

# Пиелонефрит на фоне сочетанного порока развития мочевой системы и органа зрения

**Т.Г. Дементьева**  
Пермь

Врожденные пороки развития органов мочевой системы часто лежат в основе вторичных обструктивных вариантов пиелонефрита. В происхождении врожденных пороков имеют значение как генетические, так и средовые факторы. По данным Г.И. Лазюка, непосредственно с наследственными факторами связано происхождение 23,2% пороков (из них 14,3% составляют моногенные формы и 8,9% относится к хромосомным синдромам), 50,8% пороков являются мультифакториальными и лишь около 2% связано с воздействием тератогенных факторов [1].

Нормальное развитие плода человека происходит на протяжении длительного отрезка и представляет собой цепь последовательных и связанных друг с другом событий. Эти процессы контролируются сложным взаимодействием генетических, эпигенетических и внешних факторов, определяющих временную и пространственную последовательность экспрессии генов. Включение одних и выключение других генов происходит на протяжении всего эмбриогенеза. Соответственно этим процессам изменяются временные структуры зародыша, формирующиеся на внутриклеточном, клеточном, экстраклеточном, тканевом, межтканевом, органном и межорганном уровнях. Нарушение любого из вышеперечисленных механизмов в дискретном процессе эмбриогенеза влечет за собой отклонение от нормального развития и, следовательно, может реализоваться во врожденных пороках [1, 13].

В последние годы сделана попытка определить и классифицировать гены, определяющие как нормальное, так и патологическое развитие тканей и органов. К ним относят семейство PAX-генов [8].

PAX-гены содержат высоко устойчивую ДНК-последовательность – *paired box*-регион. Это позволяет PAX-белкам через процесс транскрипции влиять на специфические гены и регулировать их экспрессию. К настоящему времени у человека и мыши идентифицировано 9 генов PAX-семейства. Помимо PBD-домена (PBD), некоторые PAX-гены содержат октапептид-домен (OD) и гомеодомен (HD). Наличие или отсутствие дополнительных доменов помогает сгруппировать PAX-гены в 4 группы. PAX2, PAX5 и PAX8 гены, имеющие сходную структуру и содержащие основной домен (PBD) и дополнительные домены (OD и HD),

входят во 2-ю группу [5, 7]. В настоящее время функция одних PAX-генов изучена достаточно хорошо, других, например PAX9, только начинается [8].

PAX2-ген принимает участие в иерархической генной экспрессии, контролирующей процесс формирования почек, мочеточников, половых органов, а также глаз, ушей, центральной нервной системы [5, 7, 13, 14]. PAX2-ген расположен на границе q24 и q25 10-й хромосомы человека (10q24–25), состоит из 12 экзонов<sup>1</sup> (рис. 1).

Признаки синдромов, связанные с мутациями PAX2-гена, достаточно хорошо описаны у мышей (табл. 1). Эти состояния наследуются аутосомно-доминантно, при этом выраженность клинических проявлений зависит от гаплотипа: при гомозиготных состояниях часто

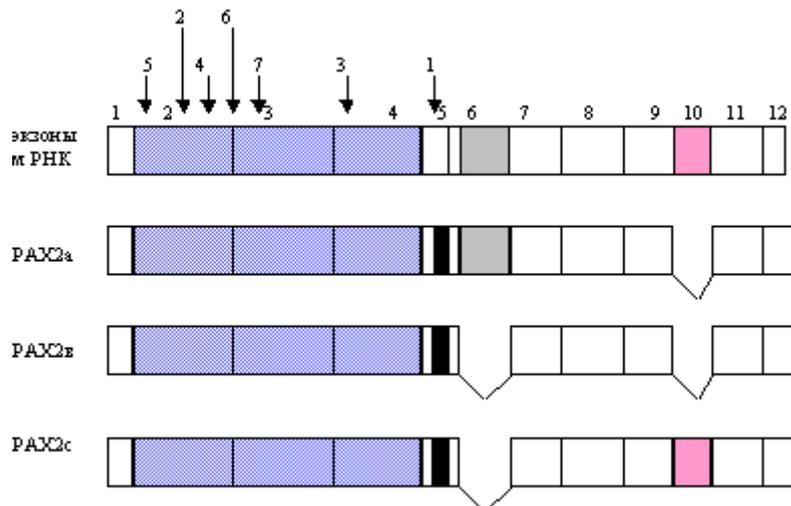


Рис. 1. Структура PAX2-гена (по Eccles MR).

Описание матричной РНК PAX2-гена представлено в границах секвенсов м-РНК, полученных их каждого экзона. Экзоны PAX2-гена разделены на меньшие блоки (1–12). Структура ниже расположенных фигур отражает варианты м-РНК PAX2-гена, получаемые в процессе альтернативного сплайсинга. Показан альтернативный сплайсинг\* экзона 6 и экзона 10. Точками заштрихованные участки – PBD-домен (2, 3, 4 экзоны), OBT-домен обозначен черным цветом.

Местоположение мутаций, описываемых в литературе, обозначено стрелками. Каждая мутация пронумерована. Мутация 1 – делеция цитозина в позиции 1,104 в 5-м экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и уменьшению белковой молекулы; мутация 2 – инсерция (вставка) гуанозина в позиции 619 во 2-м экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и уменьшению белковой молекулы; мутация 3 – транслокация – t(10;13) (q24;q12.3), в пределах интрона 3 или 4; мутация 4 – 22-основная pair-делеция во 2-м экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и уменьшению белковой молекулы; мутация 5 – делеция тимидина в позиции 611, ведущая к сдвигу рамки считывания и уменьшению белковой молекулы; мутация 6 – замена гуанозина аденином в позиции 719, ведущая к замене серина на глицин в аминокислотной позиции 76; мутация 7 – дупликация гексануклеотида в позициях 763–768, приводящая к дупликации глутаминовой кислоты и треонина в аминокислотной позиции 74 и 75. Поперечные параллельные линии в 4-м экзоне указывают на локализацию транслокационной мутации (мутация 3) в PAX2-гене.

<sup>1</sup> Экзон – кодирующий участок гена

Таблица 1

## Фенотипических аномалии у PAX2-мутантных мышей (по Eccles M.R., 1998)

Фенотипические аномалии	Мутации у мышей					
	PAX2-Krd (делеция PAX2 аллеля)		PAX2-knockout (разрыв части экзона 1 и 2 PAX2)		PAX2-1 New (G вставка в нуклеотидной позиции 391 в экзоне 2)	
	гетеро*	гомо**	гетеро	гомо	гетеро	гомо
Эмбриональная и юношеская летальность	±	Нп <sup>†</sup>	–	+	–	+
Задержка роста	+	Нп	?	?	?	?
Почечная гипоплазия	+	Нп	+	Нп	+	Нп
Почечная агенезия	+ спорадич.	Нп спорадич.	?	+	+	+
Агенезия мочеточника	–	Нп	–	+	–	?
Дилатация мочеточника	+	Нп	?	Нп	?	Нп
Аномалии половых органов	–	Нп	–	+	–	?
Незрелые эпителиальные структуры	ПК•	Нп	?	Нп	+	Нп
Мультикистозные почки	+	Нп	?	Нп	+	Нп
Аномалии зрительного нерва и сетчатки	+	Нп	+	+	+	+
Аномалии ЦНС	?	Нп	+	+	+	+
Аномалии внутреннего уха	?	Нп	?	+	?	+

Примечание. ПК – проксимальные каналы; Нп – неприменимо; ЦНС – центральная нервная система; \* – животные с гетерозиготными PAX2-мутациями; \*\* – животные с гомозиготными PAX2-мутациями; † – наблюдаемый фенотип не применим, поскольку неразвит мочеполовой тракт или имеет место предимплантационная гибель; • – автор сообщает о недостаточной развитости ПК.

особи поражены более серьезно, чем гетерозиготы [6, 9].

Гетерозиготные носители всех 3 мышинных мутаций имеют аномалии глаз и почек, в том числе – гипоплазию почек и ослабление процессов метанефральной трансформации эпителия или образования метанефральных трубочек. У мышей-гетерозигот с Krd- и PAX2-1 New-мутациями часто встречаются односторонняя почечная агенезия и гипоплазия, а также кистозная дисплазия [6, 9]. Кроме того, у гетерозиготных Krd-мышей часто находят дилатацию мочеточников. У гетерозиготных PAX2-knockout-мышей описана гипоплазия почек, что авторы связывают с уменьшением чашечек и недостаточным развитием верхней части мочеточника, вследствие нарушения процессов ветвления мочеточника и/или клеточной пролиферации.

У гомозиготных PAX2-knockout-мышей не развиваются мезонефральные каналы, отсутствует задняя часть Мюллеровых и Вольфовых протоков, поэтому не происходит ветвления мочеточникового зачатка из задней части Вольфова протока. Этим исследователи объясняют агенезию мочеполовой системы у гомозиготных PAX2-мутантных мышей и внутриутробную гибель. Гомозиготные Krd-мышь также имеют более серьезные фенотипические проявления, чем гетерозиготные особи, часто гибнут на стадии преимплантации [6, 9]. Этот феномен называют *ганглонедостаточностью*. Примечательно, что патологическому развитию при Krd-мутации подвержены ткани, являющиеся производным промежуточной мезодермы, в то время как структуры, являющиеся производными эндодермы (уретра, мочевой пузырь и простата) формируются у мышей при данном виде мутации нормально.

### Собственные наблюдения

Под нашим наблюдением находятся 4 ребенка с пиелонефритом, протекающим на фоне с сочетанной врожденной патологии мочевой системы и органа

зрения (табл. 2 и 3).

**Пациентка № 1** (Алена Т.) родилась от 2-й беременности (1-я беременность закончилась медицинским абортom), протекавшей с угрозой прерывания в 13 недель и угрозой преждевременных родов в 36 недель. Роды – 1-е, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 2400 г, длина тела – 49 см. Находилась под наблюдением невропатолога по поводу перинатальной энцефалопатии. Впервые мочевой синдром (бактериурия, лейкоцитурия, следовая протеинурия) обнаружили в возрасте 12 месяцев. В 1,5 года при микционной цистографии выявили 2-сторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) III степени. Диагностировали вторичный обструктивный пиелонефрит. Девочка получала консервативную антирефлюксную терапию (электрофорез с папаверином на шейный отдел позвоночника, аппликации озокерита на область мочевого пузыря, ноотропные средства, уросептики, «водные дренажи» с фуросемидом). При цистографии в 3 года 10 месяцев ПМР не обнаружили, при внутривенной урографии выявили «гипоплазию правой почки». В 7 лет – при урографии отмечена «асимметричность размеров почек, уменьшение размеров правой почки на 25–27%, с признаками расщепления чашечно-лоханочной системы и повышенной подвижностью правой почки». С 4-летнего возраста отмечено отставание в психо-речевом развитии, снижение остроты зрения. При обследовании окулистом в этом же возрасте диагностировано содружественное альтернирующее косоглазие, гиперметропический астигматизм, в 9 лет – 2-сторонняя частичная атрофия дисков зрительных нервов. В 9 лет выявлено снижение слуха («тугоухость кондуктивного типа II степени»). При цитогенетическом обследовании – установлен кариотип 46XX. При радиоизотопной ренонефросцинтиграфии в 9-летнем возрасте отмечено уменьшение в размерах правой почки со снижением фильтрационно-выделительной функции, снижение выделительной функции левой

Таблица 2

**Спектр пороков развития органов мочевой системы, глаз и прочих пороков**

Порок развития	Наличие признака			
	Пациент № 1 (Алена Т.)	Пациент № 2 (Люба Г.)	Пациент № 3 (Андрей К.)	Пациент № 4 (Александр А.)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	ПМР, 2-сторонний	ПМР, 2-сторонний		
Почечная гипоплазия	гипоплазия RS			
Удвоение почки/почек			RD	
Почечная дистопия			RD	
Пиелозктазия	RD, RS	RD, RS		
Гидронефроз			RS	RS
Кристаллурия	оксалатная	уратная	смешанная	смешанная
Утрата/снижение почечных функций	RD		RD	RS
Патология половой системы		веретенообразная уретра, уретро-вагинальный рефлюкс	водянка яичка слева	
Артериальная гипертензия			да	да
Частичная атрофия дисков зрительных нервов	да	да		
Альтернирующее косоглазие	да	да		
Гиперметропия	да	да		
Амблиопия	да	да		
Колобома радужки			да, слева	да, слева
Врожденная катаракта			да	да
Аномалия зубочелюстной области	да			
Диспластичный сколиоз	да			
Плоская стопа	да			
Тугоухость	да			
Проллапс митрального клапана			да	
Фальшхорды сердца	да			
Интеллектуальная недостаточность	да			

почки. При ультразвуковом исследовании в 10 лет отмечена неровность контуров обеих почек, нарушение архитектоники, уменьшение правой почки до 63 × 32 мм, увеличение левой – до 96 × 43 мм (при норме 89 ± 5 мм), 2-сторонняя пиелозктазия (15 и 12 мм соответственно). Наследственность не отягощена. Наличие профессиональных вредностей родители отрицают.

**Пациентка № 2 (Люба Г.)** – от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронического цистита, гастрита, анемии. Роды преждевременные, в 34 недели. Масса тела при рождении 2400 г, длина – 46 см. В первые месяцы жизни наблюдалась невропатологом по поводу перинатальной энцефалопатии. При УЗ-скрининге на ВПР в возрасте 6 месяцев выявлены признаки пиелозктазии справа (5–6 мм), в 2,5 года – 2-сторонний ПМР с явлениями пиелозктазии (справа – 7, слева – 5 мм), утолщение стенок мочевого пузыря до 6 мм, уплот-



Родословная Любы Г.

нение чашечно-лоханочной системы. В 3 года при углубленном обследовании в стационаре обнаружен вагинальный заброс мочи, веретенообразная форма уретры, диагностирован «хронический пиелонефрит с сохраненными функциями почек». Невропатологом установлен неврозоподобный синдром, окулистом – частичная атрофия дисков зрительных нервов, сложный 2-сторонний гиперметропический астигматизм, амблиопия высокой степени, содружественное сходящееся косоглазие. В 5 лет – сохраняются явления 2-сторонней пиелозктазии.

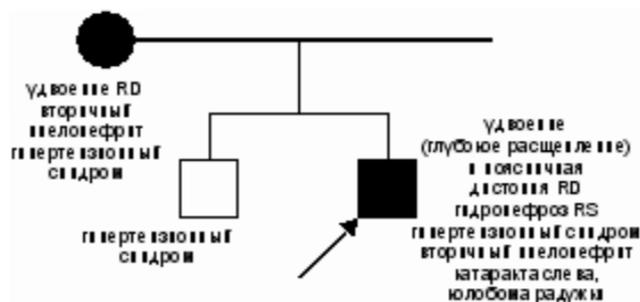
Наследственность отягощена: брат родился от 2-й беременности, протекавшей с явлениями фетоплацентарной недостаточности, признаками внутриутробной гипоксии плода, угрозой преждевременных родов в 36 недель. Беременная страдала вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, миопией 2 степени. При УЗ-скрининге беременной выявили поликистоз левой почки плода. Масса тела мальчика при рождении 3350 г, длина – 53 см. При рождении выявлен мультикистоз левой почки (несколько анэхогенных полостей с диаметром до 16 × 15 мм), фальшхорды в области левого желудочка. При углубленном обследовании в 4 месяца диагностирован ПМР II–III справа, ПМР слева?, диспластичная левая почка с утратой функции.

**Пациент № 3 (Андрей К.)** родился от 2-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии III, ожирения степени у женщины 30 лет. В 6 лет в связи с повышенной утомляемостью, головными болями было проведено УЗ-обследование, выявлена гидронефротическая трансформация левой почки, расщепление чашечно-лоха-

Таблица 3

## Характеристика пациентов

Данные анамнеза	Наличие у пациента			
	Пациент № 1 (Алена Т.)	Пациент № 2 (Альба Г.)	Пациент № 3 (Андрей К.)	Пациент № 4 (Дмитрий А.)
Возраст матери при рождении ребенка, в годах	24	25	30	25
Порядковый номер беременности	2	1	2	1
Отягощенность акушерского анамнеза	мед/аборт		нефропатия, ожирение	
Угроза прерывания беременности	да		нет	
Роды	оперативные	преждевременные	оперативные	срочные
Масса тела при рождении, г	2400	2200	3050	3100
Длина тела при рождении	49	46	50	51
Пороки при рождении	пупочная грыжа		водянка яичка слева	
Обстоятельства, при которых выявили патологию мочевой системы	эпизод пиелонефрита	при плановом УЗИ	при обследовании по поводу экстрауретальной патологии	эпизод пиелонефрит
Возраст при дебюте мочевого синдрома, в годах	1	2	6	6
Характер мочевого синдрома в дебюте	лейкоцидурия, бактериурия	лейкоцидурия, бактериурия	лейкоцидурия, бактериурия	лейкоцидурия, бактериурия
Приобретенная патология	пиелонефрит, фолликулярный цистит	пиелонефрит	пиелонефрит	пиелонефрит, гломерулонефрит – нефротический синдром с гематурией и гипертензией
Артериальная гипертензия	нет	нет	да	да
Оперативное вмешательство	нет	нет	пластика мочеточника RS	нефрэктомия RS
Прочая патология	атопический дерматит, астматический бронхит, аденосинусит, эпипелитический синдром	неврозоподобный синдром	неспецифический энтероколит, ожирение, вегето-сосудистая дистония, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей	хронический гастродуоденит, атрофический фарингитотонзиллит
Возраст в момент осмотра, в годах	10	5	14	15
Физическое развитие в момент осмотра	мезосоматический тип, гармоничное развитие	мезосоматический тип, гармоничное развитие у матери – ВСД по гипертоническому типу, цистит, миопа; у брата – ПМР RD, кистозная дисплазия RD с утратой функции	мезосоматический тип, дисгармоничное (избыток массы тела) развитие	мезосоматический тип, гармоничное развитие
Отягощенный семейный анамнез	нет		удвоение RD у матери, гипертонический синдром у матери и брата	гидронефроз и катаракта у тети по отцовской линии
Кариотип	без особенностей	не исследован	не исследован	не исследован



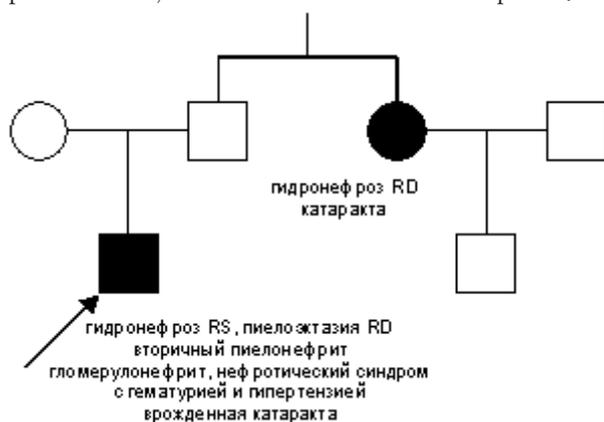
ночного комплекса правой почки. При углубленном обследовании в 7 лет установлена поясничная дистопия и удвоение (расщепление) правой почки, подтвержден гидронефроз левой почки, вторичный пиелонефрит. Помимо этого диагностировали пролапс митрального

клапана, водянку левого яичка. В возрасте 8 лет проведена оперативная пластика пиелoureтерального сегмента. При ренонефросцинтиграфии в 11 лет установлено: слева – увеличение размеров почки, «обструктивный» тип ренограммы, справа – снижение накопления почкой радиофармакологического препарата (99M-Tc-DTPA), нарушение экскреторной функции. При повторном исследовании в 14 лет – отсутствие накопления РФР правой почкой, снижение фильтрационно-экскреторной способности левой почки. Наблюдается окулистом по поводу врожденной катаракты слева, колобомы радужки, эндокринологом – по поводу ожирения экзогенно-конституционального генеза. Наследственностью отягощена: у матери – гипертонический синдром, при УЗИ-исследовании выявлено удвоение правой почки, у старшего брата – гипертонический синдром.

Пациент № 4 (Дмитрий А.) был обследован в 6-лет-

нем возрасте в связи с болями в левой половине спины, мочевого синдрома (лейкоцитурия, бактериурия). При углубленном обследовании выявили гидронефроз слева. Лечился по поводу пиелонефрита вторичного, обструктивного. В 7-летнем возрасте была проведена нефрэктомия слева. При осмотре удаленная почка – крупнобугристая, плотно-эластичной консистенции, на разрезе представлена многокамерной полостью, сообщающейся с резко расширенной лоханкой. Стенка лоханки уплотнена, слизистая оболочка серая, мелкозернистая. Кора и мозговое вещество тотально истончены, практически не визуализируются. Мальчик наблюдался окулистом в связи с катарактой левого хрусталика. В возрасте 13 лет после острой респираторной инфекции развился нефротический синдром (суточная протеинурия до 20 г) с макрогематурией и гипертензией (140/90 мм рт. ст.), отмечено повышение уровня сывороточного креатинина до 0,11 и мочевины до 10,5 ммоль/л. В течение 5 месяцев сохранялась гипопропротеинемия (до 44,5 г/л), диспротеинемия, повышенный уровень бета-липопротеидов и холестерина. При УЗИ-исследовании отмечена повышенная эхогенность единственной правой почки и расширение чашечно-лоханочного комплекса до 18 мм. Положительный терапевтический эффект был получен на фоне 4-компонентной терапии (преднизолон *per os* и пульсовая терапия метилпреднизолоном, гепарин, курантил, циклофосфан).

Наследственность отягощена: у тети по отцовской линии – катаракта (диагностирована в 5-летнем возрасте), гидронефротическая трансформация удвоенной правой почки, пластика мочеточника в возрасте 9 лет



Родословная Дмитрия А.

и нижняя геминефруретерэктомия в возрасте 27 лет.

### Обсуждение

Общим для всех 4 пациентов, находящихся под нашим наблюдением по поводу пиелонефрита, является наличие сочетанной врожденной патологии мочевой системы и органа зрения.

В первых 2 случаях – это девочки, рожденные молодыми женщинами, беременность у которых протекала с отягощающими факторами (угроза прерывания в 1-м и многочисленная экстрагенитальная патология – во 2-м случае). У обеих девочек отмечена пренатальная гипотрофия, «перинатальная энцефалопатия», транс-

формировавшаяся в последующем в эпилептический (в 1-м случае) и неврозоподобный (во 2-м случае) синдром. Обе пациентки наблюдаются по поводу частичной атрофии зрительных нервов, сопровождающейся нарушением зрения (гиперметропический астигматизм, амблиопия, косоглазие). В обоих случаях выявлена 2-сторонняя пиелозктазия на фоне ПМР. Примечательно, что 1-м случае имело место прогрессирующее уменьшение размеров левой почки на фоне положительного эффекта консервативной антирефлюксной терапии. У младшего брата 2-й пациентки также выявлен ПМР, более отчетливый справа (II степени), на фоне кистозной дисплазии нефункционирующей левой почки.

Другие 2 пациента были рождены в срок с достаточными показателями массы и длины тела, удовлетворительно развивались в первые годы жизни. У обоих мальчиков обнаружена односторонняя катаракта. У обоих в 6-летнем возрасте выявлена гидронефротическая трансформация почки, в связи с которой пациенту № 3 была проведена пластика пиелоретерального сегмента мочеточника, а пациенту № 4 – нефрэктомия нефункционирующей почки. Примечательно, что у пациента № 3 в процессе наблюдения отмечено прогрессирующее снижение функции контрлатеральной (неоперированной) почки, а у пациента № 4 – развился нефротический синдром с гематурией и гипертензией единственной почки. В обоих случаях имел место отягощенный семейный анамнез: у матери пациента № 3 – аналогичное удвоение правой почки и гипертензионный синдром, требующий назначения ингибиторов АПФ, у пациента № 4 – гидронефротическая трансформация почки и катаракта у тети по отцовской линии.

Согласно литературным данным, клинические проявления мутаций PAX2-гена у человека сходны с таковыми у PAX2-мутантных мышей [4, 6, 10, 11, 12, 15]: уменьшение размеров и дезорганизацию структуры почек, пороки мочеточников, аномалии зрительного нерва и сетчатки. Этот синдром, обусловленный мутацией PAX2-гена и наследуемый аутосомно-доминантно, называют *синдромом почка-колобома* (или колобома зрительного нерва с почечной болезнью, ONCR, OMIM 120330). У пациентов с PAX2-мутациями с высокой частотой обнаруживают глухоту и аномалии ЦНС.

Большинство идентифицированных PAX2-мутаций у человека относятся к *frame-shift*-мутациям (сдвигающим рамку считывания), результатом которых является продукция мутантным аллелем функционально неактивного («усеченного») белка [5]. Описания пациентов с мутациями обоих PAX2-аллелей в настоящее время отсутствуют.

По мнению исследователей, при мутациях, не сопровождающихся сдвигом рамки считывания, функциональная активность мутантного PAX2-белка снижается не столь отчетливо, как при мутациях, сопровождающихся этим сдвигом. Корреляций между типом PAX2-мутаций, тяжестью синдрома и спектром аномалий исследователи не отмечают [5, 6].

Имеются описание больных с PAX2-мутациями, у которых диагностировали гипоплазию почек со снижением функций, одностороннюю почечную агенезию, одностороннюю кистозную дисплазию [4, 6, 10, 11, 12, 15]. В почечном биоптате у этих пациентов находили

интерстициальный фиброз, клубочковую атрофию, а также небольшое увеличение объема мезангиального матрикса и числа мезангиальных клеток по сравнению с нормой. Экссудативный компонент в гломерулах отсутствовал. В другом случае выявили коллаген-позитивную соединительную ткань, канальцевую атрофию, выраженное увеличение мезангиального матрикса и числа мезангиальных клеток, перигломерулярный фиброз, гломерулосклероз, электронно-плотные депозиты в мезангиуме и субэндотелиальном пространстве и локальное слияние ножек подоцитов. Авторы считают, что описанные выше гистологические симптомы необходимо дифференцировать со вторично формирующейся иммунокомплексной патологией, ведущей к снижению почечных функций у больных с синдромом «почка-колобома».

Keller et al. наблюдали трех пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), имеющих мутации PAX2-гена [9]. По мнению исследователей, не все почечные нарушения (выявляемые при морфологическом исследовании) у больных с синдромом «почка-колобома» могут быть объяснены наличием ПМР. Авторы отмечают несоответствие между незначительным ПМР и высокой степенью выраженности морфологических изменений у этих пациентов. Авторы отмечают прогрессирующий характер снижения почечных функций и формирование ХПН у большинства пациентов с PAX2-мутациями, тогда как среди лиц с ПМР, как первичным нарушением, подобная тенденция менее отчетлива.

ПМР, как частая аномалия мочевой системы, может диагностироваться в семьях без какой-либо сопутствующей патологии [2, 3]. У большинства детей ПМР часто спонтанно исчезает к подростковому возрасту, но у значительной части больных почечные изменения продолжают прогрессировать: снижается объем почечной массы, формируются почечные нарушения, развивается почечная недостаточность и гипертензия (все это входит в понятие – «рефлюкс-нефропатии»). Причиной формирования ПМР являются функциональные и/или органические нарушения мочеточников (частичная или полная утрата подслизистого слоя), связываемые с аномальным развитием каудальной части мочеточникового тяжа. Проведенные генетические исследования показали, что причиной ПМР может быть единственный главный ген, передаваемый аутомно-доминантно. По мнению Eccles, вряд ли этим геном является PAX2, о чем свидетельствуют результаты мутационного скрининга и ПЦР-анализа локусов PAX2-гена в семьях с ПМР [2, 3].

### Заключение

Таким образом, представленное наблюдение за 4 пациентами различного возраста с пиелонефритом, и литературные данные позволяют заподозрить единое происхождение врожденных дефектов и предположить возможное наличие мутаций PAX2-гена с формированием у пациентов сочетанного врожденного порока развития мочевой системы и органа зрения.

Особенности течения нефропатии делают необходимым сотрудничество педиатра, нефролога, уролога и

генетика при наблюдении за детьми с подобного рода патологией.

Прогрессирующее снижение почечных функций у детей с сочетанной врожденной патологией мочевой системы и органа зрения требует углубленного нефрологического обследования детей, наблюдаемых окулистом по поводу пороков развития органа зрения.

### Литература

1. *Тератология* человека. Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Лазюка. М., 1991; 480.
2. *Chapman C.J., Baile R.R., Janus E.D., Abbot G.D., Lynn K.L.* Vesicoureteric reflux: segregation analysis *Am J Med Genet.* 1984; 20: 577–584.
3. *Choi K.L., Guilford P.J., McNoe L.A., French M.C., Eccles M.R.* Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux *J Med Genet.* 1998; 35: 338–339.
4. *Cunliffe H.E., McNoe L.A., Ward T.A., Devriendt K., Brunner H.G., Eccles M.R.* The prevalence of PAX2 mutations in patients with isolated colobomas or colobomas associated with urogenital anomalies *J Med Genet.* 1998; 35: 806–812.
5. *Eccles M.R.* The role of PAX2 in normal and abnormal development of urinary tract *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 712–720.
6. *Favor J., Sandulache R., Neubauser K.A., Pretsch W., Chatterjee B., Senft E., Wurst W., Blanquet V., Grimes P., Sporle R., Schughart K.* The mouse Pax2-1New mutation is identical to a human PAX2 mutation in family with renal-coloboma syndrome and results in development defects of the brain, ear, eye, and kidney *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(13): 870–875.
7. *Groene H.-J., Schwade G.C., Walther C., Gruss P.* Expression of developmental control genes Pax2 and Pax8 in adult kidney and during regeneration of renal tubular epithelium *Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 465.
8. *Gros F.* Developmental genes CR scences *Soc Biol Fil.* 1997; 191(1): 7–20.
9. *Keller S.A., Jones J.M., Boyle A., Barrow L.L., Killen P.D., Green D.G., Kapousta N.V., Hiebchock P.F., Swank R.T., Meisler M.H.* Kidney and retinal defects (Krd), a transgene-induced mutation with a deletion of mouse chromosome 19 that includes the Pax2 locus *Genomics.* 1994; 23: 309–320.
10. *Sanyanusin P., Schimmenti L.A., McNoe L.A., Ward T.A., Pierpont M.E.M., Sullivan M.J., Dobyms W.B., Eccles M.R.* Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux *Nat Genet.* 1995; 9: 358–364.
11. *Schimmenti L.A., Cunliffe H.E., McNoe L.A., Ward T.A., French M.M., Shim H.H., Zhang Y.-H., Proesmans W., Leys A., Byerly K.A., Braddock S.R., Masuno M., Imaizumi K., Devriendt K., Eccles M.R.* Further delineation of renal-coloboma syndrom in patients with remarkable variability of phenotype and identical PAX2 mutations *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 869–878.
12. *Schimmenti L.A., Pierpont M.E., Carpenter B.L.M., Kashtan C.E., Johnson M.R., Dobyms W.B.* Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies *Am J Med Genet.* 1995; 59: 204–208.
13. *Torban E., Goodyer P.* What PAX genes do in the kidney *Exp Nephrol.* 1998; 6(1): 7–11.
14. *Torres M., Gomes-Par do E., Dressier G., Gruss P.* Pax-2 controls multiply steps of urogenital development *Development.* 1995; 121 4: 4057–4065.
15. *Weaver R.G., Cash-well L.F., Lorentz W., Whiteman D., Geisinger K.R., Ball M.* Optic nerve coloboma associated with renal disease *Am J Med Genet* 1988; 29: 597–605.