

Наукові огляди

УДК 611.61.012

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.75

К.А. Владиченко

ПОРУШЕННЯ ЕМБРІОГЕНЕЗУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

Резюме. Зростання числа пренатальних втрат внаслідок аномалій внутрішньоутробного розвитку плода є актуальною проблемою сучасної медицини. Природжені аномалії сечовидільної системи можна діагностувати за допомогою звичайних методів скринінгу у II-III триместрі. Їх частка становить 28-30 % серед усіх аномалій розвитку. Ембріогенез сечостатевої системи відбувається шляхом регуляторного впливу низки факторів: генетичних, епігенетичних механізмів (ферментні системи, гормони) та екзогенних факторів (вплив зовнішнього середовища). Залежно від терміну вагітності, порушення впливу цих факторів може призводити до певних

морфофункціональних змін. Незважаючи на успіхи діагностики, частина природжених аномалій розвитку сечостатевої системи не може бути виявленою внутрішньоутробно за допомогою стандартних методів скринінгу, тому що клінічна маніфестація цих синдромів відбувається в пубертатному віці. Необхідним є удосконалення знань про нормальний та патологічний морфогенез органів сечостатевої системи під час внутрішньоутробного розвитку, що допоможе удосконалити діагностичні та лікувальні заходи.

Ключові слова: аномалії розвитку, сечостатева система, вади ембріогенезу.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є зростання числа випадків невиношування вагітності та аномалій внутрішньоутробного розвитку плода. Постійно оновлюються дані про фактори, які впливають на ритм поділу зиготи, формування хоріона і початкові процеси гісто- і органогенезу. Аномалії сечовидільної системи у плода відносяться до вад, які зазвичай діагностуються ще пренатально [1]. Їх частка становить 28-30 % серед усіх аномалій розвитку. Слід відзначити, що більшість аномалій сечовидільної системи не несе загрози життю плода та може підлягати корекції з відносно позитивними результатами. Розвиток і вдосконалення ультразвукових методів візуалізації дозволило покращити діагностику аномалій розвитку сечовидільної системи у плодів [2-3].

Розвиток сечовидільної системи починається на 3-му тижні ембріогенезу. На 6-му тижні гестації сечова система відокремлюється від інших структур. На 9-му тижні розвитку формується з'єднання сечовода із сечовим міхуром. На 11-12-му тижнях сеча вперше реєструється в порожнинній системі нирок. Діагностика за допомогою ультразвукових методів візуалізації дозволяє виявити наявність аномалій розвитку сечовидільної системи на 16-23-му тижні внутрішньоутробного розвитку з вірогідністю 76 %, а починаючи з 24-го тижня розвитку – у 100 % випадків [2-4].

Ембріогенез сечостатевої системи відбувається завдяки регуляторного впливу низки чинників: генетичних, епігенетичних механізмів (ферментні системи, гормони) і екзогенних зовнішнього середовища. Залежно від терміну вагітності, порушення впливу цих чинників може призводити до морфофункціональних змін або розвитку аномалій сечостатевої системи. Наприклад,

вплив шкідливих факторів з 4-го по 8-й тижні розвитку може призвести до агенезії нирок і сечоводів, ектопії вічка сечовода, утворення додаткового сечовода або гіпоплазії нирки. На 9-12-му тижні розвитку вплив несприятливих факторів може призвести до формування ретрокавального, ретроліакального сечовода, гетеролатеральної дистопії нирок і сечоводів, ектопії вічка сечовода, формуванню клапанів різних відділів сечовидільної системи, дисгенезії гладеньком'язових структур, аномалій мисково-сечовідного сегмента. Починаючи з 13-го тижня внутрішньоутробного розвитку, вплив тератогенних факторів може проявлятися нейром'язовими порушеннями – дисбалансом скорочувальної функції, міхурово-сечовідним рефлюксом, природженими розладами іннервації сечостатевої системи [5].

Спектр аномалій закладки та розвитку сечостатевої системи надзвичайно широкий. Серед них трапляються як легкі вади, наприклад, подвоєння сечоводів, так і тяжкі, навіть несумісні з життям, наприклад, двобічна агенезія нирок. Завдяки тісному ембріогенетичному взаємозв'язку сечової та статевих систем організму, аномалії розвитку органів сечової системи в 33 % випадків пов'язані з вадами розвитку статевих органів. Кількість аномалій розвитку органів сечової системи становлять у середньому 25 % від загальної кількості всіх вад, які діагностовано внутрішньоутробно [6].

Дослідження варіантів поєданого розвитку аномалій нирок і нижніх сечових шляхів було здійснено А. Я. Пителем і С. Д. Голігорським [7]. У 1998 році після проведеного клініко-експериментального дослідження Е. Yerkes і Н. Nishimura запропонували новий термін – САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) [8]. Цей синдром містить різноманіт-

ні варіанти поєднаного розвитку аномалій нирок і нижніх сечових шляхів. У своєму дослідженні автори описали вплив ангіотензину на ембріогенез сечостатевої системи мишей та людини [8].

Дослідники наводять частоту діагностування САКУТ-синдрому, яка становить близько 30 % всіх аномалій розвитку сечостатевої системи, виявлених у новонароджених [9, 10]. У європейській популяції частота діагностики цього синдрому становить один випадок на 500 новонароджених [11]. САКУТ-синдром може поєднуватися з іншими генетичними синдромами. Відомо, що він може траплятися приблизно при 500 мультиорганичних синдромах. У дослідженні К.У. Renkeма встановлено, що до 10 % ізольованих форм САКУТ-синдрому можуть бути зумовлені спадково [12].

Доведеним етіологічним чинником розвитку САКУТ-синдрому є одночасна мутація генів PAX2 і EMX2. Під час досліджень встановлено, що у здорових ембріонів мишей і людини відсутні зміни цих генів. У людини гени PAX2 і EMX2 знаходяться на хромосомі 10 q і їх мутація супроводжується значними змінами цілісності цієї хромосоми [13]. Дослідження Chuang Ya [14] показало, що негативний вплив на нефрогенез виникає внаслідок порушення взаємодії між геном PAX2 та транскрипційними факторами Gdnt, Ret, SHH, Wnt4, Fgt.

Аномалії розвитку сечостатевої системи у плодів людини досить широко відображені в наукових джерелах, зокрема у складі синдромів, проте цим природженим вадам притаманні певні особливості, які до кінця не вивчені. Наприклад, морфологічні зміни мисково-сечовідного сегмента, аплазія та мультикістоз нирок вірогідно частіше є односторонніми. Пренатальний гідронефроз і первинний мегауретер у переважній більшості діагностовано у плодів чоловічої статі [15]. Описані аномалії сечовивідної системи, які розвиваються одночасно – гіпоплазія і дисплазія нирки часто супроводжуються стенозом мисково-сечовідного сегмента або міхурово-сечовідним рефлюксом, атрезією контрлатеральної нирки [16].

Найбільш поширеною аномалією розвитку сечовивідної системи є подвоєння порожнинної системи нирки та сечовода, яке може бути повним або неповним. Перебіг цього виду аномалій зазвичай безсимптомний та не викликає загрози для плода, проте в постнатальному періоді онтогенезу ризик розвитку інфекції верхніх сечових шляхів зростає [17]. У дослідженні J.D. Atwell [18] вказується, що етіологічним чинником неповного подвоєння сечовода є автосомно-домінантний тип спадкування цієї аномалії, оскільки у 66 % родичів першого ступеня споріднення діагностовано цю аномалію розвитку.

Стриктурі мисково-сечовідного сегмента, або високе відходження сечовода від миски, є найчастішою причиною антенатального гідронефрозу, який виявляється з частотою 1 на 1000-1500 новонароджених. Причиною цих аномалій

вважають порушення розвитку гладеньких м'язів мисково-сечовідного сегмента. Це може бути гіпоплазія м'язової оболонки сечовода або надмірний апоптоз гладеньком'язових клітин [19, 20].

У більшості випадків діагноз обструктивної уропатії може бути встановлений під час ультразвукового дослідження плода. Розширена порожнинна система нирок добре візуалізується у третьому триместрі вагітності. Діагностувати розширення сечовода внутрішньоутробно технічно складно. Морфологічні зміни сечовивідної системи залежать від ступеня та терміну внутрішньоутробної обструкції і реалізуються внаслідок збільшення гідростатичного тиску, який призводить до стиснення паренхіми нирок [21]. До найпоширеніших природжених синдромів, які включають ниркову дисплазію, відносять синдроми Меккеля-Грубера, Жубера, Барде-Бідля, VACTER-L, синдром короткого ребра.

Синдром Меккеля-Грубера трапляється в новонароджених із частотою один випадок на 9000 дітей. Він характеризується тяжкою патологією нирок і центральної нервової системи. Грубі морфологічні порушення при цьому синдромі зазвичай призводять до летальних випадків ще в ранньому дитинстві. При синдромі Меккеля-Грубера поєднуються такі аномалії розвитку: полікістоз нирок, потиличне енцефалоцеле, фіброзні зміни печінки і полідактилія. Встановлено, що цей синдром є автосомно-рецесивним захворюванням внаслідок мутації генів, зокрема MK-S1, TMEM216, TMEM67 [22].

Синдром Жубера – автосомно-рецесивна патологія, яка проявляється повною відсутністю або недорозвиненням мозочка, розумовою відсталістю, дистрофією сітківки, полідактилією, кістозною нирковою дисплазією і природженим фіброзом печінки. При синдромі Жубера ураження нирок спостерігається в 30% випадків [6].

Синдром Барде-Бідля трапляється з частотою 1 на 120000 новонароджених. Основні його первинні симптоми – полікістоз нирок, гіпогонадизм, ожиріння, деградація сітківки, полідактилія, затримка розумового розвитку. Вторинні симптоми досить варіабельні, серед них: фіброз печінки, атаксія, асиметрія внутрішніх органів, патологія зубів, аносія та втрата слуху [24].

Синдром нирково-печінково-підшлункової дисплазії в поєднанні з аспленією вперше був описаний у 1959 р. Ivemark B.L. et al. [25]. Це автосомно-рецесивний синдромом, який проявляється мультикістозною дисплазією нирки, печінки і підшлункової залози, дисгенезією легень, вадами серця. На молекулярному рівні встановлені два гени, мутація яких призводить до розвитку даного стану – NPNP3 і NEK8 [26].

У синдром VACTER-L включені аномалії розвитку, з перших літер назви яких і складається його назва: V (Vertebral anomalies) – аномалії хребта; A (Anal atresia) – атрезія ануса; C (Cardiovascular anomalies) – вади серця; TE (Tracheo-esophageal fistula) – трахеоестравохідна

нориця з атрезією стравоходу; R (Renal defects) – аномалії нирок; L (Limb defects) – різноманітні дефекти променевої кістки. Частота VACTER-L синдрому один випадок на 10000-40000 новонароджених [15, 27].

Синдром короткого ребра об'єднує групу синдромів, які супроводжуються дисплазією нирок, а саме: синдром Салдіно-Нунана, синдром Маєвського (Majewski syndrome), синдром Верма-Наумова (Verma-Naumoff syndrome) і синдром Бімера-Лангера (Beemer-Langer syndrome). Ці синдроми відносяться до групи цілопатій і характеризуються наявністю коротких ребер і кінцівок, дисплазією нирок, полідактилією і смертністю в ранньому віці внаслідок дихальної недостатності. Найбільш вивчені мутації в гені NEK1 і TTC21B, які асоційовані із синдромом короткого ребра [23].

Для удосконалення пренатальної діагностики природжених аномалій сечостатевої системи розробляються нові протоколи дослідження внутрішньоутробного стану плода на підставі системного морфологічного аналізу. Запропонований методологічний підхід надає можливість діагностувати не тільки тяжкі вади, які призводять до летальних випадків, а й вітальні аномалії плода різного ступеня тяжкості. При цьому проводиться клініко-генетична оцінка стану здоров'я батьків, яка дозволяє на підставі феномена антиципації запідозрити наявність спадкової патології ще пренатально. Використання програми генетичного моніторингу і клініко-генетичний скринінг розширили перелік нозологічних форм спадкової патології, яку можна діагностувати [28].

Незважаючи на успіхи пренатальної діагностики, частина природжених аномалій сечостатевої системи не може бути виявлена внутрішньоутробно за допомогою стандартних методів скринінгу, оскільки клінічна маніфестація цих синдромів відбувається в пубертатному віці. До цих аномалій розвитку сечостатевої системи слід віднести синдроми Кляйфельтера, Каллмана тощо [29, 30].

Висновок

Природжені аномалії сечостатевої системи – це група порушень морфологічного розвитку органів сечової та статевих системи різної етіології, тому їх вивчення вимагає певного міждисциплінарного підходу для вчасної діагностики та хірургічної корекції. Необхідним є удосконалення знань про нормальний та патологічний морфогенез органів сечостатевої системи під час внутрішньоутробного періоду розвитку, що допоможе удосконалити діагностичні та лікувальні заходи.

Література

1. Артифєксова М.С. Етиология и патогенез нарушений развития половой системы в эмбриональном периоде онтогенеза / М.С. Артифєксова // Вестн. РГМУ. – 2011. – № 2. – С. 140-141.
2. Адаменко О.Б. К вопросу о пренатальной диагностике пороков мочевыделительной системы /

- О.Б. Адаменко, К.К. Федоров, З.А. Халепа // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2013. – Т. 54, № 3. – С. 17-22.
3. Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Л.А. Дерюгина. – Саратов, 2008. – 52 с.
4. Артифєксова М.С. Этиология и патогенез нарушений развития половой системы в эмбриональном периоде онтогенеза / М.С. Артифєксова // *Вестник РГМУ*. – 2011. – № 2. – С. 140-141.
5. Zwolińska D. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / D. Zwolińska, D. Polak-Jonkisz, I. Makulska // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2011. – Vol. 15, № 65. – P. 829-837.
6. Васильев А.О. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром) / А.О. Васильев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь // *Вест. урол.* – 2015. – № 2. – С. 47-60.
7. Пытель А.Я. Избранные главы урологии и нефрологии. Часть 1 / А.Я. Пытель, С.Д. Голигорский. – Л.: Медицина, 1968. – 312 с.
8. Yerkes E. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human / E. Yerkes, H. Nishimura, Y. Miyazaki // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 67. – P. 75-77.
9. Toka H.R. Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract / H.R. Toka, O. Toka, A. Hariri // *Samin Nephrol.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 374-386.
10. Pope J.C. How they begin and how they end classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT / J.C. Pope, J.W. Brock, M.C. Adams // *JASN.* – 1999. – Vol. 10, № 9. – P. 2018-2028.
11. Loane M. EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe / M. Loane, H. Dolk, A. Kelly // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2011. – Vol. 91, №1. – P. 31-43.
12. Renkema K.Y. EUCAKUT consortium / Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / K.Y. Renkema, P.J. Winyard, I.N. Skovorodkin // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 12. – P. 3843-3851.
13. Boualia S.K. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compound / S.K. Boualia, Y. Gartan, I. Murawski // *PRoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 215-224.
14. Chuary Ya. The role of PAX2 is regulation of kidney development and kidney diseases / Ya. Chuary // *Ya Chion.* – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 231-238.
15. Solomon B.D. VACTERL / VATER association / B.D. Solomon // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 56-68.
16. Merei J. Renal anomalies in the VATER animal model / J. Merei, A. Batiha, I. Bani Hani // *J. of Pediatric Surgery.* – 2001. – Vol. 36, № 11. – P. 1693-1697.
17. Decter R. Renal duplication and fusion anomalies / R. Decter // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1997. – Vol. 44. – P. 1323-1341.
18. Atwell J.D. Familial incidence of bifid and double ureters / J.D. Atwell, P.L. Cook, C. Howell // *Arch. Dis. Child.* – 1974. – Vol. 49. – P. 390-393.
19. Aoki Y. Id2 haploinsufficiency in mice leads to congenital hydronephrosis resembling that in humans / Y. Aoki, S. Mori, K. Kitajima // *Genes. Cells.* – 2004. – Vol. 9. – P. 1287-1296.
20. Kajbafzadeh A.M. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction / A.M. Kajbafzadeh, S. Payabvash, A.H. Salmasi // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 718-723.

21. Yosypiv I.V. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? / I.V. Yosypiv // *Int. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 90. – P. 83-90.
22. Opitz J.M. Annals of morphology. Meckel on developmental pathology / J.M. Opitz, R. Schultka, L. Gobbel // *Am. J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 140A. – P. 115-128.
23. Thiel C. NEK1 mutations cause short-rib polydactyly syndrome type Majewski / C. Thiel, A. Giessl // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 88. – P. 106-114.
24. Green J.S. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome / J.S. Green, P.S. Parfrey, J.D. Harnett // *N. Eng. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1002-1009.
25. Ivemark B.L. Familial dysplasia of kidneys, liver and pancreas: a probably genetically determined syndrome / B.L. Ivemark, V. Oldfelt, R. Zetterstrom // *Acta Paediatr.* – 1959. – Vol. 48. – P. 1-11.
26. Frank V. Mutations in NEK8 link multiple organ dysplasia with altered Hippo signaling and increased c-MYC expression / V. Frank, S. Habbig, M.P. Bartram // *Hum. Molec. Genet.* – 2013. – Vol. 22. – P. 2177-2185.
27. Uehling D.T. Urologic implications of the VATER association / D.T. Uehling, E. Gilbert, R. Chesney // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 129. – P. 352-354.
28. Гречанина Е.Я. Развитие пренатальной клинической генетики как реальный путь помощи еще неродившемуся ребенку / Е.Я. Гречанина, Т.А. Майборода, Р.А. Моисеенко // *Клін. генет. і прелат. діагност.* – 2012. – № 1 (1). – С. 15-19.
29. Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 620 с.
30. Случай пренатальной диагностики синдрома Клайнфельтера методом КФ-ПЦР / О.А. Тарасенко, Л.И. Петрова, О.Е. Талантова [и др.] // *Ж. акуш. и жен. болезней.* – 2011. – № 5. – С. 77-80.

НАРУШЕНИЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.А. Владыченко

Резюме. Рост числа пренатальных потерь вследствие аномалий внутриутробного развития плода является актуальной проблемой современной медицины. Врожденные аномалии мочевыделительной системы можно диагностировать с помощью обычных методов скрининга во II-III триместре. Их доля составляет 28-30 % среди всех врожденных аномалий развития. Эмбриогенез мочеполовой системы происходит путем регуляторного влияния нескольких факторов: генетических, эпигенетических механизмов (ферментные системы, гормоны) и экзогенных факторов – влияние внешней среды. В зависимости от срока беременности, нарушение влияния этих факторов может приводить к определенным морфофункциональным изменениям. Несмотря на успехи диагностики, часть врожденных аномалий развития мочеполовой системы не может быть обнаружена внутриутробно с помощью стандартных методов скрининга, так как клиническая манифестация этих синдромов происходит в пубертатном возрасте. Необходимо совершенствование знаний о нормальном и патологическом морфогенезе органов мочеполовой системы во время внутриутробного развития, что поможет усовершенствовать диагностические и лечебные мероприятия.

Ключевые слова: аномалии развития, мочеполовая система, пороки эмбриогенеза.

ABNORMALITIES IN EMBRYOGENESIS OF URINARY SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE)

K.A. Vladychenko

Abstract. The growing number of prenatal losses due to abnormalities of fetal development is an actual problem of modern medicine. Urinary tract abnormalities in the fetus can be diagnosed by conventional screening methods in II-III trimesters. Their share is 28-30 % of all congenital malformations. Embryogenesis of the urogenital system is under a regulatory impact of several factors: genetic, epigenetic mechanisms (enzyme systems, hormones) and exogenous factors - the impact of the environment. Depending on the duration of pregnancy, disorders in these factors can lead to certain morphological and functional changes. Despite the successes in diagnosis, some of the congenital malformations of the urogenital system cannot be detected in utero by standard screening methods, as the clinical manifestation of the syndrome occurs in puberty. It is essential to improve knowledge about normal and abnormal morphogenesis of the genitourinary system during fetal development that helps improve diagnostic and therapeutic measures.

Key words: abnormalities, urogenital system, defects of embryogenesis.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. О.В. Цигикало

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 130-133

Надійшла до редакції 04.04.2017 року