

## Роль генетики в развитии детской нефрологии

М.С. Игнатова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Role of genetics in the development of pediatric nephrology

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health Russia, of Moscow

На основании собственных наблюдений и анализа современной литературы представлены обобщенные данные о роли медицинской генетики в развитии детской нефрологии. Показано, что внедрение генетических исследований в практику педиатра-нефролога позволяет изменить представление об этиологии многих заболеваний, расшифровать сущность ряда нефропатий, причина которых была неясна, уменьшить количество идиопатических заболеваний. Это особенно важно для определения тактики терапии и появления новых патогенетических препаратов, позволяющих улучшить прогноз и качество жизни пациентов при ряде генетических заболеваний. Особое внимание обращено на наследственные нефропатии, протекающие с гематурией, и, в частности на синдром Альпорта, для которого характерно прогрессирующее течение. Развитие и внедрение достижений генетики в клиническую практику привело недавно к выделению новой нозологической формы — наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена CFHR5. В ближайшем будущем в нефрологии благодаря развитию генетических технологий, несомненно, будут открыты новые генетические заболевания.

*Ключевые слова:* дети, наследственная нефропатия, врожденные аномалии, генетика.

Generalized data on the role of medical genetics in the development of pediatric nephrology are given on the basis of the authors' observations and modern literature. It is shown that the introduction of genetic researches into the practice of a pediatric nephrologist can change the view of the etiology of many diseases, decipher the essence of a number of nephropathies, the cause of which was unclear, and reduce the number of idiopathic diseases. This is particularly important for the determination of therapeutic tactics and the emergence of new pathogenic agents that can improve prognosis and quality of life in patients in a number of genetic diseases. Particular attention is drawn to hereditary nephropathy accompanied by hematuria and particularly to Alport syndrome characterized by a progressive course. The development of genetics and clinical introduction of its advances have recently led to the identification of a new nosological entity — hereditary C3 glomerulonephritis as a result of CFHR5 gene mutation. Thanks to the development of genetic technologies, new genetic kidney diseases are certain to be disclosed in the next future.

*Key words:* babies, hereditary nephropathy, congenital malformations, genetics.

После вторичного открытия законов Г. Менделя в 1900 г. генетика прошла огромный путь через экспериментальное накопление фактов формальной генетики к молекулярно-биологическому пониманию сущности гена, его структуры и функции, от теоретических построений о гене как абстрактной единице наследственности к пониманию его материальной природы как фрагмента молекулы ДНК, кодирующего аминокислотную структуру белка, и до создания подробных генетических карт человека, животных, идентификации генов, мутации которых сопряжены с тяжелыми наследственными недугами, разработки методов биотехнологии и генной инженерии, позволяющих направленно получать организмы с заданными наследственными признаками, а также проводить коррекцию мутант-

ных генов человека, т.е. генотерапию наследственных заболеваний.

**Медицинская генетика**, являясь важнейшей частью теоретической медицины, изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения поколению наследственных болезней, а также разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, в том числе и болезней с наследственной предрасположенностью, объединяя, таким образом, медицинские и генетические открытия и достижения для борьбы с недугами. Медицинская генетика выясняет значение наследственных (сочетание генов, мутаций) и средовых факторов, а также их соотношения в этиологии болезней. Как теоретическая и клиническая дисциплина медицинская генетика продолжает интенсивно развиваться в разных направлениях: молекулярной цитогенетики, молекулярной и биохимической генетики, иммуногенетики, генетики развития, популяционной генетики, клинической генетики.

Наследственные заболевания этиологически связаны с различными типами мутаций (генные, хромосомные) [1]. В нефрологической практике чаще

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 3:6–9

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. этим же отделом 125412 Москва, Талдомская, д. 2

всего встречаются заболевания, обусловленные мутацией единственного гена или хромосомными аномалиями. Однако наименее изученными являются нефрологические заболевания полигенной и мультифакторной природы, обусловленные мутациями нескольких генов. Мультифакторные болезни обусловлены совокупностью факторов наследственного предрасположения и реализуются в болезнь лишь при воздействии неблагоприятных агентов внешней среды. Среди нескольких пораженных генов одна мутация может быть доминирующей, но обычно речь идет об аддитивном влиянии нескольких генов. Таким образом, в этих случаях наследуется предрасположенность, а не само заболевание. Именно эти заболевания доминируют в структуре хронической патологии человека, в том числе и при заболеваниях органов мочевой системы [1].

В случае предположения о возможности наследственной патологии органов мочевой системы требуется тщательное клинично-генетическое обследование, оптимально по единой схеме, не только ребенка, но и ближайших родственников (в первую очередь родителей). Для подтверждения многих наследственных заболеваний мочевой системы обязательно проведение морфологического исследования почек, так как выявление в биоптате признаков неправильного развития ткани, обнаружение фокально-сегментарного гломерулярного склероза обычно свидетельствует о наследственной патологии. И, наконец, для окончательного решения о сущности заболевания в ряде случаев необходимо молекулярно-генетическое исследование.

Почечная недостаточность при большинстве наследственных нефропатий проявляется, как правило, тубулярными нарушениями [2]. Именно поэтому функциональные изменения описывались чаще всего при таких наследственных нефропатиях, как тубулопатии [3]. Однако по мере изучения состояния почечных функций у лиц разного возраста и с различными нефропатиями стала очевидной необходимость обращения внимания на состояние фильтрационной способности почек [4].

Внедрение ультразвуковой диагностики на ранних сроках беременности нередко выявляет тяжелые аномалии мочевой системы, в том числе комбинированные аномалии почек и органов мочевого выведения (САКУТ-синдром), что позволяет своевременно ставить вопрос о прерывании беременности. Наличие врожденных аномалий органов мочевой системы у близких родственников обосновывает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования у членов семьи.

Серьезные генетические исследования проводятся при многих патологических состояниях органов мочевой системы. В первую очередь следует говорить о наследственных нефропатиях, протекающих с гематурией. На первое место можно поставить на-

следственный нефрит, который в настоящее время чаще называют синдромом Альпорта вне зависимости от наличия поражения слуха. Для синдрома Альпорта характерна мутация одного из генов коллагена *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. Обнаружение мутаций этих генов обычно не вызывает сомнений в происхождении гематурии у ребенка. При этом выявляется своеобразное утолщение гломерулярной базальной мембраны с ее деструкцией, напоминающей пчелиные соты. Мутации генов коллагена *COL4A4* и *COL4A3* могут быть связаны с болезнью тонких базальных мембран, что требует проведения дифференциальной диагностики. Важность дифференцирования синдрома Альпорта и болезни тонких базальных мембран обусловлена тем, что в последнем случае имеется значительно более благоприятное течение. До последнего времени это состояние называли «доброкачественной семейной гематурией». В настоящее время все чаще от данного термина отказываются в связи с возможностью прогрессирования заболевания с развитием почечной недостаточности. Это обусловлено присоединением иммунокомплексной гломерулопатии, с чем нам приходилось неоднократно встречаться на практике [5].

К одним из недавних генетических открытий у детей с семейной гематурией относится описание наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5*-нефропатия). С. Deltas и соавт. (2013) [6] представили наблюдение за 21 семьей на Кипре, считая заболевание эндемичной патологией. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем те же авторы писали в 2012 г. [7]. Ген *CFHR5* принадлежит к семейству пяти генов (*CFHR1–5*), расположенных на хромосоме 1q32, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. *CFHR5* связывает С3b и локализуется в гломерулярной базальной мембране у больных с гломерулонефритом.

В последнее время в нефрологической клинике института обследуются дети, у которых в первые месяцы после рождения отмечалась микрогематурия, усиливающаяся после ОРВИ. Предполагается наличие IgA-нефропатии, которая верифицируется только после иммуногистологического и светооптического изучения почечной биопсии. Болезнь Берже по существу классическим меркам не относится к наследственным заболеваниям, хотя и высказывается возможность генетического предрасположения, которое реализуется при воздействии вирусной инфекции. X. Zhou и соавт. (2013) [8] показали, что у 25% пациентов основой для предрасположенности к IgA-нефропатии является полиморфизм генов *FCGR*. Наиболее выраженная ассоциация IgA-нефропатии отмечалась с вариантами *FCGR2B* rs12118043.

Актуальной проблемой современной нефрологии детского возраста является своевременное определение генетически детерминированных забо-

леваний мочевой системы и почечного дизэмбриогенеза. При наличии наследственной патологии в той или иной степени выражен дизэмбриогенез органов мочевой системы, хотя его выявление далеко не всегда предполагает наследственный характер болезни. Это касается не только детей. Можно согласиться с мнением Н.П. Шабалова, высказанным им в актовой речи (2009), что здоровье и хронические заболевания взрослого человека формируются в детстве, начиная с внутриутробного периода.

В последние годы в педиатрической нефрологии большое внимание обращается на наличие кистозов почек, причем они выявляются в различные возрастные периоды [9]. Повышенный интерес связан, очевидно, с теми исследованиями, которые касаются роли первичных цилий, обнаружение патологии которых при поликистозных болезнях позволило называть эти заболевания «цилиопатиями». По мнению J. Vadano и соавт. (2006) [10], цилиопатии — это класс наследственной патологии, связанный с мутациями первичных цилий и клинически проявляющийся наличием кистоза (чаще почечного). Наиболее распространенным наследственным заболеванием мочевой системы с частотой встречаемости 1:1000 новорожденных оказывается аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, которая относится к цилиопатиям. До сравнительно недавнего времени эта патология фигурировала как «взрослый» тип поликистозной болезни [11]. В последнее время более частое выявление аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек в детском возрасте связано с широким внедрением в клиническую практику ультразвукового исследования.

В настоящее время большое внимание обращается на редкие (орфанные) заболевания. К ним относится ангиокератома Фабри [12]. Это заболевание при-

надлежит к наследственно-обусловленным лизосомальным болезням накопления, развивается в связи с мутацией гена *GLA*, кодирующего фермент  $\alpha$ -галактозидазу А. Основным проявлением болезни Фабри, определяющим качество и продолжительность жизни, является поражение почек [13, 14]. Ген *GLA* локализован на длинном плече X-хромосомы (локус Xq22.1), он состоит из 7 экзонов. В настоящее время насчитывается более 450 мутаций гена *GLA* (по данным Human Gene Mutation Database). При впервые диагностированном заболевании, как правило, обнаруживаются кровные родственники с аналогичной мутацией гена, но описаны и спорадические случаи болезни, обусловленные спонтанными мутациями *de novo* [15]. Выявление мутаций у лиц с низкой или отсутствующей активностью фермента является важным атрибутом диагностики болезни.

### Заключение

Таким образом, с появлением новых технологических возможностей, получением новых научных данных в области генетики становится очевидным, что дальнейшее развитие педиатрической нефрологии неразрывно связано с медицинской генетикой. Если до сравнительно недавнего времени в нефрологии часто ставился диагноз: «идиопатическое нефрологическое заболевание», то в настоящее время благодаря современным исследованиям, в том числе молекулярно-цитогенетическим и молекулярно-генетическим, в большинстве случаев удается расшифровать генетическую природу болезни и подобрать адекватную терапию [16]. Роль медицинской генетики особенно важна для понимания этиологии и патогенеза многих болезней органов мочевой системы. Особенно ярко это проявляется при диагностике редких (орфанных) заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом—синдром—болезнь). М: Триада-Х 2009; 432. (Novikov P.V. Semiotics of hereditary diseases in children (symptom-syndrome-disease). M: Triada-X 2009; 432.)
2. Игнатова М.С., Гроссман П. (ред.). Хроническая почечная недостаточность у детей. М: Медицина 1986; 224. (Ignatova M.S., Grossman P. (eds). Chronic renal failure in children. Moscow: Medicina 1986; 224.)
3. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Ст-Петербург: СОТИС 1997; 718. (Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology of childhood. Guidelines for physicians. St-Petersburg: SOTIS 1997; 718.)
4. K/DOQI. Clinical practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 2: Suppl 1: S1–266.
5. Ignatova M., Prikodina L., Golitsina E. et al. Association of TBMN with glomerulonephritis in children. Pediatr Nephrol 2006; 21: 357.
6. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. Adv Exp Med Biol 2013; 734: 189–196.
7. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). Pediatr Nephrol 2012; 27: 8: 1221–1231.
8. Zhou X., Cheng F., Qi Y. et al. FCGR2B and FCRLB Gene Polymorphisms Associated with IgA Nephropathy. PloS One 2013; 8: 4: e61208.
9. Medullary cystic disease and medullary sponge kidney. In Greenberg A. ed. Primer on kidney diseases. Boston: Academic Press 1994; 224.
10. Badano J.L., Mitsuma N., Beale P., Katsan S. The ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. Annu Rev Genomics Human Genet 2006; 7: 125–148.
11. Кутырина И.М. Поликистоз почек. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М: Медицина 2000; 437–443. (Kutyryna I.M. Polycystic kidney disease. Nephrology. I.E. Tareeva (ed). Moscow: Medicina 2000; 437–443.)
12. Соболева М.К. Нефропатии при болезни Фабри. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА 2011; 330–351. (Soboleva M.K. Nephropathy in patients with Fabry

- disease. *Pediatric Nephrology*. M.S. Ignatova (ed). Moscow: MIA 2011; 330–351.)
13. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М: РОО «Фохат» 2005; 364. (Krasnopol'skaja K.D. Inborn errors of metabolism in children. M: ROO «Fohat» 2005; 364.)
  14. Desnick R.J., Brady R.O. Fabry disease in childhood. *J Pediat* 2004; 144: 1: 20–26.
  15. Scriver C.R. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, New York, 2001; 6855.
  16. Lifton R., Gharavi A., Geller D. Molecular Mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 1: 104: 545–556.

Поступила 12.12.13

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова начинает проведение образовательных циклов по оригинальной программе повышения квалификации «Клиническая и молекулярная генетика для практикующих врачей» в объеме 72 часов.

К обучению на циклах приглашаются терапевты, педиатры, неонатологи и врачи других специальностей.

Целью программы является: обучение практикующих врачей выявлению показаний к проведению и составлению плана лабораторного генетического обследования пациента с признаками наследственного заболевания и определению тактики его ведения в зависимости от полученных результатов.

### В рамках программы будут освещены:

- основные положения медицинской генетики;
- принципы семиотики наследственных болезней;
- современные методы лабораторной диагностики наследственных болезней;
- основы нейрогенетики и генетики соматических наследственных заболеваний;
- основы генетики гематологических и иммунологических болезней;
- основы генетики наследственных эндокринных заболеваний и болезней обмена веществ;
- основы генетики онкологических заболеваний;
- общие принципы лечения и профилактики наследственных болезней.

По итогам обучения по данной программе будет проведена аттестация, при успешной сдаче которой слушателям выдадут удостоверения о повышении квалификации установленного образца.

### Сроки проведения:

- с 14 сентября по 30 октября 2015 года по 5,1 часа 2 раза в неделю;
  - с 05 октября по 16 октября 2015 года по 7,2 часа 5 дней в неделю.
- Набор слушателей начинается с 01 июня 2015 года.

### Информация для контакта:

Барабанова Елена Васильевна;  
тел. раб.: 8 (499) 739-56-93;  
тел. моб.: 8-903-198-72-56;  
e-mail: e.v.barabanova@mail.ru

Гребенкина Ирина Владимирована;  
тел. раб.: 8 (495) 434-81-90;  
тел. моб.: 8-917-528-87-79;  
e-mail: fuv219@rambler.ru