

Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией

М.С. Игнатова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Hereditary kidney diseases running with hematuria

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

На основании собственных исследований и данных литературы рассмотрены современные представления о наследственных нефропатиях, протекающих с гематурией, — синдроме Альпорта, болезни тонких базальных мембран, С3-гломерулонефрите и др.

Ключевые слова: дети, гематурия, синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, С3-гломерулонефрит, молекулярная генетика.

Based on their studies and the data available in the literature, the authors consider current views on hereditary nephropathies running with hematuria, such as Alport syndrome, thin basement membrane disease, C3 glomerulonephritis, etc.).

Key words: children, hematuria, Alport syndrome, thin basement membrane disease, C3 glomerulonephritis, molecular genetics.

Гематурические нефропатии, по-видимому, имеет смысл ставить на первое место среди наследственных нефропатий, так как уже в 1902 г. L. Gutrie описал семейный случай гематурии. Наследственная гематурическая нефропатия не редкость. В различных регионах она встречается в 1–10% случаев [1]. Проследив за течением заболевания в семье, которую наблюдал L. Gutrie, A. Alport в 1927 г. обратил внимание на частое сочетание гематурии с тугоухостью и развитием уремии чаще у мужчин, чем у женщин. С именем Альпорта связывают в последующие годы название наследственного нефрита — синдром Альпорта.

Известен дисморфизм эритроцитов [2]. Особенно ярко он выражен у больных с наследственными нефропатиями. Однако нам приходилось наблюдать типичную картину дисморфизма эритроцитов и при нефротическом синдроме [3]. Дисморфизм возникает при проникновении эритроцитов через истонченную гломерулярную базальную мембрану. В 80-е годы прошлого столетия L. Jai-Tung и соавт. (1983) [4] экспериментально показали, как происходит проникновение эритроцитов через гломерулярную базальную мембрану, а в начале XXI века это было подтверждено при электронной микроскопии почечного биоптата [5].

Микроскопическая гематурия гломерулярной

природы характерна для гетерогенной группы состояний, которые могут быть либо спорадическими и приобретенными, либо семейными и наследственными, обусловленными разными генами. Некоторые из этих генов до сих пор неизвестны. Наследственные болезни могут иметь характер доминантных, когда происходит передача мутантного гена как бы «по вертикали» и частота пораженных достигает 50%; рецессивных, при которых болезнь развивается как бы по «горизонтали», с частотой пораженных sibсов 25% и сцепленных с X-хромосомой, когда болезнь от отца передается только дочерям. Этот вариант патологии характерен для синдрома Альпорта.

Синдром Альпорта (наследственный нефрит) — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения. Впервые случаи семейной гематурии были описаны в 1902 г. В отечественной литературе впервые подробное описание этого заболевания появилось в 60-е годы XX века, а в 1978 г. была защищена докторская диссертация В. В. Фокеевой, посвященная клинико-лабораторным проявлениям наследственного нефрита. Большое внимание обращалось на внешние стигмы дизэмбриогенеза, которые в литературе обычно обозначаются малыши аномалиями развития. Еще до открытия мутации генов, отвечающих за структуру и функцию одного из главных компонентов базальных мембран — коллагена IV типа, наши работы, касающиеся строения гломерулярной базальной мембраны и выявленных

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:82–90

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. указанным отделением

специфических биохимических сдвигов, позволяли высказываться в пользу того, что наследственный нефрит — это патология соединительной ткани [6].

В 1927 г. А. Alport обратил внимание на более частое и раннее развитие уремии при семейной гематурии у мужчин, чем у женщин. Однако в XXI веке при наблюдении за женщинами из семьи с синдромом Альпорта было отмечено, что после 40 лет у них начинает снижаться функция почек [7]. С расшифровкой генетического дефекта стало возможным говорить о синдроме Альпорта как о генетически детерминированной патологии коллагена IV типа. Термины «наследственный нефрит» и «синдром Альпорта» — синонимы.

Эпидемиология. Частота синдрома Альпорта в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев хронической почечной недостаточности у жителей Европы; 2,3% случаев почечной трансплантации проводится больным с данным синдромом [8]. Наследственный нефрит описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается заболевание очевидно чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью генов, мутация которых его обуславливает. Частота различных вариантов синдрома Альпорта (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным, полученным нами в 70—80-х годах прошлого столетия, в России частота наследственного нефрита среди детской популяции составляла 17:100 000 населения [9].

Классификация. До установления генетического дефекта наиболее распространенным было выделение наследственного нефрита без тугоухости и синдрома Альпорта, т.е. наследственного нефрита с патологией слуха. Идентификация в качестве генетической основы наследственного нефрита гена, кодирующего α_3 -цепь коллагена IV типа, сделала ненужным выделение клинических вариантов с тугоухостью и без нее. В литературе термин «синдром Альпорта» употребляется для всех клинических вариантов заболевания.

Классификация синдрома Альпорта в настоящее время проводится в соответствии с типом наследования:

- Х-сцепленный доминантный (классический);
- аутосомно-рецессивный;
- аутосомно-доминантный.

Проведенные в 70-е годы XX столетия наши исследования у 200 детей с наследственным нефритом из российской популяции [10] показали, что аутосомно-доминантный вариант был у 16%, аутосомно-рецессивный — у 6% больных. У остальных определялся классический Х-сцепленный вариант патологии.

Этиология. Синдром Альпорта — этиологически

гетерогенное наследственное заболевание моногенной природы. Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. При классическом варианте болезни мутация происходит в гене *COL4A5*, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2)

При одновременной мутации генов *COL4A5* и *COL4A6* развивается синдром Альпорта с лейомиозом пищевода. Мутация, затрагивающая гены *COL4A3* или *COL4A4*, расположенные на хромосоме 2, характеризуется аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантными вариантами наследования. Могут наблюдаться как делеции — выпадение большей части гена (рис. 1), так и точковые мутации (рис. 2). Однонуклеотидные замены аминокислот, обнаруженные у наблюдаемых нами больных, вошли в международную копилку мутаций гена *COL4A5* [11]. При делеции значительного участка гена обычно отмечается тяжелое течение заболевания с поражением не только почек, но и органов слуха и зрения, с ранним развитием хронической почечной недостаточности. При однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена IV типа заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. Однако это не исключает возможность тяжелого течения болезни у потомков.

Патогенез. В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена IV типа, отмечаются изменения в базальных мембранах, прежде всего клубочковых капилляров. Гломерулярная базальная мембрана — сложное образование, которое состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена IV типа и полисахаридных компонентов. При мутациях в гене *COL4A5* образование спиральной структуры коллагена нарушается (рис. 3).

На первых этапах развития синдрома Альпорта происходит истончение базальной мембраны, особенно ее средней пластинки lamina densa, одновременно наблюдается расщепление базальной мембраны и появление ее слоистости. Все это является

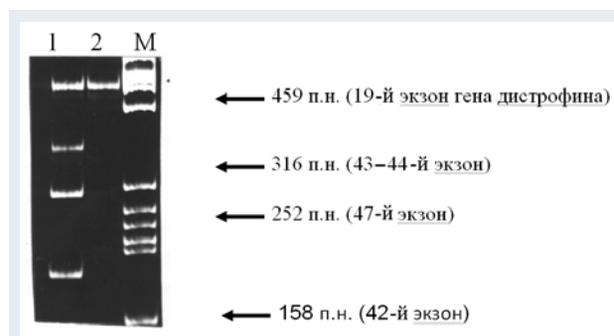


Рис. 1. Мультиплексная амплификация в гене *COL4A5* пробанда семьи В.

Полоса 1 — данные здорового донора; полоса 2 — у пробанда с делецией гена *COL4A5*; М — маркер молекулярной массы; п.н. — пары нуклеотидов.

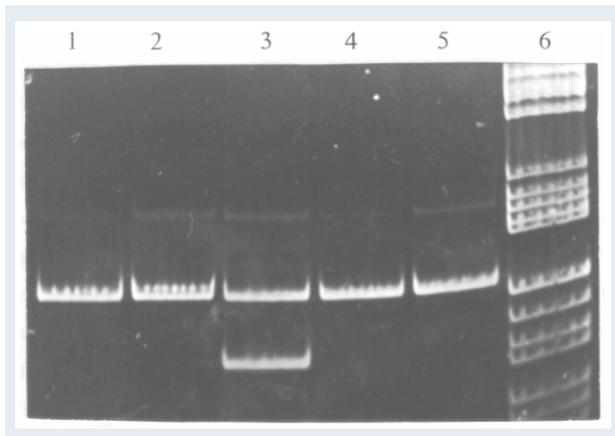


Рис. 2. Метод SSCP в *COL4A5* пробанда семьи Б. для определения точковой мутации.

Полоса 3 — ДНК пробанда семьи Б.; полоса 6 — маркер молекулярной массы; остальные полосы — контроль.

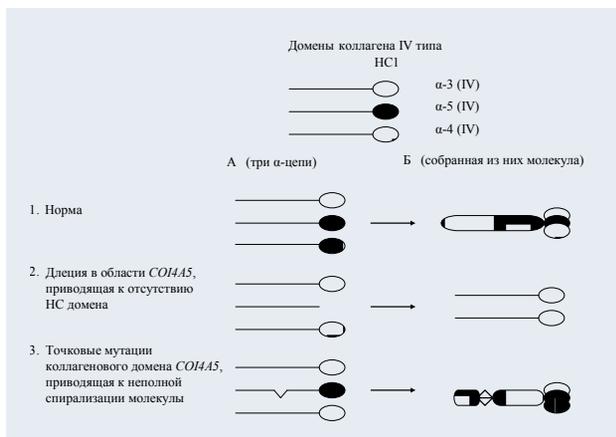


Рис. 3. Образование молекулы коллагена IV типа из нормальных и поврежденных α-цепей.

следствием изменения свойств молекул коллагена. При электронной микроскопии биоптата почки одновременно с тонкими гломерулярными базальными мембранами выявляются утолщенные базальные мембраны с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. Базальные мембраны теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция гломерулярной базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией. Изменения касаются базальных мембран не только клубочковых капилляров, но и канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха и глаз.

Клинические признаки и симптомы. Для наследственного нефрита (синдрома Альпорта) характерны:

- жалобы на быструю утомляемость, гематурию;
- наличие в родословной случаев синдрома Альпорта или гематурии;
- нарушения слуха и зрения: нарушение слуха

может обнаруживаться с помощью аудиометрии, вызванных потенциалов; у больных выявляются различные аномалии зрения, наиболее характерно наличие лентиконуса;

- при осмотре: бледность, снижение мышечного тонуса, нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания — артериальная гипертензия; наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней II и III пальцев стопы и др.). Своеобразие дерматоглифики, отличной от других нефропатий;

- изменения в анализах мочи и крови:
 - ✓ гематурия;
 - ✓ возможна лейкоцитурия (обычно определяется лимфоцитурия), носящая абактериальный характер;
 - ✓ протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном развитии заболевания; в стадии начинающейся хронической почечной недостаточности может развиваться нефротический синдром);
 - ✓ снижение почечных функций вплоть до развития терминальной хронической почечной недостаточности.

Под нашим наблюдением на протяжении нескольких лет находились двоюродные брат и сестра С., у которых с первого года жизни была обнаружена гематурия. Дед по линии матери и ее родной брат умерли от хронической почечной недостаточности в возрасте до 40 лет (рис. 4). Матери детей (родные сестры) также с детства имели гематурию. При нефробиопсии у сибсов был обнаружен иммунонегативный мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При электронной микроскопии у обоих детей и их матерей обнаружены типичные для синдрома Альпорта изменения гломерулярной базальной мембраны (рис. 5). Окончательное решение о диагнозе у детей было принято после молекулярно-генетического обследования: ДНК-диагностика выявила у обоих детей и их матерей мутацию гена *COL4A5*. Динамическое наблюдение за семьей показало, что у мальчика в 9 лет развилась тугоухость, а с 11 лет отмечалась тенденция к артериальной гипертензии и снижению скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, для диагностики синдрома Альпорта необходимо наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или летальный исход от хронической почечной недостаточности в семье;
- 2) гематурия и/или протеинурия в семье;
- 3) специфические изменения базальных мембран клубочков у больного при электронной микроскопии биоптата;
- 4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;
- 5) врожденная патология зрения.

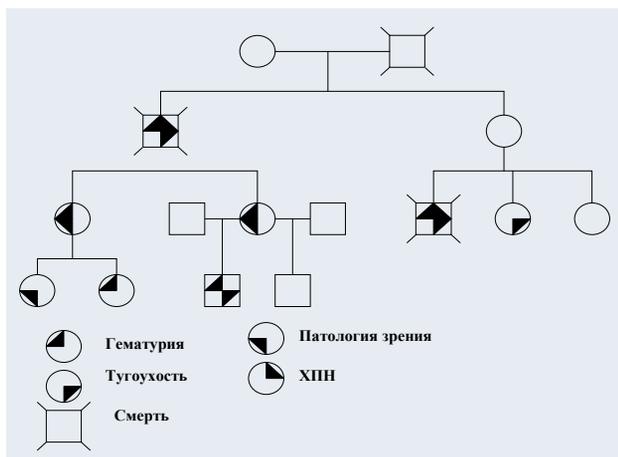


Рис. 4. Фрагмент родословной семьи С. Диагноз: синдром Альпорта.
ХПН — хроническая почечная недостаточность.

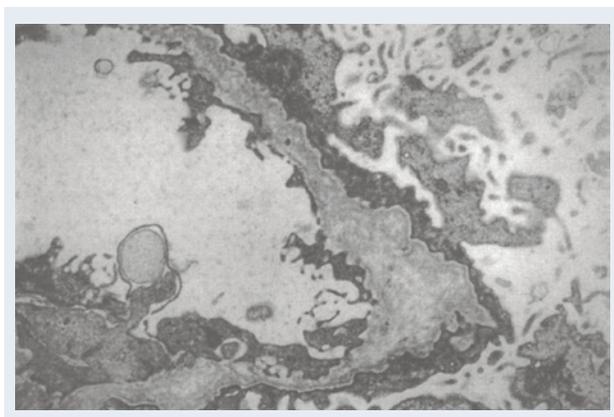


Рис. 5. Электронограмма фрагмента стенки гломерулярного капилляра. Диагноз: синдром Альпорта.
Базальная мембрана расширена, вещество ее просветлено, плотная пластинка выражена слабо. $\times 16\ 000$.

Биопсия почек. При подозрении на синдром Альпорта обязательна электронная микроскопия нефробиоптата. Типично выявление утолщенных дистрофических участков гломерулярной базальной мембраны с их полной деструкцией (см. рис. 5). Из 200 наблюдаемых нами больных диагноз наследственного нефрита был поставлен более чем у 60% на основании наличия типичной родословной, у 40% — на основании данных электронной микроскопии нефробиоптата [12].

Высока диагностическая ценность молекулярно-генетического исследования. В экономически развитых странах считается, что молекулярная диагностика должна предшествовать сравнительно инвазивной чрескожной биопсии почек, особенно в случаях возникновения болезни *de novo*. Наиболее изучены варианты мутации гена *COL4A5*. В последние годы считается закономерным до нефробиопсии проводить кожную биопсию, которая может оказываться информативной для установления диагноза синдрома Альпорта [13].

Дифференциальный диагноз. Синдром Альпорта, прежде всего, дифференцируют с гематурической формой гломерулонефрита. В последнее время наблюдаются случаи сочетания синдрома Альпорта с иммунной гломерулопатией, что более характерно для болезни тонких базальных мембран.

Болезни тонких базальных мембран свойственно аутосомно-доминантное наследование. Электронная микроскопия почечных биоптатов выявляет равномерное истончение базальных мембран клубочковых капилляров.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании синдрома Альпорта с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией почек [14]. Однако при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с гипопластической дисплазией почек, как правило, хроническая почечная недостаточность развивается раньше, а при нефробиопсии определяются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза синдрома Альпорта с дисметаболической нефропатией, протекающей с оксалатно-кальциевой кристаллурией на стадии выраженного интерстициального нефрита, определяемого клинически и при нефробиопсии. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с синдромом Альпорта. Если в семье несколько детей, причем часть из них, как и мать, страдают синдромом Альпорта, у практически здорового ребенка возможна пресимптоматическая диагностика заболевания на основании молекулярно-генетического исследования и определения унаследованной хромосомы X.

Общие принципы лечения. Специфического лечения синдрома Альпорта нет. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторами рецепторов к ангиотензину II или комбинация обеих групп препаратов способствует не только предотвращению прогрессирования почечного повреждения, но и, в некоторых наблюдениях, регрессии гломерулосклероза, тубулоинтерстициального и сосудистого поражения при хронической болезни почек [15]. Ренопротективный эффект и-АПФ осуществляется за счет снижения выраженности внутрипочечной вазоконстрикции и внутригломерулярной гипертензии, что приводит к уменьшению выраженности протеинурии. В небольших исследованиях у детей старше 14 лет установлено, что двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы с одновременным использованием и-АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II способствует снижению протеинурии без выраженных побочных эффектов.

Эти исследования проводились при нефропатиях, не имеющих семейного распространения. Применение и-АПФ при синдроме Альпорта с целью замедления прогрессирования заболевания недостаточно изучено. Мы провели контролируемое лечение и-АПФ (энапом) 8 детей с синдромом Альпорта; 8 больных (того же возраста и пола) с аналогичным заболеванием, отказавшихся от данного лечения, составили группу сравнения. Через 2 года оценка эффективности лечения показала, что у детей, получавших и-АПФ, реже нарастала протеинурия, скорость клубочковой фильтрации имела склонность к повышению, а уровень креатинина крови — к снижению, была выражена тенденция к нормализации артериального давления в отличие от группы детей, не получавших энап [16]. В настоящее время фактически все больные с синдромом Альпорта получают и-АПФ. Следует отметить, что при быстром прогрессировании заболевания эффект терапии более значительный, если ренопротекция начата рано, до появления выраженной протеинурии. Этот факт необходимо учитывать при решении вопроса о назначении и-АПФ и блокаторов ангиотензина II детям с синдромом Альпорта.

Основным методом лечения больных с синдромом Альпорта при развитии хронической почечной недостаточности является своевременное проведение почечной трансплантации.

Прогноз. Прогноз синдрома Альпорта зависит от формы заболевания, пола больного: развитие хронической почечной недостаточности чаще отмечается у мужчин, чем у женщин.

Больной Б. 15 лет поступил в клинику с диагнозом: синдром Альпорта, терминальная хроническая почечная недостаточность, мальчику проведена трансплантация трупной почки. Осложнений после трансплантации не было, и с первых недель отмечалось постепенное улучшение гомеостатических параметров. Полная реабилитация наступила через год после трансплантации. Он закончил техникум, работал, женился, имел дочь. Через 15 лет после трансплантации самовольно отменил иммуносупрессанты, после чего наступило отторжение трансплантата.

Дочь больного Б. наблюдается с первых месяцев жизни, когда у нее была выявлена гематурия. Девочка хорошо развивается, у нее имеется лишь небольшое снижение тубулярных почечных функций. После двухлетнего возраста семья перестала контактировать с сотрудниками нефрологического отделения.

Таким образом, терминальная хроническая почечная недостаточность развилась у больного с синдромом Альпорта в подростковом возрасте, своевременная трансплантация трупной почки и систематическое использование на протяжении 15 лет иммуносупрессивной терапии сопровождались реабилитацией пациента. Однако это не исключило передачу мутантного гена дочери.

Развитие синдрома Гудпасчера после трансплантации почек возможно, если при пересадке почки здорового донора в крови у реципиента появляются антитела к антигенам, отсутствующим до почечной трансплантации. Однако это осложнение встречается нечасто.

Болезнь тонких базальных мембран

Терминология и эпидемиология. Болезнь тонких базальных мембран — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, зависящая от мутации генов коллагена IV типа COL4A4/COL4A3, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией».

Патогенез и данные нефробиопсии. В связи с этиологической связью болезни тонких базальных мембран с мутацией генов COL4A4/COL4A3 патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при синдроме Альпорта. Однако признаки дизэмбриогенеза базальных мембран ограничиваются их истончением. Как показали исследования, в норме толщина базальных мембран клубочковых капилляров находится в пределах 321 ± 56 нм, т.е. нижняя граница нормы составляет 256 нм [17]. У больных с болезнью тонких базальных мембран отмечается выраженный дисморфизм эритроцитов, превышены показатели, которые выявляются при несемейной спонтанной гематурии [18]. Для прохождения дисморфных эритроцитов через тонкую базальную мембрану достаточна величина пор в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит как бы ввинчивается в базальную мембрану.

Клиническая характеристика. Основным клиническим проявлением болезни тонких базальных мембран является гематурия, которая наблюдается пожизненно; при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с рассматриваемым заболеванием показало, что в некоторых случаях, уже у взрослых, отмечается развитие почечной недостаточности. Это заставляет относиться с осторожностью к определению «доброкачественная семейная гематурия» [19]. Болезнь тонких базальных мембран может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии. Эмбрионально измененные базальные мембраны были основой для развития гломерулонефрита, особенно IgA-нефропатии, что показано на основании анализа 487 биопсий [20]. Нами проанализированы варианты клинической картины у детей с тонкими базальными мембранами (при электронной микроскопии более 50% гломерулярных базальных мембран были истончены). У всех больных была гематурия, но в отдельных случаях она сочеталась с протеинурией, в том числе с развитием нефротического синдрома [21].

Под нашим наблюдением находится мальчик И.,

у которого с 6 лет отмечалась изолированная микрогематурия. У матери поставлен диагноз мочекаменной болезни. Микрогематурия выявлена у мальчика случайно, расценивалась как проявление интерстициального нефрита. Гематурия персистировала, усиливаясь после респираторных инфекций. В 12 лет появилась пастозность век и голеней. Белок мочи — 0,165 г/л. Поставлен диагноз гломерулонефрита и проведено лечение преднизолоном. Пастозность и протеинурия исчезли, гематурия сохранялась. В 13 лет обратились в нефрологическую клинику нашего института. Обращало на себя внимание более 5 малых аномалий развития, имелся пролапс митрального клапана. В моче трудно сосчитываемые эритроциты, белок 0,099 г/л. Снижены показатели аммио- и ацидогенеза, выявлены никтурия, повышение уровня фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов в крови. Ни у мальчика, ни у ближайших родственников нарушений слуха не выявлено. Микрогематурия не имела семейного распространения.

При ультразвуковом исследовании выявлены диффузные изменения почечной паренхимы. По поводу имеющегося хронического тонзиллита была проведена тонзиллэктомия, но микрогематурия сохранялась. Постепенно нарастала протеинурия, имелась тенденция к артериальной гипертензии. С предположительным диагнозом болезни тонких базальных мембран, гломерулонефрита была проведена нефробиопсия. При светооптическом исследовании — мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с очаговым гранулярным свечением С3 на базальных мембранах. При электронной микроскопии диффузное истончение базальных мембран (от 50 до 150 нм) (рис. 6). Трехслойность мембран не прослеживалась, имелась их складчатость. Подоциты и эндотелиоциты отечны, вакуолизированы. В просветах капилляров значительное количество эритроцитов.

Диагноз: мезангио-пролиферативный гломерулонефрит; болезнь тонких базальных мембран.

Таким образом, у ребенка с тонкими базальными мембранами развился иммунный гломерулонефрит. Предрасполагающим фактором к развитию гломерулонефрита могла быть болезнь тонких базальных мембран. Больному назначен энап. На фоне этой терапии через 6 мес — протеинурия и артериальная гипертензия не определялись, гематурия сохранялась. В свете современных исследований С3-нефропатии возможен пересмотр диагноза.

Лечение. Когда стоит вопрос о терапевтической тактике по отношению к больному с болезнью тонких базальных мембран и изолированной гематурией, целесообразно исследование функционального состояния почек. Должно проводиться лечение интеркуррентных заболеваний. Повторные вирусные и бактериальные инфекции могут привести к развитию иммунной нефропатии при болезни тонких

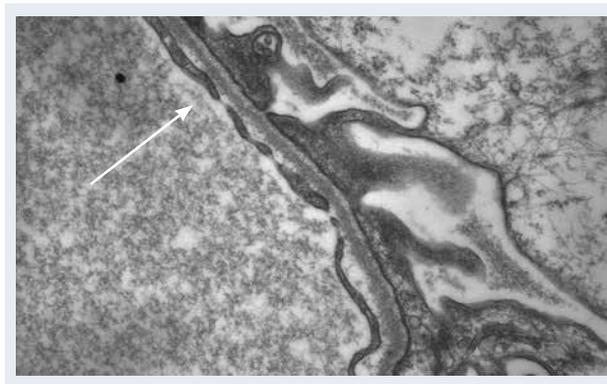


Рис. 6. Морфологическое исследование нефробиоптата больного И., 1987 г. рождения.

Электронная микроскопия. $\times 20\ 000$. Стрелкой указано истончение гломерулярной базальной мембраны.

базальных мембран, что требует назначения иммуносупрессивной терапии наслонившегося гломерулонефрита. Нами при сочетании болезни тонких базальных мембран с гломерулонефритом при тенденции к прогрессированию заболевания для коррекции склеротических изменений в почках назначается и-АПФ. При этом отмечается уменьшение или исчезновение протеинурии, артериальной гипертензии, но гематурия сохраняется.

Прогноз. Прогноз обычно благоприятный, недаром существует термин «доброкачественная семейная гематурия». Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской болезни тонких базальных мембран скрывается синдрома Альпорта, во-вторых, возможно наслоение гломерулонефрита, требующего иммуносупрессивного лечения, и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании болезни тонких базальных мембран вплоть до развития почечной недостаточности у взрослых людей.

CFHR5 нефропатия/изолированный С3-гломерулонефрит

Одним из недавних генетических открытий в семейной гематурии было описание наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5* нефропатия). С. Deltas и соавт. (2013) [22] представили наблюдение за 21 семьей на Кипре, считая, что это эндемичная патология. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем те же авторы писали в 2012 г. [23]. Заболевание связано с мутацией гена *CFHR5*, принадлежащего семейству пяти генов (*CFHR5* 1—5), расположенных на хромосоме 1q32, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. *CFHR5* связывает С3b и локализуется в гломерулярных отложениях у больных с гломерулонефритом. Эта новая форма микрогематурии была описана ранее, но ее наследственная природа и патофизиологиче-

ская связь с системой альтернативного пути активации комплемента были неизвестны. Аналогично мезангиальная С3-гломерулопатия была известна с 80-х годов прошлого века, в то время как совсем недавно были выявлены мутации с потерей функции в важных регуляторных белках, таких как CFH (фактор H комплемента), фактор I комплемента и мембранный кофактор, у пациентов с наследственными нефропатиями, характеризующимися изолированными С3 мезангиальными депозитами.

В последнее время активно изучается во всем мире атипичный гемолитико-уремический синдром [24]. При этом заболевании может быть выражена микрогематурия [25]. Стало очевидным, что в этих случаях причиной микрогематурии являются мутации в ряде генов комплемента — CFH, CFHR5, комплементарного фактора 1 (CF10), CD46 (MCP), CFB, комплементарного компонента 3 (C3) и тромбомоделина (TNBO). При нефропатиях, связанных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, одновременно с микрогематурией, как правило, выявляется нефротический синдром.

Под нашим наблюдением находится *Марьяна Б.*, 13,5 лет, из Кабардино-Балкарии. В семье заболевание органов мочевой системы не выявлено. Девочка родилась в срок с массой 2800 г, в 3 года был диагностирован острый пиелонефрит, проводилось лечение антибиотиками. Рецидивов не было. В связи с повторными ангинами в возрасте 11 лет проведена тонзиллэктомия. В 13 лет после ОРВИ отметили, что моча стала розового цвета, появились отеки лица и живота, боли в животе, головная боль, артериальное давление 140/100 мм рт.ст. Выявлена протеинурия (3,28 г/л), эритроцитурия до 7, лейкоцитурия до 25–30 в поле зрения, белок крови 41,6 г/л. Поставлен диагноз: острый гломерулонефрит. Лечение преднизолоном (40 мг/сут) эффекта не дало, проведено лечение метипредом внутривенно и циклофосфаном. Наблюдалось улучшение состояния.

При обследовании в нашей клинике отмечались нормальные анализы мочи. Исчезла гипопропротеинемия, сохранялось повышение в крови уровня холестерина и триглицеридов, скорость клубочковой фильтрации 112 мл/мин. Выявлено снижение функции почек по тубулярному типу, снижение величины С3 фракции комплемента до 25,6 мг/дл. Анализы на системную патологию отрицательные. При повторном поступлении в клинику в возрасте 14 лет проведена нефробиопсия. При световой микроскопии из 21 клубочка 3 — полностью склерозированы, 4 — явлениями фокально-сегментарного гломерулосклероза. Изменения в нефробиоптате мезангиопролиферативного характера. При иммунофлюоресценции: С3, крупногранулярный в мезангии, что соответствует С3-гломерулонефриту. При электронной микроскопии получены данные, характерные для мем-

бранопролиферативного гломерулонефрита II типа (болезнь плотных депозитов).

Таким образом, случаи мембранопролиферативного гломерулонефрита у некоторых больных, описанные С. Deltas и соавт. (2013), и мембранопролиферативного гломерулонефрита II типа, выявленного у ребенка в приведенном наблюдении, позволяют предположить, что эта форма гломерулопатии, возможно, имеет связь с генетическими факторами и обусловлена мутациями в системе комплемента. Не исключено, что при нарушениях в системе комплемента возможно развитие патологии, к которой относится и С1q-нефропатия, при которой выражены микрогематурия и нефротический синдром [26].

Под нашим наблюдением находится *Софья С.*, 3 лет, из Подмосквья. Девочка из семьи, где у бабушки по линии матери мочекаменная болезнь и бронхиальная астма. Беременность у матери протекала с угрозой прерывания. В возрасте 2 лет у девочки отмечались повторные явления инфекции мочевой системы. Лечилась антибактериальными средствами. В 3 года при поступлении в детский сад в анализе мочи до 100 эритроцитов в поле зрения, белок — 3,3 г/л. При поступлении в местную больницу сохранялась микроскопическая гематурия, обнаружены лабораторные признаки нефротического синдрома. При поступлении в нашу клинику выражен гормонорезистентный нефротический синдром. При нефробиопсии определялся фокальный сегментарный гломерулосклероз и кистозные изменения канальцев с отслойкой щеточной каемки. В связи с обнаружением при иммунофлюоресценции положительной реакции на С1q, вероятно, у ребенка имеет место С1q-нефропатия.

В виде заключения необходимо отметить, что дифференцировать микрогематурии в раннем детском возрасте при синдроме Альпорта (как X-сцепленном, так и аутосомно-рецессивном), при болезни тонких базальных мембран, при CFHR5 нефропатии и других формах семейной гематурии с пока еще неизвестными причинами — очень сложная задача. Существенное значение имеет анализ родословной для определения типа наследования; возраста, в котором у других членов семьи появилась протеинурия, хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность; наличия сенсоневральной глухоты и нарушения зрения у родственников.

Исследования должны включать нефробиопсию и молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций генов COL4 или CFHR5. Эти исследования должны быть проведены не только больному, но также его родителям и сибсам.

В последнее время в нашей нефрологической клинике обследуется много больных, у которых в первые месяцы после рождения отмечается микрогематурия, усиливающаяся после ОРВИ. Предполагается

наличие IgA-нефропатии, которая подтверждается при проведении почечной биопсии. Болезнь Берже по существующим классическим меркам не относится к наследственным заболеваниям, хотя и высказывается возможность генетического предрасположения, которое реализуется при воздействии вирусной инфекции при ОРВИ. X. Zhou и соавт. (2013) [27] показали, что 25% генов *FCGR* при их полиморфизме создают основу для предрасположенности к IgA-нефропатии. Наиболее выраженная ассоциация IgA-нефропатии отмечалась с вариантами *FCGR2B* rs12118043 ($p = 8,74 \cdot 10^{-3}$, OR 0,76; 95% CI 0,62—0,93) и *FCRLB* rs4657093 ($p = 2,28 \cdot 10^{-3}$, OR 0,77; 95% CI 0,65—0,91). Таким образом, хотя болезнь Берже нельзя отнести к генетически детерминированным нефропатиям, но выявленный полиморфизм генов *FCGR* намечает пути дальнейшего изучения предрасположенности к этой патологии.

Среди орфанных заболеваний привлекает внимание болезнь Фабри, при которой также выявляется микрогематурия [28]. Типичным признаком болезни служит ангиокератома, но при развитии почечного синдрома характерно появление микроскопической гематурии. Нужно ли относить эту вазопатию к болезням с типичной микрогематурией — вопрос, требующий специального изучения.

Касаясь генетических аспектов, которые в настоящее время хорошо изучены при болезни Фабри, необходимо остановиться на следующем:

мать — носитель гена этого заболевания имеет 50% шансов передать его своим потомкам, независимо от их пола. Мальчики — гемизиготы гена болезни Фабри неизбежно будут больными, а девочки — гетерозиготы передадут мутантный ген своему потомству с вероятностью 50% и сами могут развить спектр проявлений болезни от едва уловимых до явных. Лица мужского пола с болезнью Фабри не передадут мутантный ген своим сыновьям, но его унаследуют все потомки женского пола. Ген *GLA* (α -галактозидаза А) болезни Фабри локализован на длинном плече хромосомы X (локус Xq22.1). Он состоит из 7 экзонов. Дефект гена *GLA* весьма гетерогенен, и количество его мутаций в настоящее время насчитывает более 450.

Для синдрома врожденных аномалий почек и мочевых путей (CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract) наиболее характерна лейкоцитурия, однако у некоторых больных наблюдается микрогематурия [29]. Очевидно, что дальнейшие исследования установят значение данного синдрома как причины микрогематурии.

Таким образом, типичными наследственными гематурическими нефропатиями остаются синдром Альпорта и болезнь тонких базальных мембран. Остальные заболевания, при которых микрогематурия нередко оказывается первым признаком, особенно протекающим с нефротическим синдромом, требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Y.Y., Savage J. The epidemiology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3: e163—170.
2. Fogazzi G.B., Edefonti A., Garigali G. et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 7: e1093—1100.
3. Клембовский А.И. Анатомо-гистологическая характеристика почек у детей. Клиническая патоморфология нефропатий. Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтишева Л: Медицина 1989; 27—59. (Klembovskij A.I. The Anatomic-histologic characteristic of kidneys at children. Clinical pathomorphology of nephropathies. In: Children's nephrology. M.S. Ignatova, Ju.E. Vel'tishhev (eds). L: Medicina 1989; 27—59.)
4. Jai-Trung L., Hiroyoshi W., Hiroshi M. et al. Mechanism hematuria in glomerular disease. *Kidney Int Nephron* 1983; 35: e68—72.
5. Collar J.E., Ladva S., Cairns T.D. et al. Red cells traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001; 59: 6: e2069—2072.
6. Veltishev Y., Ignatova M., Ananenko A. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysin glycoside excretion and glomerular basement membranes. *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4: 3: e149—154.
7. Rheault M.N. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: e41—46.
8. Atkin C.L., Gregory V.S., Border W.A. Alport syndrome. In: R.W. Schrier, C.M. Cottrichalk (eds.) *Diseases of the Kidney*. 4th ed. Boston: Little 1989; 233.
9. Вельтишев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий). М 1996; 61. (Vel'tishhev Ju.E., Ignatova M.S. Preventive nephrology (genetic and ecomorphological factors of development of nephropathy). М 1996; 61.)
10. Фокеева В.В. Наследственный нефрит. Детская нефрология: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтишева. Л: Медицина 1989; 244—256. (Fokeeva V.V. Hereditary nephrite. Children's nephrology. M.S. Ignatova, Ju.E. Vel'tishhev (eds). L: Medicina 1989; 244—256.)
11. Tverskaya S.M., Tealicova F.D., Ignatova M.S. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non domain of L5/Y1/ collagen chain associated with adultonset X-linked Alport syndrome. *J Hum Mutat* 1996; 6: 2: e149—150.
12. Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М: Медицина 2000; 340—345. (Ignatova M.S., Calikova F.D. Hereditary nephrite. (Alport syndrome) In: Nephrology. I.E. Tareeva (ed). M: Medicina 2000; 340—345.)
13. Gubler M.C., Tealicova F. Alport syndrome and other familial haematurias. *ESPN Handbook* 2000; 208—213.
14. Харина Е.А. Дегтярева Э.М., Кожухова О.А. и др. Клинические варианты гипопластической дисплазии почек у детей. Педиатрия 1982; 3: 3—14. (Harina E.A. Degtjareva Je.M., Kozhuhova O.A. et al. Clinical variants of hypoplastic

- dysplasia of the kidney in children. *Pediatr* 1982; 3: 3—14.)
15. *Remuzzi A., Gagliardini E., Sangalli F. et al.* ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006; 69: 124—154.
 16. *Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И.* Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 1: 31—36. (*Ignatova M.S., Kon'kova N.E., Kurbanova H.I.* Clinical manifestations of hereditary nephrite progressing in children and possibility of renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ros vestn perinatol i pediat* 2007; 1: 31—36.)
 17. *Rayat J., Joshi K., Sakhuja V. et al.* Glomerular basement membrane thickness in normal adults and its application to the diagnosis of thin basement membrane disease: an Indian study. *Indian J Pathol Microbiol* 2005; 48: 4: e 453—458.
 18. *Meglic A., Kusman D., Jasbec J. et al.* Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents. *Pediat Nephrol* 2003; 18: e 127—132.
 19. *Carasi C., Van't Hoff W., Rees L. et al.* Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 8: e 1098—1105.
 20. *Mandache E., Cherghiceanu M.* Ultrastructural defects of the glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies. *Ultrastructural Pathology* 2004; 28: 2: e 103—108.
 21. *Ignatova M., Prickodina L., Galitsina E. et al.* Association of TBMN with glomerulonephritis in children. *Pediat Nephrol* 2006; 21: e1611.
 22. *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.
 23. *Deltas C., Gale D., Cook T. et al.* The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediat Nephrol* 2012; 27: 8: 1221—1231.
 24. *Maga T.K., Nishimura C.J., Weaver A.E. et al.* Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: 1445—1460.
 25. *Lhotta K., Janecke A.R., Scheiring J. et al.* A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1356—1362.
 26. *Vizjak A., Ferluga D., Rozic M. et al.* Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 11: 2237—2244.
 27. *Zhou X.J., Cheng F.J., Qi Y.Y. et al.* FCGR2B and FCRLB Gene Polymorphisms Associated with IgA Nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: 4: 61208.
 28. *Соболева М.К.* Нефропатия при болезни Фабри. Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА 2011; 340—352. (*Soboleva M.K.* Nephropathy in Fabry disease. Children's nephrology. M.S. Ignatova (ed). Moscow: MIA 2011; 340—352.)
 29. *Игнатова М.С.* САКУТ-синдром у детей. Обзор литературы. *Педиатрия* 2012; 6: 141—144. (*Ignatova M.S.* САКУТ syndrome in children. Literature review. *Pediatr* 2012; 6: 141—144.)

Поступила 12.12.13