего, базальных мембран (БМ) клубочковых капилляров рассматривались данные экскреции с мочой оксилизингликозидов (ОЛГ) и их фракций, соотношение которых колеблется в зависимости от вида коллагена. У подавляющего числа больных отмечалось повышение экскреции ОЛГ, входящих в состав БМ почечных клубочков, БМ кортиева органа и капсулы хрусталика, т. е. именно тех органов, которые в первую очередь страдают при НН. Гипотеза о первичном поражении соединительной ткани при НН получила подтверждение, когда в 1985 г. L. Menlove et al. [27] сообщили о выявлении ответственного за развитие СА гена COL4A5, который был обнаружен на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q.

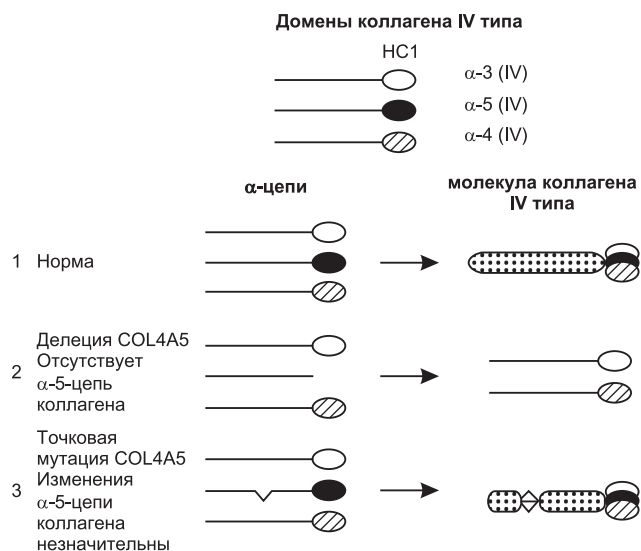
Идентификация в качестве генетической основы НН-гена, кодирующего альфа-5-цепь коллагена IV типа, привела к тому, что в современной литературе термин «синдром Альпорта» нередко употребляют для всех вариантов НН. Наследственный нефрит (синдром Альпорта) рассматривается как генетически детерминированная неиммунная нефропатия, развивающаяся в связи с патологией коллагена БМ, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций и нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения. НН с тугоухостью и ранним развитием ХПН носит название «классического синдрома Альпорта» (СА), для которого характерен доминантный сцепленный с полом тип наследования. Реже встречаются аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты НН, при которых мутантные гены COL4A3 и COL4A4 расположены на 2-й хромосоме [18]. Одновременная мутация COL4A5 и COL4A6 присуща синдрому Альпорта, протекающему с лейомиозом пищевода. Важность изучения генов, кодирующих альфа-цепи коллагена IV типа, связана с тем, что в зависимости от варианта мутации нарушается сборка молекулы коллагена БМ, что и является основой патологии при НН (рис. 1).

Наследственный нефрит встречается чаще, чем диагностируется. По эпидемиологическим данным, полученным в 70–80 гг. прошлого столетия в России, частота НН среди детской популяции составляла 17:100 000 [2]. В Европе около 1% ХПН связано с НН, 2,3% трансплантаций почек проводится больным с СА [10].

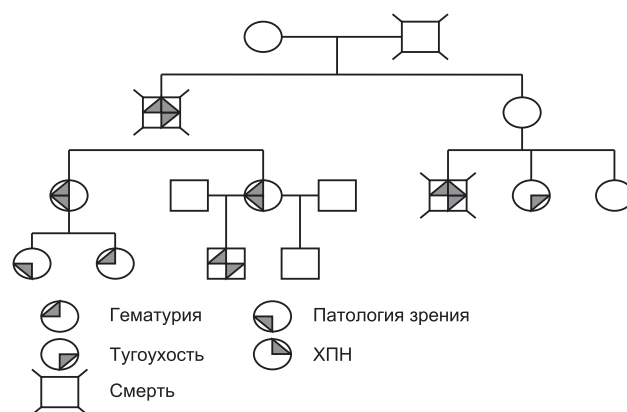
Для диагностики наследственного нефрита необходимо наличие 3 из 5 следующих признаков:

- гематурия или летальный исход от ХПН в семье;
- гематурия и/или протеинурия в семье;
- специфические изменения гломерулярных БМ при электронной микроскопии (ЭМ) биоптата почки больного;
- снижение слуха по данным аудиографии;
- врожденная патология зрения (чаще лентиконус).

Очень много для своевременной диагностики НН дает анализ родословной, если в ней присутствуют гематурия у нескольких членов семьи, тугоухость и ранние летальные исходы от ХПН (рис. 2). При наблюдении за течением болезни при наследственном нефрите у 200 детей из 153 семей на протяжении более



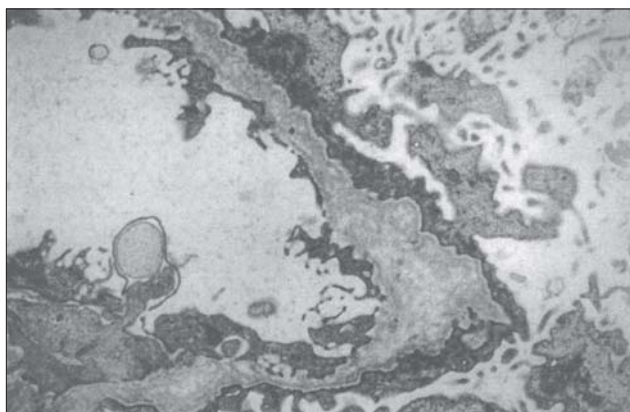
**Рис. 1. Структура коллагена IV типа при нормальных и измененных альфа-цепях коллагена: 1 – норма. Все три альфа-цепи сохранны. Происходит скручивание молекулы коллагена; 2 – делеция COL4A5. Отсутствует альфа-5-цепь коллагена. Не происходит скручивания молекулы коллагена; 3 – точечная мутация COL4A5. Изменения альфа-5-цепи коллагена незначительны. Локальные нарушения скручивания молекулы коллагена**



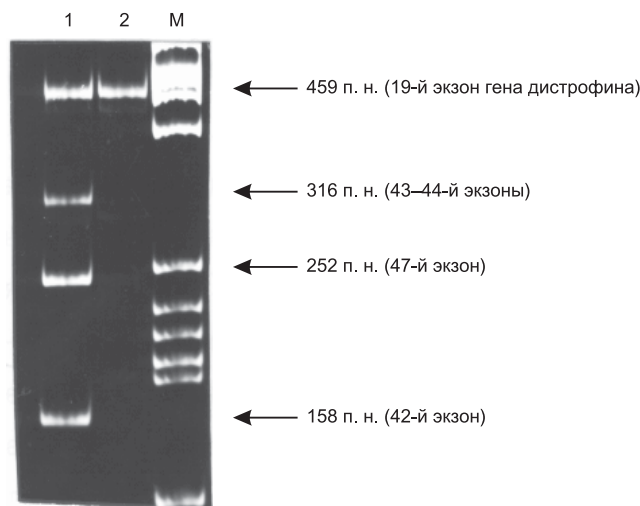
**Рис. 2. Фрагмент родословной семьи С. Диагноз: синдром Альпорта**

25 лет оказалось, что на основании клинико-генетического анализа родословных диагнозов был поставлен у 60% больных. У 40% больных для установления диагноза необходима была почечная биопсия с ЭМ биоптата, выявляющая расслоение БМ, ее истончение или утолщение с выраженными дистрофическими изменениями (рис. 3). В последнее время делаются попытки заменить биопсию почек биопсией кожи для определения наличия или отсутствия COL4A5 в эпидермальных БМ [26]. Результаты исследований говорят о возможности использования этого метода только как первого шага в диагностике СА у детей. Четкой корреляции изменений в коже и почках не получено.

Молекулярно-генетический анализ, проведенный нами совместно с сотрудниками Медико-генетического центра РАМН 16 детям, определил наличие мутации в гене COL4A5 у 11 больных. Особенно важна ДНК-диагностика при возникновении заболевания *de novo*. Среди наблюдаемых нами больных 50% пациен-



**Рис. 3.** Полиморфизм ультраструктуры БМ клубочкового капилляра. Участки различной толщины, потеря трехслойности, расслоение и дезорганизация плотной пластины (*Lamina densa*). Больной С. 8 лет. Диагноз: синдром Альпорта (x15 000)

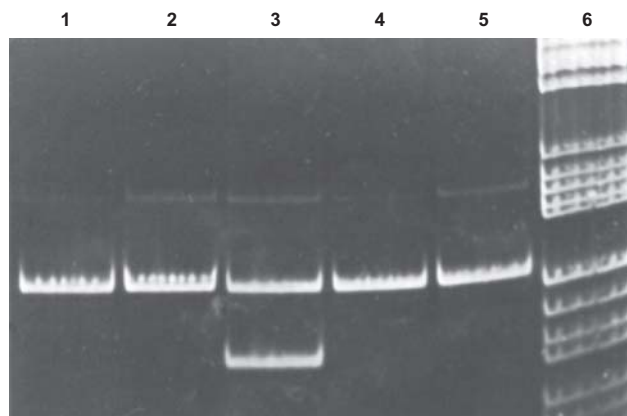


**Рис. 4.** Мультиплексная амплификация в гене COL4A5 пробанда семьи В. (1-я полоска – здоровый донор; 2-я полоска – пробанд с делецией гена COL4A5; М – маркер молекулярного веса)

тов имели X-сцепленный вариант без экстраренальных изменений, у 48% детей имело место сочетание патологии почек с тугоухостью и/или нарушениями зрения. В 2% случаев был определен аутосомно-доминантный тип наследования.

При проведении молекулярно-генетического исследования оказалось, что наиболее тяжелое течение наследственного нефрита отмечалось в случаях делеции гена COL4A5, которое было обнаружено в 6 из 11 определений мутантного гена (рис. 4). Более благоприятное развитие заболевания, как правило, без экстраренальных проявлений, было у детей с точечной мутацией в изучаемом гене (рис. 5). Необходимо отметить, что при наших исследованиях были обнаружены новые нуклеотидные замены, которые дополнили мировую «копилку» вариантов мутаций при СА [37].

В процессе наблюдения за больными с наследственным нефритом оказалось, что ХПН развилась в 18,2% случаев, причем не только во взрослом состоянии. Это положение подтверждается данными о раннем (в течение первых 10 лет жизни) появлении нефросклеротических изменений у мальчиков с СА [22]. Среди наблюдаемых нами больных у 4 мальчиков терминальная стадия ХПН наступила в 14–15 лет, что потребовало проведения трансплантации почки. У двоих из этих пациентов в последующем родились дети, обе девочки страдают СА. Изучение характера прогрессирования НН показало, что нередко у детей после 9 лет к гематурии присоединяется протеинурия, степень которой нарастает с возрастом больных. После 12 лет отмечается снижение клубочковой фильтрации, а повышение артериального давления происходит после 14–15 лет. В этом же возрасте отмечается постепенное повышение уровня креатинина крови. Первый опыт использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при СА внушает оптимизм, так как при систематическом использовании иАПФ на протяжении 1–2 лет происходило улучшение клубочковой фильтрации и снижение уровня креатинина крови, чего не наблюдалось при нерегулярном применении данных препаратов. Это тем более существенно, что испробованные ранее в процессе наблюдения за больными с СА глюкокортикоиды, цитостатики, нестероидные



**Рис. 5.** Метод SSCP в COL4A5 пробанда семьи Б. для определения точечной мутации. Полоска 3 – ДНК пробанда семьи Б.; полоска 6 – маркер молекулярного веса; остальные полоски – контроль здоровых доноров

противовоспалительные средства, как правило, были неэффективны [5]. Радикальное лечение больных с СА, по-видимому, будет возможным при разработке методов генно-инженерного вмешательства.

Таким образом, генетические исследования позволили выделить из группы гематурических нефропатий наследственный нефрит (СА), развитие которого связано с мутацией генов COL4A5, COL4A4, COL4A3. Диагностика НН в любом возрасте возможна в большинстве случаев при клинико-генетическом анализе родословных. Подтверждение правильности диагноза даст ЭМ-картина почечного биоптата. Необходимость молекулярно-генетического исследования возникает, как правило, при развитии болезни *de novo*.

Современная генетика внесла большой вклад и в дифференцирование различных кистозов почек. Клинические и генетические исследования позволили выделить аутосомно-доминантную (АД) и аутосомно-рецессивную (АР) формы поликистозной болезни почек (ПКБ). В настоящее время ясно, что развитие АДПКБ может быть связано, по крайней мере, с тремя

генами. Более частая форма АДПКБ, составляющая примерно 85% от всех случаев заболевания, зависит от мутации гена PKD1, картируемого на 16-й хромосоме в регионе 16p33.3. Ген PKD2, расположенный на хромосоме 4 (4q21-23), выявляется приблизительно у 15% больных АДПКБ. Третий ген, мутация которого встречается у небольшого количества семей, еще не картирован. Продукты генов – полицистин 1 и полицистин 2 – ответственны за формирование кист [28].

На протяжении 5 лет под нашим наблюдением было 30 детей с АДПКБ и 4 ребенка с АРПКБ. Семейные случаи АДПКБ были у 24 детей, у 6 заболевание выявлялось *de novo*. У всех детей с указанной патологией начальные признаки болезни определялись в течение первых 10 лет жизни. У детей с АРПКБ заболевание нередко проявлялось уже в период новорожденности. При первом обследовании основными клиническими симптомами были боли в животе и пояснице, слабость, сниженная толерантность к физической нагрузке, быстрая утомляемость, сниженный аппетит. Мочевой синдром при АДПКБ был минимален, а у 19% больных отсутствовал. У больных с АРПКБ, как правило, наблюдалась минимальная протеинурия в сочетании либо с микрогематурией, либо с абактериальной лейкоцитурией. Характерными для больных были изменения при УЗИ: при АДПКБ преобладали пациенты с 5 и более кистами в обеих почках размером 1–3 см в диаметре. Для АРПКБ было типичным значительное увеличение размеров почек с множественными мелкими кистами. Как при АДПКБ, так и при АРПКБ у нескольких больных выявлялись кисты в печени, поджелудочной железе, селезенке. Парциальные изменения тубулярных функций почек отмечались у всех детей, но ранние признаки ХПН были у 3 детей с АРПКБ и 1 ребенка с АДПКБ. Результаты исследований близки к данным M. Gagnadoux et al. (2002) [17], M. Panczyk-Tomaszewska et al. (2002) [30]. У всех детей с поликистозной болезнью почек отмечались изменения активности ферментов лимфоцитов крови: альфа-глицерофосфат-дегидрогеназы (альфа-ГФДГ) и глутамат-дегидрогеназы (ГДГ), повышение уровня в крови молочной и пировиноградной кислот, накопление продуктов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиокислительной активности плазмы крови [7]. Максимальная выраженность изменений была при наличии ХПН.

Основными в диагностике поликистозной болезни являются данные родословных и результаты УЗИ. При наличии в семье больных с ПКБ необходимо медико-генетическое консультирование, а в некоторых случаях – пренатальная диагностика.

Более ста генетических синдромов сопровождаются поликистозом почек, что представлено в Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Среди них одно из существенных мест занимают кистозы кортико-медуллярной зоны почек, существенная доля которых клинически проявляется нефронофтизом. В настоящее время под нефронофтизом понимается ауто-сомно-рецессивная патология почек, проявляющаяся полиурией/полидипсией, анемией и развитием ХПН. При этом УЗИ выявляет нормальный или несколько уменьшенный размер почек, отсутствие дифференцировки паренхимы на слои, наличие кист в кортико-медуллярной зоне. При микроскопическом исследо-

вании почек определяется кистоз и атрофия канальцев, выраженный интерстициальный фиброз [20]. В зависимости от времени начала ХПН выделяют три типа нефронофтиза: инфантильный, ювенильный и взрослый. Наиболее типичен ювенильный тип нефронофтиза 1-го типа (NPH1). Ген NPH1, мутация которого ответственна за изменения продукта гена – нефроцистина 1 и развитие клинических проявлений патологии, картирован на 2q12-q13. Средний возраст развития ХПН – 13 лет. Под наше наблюдение больные с этим вариантом нефронофтиза поступали либо после консультации эндокринолога в связи с отставанием в росте и явлениями полидипсии/полиурии, либо по рекомендации гематолога, обследовавшего ребенка с явлениями резистентной к терапии анемии.

Нефронофтиз 2-го типа (NPH2) – инфантильный, обусловлен мутацией гена INV (продукт гена – инверсин). Ген картирован на 9q22-q31. Почечная недостаточность развивается рано – в 1–3 года. Продукт гена INV обеспечивает стабильность ресничек эпителиальных клеток почек, протоков печени, эндокринных органов. Другая функция инверсина – участие в формировании правильного расположения внутренних органов в период раннего эмбриогенеза [40]. Мутация гена INV приводит не только к развитию клинических проявлений инфантильного нефронофтиза, но и к формированию обратного расположения органов и множественной селезенки. Инфантильный нефронофтиз отличается от других вариантов патологии наличием увеличенных в размерах почек, обнаружением кист не только в кортико-медуллярной зоне, но и в паренхиме почек. Для него характерны обратное расположение внутренних органов и наличие множественных врожденных пороков развития. Именно подобный вариант нефронофтиза мы наблюдаем в нашей клинике. Ребенок наблюдается с возраста 1 год 8 мес. [1]. С 2 лет 9 мес. девочка с проявлениями ХПН находится на перитонеальном диализе. Нефронофтиз 2-го типа в связи с развитием почечной недостаточности на первом-втором году жизни и выявлением множественных кист в почках часто ошибочно диагностируется как АРПКБ.

Нефронофтиз 3-го и 4-го типов относится к взрослому типу, развитие ХПН при 3-м типе нефронофтиза в среднем происходит в 29 лет, а при 4-м – в 34 года. Ген NPH3 расположен на 2q21-, а NPH4 – на 1q36-хромосоме соответственно.

Таким образом, пациенты с ювенильным и инфантильным вариантами нефронофтиза должны находиться под наблюдением педиатров-нефрологов, причем первые признаки, на которые необходимо обращать внимание, – это полиурия/полидипсия и анемия. Обязательно выполнение УЗИ и обследование, направленное на определение функционального состояния почек. ДНК-диагностика необходима при дифференцировании инфантильного нефронофтиза и АРПКБ. Важно помнить о возможности проявления нефронофтиза впервые только во взрослом состоянии. В этих случаях большое значение для диагностики имеет ДНК-исследование. Вне зависимости от возраста выявления у больного нефронофтиза требуется своевременное использование заместительной терапии ХПН.

В последние годы стало очевидным, что развитие нефротического синдрома (НС) не только у детей, но

и у взрослых может быть связано с генетическими причинами. Нефротический синдром характеризуется, прежде всего, протеинурией, а ее появление зависит от состояния белков щелевой мембраны подоцитов: нефрина, подоцина, альфа-актинина-4 и других. Привлечение внимания к генам, кодирующим белки щелевой мембраны подоцитов, привело к пониманию того, что их мутация может определять развитие НС [33].

Генетическая природа врожденного НС финского типа была доказана исследованиями M. Kestila et al. (1998) [23], которые картировали ген NPHS1 на 19-й хромосоме, кодирующий трансмембранный белок нефрин. Мутация гена, кодирующего нефрин, приводит к нарушению щелевой мембраны подоцитов, что и проявляется тяжелым развитием НС, начиная с антенатального периода развития ребенка. Особенностью гломерул при НС финского типа является их атубулярный характер, что сопровождается гипертрофией оставшихся «нормальных гломерул» и развитием микроцистоза [38].

Подоцин – второй по функциональной значимости белок щелевой мембраны подоцитов. При ауто-сомно-рецессивном НС картирован ген подоцина (NPHS2) на хромосоме 1q25-q31 [12]. Для этого варианта НС характерно раннее начало, обнаружение при биопсии в начальном периоде болезни минимальных изменений, а при поздней биопсии – фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), отсутствие эффекта от глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов, склонность к раннему развитию ХПН. Популяционное исследование, проведенное А.С. Pereira et al. (2004) [32], показало, что обнаружение у индивидуумов полиморфизма R229Q в гене подоцина достоверно коррелирует с наличием микроальбуминурии. При обследовании детей со стероидчувствительным НС (СЧНС) мутации гена подоцина не обнаружено. В нефрологической клинике Института совместно с сотрудниками Медико-генетического центра РАМН обследовано 30 детей с стероид-резистентным НС (СРНС) на наличие мутации гена подоцина. Результаты оказались отрицательными. Так как частота обнаружения мутаций гена подоцина различается в разных популяциях и не превышает 30% при спорадическом СРНС, у обследованных больных могут быть еще не изученные генные мутации.

J.M. Kaplan et al. в 2000 г. [21] показали, что семейный ауто-сомно-доминантный СРНС нередко обусловлен мутацией гена ACTN4, кодирующего белок цитоскелета подоцитов – альфа-актинин-4. При нефробиопсии выявляется ФСГС.

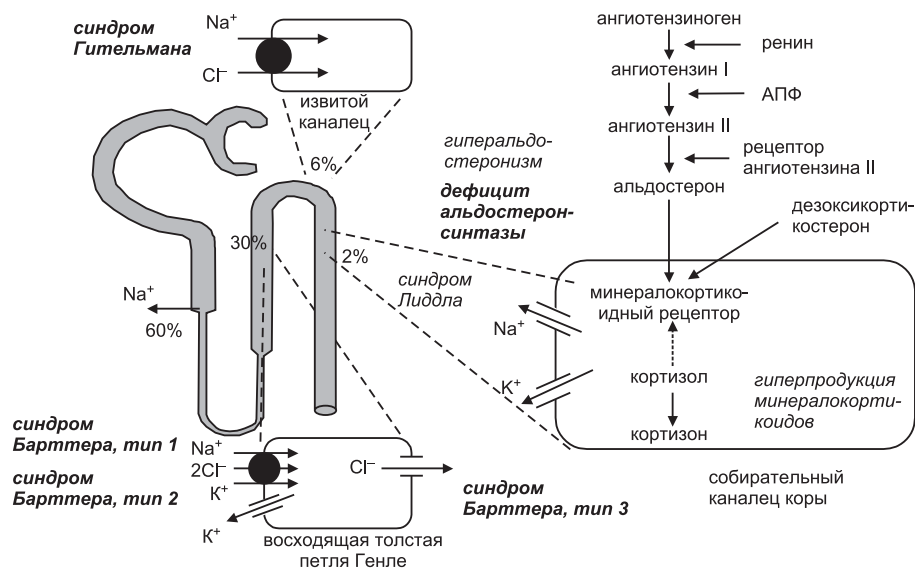
Своеобразную группу врожденного НС составляют больные с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера. В настоящее время ведутся дискуссии: указанные синдромы – проявление одного заболевания или речь идет о двух различных процессах. Эти синдромы объединяет раннее развитие СРНС, выявление при морфологическом исследовании склерозирующих вариантов поражения почек, наличие дисгенезии гонад и мутация гена WT1. Отличия состоят в том, что для синдрома Дениса–Драша характерно частое развитие опухоли Вильмса и наличие диффузного мезангиального склероза при почечной биопсии, а для синдрома Фрайзера – отсутствие опухоли Вильмса и наличие ФСГС по

данным биопсии. Развитие синдрома Дениса–Драша связано с мутацией 8-го или 9-го экзона, а Фрайзера – 9-го интрона одного и того же гена WT1, расположенного на хромосоме 11q13. Под нашим наблюдением [9] находилось 7 больных с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера, у всех отмечен СРНС, причем при проведении стероидной терапии отмечалось ухудшение состояния. У детей выявлялся псевдогермафродитизм, и у социально адаптированных девочек – 46XY-хромосомный набор. ДНК-диагностика подтверждала правильность диагноза. Таким образом, чтобы избежать ухудшения состояния при использовании стероидов при синдромах Дениса–Драша и Фрайзера, у пациентов женского пола с НС необходимо обращать внимание на состояние половых органов, проводить цитогенетические и морфологические исследования, а при сохраняющейся неясности диагноза – ДНК-диагностику.

Представление о том, что НС может быть как моногенно-наследуемым, так и мультифакториальным заболеванием, привело к необходимости определения гетерозиготных аллелей гена NPHS1, кодирующего нефрин [24]. При молекулярно-генетическом обследовании 25 взрослых пациентов, у которых в детстве в связи с наличием НС проводилась биопсия почки, выявившая минимальные изменения в клубочках, оказалось, что у 5 отмечены гетерозиготные аллели гена NPHS1, ранее в литературе не описанные (G879R, R800C, T294L, A916S). Трое из этих больных были со СЧНС, двое – со СРНС. Не исключено, что речь идет о предрасположенности к развитию НС при наличии указанных гетерозиготных аллелей гена NPHS1, т. е. о мультифакториальном генезе НС.

Гипертензионный синдром при нефропатиях также пытаются рассматривать с генетических позиций. В настоящее время становится очевидным, что развитие заболеваний почек, проявляющихся гипертензией или гипотонией, может быть связано с генетическими влияниями. Правда, наследственные формы артериальной гипертензии (АГ), а также артериальной гипотонии довольно редки [25]. Идентифицированы 8 генов, мутация которых приводит к развитию наследственных форм АГ, и 9 генов, ответственных за появление генетически детерминированной артериальной гипотонии. Несмотря на сложность регуляции артериального давления, выясняется, что продукты мутантных генов оказывают повреждающее влияние на один и тот же механизм реабсорбции NaCl в почке. Речь идет об эпителиальном Na<sup>+</sup>-канале кортикальной части собирательных канальцев, где возвращаются в кровь не реабсорбированные ранее 2% натрия (рис. 6). Этот последний этап реабсорбции натрия очень важен, так как находится под регулирующим влиянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Альдостерон, воздействуя на минералокортикоидные рецепторы эпителиальной клетки дистального нефрона, вызывает каскад реакций, которые в конечном итоге определяют уровень артериального давления. Те мутации, которые приводят к повышению реабсорбции натрия, сопровождаются АГ; мутации, ведущие к снижению реабсорбции Na, являются причиной развития артериальной гипотонии.

К заболеваниям, обусловленным генными мутациями и протекающим с артериальной гипертензией (АГ),



**Рис. 6.** Схема нефрона и перечень некоторых моногенных болезней с изменением артериального давления у человека (по Rifton et al., 2001). Молекулярный путь регуляции реабсорбции NaCl в восходящей толстой петле Генле, извитом канальце, собирательной трубке коркового вещества; ренин-ангиотензин-альдостероновая система – регулятор реабсорбции NaCl. Показаны основные наследственные болезни с АГ: гиперальдостеронизм, гиперпродукция минералокортикоидов, синдром Лиддла. Представлен механизм наследственной артериальной гипотонии при различных вариантах синдрома Барттера

Псевдогипоальдостеронизм (тип II) проявляется гипертензией и гиперкалиемией при нормальных почечных функциях. Синдром может развиваться при мутациях генов, расположенных в регионах: 1q31-42, 12p13, 17p11-q21. Гипертензия с брахикактилией связана с мутацией гена, расположенного в регионе 12p12.2-11.2. Высказывается предположение, что механизм развития гипертензии при этом заболевании близок тому, что наблюдается при эссенциальной АГ, тем более что терапевтическая эффективность связана с использованием ингибиторов АПФ и диуретиков.

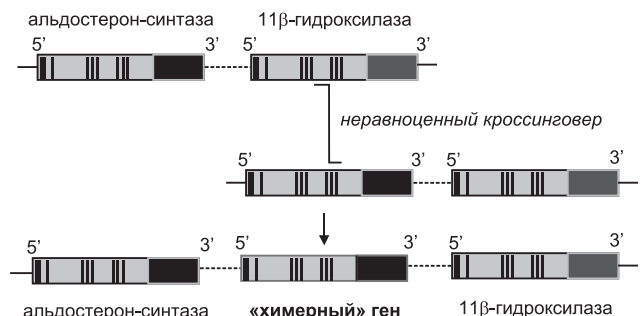
Несмотря на выяснение причин АГ в случаях генетически детерминированной патологии, использовать эти данные для объяснения причины возникновения эссенциальной гипертонии и повышения артериального давления

относятся: «гиперальдостеронизм, чувствительный к глюкокортикоидам», «болезнь гиперпродукции минералокортикоидов», синдром Лиддла, псевдогипоальдостеронизм (тип II), гипертензия с брахикактилией. При «гиперальдостеронизме, чувствительном к глюкокортикоидам», появляется аномальный ген в регионе 8-й хромосомы, между генами альдостерон-синтазы и 11-бета-гидроксилазы. Этот «химерный» ген метаболизирует кортизол в альдостерон, что и ведет к АГ (рис. 7). Спиролактоны оказывают лечебное действие, кратковременное исчезновение АГ наблюдается после приема 5 мг преднизолона.

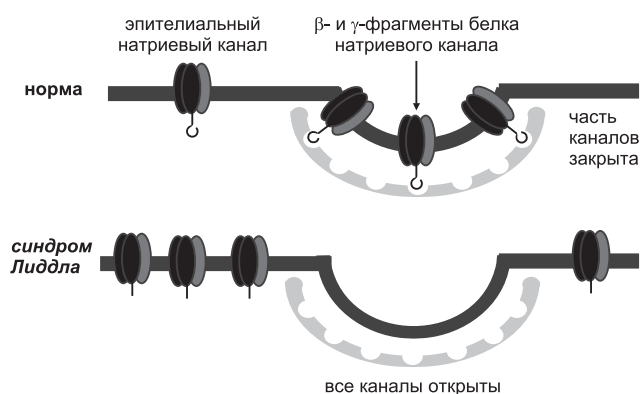
Для «болезни гиперпродукции минералокортикоидов» – аутосомно-рецессивного заболевания – характерны низкие количества ренина и ангиотензина в крови. Мутация гена приводит к отсутствию 11-бета-гидроксистероидной дегидрогеназы-2, что ведет к невозможности перехода кортизола в кортизон. Кортизол циркулирует в крови, в 1000 раз превышая содержание альдостерона, и сам активизирует минералокортикоидные рецепторы. Использование тиазидов и спиролактонов приводит к нормализации АД.

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) связан с мутацией гена, картированного на 16-й хромосоме. Продукты гена принадлежат амилорид-чувствительному натриевому каналу, мутация гена приводит к изменению функциональной способности субъединиц транспортного белка (рис. 8). Заболевание характеризуется активной реабсорбцией натрия в этих каналах, что и приводит к АГ. Нарушения обмена калия и натрия в дистальных канальцах ведут к развитию гипокалиемического алкалоза. Уровни ренина и альдостерона в крови низкие, артериальное давление снижается при использовании амилорида, но остается повышенным при применении спиролактонов.

при гломерулонефрите, интерстициальном нефрите и других приобретенных болезнях почек не удастся. Дело в том, что в общей популяции больных гипертензией гены, ответственные за развитие моногенно наследуе-



**Рис. 7.** Образование «химерного» гена (по R. Lifton et al., 2001)



**Рис. 8.** Молекулярный механизм синдрома Лиддла (по R. Lifton et al., 2001)

мой АГ, не встречаются. Несмотря на то что проводится довольно интенсивный поиск генов, ответственных за развитие мультифакториальных заболеваний с гипертензионным синдромом, только единичные исследования дают положительный результат. В частности, аллель гена ангиотензиногена M235T, ассоциированный с высоким уровнем ангиотензина крови и АГ, выявлен только в некоторых исследуемых популяциях больных гипертонической болезнью [36]. Только в одном исследовании у больного с АГ удалось выявить мутацию гена, кодирующую бета-субъединицу гена, ответственного за развитие синдрома Лиддла [11].

К генетически детерминированным заболеваниям, проявляющимся гипотензивным синдромом, кроме аутомно-доминантного и аутомно-рецессивного псевдогипоальдостеронизма, относится большая группа заболеваний, объединенных термином «синдром Барттера», по имени автора, впервые описавшего симптомокомплекс: гипокалиемический алкалоз при отсутствии АГ, повышение в крови уровня ренина, ангиотензина и альдостерона. В настоящее время время расшифрованы различные генетические варианты синдрома Барттера и близкого по сути синдрома Гительмана [19].

Под нашим наблюдением [8] с возраста 1 год 6 мес. находится ребенок, у которого были выражены гипокалиемия, метаболический алкалоз, высокий уровень в крови ренина, ангиотензина и альдостерона, низкое артериальное давление и внешний вид, характерный для синдрома Барттера 2-го типа (рис. 9). Этот вариант синдрома Барттера зависит от мутации гена ROMK, расположенного на хромосоме 11q24, кодирующего АТФ-зависимый транспортный белок калиевого канала эпителии восходящей части петли Генле. Лечебный эффект оказали использование калия, спиролактонов и ингибиторов простагландинов, усиленная продукция которых связана с увеличением активности ангиотензина.

Таким образом, генетические исследования приоткрывают завесу, препятствующую правильной расшифровке тяжелых наследственных заболеваний, развивающихся в начальном постнатальном периоде жизни ребенка и проявляющихся врожденной артериальной гипертензией или гипотонией. Для их правильной идентификации необходимы своевременные исследования электролитного состояния крови и мочи, характера кислотно-основного равновесия, уровня в крови ренина, ангиотензина, альдостерона. Своевременная диагностика и адекватная терапия могут привести к восстановлению нарушенных обменных процессов и правильному развитию ребенка. Однако изучение сущности генетически детерминированных синдромов, проявляющихся артериальной гипертензией или гипотонией, в настоящее время не может помочь в понимании роли генетических влияний при возникновении АГ как самостоятельного заболевания.

При изучении генетических аспектов прогрессирования разнообразных нефропатий обращено внимание на то, что развитие гипертензии и прогрессирующее течение IgA-нефропатии отмечаются при наличии у пациентов DD-аллеля гена АПФ [41]. Аналогичная ситуация обнаружена и при рефлюкс-нефропатии [31]. Исследования, проводимые в нашей клинике Л.С. Приходиной совместно с сотрудниками Медико-генетического центра РАМН [34, 35], показыва-



**Рис. 9. Больной с синдромом Барттера. Симптомокомплекс: гипокалиемия, метаболический алкалоз, высокий уровень ренина, ангиотензина, альдостерона. Низкое артериальное давление. Внешний вид: треугольной формы лицо с большим лбом, большими глазами, поникшими углами рта**

ют, что предикторами прогрессирования СРНС могут быть различные аллели генов PAAC, гена эндотелиальной оксида азота синтазы (e-NOS) и гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В частности, наличие хотя бы одной 4G-аллели гена PAI-1 может быть предиктором развития АГ и ХПН при СРНС. При прогрессирующем течении СРНС обнаружен полиморфизм гена e-NOS: 4a4a 27bp, CC и TT T786C, ED E298D, что настраивает на необходимость их исследования при решении вопроса о характере течения НС.

Велика роль генетических исследований в фармакотерапии почечных заболеваний. Рекомбинантные препараты эритропоэтина широко используются в нефрологии. В последние годы генетические исследования направлены на выяснение вариантов генов, которые могут способствовать ренопротективному эффекту ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АГ-II [29]. Изучаются также гены, которые могут способствовать предупреждению нефротоксичности циклоспорина А, широко применяемого в трансплантологии и нефрологии [14].

### Заключение

Основными клиническими проявлениями многих нефрологических заболеваний являются гематурический, нефротический, гипертонический синдромы и кистозы. По мере развития генетики стало очевидным, что развитие этих синдромов может быть связано с генетическими факторами. Причем во многих случаях это может быть моногенно наследуемая патология, какой является наследственный нефрит (синдром Альпорта), поликистозная болезнь почек аутомно-доминантного или аутомно-рецессивного типа и различные варианты нефронофтиза. Однако нефротический и гипертонический синдромы как моногенно-наследуемая патология, как правило, встречаются преимущественно в детском возрасте, причем развиваются чаще в раннем детстве и нередко правильно не диагности-

руются. В старшем возрасте у детей, как и у взрослых, чаще проявляются заболевания мультифакториально-го характера, где роль генетических факторов также несомненна. Большим достижением оказывается появление генетических данных, говорящих о возможностях на основании обнаружения генных аллелей прогнозировать заболевание. Вместе с тем остается нерешенной проблема лечения генетически детерминированных болезней и синдромов.

Достижения современной генетики все шире внедряются в нефрологическую клинику. Очень важным оказывается выделение моногенно наследуемых форм НС, так как, в отличие от приобретенных, глюкокортикоиды и другие иммуносупрессивные средства при них не только не помогают, но способствуют прогрессированию болезни. Накапливаются факты, говорящие о полиморфизме генов, которые определяют развитие болезненного процесса и склонности к формированию нефросклероза как основы ХПН. По-видимому, недалеко то время, когда на основании генетических маркеров можно будет судить о целесообразности использования тех или иных лекарственных средств и препятствовать нефротоксическому эффекту некоторых лекарств. И наконец, экспериментальная генетика подготавливает почву для использования генно-инженерных методов лечения наследственной патологии почек.

### Литература

1. Ажсенова М.Е., Добрынина М.В., Камышева О.В. и соавт. Поликистоз почек и обратное расположение внутренних органов у ребенка (нефронофтиз 2-го типа). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005; 2: 40–44.
2. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий): Пособие для врачей. М., 1996: 61.
3. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Игнатова М.С. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, отягощенного тяжелыми металлами. Нефрология и диализ 2000; 2 (3): 166–170.
4. Игнатова М.С. Диагностика и лечение экодетерминированной патологии у детей. В кн.: Соматические болезни у детей: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Оренбург, 2002: 167–188.
5. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Наследственные и врожденные нефропатии у детей. Л.: Медицина, 1978: 252.
6. Игнатова М.С., Длин В.В., Никитина Т.А. и соавт. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. Нефрология и диализ 2005; 7 (1): 70–72.
7. Кирилина С.А. Характеристика нарушений клеточной биоэнергетики и возможности их коррекции янтавитом при поликистозной болезни почек и болезни де Тони–Дебре–Фанкони у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 28.
8. Обухова В.А., Камышева О.В., Айратова Н.С. и соавт. Неонатальный синдром Барттера с тугоухостью. Российский вест. перинатологии и педиатрии 2003; 642–645.
9. Шатохина О.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и соавт. Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера. Нефрология и диализ 2004; 6: 337–343.
10. Atkin C., Gregory M., Border W. Alport syndrome. Diseases of the Kidney. Ed. R. Schrier, C. Cottschalk. 4-th ed. Boston: Little, 1989; 1: 617–641.
11. Baker E., Dong Y., Sagnella G. et al. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. Lancet 1998; 351: 1388–1394.
12. Bouite N., Grbowal O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet 2000; 24: 349–354.
13. Clerget-Darpoux F. Overview of strategies for genetic diseases. Kidney Int 1998; 53: 1441–1445.
14. Dominguez J., Soleimani M., Batiuk T. Studies of renal injury IV: The Glut 1 gene protects renal cells from cyclosporine A toxicity. Kidney Int 2002; 62: 127–136.
15. Eikmans M., Baelde H., Heer E., Brulin J. DNA-expression profiling as prognostic tool in renal patients: Toward nephrogenomics. Kidney Int 2002; 62: 1125–1135.
16. Frisberg Y., Rinat Cb., Feinstein S. et al. Mutated podocin manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 273–275.
17. Gagnadoux M.F., Toth-Heyn P. Autosomal dominant polycystic kidney disease. ESPN Handbook 2002: 189–191.
18. Gubler M., Tcalicova F. Alport syndrome and other familial haematurias. ESPN Handbook 2002: 208–212.
19. Hildebrandt F. Insights from Bartter's syndrome. Pediatric Nephrology. Abstracts. The 11<sup>th</sup> Congress of IPNA. Sept 12–16, 1998; London: C55, 23.03.
20. Hildebrandt F. Juvenile nephronophthisis. In: Pediatric Nephrology. T.M. Barrat, E.D. Avner, W.E. Harmon (eds). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
21. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. Nature Genet 2000; 24: 251–256.
22. Kashtan C., Gubler M., Sisson-Ross S. et al. Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12: 269–274.
23. Kestila M., Lenkkeri U., Lamerdin J. et al. Positionally cloned gene for novel glomerular protein-nephrin – is mutation in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell 1998; 1: 573–582.
24. Labdenkari A.T., Kestila M., Hohnberg Cb. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). Kidney Int 2004; 65: 1856–1863.
25. Lifton R.P., Charavi A., Geller D. Molecular Mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104: 545–556.
26. Massella L., Muda A., Furaggiuna T. et al. Epidermal basement membrane alpha-5 (IV) expression in families with Alport syndrome and severity of renal disease. Kidney Int 2003; 64: 1787–1791.
27. Menlove L., Kirschner N., Nguen N. et al. Linkage between Alport syndrome – like hereditary nephritis and X-linked PFLPS. Cytogenet Cell Genet 1985; 40 (4): 697–698.
28. Murcia N.S., Woycbik R.P., Auner E.D. The molecular biology of polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol 1998; 12: 721–726.
29. Narita I., Goto Sb., Saito N. et al. Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA-nephropathy. Kidney Int 2003; 64: 1050–1058.
30. Panczyk-Tomaszewska M., Hoppe B. Autosomal recessive polycystic kidney disease. ESPN Handbook 2002: 192–197.
31. Pardo R., Malaga S., Coto E. et al. Renin-angiotensin system polymorphism and renal scarring. Pediatr Nephrol 2003; 18: 110–114.
32. Pereira A.C., Pereira A.B., Mota G.F. et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. Kidney Int 2004; 65: 1026–1030.
33. Pollak M. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoints. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 3016–3023.
34. Poltavets N., Prichodina L., Galeeva N. et al. Polymorphisms of genes predisposing to cardiovascular disorders in group of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. European J of Human Genetics 2005; 13 (Suppl. 1): 1137: 328.
35. Prichodina L., Zakiyazninskaya E., Poltavets N. et al. Genetic markers for progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in childhood. Nephrology 2005; 10 (Suppl.): A246.
36. Staeesen R.S., Kuznetsova T., Wang J. et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. J Hypertens 1999; 17: 9–17.
37. Tverskaya S., Tsalicova F., Ignatova M. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non-domain of L5/VI/ collagen chain associated with adult-onset X-linked Alport syndrome. G Human Mutation 1996; 6 (2): 149–150.
38. Vats A., Costello B., Mauer M. Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 234–240.
39. Veltischev Yu., Ignatova M., Ananenko A. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysine glycoside excretion and the glomerular basement membranes. Int J Pediatr Nephrol 1983; 4 (3): 149–154.
40. Watanabe D., Saijoh Y., Nakana S., Ikawa Y. The left-right determination inversin is a component of node monocilia and 9+0 cilia. Development 2003; 130: 1725–1734.
41. Yoshikawa N., Tanaka R., Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA-nephropathy in children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 446–457.