

Наследственные болезни почек

профессор кафедры
медицинской генетики

В. Н. Горбунова

Почечная недостаточность входит
в структуру более сотни
наследственных синдромов.

Мы остановимся только на
наиболее известных моногенных
заболеваниях, одним из ведущих
клинических проявлений которых
является болезнь 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 преобладающей

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

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
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 *FSYT*), 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 *RKND1* описаны 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 мутаций - миссенс-типа.

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

Нефротический синдром (NPHS) и
фокальный сегментный
гломерулосклероз (FSGS) — это
гетерогенная группа заболеваний,
обусловленных нарушением
клубочковой фильтрации.

Основными клиническими проявлениями NPHS являются протеинурия, водянка, устойчивый к стероидной терапии нефроз, ведущий к конечной стадии болезни почек (ESRD). При паталого-гистологическом обследовании в тканях почек выявляется диффузный мезангеальный склероз или FSGS, что и служит подтверждением диагноза

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

В 20% случаев нефротического синдрома у детей и в 40% у взрослых обнаруживается фокальный сегментный гломерулосклероз

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 фокального
сегментного гломерулосклероза,
наследующиеся по аутосомно-
доминантному типу

Все наследственные формы нефротического синдрома и фокального сегментного гломерулосклероза 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 минимальной болезни почек (minimal change disease) этот процесс может быть обратимым в случае использования глюкокортикоидной терапии.

При NPHS и FSGS структурные нарушения подоцитов устойчивы к стероидной терапии и носят необратимый прогрессирующий характер

В настоящее время
идентифицированы гены при 11
моногенных формах
NPHS и FSGS.

Самой частой причиной тяжелых
детских форм NPHS, часто
заканчивающегося летальным
исходом в неонатальном
возрасте, являются мутации в
генах **нефрина** (*NPHS1*) и
подоцина (*PDCN*)

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

Изолированный аутосомно-доминантный FSGS дебютирует в более позднем возрасте и чаще всего обусловлен структурными нарушениями белков цитоскелета подоцитов (гены *ACTN4*, *CD2AP*, *INF2*) или гиперэкспрессией кальциевого канала этих клеток (ген *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 отношению к весу ребенка

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

Иммуносупрессивная терапия не эффективна.

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

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 *NRH51*, расположенном в области 19q13.1.

Продукт гена *NRH51*, получивший название нефрин, является компонентом щелевой диафрагмы между подоцитами. Щелевая диафрагма играет определяющую роль в создании барьера гломерулярной фильтрации

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 *NRH51* 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 *NRH51* 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 FSGS 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 урогенитальных аномалий

и опухоли Вильмса. Смерть больного

наступает в раннем детском возрасте

Различные гетерозиготные мутации в гене *WT1* идентифицированы при целой серии аллельных заболеваний почек, таких как изолированная опухоль Вильмса, синдром Дениса-Драша и другие синдромы, при которых NRHS сочетается с мужским псевдогермофрадитизмом и может сопровождаться опухолями Вильмса

Опухоль Вильмса является одной из наиболее частых солидных новообразований почек, встречающихся с частотой 1:10000 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 нефротического синдрома, 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 *PTPRO*,
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-актинина 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
нефротического синдрома,,
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 30 лет

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

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***