УДК 616-007.17-018-06+616-053.2/.5+616.61/.62-002.3

CAKUT-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Андрей Васильевич Налетов, Любовь Феликсовна Чалая, Ирина Борисовна Ершова, Оксана Николаевна Москалюк

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Контактная информация:
Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2. E-mail: nalyotov-a@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4733-3262

Поступила: 24.10.2021 **Одобрена: 03.11.2021** **Принята к печати: 17.11.2021**

Резюме: Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей являются причиной формирования хронической почечной недостаточности в 65% случаев. Гипопластическая дисплазия почек составляет 2,7% всех пороков мочевой системы. Все пациенты с пороками развития органов мочевой системы имеют внешние и/или висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани различных органов и систем. Распространенность патологии мочевыводящей системы на фоне дисплазии соединительной ткани достигает 68–80%. В статье представлен клинический случай пациента, находившегося на стационарном лечении в нашей клинике, с гипопластической дисплазией правой почки, осложнившейся хроническим пиелонефритом и вторичной артериальной гипертензией. Дисплазия соединительной ткани с полиорганными изменениями явилась фоном, способствующим развитию осложнений у данного пациента.

Ключевые слова*: дети; гипопластическая дисплазия почек; дисплазия соединительной ткани.*

CAKUT SYNDROME IN CHILDREN WITH MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA (CLINICAL CASE)

© Andrew V. Nalyotov, Lubov F. Chalaya, Irina B. Ershova, Oksana N. Moskaljuk

Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 83003, Donetsk, Ilyich Ave., 16

Contact information:
Andrew V. Nalyotov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-4733-3262

Received: 24.10.2021 **Revised: 03.11.2021** **Accepted: 17.11.2021**

Summary: Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract in children are the cause of chronic renal failure in 65% of cases. Hypoplastic renal dysplasia accounts for 2.7% of all malformations of the urinary system. All patients with malformations of the urinary system have external and/or visceral symptoms of connective tissue dysplasia of various organs and systems. The prevalence of pathology of the urinary system against the background of connective tissue dysplasia reaches 68–80%. The article presents a clinical case of a patient who was hospitalized in our clinic with hypoplastic dysplasia of the right kidney, complicated by chronic pyelonephritis and secondary arterial hypertension. Dysplasia of connective tissue with multiple organ changes was a background contributing to the development of complications in this patient.

Key words*: children; hypoplastic renal dysplasia; connective tissue dysplasia.*

CAKUT-синдром (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) составляет 9,3–24% всех пренатально диагностированных пороков развития [1]. У детей он является причиной формирования хронической почечной недостаточности в 65% случаев [2]. В CAKUT-синдром входит широкий спектр почечной патологии на всех уровнях: агенезия/гипоплазия почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, кистозная и некистозная дисплазия почек, подковообразная почка, полное и неполное удвоение собирательной системы почек, обструктивные уропатии, врожденный гидронефроз, мегауретер, клапаны уретры [3]. Гипопластическая дисплазия почек составляет до 2,7% всех пороков развития мочевой системы.

Дисплазия почек — морфофункциональное недоразвитие тканей почек, в первую очередь нефронов, как их структурной единицы. Патология

относится к группе врожденных заболеваний почек. Шифр в МКБ 10 — Q 61,4 (врожденные аномалии мочевой системы). Дисплазия почек формируется в процессе эмбриогенеза. Причинами дисплазии почек чаще всего являются генетические факторы, значительно меньше доля тератогенных факторов [4]. Выявлена связь мутаций генов коллагена с наследственными болезнями почек: мутации обоих аллельных генов в аутосомах или мутации гена, кодирующего IV тип коллагена и расположенного в Х-хромосоме, приводит к прогрессирующему поражению почек [5].

В морфологическом понимании дисплазия почек — порок дифференцировки нефрогенной бластемы с задержкой развития и персистированием эмбриональных структур гломерул и примитивных канальцев. Абсолютными признаками считаются наличие мезенхимы и гиалинового хряща. Гипоплазия почек — нарушение органогенеза, недоразвитие органа, проявляющееся в дефиците относительной его массы или размеров, превышающих отклонение в две сигмы от средних показателей для данного возраста. Простая гипоплазия почек не сопровождается нарушениями структуры органа. Диспластическая гипоплазия (гипопластическая дисплазия) сопровождается нарушениями структуры почек, сочетанием нерезко выраженной гипоплазии и дисплазии, проявляется нефропатией [6].

Многими авторами отмечена взаимосвязь почечной патологии с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [7–12]. Две трети детей с воспалительными заболеваниями почек и все пациенты с пороками развития органов мочевой системы имеют фенотипические внешние и/или висцеральные признаки ДСТ различных органов и систем. Распространенность патологии мочевыводящей системы на фоне ДСТ достигает 68–80%.

Течение нефроурологической патологии на фоне ДСТ имеет свои особенности. При анализе родословной выявляют семейную сегрегацию главных признаков ДСТ, хронические заболевания и врожденные пороки развития органов мочевой системы, повышенную частоту заболеваний желудочно-кишечного тракта и иммунопатологии. Дети обычно рождаются от осложненной беременности.

Для анамнеза заболевания характерны ранняя (до 3 лет) манифестация патологии мочевыводящей системы, формирование осложнений в виде артериальной гипертензии, нефросклероза, снижения функции почек, частые рецидивы вторичного хронического пиелонефрита, стероидрезистентный гломерулонефрит [13].

К висцеральным диспластикозависимым проявлениям со стороны верхних мочевых путей относятся нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, атония чашечно-лоханочной системы (уменьшение объема почки с увеличением объема синуса и почечной лоханки) [13–15]. Наиболее частыми висцеральными проявлениями фоновой ДСТ со стороны других органов и систем являются: пролапс митрального клапана, деформация желчного пузыря, долихосигма, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, миопия. К наиболее частым диспластикозависимым внешним проявлениям относятся сколиоз, деформации грудной клетки, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи [13].

Врожденные пороки развития мочевой системы, особенно сопровождающиеся обструкцией и нарушением уродинамики, закономерно ведут к развитию вторичных осложнений в виде артериальной гипертензии, пиелонефрита, нефросклероза.

ДСТ способствует прогрессированию осложнений, так как наличие характерных для этой патологии гипокинетического типа кровообращения, вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу, увеличение жесткости сосудистой стенки приводят к нарушению почечной гемодинамики. Длительная гиперперфузия и гиперфильтрация являются основными неиммунными механизмами прогрессирования хронической болезни почек [15].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Мальчик, 16 лет, поступил в кардиоревматологическое отделение Государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» для планового обследования.

У ребенка в возрасте 1,5 лет диагностирован правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипопластическая дисплазия правой почки, вторично-хронический пиелонефрит, вторичная артериальная гипертензия.

В 2008 г. в возрасте 3 лет проведена нефруретерэктомия справа. В дальнейшем наблюдался в Государственном бюджетном учреждении «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», где проводилось обследование и коррекция терапии.

В 2014 г. произведена микционная цистоуретрография, выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс в культю правого мочеточника.

В 2015 г. консультирован в ФГДУ РДКБ г. Москва: «С учетом ремиссии пиелонефрита показаний для проведения хирургического лечения нет».

В 2016 г. в связи с запорами проведена ирригография, выявлена долихосигма.

В 2019 г. обследован в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики МЗ ДНР: по данным тонкослойной хроматографии аминокислот крови и мочи выявлено повышение лецина/изолейцина, снижение оксипролина. Диагноз: недифференцированный синдром дисплазии соединительной тка-

ни с полиорганными изменениями с наличием дисплазии почки справа, артериальной гипертензией.

Анамнез жизни. Ребенок родился от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания в сроке до 6 месяцев (первая беременность — замершая в 2004 году). Роды I срочные, патологические, в сроке 38 недель. Масса при рождении — 3100 г. В периоде новорожденности диагностирована внутриутробная вирусно-бактериальная инфекция. Наблюдается у соответствующих специалистов по поводу бронхиальной астмы, поллиноза, врожденной дезагрегационной тромбоцитопатии, почечной глюкозурии, хронического гастродуоденита. Наследственность по нефро-урологической патологии не отягощена.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура тела — 36,5˚, ЧСС — 80 в минуту, ЧД — 20 в минуту, АД — 130/80 мм рт.ст, масса тела — 89 кг, рост — 185 см, ИМТ — 26 кг/м^2. Ребенок нормостенического телосложения, избыточного питания. Кожные покровы бледные, *acnae vulgaris*, на плечах явления фолликулярного кератоза, стрии на боковой поверхности живота белого цвета, имеется послеоперационный рубец после нефруретерэктомии. Слизистые розовые, чистые. Язык влажный, обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы по типу микрополиадении. Костно-мышечная система: гипермобильность суставов, сколиоз, плосковальгусные стопы. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке и в V точке без зоны проведения. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание нарушено — недержание дневное и ночное.

Клинический анализ крови: эритроциты — 5,5 Т/л, Hb — 165 г/л, лейкоциты — 5,4 г/л, э. — 2%, п. — 1%, с. — 53%, л. — 37%, м. — 7%, тромбоциты — 229 г/л, Ht — 47,9%. СОЭ — 2 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет — светло-желтый, кислотность — слабокислая, относительная плотность мочи — 1030, белок — нет, сахар — обнаружен, эпителий плоский — 1–2, лейкоциты — 1–3 в п/зр., эритроциты — нет, цилиндры — нет, слизь — нет, бактерий — нет, соли — нет.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 750, эритроциты 500, цилиндров нет.

Анализ мочи по Зимницкому: относительная плотность мочи 1013—1022, дневной диурез 875 мл, ночной диурез 640 мл.

Посев мочи на флору роста не дал.

Микроальбумин в моче: 2,85 мг/л.

Анализ суточной мочи: количество 1350 мл, белок — нет, глюкоза — 17,4 мм/сут.

Биохимический анализ мочи: глюкоза — 14,3 мм/л.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,3 ммоль/л, общий белок — 74 г/л, мочевина — 4,3 ммоль/л, креатинин — 83 мкмоль/л, билирубин общий — 12,1 мкмоль/л, прямой — 2,4 мкмоль/л, АСТ — 32 Ед/л, АЛТ — 29 Ед/л, скорость клубочковой фильтрации — 123 мл/мин, сывороточное железо — 22,9 мкм/л, холестерин — 4,0 ммоль/л.

Тест толерантности к глюкозе: I (8:25) — 5.4 мл/л, II (9:30) — 4,5 мл/л, III (10:40) — 5,1 мл/л.

Тиреоидная панель: ТТГ — 2,022 мкМЕ/мл, $T_{4\ св}$ — 11,85 пмоль/л

УЗИ почек и мочевого пузыря. Викарная гипертрофия левой почки. Нормальная эхокартина мочевого пузыря. Состояние после правосторонней нефруретерэктомии (2008 год).

ЭКГ. Ритм синусовый, регулярный. ЧСС —53–66 в минуту, *PQ* 0,14˝, *QRS* 0,09˝, *QT* 0,38˝, угол α +76˚, вертикальное положение ЭОС. Синусовая (дыхательная) аритмия.

ЭхоКГ. Размеры камер сердца в норме. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Аберрантная хорда в верхушечном отделе левого желудочка (поперечная). Клапанный аппарат не изменен.

УЗИ органов брюшной полости. Нормальная эхогенность печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки.

УЗИ щитовидной железы. Эхопризнаки диффузных изменений щитовидной железы.

Холтеровское мониторирование АД. Изолированная систолическая гипертензия с сохраненным суточным ритмом САД. Временной гипертонический индекс в целом: САД/ДАД — 70/40%, утро — 57/29%, день — 89/59%, ночь — 53/21%. В дневные часы среднее значение АД — 144/84 мм рт.ст., в ночные — 118/58 мм рт.ст. Повышена скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Консультация невролога — патологии не выявлено.

Консультация ЛОР-врача — патологии не выявлено.

Консультация окулиста — VOD=1,0; VOS=0,7. DS: миопия OS.

Консультация эндокринолога — избыточная масса тела. Йодная недостаточность.

Клинический диагноз

Вторичная артериальная гипертензия вследствие аномалии мочевой системы (гипопластическая дисплазия правой почки, состояние после нефруретерэктомии справа 21.11.2008 г., викарная гипертрофия левой почки). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в культю правого мочеточника. Вторичный хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, с сохраненной функцией почки. Нейрогенный мочевой пузырь по гиперрефлекторному типу.

Дисплазия соединительной ткани: аберрантная хорда в полости левого желудочка, гипермобильность суставов, S-образный сколиоз I степени грудопоясничного отдела позвоночника, хондрома в сегментах Th_{XII}–L_I, нестабильность шейного отдела позвоночника в сегментах C_{II}–C_{III}, искривление носовой перегородки, плоско-вальгусные стопы, гипоплазия правого яичка, гипоплазия правой позвоночной артерии, миопия OS.

Йодная недостаточность. Избыточная масса тела. Фолликулярный кератоз. Хронический гастродуоденит с повышенной секреторной функцией, период ремиссии. Долихосигма, субкомпенсированная форма. Энкопрез. Почечная глюкозурия. Врожденная дезагрегационная тромбоцитопатия. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкая персистирующая, период контроля. Поллиноз, период ремиссии.

В отделении ребенок получал лечение: Лозап, Симбикорт, Сингуляр, Магне B_6, L-карнитин. На фоне лечения показатели АД в отделении 120/70–125/80 мм рт.ст.

Выводы. Особенностью данного случая является наличие у ребенка врожденной аномалии правой почки (гипопластической дисплазии), осложнившейся хроническим пиелонефритом и вторичной артериальной гипертензией. ДСТ с полиорганными изменениями явилась основной причиной развития осложнений у данного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vivante A., Kohl S., Hwang D.Y. Sing-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. Pediatr. Nephrol. 2014; 29(4): 695–704.
2. Молчанова Е.А., Валов А.Л., Кабак М.М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ. 2003; 5: 1.
3. Toka HRI., Toka O., Hariri A. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. Semin. Nephrol. 2010; 30: 4: 384–6.
4. Daw-Yang H., Dworschak G.C., Kohl S. et al. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int. 2014; 85: 6: 1429–33.
5. Игнатова М.С. Детская нефрология. Медицинское информационное агентство. М.; 2011: 692.
6. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.; СпецЛит. 2015: 230.
7. Верещагина Г.Н., Махмудян Д.А. Почки при системной дисплазии соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008; 2: 87–9.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2009: 529–30.
9. Калмыкова А.С., Федько Н.А., Бондаренко В.А. и др. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние у детей с заболеваниями органов мочевой системы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 2 (12): 160–3.
10. Крыганова Т.А., Длин В.В. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 81–6.
11. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А. Оценка фенотипических признаков и тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксоми рефлюкс-нефропатией. XVII Рос. Нац. Конгресс «Человек и лекарство». М.; 2010: 431.
12. Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Цуканов А.Ю. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход. Лечащий врач. 2016; 1: 54–7.
13. Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 2(11): 250–1.
14. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016; 7(2): 13.
15. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 1(11): 17–8.

REFERENCES

1. Vivante A., Kohl S., Hwang D.Y. Sing-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. Pediatr. Nephrol. 2014; 29(4): 695–704.
2. Molchanova Ye.A., Valov A.L., Kabak M.M. Pervyye rezul'taty formirovaniya Rossiyskogo registra khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti u detey. [The first results of the formation of the Russian register of chronic renal failure in children]. Nefrologiya i dializ. 2003; 5: 1. (in Russian)
3. Toka HRI., Toka O., Hariri A. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. Semin. Nephrol. 2010; 30: 4: 384–6.
4. Daw-Yang H., Dworschak G.C., Kohl S. et al. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes

clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int. 2014; 85: 6: 1429–33.
5. Ignatova M.S. Detskaya nefrologiya. [Pediatric nephrology]. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo. Moskva; 2011: 692. (in Russian)
6. Arsent'yev V.G., Baranov V.S., Shabalov N.P. Nasledstvennyye zabolevaniya soyedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey. [Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children]. Sankt-Peterburg.; SpetsLit Publ. 2015: 230. (in Russian)
7. Vereshchagina G.N., Makhmudyan D.A. Pochki pri sistemnoy displazii soyedinitel'noy tkani. [Kidneys with systemic connective tissue dysplasia]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2008; 2: 87–9.
8. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displaziya soyedinitel'noy tkani. [Connective tissue dysplasia]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2009: 529–30. (in Russian)
9. Kalmykova A.S., Fed'ko N.A., Bondarenko V.A. i dr. Displaziya soyedinitel'noy tkani kak fonovoye sostoyaniye u detey s zabolevaniyami organov mochevoy sistemy. [Dysplasia of connective tissue as a background condition in children with diseases of the urinary system]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2017; 2 (12): 160–3. (in Russian)
10. Kryganova T.A., Dlin V.V. Chastota anomaliy organov mochevoy sistemy i funktsional'noye sostoyaniye pochek v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [The frequency of anomalies of the urinary system and the functional state of the kidneys, depending on the severity of connective tissue dysplasia in children]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 3: 81–6. (in Russian)
11. Mambetova A.M., Zhetishev R.A. Otsenka fenotipicheskikh priznakov i tyazhesti displazii soyedinitel'noy tkani u detey s puzyrno-mochetochnikovym reflyuksomi reflyuks-nefropatiyey. [Assessment of phenotypic signs and severity of connective tissue dysplasia in children with vesicoureteral refluxomy and reflux nephropathy]. XVII Ros. Nats. Kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva; 2010: 431. (in Russian)
12. Nechayeva G.I., Loginova Ye.N., Tsukanov A.Yu. Patologiya pochek pri displazii soyedinitel'noy tkani: mezhdistsiplinarnyy podkhod. [Kidney pathology in connective tissue dysplasia: an interdisciplinary approach]. Lechashchiy vrach. 2016; 1: 54–7. (in Russian)
13. Poliorgannyye narusheniya pri displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children]. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proyekt rossiyskikh rekomendatsiy. Chast' 2. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 2(11): 250–1. (in Russian)
14. Abbakumova L.N., Arsent'yev V.G., Gnusayev S.F. i dr. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitel'noy tkani u detey. [Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children]. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskiye rekomendatsii. Pediatr. 2016; 7(2): 13. (in Russian)
15. Natsional'nyye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 1(11): 17–8. (in Russian)