

© И.Э.Кутырло, Н.Д.Савенкова, 2017  
 УДК [616.61+616.62]-053.1-007-053.32.019.941  
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24

*И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенкова*

## САКУТ – СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

*I. Kutyrlo, N. Savenkova*

## CAKUT – SYNDROME IN CHILDREN

Department of faculty Pediatrics Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены данные отечественных и зарубежных авторов о терминологии, частоте, структуре, особенностях течения и исхода САКУТ – синдрома у детей и подростков.

**Ключевые слова:** САКУТ – синдром, дети.

### ABSTRACT

The review of literature presents the data of domestic and foreign authors about terminology, frequency, structure, characteristics of course and outcome of CAKUT - syndrome in children and adolescents.

**Key words:** CAKUT –syndrome, children.

САКУТ – синдром – это общая проблема урологов, нефрологов, генетиков во всем мире. Ее актуальность обусловлена высокой частотой развития сочетанной аномалии почек и мочевых путей. В 2016 году «Всемирный день почки» был посвящен глобальной проблеме нефрологии, а именно заболеваниям почек детского возраста и болезням почек у взрослых, начинающимся в раннем детстве. J.R. Ingelfinger et al. (2016) указывает, что в этиологии ХБП у детей САКУТ-синдром составляет 48–59% случаев, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) – 34–43% случаев [1]. По нашим данным САКУТ-синдром является одной из наиболее частых причин развития ХБП у детей (у 42,5% пациентов) [2].

Термин САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), предложенный в 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura, включает сочетанную врожденную аномалию почки и мочевых путей [3]. В исследовании авторы описали влияние ангиотензина в формировании врожденных аномалий почек и мочевого тракта у мышей и у человека [3, 4]. О сочетанном развитии врожденной аномалии почек и нижних мочевых путей указано А.Я. Пытелем и С.Д. Голигорским в 1965 году [5].

САКУТ – синдром включает сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей [6–8]. По данным K.J. Renkema et al. (2012) составлена таблица, включающая все аномалии почек и органов мочевой системы, которые входят в структуру САКУТ-синдрома [8] (табл. 1):

*Односторонняя агенезия почки – единственная почка с полным отсутствием органа с другой стороны. Данный порок может характеризоваться отсутствием половины мочепузырного треугольника или одного из мочеточниковых устьев, либо слепо заканчивающимся мочеточником при нормальной локализации его устья в мочевом пузыре. Агенезия почки часто ассоциируется с атрезией пищевода, пороками сердца. Двусторонняя аге-*

Таблица 1  
**Структура САКУТ-синдрома [6–8]**

Почка	Мочевые пути
агенезия почки	экстрофия мочевого пузыря
гипоплазия почечной ткани	эктопия устья мочеточника
аплазия почечной ткани	уретероцеле
дисплазия почечной ткани	удвоение мочеточников
кистозная почка	мегауретер
аномалии взаиморасположения почек (подковообразная, галетообразная, S- и L-образная почка)	стеноз прилоханочного отдела мочеточника
дистопия почки	стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
	удвоение собирательной системы
	клапаны задней уретры
	пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Кутырло И.Э. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: kutyrloirina@gmail.com

незия почек – порок развития, не совместимый с жизнью [9, 10].

*Гипоплазия почки* относится к врожденным аномалиям величины (9 односторонняя, двусторонняя) и характеризуется уменьшением размеров и массы органа при сохранении нормального гистологического строения. Гипоплазия почек приводит к развитию ренальной паренхиматозной артериальной гипертензии, тПН [10, 11].

*Аплазия почек* бывает односторонней и двусторонней. Односторонняя аплазия не влияет на продолжительность жизни в отличие от двусторонней. В отличие от гипоплазии при аплазии почки имеется рудиментарный зачаток органа без лоханки и сосудистой ножки [10, 11].

*Дисплазия почки* заключается в уменьшении почки в размерах с порочным развитием ее паренхимы и снижением функции. Существуют две формы врожденной дисплазии почки — рудиментарная и карликовая почка. Рудиментарная почка представляет собой орган, развитие которого остановилось на раннем этапе эмбрионального периода. Карликовая почка не только значительно уменьшена в размере (до 2–5 см), но в ее паренхиме количество клубочков резко уменьшено, а интерстициальная фиброзная ткань развита избыточно. Количество почечных сосудов и их калибр также значительно уменьшены, мочеточник иногда облитерирован. Такая форма аномалии нередко осложняется нефрогенной артериальной гипертензией [9–11].

*Кистозной почкой* называют почку, содержащую 3 и более почечных кисты. Почечная киста – это закрытая полость или сегмент нефрона, увеличенная до диаметра 200 мкм и более [11, 12].

*К аномалиям взаиморасположения почек* относят сращения почек, которые составляют 15–20% всех почечных аномалий. Различают симметричные (подковообразная, галетообразная) и ассиметричные сращения (S- и L-образная почка) [9–11]. Подковообразная почка развивается при сращении двух нефрогенных бластем по средней линии, чаще всего нижними полюсами (90%) и крайне редко верхними полюсами. Обычно между полюсами образуется перешеек из плотной фиброзной ткани. С расположением впереди аорты, нижней полой вены, которые прижимаются к позвоночнику, реже с ретроаортальным расположением перешейка. Подковообразная почка является причиной нефрогенной артериальной гипертензии, гидронефроза, либо венозной гипертензии нижней половины тела вследствие сдавления перешейком нижней полой вены. Составляет 90%

всех аномалий взаиморасположения почек. Частота встречаемости 1:400 новорожденных, чаще у мальчиков [7, 10, 11]. Галетообразная почка представляет собой симметричное сращение почек по их медиальной поверхности в эмбриональном периоде, еще до завершения ротации с нарушением последующего продвижения вверх и образования атипичного ложа [10, 11]. S-образная почка характеризуется сращением верхнего полюса одной почки с нижним полюсом другой, при L-образной почке длинные оси почек перпендикулярны друг к другу на уровне позвоночника или крестца, полостная система атипична, не имеет определенной характерной формы. Частота встречаемости S-образной и L-образной почки составляет 1:4000 новорожденных [7, 9–11].

*Дистопия почки* относится к группе аномалий расположения почек и заключается в неправильное расположение почки. По месту расположения дистопия подразделяется на грудную (торакальную), поясничную, подвздошную, тазовую, перекрестную. Поясничная и подвздошная дистопия у детей проявляется болевым синдромом, нарушением уродинамики [10, 11].

*Экстрофию мочевого пузыря* считают одним из тяжелых врожденных пороков, характеризующимся отсутствием передней стенки мочевого пузыря и подлежащего отдела передней брюшной стенки. Лоно отсутствует, мочевой пузырь вывернут задней стенкой наружу. Сочетается с расщеплением уретры и наружных половых органов. Встречается у одного на 40 000 новорожденных, в три раза чаще у мальчиков [9, 10].

*Эктопия устья мочеточника* характеризуется аномальным расположением устья мочеточника в задней части мочеиспускательного канала, своде влагалища, вульве, редко в прямой кишке. Основным клиническим проявлением является недержание мочи. Почка и мочеточник с эктопированным устьем подвергаются частому инфицированию [10, 11].

*Уретероцеле* развивается при внутрипузырном грыжеподобном выпячивании всех слоев интрамурального отдела мочеточника. Различают эктопическое (всегда сопровождается удвоением почки и поражает ее добавочный сегмент) и ортотопическое (редко достигает больших размеров и почти не встречается) уретероцеле [10, 11].

*Удвоение мочеточника* протекает с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса или рецидивирующей инфекцией мочевых путей. Выделяют полное и неполное удвоение мочеточника. При полном удвоении оба мочеточника идут отдельно

до мочевого пузыря. При неполном удвоении, мочеточники сливаются между собой, не доходя до мочевого пузыря на различном уровне. Полное и неполное удвоение мочеточника чаще бывает односторонним, сочетается с удвоением почки, при этом каждый мочеточник исходит из собственной лоханки. Реже удвоение мочеточника встречается в чистом виде [7, 9, 10].

*Мегауретер (нейромышечная дисплазия мочеточника, уретерогидронефроз)* является собирательным понятием, включающим в себя различные виды расширения мочеточника. Одной из наиболее частой патологии в педиатрической нефро-урологической практике является гидронефроз, характеризующийся расширением чашечно-лоханочной системы, прогрессирующей гипо- и атрофией почки, нарушением гомеостатических функций. Гидронефроз с расширением мочеточника – это уретерогидронефроз. По классификации выделяют четыре стадии патологического процесса: I – прегидронефроз, пиелозктазия или интермитирующий гидронефроз. II и III – гидронефроз с большим или меньшим расширением полостей почки, IV – гидронефроз с резким истончением ткани паренхимы [9, 11].

*Клапаны задней уретры.* Клапаны состоят из гиперплазированных складок слизистой оболочки, расположенных в задней уретре на уровне, над или под семенным бугорком, приводят к инфравезикулярной обструкции у мальчиков. Задний клапан уретры рассматривается как одна из причин развития вторичного несахарного диабета у детей [9, 10].

*Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР),* определяют как пассивный или активный ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути, приводящий к повреждению тканей почки и мочеточника, постоянно рецидивирующему инфицированию мочевыделительной системы, развитию рефлюкс-нефропатии, нефрогенной артериальной гипертензии, ХБП. По классификации Heikel-Parkkulainen (1959) выделяют 5 степеней ПМР: I степень – рентгенконтрастное вещество попадает только в мочеточник; II степень – заброс в мочеточник и чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) почки, без их значительной дилатации; III степень – заброс до уровня ЧЛС, со средней или выраженной дилатацией лоханочного аппарата, без сглаженности форниксов. IV степень – рефлюкс в мочеточник и ЧЛС; значительное расширение почечной лоханки и чашечек; полная облитерация острого угла форниксов, с сохранением папиллярного строения большин-

ства чашечек. V степень – рефлюкс в мочеточник и ЧЛС, с явлениями мегауретера, резким расширением лоханки и чашечек, отсутствием папиллярного строения чашечек [10, 11, 13, 14].

*Стеноз прилоханочного отдела мочеточника* заключается в сужении мочеточника на его границе с почечной лоханкой, которое препятствует оттоку мочи из лоханки, различают функциональные и органические стенозы прилоханочного отдела мочеточника. Нарушение уродинамики при обструкции, присутствующее длительно и нарушающее отток мочи из почечной лоханки, приводит к поражению почечной паренхимы и развитию обструктивной нефропатии. Основными клиническими проявлениями обструктивной нефропатии являются инфекции мочевого тракта и тубуло-интерстициальный нефрит [9, 10, 11, 13].

*Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента.* Наиболее распространенным проявлением обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента является *пренатальный гидронефроз*, обнаруживаемый при УЗИ во время беременности. Приблизительно в 60% случаев обструкция локализуется слева. У мальчиков она встречается вдвое чаще, чем у девочек. В 10% случаев обструкция двусторонняя. Вследствие высокого внутрипочечного давления она приводит к атрофии коркового слоя и значительному ухудшению функции почки [7, 9, 10, 11].

*Удвоение собирательной системы почки.* Собирательная система почки начинается от дистальной части канальца нефрона, которая переходит в собирательную почечную трубочку. Собирательные каналы проходят в пирамидах, заканчиваясь сосочковыми протоками на верхушке пирамиды (почечном сосочке). Вершины пирамид обращены в полость малых чашечек, являющихся продолжением собирательной системы почки. Две или три малых чашечки образуют большие чашечки, которые открываются в основную часть собирательной системы – лоханку почки [7, 10].

Диагностика САКУТ-синдрома включает проведение УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторную урографию, микционную цистографию, статическую реносцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию для получения трехмерного изображения органа и компьютерную томографию [7, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика наследственных нефропатий и структурного дизэмбриогенеза почек [9, 13, 15]. Считают, что данная про-

блема актуальна для любого возрастного периода, так как первым проявлением своевременно не выявленных в детском возрасте врожденных аномалий органов мочевой системы у взрослых нередко может быть снижение почечных функций [16]. Кроме этого, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) относятся к спектру структурных почечных пороков развития и являются ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей и трансплантации почки или диализа [16–18].

По данным различных авторов распространенность САКУТ-синдрома сильно варьируется в мире. Так, по данным I.V. Vosypiv (2012), САКУТ-синдром встречается у 3–6 из 1000 живорожденных новорожденных, причем это оказывается предрасполагающим фактором к раннему развитию артериальной гипертензии и других вариантов поражения сердечно-сосудистой системы [19]. По результатам исследования J. Fletcher et al. (2013) САКУТ-синдром является часто встречающейся патологией: 16,3 случая на миллион детского населения [20].

По данным C. Stoll et al. (2014) САКУТ-синдром встречается в 48,4 случаях на 10 000 живорожденных новорожденных. Из них 34% имели связанные аномалии. Чаще всего встречались аномалии опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [21].

САКУТ-синдром охватывает спектр аномалий, которые являются результатом генетических, экологических и aberrаций молекулярных сигналов на ключевых этапах развития мочевых путей [13].

По данным ретроспективного когортного исследования тяжелых случаев САКУТ – синдрома, проведенным P. Danziger et al. (2016), более половины беременностей, осложненных тяжелым САКУТ-синдромом, заканчиваются выкидышем или мертворождением. Кроме этого, только треть живорожденных младенцев с тяжелым САКУТ-синдромом живут более 12 месяцев, большинство живорожденных младенцев умирают в течение первых нескольких часов жизни [22].

По данным S.Kohlet al. (2014) среди детей с ХПН около 40% имеют САКУТ – синдром. Более 90% случаев изолированного САКУТ-синдрома до сих пор остаются без молекулярной диагностики [23]. Почечные аномалии встречаются у близких родственников в 10% случаев САКУТ – синдрома, при этом они часто протекают бессимптомно. Следовательно частота случаев семейного САКУТ-синдрома занижена [24].

По результатам исследований A.S. Woolf et al. (2004) и H.R. Toka et al. (2010), чаще встречается изолированная форма САКУТ-синдрома, но в случае развития сочетанных врожденных аномалий вне мочевых путей, САКУТ-синдром часто диагностируется при Renal-Coloboma синдроме и других наследственных синдромах [25–29].

A.O. Asinobi et al. (2014) указывает на то, что госпитальная смертность от САКУТ-синдрома составляет до 59% от общего числа пациентов с этим синдромом [27].

Одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома является пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который нередко оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей [28].

Известно, что при САКУТ-синдроме наиболее часто встречается присоединение микробно-воспалительного процесса [9, 11, 28].

Редко аномалии органов мочевой системы существуют изолированно. При специальном обследовании выявляются и другие аномалии. В таких случаях обычно используется термин «синдромальный САКУТ-синдром» [21].

Структурные аномалии почек могут возникать в результате нарушений в процессе нефрогенеза [30]. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности [31, 32].

A. Schedl (2007) и Э.И. Валькович (2008) указывают на то, что 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. Воздействие различных неблагоприятных факторов на 9–12 неделе 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 [30, 33].



В табл. 2 приведены данные о генетических мутациях, приводящих к развитию САКУТ-синдрома.

Несколько ключевых молекул, отвечающих за нарушения эмбриогенеза почек и мочевых путей, были идентифицированы, а затем в опытах на животных получили развитие соответствующих пороков развития мочевых путей [34–36]. В настоящее время предполагается, что большинство агенезий почечной ткани обусловлены нарушением взаимодействия между метанефрогенной бластемой и мочеточниковым зародышем [34].

Частота САКУТ-синдрома выше в тех семьях, где у родственников имеются случаи аномалий органов мочевой системы. Сообщается, что более 500 синдромов могут протекать с САКУТ-синдромом. S. Weber et al. (2011) и N. Nicolaou et al. (2011) указывают на то, что в 10–16% случаев САКУТ-синдром имеет генетическое происхождение [6, 35–38].

В литературе приводятся данные о результатах поиска генов, мутация которых может вызывать САКУТ-синдром. Ранняя диагностика и лечение САКУТ-синдрома у детей является одной из важнейших задач педиатрической нефрологии в настоящее время [39–41].

Разрабатываются методики прогнозирования САКУТ-синдрома у детей [42, 43]. Сделаны попытки выделить специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдрома [44]. Авторы проверили наличие мутации FRAS1 и EREM2 при развитии САКУТ. Сравнение осуществлено со здоровыми детьми, у которых не было врожденной патологии почек и органов мочевой системы и подобной мутации. В исследовании E. Pavlakis et al. (2011) [45] указано на роль мутации генов FRAS1/FREM, ответственных за

состояние гломерулярных базальных мембран на самых ранних периодах развития эмбриона, что может проявиться при САКУТ-синдроме. H. Cordell et al. (2010) [46] проверил причиннозначимые, при развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса, гены AGTR2, HNF1, PAX2, RET и UPRK34. Результаты оказались отрицательными – к развитию САКУТ-синдрома мутации в перечисленных генах не приводят. Поставлен вопрос о необходимости дальнейших исследований. A. Brockschmidt et al. (2012) [47] выдвигают новый кандидат в мутирующие гены при САКУТ-синдроме – CHD1L. Однако, по-видимому, наиболее реальными причинами развития врожденной аномалии почек и мочевых путей по результатам исследования S.K. Boualia et al. (2011) является одновременная мутация PAX2 и EMX2. Сочетания подобной мутации не обнаружено у здоровых эмбрионов как в эксперименте на мышах, так и у человека, причем у людей оба гена находятся на 10q-хромосоме, их мутация сопровождается полной деструкцией хромосомы [48].

Так же A. Brockschmidt et al. (2012) [47] проводилось исследование мутации в гене Six1, вызывающей branchiootorenal или branchiootic синдром, проведенное на мышах. Six1 дефицитные мыши обладают одно- или двусторонним агенезией почечной ткани. Кроме того, доказано, что отсутствие гена Six1 приводит к развитию мегауретера и гидронефроза. В исследовании [49] приведены данные о 50 пациентах (13–21 лет) с несиндромальным САКУТ-синдромом. Обследование проводилось путем количественного сравнения в режиме реального времени полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления наличия делеции гена Six1. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменения в этих последовательностях вряд

Таблица 2

### Специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдром [45–50]

Ген	Результат мутации	Автор	Год
FRAS1/FREM (отвечают за состояние гломерулярных базальных мембран на ранних периодах развития эмбриона)	Развитие первичного гломерулонефрита	E. Pavlakis et al. [43]	2011
AGTR2, HNF1, PAX2, RET и UPRK34	Развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса	H. Cordell et al. [44]	2010
Мутация в Six1	Развитие branchiootorenal или branchiootic синдромов	S. Negrisolo et al. [47]	2014
Отсутствие гена Six1	Одно- или двусторонняя агенезия почечной ткани, развитие мегауретера и гидронефроза	A. Brockschmidt et al. [45]	2012
PAX2 и EMX2 (Локализуются на 10 хромосоме, в которой кодируется синтез кортизола, тестостерона и эстрадиола)	Полная деструкция хромосомы, с развитием следующих заболеваний: почечная гиперплазия, кардиомиопатия, катаракта, болезнь Гиршпрунга, острая Т-клеточная лейкемия, эндокринная неоплазия, наследственная нейропатия	S.K. Boualia et al. [46]	2011
Мутации в рецессивных генах спектра Fraser / MOTA / BNAR	Развитие изолированного САКУТ – синдрома в 2,5% случаев его диагностики	S. Kohl et al. [48]	2014

ли могут быть одной из основных причин несиндромального САКУТ-синдрома [49].

По данным S Kohl et al. (2014), мутации в рецессивных генах спектра Fraser / MOTA / BNAR являются причиной изолированного САКУТ-синдрома в размере 2,5% из 590 обследуемых семей [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин САКУТ-синдром, обозначающий сочетанную врожденную аномалию почек и мочевых путей, является общепринятым в педиатрической нефрологии. Изучение причин развития и исходов САКУТ-синдрома является общей актуальной проблемой для нефрологов, урологов и генетиков. На долю САКУТ-синдрома приходится около 30% всех аномалий развития органов мочевыводящей системы, протекающих с формированием ХБП. Одной из наиболее частых причин развития ХБП у детей является САКУТ-синдром

Ранняя диагностика и лечение САКУТ-синдрома необходимы для предотвращения инвалидизации детского населения.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ингелфингер Д, Калантар-Заде К, Шефер Ф. Всемирный день почки 2016. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек. *Нефрология* 2016; 20: 10–17 [Ingelfinger D, Kalantar-Zade K, Shefer F. Vsemirnyy den pochki 2016. Sosredotochim vnimanie na periode detstva predotvratim posledstviya zabolevanij почек. *Nefrologiya* 2016; 20: 10–17]
2. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61: 212–213 [Lysova EV, Savenkova ND. Chastota CAKUT-sindroma v etiologicalheskoj strukture hronicheskoy bolezni почек u detej i podrostkov. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61: 212–213]
3. Yerkes E, Nishimura H. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int* 1998; 67: 75–77
4. Kirsten Y. Renkema, Paul J. Winyard, Ilya N. Skovorodkin et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Oxford Journals Medicine & Health, Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26: 3843–3851
5. Пытель АЯ, Голигорский СД. Избранные главы нефрологии и урологии. Часть 1. Л.: Медицина, 1968: 312 [Pytel AY, Goligorskiy SD. Izbrannye glavy nefrologii i urologii. Chast 1. L.: Medicina 1968: 312]
6. Kirsten Y. Renkema, Paul J. Winyard, Ilya N. Skovorodkin et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Oxford Journals Medicine & Health, Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26: 3843–3851
7. Виор МП, Сантос Ф. Нормальное и патологическое развитие почек. В кн.: Детская нефрология. Под ред. Лойманна Э, Цыгина АН, Саркисяна АА. М.: Литтера. 2010; 23–27 [Vior MP, Santos F. Normalnoe i patologicheskoe razvitiye почек. V kn.: *Detskaya nefrologiya*. Pod red. Lojmanna E, Cygina AN, Sarkisyana AA. M.: Littera. 2010; 23–27]
8. Renkema KJ, Winyard PY, Skovorodkin IN, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 8 (12): 3842–3851
9. Игнатова МС. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. 2011; 10–15 [Ignatova M. S. Dizembriogenez organov mochevoy sistemy i nefropatii. *Detskaya nefrologiya*. Pod red. M. S. Ignatovoy. 2011; 10–15]
10. Папаян АВ, Осипов ИБ, Валькович ЭИ, Левандовский АБ. Врожденные пороки развития органов мочевой системы. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под редакцией Папаяна АВ, Савенковой НД. СПб.: «Санкт-Петербург. Левша» 2008; 108–121 [Papayan AV, Osipov IB, Valkovich EI, Levandovskiy AB. Vrozhdennyye poroki razvitiya organov mochevoy sistemy. V kn.: *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Pod redaktseye Papayana AV, Savenkovo ND. SPb.: «Sankt-Peterburg. Levsha», 2008; 108–121]
11. Лопаткин НА. Аномалии развития почек, мочевых путей и мужских половых органов. В кн.: Урология, Москва «Медицина» 2013; 147–210 [Lopatkin NA. Anomalii razvitiya почек, mochevyih putey i muzhskih polovyih organov. V kn.: *Urologiya, Moskva «Meditsina»* 2013; 147–210]
12. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей. Издание СПбГПМУ 2012; 3–5 [Andreeva EF, Savenkova ND. Kistoznyye bolezni почек u detey. *Izdanie SPb-GPMU* 2012; 3–5]
13. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Novel Perspectives for understanding congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant Dec.*, 2011; 26(14): 3841–3851
14. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (1): 113–123
15. Rosenblum D. 11 International workshop in developmental nephrology. *PediatrNephrol* 2011; 26: 1163–1164
16. K/DOOQ, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *A J K D* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266
17. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM et al. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(12):720–731
18. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol*. 2010;30(4):374–86
19. Vosypiv I.V. Congenital Anomalies of Kidney and urinary tract: Genetic Disorder? *Int J Nephrology* 2012;909–913
20. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI. Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA) Prevalence of genetic renal disease in children. *PediatrNephrol* 2013;28(2):251–256
21. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated non-urinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet* 2014;57(7):322–328
22. Danziger P, Berman DR, Luckritz K et al. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *Journal of Perinatology* 2016; 36: 954–959
23. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1917–1922
24. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:142–151
25. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ et al. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:998–1007
26. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010;30(4):374–386
27. Asinobi AO, Ademola AD, Ogunkunle OO, Mott SA. Paediatric end-stage renal disease in a tertiary hospital in South West Nigeria. *BMC Nephrol* 2014;15–25
28. Kirsten Y. Renkema, PhD, Marianne C. Verhaar, MD, PhD, Nine V.A.M. Knoers, MD, PhD. University Medical Center Utrecht, the Netherlands. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? *American Journal of Kidney diseases* 2015; 6: 644–646

29. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Аничкова ИВ. Особенности патологии почек у детей с Lowe синдромом. *Нефрология* 2015; 19 (6): 53–60 [Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Anichkova IV. Osobennosti patologii pochk u detey s Lowe sindromom. *Nefrologiya* 2015; 19 (6): 53–60]
30. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007;8:791–802
31. El-Dahr SS, Harrison-Bernard LM, Dipp S et al. Bradykinin B2 null mice are prone to renal dysplasia: gene-environment interactions in kidney development. *Physiol Genomics* 2000;3:121–131
32. Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM et al. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:52–56
33. Валькович Э.И. Эмбриональное развитие почек человека. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под редакцией Папаяна АВ, Савенковой НД. СПб: Левша. 2008; 102–108 [Valkovich EI. Embryonalnoe razvitie pochk cheloveka. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Pod redaktsiey Papayana AV, Savenkovoy ND. SPb: Levsha. 2008; 102 – 108]
34. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009;75:307–317
35. Toka HR, Toka O, Harin A et al Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010; 30(4): 374–388
36. Song R, Vosypin IV. Genetic of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(3): 353–364
37. Kohl S, Chen J, Vivante A et al. Targeted sequencing of 96 renal developmental microRNAs in 1213 individuals from 980 families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 0: 1–4
38. Игнатова МС, Длин ВВ, Новиков ПВ. Генетика в развитии CAKUT-синдрома. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Москва: Оверлей. 2014; 223–229 [Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Genetika v razvitii CAKUT-sindroma. V kn.: Nasledstvennyye bolezni organov mochevoy sistemy u detey Moskva: Overley. 2014; 223–229]
39. Renkema KJ, Winpred PJ, Scovorodkin IN et al. Novel Perspectives for understanding congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol dial Transplant* 2011; 26(14): 3841–3851
40. Harnabat J, van Stalen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 363–373
41. Cain J, Rosenblum ND. Control of mammalian kidney development by the Hhehog signaling pathway. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1365–1371
42. Погодаева ТВ, Лучанинова ВН. Прогнозирование формирования заболеваний почек у плода и новорожденного. *Росс Вестн перинатологии и педиатрии* 2012;57 4(1):75–80 [Pogodaeva TV, Luchaninova VN. Prognozirovaniye formirovaniya zabolevaniy pochk u ploda i novorozhdennogo. *Ross. Vest. perinatologii i pediatrii*. 2012;57 4(1):75–80]
43. Stewart K, Bouchard M. Kidney and urinary tract development: an apoptotic balancing act. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1419–1425
44. Saiawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al. Identification of two novel CAKUT – causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 8(2):196–200
45. Pavlakis E, Chotaki R, Chalipakis G. The role of FRAS1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane. *Inf J Biochem Cell Biol* 2011; 43(4):497–495
46. Cordell H, Darlay R, Charoen P et al. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1):113–123
47. Brockschmidt A, Chung B, Weber S et al. CHD1L – the new candidate gene for congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2355–2364
48. Boualia SK, Gartin Y, Murawski I et al. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compounded Heterozygous for PAX2 and EMX2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(24):9815–9820
49. Negrisolo S, Centi S, Benetti E et al. SIX1 gene: absence of mutations in children with isolated congenital anomalies of kidney and urinary tract. *J Nephrol* 2014; 27(6):667–671
50. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1917–22

#### Сведения об авторах:

Кутырло Ирина Эдуардовна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: 416-52-86; E-mail: kutyrloririna@gmail.com

Kutyrlor Irina E.

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone 8(812) 416-52-86; E-mail: kutyrloririna@gmail.com

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Зав.каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Savenkova Nadezhda D., MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation The Head of Department of faculty pediatrics. Phone (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 25.09.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.