

Наследственные болезни почек

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Патология органов системы мочевыделения входит в структуру более сотни наследственных синдромов и, в первую очередь, НБО.

Примерами являются
аминоацидопатии –
гомоцистинурия,
гиперглицинемия,
гиперлизинемия,
гиперпролинемия и др.

Мочекаменная болезнь,
рецидивирующая гематурия,
пиелонефрит наблюдаются при
ксантинурии.

Почечная недостаточность со
специфическим запахом мочи
является диагностическим
признаком *лейциноза (болезнь
«моча с запахом кленового
сиропа»)*

Нефропатия в сочетании с артериальной гипертензией и гепатоспленомегалией нередко диагностируется при *висцеральном амилоидозе* – гетерогенной группе моногенных заболеваний, обусловленных, в частности, мутациями в генах *аполипопротеина А1 (APOA1)* и *фибриногена альфа (FGA)*

У детей с летальными
формами болезней почек,

включая

би- или унилатеральную
агенезию/адисплазию почек и

тяжелую *обструктивную*
уропатию, обнаруживаются

наследственные нарушения

морфогенеза мочеполовой

СИСТЕМЫ

Почечная глюкозурия,
обусловленная мутациями в
гене натрий/глюкозного
котранспортера почек (*SLC5A2*),
относится к тубулопатиям,
вызванным нарушением
работы эпителиальных
каналов почек

В дальнейшем мы остановимся
только на наиболее известных
наследственных заболеваниях
органов мочевой системы, к
которым относятся

*поликистоз почек, нефронофтиз,
нефротические синдромы,
фокальный сегментарный
гломерулосклероз и синдром
Альпорта*

Поликистоз почек

Поликистоз почек —

это одно из наиболее частых генетически гетерогенных моногенных заболеваний.

Описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные формы заболевания

По аутосомно-доминантному
типу наследуются две
взрослые формы,
обусловленные присутствием
гетерозиготных мутаций в
генах

PKD1 и *PKD2*,

расположенных в
цитогенетических областях
16p13.3 и 4q21-q23

Частота доминантного
поликистоза почек в
различных популяциях мира
колеблется в пределах от
1:1000-2500 до **1:4000**,
причем *PKD1*-форма является
превалирующей

Эти оценки в значительной степени зависят от того, основаны они на аутопсийных или госпитальных исследованиях.

Иногда диагноз поликистоза почек ставится только при патологоанатомическом обследовании

При каждой из двух доминантных форм поликистоз почек развивается в возрасте от 30 до 60 лет, и часто он сопровождается кистами в печени, поджелудочной железе и других внутренних органах.

При этом у больных отмечается склонность к гипертензии и внутричерепным аневризмам

Тяжесть течения заболевания определяется скоростью потери клубочковой фильтрации, возрастом достижения конечной стадии почечной недостаточности, присутствием кист в печени, выраженностью гипертензии и наличием субарахноидальных кровоизлияний

Продукты генов *PKD1* и *PKD2*,
получившие название
поликистин 1 и *поликистин 2*,
взаимодействуют друг с другом с
образованием сигнального
комплекса, участвующего в
морфогенезе почечных
канальцев, поддержании их
нормальной структуры и функций

Поликистин 1 — это мембранный белок, опосредующий межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия.

Поликистин 2 относится к классу ионных каналов.

Их взаимодействие приводит к образованию новых неселективных кальций-проницаемых потоков

Мутантные формы любого из
этих белков утрачивают
способность к
гетеродимеризации и
формированию нового канала.
Кроме того, поликистины
обеспечивают
механочувствительность в
первичных цилиях

Для образования кист необходима потеря функций хотя бы одного из этих генов. Это достигается за счет возникновения дополнительных соматических мутаций.

2-х-ударная теория инактивации этих генов объясняет фокальный характер кистообразования

Молекулярная диагностика
аутосомно-доминантного
поликистоза почек затруднена
из-за наличия двух форм
заболевания и крупных размеров
гена *PKD1*. Структурные
особенности гена *PKD1* требуют
использования специальных
молекулярно-генетических
методов для идентификации
мутаций

Младенческие, детские и
юношеские формы
поликистоза почек
наследуются по аутосомно-
рецессивному типу.
Они распространены среди
черного населения Южной
Африки, а также с высокой
частотой (1:8000) встречаются
в Финляндии

Для рецессивных форм поликистоза почек характерен клинический полиморфизм по дебюту заболевания, тяжести почечной недостаточности и вовлеченности в патологический процесс других систем.

При этом клинический полиморфизм может наблюдаться даже в пределах одной семьи

Характерным отличием рецессивного поликистоза почек от доминантного является его сочетание с *фиброзом печени*, который в 45% случаев наблюдается уже в младенческом возрасте и является главным проявлением заболевания у большинства больных старшего возраста

В некоторых случаях аутосомно-рецессивный поликистоз почек может сочетаться с

болезнью Кароли,

то есть большими кистозными расширениями желчного дерева в печени.

Болезнь Кароли является одной из редких причин хронического холестаза и гепатолитиаза в относительно молодом возрасте

Аутосомно-рецессивный
поликистоз почек может
развиваться внутриутробно и
сопровождаться маловодием
и гипоплазией легких,
приводящей к раннему
летальному исходу

Уже при рождении у таких больных могут наблюдаться увеличенные эхогенные почки с множественными билатеральными кистами, эктазией прямых почечных канальцев и пороками желчевыводящих протоков в печени, указывающими на нарушения терминальной дифференцировки этих систем

Все клинические варианты
аутосомно-рецессивного
поликистоза почек являются
единой нозологической
формой, так как обусловлены
мутациями в гене *PKHD1*
(обозначаемом также как *FCYT*),
локализованном в области
6p12.3-p12.2

Предполагается, что продукт
этого гена, который разные
авторы называют
фиброкстином или
полидуктином, представленный
в эпителии почек, печени и
поджелудочной железы, участвует
в контроле дифференцировки
почечных канальцев и желчных
протоков

Более того,
иммунофлюоресцентный
анализ показал, что главными
сайтами экспрессии гена
RKND1 являются
эпителиальные ворсинки, и не
исключено, что первичным
дефектом при данном
заболевании является
цилиарная дисфункция

Большинство мутаций в гене *PKHD1* описаны лишь в одной семье. Исключение составляет мутация **T36M**, найденная в нескольких неродственных семьях в разных этнических группах. Кроме того, в Финляндии найдены две мажорные мутации **R496X** и **V3471G**, составляющие около 60% всех мутантных аллелей

При тяжелой форме с ранним летальным исходом, у больных обнаруживаются мутации с преждевременной терминацией трансляции.

У тех детей, которым удается пережить неонатальный период, одна из двух мутаций оказывается миссенс-типа.

Больные с изолированным фиброзом печени, являются компаунд-гетерозиготами по миссенс-мутациям

Нефронофтиз

Для детей с нефронофтизом характерны сочетание полиурии и полидипсии с анемией и задержкой роста.

В зависимости от дебюта выделяют три формы заболевания.

Начало ювенильного нефронофтиза I типа приходится на препубертатный период. Нефронофтиз III типа впервые проявляется у подростков, а нефронофтиз II типа дебютирует уже в грудном возрасте

Нефронофтиз Фанкони (НФ) –

это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных кистозных болезней почек, которые являются самой частой генетической причиной почечной недостаточности у детей и подростков.

НФ может сочетаться с фиброзом печени, транспозицией внутренних органов и

врожденными пороками сердца

Сочетание НФ с пигментным
ретиinitом и
дистрофией/аплазией
сетчатки или с гипоплазией
червя мозжечка характерно
для генетически гетерогенных
синдромов Сениора-Локена
или *Жубера* соответственно

НФ присутствует также в структуре гетерогенного *синдрома Меккеля*, основными клиническими проявлениями которого являются затылочная черепно-мозговая грыжа, множественные ВПР в сочетании с неврологическими аномалиями

В настоящее время
идентифицированы гены для **12**
наследственных типов НФ.

Все они относятся к
цилиопатиям, так как в основе их
патогенеза лежат нарушения
цилиарных белков или
ассоциированных с ними структур

Четыре типа
семейного ювенильного НФ,
характеризующегося анемией,
полиурией, полидипсией и
гипоизостенурией, обусловлены
мутациями в генах различных
нефрокистинов –
(*NRHP1; NRHP3; NRHP4* и *NRHP9*)

Нефрокистины – это белки мультифункционального комплекса, локализованного в актиновых и микротубулиновых структурах. Этот комплекс участвует в контроле межклеточной и клеточно-матриксной адгезии и клеточного деления

При двух *младенческих типах НФ* тяжелая почечная недостаточность в сочетании с ацидозом, артериальной гипертензией и полиурией развивается уже в первые месяцы жизни.

Болезнь быстро прогрессирует, терминальная стадия хронической почечной недостаточности развивается в возрасте 1-2 лет

Причиной этих заболеваний являются мутации в генах цилиарных белков, необходимых для развития почек и сердечно-сосудистой системы – *инверсина (INVS)* и *самкистина (ANKS6)*

Причиной тяжелого НФ, при котором терминальная стадия почечной недостаточности развивается в конце первого десятилетия жизни, являются мутации в генах *транскрипционных факторов*, которые могут быть локализованы в цилиарной зоне (*ZNF423*) или участвуют в морфогенезе почек (*GLIS2*)

Сходное течение заболевания наблюдается при мутациях генов, продукты которых либо непосредственно участвуют в образовании centrosом и цилиарных структур (*TMEM67*), либо в контроле цилиарных функций (*TTC21B*; *WDR19*) или кластерировании первичных цилиа (*CERP164*)

Аллельными вариантами многих из перечисленных выше наследственных форм НФ могут быть различные типы синдромов Сениора-Локена, Жубера, Меккеля и *дисплазии «почки-печень-поджелудочная железа»*.

Однако гетерогенность этих синдромов не ограничивается только аллельными вариантами аутосомно-рецессивного НФ

Так, при ренально-
ретинальном синдроме
Сениора-Локена, мутации у
больных найдены не только в
генах нефрокистинов 1 и 4, но
и в генах нефрокистинов 5
(*NRHP5*) и 6 (*NRHP6*), а также в
гене *SDCCAG8*

В настоящее время описано более **10** генетических типов

синдрома Меккеля

и более **20** типов

цереброокулоренального

синдрома Жубера.

Продуктами многих из этих генов

являются трансмембранные

белки, участвующие в

кластерировании цилий

Нефролитиаз

Основным, но не единственным клиническим проявлением нефролитиаза (НЛ) или почечнокаменной болезни является образование камней в почечных чашечках и лоханках, часто сопровождающееся почечными коликами

Гиперкальциурический нефролитиаз

– это X-сцепленное рецессивное заболевание, при котором нарушены процессы реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах. Наряду с нефролитиазом основными клиническими проявлениями заболевания являются гиперкальциурия и почечная недостаточность

В основе заболевания лежат
дефекты в работе тубулярного
потенциал-зависимого
хлорного канала 5,
обусловленные мутациями в
гене *CLCN5*.

Для этой генетической формы
НЛ характерен выраженный
клинический полиморфизм

Аллельными вариантами гиперкальциурического НЛ являются *болезнь Дента*, при которой НЛ может сочетаться с рахитом, *гипофосфатемический рахит с НЛ и протеинурия в сочетании с гиперкальциурическим нефрокальцинозом*

Все эти болезни характеризуются прогрессирующей проксимальной почечной тубулопатией с гиперкальциурией, протеинурией и нефрокальцинозом.

Хотя все эти болезни были описаны как самостоятельные нозологические формы, в настоящее время все они рассматриваются как варианты клинического полиморфизма

болезни Дента 1 типа

Второй тип этого заболевания обусловлен мутациями в гене *OCRL* (Xq26), кодирующую локализованную в аппарате Гольджи 4,5-бифосфат-5-фосфатазу – фермент, участвующий в полимеризации актина

Аллельным вариантом болезни Дента 2 типа является *окуло-церебро-ренальный синдром Лоу* – более тяжелое заболевание, при котором патологический процесс затрагивает не только почки, но и другие органы и системы

***Нефротический синдром и
фокальный сегментарный
гломерулосклероз***

Нефротический синдром (НС)
и *фокальный сегментный*
гломерулосклероз (ФСГС) —
это гетерогенная группа
заболеваний, обусловленных
нарушением клубочковой
фильтрации

Основными клиническими проявлениями НС являются протеинурия, водянка, устойчивый к стероидной терапии нефроз, ведущий к конечной стадии болезни почек.

При паталогогистологическом обследовании в тканях почек выявляется диффузный мезангеальный склероз, что и служит подтверждением диагноза

Около 20% больных НС имеют
моногенные формы
заболевания чаще с
аутосомно-рецессивным
типом наследования.

В 20% случаев НС у детей и в
40% у взрослых
обнаруживается ФСГС

Фокальный сегментный гломерулосклероз —

это частая неспецифическая патология почек, которая может быть вторичным проявлением ожирения, гипертензии, диабета или ВИЧ-инфекции.

В 80% случаев заболевание носит идиопатический характер.

Его распространенность в США достигает *4%*

Описаны также моногенные
формы изолированного
идиопатического ФСГС,
наследующиеся по аутосомно-
доминантному типу

Все наследственные формы
НС и ФСГС обусловлены
нарушением функции
подоцитов — специфических
эпителиальных клеток,
покрывающих базальную
мембрану клубочков почек

При этих нарушениях
происходит сглаживание
нижних отростков подоцитов,
коррелирующее с
протеинурией.

Изменения в форме
подоцитов требуют
реорганизации актинового
цитоскелета

При гломерулонефрите с минимальными изменениями (minimal change disease) этот процесс может быть обратимым в случае использования глюкокортикоидной терапии.

При НС и ФСГС структурные нарушения подоцитов устойчивы к стероидной терапии и носят необратимый прогрессирующий характер

В настоящее время
идентифицированы гены при **11**
моногенных формах
НС и ФСГС.

Самой частой причиной тяжелых
детских форм НС, часто
заканчивающегося летальным
исходом в неонатальном
возрасте, являются мутации в
генах

**нефрина (NPHS1) и подоцина
(PDSN)**

Нефрин и подоцин

— это взаимодействующие между собой белки подоцитов, участвующие в контроле барьера гломерулярной фильтрации

Изолированный аутосомно-доминантный ФСГС дебютирует в более позднем возрасте и чаще всего обусловлен структурными нарушениями белков

цитоскелета подоцитов (ACTN4, CD2AP, INF2)

или гиперэкспрессией

кальциевого канала

в этих клетках (*TRPC6*)

Нефротический синдром 1

типа относится к группе врожденных аутосомно-рецессивных нефрозов. Заболевание чаще всего встречается в Финляндии.

Больные дети обычно рождаются преждевременно, при этом вес плаценты составляет более 25% по

Уже при рождении у больных наблюдается вздутие живота, водянка, гипоальбуминемия и гиперлипидемия в сочетании с массивной протеинурией и стероид-устойчивым НС, который быстро достигает конечной стадии болезни почек, приводя к гибели ребенка

Иммуносупрессивная терапия
неэффективна.

В некоторых случаях
успешной оказывается
трансплантация почек, хотя
при этом сохраняется высокий
риск повторного
возникновения НС после
трансплантации

Интересно отметить, что необычайно высокая частота нефротического синдрома 1 типа (*1:500*) зарегистрирована в одной из религиозных сект раскольников, проживающих в Пенсильвании США (Groffdale Mennonites)

Болезнь обусловлена мутациями в гене *NRH1*, продукт которого, получивший название *нефрин*, является компонентом щелевой диафрагмы между подоцитами. Щелевая диафрагма играет определяющую роль в создании барьера

гематоэнцефалического барьера

Методом электронной томографии показано, что щелевая диафрагма включает сеть извитых молекулярных нитей с порами. Одним из компонентов этой сети является нефрин, что позволяет предполагать его непосредственное участие в создании барьера почечной фильтрации

Мажорной мутацией в гене *NRHS1* в Финляндии является делеция 2 нуклеотидов во 2 экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания — Fin(major). Значительно реже встречается другая специфическая финская нонсенс-мутация в 26 экзоне — Fin(minor).

Эти 2 мутации составляют более 94% всех мутантных аллелей в гене *NRHS1* в Финляндии

Специфическая делеция 1 нуклеотида в 12 экзоне гена идентифицирована у членов секты раскольников в Пенсильвании.

Частота гетерозиготного носительства мутации в этой группе достигает 8%.

В других популяциях наблюдается иной спектр мутаций, среди которых преобладающими являются миссенс-мутации

Аутосомно-рецессивный
нефротический синдром 2
типа также характеризуется
ранним началом и тяжелым
течением.

В основе его развития лежат
мутации в гене *PDCN*,
расположенном в области
1q25.2

Продукт гена *PDCN*,
получивший название
подоцин, также локализован в
щелевой диафрагме
подоцитов, где он во
взаимодействии с нефрином
играет критическую роль в
создании барьера
гломерулярной фильтрации

Чаще всего у больных
обнаруживаются миссенс-
мутации в гене *PDCN*, одна из
которых — **R138Q** — является
мажорной

У больных с поздним началом и ФСГС идентифицирован полиморфный аллель в гене *PDCN* — **R229Q**, уменьшающий связывание подоцина с нефрином.

Сам по себе этот аллель недостаточен для развития болезни почек, но в компаунде с другими мутациями является фактором риска таких заболеваний

Нефротический синдром 3 типа обусловлен мутациями в гене *PLCE1*, расположенным в области 10q23.33.

Возраст начала заболевания варьирует в пределах от нескольких месяцев до 5-7 лет

Однако в дальнейшем болезнь развивается также тяжело, как при первых двух типах заболевания, и конечная стадия почечной болезни, как правило, достигается в течение нескольких месяцев после постановки диагноза

Продукт гена *PLCE1* принадлежит семейству **фосфолипаз**, катализирующих гидролиз фосфоинозитидов.

Эта реакция является начальным шагом в каскаде клеточных ответов на внешние стимулы, индуцирующие избирательную экспрессию генов, необходимую для дифференцировки клеток

Нефротический синдром 4 типа

наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутациями в гене супрессоре опухолей *WT1*.

Болезнь характеризуется ранней протеинурией с последующим развитием прогрессирующей почечной недостаточности при отсутствии уrogenитальных аномалий и опухоли Вильмса.

Смерть больного наступает в раннем детском возрасте

мутации в гене *WT1*

идентифицированы при целой серии аллельных заболеваний почек, таких как изолированная

опухоль Вильмса, синдром

Дениса-Драша и другие

синдромы, при которых НС

сочетается с мужским

псевдогермофрадитизмом и

может сопровождаться опухолями

Опухоль Вильмса является одной из наиболее частых солидных новообразований почек, встречающихся с частотой **1:10 000** детей и составляющих около **8%** всех детских злокачественных опухолей. Около **5%** спорадических опухолей Вильмса связаны с мутациями в гене **WT1**

Продукт гена *WT1* требуется для нормального развития уrogenитальной системы.

При синдромальных формах заболевания в гене *WT1* чаще всего обнаруживаются гетерозиготные миссенс-мутации, причем одна из них — **R394W** — является мажорной и присутствует у 40-50% больных *синдромом Дениса-Драша*

Тяжелый врожденный
нефротический синдром 5 типа,
который может сочетаться с
мягкими глазными аномалиями,
такими как миопия, нистагм или
страбизм, наследуется по
аутосомно-рецессивному типу и
обусловлен мутациями в гене
LAMB2, расположенном в области

3p21.31

Болезнь характеризуется очень
ранним началом
прогрессирующей почечной
недостаточности, проявляющейся
протеинурией и водянкой, которая
может развиваться внутриутробно
или в течение первых трех
месяцев жизни.

Витальный прогноз
неблагоприятный

Продуктом гена *LAMB2* является *бета-2* или *S-субъединица ламинина* – гетеротримерного белка внеклеточного матрикса, состоящего из 3 цепей — альфа, бета и гамма, каждая из которых может быть представлена в нескольких изоформах

Бета-2-субъединица ламинина является компонентом базальных мембран синаптической щели нейромышечных соединений. Её связь с кальциевыми каналами необходима для высвобождения нейротрансмиттеров из нервных окончаний, что ведет к кластерированию каналов и активации других пресинаптических компонентов

Чаще всего у больных нефротическим синдромом 5 типа идентифицируются миссенс-мутации в гене *LAMB2*. Более тяжелые мутации в этом же гене идентифицированы у больных *синдромом Пирсона*

Это аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется сочетанием врожденного НС, обусловленного диффузным мезангиальным склерозом, с микрокорией — резким уменьшением размеров зрачка, возникающим из-за аплазии или атрофии расширяющей его
МЫШЦЫ

Течение синдрома Пирсона
неблагоприятное и
сопровождается ранней гибелью
больного, вследствие
прогрессирующей почечной
недостаточности.

У тех больных, которые
переживают неонатальный
период, развиваются задержка
психомоторного развития и
прогрессирующая потеря зрения

Аутосомно-рецессивный
нефротический синдром 6 типа
обусловлен гомозиготными
мутациями в гене *PTRPO*,
расположенном в области 12p12.3.
Продуктом этого гена является
гломерулярный эпителиальный
белок, располагающаяся на
мембране нижних отростков
ПОДОЦИТОВ

Болезнь характеризуется относительно поздним началом во второй половине первого десятилетия жизни и в некоторых случаях положительным ответом на комбинированную терапию. Все описанные к настоящему времени больные, являются членами турецких семей

*Фокальный сегментный
гломерулосклероз 1 типа* —
аутосомно-доминантное
заболевание, обусловленное
гетерозиготными мутациями в
гене альфа-актина 4
(*ACTN4*), расположенном в
области 19q13

Болезнь характеризуется
увеличенной мочевой
секрецией белков и
снижением функции почек,
которая часто прогрессирует
до конечной стадии почечной
недостаточности, требующей
диализной терапии или
трансплантации почек

Мягкая протеинурия обычно дебютирует в подростковом возрасте и может в течение многих лет протекать без проявления признаков почечной недостаточности, которая становится очевидной на четвертом-пятом десятилетии жизни, хотя может развиваться и раньше

Альфа-актинин 4 участвует в образовании перекрестных сшивок между актиновыми филаментами цитоскелета гломерулярных подоцитов.

Мутантные формы белка образуют более прочные связи, что приводит к формированию агрегатов F-актина и нарушению общей структуры цитоскелета ЭТИХ КЛЕТОК

У больных в гене *ASTN4* чаще всего обнаруживаются гетерозиготные миссенс-мутации.

Некоторые из них характеризуются неполной пенетрантностью, и у части носителей этих мутаций болезнь не развивается или проявляется мягкой протеинурией в позднем возрасте без признаков почечной недостаточности

**Фокальный сегментный
гломерулосклероз 2 типа —**

аутосомно-доминантное
заболевание, обусловленное
гетерозиготными мутациями в
гене **TRPC6**, расположенном в
области 11q22.1.

Ген **TRPC6** кодирует
неселективный катионный канал,
активируемый диацилглицерином

Ген *TRPC6* экспрессируется во многих тканях, в том числе в канальцах и клубочках почек. Особенно интенсивно этот ген экспрессируется в подоцитах, и его продукт является *компонентом щелевой мембраны*

*Фокальный сегментный
гломерулосклероз 3 типа —*

аутосомно-доминантное
заболевание, обусловленное
гетерозиготными мутациями в
гене *CD2AP*, расположенном в
области 6p12.3. Болезнь
характеризуется ранним началом
НС, который может сочетаться с
гематурией и анемией

Ген *CD2AP* кодирует
способную к кластерированию
поверхностную адгезивную
CD2-молекулу, участвующую в
поляризации цитоскелета

*Фокальный сегментный
гломерулосклероз 5 типа* —
аутосомно-доминантное
заболевание, обусловленное
гетерозиготными мутациями в
гене *INF2*, расположенном в
области 14q32.33

Продуктом гена *INF2* является белок, принадлежащий семейству *форминов* — взаимодействующих с актином белков ARP2/3-комплекса, определяющего геометрию *филаментной сети цитоскелета* клетки

В гене *INF2*
идентифицированы
различные миссенс-мутации,
большинство из которых
расположены в 4 экзоне и
затрагивают консервативные
аминокислоты в
функционально значимом
домене (DID), присутствующем
во всех формах

В результате этих мутаций в
подоцитах меняется
внутриклеточная локализация
формина и характер
распределения
ассоциированного с ним
F-актина, а значит, и общей
структуры цитоскелета этих
клеток

Миссенс-мутации во 2 и 3
экзоне гена *INF2*,
затрагивающие другой участок
DID-домена, приводят к
развитию одной из
доминантных форм
полинейропатии Шарко-Мари-
Тута, сочетающейся с
фокальным сегментным
гломерулосклерозом

При этом аллельном заболевании протеинурия у больных чаще всего диагностируется во втором десятилетии жизни и медленно прогрессирует до конечной стадии почечной недостаточности.

Неврологическая дисфункция, сопровождающаяся атрофией дистальных мышц может развиваться в детском возрасте

или у взрослых до 20 лет

По-видимому, специфическая
потеря функций DID-домена
формина приводит к
нарушению структуры
цитоскелета не только в
подоцитах, но и в
периферических клетках
Шванна

При **ФСГС 7** типа у больных
обнаруживаются
гетерозиготные мутации в гене
транскрипционного фактора
Rax2, играющего ключевую
роль в дифференцировке
почек.

Его мишенью в раннем
эмбриогенезе является ген
WT1.

вариантами ФСГС 7 являются

(1) *папиллоренальный синдром,*

при котором аномалии почек сочетаются с

офтальмопатией, и (2)

изолированная аплазия почек,

часто заканчивающаяся летальным исходом в периоде внутриутробного развития

Синдром Альпорта

Нефропатия является ведущим симптомом в структуре синдрома Альпорта, обусловленного мутациями в генах базального коллагена IV типа, который существует в трех формах, образующихся путем попарной агрегации шести полипептидных альфа-цепей ($\alpha 1$ — $\alpha 6$)

В 85% случаев синдром Альпорта наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, и он обусловлен мутациями в гене *COL4A5*, расположенном в области Xq22.3. Аутосомные формы связаны с мутациями в генах *COL4A3* или *COL4A4*, расположенных в непосредственной близости друг от друга в области 2q36-q37

При синдроме Альпорта
нефропатия сочетается с
дефектами слуха.

Поражение
мочевыделительной системы
проявляется в виде гематурии
(100%), протеинурии (70–80%),
изредка — бактериурии и
умеренной лейкоцитурии

У мужчин с X-сцепленной формой заболевания часто наблюдается хроническая почечная недостаточность.

Нередко обнаруживаются сопутствующие пороки развития мочевыделительной системы: удвоение, незавершенный поворот почек, сужение окололоханочного отдела мочеточника

При электронной микроскопии
биоптатов почек больных
обнаруживаются характерные
изменения гломерулярных
базальных мембран

Патология слуха, особенно, по отношению к высоким тонам, зачастую, дебютирует уже в первые годы жизни.

Примерно в 50% случаев наблюдается двусторонняя сенсоневральная тугоухость.

У 15% больных встречаются различные аномалии органа зрения: миопия, сферофакия, лентиноконус, врожденная катаракта

У ряда пациентов
наблюдается снижение
функциональной активности Т-
лимфоцитов с избирательной
недостаточностью одного из
звеньев В-системы
иммунитета, ответственного за
синтез IgA

Аутосомные формы синдрома Альпорта нередко ассоциированы с гематологической патологией. Аллельным заболеванием по отношению к аутосомным формам синдрома Альпорта является семейная доброкачественная гематурия.

Это аутосомно-доминантное
заболевание, протекающее
без признаков протеинурии,
хронической почечной
недостаточности, глухоты, а
также поражения других
органов и систем

Наиболее частыми мутациями при X-сцепленной форме синдрома Альпорта являются миссенс-мутации, затрагивающие глицин в коллагеновом домене альфа-цепи 5 коллагена IV типа (мутации Gly-типа) и протяженные внутригенные структурные перестройки, чаще всего делеции

В некоторых случаях делеции могут захватывать весь ген *COL4A5* и расположенный рядом ген *COL4A6*.

Подобные делеции реализуются в виде синдрома Альпорта, сопровождающегося диффузным лейомиоматозом пищевода, наружных гениталиев, иногда трахеобронхиального дерева

Основным типом нарушений при аутосомных вариантах синдрома Альпорта являются нонсенс-мутации и небольшие структурные перестройки, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания.

При семейных формах гематурии чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации Gly-типа

***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***