

# Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях

С.В. Моисеев<sup>✉1,2</sup>, Е.М. Шилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

При редких наследственных заболеваниях могут наблюдаться гломерулопатии, тубулопатии, поликистоз, аномалии почек и мочевыводящих путей, уролитиаз, злокачественные или доброкачественные опухоли. Наследственные нефропатии в первую очередь следует предполагать при появлении признаков поражения почек в детском, подростковом или молодом возрасте и/или при наличии семейного анамнеза. При системных заболеваниях важное диагностическое значение имеют внепочечные проявления (например, нейросенсорная тугоухость при синдроме Альпорта или отложение кристаллов цистина в роговице при нефропатическом цистинозе). Для подтверждения диагноза моногенного наследственного заболевания проводят молекулярно-генетическое исследование. При некоторых орфанных заболеваниях, поражающих почки, таких как болезнь Фабри, цистиноз, первичная гипероксалурия 1-го типа и атипичный гемолитико-уремический синдром, возможна специфическая патогенетическая терапия.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, нефропатия, молекулярно-генетическое исследование, лечение

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Шилов Е.М. Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2024;96(6):559–564. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202722

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Kidney involvement in rare hereditary diseases

Sergey V. Moiseev<sup>✉1,2</sup>, Eugene M. Shilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

Various rare inherited disorders can be associated with kidney involvement, including glomerulopathies, tubulopathies, multiple cysts, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, urolithiasis, malignant and benign tumors. Genetic nephropathy should be always considered in children, adolescents and young patients with the kidneys or urinary tract disorders and/or patients with positive family anamnesis. Extrarenal manifestations can be a valuable clue for diagnosis of certain hereditary diseases, e.g. neurosensory deafness in Alport syndrome or photophobia in nephropathic cystinosis. Diagnosis of monogenic inherited diseases should be verified by genetic testing. Specific drugs are available for treatment of certain hereditary diseases involving kidney, e.g. Fabry disease, cystinosis, primary hyperoxaluria I type and atypical hemolytic uremic syndrome.

**Keywords:** orphan diseases, kidney involvement, genetic tests, whole-exome sequencing, treatment

**For citation:** Moiseev SV, Shilov EM. Kidney involvement in rare hereditary diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(6):559–564. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202722

В Российской Федерации орфанными считают заболевания, распространенность которых составляет менее 1:10 тыс. в общей популяции. Сегодня известно около 7 тыс. орфанных болезней (большинство из них являются наследственными), которые характеризуются поражением различных органов и тканей, включая почки [1], а общее число пациентов, страдающих различными редкими

заболеваниями, в мире достигает несколько сотен миллионов [2]. Возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний постепенно расширяются за счет неуклонного снижения стоимости генетических тестов и увеличения количества орфанных препаратов, что отражает меры по стимулированию разработки подобных лекарственных средств, которые предпринимаются в эко-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: avt420034@gmail.com

Шилов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Sergey V. Moiseev. E-mail: avt420034@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7232-4640

Eugene M. Shilov. ORCID: 0000-0002-2111-191X

номически развитых странах [3]. Диагностика орфанных генетических заболеваний, в том числе поражающих почки, позволяет выявить другие случаи болезни в семье, избежать заведомо неэффективной терапии, например иммуносупрессивными средствами, и улучшить результаты патогенетического лечения (если таковое доступно), которое более эффективно на раннем этапе, когда еще отсутствуют необратимые изменения внутренних органов.

Варианты наследственных нефропатий включают в себя врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, цилиопатии, гломерулопатии, злокачественные и доброкачественные опухоли, тубулопатии, поражение тубулоинтерстиция, нефропатии в рамках наследственных метаболических заболеваний, характеризующихся отложением различных веществ в органах и тканях, и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

### Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей

Нарушения эмбрионального развития приводят к развитию различных врожденных пороков почек и мочевых путей (в англоязычной литературе их объединяют термином САКУТ – congenital anomalies of the kidneys and urinary tract), примерами которых могут служить аплазия, гипоплазия или дисплазия почек, везикоуретральный рефлюкс, мегауретер, клапаны задней уретры и др. Указанные аномалии являются одной из основных причин диализзависимой хронической почечной недостаточности, развивающейся в первые 30 лет жизни [4]. Диагностика их не представляет больших сложностей. В большинстве случаев врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей диагностируют антенатально при ультразвуковом исследовании, в остальных – в детском или подростковом возрасте [5]. Хотя сегодня известно несколько десятков генов-кандидатов (SIX1, SIX5, PAX2, HNF1 $\beta$ , SALL1, EYA1, GATA3 и др.), варианты которых могут являться причиной врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, подтвердить их моногенное происхождение в клинической практике удается не более чем в 20% случаев [4]. Пока результаты генетического исследования не влияют на тактику лечения и представляют интерес в основном с научной точки зрения.

### Цилиопатии

Цилиопатии – группа наследственных заболеваний, обусловленных изменениями структуры и функции ресничек (цилий) клеток почек и других органов [6]. В почках нарушения синтеза цилиарных белков приводят к кистозной перестройке органа (поликистозу). Примерами цилиопатий могут служить аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (мутации генов *PKD1* и *PKD2*, кодирующих почечные цилиарные белки полицистин 1 и 2 соответственно) и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (мутации гена *PKHD1*, экспрессирующегося в основном в почках и в меньшей степени в печени и кодирующего белок фиброцистин) [7, 8]. При обоих заболеваниях в почках образуются множественные кисты, которые выявляют при ультразвуковом исследовании и компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Клинические проявления включают в себя артериальную гипертензию, боль в животе или пояснице, гематурию и инфекции мочевых путей. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек встречается значительно реже, может сопровождаться врожденным фиброзом печени и портальной гипертензией и характеризуется развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в детском или подростковом возрасте, в то время как ауто-

сомно-доминантную поликистозную болезнь почек диагностируют в старшем возрасте (обычно у нескольких членов семьи с учетом типа наследования). Для лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек применяют блокатор V2-рецепторов вазопрессина толваптан, который в плацебо-контролируемых клинических исследованиях замедлял ухудшение функции и увеличение объема почек, а также снижал риск осложнений [9]. Изучается также эффективность длительно действующих аналогов соматостатина (октреотида), в том числе в комбинации с толваптаном [10].

Множественные кисты в почках могут быть выявлены и при других наследственных заболеваниях, в том числе аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек, медуллярной губчатой почке, нефронофтисе, болезни фон Гиппеля–Линдау, туберозном склерозе [11], дифференцировать которые иногда возможно только с помощью молекулярно-генетического исследования.

### Злокачественные и доброкачественные опухоли почки

Опухоли почек в небольшой части случаев (5–8%) связаны с некоторыми редкими наследственными заболеваниями, такими как туберозный склероз, болезнь фон Гиппеля–Линдау, синдром Берта–Хогга–Дьюбе и др. [12]. Причиной туберозного склероза являются варианты генов *TSC1* или *TSC2*, кодирующих гамартин и туберин соответственно [13]. Мутации этих генов вызывают активацию сигнальной системы mTOR, которая приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и развитию множественных опухолей в различных органах, включая кожу (гипопигментные пятна, ангиофибромы, шагреньевые бляшки), головной мозг (гигантоклеточная астроцитомы, корковые туберы), орган зрения (гамартомы сетчатки), сердце (рабдомиомы) и легкие (лимфангиолейомиоматоз). В почках при туберозном склерозе образуются ангиомиолипомы, которые нередко осложняются кровотечениями, и кисты, реже встречается почечно-клеточный рак. Для лечения туберозного склероза помимо хирургических вмешательств применяют ингибиторы mTOR – эверолимус и сиролимус.

Болезнь фон Гиппеля–Линдау, передающаяся по аутосомно-доминантному типу, развивается вследствие мутаций гена-супрессора опухолей (*VHL*) и характеризуется развитием злокачественных и доброкачественных опухолей в различных органах, таких как гемангиобластомы головного и спинного мозга и сетчатки, почечно-клеточный рак, феохромоцитомы, парагангиомы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и др. [14]. Для этого заболевания характерно также наличие поликистоза обеих почек и поджелудочной железы. Одной из главных причин смерти является почечно-клеточный рак, который развивается у 70% пациентов. Лечение хирургическое. Недавно для лечения почечно-клеточного рака зарегистрировали белзутифан, который ингибирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)-2 $\alpha$  [15].

### Гломерулопатии

Хорошо известный пример наследственных заболеваний почечных клубочков – синдром Альпорта, обусловленный мутациями генов *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, кодирующих  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$ -цепи коллагена IV типа. Последний входит в состав базальных мембран клубочков, улитки внутреннего уха, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, поэтому синдром Альпорта проявляется нефропатией, сочетающейся с нейросенсорной тугоухостью и изменениями со стороны органа зрения [16, 17]. Основным признаком поражения почек – микрогематурия, развивающаяся в детском возрасте, позднее от-

мечаются альбуминурия/протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность. Изменения при светооптической микроскопии почечного биоптата при синдроме Альпорта отсутствуют или неспецифичны (фокальный сегментарный гломерулосклероз – ФСГС), в то время как электронная микроскопия позволяет выявить истончение базальной мембраны клубочков, а позднее – ее очаговое, а затем диффузное утолщение, расслоение и подоцитопатию. Для профилактики ухудшения функции почки пациентам с синдромом Альпорта назначают нефропротективную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Мутации многочисленных генов, кодирующих структурные или сигнальные белки почек, могут быть причиной стероидорезистентного нефротического синдрома, развивающегося в детском, подростковом или молодом возрасте и сопровождающегося картиной ФСГС или реже – минимальными изменениями или диффузным мезангиальным склерозом при биопсии почки [18, 19]. Мутации генов могут затрагивать белки щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин и др.), структурные и регуляторные белки цитоскелета ( $\alpha$ -актинин 4, инвертированный формин 2 и др.), белки адгезии (интегрины, ламинин), белки базальной мембраны клубочков (коллаген IV типа, ламинин  $\alpha 5$ ), ядерные факторы транскрипции (WT1, SMARCA-подобный белок) и др. [20]. Как и при синдроме Альпорта, поражение почек может сопровождаться различными внепочечными проявлениями. Наследственный генез поражения почек при исследовании панелей генов или полноэкзомном секвенировании удается установить примерно у 30% детей и 10–15% взрослых со стероидорезистентным нефротическим синдромом [21, 22]. Выявление моногенных форм ФСГС имеет важное значение, позволяет избежать осложнений неэффективной иммуносупрессивной терапии и предсказать низкий риск рецидива после трансплантации почки [20].

### Тубулоинтерстициальные заболевания почек

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек считается одной из самых распространенных моногенных нефропатий (после аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта) [23]. Обусловлена вариантами различных генов, в том числе *UMOD* (уромодулин), *MUC1* (муцин 1), *REN* (препроненин), *HNF1B* (гепатоцитарный ядерный фактор 1b), *SEC61A1* ( $\alpha 1$ -субъединица SEC61 транслокона) и *DNAJB11* (кофактор GRP78/BiP). Общие проявления всех типов аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек включают в себя кисты в почках, не сопровождающиеся значительным увеличением их размеров, медленное нарастание сывороточного уровня креатинина при отсутствии гематурии и других изменений в моче (может наблюдаться небольшая протеинурия) с развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в возрасте от 40 до 70 лет и тубулоинтерстициальный фиброз при гистологическом исследовании биоптата почки [24]. Особенности течения заболевания, возраст, в котором начинается почечная недостаточность, и наличие внепочечных проявлений зависят от типа мутации [23]. Самой частой причиной аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек являются мутации гена *UMOD*, кодирующего уромодулин. У 70–80% пациентов таких пациентов наблюдается подагра, которая развивается в молодом возрасте, в том числе у женщин, и предшествует появлению признаков хронической болезни почек. Специфических методов лечения не существует. При наличии гипериурикемии применяют аллопуринол или фебукостат.

### Тубулопатии

Сегодня известно около 50 наследственных тубулопатий, характеризующихся нарушением функции канальцевого аппарата почек на различных уровнях [25]. Тубулопатии обычно имеют наследственный генез у детей, в то время как у взрослых повреждение канальцев чаще приобретенное и может быть вызвано лекарственными средствами, тяжелыми металлами и другими веществами. Клинические проявления тубулопатий неспецифичны и включают в себя полиурию, полидипсию, нарушение роста у детей, изменения артериального давления и др. Важное значение в их диагностике имеют определение кислотно-щелочного равновесия, электролитов в сыворотке крови и моче, активности ренина и альдостерона при наличии гипо- или гиперкалиемии, экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой (маркер канальцевой дисфункции), а также анализ возможных внепочечных проявлений и изучение семейного анамнеза [26].

Генерализованная дисфункция проксимальных почечных канальцев, или почечный синдром Фанкони, сопровождается увеличением экскреции с мочой бикарбонатов, аминокислот, глюкозы, фосфора, натрия, калия, кальция, мочевой кислоты, которые реабсорбируются в этом отделе канальцевого аппарата [27]. У детей основной причиной синдрома Фанкони является нефропатический цистиноз, более редкими – болезнь Вильсона–Коновалова, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия 1-го типа и синдром Фанкони–Биккеля. При этих заболеваниях происходит внутриклеточное накопление различных веществ (цистина, меди, тирозина, фруктозы, галактозы и гликогена), которые оказывают токсическое действие на клетки канальцев.

Синдромы Барттера и Гительмана характеризуются развитием гипокалиемического метаболического алкалоза в результате нарушения транспорта натрия, калия и хлоридов в петле Генле и дистальных канальцах [28]. К дистальным тубулопатиям относят также дистальный почечный тубулярный ацидоз 1-го типа, псевдогиперальдостеронизм, синдром Лиддла, нефрогенный несахарный диабет и др.

### Поражение почек при метаболических заболеваниях

Поражение почек часто встречается при лизосомных болезнях накопления (болезни Фабри, цистинозе) и других заболеваниях, сопровождающихся отложением в тканях различных веществ, вызывающих нарушение функции почек и других органов.

Болезнь Фабри обусловлена мутациями гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, которые приводят к снижению или полному отсутствию активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и накоплению гликофинголипидов в клетках различных тканей. Первые симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль (акропарестезии), ангиокератомы и сниженное потоотделение, появляются в детском или подростковом возрасте (хотя могут и отсутствовать), а поражение почек, сердца и головного мозга развивается в старшем возрасте (20–40 лет и более). У мужчин заболевание характеризуется более тяжелым течением, чем у женщин, за счет X-сцепленного типа наследования [29]. Признаки нефропатии при болезни Фабри включают в себя небольшую протеинурию, обычно не достигающую нефротического уровня, и постепенное ухудшение функции почек, которое может потребовать заместительной почечной терапии. Предполагать болезнь Фабри у пациентов с нефропатией неясного генеза следует при наличии семейного анамнеза, системности поражения внутренних органов и типичных ранних симптомов. Для диагностики болезни Фабри измеряют активность

$\alpha$ -галактозидазы А (у мужчин) и глоботриаозилсингозиона в высушенных каплях крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. Результаты гистологического исследования биоптата почки часто неспецифичны, а для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия образцов ткани, позволяющая выявить типичные зёбровидные включения. Эффективными методами ранней диагностики заболевания являются семейный скрининг, т.е. обследование родственников пробанда, и скрининг в «группах риска», например среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и инсультом, развившимся в молодом возрасте. При болезни Фабри проводят ферментозаместительную терапию рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А, которая в контролируемых и неконтролируемых исследованиях вызвала уменьшение нейропатической боли, задерживала развитие почечной недостаточности и увеличение массы миокарда левого желудочка, улучшала показатели качества жизни и исходы заболевания [30].

Причиной нефропатического цистиноза являются мутации гена *CTNS* и дефицит транспортного белка цистинозина, который вызывает накопление кристаллов цистина в лизосомах клеток почек и других органов [31]. Поражение почек при цистинозе проявляется синдромом Фанкони, развивающимся в первые годы жизни, и прогрессирующей почечной недостаточностью. В возрасте 8–14 лет практически всем пациентам требуется заместительная почечная терапия. Типичное внепочечное проявление цистиноза – отложение кристаллов цистина в роговице, которое может сопровождаться светобоязнью. Этот признак определяется у всех пациентов и имеет важное диагностическое значение. В старшем возрасте развиваются другие системные проявления цистиноза, такие как гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мужчин), миопатия с поражением мышц конечностей и дыхательных мышц, неврологические расстройства. Для подтверждения диагноза нефропатического цистиноза измеряют концентрацию цистина в лейкоцитах и проводят молекулярно-генетическое исследование. Основным методом патогенетической терапии – применение цистеамина битартрата, который вызывает выведение цистина из лизосом клеток и предупреждает дальнейшее его накопление. Цистеамин расщепляет цистин на две молекулы цистина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и образующийся комплекс цистина и цистеамина не нуждаются в цитозине для выхода из лизосом. Лечение цистеамином позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности и внепочечных проявлений цистиноза [32].

Первичная оксалурия – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся увеличением продукции оксалата, который образуется в печени из гликозилата и выводится почками. Оксалат образует кристаллы с кальцием в почечных канальцах, что приводит к развитию тубулоинтерстициального воспаления, нефролитиаза и/или нефрокальциноза и прогрессирующей хронической почечной недостаточности. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30–40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оксалат накапливается в различных тканях, включая кости, сердце, сосуды, нервы и глаза [33]. Предполагать первичную гипероксалурию у детей и взрослых следует при наличии нефролитиаза и/или нефрокальциноза, особенно сопровождающихся прогрессирующим ухудшением функции почек. Скрининговым тестом у пациентов с нормальной функцией почек или умеренным ее снижением (хроническая болезнь почек 1–3-й стадии) является определение экскреции оксалата с мочой. При наличии необъяснимой гипероксалурии показано молеку-

лярно-генетическое исследование. Консервативная терапия первичной гипероксалурии предполагает гидратацию (3,5–4 л/сут у взрослых и 2–3 л/м<sup>2</sup> – у детей) и прием калия цитрата (0,1–0,15 г/кг). У части пациентов с гипероксалурией 1-го типа эффективен витамин В<sub>6</sub>. Для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа недавно одобрен лумасиран, ингибирующий матричную РНК гена гидроксикислой оксидазы 1, кодирующего гликолатоксидазу, и уменьшающий содержание доступного гликозилата в печени [34].

Поражение почек, проявляющееся нарастающей протеинурией, нефротическим синдромом и прогрессирующей хронической почечной недостаточностью, – это ведущее проявление АА-амилоидоза, который сам по себе не относится к наследственным заболеваниям, но может осложнить редкие моногенные аутовоспалительные заболевания, в том числе периодическую болезнь (семейную средиземноморскую лихорадку), криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), и синдром недостаточности мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемию D (HIDS/MKD) [35, 36]. Наследственным вариантом амилоидоза является АТТТ-амилоидоз, обусловленный мутациями гена *TTR*, кодирующего синтез транстиретина, который выполняет функции транспортного белка тироксина и витамина А. Основные проявления АТТТ-амилоидоза – поражение сердца и периферической нервной системы (прогрессирующая симметричная дистальная полиневропатия), однако у части больных наблюдается и поражение почек. Для лечения АТТТ-амилоидоза применяют тафамидис, который связывается с транстиретинном, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров [37], в то время как для профилактики прогрессирования АА-амилоидоза ключевое значение имеет подавление воспаления. У пациентов с периодической болезнью для этой цели применяют колхицин, а при его неэффективности – ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб, анакинра). Последние эффективны и при других семейных периодических лихорадках.

### Атипичный гемолитико-уремический синдром

Сопровождающийся неконтролируемой активацией комплемента вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента аГУС является одной из причин первичной тромботической микроангиопатии. Последняя характеризуется повреждением эндотелия и образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов, прежде всего почек [38]. Клинические проявления тромботической микроангиопатии включают в себя острое повреждение почек, тромбоцитопению и микроангиопатическую гемолитическую анемию, развивающуюся в результате механического гемолиза эритроцитов (Кумбс-негативная) и сопровождающуюся повышением активности лактатдегидрогеназы. Помимо почек при аГУС поражаются и другие органы, в том числе сердце, головной мозг, легкие [39]. Мутации генов, регулирующих функцию системы комплемента, обнаруживают у 40–60% пациентов с аГУС. Для лечения аГУС помимо плазмообмена применяют экулизумаб – моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента и блокирующее образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса. В клинических исследованиях лечение экулизумабом значительно снижало потребность в гемодиализе или трансплантации почки у пациентов с аГУС, в том числе уже начавших заместительную почечную терапию, а длительное применение этого препарата позволяло избежать рецидивов заболевания.

## Методы диагностики наследственных нефропатий

Предполагать наследственный генез нефропатии в первую очередь следует при появлении признаков поражения почек в детском, подростковом или молодом возрасте, хотя некоторые генетические заболевания могут проявиться в старшем или даже пожилом возрасте (например, болезнь Фабри, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и др.). Заподозрить наследственный характер поражения почек в части случаев позволяет изучение семейного анамнеза, хотя его наличие зависит от типа наследования [40]. При некоторых наследственных заболеваниях обследование родственников пробанда является наиболее эффективным методом диагностики. Например, в российской популяции у 2/3 пациентов с болезнью Фабри диагноз установлен в результате семейного скрининга, причем патогенные мутации гена *GLA* выявлены примерно у 1/2 потенциальных их носителей [41]. Важное диагностическое значение имеет и анализ внепочечных проявлений, которые могут наблюдаться при наследственных заболеваниях, например глухота при синдроме Альпорта, нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия при болезни Фабри, отложение кристаллов цистина в роговице при нефропатическом цистинозе, подагра при аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек.

При наследственных нефропатиях, сопровождающихся поражением клубочков и/или тубулоинтерстиция, проводят биопсию почки, которая необходима для исключения более распространенных вариантов поражения почек, прежде всего гломерулонефрита. Необходимо учитывать возможную неспецифичность результатов световой микроскопии почечного биоптата и необходимость в электронной микроскопии для установления точного диагноза. Для диагностики некоторых наследственных заболеваний с поражением почек могут быть использованы биохимические тесты, например определение содержания цистина в лейкоцитах при нефропатическом цистинозе, экскреции оксалата с мочой при первичной гипероксалурии или концентрации глоботриаозилсфингозина (*Lyso-GL3*) в высушенных пятнах крови при болезни Фабри. Для подтверждения диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных вариантов соответствующих генов. При некоторых наследственных нефропатиях со сходным фенотипом (например, поликистоз почек или стероидорезистентный нефротический синдром) возможно определение мутаций наборов (панелей) генов.

## Заключение

В рамках журнальной статьи невозможно подробно рассмотреть десятки наследственных заболеваний, поражающих

почки. Цель данной публикации – привлечь внимание нефрологов и других врачей к проблеме редких заболеваний, диагностика которых имеет значение не только для пациента, но и его родственников, учитывая возможность выявления других случаев болезни в семье. Необходимо учитывать и продолжающуюся разработку орфанных препаратов, предназначенных для лечения различных редких заболеваний с поражением почек. Примерами таких заболеваний, патогенетическая терапия которых уже доступна, являются болезнь Фабри (агалсидаза  $\alpha$  и агалсидаза  $\beta$ ), цистиноз (цистеамин), первичная гипероксалурия 1-го типа (лумасиран), aГУС (экулизумаб), аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (толваптан). Наследственные нефропатии в первую очередь предполагают при появлении признаков поражения почек в детском или молодом возрасте, особенно при наличии семейного анамнеза, однако некоторые генетические заболевания проявляются в старшем возрасте, а другие случаи болезни в семье могут отсутствовать, прежде всего при аутосомно-рецессивном типе наследования. В некоторых случаях важное диагностическое значение имеют внепочечные проявления заболевания или результаты доступных скрининговых тестов. Для более частого распознавания редких наследственных нефропатий необходимо повышение доступности генетических тестов, так как дифференцировать многие наследственные болезни почек со сходным фенотипом на основании особенностей клинической картины и лабораторных проявлений часто сложно или невозможно.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

aГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joly D, Bérout C, Grünfeld JP. Rare inherited disorders with renal involvement—approach to the patient. *Kidney Int.* 2015;87(5):901-8. DOI:10.1038/ki.2014.432
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Orly A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73. DOI:10.1038/s41431-019-0508-0
- Boycott KM, Lau LP, Cuttillo CM, Austin CP. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. *EMBO Mol Med.* 2019;11(5):e10486. DOI:10.15252/emmm.201910486
- van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):36-50. DOI:10.1681/ASN.2017050561
- Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723-31. DOI:10.2215/CJN.12581019
- McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the kidney: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):410-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.08.012

7. Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В. Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):116-23 [Rudenko TE, Bobkova IN, Stavrovskaya EV. Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):116-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000299
8. Qiu J, Germino GG, Menezes LF. Mechanisms of cyst development in polycystic kidney disease. *Adv Kidney Dis Health*. 2023;30(3):209-19. DOI:10.1053/j.akdh.2023.03.001
9. Lu J, Xu W, Gong L, et al. Efficacy and safety of tolvaptan versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(3):631-40. DOI:10.1007/s11255-022-03353-8
10. Hogan MC, Masyuk TV. Concurrent targeting of vasopressin receptor 2 and somatostatin receptors in autosomal dominant polycystic kidney disease: A promising approach for autosomal dominant polycystic kidney disease treatment? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(2):154-6. DOI:10.2215/CJN.0000000000000055
11. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50. DOI:10.1038/s41572-018-0047-y
12. Singh S, Chaurasia A, Gopal N, et al. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med*. 2022;34(173):205-20.
13. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Kidney Cancer VHL*. 2020;7(3):5-19. DOI:10.15586/jkcvhl.2020.131
14. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(3):20-9. DOI:10.15586/jkcvhl.2017.88
15. Decks E. Belzutifan: first approval. *Drugs*. 2021;81(16):1921-7. DOI:10.1007/s40265-021-01606-x
16. Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, et al. Alport syndrome: clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med*. 2023;5(5):100631. DOI:10.1016/j.xkme.2023.100631
17. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология*. 2021;25(3):75-83 [Aksenova ME. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology*. 2021;25(3):75-83 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
18. Dorval G, Servais A, Boyer O. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):648-51. DOI:10.1093/ndt/gfaa221
19. Boyer O, Dorval G, Servais A. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1600-2. DOI:10.1093/ndt/gfz257
20. Lepori N, Zand L, Sethi S, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):179-90. DOI:10.1093/ckj/sfx143
21. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. The SRNS Study Group. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1279-89. DOI:10.1681/ASN.2014050489
22. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48. DOI:10.2215/CJN.05260610
23. Econimo L, Schaeffer C, Zeni L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: an emerging cause of genetic CKD. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2332-44. DOI:10.1016/j.ekir.2022.08.012
24. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):271-82. DOI:10.1093/ndt/gfab268
25. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(4):620-30. DOI:10.2215/CJN.14481119
26. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):651-62. DOI:10.1007/s00467-022-05606-1
27. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М., и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(1):69-74 [Chebotareva NV, Tsygin AN, Bulanov NM, et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(1):69-74 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-1-69-74
28. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1815-24. DOI:10.1007/s00467-019-04371-y
29. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С., и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):43-51 [Moiseev SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(3):43-51 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51
30. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А., и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агальсидазой альфа и агальсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(4):28-34 [Moiseev AS, Bulanov NM, Tao EA, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(4):28-34 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-28-34
31. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М., и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):80-8 [Chebotareva NV, Tsygin AN, Bulanov NM, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(1):80-8 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-1-80-88
32. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int*. 2021;100(5):1112-23. DOI:10.1016/j.kint.2021.06.019
33. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria – historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol*. 2022;19(3):137-46. DOI:10.1038/s41585-021-00543-4
34. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(2):145-55. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.05.012
35. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при ауто-воспалительных заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):52-61 [Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(4):52-61 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-54902021-4-52-61
36. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных ауто-воспалительных заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):5-13 [Moiseev SV, Rameev VV. Differential diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-2-5-13
37. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (AT-TR-ACT) and long-term extension study. *Europ J Heart Fail*. 2021;23:277-85. DOI:10.1002/ehfj.2027
38. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(2):43-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-54902022-2-43-50
39. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242-64 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-2-43-50
40. Granhøj J, Tougaard B, Lildballe DL, Rasmussen M. Family history is important to identify patients with monogenic causes of adult-onset chronic kidney disease. *Nephron*. 2022;146(1):49-57. DOI:10.1159/000518175
41. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(9):1619. DOI:10.3390/genes13091619

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2024



OMNIDOCOR.U