ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 616.61007-08

КУШНІРЕНКО С.В.
Кафедра нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

CAKUT-СИНДРОМ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК: КОНЦЕПЦІЯ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ

Резюме. *У статті наведені результати аналізу етіологічної структури хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей м. Києва з 2006 по 2015 рік. У структурі ХХН домінує CAKUT-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — 71,3 ± 2,0 %. Продемонстроване лідерство CAKUT-синдрому в структурі ХХН у дитячому віці визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей із CAKUT-синдромом за участю уролога і нефролога повинен стати основою профілактики прогресування ХХН.*

Ключові слова: *CAKUT-синдром, хронічна хвороба нирок, діти.*

Вступ

Однією з найважливіших проблем нефрології є рання діагностика спадкових нефропатій і структурного дизембріогенезу нирок. Ця проблема актуальна у різні вікові періоди, оскільки першим проявом своєчасно не виявлених у дитячому віці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи у дорослих нерідко може бути зниження ниркових функцій.

Вроджені аномалії нирок і сечових шляхів (CAKUT — congenital anomalies of kidney and urinary tract) являють собою широкий спектр дефектів морфогенезу нирок і/або сечових шляхів, зустрічаються у близько 40–50 % дітей із хронічною хворобою нирок (ХХН) у всьому світі (Vivante та ін., 2014) [7]. Дані наведені в табл. 1 [5]. Клінічні особливості CAKUT включають ниркову агенезію, ниркову гіподисплазію, мультикістозну диспластичну нирку, гідронефроз, мисково-сечовідні обструкції, мегауретер, подвоєння сечоводів, міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) та клапани задньої уретри.

Термін CAKUT виник порівняно нещодавно — фактично, коли на ранніх термінах вагітності при застосуванні ультразвукового дослідження (УЗД) почали звертати увагу на розвиток органів сечової системи.

Відомо, що нирки і сечоводи розвиваються з мезодерми, а сечовий міхур та уретра мають ентодермальне походження і виникають з урогенітального синуса. До формування кінцевої нирки є дві проміжні — пронефрос і мезонефрос. Пронефрос не функціонує, але його протока стає протокою мезонефроса, що слідом за цим розвивається в сечовідний зародок. До 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку сечовідний зародок і метанефрогенна бластема уявляють собою два компоненти, що підтримують утворення кінцевої нирки — метанефроса. Одночасно з розвитком нирки відбувається і формування сечових шляхів. Паралельно з утворенням сечовідного зародка від клоаки відокремлюється урогенітальний синус і зливається з протокою мезанефроса. З 6-го по 34-й тиждень гестаційного періоду продовжується процес нефрогенезу. Після 36-го тижня гестації нирка має повний набір нефронів [1, 2].

У світовій літературі тепер найбільш часто при CAKUT наводяться дані про його частоту в різних популяціях і результати пошуку генів, мутація яких може викликати цей синдром (табл. 2). В Європі створено консенсус з приводу можливості включення в роботу багатьох центрів різних європейських країн для ранньої діагностики і лікування цього тяжкого захворювання. У розробці знаходяться методики прогнозування CAKUT у дітей.

CAKUT — один із найбільш небезпечних станів у новонароджених, що нерідко закінчується exitus letalis. Якщо в антенатальному періоді при УЗД визначають CAKUT-синдром, батькам пропонують вирішити питання про передчасне переривання вагітності. CAKUT-синдром також визначають у підлітків і навіть у дорослих людей. На сьогодні відсутні єдині дані про частоту CAKUT як в антенатальному періоді розвитку дитини, так і в різні вікові періоди після народження. У

© Кушніренко С.В., 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

США, за даними I.V. Vosypin (2012), САКUT-синдром зустрічається у 3–6 на 1000 живих новонароджених і призводить до раннього розвитку артеріальної гіпертензії та інших варіантів ураження серцево-судинної системи. На думку I.V. Vosypin, експериментальні дані свідчать про декілька причин виникнення цього синдрому. До них відносяться генетичні мутації, епігеномні впливи, а також зовнішні екологічні шкідливі впливи.

За даними 12 країн Європи, при УЗД 700 тис. дітей в антенатальному періоді САКUT діагностовано в 0,008 % випадків. Частота САКUT вища в тих родинах, в яких у родичів є випадки аномалій розвитку органів сечової системи. У 3,6–14,3 % випадків поєднується з хворобою Гіршпрунга [6]. На думку S. Weber, у 10 % випадків САКUT-синдром має генетичне походження. Цю думку поділяє більшість нефрологів і генетиків. Можливість генетичного походження почали шукати наприкінці XX і на початку XXI ст. [3, 4, 7, 8]. Досліджена певна кількість генів — кандидатів розвитку САКUT (табл. 3).

Матеріали та методи дослідження

Спостереження за структурою, динамікою поширеності хронічних хвороб і захворюваності на них у дитячому віці, аналіз тенденцій росту або зниження дозволяє зробити висновки про можливі причини цих явищ, оцінювати актуальність і своєчасність профілактичних заходів, створювати основу для планування розвитку педіатричної служби. Скринінг і спостереження за дітьми з ХХН I–V ст. стали невід'ємними частинами стратегії і профілактики ХХН у Київському міському дитячому нефрологічному центрі.

Метою цієї роботи стало отримання повноцінного уявлення про етіологічну структуру ХХН I–V ст. у дітей м. Києва за період з 2006 по 2015 рік. Аналіз структури ХХН у дітей м. Києва за період з 2006 по 2015 р. проводився на підставі даних, отриманих у процесі моніторингу диспансеризації дітей із ХХН I–V ст.

Результати та їх обговорення

Формуванню ХХН у дітей передували такі нозології: САКUT-синдром, хронічний гломе-

Таблиця 1. Вибіркові дослідження причин ХХН у дітей

Дослідження	NAPRTCS	Італійський реєстр	Бельгійський реєстр	ANZDATA	ESPN/ERA-EDTA реєстр	Великобританія, ниркový реєстр	Японський реєстр
Популяція	ХХН (ШКФ < 75 мл/хв)	ХХН (ШКФ < 75 мл/хв)	ХХН (ШКФ < 60 мл/хв)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)
Віковий діапазон, років	0–20	0–19	0–19	0–19	0–15	0–15	0–19
Число випадків	7037	1197	143	369	499	428	582
Етіологія							
САКUT, n (%)	3361 (48)	689 (58)	84 (59)	127 (34)	182 (36)	184 (43)	208 (36)
Гломерулонефрит, n (%)	993 (14)	55 (5)	10 (7)	108 (29)	76 (15)	78 (18)	130 (22)
ГУС, n (%)	141 (2)	43 (4)	9 (6)	9 (2)	29 (6)		13 (2)
Спадкові нефропатії, n (%)	717 (10)	186 (15)	27 (19)		112 (22)		69 (12)
Вроджений нефротичний синдром	75	13	5	7		15	34
Метаболічні захворювання			5		17	18	
Цистиноз	104	22	2	4			2
Кістозна хвороба нирок, n (%)	368 (5)	101 (8)	13 (9)	25 (7)	59 (12)	49 (11)	35 (6)
Ішемічна ниркова недостатність, n (%)	158 (2)	49 (4)	3 (2)	8 (2)	11 (2)		11 (2)
Різне, n (%)	1485 (21)	122 (10)	10 (7)	65 (18)	52 (10)	19 (4)	83 (14)
Невідома, n (%)	182 (3)	40 (3)		16 (4)	37 (7)	65 (15)	34 (6)

Примітки: ХНН — хронічна ниркова недостатність; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ЗНТ — замісна ниркова терапія; ГУС — гемолітико-уремічний синдром.

рулонефрит (ХГН), полікістозна хвороба нирок (ПХН), спадкові нефропатії (синдром Альпорта, нефронофтиз Фанконі, синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля, синдром Деніса — Драша), хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (ХТІН), системний червоний вовчак (СЧВ), ГУС.

У структурі ХХН з 2006 по 2015 рік домінує САКUT-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — 71,3 ± 2,0 %. На початку 2015 року в структурі ХХН САКUT-синдром становив 68,4 %. Дані наведені в табл. 4. Частка інших етіологічних чинників (ХГН, ПХН, спадкові нефропатії, ХТІН, СЧВ, ГУС) у структурі ХХН у дітей за 10 років коливалася від 19,2 % (2008) до 37,7 % (2013), у середньому 28,7 ± 2,0 %, у 2015 році становила 31,6 %.

САКUT-синдром у структурі ХХН у дітей м. Києва представлений: гідронефрозом єдиної нирки (від 14,3 до 34,8 %, у середньому за 10 років — 26,1 ± 2,2 %), двобічним мегауретером (від 3,0 до 13,0 %, у середньому за 10 років — 7,6 ± 1,1 %), двобічним уретерогідронефрозом (від 8,7 до 24,0 %, у середньому за 10 років — 17,6 ± 1,6 %), агенезією нирки (від 8,7 до 17,1 %, у середньому за 10 років — 13,7 ± 0,9 %), двобічним МСР (від 7,7 до 20,5 %, у середньому за 10 років — 11,9 ± 1,4 %), дисплазією нирок (від 14,9 до 24,2 %, у середньому за 10 років — 20,4 ± 1,0 %), аплазією нирки (від 2,2 до 5,8 %).

Таблиця 2. Поширеність САКUT

Тип мальформації	Поширеність
Однобічна агенезія нирки	
Плодів	0,008 %
Новонароджених	
Двобічна агенезія нирки	
Плодів	0,013 %
Новонароджених	1 : 30 000
Вроджений гідронефроз	1 : 1000 живих новонароджених
Ниркова гіподисплазія	
Плодів	0,027 %
Новонароджених	1 : 400 живих новонароджених
Підковоподібна нирка	1 : 1000 новонароджених
Клапани задньої уретри	
Плодів	0,003 %
МСР	
Діти раннього віку з гідронефрозом на пренатальній ультрасонографії	3–19 %
Здорові діти	1–2 %
Діти з інфекціями сечових шляхів	25–40 %
Однобічне подвоєння сечовода	1–8 %

Також із часом змінювалася структура стадій ХХН у дітей м. Києва. Так, найбільша кількість дітей із ХХН I ст. зареєстрована у 2006 році — 38,6 %; із ХХН II ст. — у 2008 році (51,1 %); із ХХН III ст. — на початку 2015 року (24,6 %); із ХХН IV ст. — на початку 2015 року (12,3 %); із ХХН V ст. — у 2014 році (18,6 % дітей отримували лікування за допомогою програмного гемодіалізу). У 2009 і на початку 2015 року кількість дітей після проведення трансплантації нирки була найбільшою. Дані наведені в табл. 5.

Висновки

Таким чином, за результатами аналізу етіологічної структури ХХН у дітей м. Києва з 2006 по 2015 рік продемонстровано, що в структурі ХХН

Таблиця 3. Моногенні причини САКUT (Vivante A., Kohl S. et al. // Pediatr. Nephrol. — 2014)

Ген	Ренальний фенотип
Домінантний САКUT	
BMP4	Ниркова гіподисплазія
EYA1	Мультикістозна диспластична нирка, аплазія нирки
GATA 3	Ниркова дисплазія
HNF1b	Ниркова гіподисплазія, єдина нирка, підковоподібна нирка
KAL1	Агенезія нирки
PAX2	МСР, ниркова гіпоплазія
RET	Агенезія нирки
ROBO2	МСР
SALL1	Ниркова гіподисплазія, агенезія нирки
SIX1	Ниркова гіподисплазія, МСР
SIX2	Ниркова гіподисплазія
SIX5	Ниркова гіподисплазія, МСР
SOX17	МСР
TNXB	МСР
UPK3A	Ниркова адисплазія
WNT4	Ниркова гіподисплазія
CHD1L	Ниркова гіподисплазія, МСР
DSTYK	Ниркова гіподисплазія
MUCI	Медулярна кистозна хвороба нирок, тип 1
UMOD	Медулярна кистозна хвороба нирок, тип 2
Рецесивний САКUT	
ACE	Ниркова канальцева дисгенезія
AGT	Ниркова канальцева дисгенезія
AGTR1	Ниркова канальцева дисгенезія
REN	Ниркова канальцева дисгенезія

домінує CAKUT-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — 71,3 ± 2,0 %.

Лідерство CAKUT-синдрому в структурі ХХН у дитячому віці визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей із CAKUT-синдромом за участю уролога і нефролога повинен стати основою профілактики прогресування ХХН.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: зав. відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ» д.м.н. Петербургський В.Ф.; професор кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика д.м.н. Марушко Т.В.

Таблиця 4. Причини ХХН/ХНН у дітей м. Києва у 2006–2015 рр.

Причини ХХН	2006 (n = 44)	2007 (n = 58)	2008 (n = 47)	2009 (n = 44)	2010 (n = 36)	2011 (n = 40)	2012 (n = 36)	2013 (n = 53)	2014 (n = 59)	2015 (n = 57)
CAKUT, абс./%										
Гідронефроз єдиної нирки	5/14,3	8/17,4	10/26,3	9/27,3	8/30,8	9/33,3	8/34,8	10/30,3	9/23,7	9/23,1
Двобічний мегауретер	4/11,4	3/6,5	2/5,3	1/3,0	2/7,7	2/7,4	3/13,0	2/6,0	2/5,3	4/10,3
Двобічний уретерогідронефроз	8/22,9	11/24,0	7/18,4	6/18,2	5/19,2	5/18,5	2/8,7	5/15,2	7/18,4	5/12,8
Агенезія нирки	6/17,1	6/13,0	5/13,2	5/15,2	4/15,4	3/11,1	2/8,7	5/15,2	6/15,8	5/12,8
Двобічний МСР	4/11,4	7/15,2	4/10,5	4/12,1	2/7,7	3/11,1	2/8,7	3/9,1	5/13,1	8/20,5
Дисплазія нирок	6/17,1	10/21,7	9/23,7	7/21,2	4/15,4	4/14,9	5/21,7	8/24,2	9/23,7	8/20,5
Аплазія нирки	2/5,8	1/2,2	1/2,6	1/3,0	1/3,8	1/3,7	1/4,4	–	–	–
Усього	**35/ 79,5**	**46/ 79,3**	**38/ 80,8**	**33/75**	**26/ 72,2**	**27/ 67,5**	**23/64**	**33/ 62,3**	**38/ 64,4**	**39/ 68,4**
Полікістозна хвороба нирок	2	3	2	2	1	2	2	3	3	1
Хронічний гломерулонефрит	3	7	5	6	6	4	3	7	7	6
Синдром Альпорта	2	1	1	2	1	1		–	–	–
Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля	1	–	–	1	1	1	1	1	1	1
Нефронофтиз Фанконі	–	–	–			1	1	1	1	1
Синдром Деніса — Драша	–	–	–				1	1	1	1
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит	1	1	–		1	4	5	5	3	2
СЧВ	–	–	1				–	–	–	–
ГУС	–	–	–				–	2	5	6
Усього	**9/20,5**	**12/ 20,7**	**9/19,2**	**11/25**	**10/ 27,8**	**13/ 32,5**	**13/36**	**20/ 37,7**	**21/ 35,6**	**18/ 31,6**

Таблиця 5. Розподіл дітей, хворих на ХХН за стадіями (абс./%)

Роки	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	V ст.	Після трансплантації
2006 (n = 44)	17/38,6	14/31,8	4/9,1	–	8/18,2	1/2,3
2007 (n = 58)	15/25,9	26/44,8	4/6,9	3/5,2	9/15,5	1/1,7
2008 (n = 47)	11/23,4	24/51,1	4/8,5	3/6,4	5/10,6	–
2009 (n = 44)	11/25	16/36,4	8/18,2	–	6/13,6	3/6,8
2010 (n = 36)	9/25	15/41,6	4/11,1	1/2,8	5/13,9	2/5,6
2011 (n = 40)	9/22,5	15/37,5	6/15	2/5	7/17,5	1/2,5
2012 (n = 36)	8/22,2	13/36,1	6/16,7	3/8,3	5/13,9	1/2,8
2013 (n = 53)	11/20,7	19/35,8	10/18,9	2/3,8	9/17,0	2/3,8
2014 (n = 59)	9/15,3	19/32,2	14/23,7	4/6,8	11/18,6	2/3,4
2015 (n = 57)	7/12,3	18/31,6	14/24,6	7/12,3	8/14,0	3/5,2

Список літератури

1. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А. и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром CAKUT) у детей / М.С. Игнатова, С.Л. Морозов, Т.А. Крыганова // Клиническая нефрология. — 2013. — № 2. — С. 58-64.

2. Петросян Э.К., Чугунова О.Л., Османов И.М., Шумилов П.В. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей / Э.К. Петросян, О.Л. Чугунова, И.М. Османов, П.В. Шумилов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 4(1). — С. 26-31.

3. Федорова И.А., Дерюгина Л.А., Краснов Е.И. Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и патологии / И.А. Федорова, Л.А. Дерюгина, Е.И. Краснов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 5. — С. 45-51.

4. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длина, П.В. Новикова. — М.: Оверлей, 2014. — 348 с.

5. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J., Tizard J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J. Kim, J. Tizard // Pediatric Nephrology. — 2012. — Vol. 27(3) — P. 363-373.

6. Hofmann A.D., Duess J.W., Puri P. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review / A.D. Hofmann, J.W. Duess, P. Puri // Pediatr. Surg. Int. — 2014. — Vol. 30(8). — P. 757-761.

7. Vivante A., Kohl S., Hwang D.-Y. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans / A. Vivante, S. Kohl, D.-Y. Hwang [et al.] // Pediatric Nephrology. — 2014. — Vol. 29. — P. 695-704.

8. Yosypiv I.V. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? / I.V. Yosypiv // International Journal of Nephrology. — 2012. http:dx.doi.org/10.1155/2012/909083

Отримано 10.06.2015

Кушниренко С.В.
Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

CAKUT-СИНДРОМ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: КОНЦЕПЦИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Резюме. В статье представлены результаты анализа этиологической структуры хронической болезни почек (ХБП) у детей г. Киева с 2006 по 2015 год. В структуре ХБП доминирует CAKUT-синдром — от 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), в среднем за 10 лет — 71,3 ± 2,0 %. Продемонстрированное лидерство CAKUT-синдрома в структуре ХБП в детском возрасте определяет вектор развития современной детской нефрологии. Междисциплинарный подход к ведению детей с CAKUT-синдромом при участии уролога и нефролога должен стать основой профилактики прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: CAKUT-синдром, хроническая болезнь почек, дети.

Kushnirenko S.V.
Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

CAKUT-SYNDROME AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE CONCEPT OF NEPHROLOGY APPROACH

Summary. This article presents the results of the analysis of the etiological structure of chronic kidney disease (CKD) in Kyiv children from 2006 to 2015. In the structure of CKD, CAKUT-syndrome dominates — from 62.3 % (2013) to 80.8 % (2008), an average of 10 years — 71.3 ± 2.0 %. The leadership of CAKUT-syndrome in the structure of CKD in childhood determines the vector of the development of modern pediatric nephrology. An interdisciplinary approach to the management of children with CAKUT-syndrome, involving urologist and nephrologist, should be the basis for prevention of CKD progression.

Key words: CAKUT-syndrome, chronic kidney disease, children.