

Катамнез детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами

И.Э. Кутырло^{1,2}, Ж.Г. Левиашвили¹, Д.Д. Батраков¹, Н.Д. Савенкова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №114», Детское поликлиническое отделение №70, Санкт-Петербург, Россия

Follow-up of children and adolescents with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, associated with rare hereditary syndromes

I.E. Kutyrlo^{1,2}, Zh.G. Leviashvili¹, D.D. Batrakov¹, N.D. Savenkova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²City Polyclinic No. 114; Children's Polyclinic Department No. 70, Saint Petersburg, Russia

Цель исследования — оценить в катамнезе особенности течения и исхода в хроническую болезнь почек врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром), ассоциированных с редкими наследственными синдромами у детей и подростков, сопоставить результаты с данными литературы. Приведены результаты катамнестического исследования особенностей течения и прогрессирования в хроническую болезнь почек с синдромальными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при редких наследственных синдромах (Piereson, Fraser 1-го типа, гиподисплазия/аплазия почек 3-го типа, Schuurs—Hoeijmakers, CHARGE, Lowe, Renal-Coloboma, VACTERL-ассоциация) и при хромосомной аномалии (Шерешевского—Тернера моносомия 45X). У 4 из 9 детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при редких наследственных синдромах констатировано формирование хронической болезни почек.

Ключевые слова: дети, САКУТ-синдром, редкие наследственные синдромы, хроническая болезнь почек, аномалии почек и мочевыводящих путей.

Для цитирования: Кутырло И.Э., Левиашвили Ж.Г., Батраков Д.Д., Савенкова Н.Д. Катамнез детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 68–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74

The purpose of the study was to evaluate the course and outcome in chronic kidney disease of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) associated with rare hereditary syndromes in children and adolescents, and to compare the results with literature data. The results of a follow-up study of the course and outcome in chronic kidney disease with syndromal congenital anomalies of the kidneys and urinary tract in rare hereditary syndromes (Piereson, Fraser 1 type, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 type, Schuurs—Hoeijmakers, CHARGE, Lowe, Renal-Coloboma, VACTERL association) and chromosomal abnormalities (Shereshevsky—Terner monosomia 45X) are presented. In 4 out of 9 children and adolescents with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract with rare hereditary syndromes, the formation of chronic kidney disease was established.

Key words: children, CAKUT, rare hereditary syndromes, chronic kidney disease, anomalies of the kidneys and urinary tract.

For citation: Kutyrlo I.E., Leviashvili Zh.G., Batrakov D.D., Savenkova N.D. Follow-up of children and adolescents with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, associated with rare hereditary syndromes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(6): 68–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, течения и исхода сочетанных врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром, congenital anomalies of the kidney and urinary tract), ассоциированных с редкими

наследственными синдромами у детей и подростков [1]. САКУТ-синдром у педиатрических пациентов рассматривают как изолированный (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) и синдромальный (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, ассоциированные с редкими наследственными синдромами) [1–10]. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей представляют гетерогенную группу сочетанных анатомических аномалий органов мочевой системы, которые часто диагностируют пренатально и у новорожденных детей. А.А. Баракат, Ж.Г. Дроугас (1991) [1] систематизировали сочетанные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, выделив аномалии почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, что представлено в табл. 1.

По данным европейского регистра, распространенность врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей составляет 3,3 случая на 1000 ново-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Кутырло Ирина Эдуардовна — зав. педиатрическим отделением №1 Детского поликлинического отделения №70 Городской поликлиники №114; старший медицинский лаборант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-0219-5844 e-mail: kutyrloirina@gmail.com

Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., доц., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-5881-0124

Батраков Денис Дмитриевич — студент VI курса Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Таблица 1. Структура САКУТ-синдрома у детей [1]
Table 1. Structure of CAKUT in children [1]

Врожденные аномалии развития почек	Врожденные аномалии развития мочеточников	Врожденные аномалии развития мочевого пузыря	Врожденные аномалии развития уретры
Агенезия/аплазия почки Дисплазия почки: мультикистозная, кистозная почка, гипоплазия почки Гидронефротическая трансформация почки Эктопия почки Аномалии взаиморасположения почек	Мегауретер Пузырно-мочеточниковый рефлюкс Удвоение мочеточников Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента Стеноз прилоханочного отдела мочеточника	Экстрофия мочевого пузыря Нейрогенный мочевой пузырь	Клапан задней уретры Обструкция передней уретры

рожденных [2]. Частые выявления семейных наследственных случаев САКУТ-синдрома свидетельствуют о роли мутации генов в патогенезе [1–10].

Материнские факторы, связанные с развитием врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у ребенка, включают сахарный диабет, пожилой возраст, белую расу, различные заболевания почек и рецидивирующие инфекции мочеполовой системы [4]. Ранняя диагностика и лечение САКУТ-синдрома необходимы для предотвращения инвалидизации детского населения [5]. Врожденные аномалии почек и мочевых путей составляют в среднем 25% от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно, и включают как отдельные пороки развития почек или мочевых путей, так и их сочетания [6]. САКУТ-синдром служит одной из причин хронической болезни почек стадии 5 у детей, которые получают терапию, замещающую функцию почек.

G. Ardisino и соавт. (2003) [8] при катамнестическом исследовании 1197 педиатрических и взрослых пациентов установили, что причиной развития хронической болезни почек стадии 5 стали в 53,6% случаев гипоплазия в сочетании с мальформацией мочевых путей, в 13,9% — изолированная гиподисплазия, в 6,8% — гломерулярные болезни. Авторы показали развитие терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей к 20-летнему возрасту в 68% случаев; в терапии, замещающей функцию почек, эти пациенты во взрослом возрасте нуждаются чаще, чем в детском.

Считают, что превентивная трансплантация почки (до начала диализа) — идеальный метод лечения детей с терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку она связана с лучшей выживаемостью пациентов по сравнению с таковой в случае применения любого диализа [2]. Согласно исследованию S. Sanna-Cherchi и соавт. (2009) [7] у 25% детей, родившихся с двусторонним САКУТ-синдромом, в течение первых двух десятилетий жизни формируется хроническая болезнь почек стадии 5. Совместное исследование А.М. Мака и соавт. [10] включило 1099 пациентов с САКУТ-синдромом в возрасте

до 30 лет и трансплантацией почки в период с 1985 по 2015 г.; 10-летняя выживаемость трансплантата составила 76%, а 20-летняя — 53%.

Цель исследования: оценить в катамнезе особенности течения и исхода в хроническую болезнь почек врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, ассоциированных с редкими наследственными синдромами у детей и подростков, сопоставить результаты с данными литературы.

Характеристика детей и методы исследования

Изучен катамнез (от 1 до 10 лет) 9 детей (4 девочки и 5 мальчиков) в возрасте от 1 года 10 мес до 17 лет 11 мес с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами (Pier-son, Fraser 1 тип, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 type, Schuurs-Hoeijmakers, CHARGE, Lowe, Renal-Col-oboma, VACTERL-ассоциация) а также хромосомной аномалией (Шерешевского—Тернера моносомия 45X). Оценка стадий 1–5 хронической болезни почек проводилась, в соответствии с определением по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI [11] и R. Hogg и соавт. (2003) [12]; она основана на критериях скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Schwartz, и категории альбуминурии/протеинурии. В соответствии с определением хронической болезни почек по NKF-K/DOQI и R. Hogg и соавт. (2003) у пациента констатируют хроническую болезнь почек в случае, если имеется один из следующих критериев.

1. Повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации, манифестирующие с одним или более из следующих признаков:

- нарушения в составе крови или мочи,
- нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки,
- нарушения при визуализации почек.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

Результаты

Исходы врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей с наследственными синдромами представлены в табл. 2. У первого ребенка, мальчика, в возрасте 2 мес установлены патология глаз и ЦНС: двусторонняя врожденная катаракта, нистагм, обструкционная амблиопия обоих глаз, врожденный двусторонний стеноз носослезного протока; мышечная гипотония, умеренная смешанная гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста, задержка психомоторного развития. САКУТ-синдром характеризовался подковообразной почкой, эктопией, пиелозекстазией, протеинурией достигающей степени нефротического синдрома. В 8 мес ребенку установлен клиничко-генетический диагноз Pierson syndrome с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обнаружена мутация гена *LAMB2* (chr3:g.49163473G>T), ранее не описанный вариант (rs143405268) в экзоне 18. Мутация гена *LAMB2*, кодирующего Laminin $\beta 2$ -компонент гломерулярной базальной мембраны, сетчатки, базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз, обуславливает аномалии глаз, почек. В катамнезе у мальчика в возрасте 1,5 года скорость клубочковой фильтрации составила 85 мл/мин/1,73 м³. У пациента с врожденной аномалией почек со структурными нарушениями диагностирована хроническая болезнь почек без снижения скорости клубочковой фильтрации.

Второму пациенту, мальчику в возрасте 6 мес. диагностирован Fraser syndrome 1-го типа, обусловленный мутацией гена *FRAS1* (4:g.78979165T>C) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 1 из 74 экзонов гена *FRAS1*, приводящий к потере старт-кодона. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей характеризовались гипоплазией нефункционирующей левой почки и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-й степени в левую нефункционирующую почку. Выявлены аномалии развития органов глаза: криптофтальм (отсутствие век) слева, стеноз носослезного канала, гипоплазия ушных раковин, двусторонняя атрезия наружных слуховых проходов, сужение слуховых проходов в костных отделах, двусторонняя кондуктивная тугоухость 3-й степени, передняя межголосовая мембрана, синдактилия III–IV пальцев обеих кистей. Ребенку в отделении офтальмологии проведена операция энуклеация глазного яблока и формирование глазной щели, косметическое протезирование. В возрасте 1 года 3 мес у ребенка скорость клубочковой фильтрации составила 84 мл/мин/1,73 м³. У пациента со структурными нарушениями (гипоплазия левой почки и пузырно-мочеточниковый рефлюкс) диагностирована хроническая болезнь почек без снижения скорости клубочковой фильтрации.

Третьему пациенту — мальчику в 4 года 9 мес — установлен клинический диагноз: «гипоплазия правой почки. Поясничная дистопия левой почки.

Таблица 2. САКУТ при наследственных синдромах у детей и подростков

Table 2. CAKUT at hereditary syndromes in children and adolescents

Пациент: пол, возраст на момент установления диагноза	Ген, OMIM, ORPHA	Наследственный синдром	Исход в хроническую болезнь почек, стадии 1–5
Мальчик, 8 мес	<i>LAMB2</i> OMIM: 609049 ORPHA: 2670	Pierson	Функция почек сохранна
Мальчик, 6 мес	<i>FRAS1</i> OMIM: 219000 ORPHA: 2052	Fraser type 1	Функция почек сохранна
Мальчик, 4 года 9 мес	<i>GREB1L</i> OMIM: 617805	Renal hypodysplasia/aplasia 3 type	Функция почек сохранна
Девочка, 4 года 5 мес	<i>PACS1</i> OMIM: 615009 ORPHA: 329224	Schuurs–Hoeijmakers	Функция почек сохранна
Мальчик, 3 года 7 мес	OMIM: 214800 ORPHA: 138	CHARGE	ХБП С2
Мальчик, 11 лет	OMIM: 309000	Lowe	ХБП С2
Девочка, 17 лет 11 мес	<i>PAX2</i> OMIM: 120330 ORPHA: 1475	Renal–Coloboma	ХБП С5, трансплантация родственной почки
Девочка, 12 лет	OMIM: 314390 ORPHA: 887	VACTERL	ХБП С2
Девочка, 5 лет 5 мес	Моносомия по X хромосоме (45X)	Шерешевского–Тернера	Функция почек сохранна

Гидронефроз 2-й степени слева. Функция почек сохранна (скорость клубочковой фильтрации 106 мл/мин/1,73 м³). Гидроцефалия». У пациента со структурными нарушениями (гипоплазия правой и дистопия левой почки, гидронефроз) хроническая болезнь почек без снижения скорости клубочковой фильтрации. У мальчика также выявлены задержка речевого и моторного развития; деформации грудной клетки, варусная деформация нижних конечностей. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене *GREB1* (chr18:g.19088490G>A), ранее не описанный в литературе вариант (rs1435669398) в гетерозиготном состоянии в экзоне 27 (из 33) гена *GREB1*. Ассоциированное заболевание в каталоге OMIM обозначено как Renal hypodysplasia/aplasia 3 type — гипоплазия/аплазия почек 3-го типа.

У четвертой пациентки — девочки в возрасте 4 лет 5 мес — при молекулярно-генетическом исследовании обнаружен патогенный вариант с. 607C>T p.(Arg203Trp) в гене *PACSI*, диагностирован Schuurs—Hoeijmakers syndrome с аутосомно-доминантным типом наследования. Аномалия органов зрения проявлялась сходящимся косоглазием, микрофтальмом, микрокорнея, колобомой радужки и сосудистой оболочки. Имелась вальгусная деформация стоп. У девочки диагностированы гипоплазия срединных структур червя мозжечка, двустороннее удвоение почек (чашечно-лоханочной системы и мочеточников), функция почек сохранна (скорость клубочковой фильтрации 134 мл/мин/1,73 м³). Таким образом, у этой пациентки со структурными нарушениями органов мочевой системы хроническая болезнь почек протекает без снижения скорости клубочковой фильтрации.

У пятого ребенка — мальчика — диагноз CHARGE-синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования предположен клиническим генетиком в первый год жизни. В результате исследования у ребенка в возрасте 3 лет 7 мес установлены 5 основных (в отсутствие одного) диагностических критериев синдрома CHARGE: «С» колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, сходящееся косоглазие OD, парез лицевого нерва, асимметрия лица, резидуально-органическое поражение ЦНС, псевдобульбарный синдром, задержка психоречевого развития и психомоторного развития; Н врожденный порок сердца без клинически значимых гемодинамических нарушений (открытый артериальный проток, открытое овальное окно); «R» дефицит роста, задержка физического развития; «G» — крипторхизм, генитальная гипоплазия — микропенис, фимоз; «E» аномальная форма ушных раковин, хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость 4-й степени. Особенность данного случая — отсутствие атрезии хоан, основного признака «А». Диагностированы два второстепенных диагностических критерия CHARGE-синдрома: сколиоз, полифалангия

(удвоение ногтевой фаланги большого пальца левой кисти); врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (двусторонняя гипоплазия почек, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипотоническому типу). В катамнезе у пациента констатировано прогрессирующее течение хронической болезни почек до стадии 2 (скорость клубочковой фильтрации 68,8 мл/мин/1,73 м³), альбуминурия. Планируется молекулярно-генетическое исследование.

Х-сцепленный рецессивный окулоцереброренальный Lowe-синдром у шестого больного характеризовался следующим клиническим фенотипом: микрофтальмия, микрофакия, врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм; а также синдромом Фанкони (гипофосфатемический рахит, фосфатурия, гипокальциемия, проксимальный канальцевый метаболический ацидоз, гипераминоацидурия, глюкозурия); поражением ЦНС в виде гипоплазии мозолистого тела, надцеребеллярной кисты, внутренней гидроцефалии, генерализованной мышечной гипотонией. У пациента с Lowe-синдромом выявлены врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей: двусторонний уретерогидронефроз 3–4-й степени, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3–4-й степени, вторичный пиелонефрит. Диагностирована хроническая болезнь почек, стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин/1,73 м³ и альбуминурия). Пациенту выполнены экстракция катаракты, эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса с обеих сторон. Планируется проведение молекулярно-генетического исследования.

У девочки 17 лет 11 мес диагностирован Renal-Coloboma syndrome вследствие мутации в гене *PAX2*, с аутосомно-доминантным типом наследования. У пробанда в 9 лет 10 мес обнаружена мутация гена *PAX2* в гетерозиготном состоянии, нуклеотидная замена в интроне 6 гена *PAX2*: IV6—1G>C. Генеалогический анализ семьи выявил у бабушки пробанда по отцовской линии патологию глаз (колобома), слуха, почек с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность в 38 лет, у отца пробанда — артериальную гипертензию. Пациентка с грудного возраста наблюдалась с диагнозом колобомы дисков зрительных нервов. В 5 лет выявлены патология в анализах мочи (микропротеинурия, гематурия, лейкоцитурия), артериальная гипертензия, нефункционирующая правая почка, хроническая болезнь почек, стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 63 мл/мин/1,73 м³), протеинурия 0,2–0,9 г/л. Выполнена нефрэктомия правой нефункционирующей почки пациентки в 8 лет. При патологоанатомическом исследовании удаленной почки установлена мультикистозная дисплазия по гипопластическому типу, со значительным сужением просвета мочеточника в верхнем и дилатацией

в нижнем сегменте. При ангиографии обнаружен стеноз устья левой почечной артерии. Подтверждена реноваскулярная артериальная гипертензия. При офтальмологическом исследовании диагностированы хориоидальный эпibuльбарный дермоид слева, центральный и периферический хориоретинит в рубцовой стадии, прогрессирующая миопия обоих глаз, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие обоих глаз. Девочка с 12 лет находится на гемодиализе. Пациентке с хронической болезнью почек, стадия 5, получающей хронический гемодиализ, в 13 лет выполнена родственная трансплантация почки. Функция трансплантата немедленная, в анамнезе девушки в возрасте 17 лет 11 мес функционирует почечный трансплантат. Артериальное давление составляет 117/67 мм рт. ст., протеинурия 0,13 г/сут, креатинин 0,096 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 92 мл/мин/1,73 м³, мочевины 5,9 ммоль/л. Кислотно-основное состояние без отклонений. По данным ультразвукового исследования метрический объем почки 122 см³. Допплерография не выявила гемодинамически значимых изменений сосудов и интратрансариального кровотока трансплантата. Пациентка получает иммуносупрессивную терапию.

У восьмой пациентки — девочки 12 лет с VACTERL-ассоциацией планируется молекулярно-генетический анализ, диагноз установлен на основании клинического фенотипа множественных характерных пороков развития: «V» (нарушение сегментации позвонков ThIV–XII и ребер, врожденный кифосколиоз позвоночника, гидромиелия, аплазия копчика, киста копчика), «A» (анальная атрезия), «C» (декстракардия, множественные эктопические поперечные хорды), «T» (нижний трахеопищеводный свищ), «E» (атрезия пищевода), «R» (уретерогидронефроз правой почки, перекрестная дистопия правой почки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс 4-й степени справа, гипорефлекторный мочевого пузыря), «L» (умеренная варусная деформация нижних конечностей). В возрасте 12 лет у девочки констатированы хроническая болезнь почек, стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 80 мл/мин/1,73 м³), умеренная альбуминурия.

Девятый больной — девочка 5 лет 5 мес — наблюдалась с раннего возраста нефрологом с диагнозом «подковообразная почка, гиперрефлекторный мочевой пузырь, дневное недержание мочи» и эндокринологом с диагнозом «синдром Шерешевского–Тернера (кариотип 45X)», а также окулистом по поводу гиперметропии, содружественного сходящегося косоглазия и кардиологом по поводу двустворчатого аортального клапана. При осмотре в возрасте 5,5 года рост 100 см, шея короткая и широкая, крыловидные складки кожи, косоглазие, гениталии по женскому типу, легкая степень задержки психомоторного развития. У девочки со структурными нарушениями

почек и функциональными мочевого пузыря диагностирована хроническая болезнь почек с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации 108 мл/мин/1,73 м³). С раннего возраста у девочки установлена аномалия половых хромосом — моносомия X хромосомы (45X).

Обсуждение

Мы представили особенности клинического фенотипа и генотипа редких наследственных синдромов, ассоциированных с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей у 9 детей. В результате генетических исследований выявлены гены, мутация которых приводит к развитию врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей при редких наследственных синдромах [2–8, 13–24]. В.В. Длин и С.Л. Морозов (2021) [18] указывают на важность молекулярно-генетического исследования для обоснования персонализированного подхода к лечению и профилактике с учетом индивидуальных генетических особенностей конкретного пациента.

У ребенка 8 мес с Pierson-синдромом с двусторонней врожденной катарактой, нистагмом, обструктивной амблиопией глаз и нефротическим синдромом вследствие мутации гена *LAMB2* мы впервые описали CAKUT-синдром, который характеризовался подковообразной почкой, эктопией, пиелоектазией. В нашем исследовании представлен также ребенок с Fraser-синдромом вследствие мутации в гене *FRAS1*, а CAKUT-синдром проявлялся гипоплазией нефункционирующей левой почки и пузырно-мочеточниковым рефлюксом 3-й степени.

Е. Pavlakis и соавт. (2011) [15] выявили мутации генов *FRAS1* и *EREM2* при CAKUT у детей. Н. Cordell и соавт. (2010) [16] исследовали ассоциированные с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса гены, включая ген *PAX2*. По результатам этого исследования мутации в изученных генах не приводят к развитию CAKUT-синдрома. По результатам исследования S.K. Boualia и соавт. (2011) [17] за развитие врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей ответственны мутации в двух генах *PAX2* и *EMX2*. В нашем наблюдении у пациентки мутация в гене *PAX2* привела к развитию CAKUT-синдрома в сочетании с Renal-Coloboma-синдромом.

У наблюдаемой пациентки с VACTERL-ассоциацией врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей характеризовались уретерогидронефрозом правой почки, перекрестной дистопией правой почки, пузырно-мочеточниковым рефлюксом 4-й степени справа. На сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса и VACTERL-ассоциации, обусловленное мутацией гена *TRAP1*, указывают N. Maha и соавт. (2019) [2].

В нашем описании у мальчика 4 лет 9 мес с гипоплазией правой почки, поясничной дистопией левой почки и гидронефрозом 2-й степени слева диагно-

стирован синдром гиподисплазии/аплазии почек 3-го типа вследствие мутации гена *GREBIL*. S. Sanpa-Cherchi и соавт. [24] описывают многообразие ренального фенотипа (гипоплазия, аплазия, агенезия почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) и экстра-ренальных фенотипов (*gonu valgum*, плоскостопие, нейросенсорная тугоухость) у пациентов с мутациями в гене *GREBIL*.

Установлено прогрессирующее течение хронической болезни почек у 4 детей из 9 с САКУТ-синдромом, ассоциированным с редкими наследственными синдромами: CHARGE-синдром, Lowe, Renal-coloboma, VACTERL-ассоциация. Из 4 детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при наследственных синдромах с исходом в хроническую болезнь почек у одной пациентки имеется функционирующий в течение 5 лет трансплантат почки.

По данным литературы, у детей и подростков в структуре причин развития терминальной стадии почечной недостаточности преобладают наследственные болезни почек и сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром)

[1–6, 19–23]. По данным E. Wühl и соавт. [25], из 212 930 пациентов, начавших получать терапию, замещающую функцию почек, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей диагностированы у 4765 (2,2%). Число пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, получавших терапию, замещающую функцию почек, больше в подростковом возрасте 15–19 лет, чем в младенческом и детском возрастах.

Заключение

Мы описали особенности клинического фенотипа и генотипа редких наследственных синдромов (Pier-son, Fraser 1-го тип, Renal hypodysplasia/aplasia 3 type, Schuurs-Hoeijmakers, CHARGE, Lowe, Renal-Coloboma, VACTERL-ассоциация) и хромосомной аномалии Шерешевского–Тернера (моносомия 45X), ассоциированных с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей/САКУТ-синдромом у детей и подростков. Установлено прогрессирующее течение хронической болезни почек у 4 из 9 детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при редких наследственных синдромах.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Barakat A.J., Drougas J.G. Occurrence of congenital abnormalities of kidney and urinary tract in 13,775 autopsies. *Urology* 1991; 38(4): 347–350
- Haddad M. N., Winnicki E., Nguye S. Adolescents with chronic kidney disease. From Diagnosis to End-Stage Disease. Springer Nature Switzerland AG, 2019; 283. DOI: 10.1007/978-3-319-97220-6
- Игнатова М.С., Длин В.В., Новиков П.В. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей. М.: Оверлей, 2014; 348. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Genetics in CAKUT-syndrome. In: Hereditary Diseases of the Urinary System in Children: A Guide for Physicians. M.: Overlej, 2014; 348. (in Russ.)]
- Длин В.В., Османова И.М., Чугунова О.Л., Аксенова М.Е. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. М.: Оверлей, 2017; 422. [Dlin V.V., Osmano-va I.M., CHugunova O.L., Aksenova M.E. Urinary Tract In-fection in Children: A Guide for Physicians. M.: Overlej, 2017; 422. (in Russ.)]
- Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017; 21(3): 18–24. [Kutyrllo I.E., Savenkova N.D. CAKUT — syndrome in children. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.Ч., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врожденных аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020; 24(3): 9–14. [Sukalo A.V., Kil'chevskij A.V., Mazur O.CH., Shevchuk I.V., Mihalenko E.P., Bajko S.V. Molecular and genetic bases of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Nefrologiya* 2020; 24(3): 9–14. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14
- Sanna Cherchi S., Ravani P., Corbani V., Parodi S., Haupt R., Piaggio G. et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76: 528–533. DOI: 10.1038/ki.2009.220
- Ardissino G., Dacco V., Testa S., Bonaudo R., Claris-Appiani A., Taioli E. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382–387. DOI: 10.1542/peds.111.4.e382
- Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре САКУТ- синдрома у детей. *Нефрология* 2018; 22(3): 51–57. [Kutyrllo I.E., Savenkova N.D. The frequency and nature of combined congenital anomalies of the kidneys and urinary tract in the structure of CAKUT-syndrome in children. *Nefrologiya* 2018; 22(3): 51–57. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57
- McKay A.M., Kim S., Kennedy S.E. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(11): 2409–2415. DOI: 10.1007/s00467-019-04300-z
- K/DOOQ Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl. 1): 1–266. DOI: 10.1038/kisup.2012.73
- Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
- Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под редакцией Савенковой Н.Д. Санкт-Петербург, 2020; 299–309. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney disease in children. A guide for doctors. Editor Savenkova N.D. St. Petersburg, 2020; 299–309. (in Russ.)]
- Saiawat P., Tasic V., Vega-Warner V., Kehinde E.O., Günther B., Airik R. et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequenc-

- ing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 8(2): 196–200. DOI: 10.1038/ki.2011.315
15. 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. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.12.016
 16. Cordell H., Darlay R., Charoen P., Stewart A., Gullett A.M., Woolf A.S. et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 113–123. DOI: 10.1681/ASN.2009060624
 17. Boualia S.K., Gartan Y., Murawski I., Nadon R., Gupta I.R., Bouchard M. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compound Heterozygous for PAX2 and EMX2. *PLoS One* 2011; 6(6): 21529. DOI: 10.1371/journal.pone.0021529
 18. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии; проблемы и перспективы. *Рос вест перинатол и педиатр* 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized Therapy in Pediatric Nephrology; problems and prospects. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
 19. Loumingou R., Kambourou J., Diall B., Mbika Cardorelle A. Etiologies of Chronic Renal Failure in Adolescent Patients at the University Hospital of Brazzaville. *Open J Pediatr*. 2020; 10(1): 168–174. DOI: 10.4236/ojped.2020.101016
 20. Nicolaou N., Renkema K., Bongers E., Giles R.H., Knowers N.V.A.M. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 720–731. DOI: 10.1038/nrneph.2015.140
 21. Stanifer J.W., Isenburg Von M., Chertow G.M., Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health* 2018; 3(2): e000728. DOI: 10.1136/bmjgh-2018–000728
 22. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Рос вест перинатол и педиатр* 2016; 61: 212–213. [Lysova E.V., Savenkova N.D. Frequency of CAKUT syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2016; 61: 212–213. (in Russ.)]
 23. Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В., Ахмедгараева Н.В., Тахаутдинов Ш.К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс как проявление САКУТ-синдрома у детей: проблема поздней диагностики. *Нефрология* 2021; 25(3): 84–90. [Makarova T.P., Samojlova N.V., Mel'nikova Ya.S., Poladova L.V., Ahmedgar-aeva N.V., Tahautdinov Sh.K. Vesicoureteral reflux as a manifestation of CAKUT syndrome in children: a problem of late diagnosis. *Nefrologiya* 2021; 25(3): 84–90. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–3–84–90
 24. Sanna-Cherchi S., Khan K., Westland R., Krithivasan P., Fievet L., Rasouly H.M. et al. Exome-wide association study identifies GREB1L mutations in congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet* 2017; 101: 789–802. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09
 25. Wühl E., van Stralen K.J., Verrina E., Bjerre A., Wanner C., Heaf J.G. et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 67–74. DOI: 10.2215/CJN.03310412

Поступила: 07.05.22

Received on: 2022.05.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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