

© Игнатова М.С., 2012

М.С. Игнатова

САКУТ-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Отделение наследственных и приобретенных болезней почек
ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России, Москва

Sakut-синдром – врожденная аномалия одновременно почек и мочевого тракта привлекает внимание нефрологов, урологов и генетиков. В различных странах дается разная частота ультразвукового обнаружения антенатально развивающейся патологии у детей, как в периоде новорожденности, так и в более старшем возрасте, вплоть до выявления у взрослых людей. Проводятся генетические исследования для обнаружения мутации гена, повинного в развитии указанной врожденной аномалии. Наиболее вероятным в настоящее время считается сочетание мутации генов PAX2 и EMX2.

Ключевые слова: врожденные аномалии, САКУТ, мутации генов PAX2 и EMX2.

САКУТ – congenital anomalies of kidney and urinary tract – is under the attention of both nephrologists and urologists and genetics. Different countries give different frequency of US-diagnosis of this antenatal pathology, both in neonatal period and in elder children and even in adults. Genetic researches try to detect gene mutation responsible for development of this congenital anomaly. Most possible reason of it is combination of PAX2 and EMX2 gene mutations.

Key words: congenital malformations, САКУТ, gene mutations PAX2 and EMX2.

Одной из важнейших проблем нефрологии детского возраста является ранняя диагностика наследственных нефропатий и структурного дизэмбриогенеза почек [1, 2]. Нарушение антенатального развития почек нередко сочетается с пороками развития нижних мочевых путей. Термин «Sakut» (в англоязычной литературе – congenital anomalies kidney and urinary tract) – наличие анатомической аномалии почек и мочевого тракта – появился сравнительно недавно, фактически, когда на ранних сроках беременности при использовании сонографии начали обращать внимание на развитие того или иного органа. Однако о возможностях одновременного развития врожденной аномалии почек и нижних мочевых путей говорилось в руководствах А.Я. Пытеля и С.Д. Голигорского в середине прошлого столетия [3]. В 1990 г. в специально выпущенном в Нью-Йорке Бюллетене Медицинской академии R. Brent и D.A. Beckman [4] специально анализировали роль тератогенов на формирование раз-

личных органов ребенка в антенатальном периоде его развития. Обращение внимания на одновременное врожденное поражение почек и органов мочевого тракта наиболее ярко проявляется при одновременном наблюдении за ребенком нефрологом и урологом. В последние годы проведены исследования совместно нефрологами и урологами, которые должны быть проанализированы. В этом контексте важно проследить за комплексным обследованием и лечением подобного рода патологии, которое было проведено Г.А. Маковецкой и соавт. [5]. В этом исследовании представлены данные о 265 детях в возрасте от 1 мес до 17 лет с одновременным наличием врожденного гидронефроза и мегауретера, наблюдаемыми на протяжении 1999–2010 гг. Из них у 145 с мегауретером ретроспективно проанализированы исходы патологии. Проспективные наблюдения выполнены у 120 детей раннего возраста также с гидронефрозом и мегауретером. Своевременное урологическое вмешательство уменьшило число случаев

Контактная информация:

Игнатова Майя Сергеевна – д.м.н., проф. отделения наследственных и приобретенных болезней почек ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России

Адрес: 125412 г. Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 488-51-13, E-mail: ms_ignatova@mail.ru

Статья поступила 8.09.12, принята к печати 26.09.12.

развития хронической болезни почек (ХБП), судя по уровню скорости клубочковой фильтрации.

В русском переводе аббревиатура САКУТ может иметь название – врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАПМП) [6]. Однако термин Sakut в настоящее время считается наиболее употребимым. В Sakut-синдром включаются различные аномалии почек и органов мочевого выведения: это может быть агенезия почки, гипо- и дисплазия почечной ткани, удвоение мочеточников, изменения в мочевом пузыре, клапанах уретры и другие пороки [7]. Одним из наиболее тяжелых проявлений Sakut-синдрома является развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), который нередко оказывается основным в исследованиях причины врожденной аномалии почек и мочевого выводящего тракта [8, 9]. Однако изолированное наличие у больного ПМР встречается очень редко [10]. Обычно ПМР сочетается с дизэмбриогенезом других отделов мочевой системы. Нередко развивается синдромальное поражение, включающее глаза, нервную систему и различные паренхиматозные органы [11]. В Европе создан консенсус по поводу возможности включения в работу многих центров различных европейских стран для ранней диагностики и лечения этого тяжелого заболевания [12, 13].

Ищут различные пути, чтобы подобраться к пониманию развития этого тяжелого порока [14]. Серьезные исследования проводятся в экспериментах на животных, в основном на мышах, наблюдая за развитием мочевой системы в начальном периоде ее развития [15]. Чрезвычайно важным оказывается время апоптоза различных элементов мочевой системы, особенно в момент соединения почек и развивающихся участков органов мочевого выведения [16].

Sakut-синдром – одно из наиболее уязвимых состояний у новорожденных, нередко приводящих к летальному исходу [17–19]. Если в антенатальном периоде при УЗИ определен Sakut-синдром, родителям предлагают решить вопрос об аборте. В работе J. Hogan и соавт. [20] среди детей, у которых родители отказались от аборта (наблюдение с 2006 по 2011 гг.), было 2 ребенка, погибших в периоде новорожденности. У них был выражен олигогидрамнион, однако 2 ребенка, имевших такой же синдром, остались живы. Но Sakut-синдром может выявляться у подростков и даже у взрослых людей [21]. Нет единообразных данных о частоте Sakut-синдрома. В 2003 г. сообщалось, что частота Sakut-синдрома составляет 1 случай на 500 новорожденных [22]. Развитие порока происходит на ранних этапах формирования почек и мочевыделительной системы [23]. При наблюдении за развитием 822 детей, у которых в антенатальном периоде определен Sakut-синдром, наиболее тяжело протекает заболевание, если выражен гидронефроз. Часто происходит присое-

динение рецидивирующей инфекции мочевой системы (ИМС), обычно принимающий характер рецидивирующего пиелонефрита, несколько реже артериальной гипертензии (АГ) [24]. Последнее нередко связано с весом новорожденного. При малом весе часто определяется малое количество нефронов и у ребенка или взрослого человека развивается АГ [25]. По данным китайских исследователей, при УЗИ в антенатальном периоде 26 989 детей у 484 (1,67%) был обнаружен Sakut-синдром. При рождении большинство из них не имели клинических проявлений болезни. Исключение составляли дети (преимущественно мальчики) с гидронефрозом [26]. Разница частоты в различных популяциях Sakut-синдрома очевидно связана с различными этническими особенностями и влиянием внешних неблагоприятных факторов на мать.

В США по данным I.V. Vosypiv [27], Sakut-синдром встречается у 3–6 живорожденных новорожденных, причем это оказывается предрасполагающим фактором к развитию в течение жизни АГ и других вариантов поражения сердечно-сосудистой системы. Экспериментальные данные говорят, по его мнению, не об одной, а о нескольких причинах развития этого синдрома. К ним относятся генетические мутации, эпигеномные воздействия, а также внешние экологически вредные влияния. Специальные исследования проведены группой исследователей из США по определению роли группы ферментов, обладающих эпигеномным влиянием – гистон диацелатоз (HDACs) на развитие почек и мочевого тракта в эксперименте на мышах [28].

По данным 12 стран Европы при УЗИ детей в антенатальном периоде получены несколько иные результаты [29]. В общей сложности Sakut-синдром определен в 0,008% случаев при УЗИ более чем 700 000 обследуемых детей в антенатальном периоде. Близкие показатели у живорожденных новорожденных дали в 1997 г. M. Hiraoka et al. [17].

Для того чтобы понять, почему возникает одновременно аномалия почек и мочевого выводящего тракта, необходимо представить пути их развития в антенатальном периоде. Известно, что почки и мочеточники развиваются из мезодермы, а мочевой пузырь и уретра имеют энтодермальное происхождение и возникают из урогенитального синуса. До формирования окончательной почки, которая функционирует у млекопитающих, имеются две промежуточные почки – пронефрос и мезонефрос. Пронефрос нефункционален, но его проток становится протоком мезонефроса, который вслед за этим развивается в мочеточниковый зародыш. К 6-й неделе внутриутробного развития мочеточниковый зародыш и метанефрогенная бластема являются двумя компонентами, поддерживающими образование окончательной почки – метанефроса [30]. Метанефрос продолжает развиваться из-за взаимодействия между мочеточниковым зароды-

шем и окружающей мезенхимой. Основные структурные элементы – гломерула и канальцы формируются метанефрогенной бластемой. Именно метанефроз является окончательной почкой, которая действует у всех млекопитающих.

Развитие почки происходит практически одновременно с формированием мочевых путей. Параллельно с образованием мочеточникового зародыша от клоаки отщипывается урогенитальный синус и сливается с протоком мезанефроса. Это происходит ниже мочеточникового зародыша, общий экскреторный проток вливается в синус, образуя мочевой пузырь, а дистальная часть мочеточникового зародыша становится устьями мочеточника. В период 5–7-й недели антенатального развития плода мочеточники не пропускают жидкость и только к 8-й неделе гестации структура становится проходимой, причем реканализация идет с середины мочеточника. С 6-й по 34-ю недели гестационного периода продолжается процесс нефрогенеза. После 36-й недели гестации почка имеет полный набор нефронов.

Частота Sakut-синдрома, по данным различных исследователей, как уже указывалось, различается, в среднем это 20–30% всех аномалий, выявляемых в пренатальном периоде. Частота Sakut-синдрома больше в тех семьях, где имеются у родственников случаи аномалий органов мочевой системы (ОМС). В настоящее время сообщается, что более 500 синдромов могут быть с выраженным Sakut-синдромом [14]. 10% Sakut-синдрома имеет генетическое происхождение [31, 32]. Возможность генетического происхождения начали искать в конце XX и начале XXI века. М. Hiraoka et al. [33] провели серьезные исследования значимости мутации гена AT2R как причины развития Sakut-синдрома. Однако сравнение с популяционной частотой этой генетической аномалии заставило авторов отказаться от своей гипотезы по крайней мере по отношению к японской популяции.

В антенатальном периоде развития, как у экспериментальных животных (в основном мыши), так и у человека большая роль принадлежит состоянию PAX2 [34]. По мере изучения роли Pax2 в развитии мочевой системы оказалось, что отрицательное влияние на нефрогенез и органы мочевого выведения оказывает взаимоотношение PAX2 с такими транскрипционными факторами, как Gdnt, Ret, SHN, Wnt4, Fgt [35]. Специальное внимание М. Ра-

ces-Ferry et al. [36] обращают на влияние фактора Hnf-1b на PAX2, который в эксперименте на мышах усиливает влияние PAX2 гена на развитие почки. Гетерозиготная мутация этих генов у человека ведет к развитию аномалий различных отделов мочевого тракта, влияет на их морфогенез.

Сделаны попытки выделить специфические гены, мутация которых приводит к развитию Sakut-синдрома [37]. Проверены больные как в антенатальном, так и в постнатальном периодах. Оказалось, что возможно развитие патологии при наличии мутации одного гена, но может наблюдаться комбинация мутирующих генов. Авторы проверили наличие мутации FRAS1 и EREM2 при развитии Sakut-синдрома. Сравнение осуществлено со здоровыми, у которых не было врожденной патологии почек и органов мочевого выведения и подобной мутации. В исследованиях Е. Pavlakis et al. [38] указано на роль мутации FRAS1/FREM, которые ответственны за состояние базальных мембран на самых ранних периодах развития эмбриона, что может проявиться при Sakut-синдроме.

Н. Cordell et al. [9] проверили возможность быть причиной Sakut-синдрома гены PMP, как одного из его проявлений – AGTR2, HNF1, PAX2, RET и UPK34. Результаты оказались отрицательными. Поставлен вопрос о необходимости дальнейших исследований. По-видимому, наиболее реальными причинами развития врожденной аномалии почек и мочевых путей является одновременная мутация PAX2 и EMX2 [39]. Сочетания подобной мутации не обнаружено у здоровых эмбрионов как в эксперименте на мышах, так и у человека, причем у людей оба гена находятся на хромосоме 10 q, их мутация сопровождается полной деструкцией хромосомы.

При исследованиях причин развития Sakut-синдрома практически не обращается внимание на роль первичных цилий в развитии патологии. По-видимому, еще не пришло время изучать мутации генов, кодирующих белки аксономы первичных цилий [40]. Однако изучение мутаций этих генов можно считать целесообразным [41]. Тем более, что изучение более 800 детей из Турции, Камеруна, Швейцарии и Германии для определения роли нефроцистина 3 как показателя развития кистоза почек выявило у довольно большой группы детей одновременно с кистозными изменениями в почках врожденные аномалии паренхиматозных органов и Sakut-синдром [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenblum D. 11th International workshop in developmental nephrology. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1163–1164.
2. Игнатова М.С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. В кн.: *Детская нефрология: Руководство для врачей*. 3-е изд. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: МИА, 2011: 10–15.
3. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Избранные главы нефрологии и урологии. Часть 1. Л.: Медицина, 1968: 312.
4. Brent R, Beckman DA. Environmental teratogens. *Bulletin of the New-York Academy of Medicine*. 1990; 66 (2): 1–41.
5. Маковецкая Г.А., Терехин С.С., Данилова З.Б. и др. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уropатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек. *Клин. нефрология*. 2011; 4: 55–59.
6. Мария Пас Виор, Фернандо Сантос. Нормальное и патологическое развитие почек. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, Саркисяна А.А. М.: Литтера, 2010: 23–27.

7. Renkema KJ, Winyard PY, Skovorodkin IN, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 8 (12): 3842–3851.
8. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.
9. Cordell H, Darlay R, Charoen P, et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (1): 113–123.
10. Eerde AM, Duran K, van Riel E, et al. Genes in the ureteric Budding Pathway: associathion study on Vesico-ureteric reflux Pathients. *Plos Oie.* 2012; 7 (4): e31391.
11. Penne FJ, Elder JS. CKD and bladder problems in children. *Arch. chronical. kidney diseases.* 2011; 18 (5): 362–369.
12. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN, et al. Nonel Perspectives for undestending congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (14): 3841–3851.
13. Harambat J, van Stalen KJ, Kim JJ, et al. Epidemiology of chronic kidney diseases. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (3): 363–373.
14. Weber S. Noval genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (2): 212–218.
15. Cain J, Rosenblum ND. Control of mammalian kidney development by the Helgehog signaling pathway. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1365–1371.
16. Stewart K, Bouchard M. Kidney and urinary tract development: an apoptotic balancing act. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1419–1425.
17. Hiraoka GM, Hori C, Tsuraharat T, et al. Congenital small kidneys with reflux as a comman cause of nephropathy in boys. *Kidney Internath.* 1997; 52 (3): 831–916.
18. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat. Rev. Genet.* 2007; 8: 791–802.
19. Melo BF, Aquiar MB. Early risk factors for neonatal mortality in Cakut. Analysis of 524 affective newborns. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (6): 965–972.
20. Hogan J, Dourthe ME, Biondiaux E, et al. Renal outcome in children with congenital diagnosis of severe Cakut. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (3): 497–502.
21. Woodhouse CR, Neila GH, Yu RN, et al. Adult care of children from pediatric urology. *J. Urol.* 2012; 187 (4): 1164–1171.
22. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (Cakut). *Pediatr. Int.* 2003; 45: 610–616.
23. Uetahi N, Bouchard M. Plambing in the embrio: developments of the defects of the urinary tract. *Clinical Genetic.* 2009; 75 (4): 307–317.
24. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC. Clinical course of 822 children with prenatally defected nephrouropathies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (3): 444–451.
25. Bertram J, Douglas-Denton R, Diouf B, et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1529–1533.
26. Zhang B, Wang A, Sun N, et al. Incidence,diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract defect in ultrasound screening. *Zhoughua Er Ke Za Zhi.* 2011; 49 (7): 534–538.
27. Vosypiv IV. Congenital Anomalies of Kidney and urinary tract: Genetic Disorder? *Int. J. Nephrology.* 2012; 909–913.
28. Rosenberg SL, Chan S, McLaughlin N, et al. Regulation of kidney development by histone deacetylases. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1445–1452.
29. Wiesel A, Queisser-Left A, Clement M, et al. Prenatal defection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examinations: analasys of 709030 bidth in 12 Eropean contries. *Eur. J. Med. Genetic.* 2005; 48 (2): 131–144.
30. Carbajo-Perez S, Carbajo-Perez E. Desarrollo prenatal del rinon y de las urinarias. In *Nephrologia Pediatrica*. Eds. Garcia-Nieto V., Santos F., Rodrigues-Iturbe B. 2^d ed. Madrid, Aula Medica, 2006: 437–444.
31. Toka HR, Toka O, Harin A, et al. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin. Nephrol.* 2010; 30 (4): 374–388.
32. Song R, Vosypiv IV. Genetic of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26 (3): 353–364.
33. Hiraoka M, Taniguchi T, Nakai H, et al. No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney Int.* 2011; 59 (4): 1244–1249.
34. Driarmada A, Quinlan J, Goodyear P. Renal hypoplasia: lessons from Pax2. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21 (1): 26–31.
35. Chuary Ya. The role of PAX2 is regulation of kidney development and kidney diseases. *Ya Chion.* 2011; 33 (3): 231–238.
36. Paces-Ferry M, Fabre M, Losaulniz C, et al. Hnf1b and Pax2 cooperate tu control different pathways in kidney and ureter morphogenesis. *Human. Mol. Genet.* 2012; 21 (14): 3143–3155.
37. Saiawat P, Tasic V, Vega-Warner V, et al. Identification of two novel Cakut- causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis. *Kidney Int.* 2012; 8 (2): 196–200.
38. Pavlakis E, Chotaki R, Chalipakis G. The role of FRas1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane. *Inf. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (4): 497–495.
39. Boualia SK, Gartan Y, Murawski I, et al. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compaund Heterozygous for PAX2 and EMX2. *PRoS One.* 2011; 6 (6): 215–224.
40. Bergrowe B, Yost J. The role of cilia in developmental disorders and diseases. *Development.* 2006; 133: 4131–4149.
41. Игнатова М.С. Современные представления о цилиопатиях. *Клин. нефрология.* 2011; 1: 23–29.
42. Bergmann C, Fliegauf M, Bruchle NO, et al. Loss of nephrocystin-3 function can cause embrionic lethality, meckel-gruber like syndrome, Situs Inversus and Renal-Hepatic-Pancreatic Dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (4): 959–970.