

## Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей

Э.К. Петросян, О.Л. Чугунова, И.М. Османов, П.В. Шумилов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

## Prospects for prevention and diagnosis of chronic kidney disease in children

E.K. Petrosyan, O.L. Chugunova, I.M. Osmanov, P.V. Shumilov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

В настоящее время хроническая болезнь почек стала значимой проблемой медицины. Хотя дети составляют небольшую часть от общего числа больных с терминальной почечной недостаточностью, они создают особые проблемы для здравоохранения. Это не только первичное поражение почек, но и сочетание с экстраренальными проявлениями, в частности с нарушением физического и психологического развития ребенка. Глобальная проблема в детской нефрологии — профилактика заболеваемости хроническими болезнями почек. Для решения этого вопроса необходимо изучение этиологии указанных заболеваний у детей, которая существенно отличается от таковой у взрослых. По данным многих регистров, основной причиной развития почечной недостаточности является врожденная патология почек. Фокально-сегментарный гломерулосклероз занимает четвертое место среди причин хронических болезней почек. Для решения вопроса предотвращения развития заболеваний у детей необходимы знания о причинах формирования почечной патологии и, в частности, врожденных аномалий почек и мочевых путей.

*Ключевые слова:* дети, хронические болезни почек, почечная недостаточность.

Chronic kidney disease has become currently an important public health problem. Although children constitute a small share of the total number of patients with terminal renal failure, they present particular public health problems. This is not only a primary renal lesion, but also concurrence with extrarenal manifestations, particularly with the impaired physical and mental development of a child. The global pediatric nephrology problem is to prevent the incidence of chronic kidney diseases. To solve this problem, it is necessary to study the etiology of the above diseases in children, which differs significantly from that in adults. According to the data available in many registers, the main cause of renal failure is congenital renal disease. Focal segmental glomerulosclerosis occupies the fourth place among the causes of chronic kidney diseases. To attack the problem associated with disease prevention requires knowledge about the causes of renal pathology and congenital abnormalities of the kidney and urinary tract in particular.

*Key words:* children, chronic kidney diseases, renal failure.

Хроническая болезнь почек и терминальная почечная недостаточность на протяжении последних двух веков и до относительно недавнего времени являлись весьма значимой проблемой для здравоохранения и нередко оказывались фатальными для больного. Научные и технологические усовершенствования во второй половине XX века, приведшие к развитию заместительной почечной терапии как варианта, поддерживающего жизнь больного, во многом решили проблему хронических заболеваний почек и явились высоким медицинским достижением прошлого столетия. Однако высокая и растущая распространенность терминальной стадии заболевания привела к повышенной потребности в диализе, органах для трансплантации и, как следствие, к катастрофическому увеличению расходов

здравоохранения. Организационные и финансовые проблемы, связанные с заместительной почечной терапией, начали превышать возможности даже высокоразвитых стран.

Совершенно естественно, что перед нефрологическим сообществом появилась сложная задача, как предупредить развитие терминальной стадии почечной недостаточности. Одним из ответов явилось формирование в 2002 г. по инициативе KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) новой классификации хронических болезней почек, в основе которой лежит функция почек, независимо от причины развития функциональной недостаточности, с определением риска нарушения функции почек и разработкой действий, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что эпидемиологические исследования хронической почечной недостаточности проводятся во всем мире давно, однако существенным их недостатком является то, что полученные сведения содержат информацию о больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и очень скудные данные о распространенности хронических заболеваний почек на ранних стадиях

© Коллектив авторов, 2012

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2012; 4 (1):26–32

Адрес для корреспонденции: Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии №1 Российского национального исследовательского медицинского университета

Чугунова Ольга Леонидовна — д.м.н., проф. той же кафедры

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф. той же кафедры

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., зав. той же кафедрой

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

развития болезни, так как зачастую она протекает бессимптомно. Проведенные исследования представили доказательства, что терминальная почечная недостаточность — это лишь «верхушка айсберга» хронических заболеваний почек; было высказано предположение, что пациентов с ранними стадиями болезни в 50 раз больше [1].

Во всем мире отмечается высокий прирост числа больных с хроническими заболеваниями почек, особенно среди взрослых. Указанные болезни в настоящее время признаны серьезной проблемой здравоохранения, которая может достичь масштабов эпидемии в течение следующего десятилетия [1]. Два фактора — старение и глобальная эпидемия сахарного диабета II типа в первую очередь ответственны за увеличение числа больных с терминальной почечной недостаточностью среди взрослых. Педиатрические больные составляют небольшую часть от общего числа указанных больных. Тем не менее с этими пациентами связаны особые проблемы для здравоохранения, которые требуют решения. Это не только первичное поражение почек, но и наличие экстраренальных проявлений, к которым относится нарушение физического и психологического развития ребенка.

В Северной Америке дети в возрасте до 20 лет составляют лишь 2% от числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью, но за последние 20 лет их количество увеличилось на 32%, а в других странах — более чем в 2 раза [1]. Тем не менее хроническая болезнь почек является большой проблемой для педиатрии — смертность детей с хронической почечной недостаточностью, получающих диализ, в 30–150 раз выше, чем общая смертность среди детей [2].

Таким образом, диагностические и терапевтические подходы к решению проблемы хронической болезни почек должны быть направлены на первичную профилактику, раннее выявление и должное управление болезнью. Данные о распространенности хронической почечной недостаточности у детей внесут существенный вклад в решение поставленных задач. В детской практике, также как у взрослых, большинство эпидемиологических исследований посвящено больным с терминальной почечной недостаточностью [1]. Незначительное количество детей с хронической болезнью почек затрудняет поиск сведений о пациентах среди педиатрического населения. Даже самые хорошо методологически продуманные реестры хронической болезни почек не всегда несут полную информацию о распространенности указанных заболеваний.

В Соединенных Штатах Америки источниками эпидемиологических данных о хронической болезни почек у детей являются, в первую очередь, реестр североамериканской детской ассоциации по испытаниям и совместным исследованиям (NAPRTCS) и си-

стема почечных данных США (USRDS). NAPRTCS, созданный в 1987 г. как реестр для решения вопросов пересадки почки, собирает данные в основном из детских центров по пересадке почек в США, Канаде, Мексике и Коста-Рике. С 1992 г. реестр NAPRTCS был расширен, в него вошли данные о пациентах, получающих диализ. В 1994 г. впервые в данный реестр были включены дети с клубочковой фильтрацией 75 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела и ниже [3]. Однако эти данные собираются при добровольном участии педиатров-нефрологов и пациентов. В отличие от NAPRTCS, другая организация USRDS является национальной, она анализирует распространенность хронической болезни почек в США. USRDS содержит данные о количестве больных с 5-й стадией хронической болезни почек как среди взрослых, так и среди детей [4].

В нашей стране регистр больных с хронической почечной недостаточностью начат также на добровольной основе с 1990 г. и в настоящее время содержит сведения о детях с разной стадией хронической болезни почек. Основная часть данного регистра содержит все же информацию о детях с 3–5-й стадией заболевания. В 2010 г. итальянские коллеги (ItaKid Project) опубликовали наиболее полный на сегодняшний день реестр распространенности хронических заболеваний почек у детей в Италии, начатый с 1990 г. и включающий сведения о больных, имеющих клубочковую фильтрацию меньше 75 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела [5].

Европейская ассоциация врачей диализных центров и трансплантологов (EDTA), основанная в 1964 г., также ведет свой реестр демографических данных диализной службы и трансплантации. Однако исторически так сложилось, что данные о нефрологической помощи детям в этом реестре всегда были скудные. На рубеже веков офис EDTA переехал в Амстердам и начал собирать информацию о хронической болезни почек у детей, в основном опираясь на национальные регистры. В настоящее время поступают данные из 12 европейских стран, Австралии, Новой Зеландии, а также от Японского общества детских нефрологов [6]. Обобщение информации продемонстрировало, что распространенность хронических болезней почек в разных странах неодинакова — от 2 до 15 детей на 1 000 000 населения. В нашей стране встречаемость указанной патологии у детей достигает 4 на 1 000 000 населения.

Тем не менее, сведения о распространенности не решают глобальной проблемы в детской нефрологии — профилактики заболеваемости. Для решения вопроса необходимо изучение этиологии хронических болезней почек у детей, которая существенно отличается от таковой у взрослых. Анализ данных многих европейских регистров, США и России убедительно показал, что основной причиной развития

почечной недостаточности является врожденная патология почек, к которой относятся обструктивная уретеропатия, рефлюкс-нефропатия, гипо/дисплазия. Фокально-сегментарный гломерулосклероз стойко занимает четвертое место по встречаемости среди причин хронических болезней почек, наследственный нефрит встречается лишь в 1,5% случаев, а гемолитико-уремический синдром — почти в 4%. Таким образом, для решения основного вопроса детской нефрологии — предотвращения развития болезни — необходимы знания о причинах формирования почечной патологии. Очевидно, что основной причиной в детском возрасте являются генетические факторы.

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей встречаются с частотой 1 на 500 новорожденных. Эти нарушения включают аномалии развития как самой почки (например гипо/дисплазия), мочевого тракта (например гидронефроз) и мочевого пузыря (например уретероцеле, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). В большинстве случаев врожденные аномалии являются спорадическими, в то же время они могут встречаться как семейные формы или быть частью синдрома. Примечательно, что врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей служат самой распространенной причиной почечной недостаточности у детей; они наблюдаются более чем у 30% детей с терминальной почечной недостаточностью [7], нуждающихся в заместительной почечной терапии, причем у 70% из них развивается тяжелая гипертензия. Эти данные подчеркивают необходимость развития новых стратегий, направленных на снижение указанной заболеваемости.

#### **Молекулярные основы развития почек и уретрального тракта**

Органогенез окончательной почки (metanephros) и нижних мочевых путей регулируется комплексом взаимодействий транскрипционных/ростовых факторов и внутриклеточных молекул метанефрогенной мезенхимы, стромы, ангиобластов, вольфова канала и клоаки [8]. Сложные механизмы взаимодействия глиального нейротрофического фактора GDNF с c-Ret рецепторами тирозинкиназы (RTK), мульти-транскрипционных и ростовых факторов (Pax2, Eya1, SIX) и т.д. формируют конечную почку. Врожденные аномалии являются итогом нарушения этих взаимодействий на любом этапе. Отсутствие формирования вольфова канала приводит к агенезии почки, а нарушение взаимодействия между метанефрогенной мезенхимой и вольфовым каналом — к почечной гипо/дисплазии. В настоящее время при различных врожденных аномалиях почек и мочевых путей выявлены мутации более чем в 30 генах [9] (табл. 1).

В связи с широким спектром и различными клиническими проявлениями (от тяжелых, наблюдающихся еще пренатально, до легких — бессимптомных) врожденные аномалии почек и мочевых путей

требуют индивидуального наблюдения за больным. Медицинский мониторинг включает диету, оценку нутритивного статуса, определение длины тела, изменение артериального давления и контроль функции почек с определением протеинурии и ультразвуковым исследованием почек.

Генетическое консультирование рекомендуется для всех пациентов с семейными случаями врожденных аномалий почек и мочевых путей или вновь диагностированными формами патологии. Внедрение более чувствительных методов, позволяющих проводить молекулярно-генетические исследования, поможет выявлению и прогнозированию последствий врожденных аномалий.

#### **Фокально-сегментарный гломерулосклероз как причина терминальной почечной недостаточности**

Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз — главная причина стероидрезистентного нефротического синдрома у детей: встречается в 76% случаев, у взрослых — только в 55%. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости фокально-сегментарного гломерулосклероза. Вероятно, это связано с новыми этиологическими факторами и ухудшением экологической обстановки в мире, причем частота заболевания и его тяжесть гораздо выше у африканцев и испанцев [10].

Известно, что большинство случаев фокально-сегментарного гломерулосклероза спорадические, но также установлены семейные формы. Причиной развития семейных форм является мутация генов, кодирующих компоненты подоцита. Среди наиболее изученных следует выделить гены нефрина и подоцина. К генетически детерминированным заболеваниям также относятся синдромы Денис-Драш и Фрейзера, при которых отмечается мутация транскрипционного фактора WT1, синдром Пиерсона, обусловленный мутацией гена  $\beta_2$ -ламинин (*LAMB2*) (табл. 2)

#### **Врожденный нефротический синдром финского типа и мутация гена *NPHS1***

В 1998 г. М. Kestila и соавт. обнаружили ген *NPHS1*, ответственный за развитие врожденного нефротического синдрома финского типа и расположенный на 19-й хромосоме (19q13.1) [11]. Он содержит 29 экзонов. Среди финской популяции отмечаются две мутации: делеция во 2-м экзоне — Fin-major и нонсенс-мутация в 26-м экзоне — Fin-minor. Обе мутации ведут к нарушению синтеза нефрина. У пациентов нефинской популяции описаны более 60 различных мутаций, в том числе делеции, миссенс- и нонсенс-мутации в других экзонах [12]. Изучение мутаций гена *NPHS1* позволило обнаружить более легкие формы течения врожденного нефротического синдрома финского типа.

Структурно нефрин представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 1241 аминокислотного остатка и относящийся к суперсемейству иммуногло-

Таблица 1. Врожденные аномалии почек и мочевых путей

Тип мальформации	Причина	Анатомические и гистологические характеристики	Ген
Агенезия почек	Отсутствие взаимодействия между вольфовым каналом и метанефрогенной мезенхимой	Отсутствие почки и мочеточника	<i>Ret</i> <i>GDNF</i>
Гиподисплазия почек	Нарушение взаимодействия между вольфовым каналом и метанефрогенной мезенхимой	Уменьшается количество собирательных канальцев, чашечек, уменьшаются размеры почек	<i>Pax2</i> <i>Sall1</i> <i>Six2</i> <i>BMP4</i> <i>HNF1β</i> <i>UMOD</i>
Дисплазия почек	То же	Уменьшается количество собирательных канальцев, чашечек. Появляются недифференцированные стромальные или мезенхимальные клетки. Часто ассоциируется с уменьшением размеров почек	<i>Pax2</i> <i>HNF1β</i> <i>UMOD</i> <i>Nphp1</i> <i>BMP4</i> <i>Six2</i> <i>XPNPEP3</i>
Поликистоз почек	Нарушение модели канальцев и собирательных трубочек	Наличие кист в канальцах и собирательных трубочках	<i>Pkd1</i> <i>Pkd2</i> <i>HNF1α</i> <i>NPHP1</i>
Мультикистоз почек	Нарушение взаимодействия между вольфовым каналом и метанефрогенной мезенхимой	Отсутствие клубочков или канальцев, наличие крупных кист, нарушение формирования кровеносных сосудов.	<i>HNF1α</i> <i>UPIIA</i>
Медуллярная кистозная дисплазия почек	Нарушение модели канальцев и собирательных трубочек	Атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, кисты в дистальных канальцах и медуллярных собирательных трубочках	<i>UMOD</i>
Почечные мальформации с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	Нарушение модели канальцев и собирательных трубочек или взаимодействия между вольфовым каналом и метанефрогенной мезенхимой	Кистозные мальформации почек, гиподисплазия и пузырно-мочеточниковый рефлюкс	<i>UPKIII</i> <i>UPKII</i> <i>EYA1</i> <i>SIX1</i> <i>SALL1</i>
Удвоение мочеточников	Формирование второго вольфова канала из мочевого тракта	Удвоение мочеточников и мочевой системы	<i>Robo2</i> <i>FoxC1</i> <i>FoxC2</i> <i>BMP4</i>
Подковообразная почка	Дефект капсулы почек	Сращение почек в полюсах	<i>HNF1β</i>

булинов с адгезивными функциями; его молекулярная масса 185 кД. Нефрин имеет три различающиеся области: большая внеклеточная, трансмембранная и внутриклеточная. Высокогликолизированная внеклеточная область состоит из восьми иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой части [11]. Внутриклеточная область содержит несколько остатков тирозина, которые являются возможными локусами для фосфорилирования. Фактически, нефрин находится в состоянии фосфорилирования [13]. Структура нефрина и его местоположение в щелевой диафрагме привели к гипотезе, что гомофильное взаимодействие нефрина связывает два противоположных подоцита, формируя щелевую диафрагму [13].

#### Аутосомно-рецессивный нефротический синдром и мутация гена *NPHS2*

Интегральный мембранный белок подоцин с молекулярной массой 42 кД относится к стоматиновому

протеиновому семейству и на 47% гомологичен стоматину человека. В основном подоцин экспрессируется в гломерулярных подоцитах и меньше — в яичках, фетальных тканях сердца и печени. Подоцин, подобно «шпильке», замыкает нефрин в подоцитах, тем самым входит в единую структуру щелевой диафрагмы и, подобно нефрину и белку CD2AP, связан с липидными мостиками последней [14]. Установлено, что богатый пролином карбоксильный конец подоцина является посредником во взаимодействии с белками CD2AP, нефрином, *NEPH1*, *NEPH2* и *NEPH3* [15, 16].

Роль подоцина в формировании нефротического синдрома была наиболее изучена после обнаружения гена, кодирующего этот белок. Ген подоцина *NPHS2* расположен в хромосомном локусе 1q25 — q31 [14]. Мутация гена подоцина выявлена в 45–55% случаев семейной формы нефротического синдрома



Таблица 2. Генетические причины фокально-сегментарного гломерулосклероза и нефротического синдрома

Ген, тип наследования	Локализация белка	Локус	Фенотип
<i>NPHS1</i> /nephrin (AP)	Подоцит и щелевая диафрагма	19q13.1	Врожденный нефротический синдром
<i>NPHS2</i> /podocin (AP)	То же	1q25-q31	ФСГС с ранним дебютом
<i>CD2AP</i> (АД)	» »	6p12.3	Подростковый ФСГС
<i>WT1</i> (АД)	Подоцит	11p13	Синдромные ДМС и изолированный ФСГС
<i>ACTN4</i> (АД)	»	19q13	Подростковый ФСГС
<i>TRPC6</i> (АД)	»	11q21q22	» »
<i>PLCE1</i> (AP)	»	10q23-q24	Несиндромные ДМС/ФСГС
<i>LMX1B</i> (АД)	»	9q34.1	Синдромный НС + костные дисплазии
<i>SMARCAL1</i> (AP)	»	2q34-q36	ИК ГН + костные деформации
<i>LAMB2</i> (AP)	ГБМ	3p21	Синдромные ДМС и изолированный ФСГС
<i>SCARB2</i> (AP)	Лизосомы	4q21.1	Синдромный ФСГС
<i>MYH9</i>	Подоциты	22p	Идиопатический ФСГС
<i>INF2</i> (АД)	»	14q32	Подростковый ФСГС
Неизвестный	Неизвестна	Неизвестен	Galloway—Mowat синдром
Мультигенный	»	Мультигенный	Charcot—Marie—Tooth болезнь

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный; АД — аутосомно-доминантный; ШД — щелевая диафрагма; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС — диффузный мезангиальный склероз; НС — нефротический синдром; ИК ГН — иммунокомплексный гломерулонефрит.

и в 8–20% случаев спорадически возникшего нефротического синдрома.

Описано более чем 30 мутаций (миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции), приводящих к изменениям структуры белка [17]. Обнаружено, что у населения Франции и Германии наиболее часто встречается мутация *R138Q*, в то время как мутация *P20L* отмечалась у итальянцев и при семейном нефротическом синдроме в турецкой популяции. Мутация гена подоцина также была обнаружена у пациентов с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом [17]. О семейных случаях заболевания, связанных с мутацией гена *NPHS2*, сообщили G. Caridi и соавт. [17]. Интересно фенотипическое проявление гетерозиготных мутаций подоцина. Замечено, что манифестация протеинурии варьирует от нескольких месяцев жизни до нескольких лет. Однако у 5 из 10 пациентов с гетерозиготными мутациями наблюдался достаточно быстрый исход в хроническую почечную недостаточность. У больных с благоприятным течением нефрита в морфологической картине имели место признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза, при иммуногистохимическом исследовании почечной ткани отмечалось нарушение в распределении подоцина в подоцитах [18]. Кроме того, гетерозиготные мутации подоцина отмечались у фенотипически здоровых родителей больных детей с гомозиготными мутациями данного гена. Все эти сведения требуют дальнейшего изучения и осмысления.

#### Нефротический синдром, обусловленный мутацией гена *PLCE1* (*NPHS3*)

В 2006 г. группа ученых выявила мутацию гена *PLCE1* (фосфолипаза C, эпсилон-1), обуславливающую развитие инфантильного врожденного и нефротического синдрома, характеризующегося преимущественно диффузным мезангиальным склерозом [19]. Примечательно, что в первом сообщении у членов семьи с нефротическим синдромом на фоне мутаций *PLCE1*, приводящих к укорочению гена, гистологическая картина характеризовалась диффузным мезангиальным склерозом. Однако в другой семье с миссенс-мутацией при морфологическом исследовании был выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз. Последующие исследования показали, что мутации в гене *PLCE1* были выявлены в 28% всех случаев изолированного диффузного мезангиального склероза [20]. Последние работы продемонстрировали, что нарушение функции указанного гена является следствием различных мутаций, и у части людей мутация гена *PLCE1* может протекать бессимптомно. Это означает, что еще предстоит выделить гены-модификаторы, взаимодействие которых приводит к развитию либо диффузного мезангиального склероза, либо фокально-сегментарного гломерулосклероза [21].

Фосфолипаза C (эпсилон-1) является членом семейства фосфолипазных белков, которые катализируют гидролиз полифосфоинозитов, таких как фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PtdIns (4,5) P2), что усиливает продукцию Ins (1,4,5) P3 и диацилглицерина.

цера [19]. Продукты этой реакции инициируют каскад внутриклеточных ответов, которые приводят к росту клеток, дифференцировке и экспрессии генов. Механизмы, вследствие которых мутации гена *PLCe1* вызывают нефротический синдром, не до конца изучены. Установлено, что ген экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах и что в результате мутации экспрессия подоцина и нефрина уменьшается [19].

#### **Аутосомно-доминантный нефротический синдром и мутация гена $\alpha$ -актинина-4**

$\alpha$ -Актинин-4 представляет собой белок с молекулярной массой 100 кД. Экспрессия мРНК  $\alpha$ -актинина-4 отмечена в нескольких тканях, в том числе в поджелудочной железе и почках (в стенках кровеносных сосудов и подоцитах). Известно, что  $\alpha$ -актинин-4 перемещается в ядро под влиянием деполимеризации актина, располагается около белка CD2AP и тесно связан с гуанилаткиназой MAGI-1. Установлено, что при участии  $\alpha$ -катенина  $\alpha$ -актинин-4 служит посредником взаимодействия кадгерин-катенинового комплекса и актиновой части цитоскелета. В модели молекулярной организации подоцитов  $\alpha$ -актинину-4 отводится функция связывания протеинового комплекса щелевой диафрагмы и базального белкового комплекса с актиновой частью цитоскелета [22]. Отмечена роль  $\alpha$ -актинина-4 в патогенезе протеинурии. В экспериментальных моделях нефротического синдрома отмечалось усиление активности  $\alpha$ -актинина-4, которое предшествовало сглаживанию «ножек» подоцита. Более того, одновременное взаимодействие  $\alpha$ -актинина-4 с интегринными и  $\beta$ -катенином щелевой диафрагмы определяет его значимость в регуляции структуры подоцита [23]. Мутация гена  $\alpha$ -актинина-4 приводит к развитию аутосомно-доминантного фокально-сегментарного гломерулосклероза, характеризующегося поздним проявлением (чаще у взрослых) и медленным прогрессированием [24].

#### **Аутосомно-доминантный нефротический синдром и мутация гена CD2AP**

Белок CD2AP (CD2-ассоциированный белок) был назван так в связи с его ассоциацией с CD2-рецепторным белком Т-клеток. В Т-клетках CD2AP стабилизирует взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками.

CD2AP — белок с молекулярной массой 80 кД, содержащий три домена SH<sub>3</sub> в аминоконце, имеющих район, богатый пролином, сверхспирализованную

область, димерную последовательность и актинсвязанный сайт на карбоксильном конце [25]. CD2AP экспрессируется в нескольких тканях, включая почки.

Кроме иммунной системы, белок CD2AP, по-видимому, необходим для нормального функционирования гломерулярного фильтрационного барьера. Так, у CD2AP-дефицитных мышей была обнаружена протеинурия. Мыши-нокаут по CD2AP погибали в течение нескольких недель от рождения, развивая нефротический синдром с морфологическими признаками минимальных изменений. Установлено, что мутация гена *CD2AP* приводит к развитию протеинурии [26]. J. Kim и соавт. (2003), обследовав 45 больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, обнаружили, что 2 пациента были гетерозиготными по гену *CD2AP*. Этот результат показывает, что даже гетерозиготная мутация данного гена увеличивает риск развития заболевания почек. Последующие исследования показали, что *CD2AP* может обнаруживаться в тесном контакте с щелевой диафрагмой [27]. Предполагается, что продукт гена *CD2AP* функционирует как адаптер, который привязывает разные мембранные белки, такие как CD2 и нефрин, к цитоскелету. Совместная экспрессия *CD2AP* и внутриклеточного домена нефрина, по-видимому, отражает их физическое взаимодействие. Последующие эксперименты, однако, дали противоречивые результаты [27]. Итальянские ученые при обследовании 80 пациентов со спорадическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом у 3 больных выявили мутации в гетерозиготном состоянии, двое из них имели дебют нефротического синдрома в детском возрасте. Эти мутации были связаны с дефектным взаимодействием CD2-CD2AP на Т-лимфоцитах или с подавлением *CD2AP*, экспрессии нефрина и подоцина [28].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Продemonстрированное выше разнообразие генетических нарушений, обуславливающих развитие подавляющего спектра хронических болезней почек в детском возрасте, в том числе приводящих к терминальной почечной недостаточности, определяет вектор развития современной детской нефрологии. Молекулярно-генетическое обследование должно входить в комплекс клиничко-лабораторных исследований у детей с хроническими заболеваниями почек для ранней диагностики патологии и выработки наиболее адекватной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Warady B., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999—2009.
2. McDonald S.P., Craig J.C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2654—2662.
3. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies NAPRTCS Annual Report 2008; <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual Report 2008.pdf>.
4. U.S. renal data system, USRDS 2005 Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, (2005) MD. <http://www.usrds.org>.
5. Ardissino G., Dacco V., Testa S. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: e382—e387.
6. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 28th annual report. 2005 report data to 2004. <http://www.anzdata.org>.
7. Daneman A., Alton D.J. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 351—363.
8. Costantini F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions, and recent advances. *Differentiation* 2006; 74: 402—421.
9. Song R., Yosypiv I.V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 353—364.
10. Hogg R., Middleton J., Vehaskari V.M. Focal segmental glomerulosclerosis — epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 183—186.
11. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein — nephrin — is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575—582.
12. Belcheva O., Martin P., Lenkkeri U., Tryggvason K. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome. *Hum Mutat* 2001; 17: 368—373.
13. Simons M., Schwarz K., Kriz W. et al. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm. *Am J Pathol* 2001; 159: 1069—1077.
14. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349—354.
15. Roselli S., Moutkine I., Gribouval O. et al. Plasma membrane targeting of podocin through the classical exocytic pathway: effect of NPHS2 mutations. *Traffic* 2004; 5: 37—44.
16. Sellin L., Huber T.B., Gerke P. et al. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003; 17: 115—117.
17. Caridi G., Bertelli R., Carrea A. et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742—2746.
18. Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L. et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004; 66: 571—579.
19. Hinkes B.G., Wiggins R.C., Gbadegesin R.A. et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38: 1397—1405.
20. Gbadegesin R., Hinkes B.G., Hoskins B.E. et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1291—1297.
21. Gilbert R.D., Turner C.L., Gibson J. et al. Mutations in phospholipase C epsilon 1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. *Kidney Int* 2009; 75: 415—419.
22. Yao J., Le T.C., Kos C.H. et al. Alpha-actinin-4-mediated FSGS: an inherited kidney disease caused by an aggregated and rapidly degraded cytoskeletal protein. *PLoS Biol* 2004; 2: e167.
23. Michaud J.L., Chaisson K.M., Parks R.J., Kennedy C.R. FSGS-associated alpha-actinin-4 (K256E) impairs cytoskeletal dynamics in podocytes. *Kidney Int* 2006; 70: 1054—1061.
24. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251—256.
25. Wolf G., Stahl R.A. CD2-associated protein and glomerular disease. *Lancet* 2003; 362: 1746—1748.
26. Shih N.Y., Li J., Karpitskii V. et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286: 312—315.
27. Kim J.M., Wu H., Green G. et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003; 300: 1298—1300.
28. Gigante M., Pontrelli P., Montemurno E. et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1858—1864.

Поступила 03.04.12