



Сорокман Т.В., Остапчук В.Г., Макарова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Спадкові, сімейні хвороби та аномалії нирок у дитячому віці

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(8):952-956. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119255

Резюме. У статті наведений аналіз даних літератури щодо частоти та особливостей перебігу спадкових хвороб нирок. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота спадкових хвороб і аномалій нирок становить 2,5–3 % у новонароджених, близько 1 % власного вкладу становлять генні хвороби, 0,5 % — хромосомні та в середньому 1,5–2 % припадає на частку вроджених вад розвитку, зумовлених дією несприятливих екзогенних і ендогенних факторів. У наш час відомо близько 50 генетично детермінованих хвороб нирок і сечових шляхів. Для деяких варіантів патології (дисплазія нирок, тубулопатії, нирковий амілоїдоз) характерне формування ниркової недостатності вже в дитячому віці. Описаний випадок хвороби тонких базальних мембран (генетично детермінована неімунна гломерулопатія, що залежить від мутації генів колагену IV типу COL4A4/COL4A3) у 9-річної дитини. Клінічний випадок являє інтерес з точки зору маніфестації та перебігу хвороби, оскільки на тлі хвороби тонких базальних мембран розвинувся імунний гломерулонофрит і, можливо, провокуючим чинником стали часті гострі респіраторні інфекції. Генетичні дослідження сімей із подібними клінічними фенотипами повинні бути пріоритетом для нефрологів.

Ключові слова: діти; спадкові хвороби й аномалії розвитку нирок; клінічний випадок хвороби тонких базальних мембран

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота спадкових хвороб і аномалій нирок становить 2,5–3 % у новонароджених, близько 1 % власного вкладу становлять генні хвороби, 0,5 % — хромосомні та в середньому 1,5–2 % припадає на частку вроджених вад розвитку, зумовлених дією несприятливих екзогенних і ендогенних факторів [1].

У наш час відомо близько 50 генетично детермінованих хвороб нирок і сечових шляхів [2]. Про їхній патогенез відомо мало, і спроби класифікувати ці захворювання залишають бажати кращого. Стосовно деяких хвороб ще триває дискусія, а окремі питання обговорюються в інших розділах [4]. Майже у 10 % осіб відзначаються аномалії розвитку нирок і сечових шляхів. У поодиноких випадках вони не мають клінічного значення, в інших становлять

небезпеку для здоров'я. Загалом у 45 % дітей їх вважають причиною хронічної ниркової недостатності; нерідко вони мають спадковий характер і поєднуються з аномаліями розвитку інших органів [5]. Прогноз погіршується через те, що їх не виявляють в ранньому дитинстві.

Часто аномалії розвитку нирки поєднуються із позанирковими вродженими дефектами [6]. До них належать вади розвитку серця (дефект міжшлуночкової перегородки), нервової системи (менінгомієлоцеле), шлунково-кишкового тракту (звуження, атрезія стравоходу, трахеостравохідні нориці, відсутність анального отвору), скелета (деформація хребта, пальців, трубчастих кісток, ребер), статевих органів (однорогова матка, відсутність маткової труби, відсутність або гіпоплазія яєчок). На стороні відсутньої нирки може відзначатися анома-

лія форми і розташування вушних раковин. Єдина нормально функціонуюча нирка після народження дитини збільшується в розмірі внаслідок компенсаторної гіпертрофії і через кілька років може у 2 рази перевищити норму.

До спадкових хвороб, що супроводжуються симптоматикою з боку нирок, і вроджених аномалій належать [4–10]:

1. Захворювання, основним проявом яких є зниження швидкості клубочкової фільтрації, гемато- і протеїнурія, гіпертензія:

- синдром Альпорта (спадковий нефрит із приглухуватістю);
- доброякісна сімейна гематурія;
- нефронофтиз (кістозне захворювання, сімейний ювенільний нефронофтиз);
- дитячий (автосомно-рецесивний) тип полікістозу нирок із ворітною дисплазією;
- дорослий (автосомно-домінантний) тип полікістозу нирок;
- природжений нефротичний синдром (фінський тип);
- сімейний нефротичний синдром із мінімальними проявами;
- дифузний мезангіальний склероз у дітей раннього віку;
- сімейна нирково-ретинальна дистрофія;
- сімейний гемолітико-уремічний синдром;
- спадкові тромбоцитопенія, приглухуватість і хвороба нирок.

2. Захворювання, при яких основний дефект полягає в ушкодженні ниркових каналців:

- нирковий каналцевий ацидоз;
- нефрогенний нецукровий діабет;
- псевдогіпопаратиреоз;
- ниркова глюкозурія;
- гіпофосфатемічний рахіт (сімейний вітамін-D-резистентний рахіт із гіпофосфатемією);
- ідіопатичний синдром Фанконі з дисфункцією проксимальних каналців;
- сімейна гіпергліцинурія;
- есенціальна пентозурія;
- хвороба Хартнупа;
- синдром Ліддла (псевдогіперальдостеронізм);
- псевдогіпоальдостеронізм;
- цистинурія.

3. Хвороби, що можуть зумовити ураження нирок:

- цистиноз;
- хвороба Фабрі (дефіцит керамідтригексозидази);
- оксалоз;
- ліподистрофія;
- сімейна середземноморська лихоманка з амілоїдозом;
- хвороба Вільсона;
- глікогеноз;
- подагра;
- цукровий діабет;
- тирозинемія;
- галактоземія;

- ксантинурія;
- спадкова непереносимість фруктози;
- дегідроксіаденінурія.

4. Синдроми:

- синдром котячого ока;
- синдром Рубінштейна — Тейбі;
- синдром Коккейна;
- синдром Лоренса — Муна — Бідля;
- синдром Фанконі з множинними вродженими аномаліями й апластичною анемією;
- синдром Лоу (окулоцереброренальний);
- синдром Ді Георга;
- синдром Цельвегера (цереброгепаторенальний);
- туберозний склероз;
- синдром nail-patella (спадкова оніхоостеодисплазія);
- синдром орально-фаціально-руховий;
- синдром Меккеля (дизенцефальний спланхнокістоз);
- аномалія головного мозку Денді — Уокера;
- автосомна трисомія D і E;
- хвороба Гіппеля — Ліндау;
- асфіксічна дистрофія грудної клітки (Jeune);
- синдром гамартоми, нефробластоматозу;
- синдром фетального гігантизму та гіпоглікемії;
- алімфоплазія вилочкової залози;
- нанізм Рассела — Сільвера;
- синдром Беквіта — Відемана;
- синдром Елерса — Данлоса;
- синдром Коккейна;
- синдром Prune — Belly;
- дисплазія брахіоренальна;
- синдром цереброокулофасціоскелетний;
- сімейна дизавтономія.

5. Змішані:

- сімейна сечокам'яна хвороба з гіперкальціурією або без неї;
- сімейний вітамін-D-залежний рахіт (порушення ниркового 1-гідроксилювання 25-оксихолекальциферолу);
- серпоподібно-клітинна анемія;
- гіперурикемія, ниркова недостатність, атаксія і глухота;
- спадковий дефіцит одного з компонентів комплементу (C1g, інгібітора Cls, C4, C7, C2) з гломерулонефритом.

6. Структурні аномалії розвитку і пухлини сечових шляхів:

- гіпоплазія;
- додаткова нирка;
- аномалії форми і локалізації нирок;
- злиття (підковоподібна нирка);
- дисплазія з утворенням кіст або без них;
- кістозна нирка;
- нефробластоматоз;
- гіпернефрома;
- саркома нирки;
- односторонній гідронефроз;
- вроджений мегалоуретер;

- вроджені аномалії нирок і вуха;
- сімейна агенезія або гіпоплазія нирки (одно- або двостороння);
- сімейна дисплазія нирок;
- ектопія нирок;
- сімейна дисплазія нирок із сліпотою;
- дитячий (автосомно-рецесивний) тип полікістозу нирок із уродженою дисплазією;
- дорослий (автосомно-домінантний) тип полікістозу нирок;
- синдром LEOPARD;
- гемігіпертрофія з нефробластозом або пухлиною Вільмса;
- необструктивний міхурово-сечовідний рефлюкс із рубцюванням нирки;
- вроджені аномалії розвитку нирок і вух;
- сімейна дисплазія нирок із розвитком сліпоті;
- спадковий остеоліз із нефропатією;
- VATER-симптомокомплекс;
- псевдогермафродитизм;
- аномалії збиральної системи, сечового міхура і/або сечівника;
- гідронефроз внаслідок обструкції мисково-сечовідного зчленування;
- гідро- і мегауретер;
- міхурово-сечовідний рефлюкс;
- уретероцеле;
- подвоєння нирки і збиральної системи;
- зміщення місця впадання сечоводів;
- епіспадія;
- гіпоспадія;
- екстрофія сечового міхура;
- задній клапан уретри;
- інші аномалії розвитку уретри.

Спадкові нефропатії — захворювання нирок, пов'язані з мутацією одного (моногенне спадкування) або декількох (полігенне спадкування) генів. Не всі спадкові нефропатії в клінічному розумінні є вродженими. Спадкові нефропатії можна умовно розділити на 3 групи:

1. Моногенно успадковані, при яких прояв мутації гена не залежить від факторів зовнішнього середовища. Вплив середовища позначається тільки на ступені вираженості симптомів захворювання. До цієї групи належать: спадковий нефрит, включаючи синдром Альпорта, різні варіанти ниркових тубулопатій (синдром Фанконі, фосфат-діабет, первинна оксалурія), спадкові аномалії органів сечової системи, полікістозна хвороба.

2. Спадкові захворювання нирок, при яких мутація залишається етіологічним фактором, однак для пенетрантності патології необхідні несприятливі дії зовнішнього середовища. До них можуть бути віднесені дизметаболічні нефропатії, пов'язані з патологією щавлевої кислоти, пуринів, обміну триптофану тощо. Розвиваються вони при неправильному харчуванні, обмеженні рідини, повторних інфекційних захворюваннях, токсичних, алергічних впливах.

3. Захворювання, при яких етіологічними факторами є зовнішні впливи (мікроорганізми, токсини),

але реалізація їх впливу відбувається в індивідуумів із генетичною схильністю. Гломерулонефрит у сім'ї, де є імунодефіцитні стани, може бути розцінений як патологія, що розвивається за наявності схильності.

Особливу групу захворювань нирок становлять нефро- і уропатії, що розвиваються при хромосомних хворобах, пов'язаних із хромосомною мутацією. Хромосомні хвороби, зазвичай, у спадок не передаються і характеризуються множинними вадами різних органів, у тому числі сечової системи. Спадкові нефропатії не завжди мають сімейний характер. Це пов'язано з можливістю первинної мутації у даного індивідуума. З генетичної точки зору спадкові нефропатії поділяються на групи залежно від типу передачі захворювання. До автосомно-домінантних належать дорослий тип полікістозної хвороби, дистальний тип нирково-тубулярного ацидозу, спадковий аномалії нирок. Автосомно-рецесивним шляхом успадковуються: дитячий тип полікістозної хвороби, хвороба де Тоні-Дебре — Фанконі, нефрофтиз Фанконі, фінський тип уродженого нефротичного синдрому. До спадкових нефропатій, при яких генні мутації зчеплені з X-хромосомою, відносяться спадковий нефрит, фосфат-діабет.

Для спадкових нефропатій, незважаючи на їхній нозологічний поліморфізм, характерний ряд загальних клінічних ознак. По-перше, наявність однотипних захворювань у сім'ї, що чітко проявляється при порівнянні родоводів; по-друге, тривалий латентний перебіг, нерідко з ізольованим сечовим синдромом, що частіше розцінюється як одна з форм латентного гломерулонефриту, якщо є гематурія і протеїнурія, або латентного піелонефриту за наявності лейкоцитурії. Хворим зі спадковими нефропатіями властиві множинні зовнішні та соматичні стигми дизембріогенезу. Нарешті, відзначається раннє зниження ниркових функцій, зазвичай, за тубулярним типом. Для деяких варіантів патології (дисплазія нирок, тубулопатії, нирковий амілоїдоз) характерне формування ниркової недостатності вже в дитячому віці.

Нашу увагу привернула хвороба тонких базальних мембран. У нормі товщина базальних мембран клубочкових капілярів знаходиться в межах 321 ± 56 нм. У хворих із хворобою тонких базальних мембран відзначається виражений дизморфізм еритроцитів, для проходження яких через тонку базальну мембрану необхідна величина пор у межах 2,25 нм, причому деформований еритроцит ніби угвинчується в базальну мембрану.

Під нашим наглядом перебуває 9-річна дитина з діагнозом «сімейна доброякісна гематурія». Анамнез: хлопчик від другої вагітності, перших пологів, народився в термін із масою тіла 3200 г; оцінка за шкалою Апгар — 8 балів. Вагітність і пологи відбувалися без патологічних відхилень за винятком того, що у матері виставлено діагноз сечокам'яної хвороби. Упродовж перших п'яти років життя хлопчик ріс і розвивався відповідно до віку. У п'ятирічному віці після перенесеної гострої респіраторної вірусної ін-

фекції в загальному аналізі сечі виявлено мікрогематурію, що персистувала та різко підвищувалася після перенесених респіраторних інфекцій. Через рік після того, коли вперше була виявлена мікрогематурія, після чергової застуди з'явилася пастозність повік, що швидко зникла. У віці 8 років після перенесеної катаральної ангіни з'явилася пастозність повік, обличчя і гомілок. В аналізі сечі — гематурія, білок — 0,187 г/л, що було розцінено як ускладнення після перенесеної ангіни, встановлено діагноз «гострий післястрептококовий гломерулонефрит». Проведено лікування відповідно до протоколу з використанням преднізолону в дозі 1 мг/кг маси тіла, тонзилектомію. Динаміка захворювання була позитивною (зникли пастозність і протеїнурія), однак гематурія зберігалася. При відміні преднізолону стан дитини дещо погіршився. Хлопчик став втрачати масу тіла, відчував загальну слабкість. При ретельному огляді та за результатами лабораторно-інструментального дослідження було виявлено окремі стигми дизембріогенезу (деформовані вушні раковини, плоске перенісся, гіпертелоризм, пролапс мітрального клапана, гіпоплазія яєчок), артеріальну гіпертензію. Під час оглядів вузьких спеціалістів, у тому числі сурдолога, патології не виявлено, у крові — підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів, фібриногену, зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів; ніктурія, у сечі — макрогематурія, білок — 0,089 г/л; при ультразвуковому дослідженні — дифузні зміни ниркової паренхіми. Поступово наростала протеїнурія, зберігалася артеріальна гіпертензія. Було проведено біопсію нирок, за результатами якої встановлено мезангіопроліферативний гломерулонефрит. При електронній мікроскопії — дифузне витончення базальних мембран, подоцити й ендотеліоцити набряклі, вакуолізовані. У просвітах капілярів значна кількість еритроцитів. Діагноз: хвороба тонких базальних мембран.

Хворому призначено раміприл у початковій дозі 2,5 мг один раз на добу з поступовим підвищенням дози до 7,5 мг. На тлі цієї терапії через 3 місяці протеїнурія не визначалася, пастозність на обличчі та гомілках зникла. Однак гіпертензія та гематурія утримувалися. Лікування було продовжено ще на 3 місяці, після чого нормалізувався артеріальний тиск і хлопчик був переведений на підтримувальну дозу 2,5 мг/добу, однак мікрогематурія зберігалася.

Отже, у цього пацієнта на тлі хвороби тонких базальних мембран розвинувся імунний гломерулонефрит, і, можливо, провокуючим чинником стали часті гострі респіраторні інфекції.

На сьогодні хвороба тонких базальних мембран — генетично детермінована неімунна гломерулопатія, що залежить від мутації генів колагену IV типу COL4A4/COL4A3, яка проявляється гематурією та не має схильності до прогресування, тому її ще називають сімейною доброякісною гематурією.

У зв'язку з тим, що хвороба тонких базальних мембран пов'язана з мутацією генів COL4A4/COL4A3, патогенез захворювання близький до та-

кого, що спостерігається при синдромі Альпорта. Однак ознаки дизембріогенезу базальних мембран обмежуються тільки їх витонченням. За даними [11], у пацієнтів, які мають мутації COL4A4, зазвичай виявляють синдром Альпорта [12] та тонкобазальну мембранну нейропатію або сімейну гематурію. Авторами проаналізовано результати скринінгу на 18 генних мутацій (нефрин, підкоцин, асоційований із CD2 білок, фосфоліпаза C_ε, актинін α4, транзиторий рецепторний катіонний канал підродина C елемент 6, інвертований форман, FH2 та WH2 домен, що містять вірус Wilms 1, LIM-homeobox транскрипційний фактор 1β, ламінін субодинаця β2, лабільна субодинаця β3, галактозида α, інтегрин субодинаця β4, рецептор розщеплення класу B2, коензим Q2, субодинаця 2 декапренілдіфосфатсинтази, мітохондріальну tRNA-лейцин 1 (UUA/G; TRNL1) та пов'язаний із SWI/SNF з матриксом актин-залежний регулятор хроматину, підсімейство подібно до 1) за допомогою лазерної десорбції/іонізації. Потім у двох пробандів проводили всю секвенцію екзону (WES), щоб з'ясувати, чи існують інші відомі або невідомі мутації генів, які відрізняються від цієї хвороби. Використовуючи технологію масових масивів, виявили гомозиготну мутацію TRNL1 (м. 3290T > C). Крім того, ідентифіковано мультивалентну мутацію COL4A4 с. 4195A > T (pp. M1399L) в гетерозиготному варіанті. Жодного з цих варіантів не було виявлено у їхніх батьків. У даному дослідженні запропоновано скринінг для мутацій COL4A у хворих із сімейною гематурією. Нами також запропоновано сім'ї пацієнта, який перебував під нашим спостереженням, здійснити генетичний скринінг на мутацію COL4A4.

Висновок

У 45 % дітей причиною хронічної ниркової недостатності є спадкові хвороби та аномалії розвитку нирок, які нерідко поєднуються з аномаліями розвитку інших органів. Хвороба тонких базальних мембран — генетично детермінована неімунна гломерулопатія, що залежить від мутації генів колагену IV типу COL4A4/COL4A3 та клінічно проявляється мікрогематурією. Патогенез захворювання близький до того, що спостерігається при синдромі Альпорта. Однак ознаки дизембріогенезу базальних мембран обмежуються тільки їх витонченням. Генетичні дослідження сімей із подібними клінічними фенотипами повинні бути пріоритетом для нефрологів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Kryganova TA, Dlin VV. The rate of urinary tract abnormalities and the functional state of kidneys in relation to the degree of connective tissue dysplasia in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(3):81-86. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-3-81-86. (in Russian).
2. Ignatova MS. CAKUT syndrome in children. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2012;91(6):141-144. (in Russian).

3. De Rechter S, Kringen J, Janssens P, et al. Clinicians' attitude towards family planning and timing of diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney diseases. *PLoS One*. 2017 Sep 29;12(9):e0185779. doi: 10.1371/journal.pone.0185779.

4. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016 May;67(5):792-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.037.

5. Klingbeil KD, Greenland CM, Arslan S, et al. Novel EYA1 variants causing Branchio-oto-renal syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;98:59-63. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.037.

6. Judge PK, Harper CHS, Storey BCJ, et al. Biliary Tract and Liver Complications in Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2738-2748. doi: 10.1681/ASN.2017010084.

7. Deltas C, Gale D, Cook T, Voskarides K, Athanasiou Y, Pierides A. C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. *Adv Exp Med Biol*. 2013;735:189-96. PMID: 23402027.

8. Li Y, Wang Y, He Q, et al. Genetic mutational testing of Chinese children with familial hematuria with biopsy proven FSGS. *Mol Med Rep*. 2018 Jan;17(1):1513-1526. doi: 10.3892/mmr.2017.8023.

9. Bhattar R, Maheshwari A, Tomar V, Yadav SS. Crossed Fused Ectopic Kidney: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2017 Aug;11(8):PD11-PD12. doi: 10.7860/JCDR/2017/26944.10434.

10. Ristoska-Bojkovska N. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2017 Mar 1;38(1):59-62. doi: 10.1515/prilozi-2017-0008.

11. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol*. 2012 Aug;27(8):1221-31. doi: 10.1007/s00467-011-1935-5.

12. Rheault MN. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jan;27(1):41-6. doi: 10.1007/s00467-011-1836-7.

Отримано 01.11.2017

Сорокман Т.В., Остапчук В.Г., Макарова Е.В.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Наследственные, семейные болезни и аномалии почек в детском возрасте

Резюме. В статье приведен анализ данных литературы о частоте и особенностях течения наследственных болезней почек. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота наследственных болезней и аномалий почек составляет 2,5–3 % у новорожденных, около 1 % собственного вклада составляют генные болезни, 0,5 % — хромосомные и в среднем 1,5–2 % приходится на долю врожденных пороков развития, обусловленных действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время известно около 50 генетически детерминированных болезней почек и мочевых путей. Для некоторых вариантов патологии (дисплазия почек, тубулопатии, почечный амилоидоз) характерно формирование почечной недостаточности уже в детском возрасте. Опи-

сан случай болезни тонких базальных мембран (генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, зависящая от мутации генов коллагена IV типа COL4A4/COL4A3) у 9-летнего ребенка. Клинический случай представляет интерес с точки зрения манифестации и течения болезни, поскольку на фоне болезни тонких базальных мембран развился иммунный гломерулонефрит, и, возможно, провоцирующим фактором стали частые острые респираторные инфекции. Генетические исследования семей с подобными клиническими фенотипами должны быть приоритетом для нефрологов.

Ключевые слова: дети; наследственные болезни и аномалии развития почек; клинический случай болезни тонких базальных мембран

T.V. Sorokman, V.G. Ostapchuk, O.V. Makarova

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Hereditary and familial diseases and malformations of kidneys in childhood

Abstract. The article presents the results of a review on the incidence and characteristics of the course of hereditary kidney diseases. According to the World Health Organization, the incidence of hereditary diseases and kidney anomalies is 2.5–3 % in newborns, about 1 % are gene diseases, 0.5 % — chromosomal and an average of 1.5–2 % falls on the congenital malformations caused by unfavorable exogenous and endogenous factors. Currently, about 50 genetically determined diseases of the kidneys and urinary tracts are known. For some variants of pathology (kidney dysplasia, tubulopathy, renal amyloidosis), the formation of renal failure is already characteristic for childhood. A clinical case is described of thin basement

membrane disease (genetically determined non-immune glomerulopathy, which depends on the mutation of the collagen genes IV type COL4A4/COL4A3) in a 9-year-old child. This case is of interest from the point of view of the manifestation and course of the disease, as against the background of thin basement membrane disease, immune glomerulonephritis has developed and, possibly, frequent acute respiratory infections have become the predisposing factor. Genetic studies of families with similar clinical phenotypes should be a priority for nephrologists.

Keywords: children; hereditary diseases and kidney abnormalities; clinical case of thin basement membrane disease