

ФГБОУ ВО «Ставропольский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения РФ

НЕФРОНОФТИЗ И НЕФРОНОФТИЗ- АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

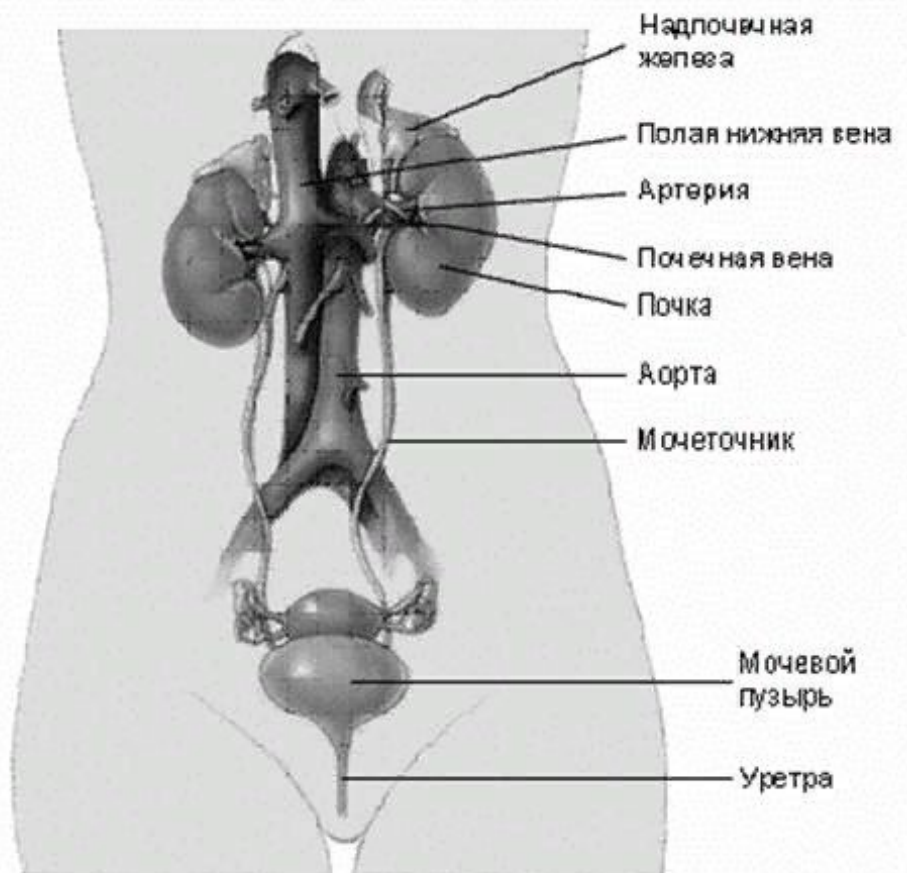


**ВЫПОЛНИЛА СТУДЕНТКА 5
КУРСА**

**ПЕДИАТРИЧЕСКОГО
ФАКУЛЬТЕТА**

**ДЯТЛОВА АННА
АЛЕКСАНДРОВНА**

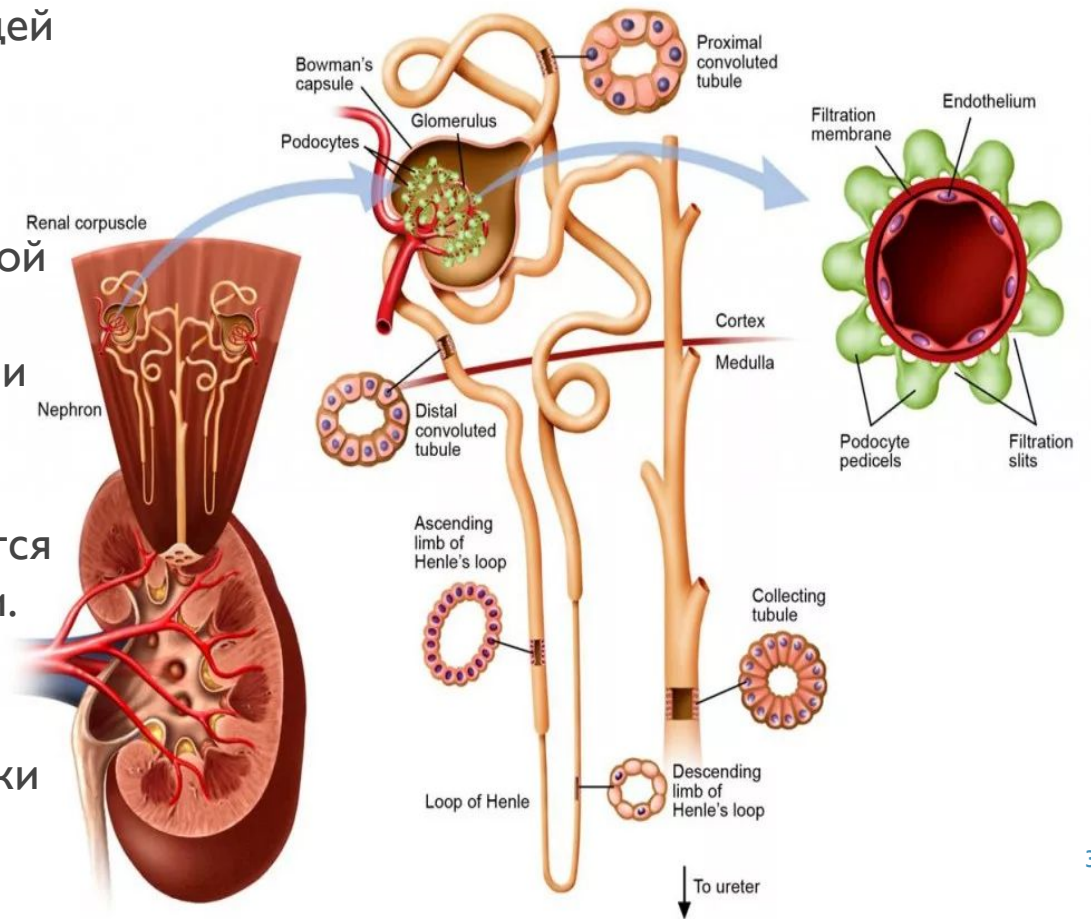
АНАТОМИЯ ПОЧЕК



- **Почки** (лат. *renes*) – парный орган, поддерживающий постоянство внутренней среды организма путем мочеобразования.
- Они расположены по обеим сторонам позвоночного столба на уровне XI грудного - III поясничного позвонков. Правая почка расположена несколько ниже левой поскольку сверху она граничит с печенью.
- Почки имеют бобовидную форму. Размеры почки составляют примерно 10-12 см. в длину, 5-6 см. в ширину и 3 см. в толщину. Масса почки взрослого человека составляет примерно 120-300 г.
- Почка состоит из двух слоев: мозгового и коркового.
- Корковое вещество представлено сосудистыми клубочками и капсулами, а также проксимальными и дистальными отделами канальцев.
- Мозговое вещество представлено петлями нефронов и собирательных трубочек, которые, сливаясь между собой, образуют пирамиды, каждая из которых заканчивается сосочком, открывающимся в чашечки и далее в лоханку почки.

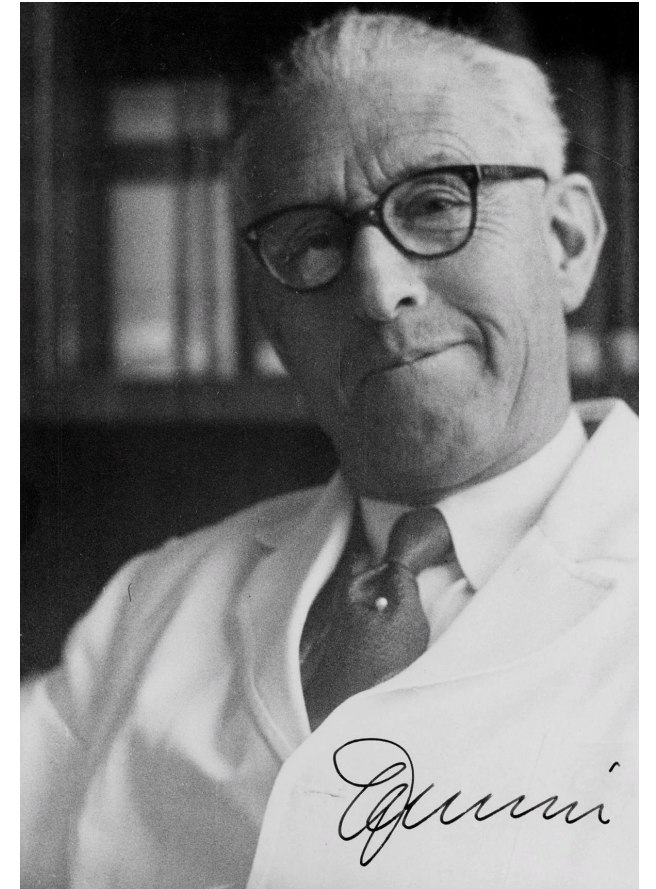
СТРОЕНИЕ НЕФРОНА

- Основной морфологической и функциональной единицей строения почки является **нефрон**, состоящий из сосудистого клубочка и системы канальцев и трубочек
- Сосудистый клубочек представляет собой сеть тончайших капилляров, окруженную двустенной капсулой (капсула Шумлянско-Боумена). В него входит приносящая артерия и выходит выносящая. Между ними расположен юкстагломерулярный аппарат (ЮГА).
- Полость внутри капсулы продолжается в каналец нефрона. Он состоит из проксимальной части (начинается непосредственно от капсулы), петли и дистальной части.
- Дистальная часть канальца впадает в собирательную трубочку, которые сливаются между собой и соединяются в протоки, открывающиеся в лоханку почки



Q61.5 НЕФРОНОФТИЗ

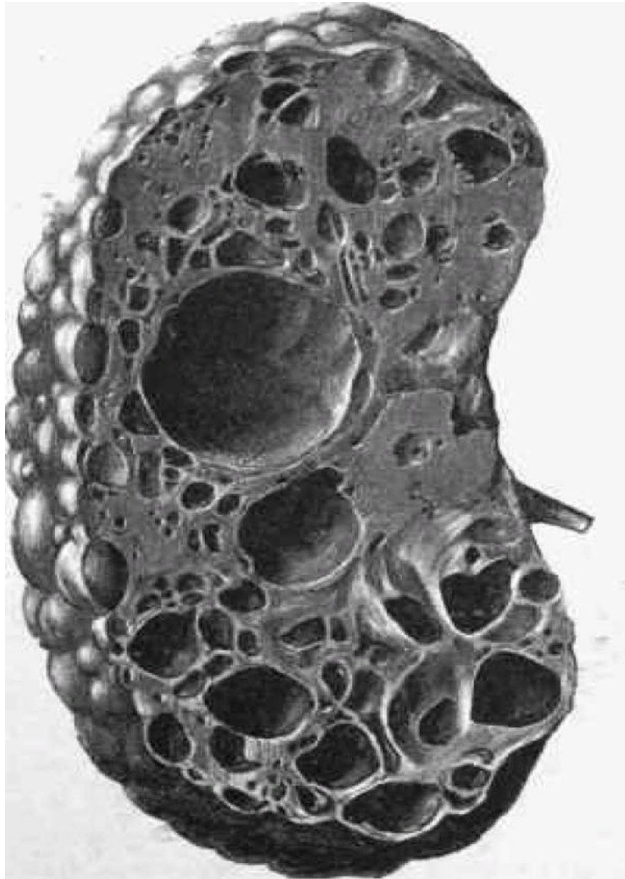
- Нефронофтиз (НФ), аутомно-рецессивная медулярная кистозная болезнь почек, является основной генетической причиной терминальной хронической почечной недостаточности у детей и молодых взрослых
- Термин «нефронофтиз» впервые предложил G. Fanconi и соавт. в 1951 г., описывая семейную патологию почек, характеризующуюся полиурией и развитием почечной недостаточности в пубертатный период*
- Позднее под «нефронофтизом» понимали аутомно-рецессивную болезнь почек, клинически проявляющуюся полиурией/полидипсией, анемией, нормальным или уменьшенным размером почек с нарушением дифференцировки паренхимы и признаками медулярного кистоза, характеризующуюся развитием ХПН до четвертой декады жизни**



* Fanconi G, Hanhart E, Albertini A. Die familiare juvenile nephronophthisise. Hel. Pediatr. Acta. 1951; 6 (1): 1–49.

** Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. Clin. Invest. 1992; 70 (3): 802–808.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НФ



- Нефронофтиз (НФ) занимает лидирующее место в структуре наследственных причин хронической почечной недостаточности (ХПН) в детском возрасте. По данным регистров разных стран, на его долю приходится от 1 до 6,5% случаев терминальной почечной недостаточности у детей и молодых взрослых
- Распространенность заболевания варьирует от 1 на 50 000 до 1 на 900 000 человек
- Частота НФ на различных территориях неодинакова: 9 больных на 1 млн популяции в США, 1 на 50 000 живорожденных — в Канаде*
- В США у 5 % детей терминальная хроническая почечная недостаточность обусловлена нефронофтизом*
- Частота нефронофтиза в России не определена

ЭТИОЛОГИЯ НФ



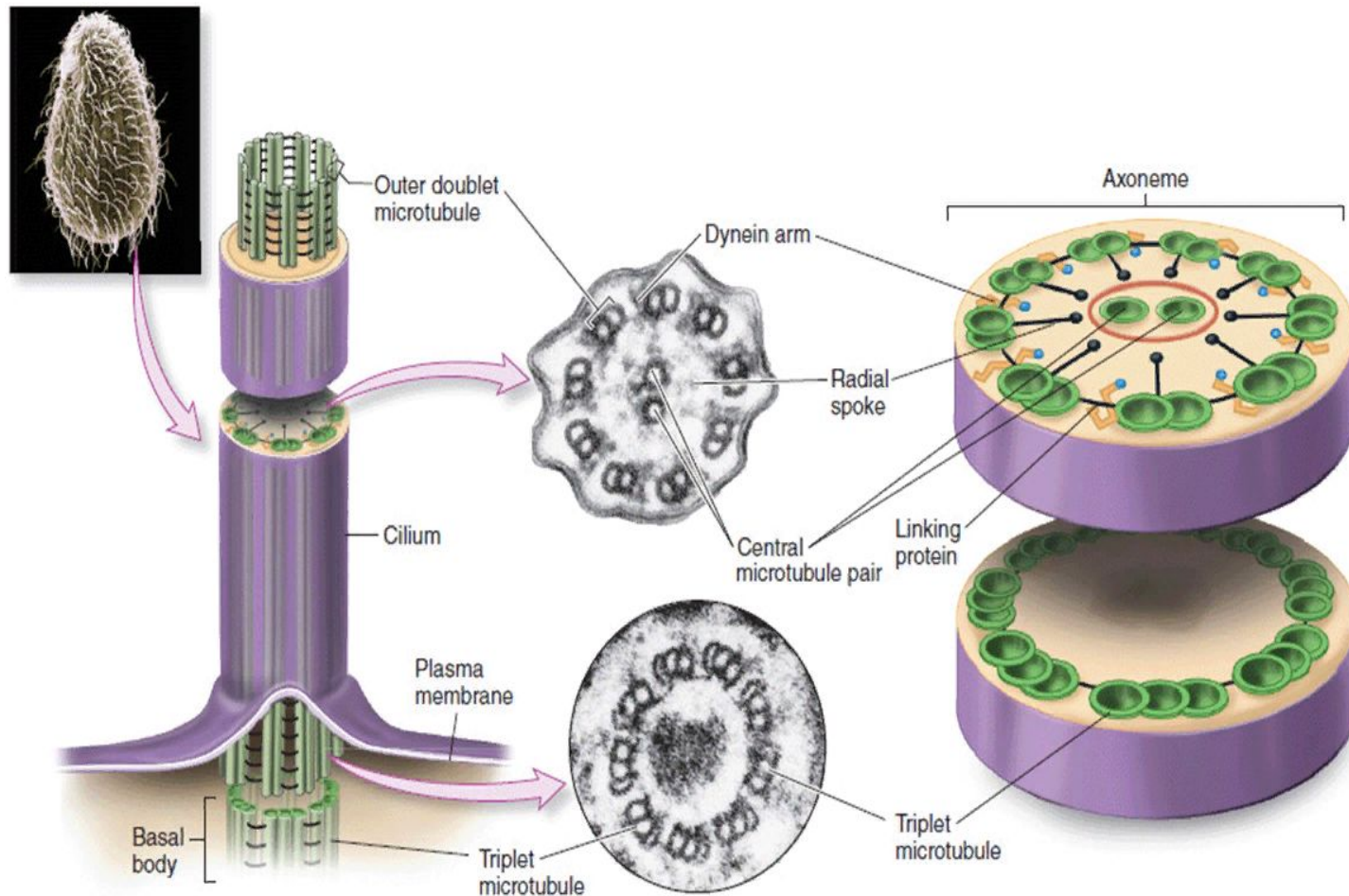
- Развитие НФ ассоциировано с мутацией генов нефроцистинов, инверсина. Мутации обуславливают нарушение функционирования цилий и приводят к развитию кист в кортикомедуллярной зоне*
- Позиционное клонирование девяти генов (*NRHP1 — NRHP9*), ответственных за формирование нефронофтиза, и изучение функции белков (нефроцистинов), кодирование которых осуществляется указанными девятью генами, доказали, что это заболевание почек относится к цилиопатиям**
- Продукты генов нефронофтиза экспрессируются на первичных цилиях — чувствительных органеллах клеток, на базальных тельцах, связанных с цилиями, и центросомах, а так как они присутствуют во всех органах и тканях, то этим объясняется частое сочетание поражения почек с поражением других органов

* Hildebrandt F., Attanasio M., Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of Ciliopathy. Soc Nephrol 2009; 20: 1: 23—35.

** Hildebrandt F., Otto E. Cilia and centrosomes, a unifying concept for cystic kidney disease? Nat Rev Genet 2005; 6: 928—940.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ НЕФРОНОФТИЗА – МУТАЦИИ ГЕНОВ МОНОЦИЛИЙ (ЦИЛИОПАТИИ)

- Цилии распространяются от поверхности клетки в экстрацеллюлярное пространство и состоят из выступающей микротубулярной части – аксонемы, базального тельца, двух центриолей
- Переходная зона, соединяющая базальное тельце и аксонему, представляет собой фильтр для молекул, поступающих в/из цилий
- В настоящее время известно, что нефроцистины, экспрессирующиеся в разных участках цилий и имеющие разное функциональное значение (обеспечение подвижности цилий, устойчивости цитоскелета, интрацилиарного транспорта и др.), активно взаимодействуют между собой. Это отчасти объясняет, почему мутации разных цилиарных генов могут приводить к развитию фенотипически сходных заболеваний

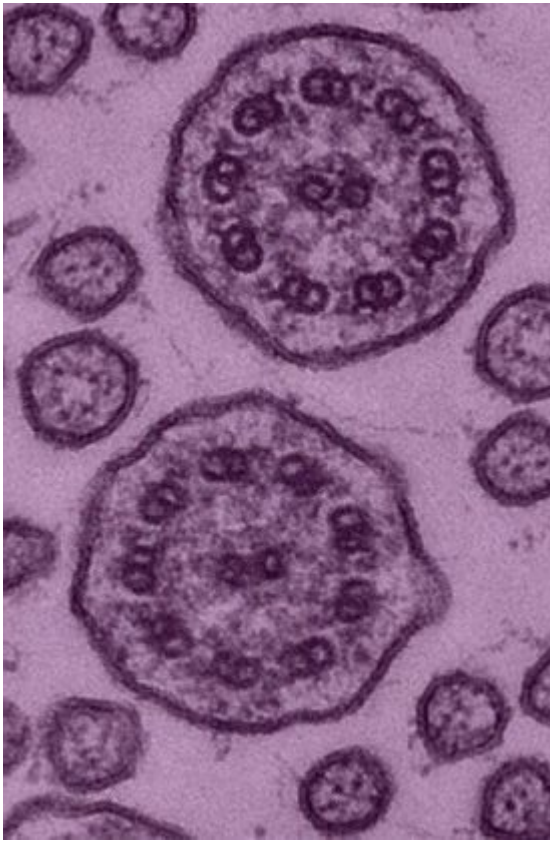


КЛАССИФИКАЦИЯ НФ

- **В зависимости от возраста формирования ХПН (ХБП):**
 - Ювенильный
 - Инфантильный
 - Взрослый
- **В зависимости от локализации мутантного гена:**
 - Нефронофтиз 1-го типа (2q12-q13)
 - Нефронофтиз 2-го типа (9q22-q31)
 - Нефронофтиз 3-го типа (3q21-q22)
 - Нефронофтиз 4-го типа (1p36)
- **В зависимости от клинических проявлений**
 - Изолированный НФ
 - НФ-ассоциированные заболевания



ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОНОФТИЗА



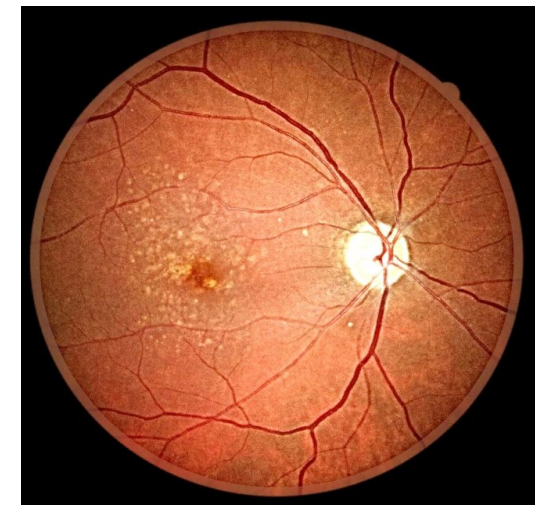
- НФ – генетически гетерогенная группа болезней, характеризующаяся как изолированным поражением почек, так и полиорганным вовлечением
- Выявление локализации нефроцистина-1 (NPHP1) и инверсина (INV/NPHP2) на первичных цилиях почечных тубулярных клеток положило начало новой теории патогенеза кистозов и НФ: в основе кистозообразования лежат мутации генов, кодирующих нефроцистины первичных цилий*
- Так как нефроцистины экспрессируются в разных субклеточных пространствах (цилия, базальное тельце, centrosомы, участки адгезии, митоза) в разные фазы клеточного цикла, до конца непонятно, нарушение какого механизма является пусковым в процессе кистообразования. Существуют несколько теорий: нарушение механочувствительной функции цилий с вторичным изменением клеточного цикла, нарушение фокальной адгезии канальцевого эпителия почек, изменение пространственной полярности нефротелия, centrosомозависимое нарушение межклеточных взаимодействий с индукцией клеточной гиперпролиферации и апоптоза**

* Chaki M, Hoefele J, Allen S, et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int.* 2011; 80 (11): 1239–1245

** Pazour G. Intraflagellar transport and cilia-dependent renal diseases: The Ciliary hypothesis of polycystic kidney diseases. *JASN.* 2004; 15 (10): 2528–2536.

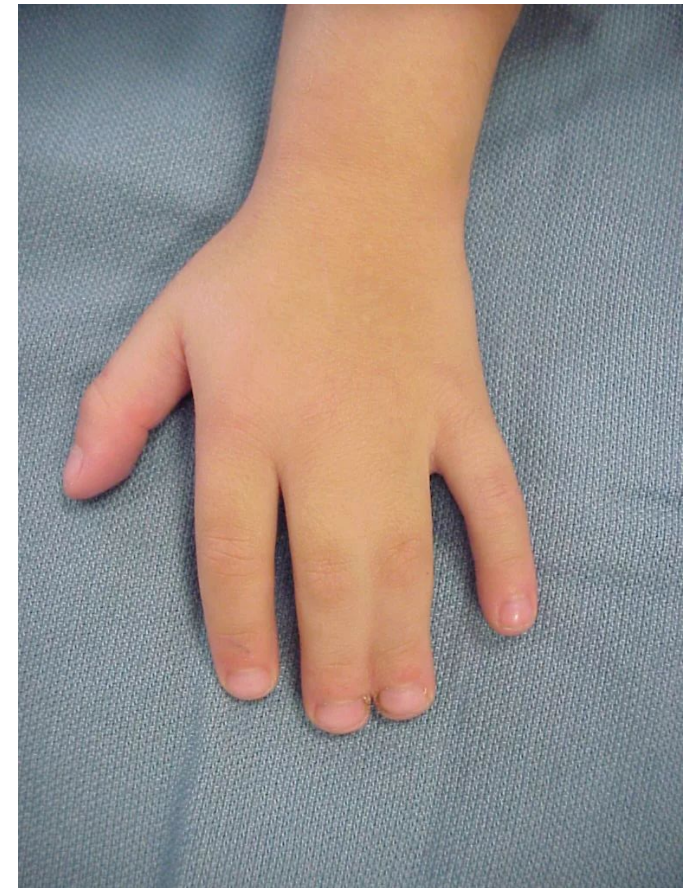
ПАТОГЕНЕЗ НФ И НФ-АССОЦИИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ

- Показано, что мутации NRHP5 (Сеньора–Локена синдром) и NRHP6 генов, экспрессирующихся на ресничках фоторецепторов, ведут к нарушению интрацилиарного транспорта молекул глазного пигмента – родопсина, с формированием пигментного ретинита или тапеторетинальной дегенерации сетчатки глаза
- В настоящее время известно, что первичные реснички участвуют в формировании латеральной оси тела и правильном расположении внутренних органов в период раннего эмбриогенеза. Поэтому мутации генов нефроцистинов могут приводить к обратному расположению внутренних органов, развитию септальных пороков сердца
- Ожирение, характерное для синдромов Барде–Бидля и Альстрема, продукты генов которых экспрессируются в centrosомах первичных цилий, связывают с резистентностью рецепторов нейронов гипоталамуса к лептину, что приводит к гиперфагии
- Нарушение функции первичных цилий эпителиальных клеток билиарных протоков (холангиоцитов) может объяснить наличие типичного для многих вариантов НФ расширения желчных протоков и фиброза печени
- Окуломоторная апраксия Когана, гипоплазия мозжечка, задержка психического развития (при мутации NRHP1, NRHP4 и NRHP6) могут быть связаны с нарушением роста и аксонального транспорта нейронов, ассоциированных с микротрубочками цилий

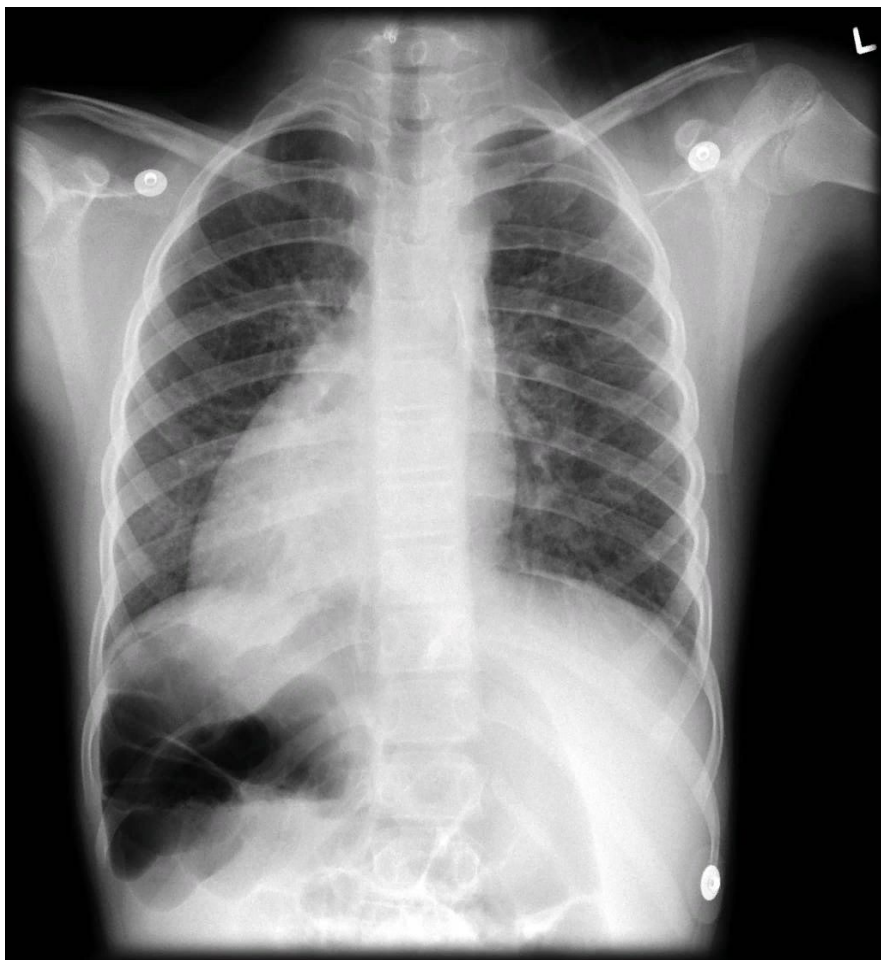


НЕФРОНОФТИЗ I-ГО ТИПА (НЕФРОНОФТИЗ ФАНКОНИ)

- **Нефронофтиз I-го типа** — ювенильный, при котором мутантный ген *NPHP1* локализован на длинном плече хромосомы 2 (2q12 — q13). Продуктом гена является нефроцистин-1
- Заболевание приводит к хронической почечной недостаточности у детей в среднем в 13 лет (от 7 до 25 лет). Болезнь развивается постепенно, но на уменьшение размеров почек и наличие кист в мозговом веществе может быть обращено внимание еще до появления основных симптомов: полиурии, полидипсии, анемии
- Дети отстают в физическом развитии, имеют множественные стигмы дизэмбриогенеза, жалуются на слабость, утомляемость. АД обычно нормальное или имеется тенденция к гипотонии. Заболевание характерно для лиц обоих полов
- Для данного варианта не характерна экстраренальная патология
- НФ I-го типа – наиболее распространенный вариант патологии



НЕФРОНОФТИЗ 2-ГО ТИПА



- **Нефронофтиз 2-го типа** — инфантильный, обусловлен мутациями гена *INV/NPHP2*, локализованного на длинном плече хромосомы 9 (9q22 — q31)
- Продукт гена — инверсин, который активно экспрессируется в цилиях эпителиальных клеток почек, протоков печени, желез внутренней секреции. Реснички этих органов имеют 9 периферических дуплетов микротрубочек (9+0)
- Инверсин не является структурным компонентом реснички, а обеспечивает ее стабильность
- Особенностью 2-го типа нефронофтиза является не уменьшение, а увеличение размеров почек и наличие кист в медуллярной и кортикальной зонах почек. Так как в функции инверсина входит правильное расположение внутренних органов в период раннего эмбриогенеза, то следствием мутации гена является не только раннее развитие нефронофтиза, но и появление *situs viscerum inversus*, а также образование множественной селезенки
- Формирование тХПН происходит в первые 3 года жизни ребенка

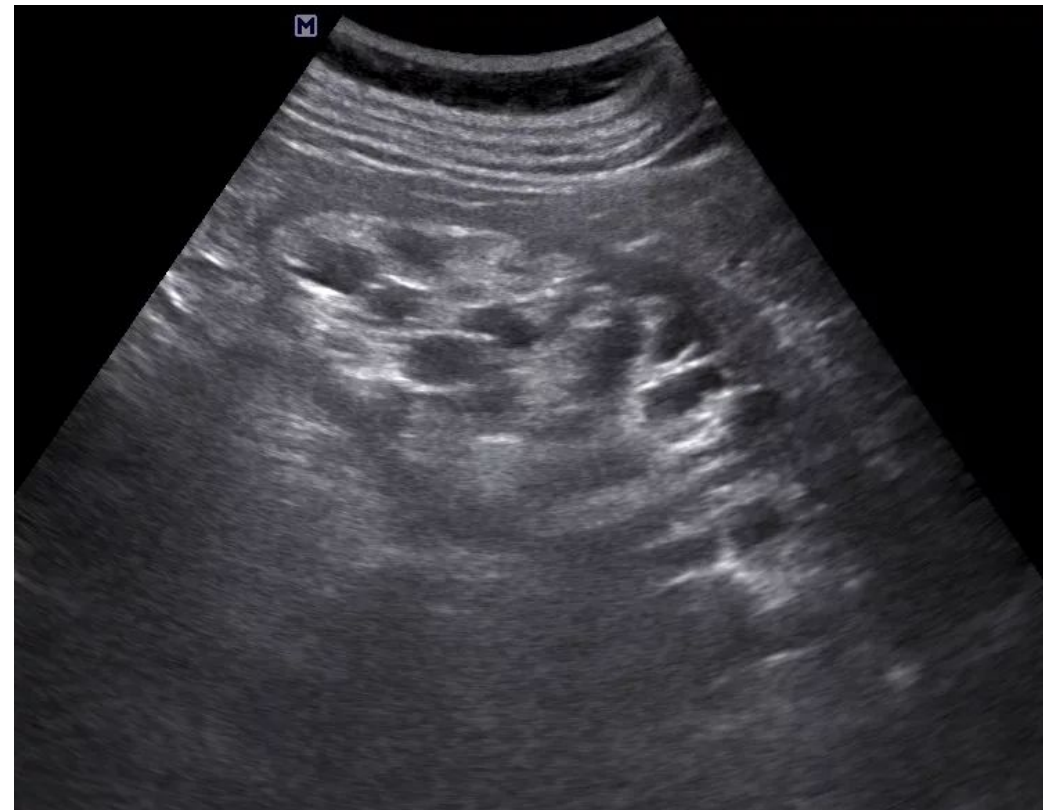
НЕФРОНОФТИЗ 3-ГО ТИПА

- **Нефронофтиз 3-го типа** — ювенильный, для него характерна мутация гена *NRHP3*, который картирован на длинном плече хромосомы 3 (3q21 — q22).
- Мутации гена *NRHP3* нарушает синтез цилиарных белков, локализованных в зоне инверсина и ответственных за ключевые цилий-опосредованные сигнальные пути
- Хроническая почечная недостаточность развивается в среднем в 19 лет (от 11 до 28).
- Экстраренальных проявлений обычно не наблюдается
- Этот вариант нефронофтиза описан в большой семье в Венесуэле



НЕФРОНОФТИЗ 4-ГО ТИПА

- **Нефронофтиз 4-го типа** — взрослый, обусловлен мутациями гена *NRHP4*, расположенного на коротком плече хромосомы I (1p36)
- Продукт гена — нефроцистин-4
- Хроническая почечная недостаточность наступает в среднем в 22 года (от 11 до 34 лет)
- Как правило, экстраренальных проявлений болезни не отмечается



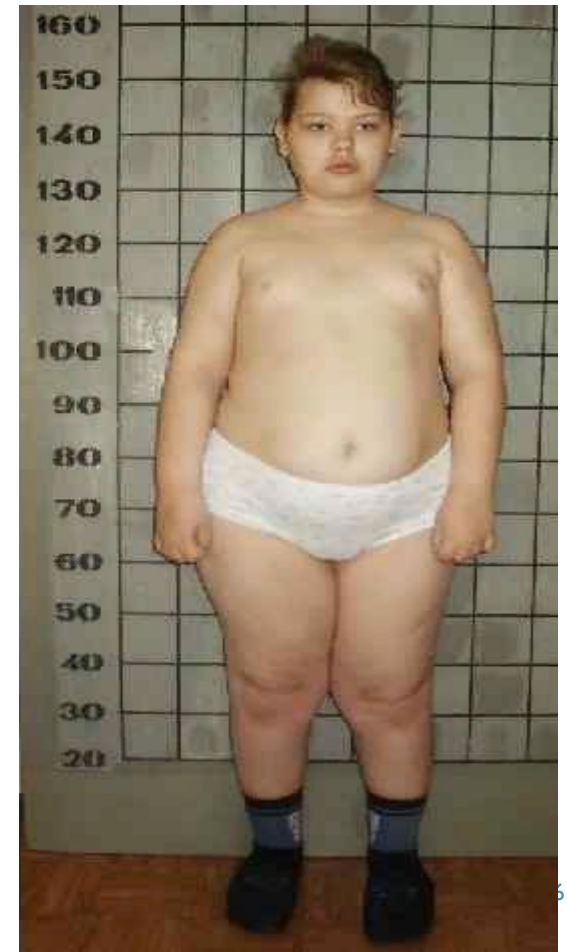
НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Синдром Альстрема** – наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена ALMS1 (2p13.1)
- Частота встречаемости патологии не известна
- Клиническая картина:
 - Характерный фенотип (глубоко посаженные глаза, круглое лицо, толстые уши, тонкие волосы, широкие плоские стопы, короткие пальцы, гипогонадизм у мальчиков/ гиперандрогенизм у девочек)
 - ожирение
 - дистрофия сетчатки
 - прогрессирующая двусторонняя нейросенсорная тугоухость
 - поражение печени (жировой гепатоз, цирроз, печеночная недостаточность)
 - нефронофтиз

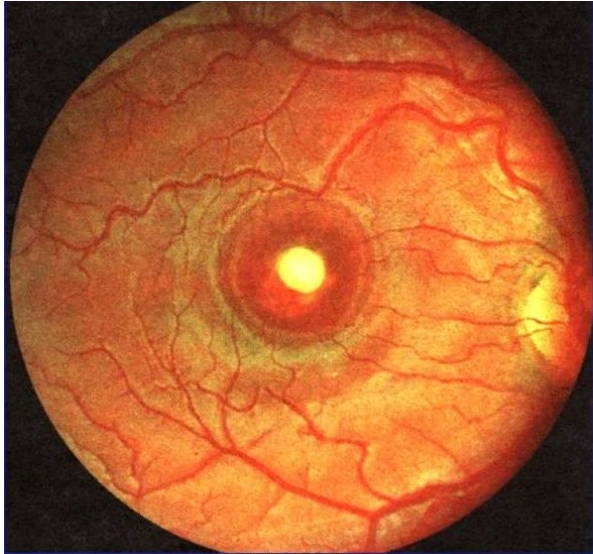


НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

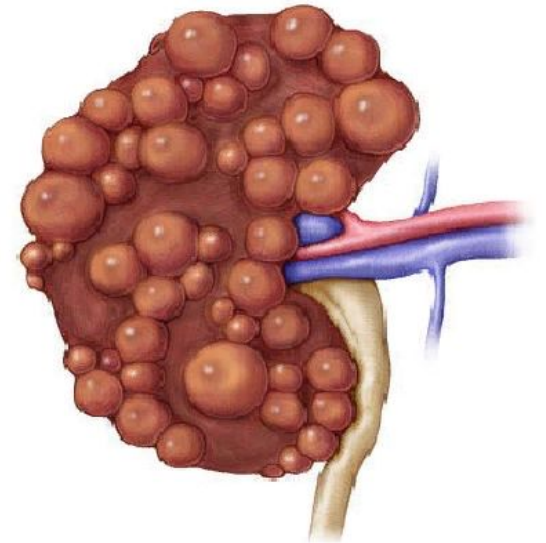
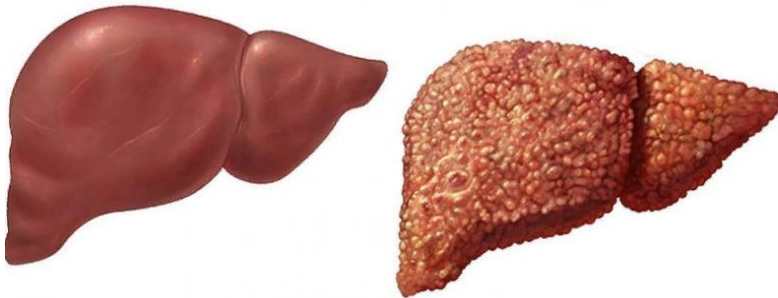
- **Синдром Барде-Бидля** – аутомно-рецессивное заболевание с вариательной пенетрантностью, возникающее при наличии у ребенка одной из 19 мутаций (BBS1 (11q13.2), BBS2 (16q21), ARL6 (3q11), BBS4 (15q22.3), BBS5 (2p31), MKKS (20p12), BBS7 (4q27), TTC8 (14q32.11), BBS9 (7p14), BBS10 (12q), TRIN32 (9q33.1), BBS12 (4q27), MKS1 (17q23), CEP290 (12q21.3), S20RF86 (2p15), LZTFL1 (3p21), BBIP1 (10q25), IFT27 (22q12), NPHP1 (2q13))
- Частота встречаемости патологии 1/125.000 – 1/175.000
- Клиническая картина:
 - ожирение
 - пигментная ретинопатия
 - постакилярная полидактилия
 - гипогенитализм
 - снижение интеллекта
 - нефрофтиз
 - другие непостоянные признаки (артериальная гипертензия, врожденная кардиомиопатия, болезнь Гиршпрунга)



НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ



- **Бойхиса синдром (Сеньора–Бойхиса синдром)**
– наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена TMEM67 (8q22.1)
- Частота встречаемости патологии не известна
- Клиническая картина:
 - дефицит интеллекта
 - тапеторетинальная дистрофия
 - фиброз печени
 - нефронофтиз



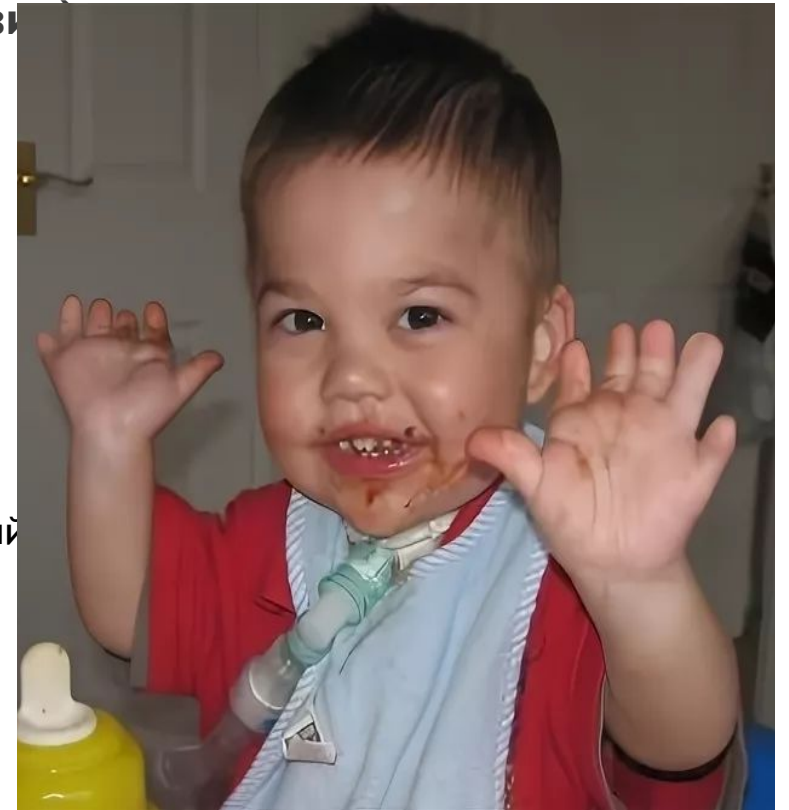
НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Кранио-эктодермальная дисплазия** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: IFT122 (3q21.3-q22.1), IFT43 (14q24.3), WDR11 (4p14), WDR35 (2p24.1)
- Частота встречаемости патологии <math>< 1/1.000.000</math>
- Клиническая картина:
 - характерный фенотип (гипотелоризм, эпикант, вывернутые ноздри, вывернутая нижняя губа)
 - костные аномалии (краниосиностоз, долихоцефалия, узкая грудная клетка, запавшая грудина, брахидактилия, синдактилия, гиперрастяжимость суставов)
 - эктодермальные аномалии (уменьшение зубной эмали, гиподонтия, микродонтия, редкие волосы, схождение ногтей)
 - аномалии глаз (нистагм, миопия, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит)
 - фиброз печени
 - нефронофтиз



НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

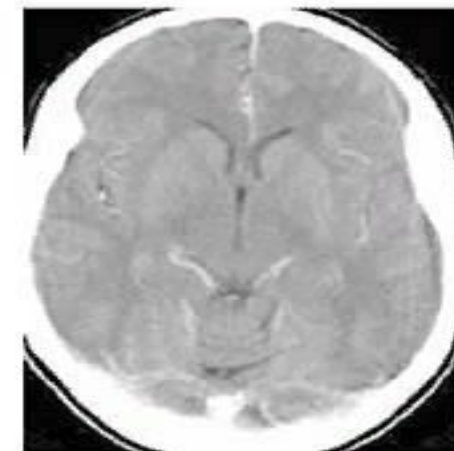
- **Элис-ван-Кревельда синдром (хондро-эктодермальная дисплазия)** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: *EVC1* (4p16), *EVC2* (4p16.2)
- Частота встречаемости патологии не известна
- Клиническая картина:
 - узкая грудная клетка
 - короткие ребра
 - патология таза (горизонтальная вертлужная впадина, «трезубец», образованный медиальным выступом и латеральными шпорами)
 - дыхательная недостаточность
 - пигментный ретинит
 - фиброз печени
 - нефронофтиз



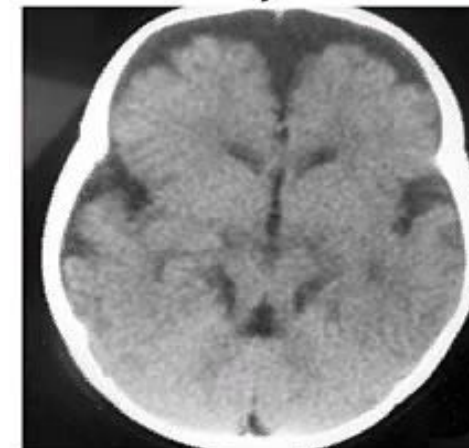
НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Джуберта синдром** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: ANH1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPGRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3), CC2D2A (4p15), B9D1 (17p11.2), CEP41 (7q32.2), CSPP1 (8q13.1q13.2), INPP5E (9q34.3), MKSI (17q22), TCTNI (12q24.11)
- Частота встречаемости патологии 1/100.000
- Клиническая картина:
 - Характерный фенотип (большая голова, выступающий лоб, высокие округлые брови, эпикант, птоз, вздернутый нос с крупными ноздрями, открытый рот, высунутый язык, низко посаженные уши)
 - мышечная гипотония
 - задержка моторного развития
 - cerebellarная атаксия
 - окуломоторная апраксия, нистагм, ретинальная дистрофия
 - симптом «моляра» на МРТ головного мозга
 - нефронофтиз
 - другие пороки развития головного мозга (полимикрогирия, гамартома гипоталамуса, аномалия Дэнди–Уокера, энцефалоцеле)

Normal



Joubert syndrome



НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Меккеля синдром** - наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: ANII (6q23), NRHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPGRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3), CC2D2A (4p15), B9DI (17p11.2), CEP41 (7q32.2), CSPPI (8q13.1q13.2), INPP5E (9q34.3), MKSI (17q22), TCTNI (12q24.11)
- Частота встречаемости патологии 1/100.000
- Клиническая картина:
 - Патология развития нервной системы (затылочное энцефалоцеле)
 - полидактилия
 - микро- или анофтальмия
 - билиарная дисплазия и кистоз
 - атрезия уретры
 - пороки развития сердца и гениталий
 - нефронофтиз инфантильного типа



НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Джуберта синдром с окулоренальным дефектом (Арима синдром)** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: CC2D2A (4p15.32), CEP290 (12q21.32), TMEM138 (11q12.2), TMEM216 (11q12.2), TMEM231 (16q23.1), TMEM237 (2q33.1), ZNF423 (16q12.1)
- Частота встречаемости патологии неизвестна
- Клиническая картина:
 - патология развития нервной системы (затылочное энцефалоцеле)
 - микро- или анофтальмия
 - прогрессирующая ретинальная дистрофия
 - нефронофтиз



НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ



- **Пигментный ретинит-гипопитуитаризм-нефронофтиз-костная дисплазия синдром (RHYNS)** – наследственное заболевание неизвестной этиологии (мутация не определена)
- Частота встречаемости патологии $<1/1.000.000$
- Клиническая картина:
 - пигментный ретинит
 - гипопитуитаризм
 - костные аномалии
 - нефронофтиз

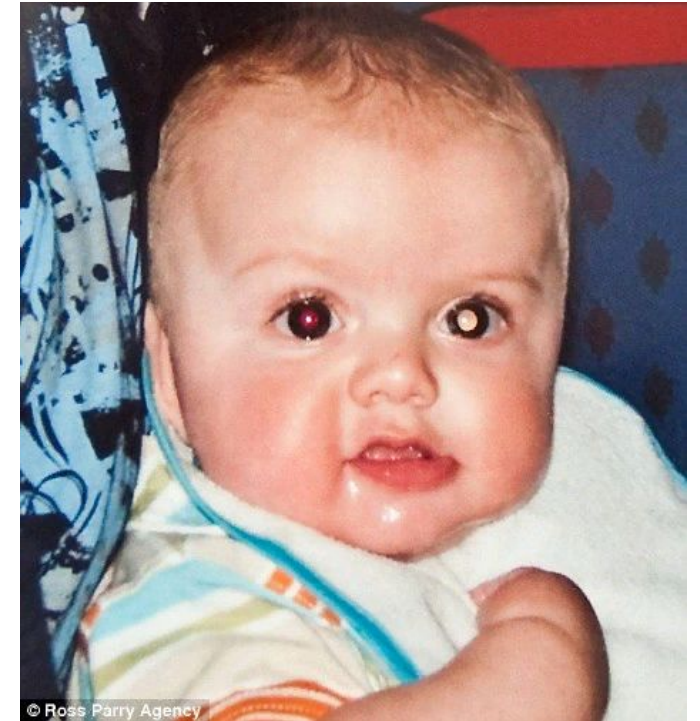
НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Сальдино–Майнцера синдром** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: IFT140 (16p13.3), IFT172 (2p23.3)
- Частота встречаемости патологии <1/1.000.000
- Клиническая картина:
 - пигментная дистрофия сетчатки
 - церебеллярная атаксия
 - фиброз печени
 - дисплазия скелета (короткие фаланги, конусообразные эпифизы, аномалии эпифизов и метафизов бедренной кости)
 - нефронофтиз



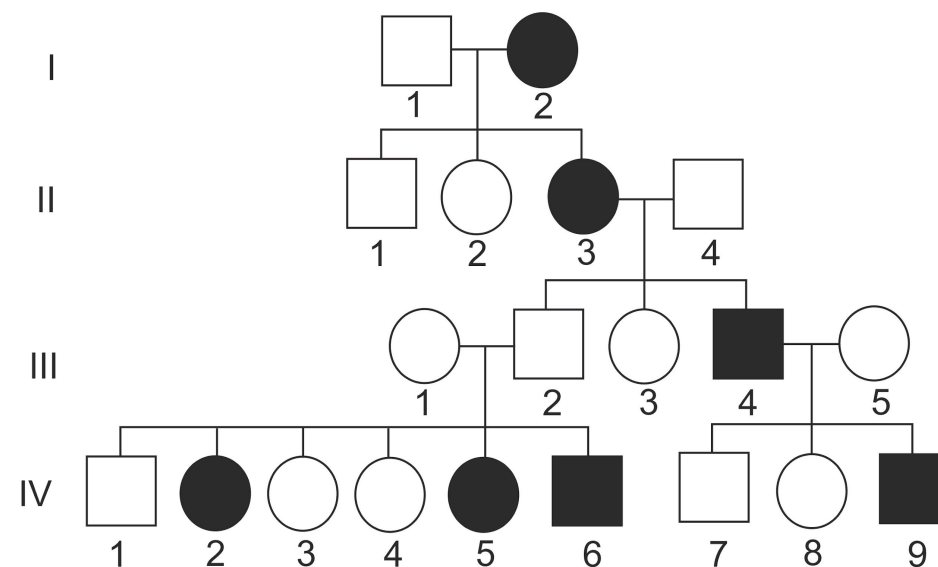
НФ-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ

- **Сеньора–Локена синдром** – наследственное заболевание, обусловленное одной из мутаций генов: NRHP1 (2q13), INVS (9q31.1), NRHP3 (3q21-22), NRHP4 (1p36), IQCB1 (3q13.33), CEP290 (12q21.32), SDCCAG8 (1q43), CEP164 (11q23.3)
- Частота встречаемости патологии 1/1.000.000
- Клиническая картина:
 - Врожденная или ранняя слепота из-за дистрофии сетчатки
 - ожирение
 - неврологические нарушения
 - фиброз печени
 - нефронофтиз



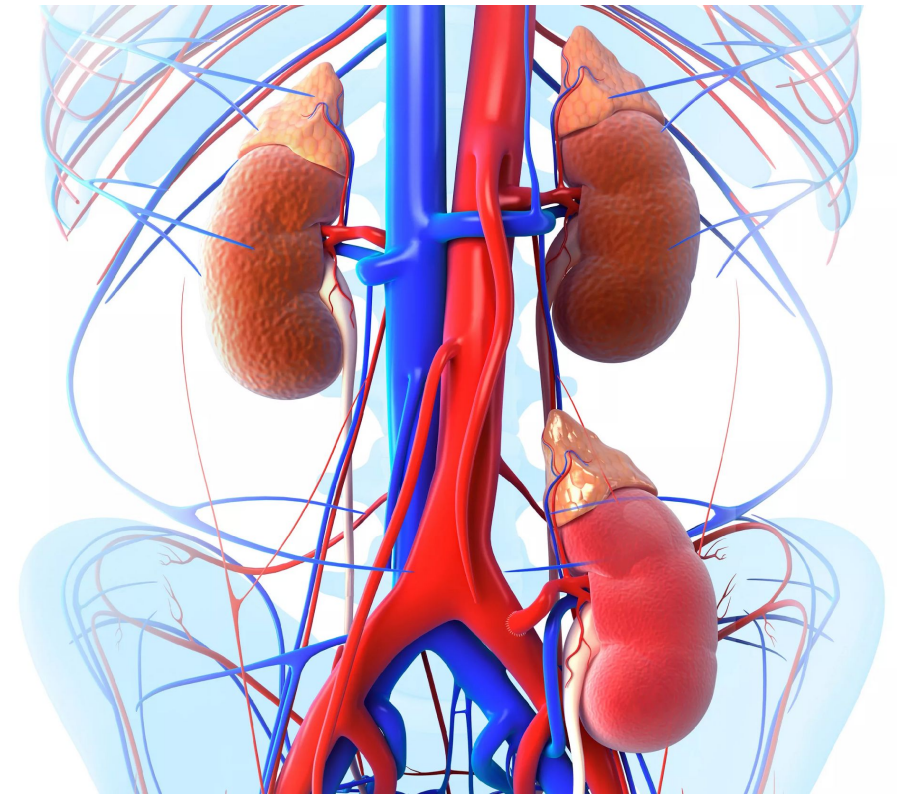
НФ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- **Для постановки диагноза «нефронофтиз» необходимы:**
 - **детальный анализ родословной пациента**
 - **анализ клинических симптомов, включая наличие экстраренальных проявлений (ожирение, полидактилия, аномальное движение глаз, ретинопатия, колобома, атаксия, пороки развития сердца)**
 - **исследование функции почек и печени**
 - **консультация окулиста с проведением при необходимости электроретинографии**
 - **МРТ головного мозга по показаниям**
 - **молекулярно-генетическое исследование**



ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОНОФТИЗА

- В настоящее время не разработаны методы специфической терапии НФ
- Лечение является симптоматическим в период развития почечной недостаточности и заместительным для пациентов с терминальной почечной недостаточностью
- Так как болезнь не рецидивирует в почечном трансплантате, трансплантация почек является терапией выбора в случае развития терминальной ХПН



РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НФ

- Десмопрессин-резистентное нарушение концентрационной функции почек как первый клинический симптом НФ с последующим выявлением рецепторов к вазопрессину (V2R) на первичных цилиях эпителиальных клеток канальцев позволило объяснить механизм кистообразования и предложить антагонисты V2R для терапии НФ
- Экспериментально была показана эффективность антагонистов V2R (модель НФ 3-го типа у мышей)
- Эффективность в уменьшении скорости кистообразования при экспериментальном НФ была показана для препаратов разных групп (mTOR-ингибиторы, триптолидин, циклин-зависимый ингибитор Киназы – росковитин)
- Существенным недостатком предложенной в настоящее время терапии является отсутствие селективности
- Перспективным представляется изучение роли шаперонов – молекул, участвующих в образовании трехмерной структуры белка, обеспечивая тем самым его стабильность, полноценную функцию и транспорт, в патогенезе развития НФ с последующей разработкой его селективной терапии

ВЫВОДЫ

- Таким образом, НФ – генетически гетерогенная аутосомно-рецессивная болезнь почек, связанная с повреждением структуры и функции нефроцистинов (цилиарных белков) и характеризующаяся развитием медулярного нефрокистоза с нарушением концентрационной функции почек на ранних стадиях болезни и неуклонным формированием ХПН в молодом возрасте
- Учитывая экспрессию нефроцистинов в разных органах и тканях, НФ наряду с поражением скелета, головного мозга, органов зрения, может быть проявлением генетических синдромов и требует от врача комплексного обследования данной группы пациентов
- Активное функциональное взаимодействие цилиарных белков между собой может обуславливать сходный клинический фенотип НФ при мутациях разных генов, кодирующих нефроцистины
- На настоящий момент известно более 20 мутаций цилиарных генов, охватывающих только четвертую часть всех случаев НФ. Выявление новых генетических мутаций, детализация патогенеза развития и прогрессирования болезни позволят разработать и обосновать новые методы патогенетической терапии и улучшить прогноз больных с НФ

**Благодарю за
внимание!**



ЛИТЕРАТУРА

- М.Е. Аксенова. Нефронофтиз и нефронофтиз-ассоциированные синдромы. Педиатрия; 2015; Т.94; № 3.
- М.С. Игнатова. Значение цилиопатий в развитии нефронофтиза и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 3, 2013: 69-73.
- Simms R, Hynes A, Eley L, Sayer A. Nephronophthisis: a genetically diverse ciliopathy. Intern. J. Nephrol. 2011; 11: 52–57.
- Fanconi G, Hanhart E, Albertini A. Die familiare juvenile nephronophthisis. Hel. Pediatr. Acta. 1951; 6 (1): 1–49.
- Ala-Mello S, Kivivuori S, Ronnholm K. Mechanism underlying early anaemia in children with juvenile nephronophthisis. Pediatr. Nephrol. 1996; 10 (5): 578–591.
- Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. Clin. Invest. 1992; 70 (3): 802–808.
- Hildebrandt F, Otto E. Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 1753–1761.
- Chaki M, Hoefele J, Allen S, et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. Kidney Int. 2011; 80 (11): 1239–1245.
- Watnick T, Germino G. From cilia to cyst. Nat. Genet. 2003; 34 (4): 355–356.
- Pazour G. Intraflagellar transport and cilia-dependent renal diseases: The Ciliary hypothesis of polycystic kidney diseases. JASN. 2004; 15 (10): 2528–2536.
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of Ciliopathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20 (1): 23–35.
- Cong H, Bizet A, Boyer O, et al. A homozygous missense mutation in the ciliary gene TTC21B cause familial FSGS. J. Am. Soc. Nephrol. 2014; 25: 2435–2443.
- Sohara E, Luo Y, Zhang I, et al. Nek8 regulates the expression and localisation of polycystin-1 and polycystin-2. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 19: 469–476.

ЛИТЕРАТУРА

- Bergrove B, Yost H. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development*. 2006; 133: 4131–4149.
- Eley I, Yates L, Goodship J. Cilia and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005; 15: 308–314.
- Hurd T, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. *Nephron Experimental Nephrology*. 2011; 118 (1): e9–e14.
- Mercola M. Left-right asymmetry: nodal points. *J. Cell Science*. 2003; 116 (16): 3251–3257.
- Geremek M., Witt M. Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal Regions. *Appl Genet* 2004; 45: 3: 347–361.
- McGrath J., Somlo S., Makova S. Two populations of node monocilia initiate left-right asymmetry in the mouse. *Cell* 2003; 114: 61–73.
- Nonaka S., Shiretony H., Sanjoh Y. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 2002; 418: 96–99.
- Игнатова М.С. Современные представления о цилиопатиях. *Клин нефрол* 2011; 1: 23–29. (Ignatova M.S. Modern views on ciliopathies. *Klin nefrol* 2011; 1: 23–29.
- Belibi F., Edelstein Ch. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 3: 315–328.
- Torres V.E., Meijer E., Bae K.T. et al. Rational and Design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety Management of Autosomal Dominant Polycystic Disease and Its Outcomes) 3–4 Study. *Kidney Dis* 2011; 16: 692–699.
- Gunay-Aygun M, Parisi M, Doherty D, et al. MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert syndrome. *J. Pediatr.* 2009; 155: 386–392.