

an elderly nephrologic and hypertensive population. *American Journal of Nephrology* 1998; 18: 221–227.

6. Conlon PJ, O'Riordan Ed, Kalra PA. New insight into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 35: 573–587.

7. Eytler WR, Clark MD, Garman et al. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962; 78: 879–892.

8. Gephhardt GN, Tubbs R, Novick AC et al. Renal artery stenosis, nephritic range proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis. *Cleveland Clin Q* 1984; 51: 371–376.

9. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *Journal of Experimental Medicine* 1934; 59: 347–348.

10. Greenberg A, Bastacky SJ, Iqbal A et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated by with nephritic syndrome in cholesterol ather-embolism: clinico-pathological correlation. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 29: 334–344.

11. Harding MB et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *Journal of the American Society of Nephrology* 1992; 2: 1608–1616.

12. Jacobson HR. Ischaemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney International* 1988; 34: 729–743.

13. Jobansson M, Jensen G, Aurell M et al. Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension. *Kidney International* 2000; 58: 774–782.

14. Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischaemic renal diseases: New insights into old entities. *Kidney International* 1998; 54: 2–13.

15. Missouiris CG, Buckenham T, Capucio FP, MacGregor GA.

Renal artery stenosis: A common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *American Journal of Medicine* 1994; 96: 10–14.

16. Olbricht CJ, Arlart IP. Magnetic resonance angiography – the procedure of choice to diagnose renal artery stenosis? *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; 13: 1620–1622.

17. Radermacher J, Brunkhorst R. Diagnosis and treatment of renovascular stenosis – a cost-benefit analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; 13: 2761–2767.

18. Ramirez G, O'Neill WH, Lambert R, Bloomer A. Cholesterol embolization. A complication of angiography. *Archive of Internal Medicine* 1978; 138: 1430–1432.

19. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of renal artery: an unselected necropsy study. *British Medical Journal* 1964; ii: 1415–1421.

20. Scoble JE, Sveny P, Stansby G, Hamilton G. Patients with atherosclerotic renovascular disease presenting to a renal unit: An audit of outcome. *Postgrad Med J* 1993; 69: 461–465.

21. Scolari F, Tardanico R, Zani R et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *American Journal of Kidney Disease* 2000; 36: 1089–1109.

22. Tbadhani R, Pascual M, Nিকেleit V et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular hypertension. *Lancet* 1996; 347: 231–233.

23. Van de Ven P, Beutler J, Kaatee R et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Intern* 1998; 53: 986–993.

Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей

М.С. Игнатова, О.В. Шадохина

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Clinical-genetic aspects of diagnosis of nephropathies in children

M.S. Ignatova, O.V. Shatokhina

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование; болезни почек: врожденные, наследственные, мультифакториальные заболевания; пресимптоматическая диагностика; синдром Альпорта; гормонорезистентный нефротический синдром; WT1-ген; синдром Денис-Драша; синдром Фрайзера; дизметаболическая нефропатия.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты нефропатий в детской популяции. По эпидемиологическим данным, в России в 70–80-е гг. частота нефропатий составляла 29 больных на 1000 в детской популяции [3]. В 90-е гг. в экологически «чистых» регионах частота нефропатий возросла до 60:1000 детей и в экологически загрязненных регионах до 187:1000 детей [2].

Увеличение частоты болезней почек у детей в последнее время связано, с одной стороны, с истинным увеличением заболеваемости, что может зависеть от

экологических и экономических факторов, с другой стороны, с применением современных методов раннего выявления нефропатий: селективного скрининга, антенатальной диагностики, диспансеризации с использованием УЗИ, анализа родословных и других методов обследования.

Своевременное выявление заболеваний почек у детей во многом зависит от правильного и последовательного применения тех или иных методов обследования ребенка. Под *селективным скринингом* в нефрологии понимают выявление патологии органов мочевой си-

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: 488-51-13. Игнатова Майя Сергеевна

стемы (ОМС) в семье, наличие у ребенка пяти и более стигм дизэмбриогенеза (внешних аномалий развития), рецидивирующего абдоминального синдрома и артериальной гипотензии или гипертензии [3]. Селективный скрининг помогает выделить из общего числа детей тех, которым необходимо пристальное внимание педиатра. При выявлении у ребенка двух и более перечисленных признаков вправе ожидать наличия патологии почек у обследуемого или возможность развития патологии ОМС на протяжении жизни [7].

Применение эпидемиологических методов исследования с акцентом на характер микрофлоры позволяет выявить прежде всего инфекцию мочевой системы (18 из 29:1000 детей) [1]. Ультразвуковое и рентгеноконтрастное исследования выявляют наличие порока развития ОМС. Молекулярно-генетическое исследование подтверждает предположение о наследственной природе нефропатии [15].

При анализе родословной необходимо обращать внимание на наличие в семье не только заболеваний ОМС, но артериальной гипертензии и метаболических нарушений у родственников, а также опухолей, тугухости и патологии органов зрения. Особое внимание следует уделять акушерско-гинекологическому анамнезу матери: неоднократным самопроизвольным абортam, неразвивающейся беременности, наличию токсикоза и нефропатии беременных, осложненных родов, гибели детей от множественных пороков развития.

Использование ультразвуковых методов исследования в антенатальном периоде позволяет диагностировать аномалии и пороки развития ОМС еще у плода, хотя развитие этого порока могло произойти еще на эмбриональной стадии развития [23].

Возможности, предоставляемые клиницистам современной генетической наукой, очень велики. Расшифровка генома человека позволила обосновать происхождение ряда заболеваний, длительно рассматривавшихся как идиопатические. Поэтому важность внедрения в нефрологию достижений клинической генетики обусловлена:

- постоянным увеличением новых форм патологии органов мочевой системы;
- появлением наследственных болезней почек *de novo*;
- большей частотой развития хронической почечной недостаточности при наследственной патологии ОМС, чем при приобретенных нефропатиях.

Роль генетики в развитии нефрологии состоит не только в возможности определения генетического характера болезни, но и в изменении представлений о так называемых приобретенных заболеваниях, появлении новых концепций о сущности болезни, дополнении факторов о риске и предрасположенности к заболеваниям, формировании гипотезы о совокупности экзогенных и эндогенных факторов, которые реализуются в болезнь.

Каждый раздел человеческих знаний подразумевает под собой исполь-

зование терминов, соответствующих этой области знаний.

Так, *семейная нефропатия* – термин, употребляемый в случаях наличия заболевания почек у нескольких членов семьи. Эта патология может быть наследственной, но может зависеть от однотипных неблагоприятных внешних воздействий: неправильного питания, места проживания в экологически загрязненном регионе, одномоментном или последовательном заражении вирусами или бактериями сразу нескольких членов семьи. В подобной ситуации можно лишь утверждать, что в данной семье почки являются органом-мишенью.

Под *врожденными болезнями* ОМС подразумевают стойкие морфологические изменения органа (органов), выходящие за пределы возможных вариаций строения, возникающие внутриутробно. Эти заболевания могут быть генетически обусловлены или связаны с тератогенными влияниями на плод, включая внутриутробное инфицирование.

Наследственными болезнями почек являются заболевания, связанные с мутацией одного или нескольких генов и передающиеся в семье из поколения в поколение.

Мультифакториальные заболевания возникают при различных неблагоприятных воздействиях, но при наличии генетической предрасположенности.

Механизм передачи генетического материала и ее реализация схематично происходят следующим образом: с неповрежденного гена считывается информация при помощи матричной РНК, в результате построения нормальной молекулы белка развивается здоровый организм (рис. 1) [11]. При наличии дефекта в гене матричная РНК обуславливает построение патологического белка, что приводит к формированию болезни. Дефект гена в этой ситуации должен рассматриваться как этиология болезни.

В зависимости от характера поражения генома различают моногенно наследуемые и полигенно наследуемые заболевания. Под *моногенно наследуемы-*



Рис. 1. Механизм передачи генетической информации (по Hildebrandt F. et al., 2001)

Таблица 1

Моногенно наследуемые нефропатии, гены которых идентифицированы

Заболевание	Тип передачи	Мутантный ген	Локализация гена	Продукт гена
Гломерулярные				
Врожденный НС финского типа	Аутосомно-рецессивный	HPHS1	19q13.1	Нефрин
ФСГС с ГРНС	Аутосомно-рецессивный	HPHS2	1q25-q31	Подоптин
Синдром Денис-Драша	Спонтанные мутации	WT1 8-й или 9-й экзон	11p13	Фактор транскрипции семейства цинкового пальца
Синдром Фрайзера	Спонтанные мутации	WT1 9-й интрон	chrom 11	Фактор транскрипции семейства цинкового пальца
Синдром Nail Patella	Аутосомно-рецессивный	LMX1B	9q34	Транскрипционный фактор LIM-homeodomain
Периодическая болезнь	Аутосомно-рецессивный	MEFV	chrom 16	Пирин
Синдром Альпорта	X-сцепленный	COL4A5	Xq21-22	Целиколлагена 4-го типа
	Аутосомно-рецессивный	COL4A3	chrom 2	
	Аутосомно-доминантный	COL4A4	chrom 2	
Тубулярные				
Синдром Баттер 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	NKCC	15q15-21	Чувствительный к фуросемиду Na/K/2Cl транспортный белок
Синдром Баттер 2-го типа	Аутосомно-рецессивный	ROMK	11q21-25	АТФ-зависимый белок K-канала
Синдром Баттер 3-го типа	Аутосомно-рецессивный	CLCNKB	1p36	Белок базолатерального Cl-канала
Синдром Gitelman	Аутосомно-рецессивный	NCCT	16q13	Чувствительный к тиазидам Na/Cl транспортный белок
Почечный несахарный диабет	X-сцепленный	AVPR2	chrom X	Рецептор вазопрессина V2
	Аутосомно-рецессивный	AQPR2	12q12-13	Альпорин 2
Первичная гипероксалурия 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	AGXT	2q37.3	Глюкозилат аминотрансфераза
Цистиноз	Аутосомно-рецессивный	CTNS	chrom 17	Транспортный белок цистин, локализованный на лизосомальной мембране
Кистозные				
АДПБП 1-го типа	Аутосомно-доминантный	PKD1	16p33.3	Полицистин 1
АДПБП 2-го типа	Аутосомно-доминантный	PKD2	4q21-23	Полицистин 2
Нефронофия 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	NPHP1	2q12q13	Нефроцистин
Опухоль почек				
Опухоль Вильмса	Спонтанные мутации	WT1	chrom 11	Регулятор транскрипции и супрессор опухоли Вильмса
Туберозно-склерозный комплекс 1-го типа	Аутосомно-доминантный	TSC1	9p34	Гармартин
Туберозно-склерозный комплекс 2-го типа	Аутосомно-доминантный	TSC2	16p13	Туберин

ми болезнями подразумевают такие, развитие которых определяет мутация в одном гене, при *полигенно наследуемых* причиной являются патологические изменения в нескольких генах.

Моногенно наследуемые нефропатии привлекают особое внимание исследователей из-за роста их числа в популяции. Учащения возникновения *de novo* возможны в связи с неблагоприятной экологической обстановкой. Нужно отметить, что у большинства больных развитие хронической почечной недостаточности в детском возрасте связано с моногенно наследуемыми нефро- и уропатиями. В настоящее время идентифицирован ряд моногенно наследуемых нефропатий, причем выделены не только мутантные гены, но и их продукты при таких заболеваниях, как врожденный нефротический синдром (НС) финского типа, синдром Альпорта, периодическая болезнь, АДПБП 1-го и 2-го типов, опухоль Вильмса и другие (табл. 1).

Наиболее часто встречаемыми моногенно наследуемыми болезнями, по данным МНИИПиДХ, являются

Таблица 2

Нефропатии с позиций генных влияний: моногенно наследуемые (по данным МНИИПиДХ, n = 2650)

Болезни	Клинические формы	n (%)
Аутосомно-доминантные (АД)	АД аномалии почек	2,28
	АДПБП, ПТА, ГД и др.	0,32
		0,72
Аутосомно-рецессивные (АР)	нефронофия Фанкони,	0,40
	болезнь де Тони-Дэбре-Фанкони,	0,16
	АРПБП и др.	0,52
Сцепленные с X-хромосомой	наследственный нефрит (COL4A5),	8,14
	несахарный диабет и др.	0,12
Итого		13,0

Примечание. ПБП – поликистозная болезнь почек; ПТА – почечно-тубулярный ацидоз; ГД – гипопластическая дисплазия.

наследственный нефрит, анатомические аномалии ОМС и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (табл. 2).

Необходимо иметь в виду, что фенотипически врожденные и наследственные заболевания сходны:

Таблица 3
Характер течения наследственных и приобретенных нефропатий (%) (по данным МНИИПиДХ)

Новологическая форма (n)	Выявление случайное	Течение торпидное	Развитие ХПН
Наследственный нефрит (170)	78	75	6,5
Гломерулонефрит (561)	9,6	22,8	3,7
Дисплазия почек (80)	74,4	74	41
Тубулоинтерстициальный нефрит (97)	36	27	3

– дети имеют не менее 5 стигм дизэмбриогенеза (малых аномалий развития);

– эти заболевания чаще выявляются случайно, протекают торпидно;

– прогрессируют со снижением, прежде всего, тубулярных функций.

Данные, представленные в табл. 3, иллюстрируют особенности проявления и течения наследственных (наследственный нефрит) и врожденных заболеваний (дисплазия почек) по сравнению с теми, которые расцениваются как приобретенные (гломерулонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит).

Наследственный нефрит встречается чаще, чем диагностируется [8]. В современном понимании *наследственный нефрит* – это неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, клиническим проявлением которой является гематурия и/или протеинурия нередко в сочетании с патологией зрения и слуха, а также с развитием почечной недостаточности в молодом возрасте чаще у мужчин, чем у женщин [5, 14]. Наследственный нефрит, часто обозначаемый как синдром Альпорта, развивается в связи с мутацией генов, ответственных за структуру коллагена IV типа, который является основной коллагеновой частью базальной мембраны. Уже в 80-е годы была показана роль коллагена IV типа в развитии наследственного нефрита [21]. С момента генетических исследований L. Menlove и соавторов [18], которые сообщили об идентификации гена на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q, ответственного за развитие синдрома Альпорта, начались интенсивные молекулярно-генетические исследования синдрома Альпорта. В дальнейшем выяснилось, что заболевание генетически гетерогенно. Это проявляется, прежде всего, в том, что мутация может произойти в нескольких генах. Так при мутации в гене COL4A5, локализованном в X-хромосоме, развивается классический синдром Альпорта с нарушением зрения и тугоухостью. Этой формой заболевания страдают около 80% всех больных наследственным нефритом [17]. Аутосомно-рецессивную форму болезни, связанную с мутациями генов COL4A3 или COL4A4, расположенных на длинном плече 2-й хромосомы, имеет большая часть оставшихся больных. Аутосомно-доминантный вариант патологии, связанный с мутацией генов, ответственных за COL4A3 и COL4A4, расположенных на той же хромосоме, встречается редко [13]. При мутациях гена COL4A1 в 13-й хромосоме происходит внутриутробная гибель плода.

Под нашим наблюдением находится семья С., где у пробанда и двоюродного сибса имела место гематурия (рис. 2). В семье

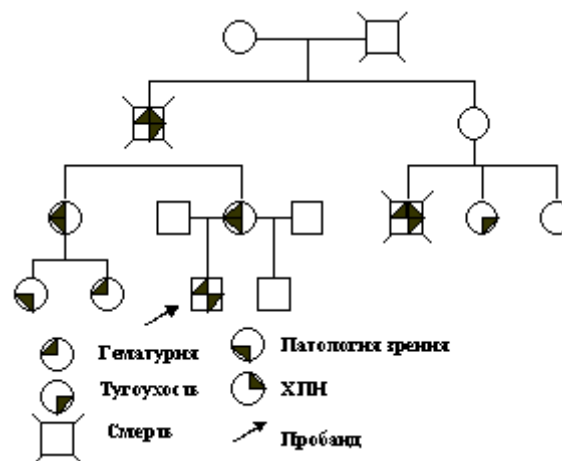


Рис. 2. Фрагмент родословной семьи С. с синдромом Альпорта

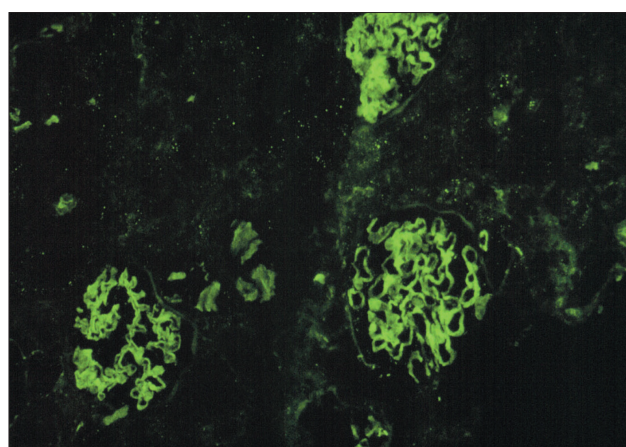


Рис. 3. Фрагмент стенки гломерулярного капилляра пробанда семьи С. Диагноз: синдром Альпорта. Базальная мембрана расширена, вещество ее просветлено, плотная пластинка выражена слабо. Электроннограмма. $\times 16\ 000$

ранние случаи смерти от ХПН у представителей мужского пола и гематурия у обеих дочерей деда пробанда. При поступлении в клинику у мальчика в 7-летнем возрасте определялась тугоухость, а в 9 лет – артериальная гипертензия, в дальнейшем у него появились признаки снижения функции почек. Мальчику и его двоюродному сибсу проведена нефробиопсия и при электронно-микроскопическом исследовании выявлено типичное изменение базальной мембраны с потерей ее нормальной структуры, исчезновением *lamina densa*, с ее утолщением, расщеплением и дистрофией (рис. 3). По данным молекулярно-генетического исследования, проведенного обоим мамам и детям, у всех выявлены однотипные нарушения в виде делеции гена COL4A5 (рис. 4).

Молекулярно-генетическое исследование может не только подтвердить наличие наследственного заболевания, но и ответить на вопрос о наличии заболевания у других, еще не обследованных членов семьи. Это необходимо в семьях, где имеются случаи наследственного нефрита при невозможности раннего клинико-морфологического обследования предполагаемого носителя заболевания. Пресимптоматическая диагностика на основании идентификации X-хромосомы была проведена у матери и ее детей и позволила исключить поражение почек у одного из трех братьев (рис. 5) [8].

К проблеме генетически детерминированного НС в

настоящее время привлечено большое внимание. В какой-то степени это связано с учащением случаев гормонорезистентности у детей, наблюдаемых в специали-

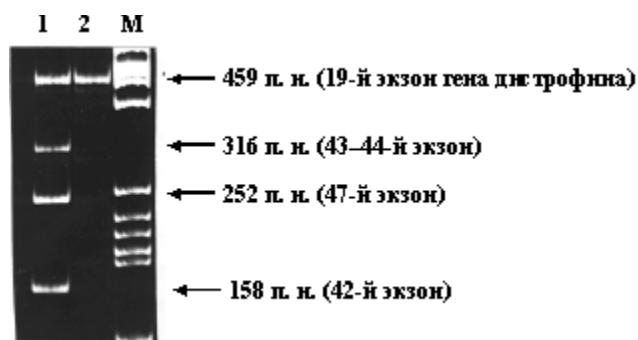


Рис. 4. Мультиплексная амплификация в гене COL4A5 пробанда семьи С.: 1-я полоска – здоровый донор; 2-я полоска – пробанд с делецией; М – маркер молекулярного веса

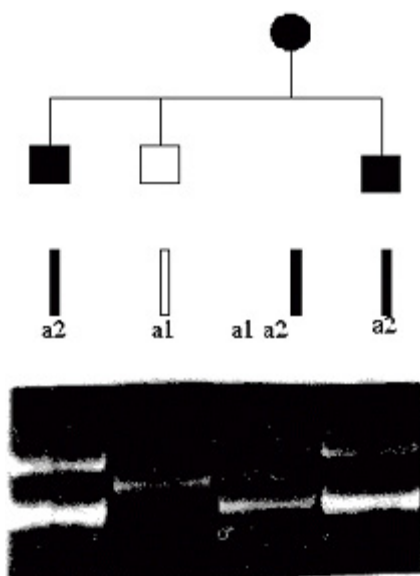


Рис. 5. Пресимптоматическая диагностика передачи X-хромосомы в семье В. Мать, старший и младший сыновья имеют идентичную X-хромосому; средний сын здоров. Диагноз у пораженных: синдром Альпорта

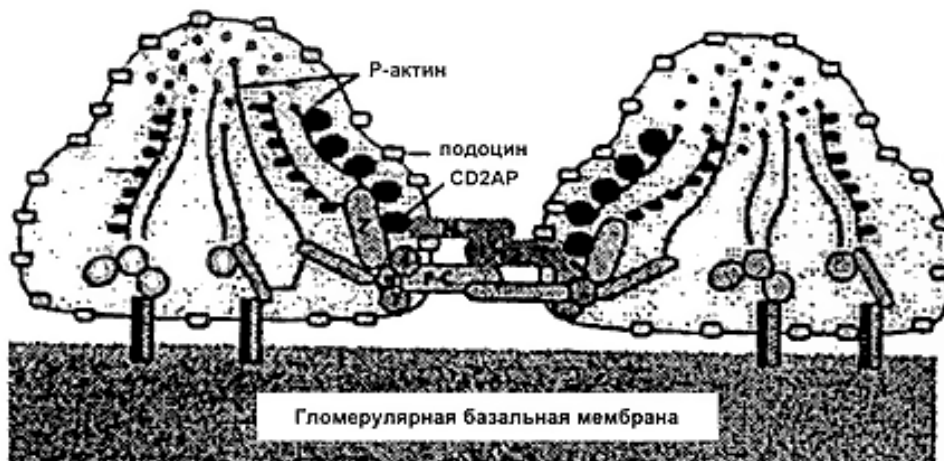


Рис. 6. Структурная схема подоцитов (Solmo S., Mundel P., 2001)

рованном нефрологическом стационаре [4]. Причиной этих заболеваний могут являться мутации тех или иных генов (табл. 1), в результате чего нарушается структура белка, расположенного на подоцитах, и развивается гормонорезистентный НС (рис. 6). В настоящее время выделен ген HPHS2, ответственный за функцию белка подоцина. Подоцин входит в состав ножек подоцитов и выстилает щелевую мембрану [10]. Этот ген расположен на 1q25-q31, его мутация ведет к развитию семейного аутосомно-рецессивного стероидрезистентного НС.

Типичный пример моногенно наследуемого заболевания, которому уделяется пристальное внимание и ген которого картирован, – врожденный НС финского типа [12]. В случае мутации гена, находящегося на 19q13.1, нарушается структура трансмембранного белка нефрина. Заболевание проявляется полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС, нередко с гематурией в первые дни и недели после рождения. Витальный прогноз у новорожденных с врожденным нефротическим синдромом финского типа без проведения трансплантации почки на первом году жизни крайне неблагоприятный.

Изучение гена, ответственного за опухоль Вильмса (WT1), определяющего развитие почек и гонад в эмбриогенезе человека и кодирующего белок-регулятор транскрипции и супрессии опухоли, привело к расшифровке синдромов Денис-Драш (СДД) и Фрайзер (СФ) [22, 9]. Синдромы Денис-Драш и Фрайзер детерминированы разными мутациями одного и того же гена опухоли Вильмса – WT1, расположенного на 11-й хромосоме, но в различных его участках. Накопленный мировой опыт диагностики данных синдромов позволяет говорить об очень сходных клинических вариантах течения таких заболеваний, как СДД и СФ. Морфологические варианты поражения почек при СДД и СФ могут быть представлены и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, и диффузным мезангиальным склерозом [16]. Развитие опухоли Вильмса возможно при обоих состояниях. В большинстве случаев дифференцировать эти два заболевания возможно лишь при молекулярно-генетическом исследовании: мутация при синдроме СДД в 8-м или 9-м экзоне WT1, а при СФ – в 9-м интроне. Прогноз больных с СДД и СФ благоприятен в случае правильного подбора трансплантата, так как возобновления в нем патологического процесса обычно не наблюдается [20].

Аня А., 15 лет, от 11-й беременности, 4-х срочных физиологических родов (рис. 7). Все беременности протекали с токсикозом и нефропатией. Первая беременность закончилась родами здоровой доношенной девочки. Две беременности – родами доношенных мальчиков со спинно-мозговыми грыжами, комбинированными пороками сердца, умерших в грудном возрасте. Семь беременностей закончились спонтанными абортными в первом триместре. Вес и рост при рождении нормаль-

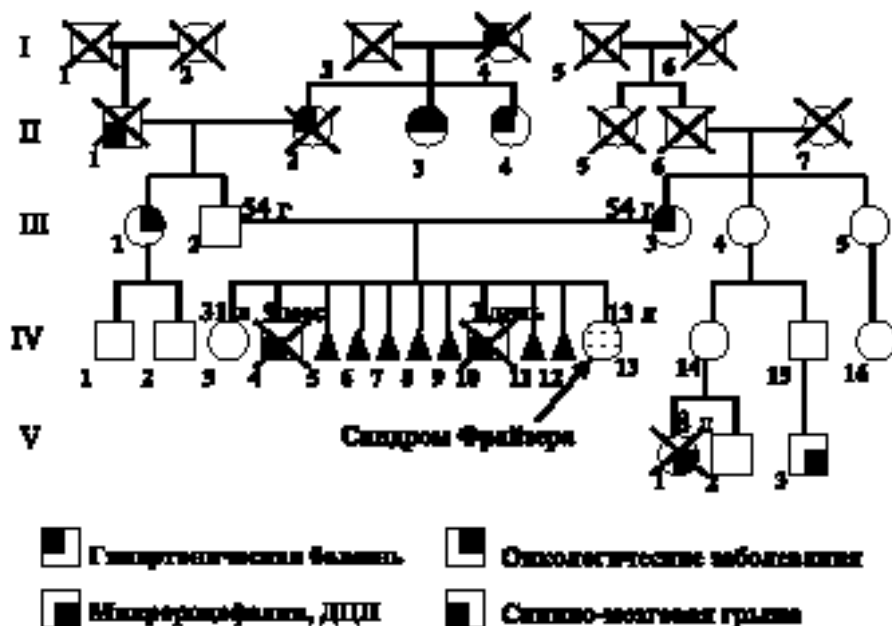


Рис. 7. Фрагмент родословной семьи Ани А.

Диагноз – синдром Фрайзера: гормонорезистентный нефротический синдром, мужской псевдогермафродитизм при женском фенотипе

ные. Пол определен как женский. Манифестация безотечного НС произошла в 2 года (задержка мочи до 12 часов, азотемия, протеинурия). НС сохраняется на протяжении всей жизни, протеинурия достигала 13 г/сут и сопровождалась нерезко выраженной гипопротеинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией. Многократно проводимая глюкокортикоидная терапия в адекватных суточных и курсовых дозах, а также цитостатическая терапия циклофосфаном эффекта не дали. С 10 лет стойкая артериальная гипертензия.

Молекулярно-цитогенетическая диагностика выявила кариотип 46,XY со сбалансированной транслокацией хромосом 13-й и 16-й, аналогичная транслокация при кариотипе 46,XX выявлена у матери и сестры пробанда. Морфобиоптическое исследование выявило фокально-сегментарный гломерулосклероз с тотальным гиалинозом единичных гломерул, атрофией канальцевого эпителия. Учитывая это, был поставлен диагноз синдром Фрайзера: гормонорезистентный нефротический синдром, мужской псевдогермафродитизм при женском фенотипе и кариотипе 46,XY. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием гена WT1, где выявлена мутация в 9-м интроне.

Пациентке отменена стероидная терапия, без эффекта проводимая по месту жительства. С гипотензивной, антипротеинурической и противосклеротической целью назначен каптоен. Проведено удаление гонад и маточных труб. При гистологическом исследовании выявлены маточные трубы, и рудиментарная гонада по строению близка к придатку яичка. К 16-летнему возрасту у девочки развилась терминальная почечная недостаточность. Успешно проведена трансплантация почки от отца.

Большинство хронически протекающих заболеваний, по-видимому, является мультифакториальной патологией; расшифровка генетических аспектов предрасположенности и прогрессирования становится объектом пристального внимания. К таким заболеваниям относятся дизметаболическая нефропатия с

оксалатно-кальциевой кристаллурией, люпус-нефрит, НС с атопией и другие. Термин «дизметаболическая нефропатия» используется для характеристики большой группы заболеваний органов мочевой системы, объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. В более узком смысле слова термин «дизметаболическая нефропатия» применяется для обозначения полигенно наследуемой (мультифакториальной) нефропатии, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты, и проявляющейся в условиях нестабильности клеточных мембран [6].

Под наблюдением находился Данила, 3 года, поступивший в отделение нефрологии для проведения нефробиопсии в связи с подозрением на IgA-нефропатию, при которой происходит отложение IgA в клубочках почек. У мальчика обращено внимание на наличие гематурии и оксалурии, а в семье имеются в 2 поколениях больные с почечными заболеваниями и оксалатно-кальциевой кристаллурией (рис. 8). Выявлены однотипные биохимические нарушения, свидетельствующие о нестабильности цитомембран почек в семье не только у мальчика, но и у его родителей, что может расцениваться как наследственная предрасположенность (рис. 9). Нефробиопсия у ребенка подтвердила диагноз дизметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Гломерулы не повреждены, свечения IgA не обнаружено.

Одной из наиболее распространенных форм семейных первичных гломерулопатий является IgA-нефропатия (болезнь Берже) [24]. В настоящее время ясно, что это заболевание относится к мультифакториальной патологии. Мутации в гене I-альфа 1 (переключатель продукции IgG в антенатальном периоде) и C3FF-аллели комплемента являются генетическими факторами

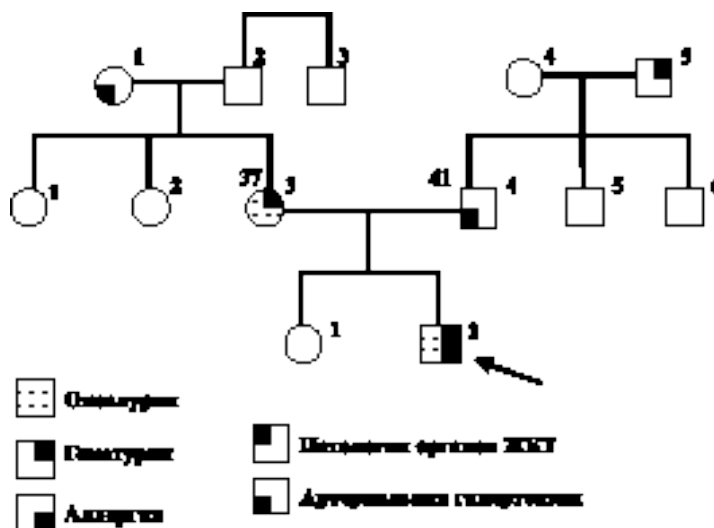


Рис. 8. Фрагмент родословной Данилы А. Диагноз: дизметаболическая нефропатия

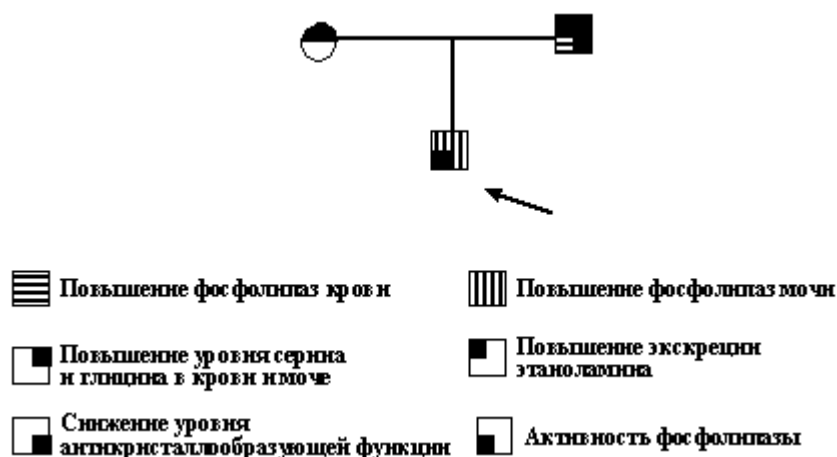


Рис. 9. Фрагмент родословной Даниила А. (биохимические изменения)

предрасположенности к IgA-нефропатии. Генетические факторы прогрессирования – это фенотип GT/TT, DD-аллель АПФ и утероглобин G38A (GG-генотип). К верхним факторам относят повторные инфекции верхних дыхательных путей [19].

Заключение

В последние годы отмечается увеличение частоты болезней органов мочевой системы как истинное, так и связанное с возможностями ранней диагностики. Среди болезней ОМС большое место занимают врожденные и наследственные заболевания, внимание к которым обязательно, прежде всего, потому, что они нередко приводят к ХПН еще в детском возрасте. Современные генетико-эмбриологические исследования показывают, что врожденные и наследственные болезни ОМС могут формироваться на всех стадиях антенатального развития. Клинические проявления возможны в разные возрастные периоды постнатальной жизни человека, что требует для ранней диагностики клиничко-генетических методов исследования в нефрологии и медико-генетического консультирования. Ранняя диагностика наследственных и врожденных нефропатий необходима для предупреждения наслоения микробных и иммунных осложнений, способствующих прогрессированию болезней ОМС и развитию ХПН. Обнаружение генных мутаций при НС требует пересмотра терапевтической тактики.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Эпидемиология хронических болезней почек и других органов мочевой системы В кн.: Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий). М., 1996: 5–10.
2. Игнатова М.С. Диагностика и лечение экодетерминированной патологии у детей. В кн.: Соматические болезни у детей / Под редакцией М.С.Игнатовой. Москва–Оренбург, 2002: 167–182.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Нефрология детского возраста и эпидемиология заболеваний почек. В кн.: Детская нефрология / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. Л.: Медицина, 1989: 9–19.
4. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Нефротический синдром при гломерулонефрите. В кн. Иммуносупрессивная терапия неф-

ротического синдрома у детей. М.: Novartis 2002; 10–11.

5. Игнатова М.С., Фокеева В.В. Наследственный нефрит. В кн.: Наследственные и врожденные нефропатии у детей / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. Л.: Медицина, 1978: 104–131.

6. Харина Е.А. Дизметаболическая нефропатия детей. Актуальные проблемы современной педиатрии. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.: 2002: 71–77.

7. Харина Е.А., Игнатова М.С., Переверзев В.С. Селективный скрининг в нефрологии. Урология и нефрология 1986; 5: 23–27.

8. Цаликова Ф.Д. Диагноз и прогноз наследственного нефрита у детей с учетом его клиничко-морфологического полиморфизма и генетической гетерогенности. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук Москва, 1997: 19.

9. Denamur E., Bocquet N., Baudouin V. et al. WT1 splice-site mutations are rarely associated with primary steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2000; 57; 5: 1868–1872.

10. Furchsbuber A., Jean G., Gribouval O. et al. Mapping a gene (SRNI) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2155–2158.

11. Hildebrandt F., Pagon B., Konrad M., Fuchsbuber A. Molecular genetic testing: Basic concepts. 12th IPNA International Congress, 2001, Seattle, USA, 1–5. Practical Nephrology Syllabus; 65–101.

12. Holmberg Ch., Antikainen M., Ronnholm K. et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 10–16.

13. Jefferson J., Lemmink H., Hughes A. et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1595–1599.

14. Kashtan C. Alport syndromes: phenotypical Heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000; 16: 502–512.

15. Kemper M., Mourani C. Genetic canceling. In *ESPN Handbook* 2002; 131–133.

16. Koziell A., Grundy R., Barratt T. et al. Evidence for the genetic heterogeneity of nephrotic phenotypes associated with Denys-Drash and Frasier syndromes. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1778–1781.

17. Lemmink H., Schroder C., Minnens L. et al. Clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat* 1997; 9: 477–499.

18. Menlove L., Kirschner N., Nguyen N. et al. Linkage between AS-like hereditary nephritis and X-linked RELPS. *Cytogenet and Cell Genet* 1985; 40; 4: 697–698.

19. Schmidt S., Ritz E. Genetic factors in IgA nephropathy. *Ann Med Interne* 1999; 150: 86–90.

20. Schumacher V., Scharer K., Wubli E. et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with Wt1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594–1600.

21. Veltichev Yu., Ignatova M., Ananenko R. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylalisin glycoside excretion and glomerular basement membranes. *Int J Pediat Nephrol* 1983; 4; 3: 149–154.

22. Vicaneck C., Farretti E., Goodyer C. et al. Regulation of renal EGF receptor expression is normal in Denys-Drash syndrome. *Kidney Int* 1997; 52; 3: 614–619.

23. Woolf A. Emerging roles of obstruction and mutation in renal malformations. *Pediatr Nephrol* 1998; 12; 8: 690–694.

24. Yoshikawa N., Tanaka R., Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446–457.