

УДК: 616.61-008.64-056.7

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.22 EDN: KRSLSW

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ: НЕДООЦЕНЕННЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

© Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенок О.А.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Обобщение и систематизация данных о наследственных нефропатиях, клиника, диагностика и методы лечения, прогрессирование в хроническую почечную недостаточность.

**Методика.** Основой исследования стал анализ литературных источников за последние 15 лет.

**Результаты.** В настоящее время выявлены мутации генов, обуславливающие повреждение разных участков нефрона и, как следствие, приводящие к развитию нефропатий. В большинстве случаев они протекают тяжело, плохо поддаются лекарственной терапии и, в финальной стадии, приводят к хронической почечной недостаточности. Последняя требует проведения гемодиализа или трансплантации почки. Основной идеей данного обзора литературы явилось акцентирование внимания нефрологов на том, что в значительной степени недооценивается вклад наследственных нефропатий в развитие хронической почечной недостаточности. Обращается внимание на тщательный сбор анамнеза с целью выявления наследственных заболеваний почек у ближайших родственников. Очевидно, что большие достижения генетики по выявлению дефектных генов, в недостаточной степени учитываются при лечении профильных пациентов. Это приводит к увеличению частоты развития хронической почечной недостаточности с крайне неблагоприятным исходом.

**Заключение.** Совершенствование методов ранней диагностики и подбор адекватной терапии наследственных заболеваний почек сопровождаются снижением смертности пациентов и улучшением качества жизни. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности играет важную роль заместительная терапия и трансплантация почки.

*Ключевые слова:* наследственные нефропатии, мутации, клиника, лечение, хроническая почечная недостаточность

**HEREDITARY NEPHROPATHIES: AN UNDERESTIMATED CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE**

Basalai O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

**Objective.** Generalization and systematization of data on hereditary nephropathies, clinic, diagnosis and treatment methods, progression to chronic renal failure.

**Methods.** The basis of the study was the analysis of literary sources over the past 15 years.

**Results.** Currently, gene mutations have been identified that cause damage to different parts of the nephron and lead to the development of nephropathies, as a result. In most cases, they are severe, poorly amenable to drug therapy and, in the final stage, lead to chronic renal failure. The latter requires hemodialysis or kidney transplantation. The main idea of this literature review was to focus the attention of nephrologists on the fact that the contribution of hereditary nephropathies to the development of chronic renal failure is largely underestimated. Attention is drawn to a thorough history taking in order to identify hereditary kidney diseases in the next of kin. It is obvious that the great achievements of genetics in identifying defective genes are insufficiently taken into account in the treatment of specialized patients. This leads to an increase in the incidence of chronic renal failure with an extremely unfavorable outcome.

**Conclusion.** Improving the methods of early diagnosis and selection of adequate therapy for hereditary kidney diseases are accompanied by a decrease in patient mortality and an improvement in the quality of

life. In the end stage of chronic renal failure, replacement therapy and kidney transplantation play an important role.

*Keywords:* hereditary nephropathy, mutations, clinic, treatment, chronic renal failure

## Введение

Генетически детерминированные заболевания почек составляют от 9% до 15% среди нефропатий, диагностированных в детском возрасте. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантологии (ERA-EDTA), в 2018 году около 50% детей и 15% взрослых проходили терапию хронической почечной недостаточности (ХПН), обусловленной наследственными факторами [28]. Схожесть клинических симптомов наследственных и приобретенных нефропатий (протеин-, гемат- и лейкоцитурия) затрудняет диагностику, адекватное лечение и прогноз исходов заболевания. Так, по данным US Renal Data System Annual Report (USRDS) за 2017 год, у 22% детей и 18% взрослых, находящихся на заместительной почечной терапии конкретный диагноз не был установлен.

Наследственные нефропатии могут быть связаны с поражением как сосудистых клубочков нефронов (гломерулопатии), так и канальцев (тубулопатии). Гломерулопатии представляют собой первичное поражение почек, при котором в патологический процесс преимущественно вовлекаются соединительнотканная часть клубочка. Их проявления – наследственный нефрит (синдром Альпорта) и «доброкачественная» семейная гематурия (болезни тонкой базальной мембраны).

Тубулопатии чаще всего развиваются в результате нарушения активности ферментных систем эпителия канальцев, ведущих к его дегенерации, повреждению интерстиция, а также нарушению процессов канальцевого транспорта. В патологический процесс вовлекаются проксимальные канальцы (фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит), нефронофтиз Фанкони, проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип), ренальная глюкозурия, болезнь Дента), петля Генле (синдром Барттера), дистальные канальцы с собирательными трубочками (синдром Гительмана, дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип), нефрогенный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, синдром Лиддла) [1].

Цель обзора – обобщение и систематизация данных о наследственных нефропатиях, клиника, диагностика и методы лечения, прогрессирование в хроническую почечную недостаточность.

## Гломерулопатии

Наследственный нефрит (синдром Альпорта, СА). Это генетически детерминированная гломерулопатия, в основе которой лежит мутация генов (COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 и COL4A6), кодирующих синтез коллагена IV типа (COL4) базальных мембран сосудистых клубочков. Гены COL4A1 и COL4A2 расположены на 13 хромосоме, COL4A3 и COL4A4 – на 2 хромосоме, COL4A5 и COL4A6 – на X хромосоме (табл. 1).

Таблица 1. Генетически детерминированные гломерулопатии и их основные проявления

Патология	Дефектные гены	Хромосомы	Основные проявления
Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	COL4A1, COL4A2; COL4A3, COL4A4; COL4A5, COL4A6	13; 2; X	Микроскопическая гематурия, протеинурия, снижение функции почек
«Доброкачественная» семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны)	CFHR5, COL4A3, COL4A4	2, 13	Гематурия, протеинурия

По типу наследования выделяют 3 вида СА: X-сцепленный доминантный (80% пациентов), аутосомно-рецессивный (15%) и аутосомно-доминантный (5%) [17]. Около 80% составляют пациенты с X-сцепленным доминантным вариантом, 15% – с аутосомно-рецессивным и 5% – с аутосомно-доминантным СА.

Частота СА составляет 1:5000 среди наследственных нефропатий. Его вклад в ХПН составляет 1%. У 2,3% пациентов с СА проводится трансплантация почек. Клиническими проявлениями СА

являются: микроскопическая гематурия, протеинурия и прогрессирующее снижение функции почек. У 55% мужчин и 45% женщин с данным заболеванием встречается двусторонняя нейросенсорная тугоухость. У 15-30% пациентов регистрируются поражения глаз. Передний лентиконус практически патогномоничен СА и известен как появление “масляной капли в воде” [24].

Ранняя генетическая диагностика СА весьма актуальна, поскольку от характера и типа мутации зависят: клинические проявления, скорость прогрессирования заболевания, возраст формирования ХПН, а также начало заместительной терапии.

У лиц мужского пола с X-сцепленным доминантным вариантом СА заболевание имеет прогрессирующее течение: терминальная ХПН развивается у 50% пациентов в возрасте до 25 лет, у 90% – в возрасте до 40 лет и почти у 100% в возрасте до 60 лет. При аутосомно-рецессивном типе наследования развитие терминальной ХПН наблюдается к 30 годам. Аутосомно-доминантный тип прогрессирует медленно. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов биопсии почки. При световой микроскопии регистрируется увеличение мезангиального матрикса, утолщение стенки капилляров, очаговый сегментарный гломерулосклероз/тубулоинтерстициальный нефрит или интерстициальные пенистые клетки. Иммуногистология биоптата подтверждает данные световой микроскопии. Электронно-микроскопическими критериями диагностики являются: истончение базальной мембраны сосудистого клубочка, ее расщепление и появление слоистости. Одновременно с тонкими участками выявляются и утолщенные с элементами просветления, напоминающими печеночные соты. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит деструкция гломерулярной базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией [15]. Высокое внутрикапиллярное давление и недостаточный синтез коллагена IV типа приводят к потере структурной целостности мембраны сосудистого клубочка, что, в свою очередь, приводит к разрыву капилляров и образованию полумесяцев. Согласно последним данным, полумесяцы свидетельствуют о более быстром прогрессировании и благоприятном прогнозе заболевания. Проводят антипротеинурическую терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (рамиприл, эналаприл). Ее альтернативой являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбисартан, вальсартан).

В терминальной стадии ХПН проводят гемодиализ или трансплантацию почки. Примерно у 5% пациентов, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков. Чаще он развивается у лиц мужского пола с X-сцепленным наследованием, у которых ХПН достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста.

#### **«Доброкачественная» семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны)**

Это гломерулопатия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу. Мутации в CFHR5 гене (семейство генов фактора Н комплемента, вызывающая активацию комплемента в почечных клубочках) и COL4A3 и/или COL4A4, которые кодируют 64 цепи коллагена IV типа, приводит к повреждению подоцитов в капсуле Боумена–Шумлянского и изолированному развитию гломерулопатии (табл. 1). Они являются главным звеном патогенеза семейной гематурии. Частота встречаемости заболевания составляет от 5 до 10% от всех наследственных нефропатий.

Основным клиническим проявлением является гематурия и протеинурия. Заболевание обычно манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется непредсказуемостью скорости прогрессирования. Прогресс приводит к терминальной стадии ХПН [25].

При проведении гистологического исследования биоптата почек регистрируется утолщение мезангиального матрикса, увеличение количества клеток с отложениями иммунных комплексов в мезангии и субэндотелиальной области. Гистохимические исследования указывают на снижение активности фактора комплемента I и мембранного кофактора белка [16]. Окончательно поставить диагноз позволяет генетическая диагностика, с выявлением мутации.

Сложность диагностики связана с тем, что гематурия может быть симптомом других негломерулярных капиллярных заболеваний, таких как поликистоз почек, гиперкальциурия, некоторые формы мочекаменной болезни. Поэтому всегда существует необходимость генетического исследования ближайших родственников, у которых не менее двух раз регистрировалась гематурия. Терапия «доброкачественной» семейной гематурии и СА схожи. Прогноз благоприятный.

**Тубулопатии**

Проксимальные тубулопатии. Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит) (ФД). Это X-сцепленное доминантное заболевание, характеризующееся нарушением транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек. Описано 5 форм заболевания: 1) X-сцепленный доминантный (мутация гена PHEX), 2) X-сцепленный рецессивный (мутация гена CLCN5), 3) аутосомно-доминантный (мутация гена FGF23), 4) аутосомно-рецессивный (мутация гена DMP1) и 5) аутосомно-рецессивный фосфат-диабет с гиперкальциурией (мутация гена SLC34A3) (табл. 2) [2].

Таблица 2. Генетически детерминированные тубулопатии и их основные проявления

Патология	Дефектные гены	Хромосомы	Основные проявления
Проксимальные канальцы			
Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит)	PHEX; CLCN5; FGF23, DMP1; SLC34A3	X; X; 22.1; 9q34	Задержка роста, O-образное искривление ног, деформация коленных и голеностопных суставов, утолщение костей в области лучезапястных суставов, снижение мышечного тонуса, болезненность в костях бедер и голени при пальпации
Нефронофтиз Фанкони	NPHP1	2	Полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения скелета, отставание в физическом развитии, анемия
Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)	SLC4A4	4q21	Отставание в росте, остеомалиция, рахит, аномалии развития глаз, снижение аппетита, тошнота, рвота, гипотония
Ренальная глюкозурия	SLC5A2; SLC5A1	16p11.2; 22q12.3	Глюкозурия
Болезнь Дента	CLCN5; OCRL1	Xp11A; Xq26	Протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, гипофосфатемия, мочекаменную болезнь, рахит, почечная недостаточность, поражение глаз, задержка умственного развития, мышечная гипотония
Петля Генле			
Синдром Барттера	NKCC2; ROMK; CLCNKB; BSND; MAGE-D2; CASR	15q21.1; 11q24.3; 1p36.13; 1p32.3; X; 3q	Гипокальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, гиперальдостеронизм
Дистальные канальцы и собирательные трубочки			
Синдром Гительмана	SLC12A3	16q13	Слабость, повышенная утомляемость, полиурия, полидипсия, судороги
Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)	SLC4A1; ATP6V1B1; ATP6V0A4	17q21-22; 2p13; 7q33-34	Отставание в физическом развитии, рахитоподобные деформации скелета, рвота, полидипсия, полиурия, нефрокальциноз, гиперкальциурия, уролитиаз
Нефрогенный несахарный диабет	AVPR2; AQP2	Xq28; 12q13	Полидипсия, полиурия, рвота, снижение аппетита, нарушение физического развития
Псевдогипоальдостеронизм	MLR; SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G; WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3	4q31.1; 12p13, 6p13	Полидипсия, полиурия, задержка физического развития, гиперкальциемия, метаболический ацидоз, гиперальдостеронизм
Синдром Лидлла	SCNN1B, SCNN1G	16p12.2	Артериальная гипертензия, полиурия, задержка физического развития

X-сцепленный доминантный фосфат-диабет наиболее распространен. В основе патологии – мутация в фосфат-регулирующем гене гомологичном эндопептидазе в локусе Xp22.1 (PHEX). Это приводит к снижению активности натрий-фосфатных котранспортеров, обеспечивающих реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах. Возможен сочетанный дефект всасывания фосфатов в кишечнике и их транспорта в проксимальных канальцах почек. Частота встречаемости данного заболевания среди наследственных нефропатий 1:20 000. Первые признаки ФД появляются на 1-2 году жизни, когда ребенок начинает ходить. Отмечается задержка роста, O-образное искривление ног, деформация коленных и голеностопных суставов, утолщение костей в области лучезапястных суставов, снижение мышечного тонуса, болезненность в костях бедер и голени при пальпации [3]. В крови регистрируются: гипофосфатемия, повышение активности

щелочной фосфатазы и снижение уровня витамина D<sub>3</sub>. В моче – гиперфосфатурия. При проведении рентгенографии – широкий метафиз, утолщение кортикального слоя трубчатых костей.

Лечение ФД включает назначение витамина D<sub>3</sub>, препаратов фосфора. При необходимости проводят консервативную и/или хирургическую ортопедическую коррекцию [5]. Прогноз ФД благоприятный, при своевременном и адекватном консервативном и ортопедическом лечении.

### **Нефронофтиз Фанкони**

Это наследственное заболевание почек, часто приводящее к развитию терминальной стадии ХПН у пациентов до 20 лет. Выделяют аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную формы. Мутация в гене NPH1 (NEPHROCYSTIN 1), расположенном на хромосоме 2 в регионе 2q13 приводит к снижению активности ферментных систем эпителиоцитов проксимальных канальцев, а также повреждению самих клеток и фиброзу интерстиция. Это сопровождается нарушением реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты и воды (табл. 2). Развиваются проксимальный тубулярный ацидоз, гипофосфатемический рахит, гипокалиемия [30]. Частота встречаемости – 1:50 000. Это заболевание является причиной 2-10% от всех случаев ХПН в детском возрасте. Средний возраст манифестации заболевания составляет 6–10 лет. Первые симптомы (ночная полидипсия и полиурия) регистрируются примерно в возрасте 2-3 лет. Позже присоединяются рахитоподобные изменения скелета, отставание в физическом развитии, анемия. В конечном итоге нефронофтиз Фанкони приводит к тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почки. Более чем в 10% случаев нефронофтизу Фанкони сопутствуют дегенерация сетчатки (синдром Сеньора-Локена тип 1), аплазия червеобразного отростка мозжечка (синдром Жубера тип 4), фиброз печени и конусообразные эпифизы фаланг.

Вторичный нефронофтиз Фанкони (синдром де Тони-Дебре) обусловлен наличием наследственных (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия, синдром Лоу, синдром Альпорта, болезнь Вильсона, митохондриальные нарушения, непереносимость лизинурического белка) и приобретенных (амилоидоз, множественная миелома, пароксизмальная ночная гемоглобинурия) заболеваний. Доказан также вклад в его развитие лекарственных средств (цисплатин, тенофовир, диданозин, топирамат, вальпроевая кислота, гентамицин) и тяжелых металлов (свинец, кадмий и ртуть) [6]. Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождающееся прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек.

Для диагностики нефронофтиза Фанкони применяют общие и биохимические анализы крови и мочи, УЗИ почек, молекулярно-генетические методы. При проведении УЗИ почек регистрируется повышенная эхогенность и кортикомедулярные кисты. При гистологическом исследовании биоптата регистрируется триада: 1) кортикомедулярные кисты (2–8 мм в диаметре) в области собирающих трубочек, петле Генле и в дистальных канальцах; 2) утолщение базальной мембраны; 3) дегенерация эпителия.

Лечение симптоматическое. Проводится пожизненная коррекция электролитного баланса. При ХПН показан гемодиализ или трансплантация почки [10]. Прогноз заболевания зависит от перспектив проведения трансплантации почки. При невозможности этой операции исход неблагоприятен.

### **Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (пРТА) (II тип)**

Это разновидность тубулопатии, характеризующаяся нарушением реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах. Бывает первичный и вторичный.

Выделяют 3 типа наследования: 1) аутосомно-доминантный, 2) аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии (мутация гена SLC4A4 в хромосоме 4q21, приводящая к нарушению структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 базолатеральной мембраны проксимальных канальцев) и 3) спорадический (транзиторный детский и персистирующий взрослый) (табл. 2) [1].

Патогенез пРТА связан со снижением активности митохондриальной HCO<sub>3</sub>-АТФ-азы в мембранах эпителия проксимальных канальцев и/или карбоангидразы плазмы. Это приводит к снижению реабсорбции бикарбонатов, фосфатов, мочевой кислоты, глюкозы, аминокислот, низкомолекулярных белков [26]. Заболевание чаще ассоциируется с генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев как частью синдрома Фанкони. Изолированный пРТА

встречается редко (частота не изучена). Заболевание диагностируется в возрасте 1-18 месяцев. Основным клиническим симптомом является деминерализация костной ткани (отставание в росте, остеомалиция, рахит) из-за нарушения фосфатного обмена. При аутосомно-рецессивном типе наследования присоединяются глазные аномалии (глаукома, полосатая кератопатия) и отставание в умственном развитии. При транзиторном младенческом типе – снижение аппетита, тошнота, рвота, гипотония [14]. Вторичный пРТА обусловлен наличием наследственных заболеваний (цистиноз, галактоземия, тирозинемия, болезнь Вильсона, синдром Лоу, синдром Шегрена и др.). Также он может быть вызван токсическим воздействием на проксимальные каналцы некоторых лекарственных средств (ингибиторы карбоангидразы).

Диагностическими критериями являются: биохимический анализ крови и мочи, УЗИ почек, генетический скрининг, консультация офтальмолога и невролога.

Лечение: ежедневная непрерывная заместительная терапия бикарбонатом натрия или цитратной смесью [20]. Прогноз при адекватной подщелачивающей терапии благоприятный.

### **Ренальная глюкозурия**

Это наследственное заболевание, характеризующееся снижением реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, стойкой гликозурией на фоне нормальной концентрации ее в крови [40]. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) тип А – аутосомно-доминантный (обусловлен мутацией гена SLC5A2 натрий-глюкозного котранспортера-2, хромосомы 16p11.2) и 2) тип В – аутосомно-рецессивный (мутация гена SLC5A1 натрий-глюкозного котранспортера-1, хромосомы 22q12.3) (табл. 2). Дефект натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) в S1 и S2 сегментах, а также натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1) в S3 сегменте люминальной мембраны эпителиоцитов проксимальных канальцев, приводит к снижению реабсорбции глюкозы с развитием глюкозурии [39]. Частота встречаемости варьируют от 1 до 6% среди наследственных нефропатий. Заболевание может наблюдаться во всех возрастных группах. Постановка окончательного диагноза основывается на данных анамнеза, биохимического анализа мочи и генетического скрининга.

Ренальная глюкозурия типа А характеризуется наличием легкой глюкозурии и имеет благоприятный прогноз. Для коррекции необходима богатая углеводами диета. Тип В включает: глюкозурию, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, нефрокальциноз/нефролитиаз, диарею и обезвоживание. Таким пациентам показана диета, исключая продукты, содержащие глюкозу и галактозу [37]. В целом, ренальная глюкозурия является доброкачественным заболеванием, не требующим специфической терапии.

### **Болезнь Дента**

Это рецессивное Х-сцепленное заболевание с поражением проксимальных канальцев. Проявляется у пациентов мужского пола в детском либо юношеском возрасте. [11] Заболевание обусловлено мутациями гена CLCN5, расположенного на хромосоме Xp11A (1 тип болезни Дента), и гена OCRL1 (2 тип болезни Дента) хромосомы Xq26 (табл. 2). Частота встречаемости неизвестна (описано около 250 семей с болезнью Дента) [23].

Клиническая картина 1 типа болезни Дента включает низкомолекулярную протеинурию, гиперкальциурию, нефрокальциноз, гипофосфатемия, мочекаменную болезнь, рахит и медленно прогрессирующую почечную недостаточность. 2 тип болезни Дента характеризуется дополнительным поражением глаз, отставанием в психическом и физическом развитии [4].

При проведении УЗИ почек регистрируется признаки нефрокальциноза. Также, при постановке диагноза, учитываются данные генетического исследования и биохимического анализа крови и мочи.

Терапия включает мероприятия направленные на коррекцию ацидоза (растворы электролитов, внутрь) и снижение гиперкальциурии (гидрохлортиазид). При правильно подобранном лечении прогноз благоприятный.

### **Тубулопатии петли Генле**

Синдром Барттера. Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле. Характеризуется гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом и гиперальдостеронизмом [1]. Частота встречаемости среди пациентов с наследственными нефропатиями 1 : 1 000 000.

В зависимости от клинических особенностей, синдром Бартера подразделяют на неонатальный (диагностируется до рождения) и классический (проявляется в раннем детском возрасте). Неонатальный относится к тяжелой форме с антенатальным предлежанием плода, многоводием, преждевременными родами и полиурией [18]. Проявления классического типа более легкие. В раннем детском возрасте регистрируются полиурия, полидипсия и мышечная слабость. Выделяют 6 типов заболевания (табл. 2): тип I (неонатальный синдром Бартера). Мутация гена NKCC2 (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1), приводящая к снижению активности натрий/калий хлоридного котранспортера в восходящей части петли Генле, уменьшению реабсорбции натрия, снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению экскреции калия и метаболическому алкалозу; тип II (неонатальный синдром Бартера). Мутация гена ROMK (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), приводящая к нарушению функции АТФ-чувствительного калиевого канала в восходящей части петли Генле; тип III (классический синдром Бартера). Мутация гена CLCNKB (1p36.13), приводящая к изменению структуры почечно-специфичного хлоридного канала в восходящей части петли Генле, снижению реабсорбции хлоридов, гиповолемии, гипокалиемического метаболического алкалоза; тип IV (неонатальный синдром Бартера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью). мутация гена BSND (1p32.3), приводящая к нарушению структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов; тип V (транзиторный, X-сцепленный рецессивный) – мутация гена MAGE-D2. Он характеризуется многоводием, спонтанным разрешением полиурии, снижением концентраций ренина и альдостерона в крови, а также снижением уровня простагландина E2 в моче; тип VI (аутосомно-доминантная гипокальциемия). Мутация гена CASR, приводящая к нарушению реабсорбции кальция и магния. Характеризуется гипокальциемией, гиперкальциурией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом и гиперальдостеронизмом [29]

Основные диагностические критерии заболевания: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ почек, генетический скрининг.

Лечение пожизненное и направлено на устранение дегидратации (изотонический раствор натрия и калия хлорида), применение ингибиторов биосинтеза простагландинов (индометацин) и антагонистов альдостерона (спиронолактон, эплеренон, амилорид). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут быть использованы либо при наличии протеинурии, либо для коррекции гипокалиемии. [32]. Прогноз благоприятный.

### **Дистальные тубулопатии**

Синдром Гительмана. Это аутосомно-рецессивный тип тубулопатии, характеризующийся потерей электролитов. Мутации гена SLC12A3 в хромосоме 16q13 приводят к дисфункции NaCl-котранспортера в дистальных извитых канальцах почек, снижению реабсорбции NaCl с последующим развитием гиповолемии (табл. 2). Это сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием гипокалиемии, гипомагниемии и метаболического алкалоза. Частота встречаемости – 25 : 1 000 000. Обычно заболевание протекать бессимптомно. Иногда в позднем детском или в подростковом возрасте могут появляться слабость, повышенная утомляемость, полиурия и полидипсия, иногда судороги [35]. Симптомы обусловлены гипокалиемией, гипомагниемией, гиперренинемией, гиперальдостеронизмом и гипокальциурией.

Основными диагностическими критериями служат биохимический анализ крови, мочи, УЗИ почек и генетический скрининг. Иногда единственным признаком синдрома Гительмана являются судороги, связанные с гипомагниемией. Описаны случаи, когда заболевание впервые было диагностировано во время беременности и проявлялось изменением электролитного баланса крови беременной [13].

Лечение синдрома Гительмана заключается в соблюдении диеты, богатой магнием и калием [8]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

### **Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (дРТА) (I тип)**

Это генетическое заболевание, связанное с нарушением экскреции ионов водорода в дистальных отделах нефрона. Характеризуется стойкой гиперхлоремией и системным метаболическим ацидозом. Частота встречаемости среди детей с наследственными нефропатиями 1 : 40 000.

В зависимости от локализации мутации в генах, кодирующих три различных транспортных белка в эпителиоцитах дистальных канальцев, выделяют 3 типа первичного дРТА (табл. 2) [33]: 1) Аутосомно-доминантный (мутация гена в локусе SLC4A1 хромосомы 17q21-22). Характеризуется нарушением структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1, вследствие чего снижается

функция  $H^+$ -АТФазы базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек; 2) Аутосомно-рецессивный с тугоухостью (мутация гена в локусе АТР6V1В1 хромосомы 2p13). Отличается нарушением структуры В1 субъединицы  $H^+$ -АТФазы во вставочных клетках популяции А кортикальных собирательных трубочек; 3) Аутосомно-рецессивный без тугоухости (мутация гена в локусе АТР6V0А4 хромосомы 7q33-34). Она сопровождается повреждением альфа-4 субъединицы  $H^+$ -АТФазы вставочных клеток апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек [1, 7].

Считается, что у детей ДРТА всегда является первичным, т.е. наследственным. Заболевание манифестирует в возрасте 6 месяцев – 2 лет. Характерно отставание в физическом развитии и рахитоподобные деформации скелета, рвота, полидипсия, полиурия, нефрокальциноз, гиперкальциурия и уролитиаз. Для диагностики руководствуются результатами генетического скрининга, биохимических исследований крови и мочи, УЗИ почек и рентгенографии.

Целью терапии является восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Лекарственная терапия включает: бикарбонат натрия и/или цитратную смесь, витамин  $D_3$  [31]. Если лечение начато до появления нефрокальциноза – прогноз благоприятный.

### **Нефрогенный несахарный диабет**

Это наследственное заболевание, характеризующееся полиурией и компенсаторной полидипсией. Заболевание развивается из-за снижения реабсорбции воды в собирательных трубочках. На наследственный нефрогенный несахарный диабет приходится 1-2% от всех случаев диабета центрального и ренального генеза. Частота встречаемости составляет 3 : 100 000.

В зависимости от типа наследования выделяют 2 формы: 1) X-сцепленная рецессивная и 2) аутосомно-рецессивная. Первая форма обусловлена мутацией гена AVPR2 в локусе Xq28 хромосомы, кодирующего рецептор к вазопрессину (V2R) в собирательных трубочках (табл. 2). Это приводит к невозможности связывания вазопрессина с собственным рецептором и снижению его антидиуретического эффекта. Различные мутации связаны с разной резистентностью к гормону. X-сцепленный вариант наследования характеризуется выраженной полиурией у лиц мужского пола, а у женщин заболевание протекает бессимптомно. У них полиурия может развиваться только при беременности.

Аутосомно-рецессивная форма заболевания обусловлена мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2, локус 12q13 хромосомы). Характерно снижение количества каналов аквапорина-2, локализованных в собирательных трубочках, что снижает пассивную диффузию воды [1].

Первые симптомы заболевания (полидипсия, полиурия, рвота, снижение аппетита и нарушение физического развития) проявляются в раннем детском возрасте [38]. Типичными признаками обезвоживания являются сухость и снижение тургора кожи, углубленные глазные яблоки, увеличение периорбитальной складчатости и вдавленный передний родничок. После начала терапии большинство из этих симптомов исчезают. Стойкая полиурия может привести к развитию мегацистита почек, трабекулированного мочевого пузыря, гидроуретера и гидронефроза. Повторяющиеся эпизоды рвоты могут явиться причиной умственной отсталости [9].

Диагностическими критериями являются: биохимический анализ крови и общий анализ мочи, проба с экзогенным антидиуретическим гормоном и генетический скрининг. Основной целью терапии является восполнение потерь жидкости. Применяют 5% раствор глюкозы (при выраженной дегидратации), диуретики (гидрохлоротиазид), НПВС (индометацин блокирует в почках синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона) [12]. Также пациентам показана диета с низким содержанием соли и белка.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет в раннем детском возрасте часто приводит к летальному исходу. Чем позже заболевание манифестирует, тем благоприятнее прогноз.

### **Псевдогипоальдостеронизм**

Это генетически обусловленное заболевание, связанное с низкой чувствительностью рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону. Частота встречаемости 1:47 000 [1]. Снижение чувствительности к альдостерону влечет за собой снижение экскреции калия и водорода, а потеря натрия влечет за собой уменьшение объема жидкости в организме, развитие дегидратации и дистрофию [21]. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм I типа, 2) аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм I типа и



3) аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Гордона) (табл. 2). Последний встречается крайне редко.

Аутосомно-доминантная ренальная форма заболевания обусловлена мутацией гена MLR (4q31.1 хромосомы) минералокортикоидных рецепторов в собирательных трубочках. Ауто-рецессивная полиорганная форма связана с мутациями в генах, кодирующих б, в, г субъединицы натриевых каналов собирательных трубочек (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, 12p13, 6p13).

Заболевание начинает проявляться в неонатальном периоде полидипсией и полиурией, задержкой физического развития, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом и гиперальдостеронизмом (из-за потери отрицательной обратной связи). У пациентов с ауто-доминантным типом наследования заболевание протекает в легкой форме, за которой со временем следует спонтанная ремиссия. При ауто-рецессивной форме (частота встречаемости 10% среди всех форм псевдогипоальдостеронизма) добавляются симптомы со стороны органов-мишеней (потница, сыпь, муковисцидоз) [22].

Псевдогипоальдостеронизм типа II (синдром Гордона или семейная гиперкалиемическая гипертензия) имеет ауто-доминантный тип наследования. Мутации в генах WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3, кодирующих киназы, приводят к повышению реабсорбции хлора и натрия в петле Генле и снижению экскреции калия и водорода в собирательных трубочках. Заболевание характеризуется стойкой гипертензией, гиперкалиемией, гиперхлоремией, умеренным метаболическим ацидозом, снижением в крови уровня ренина [34].

Диагностика основывается на данных анамнеза, биохимического анализа крови и мочи, генетического скрининга.

Пациентам с I типом псевдогипоальдостеронизма рекомендуют придерживаться диеты, богатой солью, при необходимости использовать бикарбонат натрия (для коррекции метаболического ацидоза). Терапия II типа включает диету с ограничением соли и диуретики (гидрохлортиазид). Прогноз более благоприятен для I типа (ауто-доминантного). При ауто-рецессивном II типе возможен летальный исход.

### **Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм)**

Это тубулопатия с ауто-доминантным типом наследования. Мутации в SCNN1B и SCNN1G генах (локус 16p12.2) приводят к нарушению структуры в и г субъединиц амилорид-чувствительных натриевых каналов в эпителиоцитах собирательных трубочек корковых нефронов (табл. 2). Это вызывает увеличение реабсорбции натрия и экскреции калия, увеличению объема крови, снижению синтеза ренина и альдостерона. Частота встречаемости – 1,5% среди детей с артериальной гипертензией [36].

Заболевание манифестирует в раннем детском возрасте. Его проявления: артериальная гипертензия, полиурия, отставание в физическом развитии. В крови регистрируется снижение активности ренина и альдостерона, гипокалиемия и метаболический алкалоз [19].

При постановке диагноза руководствуются данными анамнеза, биохимического анализа крови и мочи, генетическими исследованиями.

Терапия включает диету с низким содержанием соли, калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен) [27]. Прогноз благоприятный при своевременной диагностике и адекватной терапии.

### **Заключение**

В настоящее время выявлены мутации генов, обуславливающие повреждение разных участков нефрона и, как следствие, приводящие к развитию нефропатий. В большинстве случаев они протекают тяжело, плохо поддаются лекарственной терапии и, в финальной стадии, приводят к хронической почечной недостаточности. Последняя требует проведения гемодиализа или трансплантации почки. Основной идеей данного обзора литературы явилось акцентирование внимания нефрологов на том, что в значительной степени недооценивается вклад наследственных нефропатий в развитие хронической почечной недостаточности. Обращается внимание на тщательный сбор анамнеза с целью выявления наследственных заболеваний почек у ближайших родственников. Очевидно, что большие достижения генетики по выявлению дефектных генов, в недостаточной степени учитываются при лечении профильных пациентов. Это приводит к увеличению частоты развития хронической почечной недостаточности с крайне неблагоприятным исходом.

**Литература (references)**

1. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: Литтерра, 2015. – 31 с. [Baranov A.A. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s tubulopatiyami*. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with tubulopathies // Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, Soyuz pediatrov Rossii. – М.: Litterra, 2015. – 31 p. (in Russian)]
2. Козыро И.А., Сукало А.В., Белькевич А.Г. Тубулопатии у детей : учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2019. – 26 с. [Kozyro I.A., Sukalo A.V., Bel'kevich A.G. *Tubulopatii u detej : uchebno-metodicheskoe posobie*. Tubulopathy in children: a teaching aid. – Minsk: BGMU, 2019. – 26 p. (in Russian)]
3. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с. [Papaian A.V., Savenkova N.D. *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Clinical pediatric nephrology. – SPb.: Levsha, 2008. – 600 p. (in Russian)]
4. Сукало А.В. Болезнь Дента: случай из практики. – Минск: БГМУ, 2016. – 14 с. [Sukalo A.V. *Bolezn' Denta: sluchaj iz praktiki*. Dent's disease: a case report. – Minsk: BGMU, 2016. – 14 p. (in Russian)]
5. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 684 с. [Erman M.V. *Nefrologiya detskogo vozrasta*. Pediatric nephrology. – SPb.: SpecLit, 2010. – 684 p. (in Russian)]
6. Bahr N.C., Yarlagadda S.G. Fanconi syndrome and tenofovir alafenamide: a case report // *Annals of Internal Medicine*. – 2019. – N2. – P. 9.
7. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – V.27, N10. – P. 3691-3704.
8. Beltagi A.E., Norbash A., Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome // *Neuroradiology Journal*. – 2015. – V.28, N5. – P. 523-528.
9. Bichet D.G. Hereditary polyuric disorders: New concepts and differential diagnosis // *Seminars in Nephrology*. – 2006. – V.26, N3. – P. 224-233.
10. Braun D.A., Hildebrandt F. Ciliopathies // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2017. – N9. – P. 110-111.
11. Claverie-Martin F., Ramos-Trujillo E., Garcia-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis // *Pediatric Nephrology*. – 2011. – V.26, N5. – P. 693-704.
12. Dayal D., Attri S.V., Bhalla A.K. et al. Response to low dose indomethacin in two children with nephrogenic diabetes insipidus // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – V.20, N4. – P. 178-181.
13. De Haan J., Geers T., Berghout A. Gitelman syndrome in pregnancy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2008. – V.103, N1. – P. 69-71.
14. Finer G., Landau D. Clinical approach to proximal renal tubular acidosis in children // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2018. – V25, N4. – P. 351-357.
15. Gosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome // *Matrix Biolage*. – 2017. – N57/58. – P. 57-58.
16. Habbig S., Mihatsch M.J, Heinen S. et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect // *Kidney International*. – 2009. – N75. – P. 1230-1234.
17. Haldar C.I., Jeloka T. Alport's Syndrome: A Rare Clinical Presentation // *Indian Journal of Nephrology*. – 2020. – N2. – P. 129-131.
18. Han Y., Zhao X., Wang S. et al. Eleven novel SLC12A1 variants and an exonic mutation cause exon skipping in Bartter syndrome type I // *Endocrinology*. – 2020. – V64, N3. – P. 708-718.
19. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases // *Gene*. – 2016. – N2. – P. 95-132.
20. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – V.27, N12. – P. 4273-4287.
21. Harris A.N., Grimm P.R., Lee H.W. et al. Mechanism of hyperkalemia-induced metabolic acidosis // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – V.29, N5. – P. 1411-1425.
22. Hatta Y., Nakamura A., Hara S. et al. Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type I // *Endocrine Journal*. – 2013. – V.60, N3. – P. 299-304.
23. Hoopes R.R.Jr., Raja K.M., Koich A. et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease // *Kidney International*. – 2004. – V.65, N5. – P. 1615-1620.
24. Junk A.K., Stefani F.H., Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus: Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule // *Arch Ophthalmology*. – 2000. – N118. – P. 895-897.
25. Kashtan C.E. Familial hematuria // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – N24. – P. 1951-1958.
26. Klootwijk E.D., Reichold M., Unwin R.J. et al. Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2015. – V30, N9. – P. 1456-1460.

27. Kozina A.A., Trofimova T.A., Okuneva E.G. et al. Liddle syndrome due to a novel mutation in the  $\gamma$  subunit of the epithelial sodium channel (ENaC) in family from Russia: a case report // *BMC Nephrology*. – 2019. – N26. – P. 389.
28. Kramer A., Boenink R., Stel V.S. et al. The ERA-EDTA registry annual report 2018: a summary // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – N14. – P. 107-123.
29. Lee B.H., Cho H.Y., Lee H.K. et al. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – V24, N7. – P. 1516-1521.
30. Lu D., Rauhauser A., Li B. et al. Loss of Glis2/NPHP7 causes kidney epithelial cell senescence and suppresses cyst growth in the Kif3a mouse model of cystic kidney disease // *Kidney International*. – 2016. – V.6, N89. – P. 1307-1323.
31. Mohebbi N., Wagner C.A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis // *Journal of Nephrology*. – 2018. – V.31, N4. – P. 511-522.
32. Nagao R., Suzuki S., Kawashima H. et al. Acute kidney injury in type 3 Bartter syndrome: angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause // *Pediatrics International*. – 2016. – V.58, N12. – P. 1373-1374.
33. Palazzo V., Provenzano A., Becherucci F. et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis // *Kidney International*. – 2017. – V.91, N5. – P. 1243-1255.
34. Sakoh T., Sekine A., Mori T. et al. A familial case of pseudohypoaldosteronism type II (PHA2) with a novel mutation (D564N) in the acidic motif in WNK4 // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – V.7, N6. – P. 705.
35. Tuhta G.A., Tuhta A., Erdogan M. Gitelman syndrome with mental retardation: a case report // *Journal of nephrology*. – 2010. – V.23, N5. – P. 617-625.
36. Wang L., Yang K., Jiang X. et al. Prevalence of Liddle Syndrome Among Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2015. – V.17, N11. – P. 902-907.
37. Wang S., Zhao X., Zhang R. et al. Identification of ten novel SLC5A2 mutations and determination of the renal threshold for glucose excretion in Chinese patients with familial renal glucosuria // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – V490. – P. 102-106.
38. Wesche D., Deen P.M., Knoers N.V. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: The current state of affairs // *Journal of Pediatric Nephrology*. – 2012. – V.27, N12. – P. 2183-2204.
39. Yu L., Hou P., Lv J.C. et al. A novel sodium-glucose co-transporter 2 gene (SGLT2) mutation contributes to the abnormal expression of SGLT2 in renal tissues in familial renal glucosuria // *International Urology and Nephrology*. – 2014. – V.46, N11. – P. 2237-2245.
40. Zhao X., Cui L., Lang Y. et al. A recurrent deletion in the SLC5A2 gene including the intron 7 branch site responsible for familial renal glucosuria // *Scientific Reports*. – 2016. – V.26, N6. – P. 33920.

### Информация об авторах

*Басалай Ольга Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: olhabasalay@gmail.com

*Бушма Михаил Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: pharma@grsmu.by

*Борисенок Ольга Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: pharma@grsmu.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.03.2023

Принята к печати 15.06.2023