

Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей

Т.С. Курсова¹, С.Л. Морозов^{1,2}, С.В. Байко³, В.В. Длин¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Genetic aspects of the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract

T.S. Kursova¹, S.L. Morozov^{1,2}, S.V. Baiko³, V.V. Dlin¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, САКУТ) включают широкий спектр структурных аномалий, которые развиваются в результате нарушения морфогенеза почек и/или мочевых путей. Во всем мире среди пациентов младше 21 года с хронической болезнью почек 40–50% имеют САКУТ. Большинство врожденных аномалий органов мочевой системы диагностируется внутриутробно или в течение первых месяцев жизни ребенка, что определяет дальнейшую тактику его ведения в зависимости от тяжести САКУТ и степени снижения фильтрационной функции почек. В статье излагаются современные данные о причинах развития аномалий органов мочевой системы, приводятся примеры научных исследований, которые направлены на прогнозирование возникновения пороков развития, рассматриваются ранние маркеры заболевания. Таким образом, проблема аномалий органов мочевой системы остается актуальной несмотря на значительный вклад генетики в понимание патогенеза и прогнозирования развития САКУТ.

Ключевые слова: дети, САКУТ, аномалия развития, РНК, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Курсова Т.С., Морозов С.Л., Байко С.В., Длин В.В. Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 15–23. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-15-23

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) include a wide range of structural anomalies that develop as a result of impaired morphogenesis of the kidneys and/or urinary tract. CAKUT accounts for about 40–50% of patients under 21 with chronic kidney disease worldwide. Most congenital anomalies of the urinary system are diagnosed in utero or during the first months of a child's life, which determines further tactics for managing a child, depending on the severity of CAKUT and the degree of decrease in the filtration function of the kidneys. The article provides modern data on the causes of the development of anomalies of the urinary system, provides examples of the development of scientific areas that will be aimed at predicting the occurrence of malformations. In addition, early markers of the disease are considered. Thus, the problem of anomalies of the urinary system remains relevant to the present despite the significant contribution of genetics to understanding the pathogenesis and predicting the development of CAKUT.

Key words: children, CAKUT, developmental anomaly, RNA, chronic kidney disease.

For citation: Kursova T.S., Morozov S.L., Baiko S.V., Dlin V.V. Genetic aspects of the development of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 15–23 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-15-23

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Курсова Татьяна Сергеевна — лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-2059-8121

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103

e-mail: msr@list.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Байко Сергей Валерьевич — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета 220083 Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, САКУТ) включают широкий спектр структурных аномалий, которые развиваются в результате нарушения морфогенеза почек и/или мочевых путей. Во всем мире среди пациентов младше 21 года с хронической болезнью почек 40–50% имеют САКУТ [1–7]. Большинство врожденных аномалий органов мочевой системы диагностируется внутриутробно или в течение первых месяцев жизни ребенка, что определяет дальнейшую тактику его ведения в зависимости от тяжести САКУТ и степени снижения фильтрационной функции почек [2, 6].

Так, в структуре терминальной хронической болезни почек у детей, по данным Национального регистра по наблюдению за состоянием здоровья США (NHANES), лидирующие позиции занимают именно негломерулярные поражения почек,

такие как обструктивная уропатия, дисплазия почек, рефлюкс-нефропатия, двусторонний гидронефроз, поликистоз почек, инфаркт почки, цистиноз и др. (рис. 1) [7, 8]. По данным регистров Европы (ESPN/ERA-EDTA), России и Беларуси, доля САКУТ в этиологической структуре терминальной стадии хронической болезни почек, требующей проведения заместительной почечной терапии, составляет 30,4–44,6% [9–11].

До последнего времени считалось, что большинство пороков развития почек и мочевых путей связано с воздействием различных экзо- и эндогенных факторов на организм во время беременности. Однако в последние десятилетия установлено, что роль генетических факторов выходит на первое место, а молекулярно-генетические методы постепенно становятся приоритетными в диагностике САКУТ, особенно моногенных форм, что позволяет прогнозировать развитие и течение заболевания [2].

Ввиду особенностей физиологической адаптации почек к внеутробной жизни в течение первых 2 лет в виде повышения скорости клубочковой фильтрации существует необходимость разработки персональных алгоритмов ведения детей, особенно раннего возраста с САКУТ, что позволит сохранить резерв клеток нефронов, тем самым обеспечив длительную функцию почек, несмотря на тяжесть

порока [9, 10]. Таким образом, перед многими специалистами, которые ведут детей с пороками развития органов мочевой системы, ставятся сложные задачи, а именно: ранняя диагностика САКУТ, определение наиболее достоверных маркеров прогрессирования хронической болезни почек, раннее начало оптимальной ренопротективной терапии, выбор варианта молекулярно-генетической диагностики с последующим медико-генетическим консультированием, возможности хирургического лечения пороков развития органов мочевой системы, определение показаний и оптимальных сроков проведения додиализной трансплантации почек.

Основы нефрогенеза

Развитие почек плода человека начинается в I триместре беременности. Существуют 3 стадии развития почек млекопитающих: пронефрос, мезонефрос и метанефрос. На начальном этапе формируются пронефрос и мезонефрос, которые на одном из этапов органогенеза регрессируют, а метанефрос развивается в конечную функционирующую почку [12–14].

Пронефрос состоит из простых канальцев и формируется в первые 3 нед гестации. Мезонефрос формируется непосредственно каудально через 4 нед и состоит из фильтрующих единиц (сосудистого

Этиология тХПН	%
Кистозные болезни/ наследственные/ врожденные болезни почек	35,7
Гломерулонефрит (первичный/вторичный)	33,6 (22,5/11,1)
Интерстициальный нефрит/ пиелонефрит	5,1
Неоплазии	1,9
Другие уточненные болезни	6,8
Неуточненные болезни с ОПН	5,1
Неизвестной этиологии	8,9

- САКУТ – 25,1%
- НС – 2,6%
- АРПБ – 2,4 %
- синдром Альпорта – 2,1%
- медуллярный кистоз – 1,7%
- цистиноз – 0,9%
- АДПБ – 0,6%
- первичный оксалоз – 0,3%
- туберозный склероз – 0,1%

Рис. 1. Структура терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у детей по данным NHANES [7]. САКУТ — congenital anomalies of the kidney and urinary tract; ОПН — острая почечная недостаточность; НС — нефротический синдром; АРПБ — аутомно-рецессивная поликистозная болезнь почек; АДПБ — аутомно-доминантная поликистозная болезнь почек.

Fig. 1. The structure of End Stage Renal Disease (ESRD) in children according to NHANES data [7].

САКУТ — congenital anomalies of the kidney and urinary tract; АРПБ — autosomal recessive polycystic kidney disease; АДПБ — autosomal dominant polycystic kidney disease.

клубочка и секреторного канальца), и по мере дегенерации мезонефроса образуется мезонефрический проток (вольфов), из которого в каудальной части формируется вырост мезонефрического протока, или почка мочеточника (метанефритический дивертикул), с одновременной закладкой метанефрогенной ткани. Почка мочеточника внедряется в окружающую метанефрическую мезенхиму и подвергается разветвлению, формируя нефроны и радиальную структуру почки [15].

Передача сигналов от кончиков ветвящейся почки-мочеточника индуцирует образование нефрона с превращением метанефрической мезенхимы в почечный эпителий (почечный пузырек). В свою очередь, реципрокная передача сигналов от метанефрогенной ткани к дереву мочеточника стимулирует радиальное ветвление почек. Этот процесс зависит от коэкспрессии ряда сигнальных и транскрипционных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, GDNF (нейротрофический фактор глиальной клеточной линии) и его родственного рецепторного комплекса, RET/GFRa 1, Osr1, Eya1, Isl1, Foxc1, Pax2, Pax8, Gata3, Lim1, Gdf11, Sall1, Six1, BMP4 и WT1 [11–15].

Клетки метанефрической мезенхимы высвобождают нейротрофический фактор глиального происхождения — GDNF, который служит индуктивным сигналом, инициирующим почкование мочеточника из вольфова протока. На молекулярном уровне GDNF связывается на поверхности клеток вольфовых протоков со своим рецептором тирозинкиназы (RET) и индуцирует рост и разветвление почки-мочеточника. Впоследствии клетки ткани мочеточника проникают в метанефрическую мезенхиму и подвергаются серии событий дихотомического разветвления, дающих начало дереву мочеточника [16]. GDNF/RET концентрируется на кончиках почки-мочеточника и индуцирует эпителиальный рост. В отсутствие сигнализации новые ветви не могут образоваться [17].

Дерево мочеточника образует почечные собирательные протоки, лоханку и мочеточники (рис. 2).

Ветвление почки-мочеточника начинается с образования Т-образной почки, которая состоит из ствола почки-мочеточника (светло-розовый цвет) и кончиков (темно-синий цвет). Метанефрическая мезенхима уплотняется и обволакивает кончики почки-мочеточника и образует мезенхимальную шапочку. Далее метанефрическая мезенхима преобразуется в почечный эпителий при помощи сигналов дифференцировки от почки мочеточника (см. рис. 2, а). Почка-мочеточник преобразуется и разветвляется под воздействием мезенхимальных сигналов. Большинство ветвей образуются в результате стереотипного ветвления, примерно в 10–11 циклов, во время которого почка-мочеточник индуцирует преобразование метанефритической мезенхимы в почечный эпителий (см. рис. 2, б). Почечный пузырек принимает сначала форму запятой, затем S-образного тела и в итоге образует клубочек, проксимальный канал, петлю Генле и дистальные каналы [12, 15, 16].

Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе многих случаев САКУТ, до конца не изучены. Недавние работы по функциональной роли микроРНК (мРНК) предполагают, что измененная посредством мРНК экспрессия генов может вызывать нарушение нефрогенеза, а также отвечать за фенотипическую вариабельность среди членов семьи с аномалиями развития мочевой системы [18].

Участие матричной РНК в нефрогенезе

Матричная РНК представляет собой группу эндогенных небольших некодирующих РНК, которые функционируют, вызывая посттранскрипционную репрессию соответствующих мРНК-мишеней. Первое предположение о том, что мРНК имеют решающее значение в популяциях стволовых клеток, было высказано на основании наблюдения за эмбрионами мышей с нулевым уровнем фермента Дайсер (Dicer),

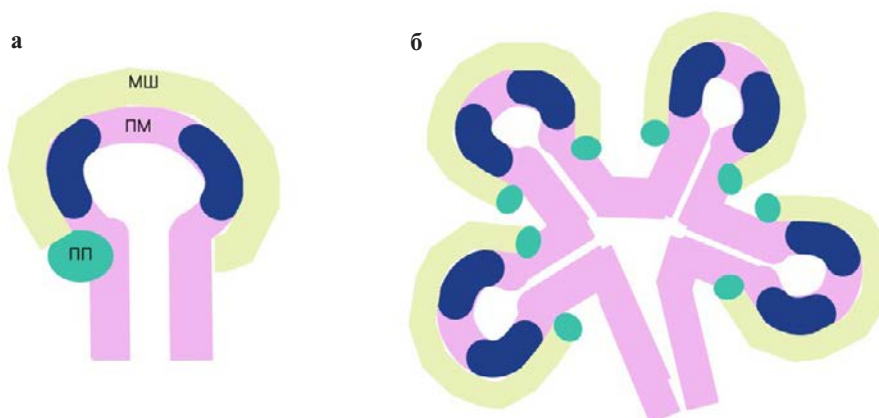


Рис. 2. Морфогенез ветвления почки-мочеточника (ПМ) [12, 15, 16]. Объяснение в тексте.

МШ — мезенхимальная шапочка; ПП — почечный пузырек; ПМ — ????

Fig. 2. Morphogenesis of the branching of the ureteral kidney (UR) [12, 15, 16].

которые теряют экспрессию транскрипционного фактора Oct-4, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток [19, 20].

Ж. Но и соавт. (2011) [21] показали, что потеря мРНК в предшественниках нефронов приводила к закладке недостаточного количества нефронов и олигоневрии. Это сопровождалось усилением апоптоза и повышенной экспрессией проапоптотического белка Bim (также известного как Bcl-2L11) в предшественниках нефронов. Кроме того, в результате исследования определены несколько мРНК (mmu-miR-10a, mmu-miR-17-5p и mmu-miR-106b), которые экспрессируются в предшественниках нефронов и нацелены на транскрипт Bim.

М. Tabatabaeifar и соавт. (2009) [22] выявили три миссенс-мутации в гене *BMP4* (S91C, T116S, N150K) у 5 детей с САКУТ и доказали наличие более низкого уровня информационной РНК у пациентов с мутациями в гене *BMP4*. Данный ген кодирует костные морфогенные белки (Bone Morphogenetic Protein, BMP), которые являются членами суперсемейства факторов роста (transforming growth factor- β , TGF- β). Передача сигналов BMP необходима для нормального почкования мочеточника и индукции нефрона во время развития почек, а мутации гена *BMP4* связаны с гипопластической дисплазией почек.

Еще одним ярким примером участия мРНК в нефрогенезе служит транскрипционный фактор Six1, который необходим для инвазии метанефрического дивертикула в метанефрическую мезенхиму. Мутация в гене *Six1* может проявляться развитием бранхио-ото-ренального синдрома [23]. *Six1* активирует мРНК miR-106b ~ 25, которая экспрессируется в ткани развивающейся почки и при дефекте гена *Six1* нарушается ее активация, что приводит к развитию аномалий почек [18, 21].

Матричные РНК, которые модулируют экспрессию генов посредством посттранскрипционной репрессии специфических целевых мРНК, способствуют дифференцировке стволовых клеток, но их роль в нефрогенезе до конца не изучена. Тем не менее многие исследования показывают, что потеря мРНК в предшественниках нефронов приводит к формированию различных пороков развития почек [11, 13, 17–19, 22–24]. Понимание механизмов, которые регулируют образование нефронов во время развития почек, в перспективе позволит разработать протоколы ведения и лечения пациентов с прогрессирующим течением хронической болезни почек в результате различных аномалий развития органов мочевой системы.

Гены регуляторы нефрогенеза

При нормальном развитии почка образуется из двух компонентов эмбрионального метанефроса: метанефрической мезенхимы, которая под-

вергается эпителиальной трансформации с образованием нефронов, и почки-мочеточника, который разветвляется с образованием собирательных протоков [25–28]. На молекулярном уровне преобразование метанефрической мезенхимы в эпителий нефрона требует многих транскрипционных факторов, включая WT1, EYA1, FOXC1, PAX2, PAX8, GDF11, SALL1, SIX1, семейство сайтов интеграции MMTV, WNT4, GATA3, RET, BMP46. Эти гены и кодируемые ими белки взаимодействуют, образуя иерархическую сеть с взаимной индукцией. Так, установлена взаимная экспрессия *WT1* и *PAX2* при дифференцировке метанефральной мезенхимы; более того, выявлено, что *WT1* может подавлять экспрессию *PAX2* [1–4, 17, 19, 24].

Существует как минимум 20 моногенных вариантов САКУТ, часть из которых наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, обуславливая высокий риск проявления заболевания в последующих поколениях (см. таблицу). Большинство семейных вариантов САКУТ приходится на синдромы, обусловленные мутациями генов *PAX2* (окуло-ренальный синдром), *EYA1* (бранхио-ото-ренальный синдром), *HNF1B* (кистозная дисплазия почек и сахарный диабет) [2–4, 17, 19, 24].

Нарушение экспрессии мутантных генов в определенный период эмбриогенеза определяет характер поражения мочевой системы и других систем и органов. Известно, что гены *BMP4*, *EYA1*, *GATA3*, *PAX2*, *RET*, *ROBO2*, *SALL1*, *SIX1*, *SIX2* имеют высокую экспрессию на ранней стадии эмбриогенеза, когда происходит взаимодействие мочеточникового зародыша и метанефральной мезенхимы. Поэтому мутация указанных генов ведет к развитию грубых врожденных пороков органов мочевой системы [1].

Одним из ключевых генов, определяющих строение как почки в целом, так и гломерулярного аппарата, является *WT1*. Как отмечено ранее, нарушение взаимодействий генов *WT1* и *PAX2* приводит к агенезии, гипоплазии или дисплазии почечной ткани, тогда как более позднее нарушение роста почки-мочеточника приводит к обструктивной уropатии, пузырно-мочеточниковому рефлюксу, эктопической или подковообразной почке.

Кроме того, экспрессия *WT1* включает раннюю индукцию мезенхимы почек и выработку факторов роста, которые стимулируют развитие метанефрического дивертикула. В свою очередь, воздействие *PAX2* и *PAX8* на метанефрическую мезенхиму приводит к преобразованию последней в эпителий нефрона. Дефект гена *WT1* характеризуется также развитием врожденного нефротического синдрома, сопровождающегося различными патологиями гонад (синдром Фрейзера, синдром Дениса–Драша). Помимо нефротического синдрома, мутация гена может ассоциироваться с САКУТ в виде удвоения, подковообразной почки, пузырно-мочеточникового рефлюкса, сте-

Таблица. Моногенные формы изолированных и синдромальных вариантов САКУТ

Table. Monogenic forms of isolated and syndromic variants of CAKUT

Ген	Ренальный фенотип	Экстраренальный фенотип
<i>А. Аутомно-доминантный тип наследования</i>		
<i>BMP4</i>	Гипоплазия почек	Расщепление неба, микрофтальмия
<i>EYA1</i>	Мультикистозная почка, почечная агенезия	Тугоухость, пороки развития уха, кисты шеи
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипотиреоз, пороки развития сердца, иммунодефицит, тугоухость
<i>HNF1B</i>	Почечная гипоплазия, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомagneмия, повышение активности ферментов печени
<i>KAL1</i>	Почечная агенезия	Микропенис, двусторонний крипторхизм, аносмия
<i>PAX2</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Колобома зрительного нерва, тугоухость
<i>RET</i>	Почечная агенезия	Множественная эндокринопатия, медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, синдром центральной гиповентиляции
<i>ROBO2</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз уретровезикального соустья	—
<i>SALL1</i>	Почечная гипоплазия/агенезия	Аномалии лица, ушей, ануса
<i>SIX1</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Тугоухость, патология ушей, кисты шеи
<i>SIX2</i>	Почечная гипоплазия	—
<i>SIX5</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная гипоплазия	Тугоухость, патология ушей, кисты шеи
<i>SOX17</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз пиелоретерального соустья	—
<i>TNXB</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	Гипермобильность суставов
<i>UPK3A</i>	Почечная аплазия и гиподисплазия	Плоское лицо, лицевые аномалии
<i>WNT4</i>	Почечная гиподисплазия	Дисплазия надпочечников, легких, пороки полового развития, нарушение формирования пола
<i>CHD1L</i>	Почечная гиподисплазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз пиелоретерального соустья	—
<i>DSTYK</i>	Почечная гиподисплазия, стеноз пиелоретерального соустья	Эпилепсия
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь 1-го типа	—
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь 2-го типа	Гиперурикемия
<i>В. Аутомно-рецессивный характер наследования</i>		
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGT</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGTR1</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>REN</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	—
<i>TRAP1</i>	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная агенезия	VACTERL-ассоциация
<i>FRAS1</i>	Почечная агенезия	Задержка психического развития, криптофтальм, аномалии уха, горла и носа, синдактилия
<i>FREM2</i>	Почечная агенезия	Задержка психического развития, криптофтальм, аномалии уха, горла и носа, синдактилия

ноза лоханочно-мочеточникового перехода и аномалий уrogenитального синуса. Ген *WT1* контролирует полярность подоцитов, структуру цитоскелета и адгезию подоцитов к клеточному матриксу [5, 26].

Запрограммированная гибель клеток играет существенную роль в развитии и поддержании тканевого гомеостаза. Апоптоз — один из типов запрограммированной клеточной гибели, который в основном регулируется семейством цистеиниласпартатспецифичных протеиназ (каспаз). Митохондрии играют центральную роль в регуляции внутреннего пути апоптоза, который определяется главным образом белками семейства BCL-2 [29, 30]. Белки семейства BCL2 — фактор выживания, защищают дифференцирующиеся клетки от апоптоза. Экспрессия *BCL-2* также обнаруживается в метанефральной мезенхиме, когда подвергается эпителиальному переходу. Таким образом, экспрессия генов *WT1*, *PAX2/8* и *BCL2* — наиболее важный процесс в нормальном нефрогенезе, включая морфогенез ветвления и дифференцировку нефронов [31]. Кроме того, недавно путем секвенирования всего экзона выявлены патогенные мутации с аутосомно-рецессивным типом наследования в 9 известных генах *ZBTB24*, *WFS1*, *HPSE2*, *ATRX*, *ASPH*, *AGXT*, *AQP2*, *CTNS* и *PKHD1*, которые, как ранее считалось, не были вовлечены в развитие аномалий мочевой системы и почек [32].

При дискоординации экспрессии функционально важных генов в предшественниках нефронов возникает аномальная метанефрическая дифференцировка — дисплазия почечной ткани. Дисплазия почек может сочетаться с аномалиями собирательной системы, включая обструкцию лоханочно-мочеточникового соединения, атрезию мочеточника, обструкцию уретры и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [2].

Молекулярно-генетические методы диагностики

Достижения в области клинической и молекулярной диагностики улучшили наше понимание генетически гетерогенных причин, лежащих в основе врожденных аномалий почек и мочевых путей. В настоящее время знания о том, как клетки дифференцируются и контролируются при развитии тканей человека и в ответ на нарушение процессов эмбриогенеза, предоставляют возможность использовать крупномасштабную функциональную генетику для анализа приверженности линии происхождения и морфогенеза [33]. Известно более 300 генов, которые связаны с развитием заболеваний почек у детей, число которых неуклонно увеличивается [34].

Основной недостаток экзомного секвенирования — длинный список потенциально «вредных» вариантов после первоначальной фильтрации. Это особая проблема при САКУТ, при котором 25 из 39 первичных генов САКУТ и 61 из 135 синдромных генов с факультативным САКУТ наследуются

аутосомно-доминантно. Это требует рассмотрения гетерозиготных вариантов, которые встречаются в результатах экзомного секвенирования гораздо чаще, чем биаллельные рецессивные варианты. S. Seltzsa и соавт. [35] рекомендуют систематически применять обратное фенотипирование к семьям с САКУТ. Это процесс, при котором пациенты с аномалиями развития мочевой системы и члены их семей повторно оцениваются после проведения молекулярно-генетического исследования с целью разделения идентифицированных генетических вариантов и ранее нераспознанных клинических проявлений; процесс помогает повысить диагностическую эффективность молекулярно-генетической диагностики.

В ретроспективном исследовании Sho Ishiwa и соавт. (2019) [36] показано, что проведение молекулярно-генетического исследования у каждого пациента с САКУТ нецелесообразно, поскольку при проведении генного анализа мутация была обнаружена только у 14 из 66 пациентов, что примерно составляет 20%. Нужно отметить, что у пациентов с двусторонним поражением почек частота выявления генной мутации выше, чем в случаях с обструкцией нижних мочевыводящих путей.

Парадигмы ведения пациентов с САКУТ

Лечение детей с аномалиями развития почек и мочевых путей осуществляется в рамках мультидисциплинарного подхода с индивидуальным планом ведения и постоянным мониторингом прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Ранняя оценка прогностических биомаркеров повреждения почек позволяет тесно координировать хирургическое и терапевтическое ведение с целью сохранения функции почек на максимально возможный промежуток времени [37].

Важным неблагоприятным прогностическим показателем прогрессирования почечной недостаточности у детей раннего возраста служат преждевременные роды до 36 нед гестации. Последнее подтверждает важную роль внутриутробного нефрогенеза, при нарушении которого возникает повышенный риск снижения количества нефронов в результате пренатальных и постнатальных, генетических и эпигенетических рисков, которые будут влиять на пациента в течение всей жизни [38].

Проведение ультразвукового исследования на дородовом и послеродовом этапе позволяет предположить аномалии развития мочевой системы и разработать дальнейшую стратегию ведения ребенка. Например, двусторонняя дисплазия паренхимы почек, вероятно, будет диагностирована раньше, чем односторонняя дисплазия, особенно при наличии маловодия. При ультразвуковом исследовании почек обычно выявляются повышенная эхогенность паренхимы в результате дисплазии почечной ткани, плохая

кортикомедуллярная дифференцировка и, возможно, наличие паренхиматозных кист [36, 37]. Кроме того, возможны сопутствующие находки, включающие аномалии развития лоханок и чашечек (например, врожденный гидронефроз), мочеточников (например, дублирующий мегауретер собирательной системы, стеноз мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

В период новорожденности стоит обращать внимание на такие клинические проявления, как рецидивирующая инфекция мочевых путей, гематурия, лихорадка и боли в животе; при их обнаружении следует проводить скрининг на наличие САКУТ [38, 39].

Основным прогностическим показателем снижения функции почек служит уровень креатинина сыворотки крови. Концентрация креатинина в сыворотке крови при рождении аналогична таковой у матери (обычно $\leq 1,0$ мг/дл или 88 мкмоль/л). Уровень креатинина снижается до нормы (креатинин в сыворотке крови от 0,3 до 0,5 мг/дл или 27–44 мкмоль/л) примерно через 1 нед у доношенных детей и от 2 до 3 нед у недоношенных. Уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять после первых 24 ч, чтобы исключить отражение показателей креатинина матери.

В исследовании Р. Parvex (2014) [40] у 28 новорожденных пациентов с аномалиями развития мочевой системы были проведены повторные измерения цистатина С (CysC) и креатинина в течение 2 лет с целью оценки функции почек. Было выявлено, что CysC в пуповинной крови $\geq 3,0$ мг/л служит прогностическим показателем раннего прогрессирования почечной недостаточности при тяжелом двустороннем САКУТ, минимальный уровень креати-

нина от 0,4 до 0,85 мг/дл был также связан с ранним прогрессированием хронической болезни почек у пациентов, что согласуется с результатами исследования С.Р. Katsoufis и соавт. (2019) [37], в котором минимальный уровень креатинина $\geq 0,6$ мг/дл имел самый высокий коэффициент вероятности прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

Недавно группа исследователей сообщила, что пренатальная оценка площади почечной паренхимы как суррогата массы нефрона с использованием цифрового программного обеспечения может служить прогностическим показателем тяжести дисфункции почек после рождения у пациентов [41–44].

Заключение

Таким образом, проблема аномалий органов мочевой системы остается актуальной несмотря на значительный вклад генетики в понимание патогенеза и прогнозирование развития САКУТ. Перед клиницистами и учеными стоит ряд задач, которые предстоит решить. Одним из основных научных направлений будет прогнозирование возникновения пороков развития, определение достоверных ранних маркеров заболевания, изучение факторов прогрессирования и формирования фиброза с помощью методов молекулярной биологии. Необходимо решать задачи, направленные на определение оптимальных схем ренопротективной терапии, совершенствование современных методов хирургической коррекции пороков развития органов мочевой системы, определение показаний и оптимальных сроков проведения додиализной трансплантации почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vivante A., Kohl S., Hwang D.-Y., Dworschak G.C., Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(4): 695–704. DOI: 10.1007/s00467–013–2684–4
2. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Конькова Н.Е. и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевого системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология* 2013; 2: 58–64. [Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A., Shentseva D.V., Nazarova N.F., Konkova N.E. et al. Modern concepts of congenital anomalies of the ocular system (CAKUT syndrome) in children. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013; 2: 58–64. (in Russ.)]
3. Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(2): 86–92. [Zaikova N.M., Morozov S.L., Ryabova S.E., Dlin V.V. Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2023; 68(2): 86–92. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–86–92
4. Морозов С.Л., Пирозиева О.Р., Длин В.В. Клинический случай папиллоренального синдрома. *Клиническая нефрология* 2018; 1: 45–50. [Morozov S.L., Piruzieva O.R.,
5. Dlin V.V. Clinical case of papillorrenal syndrome. *Klinicheskaya nefrologiya* 2018; 1:45–50. (in Russ.)]
6. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
7. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология*. 2017; 21(3): 18–24. [Kutyrla I.E., Savenkova N.D. CAKUT- syndrome in children. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2017–3–18–24
8. Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.Ч., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врожденных аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020; 24(3): 9–14. [Sukalo A.V., Kilchevsky A.V., Mazur O.Ch., Shevchuk I.V., Mikhalkenko E.P., Bayko S.V. Molecular Genetic Basis of Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts. *Nefrologiya* 2020; 24(3): 9–14. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2020–24–3–9–14
9. Van Stralen K.J., Borzych-Duzalka D., Hataya H., Kennedy S.E., Jager K.J., Verrina E. et al. Survival and clinical

- outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* [Internet] 2014; 86(1): 168–174. DOI: 10.1038/ki.2013.561
9. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Johansen K. et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012; 59(1): A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015
 10. Атякшин Д.А., Морозов С.Л., Длин В.В., Байко С.В. Роль тучных клеток в формировании тубулоинтерстициального фиброза в результате хронического почечного повреждения: клинический случай. *Педиатрия. Восточная Европа* 2023; 11(2): 153–174. [Atyakhshin D.A., Morozov S.L., Dlin V.V., Baiko S.V. The role of mast cells in the formation of tubulointerstitial fibrosis as a result of chronic kidney injury: a clinical case. *Pediatr. Vostochnaya Evropa* 2023; 11(2): 153–174. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2023.11.2.001
 11. Bonthuis M., Vidal E., Bjerre A., Aydoğ Ö., Baiko S., Garneata L. et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(8): 2337–2348. DOI: 10.1007/s00467–021–04928-w
 12. Sanna-Cherchi S., Ravani P., Corbani V., Parodi S., Haupt R., Piaggio G. et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76(5): 528–533. DOI: 10.1038/ki.2009.220
 13. Deuchande S., Mano T., Novais C., Machado R., Stone R., Almeida M. Diálise Peritoneal nos Dois Primeiros Anos de Vida: Experiência de uma Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica. *Acta Med Port* 2016; 29(9): 525–532. DOI: 10.20344/amp.6913
 14. Piscione T.D., Rosenblum N.D. The molecular control of renal branching morphogenesis: current knowledge and emerging insights. *Differentiation* [Internet] 2002; 70(6): 227–246. DOI: 10.1046/j.1432–0436.2002.700602.x
 15. Rosenblum S., Pal A., Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonat Med* 2017; 22(2): 58–66. DOI: 10.1016/j.siny.2017.01.001
 16. Lu B.C., Cebrian C., Chi X., Kuure S., Kuo R., Bates C.M. et al. *Etv4* and *Etv5* are required downstream of GDNF and Ret for kidney branching morphogenesis. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1295–1302. DOI: 10.1038/ng.476
 17. Menshykau D., Michos O., Lang C., Conrad L., McMahon A.P., Iber D. Image-based modeling of kidney branching morphogenesis reveals GDNF-RET based Turing-type mechanism and pattern-modulating WNT11 feedback. *Nat Commun* 2019; 10(1): 239. DOI: 10.1038/s41467–018–08212–8
 18. Maroulakou I.G., Bowe D.B. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network. *Oncogene* 2000; 19(55): 6432–6442. DOI: 10.1038/sj.onc.1204039
 19. Costantini F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions, and recent advances. *Differentiation* 2006; 74(7): 402–421. DOI: 10.1111/j.1432–0436.2006.00106.x
 20. Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A., Murchison E.P., Alcorn H., Li M.Z. et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet* 2003; 35(3): 215–217. DOI: 10.1038/ng1253
 21. Ho J., Pandey P., Schatton T., Sims-Lucas S., Khalid M., Frank M.H. et al. The Pro-Apoptotic Protein Bim Is a MicroRNA Target in Kidney Progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6): 1053–1063. DOI: 10.1681/ASN.2010080841
 22. Tabatabaiefar M., Schlingmann K.-P., Litwin M., Emre S., Bakaloglu A. Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(12): 2361–2368. DOI: 10.1007/s00467–009–1287–6
 23. uf R.G., Xu P.-X., Silvius D., Otto E.A., Beekmann F., Muerb U.T. et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1–SIX1–DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(21): 8090–8095. DOI: 10.1073/pnas.0308475101
 24. Morisada N., Nozu K., Iijima K. Branchio-oto-renal syndrome: Comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan: BOR syndrome. *Pediatr Int* 2014; 56(3): 309–314. DOI: 10.1111/ped.12357
 25. Avanoğlu A., Tiryaki S. Embryology and Morphological (Mal)Development of UPJ. *Front Pediatr* 2020; 8: 137. DOI: 10.3389/fped.2020.00137
 26. Coleman R., King T., Nicoara C.-D., Bader M., McCarthy L., Chandran H. et al. Combined creatinine velocity and nadir creatinine: A reliable predictor of renal outcome in neonatally diagnosed posterior urethral valves. *J Pediatr Urol* 2015; 11(4): 214.e1–214.e3. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.007
 27. Reidy K.J., Rosenblum N.D. Cell and Molecular Biology of Kidney Development. *Semin Nephrol* 2009; 29(4): 321–337. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.009
 28. Costantini F., Kopan R. Patterning a Complex Organ: Branching Morphogenesis and Nephron Segmentation in Kidney Development. *Development* 2010; 137(5): 698–712. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.04.008
 29. Brophy P.D., Rasmussen M., Parida M., Bonde G., Darbro B.W., Hong X. et al. A Gene Implicated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agnesis Gene in Humans. *Genetics* 2017; 207(1): 215–228. DOI: 10.1534/genetics.117.1125
 30. Newmeyer D.D., Ferguson-Miller S. Mitochondria. *Cell* 2003; 112(4): 481–490. DOI: 10.1016/S0092–8674(03)00116–8
 31. Nakazawa M., Matsubara H., Matsushita Y., Watanabe M., Vo N., Yoshida H. et al. The Human Bcl-2 Family Member Bcl-2 Localizes to Mitochondria and Induces Apoptosis and Morphological Aberrations in *Drosophila*. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0157823. DOI: 10.1371/journal.pone.0157823
 32. Vivante A., Hwang D.-Y., Kohl S., Chen J., Shril S., Schulz J. et al. Exome Sequencing Discerns Syndromes in Patients from Consanguineous Families with Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *JASN* 2017; 28(1): 69–75. DOI: 10.1681/ASN.2015080962
 33. Ungricht R., Guibbal L., Lasbennes M.-C., Orsini V., Beibel M., Waldt A. et al. Genome-wide screening in human kidney organoids identifies developmental and disease-related aspects of nephrogenesis. *Cell Stem Cell* 2022; 29(1): 160–175.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2021.11.001
 34. Nigam A., Knoers N.V.A.M., Renkema K.Y. Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. *Semin Cell Development Biol* 2019; 91: 104–110. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.08.013
 35. Seltzjam S., Wang C., Zheng B., Mann N., Connaughton D.M., Wu C.-H.W. et al. Reverse phenotyping facilitates disease allele calling in exome sequencing of patients with CAKUT. *Genet Med* 2022; 24(2): 307–318. DOI: 10.1016/j.jim.2021.09.010
 36. Ishiwa S., Sato M., Morisada N., Nishi K., Kanamori T., Okutsu M. et al. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(8): 1457–1464. DOI: 10.1007/s00467–019–04230-w
 37. Katsoufis C.P., DeFreitas M.J., Infante J.C., Castellán M., Cano T., Safina Vaccaro D. et al. Risk Assessment of Severe Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): A Birth Cohort. *Front Pediatr* 2019; 7: 182. DOI: 10.3389/fped.2019.00182
 38. Rodríguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm

- Infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(1): 17–25. DOI: 10.1007/s10024-003-3029-2
39. Миронова А.К., Османов И.М., Захарова И.Н., Пыков М.И., Туманова Е.Л., Морозов С.Л. и др. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Медицинский Совет* 2021; 17: 182–190. [Mironova A.K., Osmanov I.M., Zakharova I.N., Pykov M.I., Tumanova E.L., Morozov S.L. et al. Clinical and echographic signs of acute kidney injury in children born with very low and extremely low body weight. *Meditinskii Sovet* 2021; 17: 182–190. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-182-190
40. Parvex P., Combescore C., Rodriguez M., Birraux J., Girardin E. Evaluation and predictive factors of renal function progression using cystatin C and creatinine in neonates born with CAKUT. *Clin Nephrol* 2014; 81(05): 338–344. DOI: 10.5414/CN10814941. Piscione T.D., Rosenblum N.D. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development: The malformed kidney. *Clin Genet* 1999; 56(5): 342–357. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560502.x
41. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 106–112. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L. Non-antibacterial alternative interventions for urinary tract infections in children. Part 1. Suppression of microbial initiation of inflammation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(1): 106–112. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112
42. Морозов С.Л., Длин В.В. Пиелонефрит у детей. Современный взгляд на проблему. *Практика педиатра* 2020; 1: 32–39. [Morozov S.L., Dlin V.V. Pyelonephritis in children. Modern view of the problem. *Praktika pediatria* 2020; 1: 32–39. (in Russ.)]
43. Canning D.A. Re: Prenatal Renal Parenchymal Area as a Predictor of Early End-Stage Renal Disease in Children with Vesicoamniotic Shunting for Lower Urinary Tract Obstruction. *J Urol* 2020; 204(5): 1083–1083. DOI: 10.1097/JU.0000000000001254

Поступила: 05.09.23

Received on: 2023.09.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.