

И. В. Шевчук, А. В. Сукало

САКУТ-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

*УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минск,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) является сложной проблемой у пациентов детского возраста, что требует кооперации специалистов различных профилей: педиатров, нефрологов, урологов и генетиков. Частота данной патологии составляет 3–6 случаев на 1000 новорожденных. В данной статье представлены основные патологии, составляющие САКУТ-синдром; клинические, лабораторные, инструментальные и генетические методы диагностики.

Проведен ретроспективный анализ 7893 историй болезни пациентов впервые госпитализированных в нефрологическое и урологическое отделения 2-й городской детской клинической больницы города Минска с 1 января 2014 года по 31 декабря 2016 года. Частота САКУТ-синдрома составила 6,6%, а наиболее частой патологией выступали гипоплазия почек на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (59%).

Представлен клинический случай ребенка с САКУТ-синдромом, ассоциированным с патологией опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Ключевые слова: САКУТ-синдром, дети.

I. V. Sheuchuk, A. V. Sukalo

САКУТ-SYNDROME IN CHILDREN

САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) is serious problem in children, it's strongly requires cooperation between specialists of different profiles: pediatricians, nephrologists, urologist and genetics. Frequency of this syndrome is 3–6 cases per 1000 newborns. This article presents structure, instrumental and laboratory methods of diagnostic, also genetic markers of САКУТ-syndrome.

We made retrospective analysis of 7893 medical histories of patients who were hospitalized first time in departures of nephrology and urology in Minsk 2nd city children hospital from 1st January 2014 until 31st December 2016. Frequency of patients with САКУТ-syndrome was 6,6 %. The most frequently combined anomalies of the kidney and urinary tract were kidney hypoplasia and vesico-ureteral reflux (59%).

We present clinical case of child with САКУТ-syndrome associated with pathology of the musculoskeletal, cardiovascular and central nervous systems.

Key words: САКУТ-syndrome, children, retrospective analysis.

САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) включает в себя сочетанные аномалии почек и мочевых путей [1–3] (таблица 1). Данный синдром является сложной проблемой у пациентов детского возраста и в процессе лечения требует кооперации врачей различных специальностей. В общем числе поражений аномалии развития органов мочевой системы составляют в среднем 25% от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно. Впервые термин САКУТ-синдром был предложен в 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura [4]. В своем исследовании авторы описали влияние ангиотензина в формировании врожденных аномалии почек и мочевого тракта у мышей и у человека. [1, 4]. Частота данного синдрома составляет 3-6 случаев на 1000 новорожденных. [5] Проведенные исследования J. R. Ingelfinger et al. (2016 г.) указывают, что в этиологии ХБП у детей САКУТ-синдром составляет 48–59% случаев, а у пациентов с терминальной стадией почечной недо-

статочности 34–43% случаев.[6] Важно отметить, что в результате тесной эмбриогенетической связи мочевой и половой систем человека аномалии развития органов мочевой системы в 33% случаев связаны с пороками развития половых органов.

Для полного понимания механизмов развития САКУТ синдрома целесообразно проследить развитие почки в эмбриогенезе.

Внутриутробное развитие человека продолжается в среднем 280 суток, в течение которых принято выделять три периода: начальный (1-я нед.), зародышевый (2–8-я нед.), плодный (с 9-й нед. развития до рождения). К концу зародышевого периода завершается закладка основных эмбриональных зачатков тканей и органов. В процессе эмбриогенеза человека последовательно закладываются три парных выделительных органа: передняя почка или предпочка (pronephros), первичная почка (mesonephros) и постоянная (окончательная) почка (metanephros) (рисунок 1). Предпочка

Таблица 1. Структура САКУТ- синдрома [1–3]

Патология почки	Патология мочевых путей
Агенезия почки	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
Гипоплазия почки	Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
Аплазия почки	Удвоение собирающей системы
Дисплазия почки	Клапаны задней уретры
Кистозная почка	Экстрофия мочевого пузыря
Аномалии взаиморасположения почек (подковообразная, галетообразная, S- и L-образная почка)	Эктопия устья мочеточника
Дистопия почки	Уретероцеле
	Удвоение мочеточников
	Мегауретер
	Стеноз прилоханочного отдела мочеточника

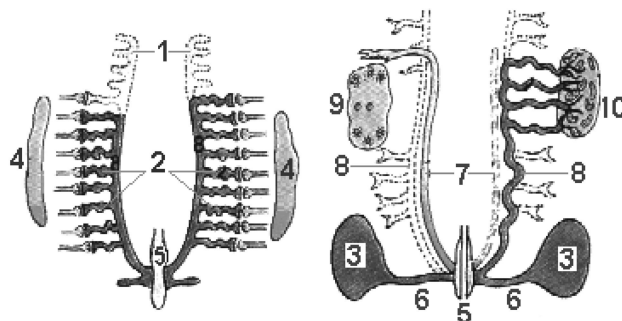


Рисунок 1. Отношения пронефроса, мезонефроса и метанефроса: 1 – канальцы пронефроса, 2 – канальцы мезонефроса, 3 – метанефрогенная ткань, 4 – индифферентные гонады, 5 – клоака, 6 – дивертикул, 7 – парамезонефральные (Мюллеровы) протоки, 8 – мезонефральные (Вольфовы) протоки, 9 – яичник, 10 – семенник.

образуется из передних 8–10 сегментных ножек (нефротомов) мезодермы и состоит из эпителиальных трубочек, один конец которых слепо замкнут, а другой конец обращен в сторону сомитов, где каналцы, объединяясь, формируют мезонефральный (Вольфов) проток. У зародыша человека предпочка не функционирует в качестве мочеобразующего органа и вскоре после закладки подвергается обратному развитию. Мезонефральный проток сохраняется и растет в каудальном направлении.

Первичная почка формируется из большего числа нефротомов (до 25), расположенных в области туловища зародыша (рисунок 2). С течением времени сегментные ножки отделяются от сомитов и спланхнотомов и превращаются в слепые каналцы первичной почки. Канальцы растут по направлению к мезонефральному протоку и одним концом сливаются с ним. Навстречу к другому концу каналца первичной почки растут сосуды от аорты, которые распадаются на капиллярные клубочки. Каналец своим слепым концом обрастает капиллярный клубочек, образуя капсулу клубочка. Капиллярные клубочки и капсулы вместе формируют почечные тельца. Возникший при развитии предпочки мезонефральный проток открывается в заднюю кишку. Закладка окончательной почки происходит на 2-м мес. внутриутробного развития, но окончательное ее развитие завершается лишь после рождения ребенка. Эта почка образуется из двух источников – мезонефрального протока и нефрогенной ткани. Последняя представляет собой не разделенные на сегментные ножки участки мезодермы в каудальной части зародыша.



Рисунок 2. Первичная почка у эмбриона человека 6 недель развития

Мезонефральный проток растет по направлению к нефрогенному зачатку, и из него в дальнейшем формируются мочеточник, почечная лоханка с почечными чашками, а от последних – возникают выросты, превращающиеся в собирательные протоки и трубочки. Эти трубочки играют роль индуктора при развитии каналцев в нефрогенном зачатке. Из последнего образуются скопления клеток, которые превращаются в замкнутые пузырьки. Разрастаясь в длину, пузырьки превращаются в слепые почечные каналцы, которые в процессе роста S-образно изгибаются. При взаимодействии стенки каналца, прилежащей к слепому выросту собирательной трубочки, происходит объединение их просветов. Противоположный слепой конец по-

чечного каналца приобретает вид двуслойной чаши, в углубление которой врастает клубочек артериальных капилляров. Здесь формируется сосудистый клубочек почки, который вместе с капсулой образует почечное тельце (рисунок 3). Образовавшись, окончательная почка начинает быстро расти и с 3-го мес. оказывается лежащей выше первичной почки, которая во второй половине беременности атрофируется. Затем продолжается период нефрогенеза и после 36-й недели гестации почка имеет полный набор нефронов (рисунок 4).

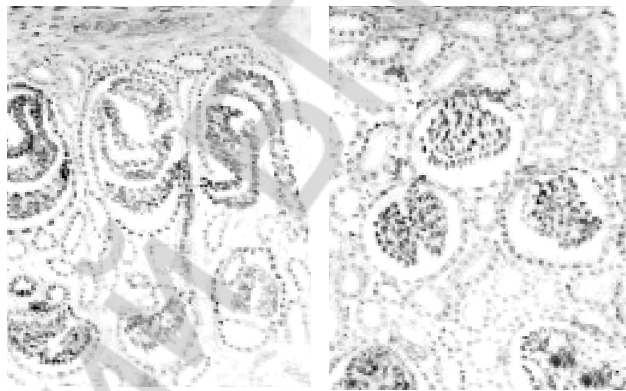


Рисунок 3. Формирование почечных телец плода в 4 месяца

Рисунок 4. Формирование почечных телец плода в 8 месяца

Воздействие неблагоприятных факторов на организм беременной женщины в зародышевый период (с 4 по 8 нед.) может привести к агенезии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточника, образованию дополнительного мочеточника со слепым концом или слабо развитой почкой.

Воздействие различных неблагоприятных факторов на 9–12 нед. развития может привести к формированию ретрокавального, ретроилиакального мочеточника, гетеролокальной дистопии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточников, формированию сужений или клапанов различных отделов мочеточников, недостаточности складок слизистой устья мочеточников, врожденному недоразвитию или отсутствию мышечного слоя, высокому отхождению мочеточника от почечной лоханки.

В плодный период (с 13-й недели) возможно формирование извилистости мочеточника, его изгибов, укорочения, удлинения, дисбаланса сократительной функции, врожденной недостаточности иннервационного аппарата и дисплазии мочеточника [7, 8].

Для диагностики САКУТ-синдрома большое значение имеют как лабораторные, так и инструментальные методы исследования. Из инструментальных методов исследования основными являются УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторная урография, микционная цистография, статическая реносцинтиграфия, магнитно-резонансная и компьютерная томографии. Лабораторный скрининг выявляет азотемию, гипопропротеинемию, ги-

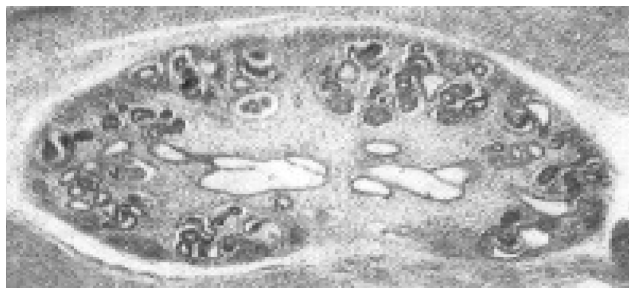


Рисунок 5. Окончателная почка эмбриона человека

поальбуминемии, диз элетролитемии в биохимическом анализе крови; анемию в общем анализе крови; протенурию в общем анализе мочи [5, 8–11].

На протяжении последнего десятилетия были попытки выявить специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдрома. На данный момент наиболее вероятной причиной развития САКУТ-синдрома является одновременная мутация генов PAX2 и EMX2 располагающихся на 10q-хромосоме [12].

САКУТ-синдром может быть связан с более чем 500 наследственными синдромами ассоциированными с поражением глаз, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, пищеварительной системы и опорно-двигательной системы [13, 14].

Проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов поступивших в Республиканский центр детской нефрологии и урологии на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с 1 января 2014 года по 31 декабря

2016 года. За данный промежуток времени впервые были госпитализированные в профильные отделения 7893 пациента, САКУТ- синдром выявлен у 518 пациентов (6,6%) [таблица 2, 3]. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия почки наиболее частое сочетание пороков (307 случаев, 59%). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и различные аномалии мочевой системы и почки выявлен в 422 случаях (81%), гипоплазия почки и различные аномалии выявлены в 456 случаях (88%), мегауретер диагностирован в 107 случаях (20%), а клапаны задней уретры в сочетании с различными аномалиями в 99 случаях (19%). В возрасте от 1 до 3 лет у мальчиков САКУТ-синдром был выявлен наиболее часто, 117 случаев (22,5%) (таблица 2, 3).

В 2014–2016 гг. на базе «2-й Городской детской клинической больницы» г. Минска было проведено 46 трансплантации почки. Большой удельный вес в оперативном лечении за данный период имели: эндоскопическая коррекция ПМР, недержания мочи (670 операций); пиелопластика и лапароскопическая пиелопластики, уретеропиелоанастомоз (264 операции); уретероцистонеоанастомоз, лапороскопический уретероцистоанастомоз и антирефлюксные операции (145 операций).

В наше отделение поступила девочка в возрасте 1 года 10 месяцев (рисунок 6). В анамнезе у ребенка отмечается судорожный синдром, задержка психомоторного развития, врожденная хроническая почечная недостаточность на фоне гипоплазии обеих почек, вторичная кардиопатия (НКО), функционирующее овальное окно.

Таблица 2. Структура САКУТ синдрома у детей госпитализированных в отделение нефрологии

Возраст	Пол				Сумма	%
	М	%	Ж	%		
Менее 1 года	3	3	2	2	5	4
1–3 года	10	9	18	16	28	25
4–6 лет	7	6	13	11	20	18
7–9 лет	10	8	8	7	18	16
10–13 лет	12	11	8	7	20	18
14–17 лет	11	10	11	10	22	19
Сумма САКУТ синдром	53	47	60	53	113	
Поступившие в отделение нефрологии			3082			
Дети с САКУТ синдромом			113			3,6

Таблица 3. Структура САКУТ синдрома у детей госпитализированных в отделение урологии

Возраст	Пол				Сумма	%
	М	%	Ж	%		
Менее 1 года	40	10	6	1	46	12
1–3 года	107	26	40	10	147	36
4–6 лет	49	12	50	13	99	25
7–9 лет	33	8	29	7	62	15
10–13 лет	15	4	15	4	30	8
14–17 лет	15	4	6	1	21	5
Сумма САКУТ синдром	259	64	146	36	405	
Поступившие в отделение урологии			4811			
Дети с САКУТ синдромом			405			8,4



Рисунок 6. Девочка 1 год 10 месяцев

Объективно при поступлении состояние тяжелое, декомпенсированное, на осмотр ребенок реагирует вяло. Наблюдается белково-энергетическая недостаточность 3 степени, задержка психомоторного развития, рассеянная пирамидная симптоматика. Мышечный тонус снижен, также выявлена экстрадактилия правой стопы (рисунок 7). Со стороны дыхательной системы без особенностей. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается выраженная тахикардия, умеренная артериальная гипертензия, аускультативно систолический шум на верхушке. При пальпации живот мягкий, печень незначительно увеличена. Мочеиспускание не нарушено, объем диуреза соответствует возрастной норме.

В результате лабораторного скрининга выявлены метаболический ацидоз (рН-7,3, ВЕ -12, НСО₃-30), выраженная азотемия (мочевина 38 ммоль\л, креати-



Рисунок 7. Экстрадактилия правой стопы

нин 414 мкмоль\л), гиперкалиемия (до 6,7 ммоль\л), анемия средней степени (гемоглобин 96 г\л, Эр 3,2) и протенурия (белок 0,6 г\л). Скорость клубочковой фильтрации по креатинину в моче 4,43 мл\мин.

Было проведено обширное инструментальное обследование, в результате которого выявлены множественные врожденные пороки развития. При проведении УЗИ почек отмечается множественные кисты обеих почек, гипоплазия обеих почек. В результате ЭхоКГ выявлены клапанный стеноз легочной артерии умеренной степени, функционирующее овальное окно, регургитация 1 степени на трикуспидальном, легочном и митральном клапанах, дополнительная хорда полости левого желудочка, увеличение полости левого желудочка свыше 95 центили для данного физического развития. Во время проведения цистоскопии, восходящей уретерографии выявлены аплазия мочевого пузыря, эктопия устьев мочеточников в уретру, аплазия влагалища.

Таким образом, учитывая анамнез жизни, результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований данного ребенка подтвержден САКУТ-синдром ассоциированный с патологией опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

САКУТ-синдром – актуальная проблема в современной практике врачей педиатров, нефрологов, урологов и генетиков. По нашим данным у 6,6% детей госпитализированных в профильные отделения выявлен САКУТ синдром. САКУТ синдром является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек у детей. Большое значение имеет ранняя диагностика и мониторинг данного синдрома. Грамотный выбор дальнейшей хирургической и консервативной тактики лечения вероятно определяет прогрессирование хронической болезни почек и необходимость со временем в почечно-заместительной терапии и трансплантации почки.

Литература

1. Renkema, Kirsten Y., Winyard Paul J., Skovorodkin Ilya et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) // Oxford Journals Medicine and Health, Nephrology Dialysis Transplantation. – 2011. № 26. – P. 3843–3851.
2. Виор, М. П., Сантос Ф. Нормальное и патологическое развитие почек: в кн.: Детская нефрология под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. – М.: Литера, 2010. – С. 23–27.
3. Renkema, Kirsten Y., Skovorodkin Ilya et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) // Nephrol. Dual Transplant. – 2012. – № 8(12). – P. 3842–3851.
4. Yerkes, E., Nishimura H. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary track in the mouse and the human. Kidney Int. – 1998. – Vol. 67. – P. 75–77.
5. Vosipiv, I. V. Comgenital anomalies of kidney and urinary track: Genetic disorder? // Int J Nephrology. – 2012. – P. 909–913.

□ Случай из практики

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ 2/2019

6. Ingelfinger, D., Kalantar-Zade K., Shefer F. Vsemirnyj den pochki 2016. Sosredotochimvnimanie na periode detstva predotvratim posledstviya zabolevanij pochek // Nefrologiya. – 2016. Vol. 20. P. 10–17.

7. Васильев, А. О., Говоров А. В., Пушкарь Д. Ю. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром) // Вестник урологии. – 2015. – С. 47–60.

8. Игнатова, М. С. САКУТ-синдром у детей // Педиатрия. – 2012. Т. 91, № 6. С. 141–144.

9. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учебник для вузов: в 2 т. – 7-е изд. – СПб.: Питер, 2013. – Т. 2. – С. 264–290.

10. Игнатова, М. С. Детская нефрология: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 542–587.

11. Папаян, А. В., Осипов И. Б., Валькович Э. И., Левандовский А. Б. Врожденные пороки развития органов мочевой системы. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста; под ред. А. В. Папаяна, Н. Д. Савенковой. – СПб.: «Санкт-Петербург. Левша», 2008. – С. 108–212.

12. Boualia, S. K., Gartan Y., Murawski I. et al. Vesicoureter Reflux and Other Urinaru Track Malformation in Mice Compaund Heterozygous for PAX2 and EMX2. PLoS One. – 2011. – № 6(6). – P. e 21529.

13. Rodrigues, M. M. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (САКУТ) // Fetal Pediatr Pathol. – 2014. – № 33(5-6). – P. 293–320.

14. Weber, S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract // Curr Opin Pediatr. – 2012. – № 24(2). – P. 212–218.

Поступила 17.01.2019 г.