

М.В. Эрман<sup>1</sup>, Т.М. Первунина<sup>1,2</sup>

## КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития,  
г. Санкт-Петербург

В статье обсуждаются современные представления о взаимосвязи между врожденными пороками мочевой и сердечно-сосудистой систем. Показано, что пациенты с врожденными аномалиями мочевой системы (186 детей) имеют высокий риск развития врожденных пороков сердца (ВПС) (34,4%). Среди пороков почек наиболее частыми являются гипоплазия (58,5%), дисплазия (15,3%), гидронефроз и уретерогидронефроз (7,6%). В структуре ВПС преобладают коарктация аорты (26,6%), синдром гипоплазии левых отделов сердца (18,8%), дефекты перегородок сердца (дефект межжелудочковой перегородки – 17,2% и дефект межпредсердной перегородки – 12,5%). Наиболее часто ВПС наблюдали при гипоплазии почек – у 45 из 125 ( $r = 0,36$ ) и сочетанных пороках почек – у 7 из 20 ( $r = 0,35$ ).

*Ключевые слова:* дети, кардиоренальный синдром, врожденные пороки мочевой системы, врожденные пороки сердца, структура, патологоанатомические исследования.

---

Authors discuss current view on relations between congenital malformations of urinary and cardiovascular systems. Examination showed that patients with urinary system malformations (186 patients) had high risk of congenital heart disease (CHD) (34,4%). Renal hypoplasia (58,8%) renal dysplasia (15,3%), hydronephrosis and ureterohydronephrosis (7,6%) were most frequent among urinary tract malformations. Such congenital heart diseases as aorta coarctation (26,6%), syndrome of left heart hypoplasia (18,8%) and septal defects (ventricular septal defect – 17,2% and atrial septal defect – 12,5%) dominated in structure of CHD. Rate of CHD was maximal in cases of renal hypoplasia: 45/125 patients ( $r = 0,36$ ) and combined renal malformations: 7/20 patients ( $r = 0,35$ ).

*Key words:* children, cardiorenal syndrome, congenital urinary tract malformations, congenital heart diseases, structure, autopsy.

### *Контактная информация:*

Эрман Михаил Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета  
Адрес: 199106 г. Санкт-Петербург, ВО, 21-я линия, 8а  
Тел.: (812) 323-03-68, E-mail: erman\_mv@hotmail.ru  
Статья поступила 28.05.12, принята к печати 28.06.12.

Сочетанное поражение мочевой и сердечно-сосудистой систем или состояние, при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем, относят к кардиоренальному синдрому (КРС) [1, 2].

А.В. Смирнов и соавт. [3], обсуждая кардиоренальные взаимоотношения, предлагают подразделять их на:

- КРС – клиническая концепция;
- кардиоренальный континуум – патофизиологическая концепция.

Ronco С. и соавт. [4] предложили подразделять КРС на типы:

• *1-й тип* – тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, декомпенсация хронической сердечной недостаточности – ХСН) → острое почечное повреждение;

• *2-й тип* – ХСН → ухудшение функции почек (хроническая болезнь почек – ХБП);

• *3-й тип* – быстрое ухудшение функции почек (ишемия почек, гломерулонефрит) → острая дисфункция сердца (аритмия, острая сердечная недостаточность);

• *4-й тип* – ХБП → гипертрофия миокарда, снижение функции сердца и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений;

• *5-й тип* – системная патология (например, сепсис) → сочетанная сердечная и почечная дисфункция.

В педиатрии, с нашей точки зрения, удобнее выделять 3 варианта КРС:

• сочетанные поражения почек и сердца (пример: сочетанные пороки сердца и почек – открытый артериальный проток + удвоение почки);

• заболевание почек, осложняющееся поражением сердца (пример: ХБП, рефлюкс-нефропатия + ренальная гипертензия; гипертрофия миокарда левого желудочка);

• заболевание сердца, осложняющееся поражением почек (пример: ВПС, тетрада Фалло, инфекционный эндокардит; ХБП, иммунокомплексный нефрит).

При анализе причинно-следственных взаимоотношений можно выделить состояния, когда ребенок рождается уже с сочетанной патологией мочевой и сердечно-сосудистой систем.

Приводятся описания различных наследственных заболеваний с сочетанием пороков развития почек и поражениями сердечно-сосудистой системы – синдром Ди-Джорджа (гидронефроз, аномалия ротации почек и ВПС); арахнодактилия Марфана (удвоение почек, дистопия и аневризма аорты); синдром Броуэн-Конради (подковообразная почка, удвоение собирательных систем, гипоспадия и ВПС) и др. [5].

М. Voisin et al. [6] сообщают, что у детей с ВПС нередко наблюдали и различные аномалии развития мочевой системы.

При анализе 9321 протоколов вскрытий детей Санкт-Петербурга за период с 1974 по 1993 гг. установлено, что умерли от заболеваний почек 695 детей (7,46%), в том числе от пороков мочевой системы – 452 ребенка (4,84% всех аутопсий детей в возрасте от 0 до 15 лет) [7]. В аналогичном исследовании при анализе 54 774 протоколов вскрытий взрослых в Санкт-Петербурге за 1993–1997 гг. 1550 имели нефропатологию и хроническую почечную недостаточность (ХПН) (2,9%), а у 7995 было нефрологическое заболевание без ХПН (14,6%) [8].

В отчете United States Renal Data System (USRDS) [9] приводится информация, что 20–25% детей на хроническом диализе или после трансплантации почки умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как в популяции детей частота смерти от этих причин менее 3%. В то же время подчеркивается, что показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей с конечной стадией ХБП примерно в 1000 раз выше, чем популяционный показатель [10].

Цель исследования – изучить распространенность и структуру сочетанных пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем у детей на архивном секционном материале и в клинике.

#### Материалы и методы исследования

На первом этапе был проанализирован секционный материал за 1988–1995 гг. – 445 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет, умерших в ДГБ № 2 святой Марии Магдалины (м – 240, ж – 205). Данные годы были избраны в связи с тем, что в последнее десятилетие смертность детей в Санкт-Петербурге, в том числе от заболеваний почек и мочевой системы, существенно сократилась. За 2001–2011 гг. от заболеваний мочеполовой системы в городе умерли только 6 детей.

Оценивали признак  $r$  – частота анализируемого показателя в группах [ $0 < r < 1,0$ ].

На втором этапе анализу была подвергнута группа из 190 детей с врожденными пороками почек.

В исследуемую группу включены 190 детей в возрасте от 2 мес до 16 лет (мальчики – 85, девочки – 105).

#### Результаты

*Первый этап.* Заболевания мочевой системы отмечены у 221 ребенка. Ведущая роль среди причин смерти принадлежит порокам развития мочевой системы – 186 детей (84,2%;  $p < 0,001$ ), которые имели 236 аномалий развития.

Наибольший удельный вес в структуре пороков развития почек принадлежит гипоплазии – 138 аномалий (58,5%). В качестве критериев диагностики гипоплазии использовали данные Стоуэнса (вес почек в зависимости от роста ребенка; отклонения веса почек более чем на 30% от возрастной нормы), так как в большинстве слу-

чаев антропометрические данные не соответствовали возрасту детей (истощение, недоразвитие и др.). Второе место в структуре пороков принадлежит аномалиям дифференцировки (дисплазия) – 15,3%; третье – гидронефрозу и уретерогидронефрозу – 7,6%. При сопоставлении полученных данных с регистром пороков мочевой системы детей Санкт-Петербурга [10] следует отметить, что гипоплазия и дисплазия в нашем исследовании встречаются значительно чаще, чем их распространенность в популяционном исследовании ( $p < 0,01$ ).

Из 186 детей с аномалиями развития мочеполовой системы 64 ребенка (34,4%) имели врожденные пороки сердца и сосудов. Первое место в структуре ВПС принадлежит коарктации аорты (26,6%); второе место – «синдрому гипоплазии левых отделов сердца» (Bankl Н., 1980 [11]: гипоплазия аорты, врожденный стеноз митрального клапана, стеноз выходного отдела левого желудочка, гипоплазия левого желудочка, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия) – 18,8%; далее по частоте – дефект межжелудочковой перегородки (17,2%) и дефект межпредсердной пере-

городки (12,5%). Следует подчеркнуть отличия полученных данных от распространенности отдельных врожденных пороков сердца и сосудов в Санкт-Петербурге [12] – значительно более высокая встречаемость в нашем исследовании коарктации аорты и «синдрома гипоплазии левых отделов сердца» ( $p < 0,001$ ) и низкая встречаемость дефекта межжелудочковой перегородки ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто ВПС наблюдали при следующих аномалиях почек: гипоплазия – у 45 из 125 ( $r = 0,36$ ), сочетанные пороки почек – у 7 из 20 ( $r = 0,35$ ).

*Второй этап.* Пороки почек были у 190 детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет (мальчики – 85, девочки – 105). 143 ребенка имели единственный порок развития одной почки, а 47 детей – различные сочетания пороков одной или двух почек.

ВПС имели 25 детей (13,2%), из них впервые пороки выявлены у 7 детей в ходе исследования. 13 детей были ранее подвергнуты хирургическому лечению ВПС.

13 детей имели один порок почки, а 12 – различные сочетания аномалий (две и более). У 13 детей с ВПС, имевших один порок почки, наибо-

Таблица 1

**Результат нарушения функций генов-регуляторов или рецепторов в эмбриогенезе мочевой системы**

Ген	Тип нарушения	Результат нарушения
RARag-RARab <sub>2</sub>	Двойные гомозиготы	Агенезия, аплазия почек в результате нарушения роста мочеточникового тяжа
PKD-1	Мутации	Образование пролиферативного секреторного эпителия из-за нарушений эпителиально-матричных взаимодействий и как результат микрополяризации Na-K-АТФ-фазы и EGF рецептора
PKD-2	Дефект гена?	Наследственная семейная кистозная болезнь
Lim1	-/- гомозиготы	Агенезия почки
Fyn/yes	Двойная мутация	Постнатальные дегенеративные изменения и гломерулосклероз
c-myc	Мутация	Аплазия одной или обеих почек, сочетающаяся с деформацией конечностей
Sall 1	Мутация	Синдром Townes-Brocks (аутосомно-доминантный) характеризуется урогенитальными аномалиями (аплазия почки, мультикистоз), смешанная нейросенсорная и проводниковая глухота, полидактилия, аноректальные аномалии
Hox A11/D11	Двойные гомозиготы	Тяжелая гипоплазия почек, которая формируется в фетальном периоде и сочетается с тяжелыми скелетными аномалиями, которые затрагивают все конечности
Lmx 1b		Врожденные нарушения гломерулярной базальной мембраны
HNF1 ген	Мутация	Синдром Фанкони, глюкозурия, аминокацидурия из-за недостаточной окончательной дифференцировки клеток проксимальных канальцев, необходимой для экспрессии множества клеточно-специфичных транспортных систем
WT1	-/- гомозиготы мутации	Апоптоз метанефральной бластемы. Синдром Денис-Драш и синдром Фрейзера, проявляющиеся гломерулопатией, мезангиальным склерозом и псевдогермафродитизмом по мужскому типу
$\alpha_8$ -интегрин	-/- гомозиготы	Агенезия и дисгенезия почек с отсутствием мочеточника, либо при наличии мочеточника гипоплазия почки
GPC <sub>3</sub> ген	Мутация	Дисплазия почки при синдроме Simpson-Gobabi-Behmel
AT2 A-1332G ген	Дефект гена?	Выявлена экспрессия при первичном обструктивном мегауретере и обструкции пиелoureтерального сегмента

Таблица 2

## Роль факторов роста, участвующих в эмбриогенезе почек и мочевыводящих путей

Факторы	Основное действие	Результат при повреждении фактора (в эксперименте)
Глиальный нейротропный фактор роста (GDNF)	Стимулирует рост и развитие мочеточникового тяжа	Резкое замедление темпов нефрогенеза, тяжелые аномалии развития почек; недостаточная иннервация кишечника
Гепатоцитарный фактор роста (HGF)	Стимуляция роста эпителия в различных эбриональных органах, включая метанефрос; стимуляция роста и формирования собирательных трубочек	Патология плаценты, печени, мышц, почек (канальцевый поликистоз и прогрессивный гломерулосклероз); рассматривается как терапевтический агент для стимуляции почечной регенерации после острой почечной недостаточности
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Индукцирует ветвление мочеточникового тяжа и собирательных трубочек; предотвращает апоптоз изолированной почечной мезенхимы	Ингибирует нефрогенез в органных культурах, происходит формирование кист собирательных трубочек; постнатальное назначение EGF уменьшает кисты собирательных трубочек
Фактор роста кератиноцитов (KGF)	Определяется в протоках мезонефроса; вызывает рост и развитие мочеточникового тяжа, собирательных трубочек, клеток уротелия	Мутация рецепторов фактора роста кератиноцитов отмечается у пациентов с синдромом Apert
Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF $\beta$ )	Ингибирует пролиферацию клеток, может стимулировать рост мезенхимальных клеток, усиливает формирование межклеточного матрикса	Играет роль в развитии гидронефроза и дисплазии почек
Фактор роста фибробластов 2 (FGF2)	Предотвращает апоптоз клеточной мезенхимы; стимулирует образование мезенхимальных агрегатов – начальной стадии нефрогенеза	У человека с мутациями в системе FGF/FGFR2, развивается синдром Аперта – пороки развития чашечно-лоханочной системы
Костный морфогенетический белок – 7 (BMP7)	Участвует в процессах нефрогенеза, развитии глаз, костного скелета	Наблюдается отсутствие развития клубочков, недоразвитие хрусталика, дефекты ребер, черепа
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Отвечает за формирование сосудистой системы в почке, осуществляет связь между капсулой и капиллярными эндотелиальными клетками	Нарушает васкуляризацию коркового вещества, приводит к недостаточному количеству капиллярных петель в клубочках
Ангиотензин II (AT II)	Необходим для нормального зародышевого и постнатального почечного развития	Блокада рецептора 1-го типа AT II приводит к меньшему количеству приводящих артериол, их укорочению и утолщению, уменьшается число и размер клубочков, расширяются канальца. Блокада рецептора 2-го типа AT II не изменяет почечный рост

лее часто встречались гидронефроз и удвоение почки (соответственно 32 и 16%;  $p < 0,001$ ).

Всего дети с ВПС имели 33 аномальных почки: гидронефроз – 23,5%; дистопия и ротация – 18,8%; удвоение – 18,4%; гипоплазия – 10,8%; сращенные почки – 4,8%.

ВПС не обнаружен у пациентов с агенезией и аплазией почки, солитарной кистой почки, поликистозом и мультикистозом.

В структуре ВПС наиболее часто встречались дефект межжелудочковой перегородки (28%), открытый артериальный проток (20%) и дефект межпредсердной перегородки (16%).

Высокий удельный вес в нашем исследовании составляют ацианотические ВПС с обогащением малого круга кровообращения. В серийных

исследованиях структуры ВПС открытый артериальный проток у детей Санкт-Петербурга наблюдался у 5,3–10% [12]. Физиологическое закрытие протока задерживается у недоношенных детей [13]. Часть пациентов исследуемой группы имела дыхательные нарушения в неонатальном периоде, что сопровождалось снижением парциального давления кислорода и высокой концентрацией в крови дилатирующего простагландина  $E_2$ .

### Обсуждение

Сочетание врожденных пороков почек и сердца может быть первичным, так как совпадают сроки тератогенного терминационного периода аномалий мочеполовой и сердечно-сосудистой систем – до 8-й недели эмбриогенеза [14]. P. Hagg

и соавт. [15] установили, что антипептидные антитела к XV типу коллагена приводят к одностороннему процессу фиброза в сердце и почках. При инактивации полицистина-1 и полицистина-2, являющихся генными продуктами, вследствие ослабления морфорегуляторной функции нарушается эмбриогенез. Это приводит к формированию кист в почках, печени, поджелудочной железе. При этом отмечается также недостаточность клапанов сердца и артериальные аневризмы [16]. С. Sun et al. [17] приводят данные о 61 плоде, имевших 11 пороков развития почек и столько же ВПС, но о сочетании этих пороков информации нет.

Пороки почек и сердца, особенно сочетание нескольких аномалий почек, могут быть обусловлены наследственной предрасположенностью. Ветвление мочеточникового тяжа и дифференциация почечной мезенхимы в нефроны контролируются генетически. В метанефрозе определено свыше 200 генов, кодирующих факторы роста. Факторы роста через специфические рецепторы клеток передают позитивные и негативные сигналы, которые инициируют развитие, пролиферацию, дифференциацию и морфогенез. Неправильная регуляция факторов роста может привести к развитию врожденных пороков почек (табл. 1 и 2). А так как факторы роста принимают участие не только в эмбриогенезе почек, но и других органов и систем, при мутациях генов, кодирующих эти факторы, возможно формирование сочетанных пороков почек и других систем [18].

Активно обсуждаются и другие факторы, с которыми связывают отклонения в нормальном развитии, в том числе патологическое влияние факторов внешней среды [19, 20].

В связи с большим вниманием к концепции перинатального программирования можно ожидать в ближайшие годы существенное продвижение в наших представлениях по обсуждаемой проблеме.

### Заключение

Отмечена высокая частота сочетаний пороков развития мочевой и сердечно-сосудистой систем.

Наибольший удельный вес в структуре пороков развития почек умерших детей принадлежит гипоплазии, аномалиям дифференцировки (дисплазия), гидронефрозу и уретерогидронефрозу. Из врожденных пороков сердца и сосудов ведущее место в структуре аномалий по секционному данным принадлежит коарктации аорты, далее располагаются синдром гипоплазии левых отделов сердца, дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки. С наибольшей частотой ВПС при аутопсии были при гипоплазии почек и сочетанных аномалиях почек.

В клинической группе ВПС отмечен у 13,2% детей с аномалиями мочевой системы. У детей с сочетанными пороками почек и сердечно-сосудистой системы наиболее частыми аномалиями мочевой системы были комбинации различных пороков почек, гидронефроз и удвоение почек.

В структуре ВПС ведущую роль играют дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток и дефект межпредсердной перегородки.

Структура сочетанных пороков мочеполовой и сердечно-сосудистой систем отличается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шутков А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? Клиническая нефрология. 2010; 1: 44–48.
2. Portoles PJ, Cuevas BX. Cardiorenal syndrome. Nephrologia. 2008; 28 (Suppl. 3): 29–32.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005; 9 (3): 7–15.
4. Ronco C, Haapto C, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52 (19): 1527–1539.
5. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. СПб.: СпецЛит., 2010: 683 с.
6. Voisin V, Djermit A, Morin D, et al. Cardiopathies congénitales et malformations urinaires. Arch. mal color vaiss. 1988; 81 (1): 703–707.
7. Эрман М.В. Лекции по педиатрии. СПб.: Фолиант, 2001.
8. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.В. и др. Частота выявления хронической почечной недостаточности в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993–1997 гг. Нефрология. 2000; 4 (3): 67–71.
9. U.S. Renal Data System: USRDS (2003) Annual Report. Bethesda, the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.usrds.org>
10. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. J. Pediatr. 2002; 141: 191–197.
11. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов у детей: Пер. с англ. М.: Медицина, 1980: 312 с.
12. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. СПб.: Невский диалект, 2002.
13. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб.: Спец. Лит., 2005.
14. Кравцова Г.И. Пороки развития мочевой системы. В кн.: Тератология человека. Под ред. Г.И. Лазюк. М.: Медицина, 1979: 209–228.
15. Hagg P, Jaakkola S, Pihajaniemi T. Type XV collagen: a new basement membrane zone component and its accumulation in the interstitial matrix of the fibrotic kidney. Matrix Biol. 1995; 14: 351 (Abstr.)
16. van Adelsberg J. The role of the polycystins in kidney development. Pediatr. Nephrol. 1999; 13 (5): 454–459.
17. Sun C, Grumbach K, De Costa D. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. Pediatr. Dev. Pathol. 1999; 2 (2): 131–142.
18. Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей. СПб.: ГИМА, 2001: 56 с.
19. Cordier S., Goujard J. Expositions professionnelles des substances chimiques et anomalies congénitales: etal des connaissances. Rev. epidemiol. et sante publ. 1994; 42 (2): 144–159.
20. Olshan A. Nephrology around the world. In: Pediatric nephrology. 2<sup>th</sup> ed. Eds. M. Holliday et al. Baltimore: Williams&Wilkins, 1991: 358–365.