

Наукові повідомлення

УДК 616.61-056.7-07:575.1

М.О. Ризничук, В.П. Пішак

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Наведено клінічні прояви найбільш поширених спадкових нефропатій з визначеннями типу

успадкування.

Ключові слова: спадкові нефропатії, нирки.

На межі XX-XXI ст. відбулася видатна подія в галузі біології – завершився проект «Геном людини». Це дозволило з'ясувати цілу низку спадкових хвороб, спричинених ушкодженням генів, розпочати ідентифікацію практично всіх білків, що кодуються генами людини, число яких становить близько 250000 [13]. З'явилася можливість характеристики геному окремого індивіда.

Нирки забезпечують на необхідному рівні артеріальний тиск, згортання крові, об'єм крові і концентрацію в ній іонів, осмоляльність тощо. Підтримання гомеостазу відбувається за певного рівня реніну, ендотеліну, дофаміну, тромбопоетину, вітаміну D, простагландинів та ін. речовин, які виконують роль модуляторів та тригерів функцій нирок [12]. Порушення цих складових при спадкових захворюваннях спричиняє не тільки зміни екскреції тих чи інших інгредієнтів, але і в кінцевому результаті функції виділення [11].

Спадкова схильність є загально визнаним ризиком розвитку ниркової патології: сімейна ниркова глюкозурія, синдром Фанконі, ідіопатична ниркова гіперурикемія, цистинурія, I тип тощо [7]. При цьому фенотип захворювання є результатом маніфестації чинників схильності під впливом тригерів зовнішнього середовища [9]. Тому з'ясування генетичних основ такої патології відкриває широкі можливості для оцінки ризику (гени-кандидати) і профілактики. Триває активний пошук генів-кандидатів таких захворювань і можливих тонких механізмів біохімічних процесів реалізації генетичних дефектів [6, 7]. Це важливо для визначення генних функцій, розшифрування молекулярної взаємодії в нормі і при патології, формування фенотипу тощо. До 2010 р. ідентифіковано понад 320 генів, патологічні алелі яких зумовлюють порушення в нирках трансмембранного транспорту різних органічних і неорганічних речовин [8]. Використання методів молекулярної генетики та молекулярної біології дозволить обґрунтувати механізм молекулярної організації окремих процесів [4, 5].

Клінічна гетерогенність захворювання більшою мірою визначає тип мутаційних пошкоджень гена, ніж чинники довкілля [1, 2]. При цьо-

му гетерозиготні носії дефектних генів також можуть мати певне відхилення у стані здоров'я.

У цьому повідомленні розкриваються фенотипові порушення ренальних функцій при спадковій патології нирок, у багатьох випадках які торкаються різних систем регуляції клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції і секреції.

Основними хворобами дитячого віку, які спричиняють розвиток хронічної ниркової недостатності, є уроджені і спадкові нефропатії [6]. Схожі результати щодо частоти патології зазначають [7, 12]. Наводимо коротку клінічну характеристику таких захворювань.

Амілоїдоз вісцеральний

Хвороба описана Ostertag у 1932 р.

Прояви: явища нефропатії, внаслідок масового заміщення ниркових клубочків відкладанням амілоїду розвивається ниркова недостатність.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Фабрі синдром (МІМ 301500)

Захворювання описали Fabry і Anderson у 1898 р.

Популяційна частота 1:117000. Щорічно це становить близько 12 осіб на 1,5 млн новонароджених. Прояви: на шкірі і слизових оболонках внаслідок ураження капілярів виникають судинні вузлики темно-червоного кольору. Явища вакуолізації епітеліоцитів призводить до порушення функції гломерулярно-канальцевого апарату, що спричиняє явища ниркової недостатності аж до уремії. Крім нирок уражаються інші внутрішні органи. В основі захворювання лежить зниження або повна відсутність ферменту α -галактозидази, що зумовлює накопичення ліпиду церамідтригексозиду.

Тип успадкування – рецесивний, зчеплений із X-хромосомою. Ген локалізований у Xq. 22, складається із 7 екзонів.

Дента синдром (МІМ 300008)

Прояви: набряки, підвищений артеріальний тиск, гіпокальціємія, порушення функцій нирок, гіперкальціурія, втрата низькомолекулярних білків, камінці в нирках.

Тип успадкування – рецесивний, X-зчеплений. Ген картовано на Xq 26.1; Xp 11.22.

Нирковий каналцевий ацидоз

Відноситься до групи тубулопатій, супроводжується стійким порушенням кислотно-лужної рівноваги.

Прояви: поліурія, полідипсія, гіпоізостенурія, дефіцит карбонатів у крові, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіперхлоремія. Можливі симптоми нирковокам'яної хвороби.

Основу хвороби становить неспроможність нирок знижувати рН сечі. Розрізняють проксимальний тип ураження каналців, коли переважає дефект реабсорбції бікарбонатів, і дистальний тип, зумовлений обмеженням транспорту H^+ іонів через клітинні мембрани дистальних каналців. Припиняється утворення і дифузія аміаку, знижується титрована кислотність сечі.

Тип успадкування – гетерогенний: автосомно-рецесивний, автосомно-домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю.

У клінічному перебігу розрізняють дві форми захворювання: синдром Баттлера-Олбрайта і синдром Лайтвуда.

Синдром Баттлера-Олбрайта (МІМ 103580)

Нирковий тубулярний ацидоз дорослих. Крім зазначеної ренальної симптоматики, приєднується нефрокальциноз, нефролітіаз, кальцифікація мозкового шару тканини нирок, пієлонефрит. Порушується ацидогенез у дистальних відділах нефрону. Виникають симптоми остеопорозу і остеопатії.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний, зрідка автосомно-домінантний.

Синдром Лайтвуда (МІМ 168)

Нирковий тубулярний ацидоз інфантильний. Симптоми метаболічного ацидозу в новонароджених після уведення докорму з 1-го по 18-й міс. життя. Продукти (сир, коров'яче молоко), що містять кислі сульфати і фосфати, спричиняють слабкість, блювання, апатію, поліурію.

Основу хвороби становить затримка розвитку ацидогенетичної функції нирок і підвищена чутливість до вітаміну D.

Тип успадкування – рецесивний X-зчеплений, хворіють переважно хлопчики.

Синдром Леша-Найхана (МІМ 300322)

Захворювання описали Lesch et Nyhan у 1964р.

Популяційна частота 1:200000.

Супроводжується явищами гіперурикемії: поліурія, у крові і сечі підвищений рівень сечової кислоти, гематурія. Ураження нервової системи: хореоатетоз, автоагресія.

Основу хвороби становить дефіцит ферменту гіпоксантинуанінфосфорибозилтрансферази.

Тип успадкування – рецесивний X-зчеплений. Ген *HPRT1* картовано на Xq26-q27.2.

Барттера синдром (МІМ 241200)

Захворювання описали Bartter et al. у 1962р.

Симптоми: головний біль, адинамія, поліурія, гіпернатріємія, гіпокаліємія, гіперкальціу-

рія, алкалоз, гіперальдостеронурія, гіперплазія юкстагломерулярного апарату.

Захворювання зумовлено зниженням гіпертензивної реакції на ангіотензин II, що спричиняє гальмування утворення реніну, зростає секреція альдостерону, утворення ангіотензину I і II.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Гени картові 1p36, 11q24, 15q.

Гірке хвороба (МІМ 241200)

Син.: глікогеноз, I тип; нефромегальний глікогеноз.

Захворювання описав V. Gierke в 1929 р.

Популяційна частота 1:100000 новонароджених.

Симптоми: після народження в дитини відсутній апетит, респіраторний дистрес-синдром, кетонурія. Кетоацидоз, гіпоглікемія. Порушується нирковий кліренс низки речовин. Глікоген не розщеплюється і накопичується в тканинах нирок, печінки, що зумовлює нефромегалію, гепатомегалію.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген локалізований на 17q23.

Помпе хвороба (МІМ 232300)

Син.: генералізований глікогеноз, II тип, глікогеноз генералізований ідіопатичний.

Захворювання описав J. Pompe в 1932 р.

Відноситься до лізосомних хвороб накопичення. Розрізняють три форми хвороби: дитяча (інфантильна), юнацька і дорослих.

Симптоми: розлади дихання, акроціаноз, м'язова гіпотонія – виникають одразу або впродовж декількох тижнів після народження. Гепатомегалія, кардіомегалія. Ген захворювання *GAA* (ОМІМ 606800), що кодує фермент кислу α -1,4-глюкозидазу, картований на 17q25.2–q25.3. Дефіцит ензиму призводить до накопичення глікогену в клітинах, в основному, в лізосомах, утворюються великі вакуолі.

У крові підвищений рівень сечової кислоти, глутаміншавлевооцтової трансамінази і альдолази; дефіцит α -1,4-глюкозидази. У тканинах внутрішніх органів (серце, м'язи, нирки) масивне накопичення глікогену.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген локалізований на 17q25.2.

Грубера синдром (МІМ 249000)

Син.: Меккеля синдром.

Захворювання описав J. Meckel у 1922р. і G. Gruber у 1934 р.

Симптоми: гіпертелоризм, екзофтальм, вади розвитку лицьового скелета, полідактилія, вади розвитку сечостатевої системи (щілина сечового міхура, множинні кісти нирок, гіпоспадія, епіспадія), спинномозкові і черепно-мозкові грижі.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген *MKS1* картовано на 17q23.

Діабет сольовий нирковий

Син.: псевдогіпоальдостеронізм.

Захворювання описали Cheek і Pettу в 1958р.

Симптоми: у дітей грудного віку з'являються ознаки втрати солі (гіпонатріємія, гіперкаліє-

мія), дегідратація, блювання. Екскреція альдостерону досягає 800 мкг/добу (у нормі – 10 мкг/добу).

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Ксантинурия

Симптоми: рецидивна гематурія, ознаки нирковокам'яної хвороби, відсутність сечової кислоти в сироватці крові, низький рівень її екскреції з сечею, підвищена концентрація ксантину і гіпоксантину в плазмі крові, явища піелонефриту.

Захворювання зумовлено нестачею активності ферменту ксантиноксидази, за участі якої ксантин перетворюється в молочну кислоту.

Тип успадкування – автономно-рецесивний.

Лімфогістіоцитоз Літгера-Сіве

У дітей віком до 9 тиж. виникає лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, анемія, тромбоцитопенія, яка супроводжується носовими і ректальними кровотечами, крововиливи в різні органи. В інтерстиціальній тканині нирок відбувається інфільтрація гістіоцитами.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Лудера-Шелдона синдром (МІМ 134600)

Захворювання описали Luder і Sheldon у 1955 р.

Прояви: у дітей раннього віку виникає спрага, у сечі надмірна кількість цукру і гіпераміноацидурия, порушується каналцева реабсорбція глюкози і амінокислот. Пізніше приєднуються порушення реабсорбції фосфатів, амонію, обмін іонів водню.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Ген картовано на 15q15.3.

Нефрит гематуричний хронічний спадковий

Захворювання описав А. Alport у 1927 р.

Розрізняють декілька клінічних варіантів хвороби: синдром Альпорта (хронічний нефрит і глухота); сімейний хронічний нефрит без глухоти; нефрит із поліневропатією і доброякісну сімейну гематурію.

Прояви: при всіх формах хвороби ураження нирок подібне, прогресують явища гломерулонефриту. У дитячому віці виникають епізоди гематурії, з'являються ознаки ниркової недостатності. Зміни в крові і сечі бувають трьох форм: 1) гіпераміноацидурия з підвищеним вмістом амінокислот у крові; 2) гіпераміноацидурия без гіпераміноацидемії (ренальний тип); 3) збіднений спектр амінокислот у крові і сечі. Порушення функції каналців аж до повної ниркової недостатності.

Тип успадкування – доміантний, зчеплений з Х-хромосомою.

Нефроз сімейний уроджений

Син.: нефроз інфантильний, фінського типу.

Прояви: при народженні або в ранньому віці з'являються набряки, значна протеїнурия, циліндурия, порушення функції проксимальних каналців – глюкозурия, гіпераміноацидурия, порушення обміну електролітів. Розвивається хронічна ниркова недостатність, яка і є причиною смерті.

У нирках розширення проксимальних каналців (несправжні кісти), приєднуються зміни клубочків.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Нефрофтиз юнацький (МІМ 134600)

Син.: Фанконі нефрофтиз.

Популяційна частота 1: 100000.

Захворювання описав Fanconi et al. у 1951 р.

Прояви: у віці 5-12 років з'являється полідипсія, поліурия, ацидоз, поступово розвивається уремія, протеїнурия, зниження кліренсу ендогенного креатиніну, гіпоізостенурия. У нирках: гіалінізація клубочків і базальної мембрани, атрофія епітелію каналцевого апарату. Вважають, що первинно уражаються каналці, зокрема петлі Генле, а недостатність клубочків виникає вторинно.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Ген картовано на 15q 15.3.

Альпорта синдром (МІМ 301050)

Син.: нефропатія з глухотою; отоокулярна нефропатія.

Захворювання описав А. Alport у 1927 р.

Прояви: явища хронічного нефриту з глухотою, розвивається очна симптоматика (ністагм, катаракта, міопія, сферофакія, передній лентиконус), гіпераміноацидурия.

Тип успадкування – рецесивний, зчеплений із Х-хромосомою. Ген картовано на Хq 22.3.

Оксалоз тип І і ІІ

Син.: гіпероксалурия первинна.

Захворювання описав Leroutre в 1926 р.

Прояви: вторинний піелонефрит, ниркова недостатність, гіпероксалурия, відкладання кристаліків кальцію оксалату у всіх тканинах і органах.

Біохімічну основу хвороби становить метаболічний блок в обміні щавлевої кислоти, що спричиняє підвищений синтез і екскрецію оксалатів із сечею.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Лоу синдром (МІМ 309000)

Син.: окулоцереброренальний синдром.

Захворювання описав С. Low у 1952 р.

Популяційна частота 1: 50000 населення.

Прояви: з раннього дитинства виникає двобічна катаракта, мікрофокія, розширення зіниць, відсутність їх реакції на світло, підвищення внутрішньоочного тиску, уроджена глаукома. У сечі – аміноацидурия, глюкозурия, протеїнурия, високий вміст піровиноградної кислоти. У нирках – деструкція тубулярного епітелію, інтерстиціальний фіброз і гіаліноз клубочків.

Основу патогенезу хвороби становить порушення каналцевої реабсорбції.

Тип успадкування – рецесивний, Х-зчеплений. Ген *JCRL1* картовано на Хq26.1.

Ниркова глюкозурия

Захворювання описали Hjaque в 1927 р. і Marble – в 1932 р.

Популяційна частота не з'ясована.

Прояви: надмірне виділення глюкози із сечею (50-60 г за добу) без гіперглікемії. Глюкозу-

рія не пов'язана з прийомом їжі. Основу хвороби становить порушення ниркової реабсорбції глюкози, обмежене проксимальними канальцями. Розрізняють два типи глюкозури: тип А – низький поріг фільтрації і знижена реабсорбція глюкози; тип Б – нормальна реабсорбція, але знижений поріг фільтрації.

Тип успадкування – автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний.

Де Тоні-Дебре-Фанконі синдром (MIM 134600)

Син.: рахіт нирковий канальцевий.

Популяційна частота 1:100000, що становить 17 осіб на 1,5 млн новонароджених.

Прояви: глюкозурія, підвищена екскреція із сечею амінокислот і фосфатів. Поліурія, нирковий ацидоз, кальціурія, нефрокальциноз.

Патологічний дефект локалізуються в проксимальних звивистих канальцях (або вкорочені, або ензимні дефекти в циклі Кребса, що зумовлює енергетичну недостатність канальцевого епітелію).

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген картовано на 15q15.3.

Олбрайта-Батлера-Блумберг синдром (MIM 103580)

Син.: фосфат-діабет; тубулопатія гіпофосфатемічна; рахіт – резистентний до вітаміну D.

Популяційна частота 1:20000, що становить 25 осіб на 1,5 млн новонароджених.

Прояви: наприкінці першого – на другому році життя, після того, як діти починають ходити, спостерігається викривлення довгих трубчастих кісток, колінні суглоби деформовані. У сечі надмірна кількість фосфатів. У крові гіпофосфатемія, підвищений рівень активності лужної фосфатази, ізостенурія, поліурія, глюкозурія.

Тип успадкування – доміантний, Х-зчеплений.

Цистатіоніурія

Захворювання описали Haggis et al. у 1959 р.

Прояви: анемія, тромбопенія, гіпотрофія, затримка психічного розвитку, судоми. Екскреція цистатіоніну із сечею зростає до 400-500мг/добу (у нормі сліди). Цистатіонін виявляють у крові та лікворі.

Під впливом цистатіонінази цистатіонін розщеплюється на цистеїн і гомосерин.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Гомоцистинуриї синдром (MIM 236200)

Популяційна частота 1:50000.

Прояви: гематурія, нефролітіаз, інфекції сечовідвідних шляхів, надмірне виділення із сечею певних амінокислот, підвищена екскреція гомоцистину із сечею.

В основі патогенезу лежить порушення транспортної системи діаміномонокарбонічних амінокислот (цистеїну, лізину, аргініну, орнітину); дефіцит ферменту цистатіонсинтетази.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген картовано на 21q 22.3.

Целлвегера синдром (MIM 214100)

Син.: цереброгепаторенальний синдром; Боуена синдром.

Захворювання описали Н. Zellweger et al. у 1964 р. Відноситься до групи пероксисомних хвороб.

Популяційна частота 1:25000 – 1:100000.

Прояви: м'язова гіпотонія, множинні аномалії розвитку, субкапсулярні кісти нирок, уражаються як клубочки, так і канальці. В основі патогенезу захворювання лежить порушення амінокислотного обміну.

Виникає мутація гена одного з білків пероксисом PEX1 із зсувом рамки читування.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Полікістозна хвороба дорослих

Прояви: у підлітковою віці прогресують ознаки ниркової недостатності: поліурія, гематурія, гіперкаліємія, кетонурія, протеїнурія. У нирках інтерстиційні порушення, деструкція збірних канальців, розростання сполучної тканини, гіперплазія канальців. Інші органи уражаються меншою мірою, ніж при інфантильному полікістозі.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Наведене повідомлення передбачає мету привернути увагу педіатрів, генетиків, сімейних лікарів, працівників соціальної сфери щодо спадкової патології нирок, зважаючи на прогресивний перебіг та високу інвалідизацію таких осіб.

Перспективи подальших досліджень. Виникає необхідність створення об'єктивних критеріїв щодо формування реєстру такої групи хвороб, особливо серед дитячого населення.

Література

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 448 с.
2. Геном человека и гены «предрасположенности» / [В.С. Баранов, Е.В. Баранов, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев]. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Гипергомоцистеинемия и акушерская патология / Л.А. Озолина, В.С. Ефимов, А.С. Албулраб [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 26-29.
4. Гречанина Е.Я. Хромосомный полиморфизм и метаболические нарушения – причинно-следственные связи / Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, И.Г. Гольдфарб // Ультразвук. перинат. диагност. – 2004. – № 7. – С. 3-43.
5. Гречанина О.Я. Порушення обміну метіоніну та репродуктивні втрати (I частина) / О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Р.М. Маталон // Педіатрія, акушерство і гінекол. – 2009. – Т. 71, № 4. – С. 69-74.
6. Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей / М.С. Игнатова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 3-8.

7. Молчанова Е.А. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей / Е.А. Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Кабак // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 64-68.
8. Новиков П.В. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации / П.В. Новиков // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 2. – С. 3-7.
9. Островская А.В. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы, перспективы / А.В. Островская, К. Шефер, Л. Штаккельберг // Педиатр. фармакол. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 32-36.
10. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики / Пішак В.П., Мислицький В.Ф., Ткачук С.С. – Чернівці: Медуніверситет, 2010. – 608 с.
11. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / [И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков] // Вестн. нов. мед. технол. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 47-54.
12. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantation between 1994 and 2002 / L. Pape, G. Offner, J. Ehrich [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2004. – Vol. 8. – P. 39-43.
13. Finishing the euchromatic segnece of the human genome // Nature. – 2004. – Vol. 431. – P. 931-945.
14. Response to Birth Prevalence of Congenital Heart Disease / H. Dolk, M.A. Loane, L. Abramsky [et al.] // Epidemiology. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 275-277.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ 1

М.А. Ризничук, В.П. Пишак

Резюме. Изложена клиническая характеристика наиболее распространенных нефропатий наследственного генеза, определен тип наследования.

Ключевые слова: наследственные нефропатии, почки.

CLINICAL CHARACTERISTIC AND GENETIC POLYMORPHISM OF HEREDITARY KIDNEY DISEASE. COMMUNICATION 1

М.О. Ryznychuk, V.P. Pishak

Abstract. Clinical manifestations of the most prevalent hereditary nephropathies with determinations of the inheritance type are presented.

Key words: hereditary nephropathies, kidneys.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 169-173

Надійшла до редакції 24.01.2013 року