

# Сочетанные пороки развития сердца и органов мочевой системы у детей

М.И. Умалатова

Детская республиканская больница, Махачкала, Дагестан

## Mixed malformations of the heart and urinary tract in children

M.I. Umalatova

Children's Republican Hospital, Dagestan, Makhachkala

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей являются одной из основных причин терминальной хронической почечной недостаточности у детей. Такого рода аномалии часто сочетаются с врожденными пороками сердца, однако сведений о реальной распространенности сочетанной патологии в настоящее время недостаточно. Растет объем данных, свидетельствующих о наличии связи между врожденными аномалиями мочевой системы и сердца, что может говорить в пользу наличия общего механизма. Приведена современная оценка распространенности сочетания пороков органов мочевой и сердечно-сосудистой систем, обоснована необходимость проведения дальнейших исследований в указанной области.

*Ключевые слова:* дети, врожденные аномалии почек, врожденные пороки сердца, распространенность.

Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract are one of the main causes of end-stage chronic renal failure in children. These anomalies are frequently concurrent with congenital anomalies of the urinary tract and heart; however, evidence for the actual prevalence of this comorbidity is lacking now. There is growing evidence that there is an association between congenital anomalies of the urinary tract and heart, which may argue for the presence of a common mechanism. This paper gives a current assessment of the prevalence of defects of the urinary tract and cardiovascular system and provides a rationale for the need for further investigations in this area.

*Key words:* children, congenital renal anomalies, congenital heart diseases, prevalence.

**В**рожденные пороки органов мочевой системы и сердца относятся к числу актуальных проблем клинической медицины и активно изучаются терапевтами, хирургами, педиатрами. В настоящее время в связи с развитием современных инструментальных методов и ранним скринингом в пре- и постнатальном периоде сочетанные пороки мочевой системы и сердца выявляются все чаще. Причем у детей с врожденными аномалиями органов мочевой системы чаще, чем в общей популяции, встречаются пороки сердечно-сосудистой системы как в рамках различных синдромов, так и на несиндромальном уровне. Однако до настоящего времени проведено лишь небольшое число исследований распространенности таких сочетанных пороков. Следует также отметить значительное преобладание исследований распространенности аномалий мочевой системы у детей с пороками сердца над изучением распространенности пороков сердечно-сосудистой системы в популяции детей с аномалиями органов мочевой системы [1–4].

### Теории общего патогенеза

Существуют различные гипотезы, позволяющие

объяснить связь между пороками развития органов мочевой и сердечно-сосудистой систем. Известно, что эти органы развиваются из одного зародышевого листка — мезодермы. Pod1 (капсулин/эпикардин/Tcf21) представляет собой основной фактор транскрипции спираль — петля — спираль, демонстрирующий высокую степень экспрессии в мезенхиме развивающихся органов, включая почки, легкие, пищеварительный тракт и сердце [5]. Таким образом, нарушение функционирования данного фактора в процессе эмбриогенеза может приводить к возникновению как врожденных аномалий почек, так и пороков сердца. Кроме того, в ходе нескольких исследований на животных было продемонстрировано, что мутации генов PKD1 или PKD2, кодирующих полицистин 1 и 2, могут быть связаны с возникновением пороков сердца при поликистозе почек [6].

Врожденные и наследственные аномалии органов мочевой системы включают в себя широкий спектр пороков — от выраженных аномалий морфогенеза, зачастую несовместимых с жизнью (например, билатеральная агенезия почек), до менее заметных нарушений почечной функции (например, канальцевая дисфункция), которые часто обнаруживаются на более поздних этапах, но при несвоевременном выявлении могут приводить к необратимым последствиям [7–9]. Нарушения развития почек возника-

© М.И. Умалатова, 2011

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2011; 6:47–50

Адрес для корреспонденции: Умалатова Мадина Исмаиловна — врач функциональной диагностики эндоскопического отделения Детской республиканской больницы

367027 Махачкала, ул. Акушинского, 7-я линия, д. 2А

ют вследствие различных первичных или вторичных причин. Обструкция в любой части мочевыделительной системы может привести к разрушению почечной паренхимы, расширению протоков и дисгенезии. Последствия ранней обструкции мочеточника (синдром недостаточности мышц живота — prune-belly синдром) является примером вторичного вовлечения почек [10–12].

Первичные аномалии почек могут возникать в результате действия плейотропного гена, ошибки сложного процесса внутриутробного развития или являться результатом генерализованного заболевания, поражающего различные структуры и органы [13–17]. Пороки могут быть изолированными или сочетаться с другими аномалиями развития, а также являться частью различных синдромов и хромосомных заболеваний [18–22].

#### **Синдромы, включающие в себя сочетанное поражение органов мочевой и сердечно-сосудистой систем**

В литературе приводятся описания наследственных заболеваний с сочетанием аномалий развития почек и сердечно-сосудистой системы. Так, при синдроме Марфана, помимо классической триады признаков — изменения в органах опорно-двигательного аппарата, поражение глаз и сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, кальциноз митрального кольца, расширение легочного ствола, расширение или расслаивающая аневризма грудной или брюшной аорты), — часто обнаруживаются врожденные дефекты мочевыделительной системы, в частности, удвоение почек [23].

Артериопеченочная дисплазия Алажиля представляет собой наследственное аутосомно-доминантное заболевание, при котором встречаются тубулоинтерстициальная нефропатия и агенезии почки, а также стеноз или гипоплазия легочной артерии, тетрада Фалло [24].

Синдром Ивемарка — редкое наследственное заболевание, характеризующееся асплинией или полисплинией, нарушением формирования сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца синего типа), а также неправильным расположением органов брюшной полости. Существуют данные о сочетании данного синдрома с агенезией почек, сращением и кистами почек [25].

Синдром Кауфмана — МакКьюсика включает в себя гидростроколюроз с полидактилией кистей и стоп. Помимо гидроуретера и гидронефроза, обнаруживаются другие пороки мочеполовой системы (поликистоз почек, урогенитальный синус, уретроили пузырно-влагалищные свищи), а также разнообразные пороки развития сердца [26].

Кардио-фацио-кутаный синдром (CFC) — гетерогенное заболевание с вероятным аутосомно-доминантным наследованием, характеризующееся задержкой роста и психомоторного развития, вро-

жденными пороками сердца и дисплазией эктодермы [27]. Среди аномалий со стороны почек описаны такие нарушения, как медулярный нефрокальциноз, нефролитиаз, кисты почек [28]. Врожденные пороки сердца обнаруживаются примерно у 68% больных. При этом стеноз легочной артерии выявляется у 37%, дефект межпредсердной перегородки — у 35% и гипертрофическая кардиомиопатия — у 11% [29].

Синдром Ди Джорджи впервые был описан в 1986 г. как редкое нарушение развития, затрагивающее третью и четвертую эмбриональные дуги [30, 31]. Врожденные пороки сердца при данном синдроме обнаруживаются у 75–80% больных [32, 33]. Чаще всего встречаются тетрада Фалло, общий артериальный ствол, коарктация дуги аорты и дефекты межжелудочковой перегородки. Описаны аномалии мочевыделительной системы, встречающиеся в 31% случаев, — агенезия почек или мультидисплазия почек [32, 33].

#### **Распространенность сочетанной патологии**

Помимо наследственных синдромов встречаются спорадические случаи сочетанного поражения органов мочевой и сердечно-сосудистой систем. Так, в ходе эпидемиологического исследования, проведенного G. Cocchi и соавт. (1996), были проанализированы данные о распространенности пороков органов мочевой системы и их сочетания с другими пороками развития, а также распространенности определенных хромосомных нарушений по данным медицинского реестра области Emilia-Romagna (Северная Италия) IMER registry в период с 1981 по 1990 г. Пороки мочевой системы были обнаружены у 1 ребенка на каждые 600 рождений. У детей с аномалиями развития мочевой системы распространенность пороков сердечно-сосудистой системы была в 10 раз выше, чем в общей популяции (8:100 по сравнению с 8:1000) [34].

При обследовании 365 детей с заболеваниями мочевой системы В.А. Гавриловой (2000) у 75% детей был выявлен синдром дисплазии соединительной ткани сердца, причем структура выглядела следующим образом: аномально расположенная хорда в полости левого желудочка — 27,1%; пролапс митрального клапана — 28,2%; открытое овальное окно и миксоматозная дегенерация створок — 21,2%; различные их сочетания с пролапсом митрального клапана — 23,5% [35].

По результатам исследования В. Adhisivam и соавт. (2005) соотношение мальчиков и девочек с пороками развития органов мочевой системы составило 9:11. Из 20 больных у 8 детей наблюдались изолированные пороки почек, у 10 — аномалии собирательной системы, и у 2 — сочетанная патология. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс был выявлен в 20% случаев. Пороки сердца чаще (25% случаев) наблюдались при изолированных аномалиях почек (поликистозная дисплазия почек, эктопическое расположение

почек, агенезия почки, подковообразная почка), чем при аномалиях собирающей системы (15% случаев). В целом, у 34% детей с пороками органов мочевой системы обнаруживались также пороки развития сердечно-сосудистой системы, среди которых наиболее часто встречался дефект межжелудочковой перегородки (60% случаев), далее следовали дефекты межпредсердной перегородки (25%), стеноз легочной артерии (25%), тетрада Фалло (10%) [36].

В исследовании, проведенном R. Greenwood и соавт. (1976), была обнаружена сходная распространенность указанных сердечно-сосудистых аномалий, которые были выявлены у 23% детей с аномалиями почек. Связи между определенными пороками мочевой системы и сердца не установлено [37].

S. Mukhopadhyay и соавт. (1991) провели исследование распространенности сочетания пороков развития в популяции 677 детей с аномалиями сердечно-сосудистой системы, проходивших процедуры катетеризации сердца с ангиокардиографией и рентгенографию органов брюшной полости. У 51 ребенка были выявлены аномалии развития органов мочевой системы. Среди этих детей расположение правой почки выше левой было обнаружено у 12 и чаще всего сочеталось с дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородки (3 и 2 случая соответственно). Удвоение мочеточников отмечалось в 8 случаях и сочеталось с тетрадой Фалло, транспозицией магистральных сосудов, дефектом межжелудочковой перегородки (по 2 случая); единственная большая почка (6 случаев) сочеталась с транспозицией магистральных сосудов, дефектом межжелудочковой перегородки (по 2 случая); подковообразная почка (6 случаев) сочеталась с тетрадой Фалло и транспозицией магистральных сосудов (по 2 случая); обструкция мочеточника с проксимальным расширением (6 случаев)

сочеталась с тетрадой Фалло (3 случая). Кроме того, были выявлены другие, реже встречающиеся аномалии. Таким образом, распространенность сочетания патологии органов сердечно-сосудистой и мочевой систем, согласно результатам данного исследования, составила 7,53%, однако какой-либо корреляции между аномалиями сердца и мочевыделительной системы авторы не обнаружили [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует определенный патогенетический механизм, объединяющий аномалии развития органов мочевой системы и сердца, приводящий к более высокой сочетаемости такого рода патологии, чем следовало бы ожидать при простом совпадении. В то же время значительная часть проведенных до настоящего времени исследований оценивает распространенность почечной патологии при врожденных пороках сердца, оставляя без внимания показатели распространенности последних при выявленных пороках развития мочевой системы. Современные методы визуализации обеспечивают высокую степень выявляемости врожденной патологии как на пренатальном, так и на неонатальном этапах, позволяя заранее обнаружить несовместимые с жизнью варианты, а также пороки, которые могут потребовать пожизненного ухода и постоянной медицинской поддержки. Понимание истинной картины распространенности сочетаний пороков развития органов мочевой и сердечно-сосудистой систем позволит при обнаружении порока осуществить необходимые диагностические мероприятия для исключения сочетанной патологии, которая может быть бессимптомной на этапе первичного обследования и вести к нарушению функции органа в дальнейшем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Humphry A., Munn J.D.* Abnormalities of the urinary tract in association with congenital cardiovascular disease. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 4: 143—145.
2. *Ward O.C., Ducasse C.* Association of extra-cardiac anomalies with congenital heart disease. *Ir J Med Sci* 1968; 7: 9: 423—430.
3. *Лареншева Р.Д., Ознобишин В.Н.* Эхокардиография в диагностике дисплазии соединительной ткани сердца при некоторых заболеваниях мочевыводящей системы у детей. *Рос педиат журн* 2002; 1: 29—30.
4. *Гаврилова В.А., Лареншева Р.Д., Домницкая Т.М.* Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей с различными заболеваниями мочевой системы. Второй съезд педиатров-нефрологов России. Лекции и тезисы докладов. М 2000; 159.
5. *Cui S., Schwartz L., Quaggin S.E.* Pod1 stromal cells for glomerulogenesis. *Dev Dyn* 2003; 226: 512—522.
6. *Boulter C., Mulroy S., Webb S. et al.* Cardiovascular, skeletal and renal defects in mice with a targeted disruption of the *pdk1* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12174—12179.
7. *Bois E., Feingold J., Benmaiz H., Briard M.L.* Congenital urinary tract malformations: Epidemiologic and genetic aspects. *Clin Genetics* 1975; 8: 37—40.
8. *Gilli G., Berry A.C., Chantler C.* Syndromes with renal component. In: M.A. Holliday, T.M. Barratt, R.L. Vernier (eds). *Pediatric nephrology*. Williams & Wilkins 1987; 384—404.
9. *Peratoner L., D'Ottavio G.* Epidemiologia delle anomalie malformative del rene e delle vie urinarie. *Riv Ital Pediat* 1992; 18: Suppl 1: 3—7.
10. *Jones K.L.* Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: WB Saunders 2006; 954.
11. *Sharp R.J.* Developmental anomalies of the kidney. In: K.W. Ashcraft (ed). *Pediatric urology*. Philadelphia: WB Saunders

- 1990; 1: 77—116.
12. *Zonana F., DiLiberti F.H.* Congenital and hereditary urinary tract disorders. In: A.E.H. Emery, D.L. Rimoin (eds). Principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone 1990; 2: 1273—1289.
  13. *Duncan P.A.* Embryologic pathogenesis of renal agenesis associated with cervical vertebral anomalies (Klippel-Feil phenotype). Birth Defects 1977; 13: 91—98.
  14. *Duncan P.A., Shapiro L.R.* MURCS and VATER associations: Vertebral and genitourinary malformations with distinct embryologic pathogenetic mechanism. Teratology 1979; 19: 24—30.
  15. *Duncan P.A., Shapiro L.A.* Sirenomelia and VATER association. Dysmorphol Clin Genet 1989; 2: 96—99.
  16. *Stevenson R.E., Jones K.L., Phelan M.C. et al.* Vascular steal: The pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. Pediatrics 1986; 78: 451—458.
  17. *Stewart J.M., Stoll S.* Familial caudal regression anomaly and maternal diabetes. J Med Genet 1979; 16: 17—21.
  18. *Carmi R., Binshot M., Abeliovich D., Bar-Ziv J.* The branchio-oto-renal (BOR) syndrome: Report of bilateral renal agenesis in three sibs. Am J Med Gen 1983; 14: 625.
  19. *Haan E.A., Hull Y.J., White S. et al.* Tricho-rhino-phalangeal and branchio-oto-syndromes in a family with an inherited rearrangement of chromosome 8q. Am J Med Gen 1989; 32: 490—495.
  20. *Heimler A., Lieber E.* Branchio-oto-renal syndrome: Reduced penetrance and variable expressivity in four generations of a large kindred. Am J Med Gen 1986; 25: 15—23.
  21. *Kaye C., Lewy P.R.* Congenital appearance of adult-type (autosomal dominant) polycystic kidney disease: Report of a case. J Pediat 1974; 85: 807—812.
  22. *Milutinovic J., Fialkow P.J., Phillips L. et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: Early diagnosis and data for genetic counselling. Lancet 1980; i: 1203—1206.
  23. *Lebreiro A., Martins E., Cruz C. et al.* Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. Rev Port Cardiol 2010; 29: 6: 1021—1036.
  24. *Kim B.J., Fulton A.B.* The genetics and ocular findings of Alagille syndrome. Semin Ophthalmol 2007; 22: 4: 205—210.
  25. *Sharma S., Gangopadhyay A.N., Sharma S.P.* Ivemark syndrome in association with congenital septum transversum defect and pancreatic divisum. Indian J Gastroenterol 2006; 25: 2: 94—96.
  26. *Slavin T.P., McCandless S.E., Lazebnik N.* McKusick-Kaufman syndrome: the difficulty of establishing a prenatal diagnosis of an uncommon disorder. J Clin Ultrasound 2010; 38: 3: 151—155.
  27. *Reynolds J.F., Neri G., Herrmann J.P. et al.* New multiple congenital anomalies/ mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement — the CFC syndrome. Am J Med Genet 1986; 25: 413—427.
  28. *Grebe T.A., Clericuzio C.* Neurologic and gastrointestinal dysfunction in cardio-facio-cutaneous syndrome: identification of a severe phenotype. Am J Med Genet 2000; 95: 135—143.
  29. *Kavamura M.I., Zollino M., Lecce R. et al.* Absence of 12q21.2q22 deletions and subtelomeric rearrangement in cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome patients. Am J Med Genet 2003; 199: 177—179.
  30. *Kirkpatrick Jr.J.A., DiGeorge A.M.* Congenital absence of the thymus. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1968; 103: 1: 32—37.
  31. *Conley M.E., Beckwith J.B., Mancor J.F. et al.* The spectrum of the DiGeorge syndrome. J Pediat 1979; 94: 6: 883—890.
  32. *McDonald-McGinn D.M., LaRossa D., Goldmuntz E. et al.* The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. Genet Test 1997; 1: 2: 99—108.
  33. *Ryan A.K., Goodship J.A., Wilson D.I. et al.* Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. J Med Genet 1997; 34: 10: 798—804.
  34. *Cocchi G., Magnani C., Morini M.S. et al.* Urinary tract abnormalities (UTA) and associated malformations: data of the Emilia-Romagna Registry. IMER Group. Emilia-Romagna Registry on Congenital Malformations. Eur J Epidemiol 1996; 12: 5: 493—497.
  35. *Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.Л. и др.* Результаты кардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Мед научный и учебно-метод журн 2001; 3: 80—83.
  36. *Adhisivam B., Prahlad N., Vijayakumar M. et al.* Cardiovascular malformations associated with urinary tract anomalies. Indian J Nephrol 2005; 15: 8—9.
  37. *Greenwood R.D., Rosenthal A., Nadas A.S.* Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary tract system. Observations in a series of 453 infants and children with urinary system malformations. Clin Pediat 1976; 15: 1101—1104.
  38. *Mukhopadhyay S., Karak P.K., Shrivastava S., Rajani M.* Association of congenital heart disease and urinary tract malformations. Indian J Pediat 1991; 58: 3: 371—373.

Поступила 15.02.11