

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ПЕРВУНИНА
ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА**

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
ПРИ ИЗОЛИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ
СЕРДЦА И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук Т.К. Кручина;

доктор медицинских наук О.М. Моисеева

Санкт-Петербург

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Формирование представлений о кардиоренальных взаимоотношениях.....	17
1.2. Врожденные пороки развития.....	19
1.2.1. Врожденные пороки развития сердца.....	21
1.2.2. Врожденные пороки развития почек.....	27
1.2.3. Сочетанные пороки развития сердца и почек.....	34
1.2.4. Синдромы с сочетанными пороками сердца и почек.....	36
1.3. Фетальное программирование.....	39
1.4. Кардиоренальный синдром.....	46
1.5. Персонафицированная медицина.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп и дизайн исследования.....	53
2.2. Методы исследования.....	57
2.2.1. Общеклинические исследования.....	60
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	61
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	65
2.2.3.1. Электрокардиография.....	65
2.2.3.2. Эхокардиография.....	65
2.2.3.3. Суточное мониторирование ЭКГ.....	68
2.2.3.4. Суточное мониторирование АД.....	68
2.2.3.5. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства с доплерографией почечных сосудов.....	69
2.2.3.6. Рентгенологические методы (экскреторная урография и микционная цистоуретрография).....	69

2.2.4. Специальные методы исследования.....	70
2.2.4.1. Сравнительная геномная гибридизация.....	70
2.2.4.2. Статистические методы.....	70
ГЛАВА 3. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ДЕТЕЙ САНКТ- ПЕТЕРБУРГА.....	72
3.1. Распространенность сочетанного поражения сердца и почек у детей, обратившихся в консультативно-диагностический центр Санкт- Петербурга.....	72
3.2. Распространенность кардиоренального синдрома среди пациентов с болезнями системы кровообращения и болезнями мочеполовой системы...76	
3.3. Сочетанные врожденные пороки развития сердца и почек (по архивному секционному материалу).....	82
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ПОЧЕК И СОЧЕТАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПОЧЕК. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ.....	87
4.1. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек.....	87
4.1.1. Общая характеристика групп наблюдения.....	87
4.1.2. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками сердца.....	92
4.1.3. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками почек.....	97
4.1.4. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.....	99
4.1.5. Инфекция мочевых путей у детей сочетанными пороками развития сердца и почек.....	105
4.2. Оценка факторов фетального программирования.....	112
4.2.1. Здоровье родителей исследуемых групп.....	112

4.2.2. Течение беременности и родов у матерей исследуемых групп.....	117
4.2.3. Факторы фетального программирования.....	121
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ПОЧЕК И СОЧЕТАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПОЧЕК.....	132
5.1. Общая характеристика лабораторных показателей детей исследованных групп.....	132
5.2. Особенности лабораторных показателей у детей с ВПС.....	146
5.3. Особенности лабораторных показателей у детей с врожденными пороками развития почек.....	149
5.4. Оценка содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек	151
5.4.1. Оценка содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов, рожденных с задержкой внутриутробного развития.....	155
5.4.2. Изменение лабораторных показателей у пациентов с ЗВУР при хирургической коррекции ВПС.....	157
ГЛАВА 6. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК. СТРУКТУРА КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ.....	174
ГЛАВА 7. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК.....	182
7.1. Принципы терапии детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.....	182
7.2. Персонафицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.....	186
7.2.1. Пренатальная диагностика ВПС и ВПП.....	186
7.2.2. Персонафицированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с сочетанным врожденным пороком сердца и почек.....	191

7.2.3. Персонифицированное наблюдение ребенка в поликлинике.....	195
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	202
ВЫВОДЫ.....	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	222
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	277

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

В последние два десятилетия в Российской Федерации произошли масштабные социально-экономические преобразования, которые нашли отражение не только в системе здравоохранения, но и в социальном положении и здоровье детей [2, 4, 47, 52, 109]. Особое внимание к состоянию здоровья детей объясняется тем, что дети и подростки в будущем будут определять общественное и экономическое развитие государства и являются одной из наиболее уязвимых групп населения, на которые приходится чуть менее половины груза заболеваний [26, 27, 37].

Из негативных тенденций в детском здравоохранении следует отметить рост заболеваемости детей и подростков, сохранявшийся в первом десятилетии XXI века [70, 74, 80, 88]. Э.Н. Матвеев и др. [65] при анализе государственной формы статистического наблюдения № 12 выявили рост заболеваемости детей до 14 лет по РФ за 2000–2015 годы на 29,1%. Хотя, по мнению А.А. Баранова и др. [11], в последнее десятилетие в РФ прекратился рост общей и первичной заболеваемости детей всех возрастных групп, что позволяет говорить о неправомерности тезиса о постоянно ухудшающемся здоровье детского населения.

По регистру EUROCAT, включающему 1,5 миллиона ежегодных рождений в 22 странах, врожденные пороки сердца (ВПС) были наиболее распространенными среди не хромосомных пороков (6,5 на 1.000 родившихся), а аномалии почек заняли третье место (3,1 на 1.000 родившихся) [189]. В РФ за период 2000–2015 гг. у детей до 15 лет отмечен рост заболеваемости врожденными аномалиями (пороками развития) на 85,9% [65]. В Российском

регистре пороков развития врожденные пороки сердечно-сосудистой системы по распространенности занимают 1 место (33,89%), мочевыделительной системы – 3 место (17,18%) [33]. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей составляют 48–59% всех случаев хронической болезни почек (ХБП) и от 34% до 43% случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей [44]. Даже так называемые «легкие формы» пороков развития прогрессируют во взрослом периоде жизни, чаще от 30 до 40 лет, до ХПН [484].

У детей с пороками развития сердечно-сосудистой системы встречаемость аномалий развития почек имеет большой разброс – от 4,5% [261] до 22,4% [474]. У детей с пороками мочеполовой системы ВПС регистрировались в 10 раз чаще, чем в общей популяции детей – 8% [168].

Многочисленные связи, которые существуют между сердечно-сосудистой и мочевыделительной системами, предполагают сложную систему взаимоотношений – кардиоренальный континуум [71, 91, 179, 222]. Сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем [153, 173, 240, 331].

Воздействие неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде могут приводить к достоверному снижению числа нефронов («олигонефронии»), различным изменениям в экспрессии кардиальных генов, многие из которых сохраняются в детском и зрелом возрасте и проявляются как феномен фетального программирования в структурно-функциональных изменениях с клиническими признаками поражения почек и сердечно-сосудистой системы [118, 120, 172, 191, 290, 313].

В регистре ADHERE (США) из 105 000 пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью 30% имели хроническую почечную недостаточность; у 21% – концентрация креатинина плазмы была выше 2 мг/дл [409]. При анализе 39 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 1 371 990 участников с и без хронических снижений функции почек, установлено, что абсолютный риск смерти увеличился экспоненциально с уменьшением почечной функции [444]. Снижение скорости клубочковой

фильтрации является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [204] и уменьшение этого показателя на 10 мл/мин/1,73м² увеличивает показатель смертности на 7% [413].

Хирургическая коррекция ВПС нередко осложняется острым повреждением почек, что может иметь негативные последствия для функционального состояния сердца и почек в последующем [170].

У детей с конечной стадией хронической болезни почек показатель смертности превышает в 30–150 раз смертность в общей педиатрической популяции [318], а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 500–1000 раз выше, чем в популяции детей без заболеваний почек [371, 461].

В то же время, после трансплантации почки патологические изменения строения сердца подвергаются регрессии: уменьшаются гипертрофия левого желудочка и масса левого желудочка [433, 447]; улучшается сердечная функция: увеличивается фракция выброса левого желудочка [291], уменьшается диастолическая дисфункция [162]. Все это способствует снижению риска летальности от сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации почки, хотя механизм этих изменений, особенно у детей, во многом еще не ясен [121, 357].

В 2008 г. Согласительная конференция в Венеции по кардиоренальному синдрому под патронажем ADQI приняла определение кардиоренального синдрома [367]. Большое внимание уделяется ранней диагностике и стратификации пациентов в группы риска формирования кардиоренального синдрома [150, 155, 324].

Раннее обнаружение пороков развития сердца и почек, оценка темпов развития неблагоприятного течения патологического процесса, оптимизация тактики лечения замедляют скорость снижения функций сердца и почек [54]. Это особенно важно в связи с тем, что распространенность хронических заболеваний, в первую очередь сердца и почек, стремительно возрастает и требует высокотратного лечения – только в США из 4 долларов, расходуемых на нужды

здравоохранения, 3 выделяются на лечение хронических неинфекционных болезней [101].

Несмотря на большое количество исследований о пороках развития сердца и почек, отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению взаимоотношений сердечно-сосудистой и мочеполовой систем у детей с этими пороками. Сведения о сочетанных пороках сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем немногочисленны, нередко противоречивы. Таким образом, актуальность данного исследования определяется медико-социальной значимостью, отсутствием в отечественной и зарубежной литературе информации о распространенности, структуре, этапах диагностики кардиоренального синдрома у детей с врожденными пороками сердца и почек.

В резолюции Всемирной Ассамблеи здравоохранения предписывается всем государствам содействовать мероприятиям по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, в том числе проведению научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики [46].

Цель исследования

Установить особенности кардиоренальных взаимоотношений, клинического течения, динамику лабораторных показателей, факторы фетального программирования, цитогенетические детерминанты развития изолированных и сочетанных пороков сердца и почек и на их основе разработать алгоритмы диагностики, критерии прогноза и персонифицированный подход к лечению.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у детей Санкт-Петербурга по обращаемости.

2. Определить распространенность и структуру сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с болезнями системы кровообращения и мочеполовой системы.

3. Изучить влияние неблагоприятных факторов антенатального периода, здоровья родителей, эмбриогенеза на развитие врожденных пороков сердца и почек у детей.

4. Оценить особенности клинического течения, лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

5. Изучить распределение уровней цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиназой (NGAL), у детей с врожденными пороками сердца до и после хирургического лечения пороков и оценить прогностическое значение их определений.

6. Установить неблагоприятные факторы фетального программирования у детей с пороками сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития.

7. Изучить значение генетических факторов в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей.

8. Разработать персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и оценить его эффективность.

Научная новизна

Получены новые данные о распространенности и структуре кардиоренального синдрома у детей.

Охарактеризована распространенность и структура сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с болезнями и пороками системы кровообращения и мочеполовой системы.

Проанализировано влияние неблагоприятных медико-социальных факторов антенатального периода, здоровья родителей, на развитие сочетанных

врожденных пороков сердца и почек у детей. Охарактеризованы особенности клинического течения, лабораторных показателей пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

Дана оценка кардиоренальных взаимоотношений у детей с изолированными и сочетанными пороками сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

Определено значение генетических факторов в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей. Разработаны математические прогностические модели риска хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и наиболее часто осложняющих послеоперационное течение лейкоцитурии и протеинурии.

Разработана модель персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и подтверждена ее эффективность.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы состоит в представлении практическому здравоохранению информации о распространенности кардиоренального синдрома, что позволит разработать систему профилактических мероприятий и алгоритм ведения пациентов. Предложены критерии включения в группу риска детей с сочетанными пороками развития сердца и почек новорожденных детей и критерии стратификации риска детей с сочетанными пороками. Представлены признаки для детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г, позволяющие предположить наличие сочетанных пороков развития сердца и почек. Предложен алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными пороками сердца и почек. Динамика концентрации цистатина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину, и липокалина после хирургической коррекции ВПС может быть предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий» и маркером

острого повреждения почек. Разработан и апробирован персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.

Соответствие диссертации заявленным специальностям

Диссертация по Номенклатуре специальностей научных работников (Приказ Министерства образования и науки РФ от 10.01.2012 № 5) полностью соответствует заявленным шифрам специальностей.

14.01.08. Педиатрия. Области исследования: Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка. Вскармливание и питание здоровых и больных детей. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста. Клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней. Внутренние болезни у детей.

14.01.05. Кардиология. Области исследования: Врожденные аномалии сердца у взрослых и детей. Нарушения ритма и проводимости. Патология соединительной ткани сердца. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний. Возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы. Эпидемиология. Профилактическая кардиология.

Личный вклад автора в исследование

Автор самостоятельно избрала направление исследования, определила цель и задачи, проанализировала литературу по теме диссертации. Автор курировала пациентов, включенных в исследование. Весь представленный в диссертации материал описан автором лично. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и проведен анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлениях на международных и российских конгрессах по теме диссертационной работы.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины в 2 этапа: ретроспективное исследование и проспективное исследование. В ходе ретроспективного исследования изучались распространенность и характер сочетанных поражений сердечно–сосудистой патологии и патологии почек в общей популяции детей. Объектом изучения проспективного исследования были 529 детей от 1 дня до 18 лет, имеющих врожденные пороки сердца или почек или их сочетание, и группа сравнения из 30 практически здоровых детей.

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического и нефрологического профиля. В лабораторное обследование входил спектр лабораторных клинических, биохимических, микробиологических тестов (в т.ч. электронно–микроскопический анализ препаратов, полученных с поверхности катетеров). Генетическое обследование включало полногеномный высокоразрешающий молекулярно–цитогенетический анализ. Инструментальное обследование состояло из широкого спектра методов ультразвуковой, рентгенодиагностики и магнито–резонансной томографии и компьютерной томографии, функциональной диагностики сердечно–сосудистой системы.

В работе были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. На основе анализа медицинской документации 125 000 детей, обратившихся за медицинской помощью, установлено, что распространенность сочетанной патологии сердечно-сосудистой и мочеполовой систем составляет 12,2 на 1000 детей.

2. Распространенность болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы в 5,8 раза выше, а распространенность

болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости соответствующей патологией в Санкт-Петербурге.

3. Структура сочетанных пороков существенно отличается от популяционного регистра, что позволяет предположить наличие общего механизма эмбриогенеза. Установлена связь сочетанных пороков с факторами наследственной обусловленности, факторами антенатального периода и факторами, относящимися непосредственно к ребенку.

4. Перспективы развития кардиоренального синдрома после хирургического лечения врожденного порока сердца можно прогнозировать, мониторируя уровень цистатина С и липокалина в сыворотке крови.

5. Значимый вклад в формирование сочетанных врожденных пороков вносят макро- и микроструктурные аномалии хромосом.

6. Персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек должен быть построен на основании клинико-лабораторных данных и данных молекулярно-генетического исследования.

Степень достоверности, апробация и внедрение результатов работы

Достоверность результатов исследования основана на репрезентативной выборке, использовании современных методов диагностики. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных в ходе исследования результатах.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на 5-м Всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2008); VIII ежегодной городской науч.-практ. конф. педиатров «Современные проблемы педиатрии» (Санкт-Петербург, 2010); 6-й, 7-й, 10-й, 11-й Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2011, 2012, 2015, 2016); VII Всероссийском

конгрессе «Детская кардиология 2012» (Москва, 2012); II Санкт-Петербургской школы практической аритмологии (Санкт-Петербург, 2012); VIII Международной науч.-практ. конф. «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике (Санкт-Петербург, 2012); VII Российском форуме с междунар. участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2013» (Санкт-Петербург, 2013); VIII Всероссийском семинаре, посвященном памяти профессора Н.А. Белоконь «Воспалительные поражения миокарда» (Оренбург, 2013); XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2014); VIII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2014» (Москва, 2014); IX международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (Санкт-Петербург, 2014); Международной школе «Трансплантация органов у детей» (Петергоф, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); XIII, XIV, XV, XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014, 2015, 2016, 2017); I и II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014, 2016); II научно-практической конференции «Традиции и достижения Российской педиатрии» (Санкт-Петербург, 2015); 49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Prague, 2015); IX Всероссийском семинаре, посвященном памяти профессора Н.А. Белоконь «Врожденные пороки сердца: возможности диагностики, лечения и реабилитации» (Казань, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015); XIII ежегодной городской научно-практической конференции педиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2015); III Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Командный

подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); IX Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2016» (Москва, 2016); 20th International Congress «PHYTOPHARM 2016» (Санкт-Петербург, 2016); IX Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2016); 51st Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Lyon, France, 2017); Национальном медицинском инновационном форуме «Медицина XXI века – интеграция знаний на перекрестке наук» (Санкт-Петербург, 2018); заседаниях научного общества врачей-кардиологов Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России.

По теме диссертации опубликованы 54 печатные работы, из них 26 статей – в рекомендованных ВАК РФ журналах, 4 статьи – в зарубежных журналах, входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science, (импакт-фактор журналов, в которых опубликованы материалы диссертации, - 23,13); 2 главы – в монографиях, 2 учебно-методических пособия; 7 статей – в журналах и сборниках, 13 – в тезисах международных и российских конгрессов, съездов, конференций. Получено «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ Программа ввода данных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у детей с ожирением и артериальной гипертензией (KUPRI)» от 12.08.2015 № 2015618616.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 284 страницах компьютерного текста. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, объем и методы исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 494 источника, из них 109 отечественных и 385 зарубежных, имеет 5 приложений. Работа иллюстрирована 70 таблицами, 49 рисунками, 4 клиническими наблюдениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Формирование представлений о кардиоренальных взаимоотношениях

Особые взаимоотношения сердца и почек известны уже давно. Желтый император Хуан-ди в 2500 г. до н.э. в «Хуан-ди нэй-цзин» (КЛАССИКА МЕДИЦИНЫ) писал: «Когда пульс напряжен, полон, тверд как шнур – есть отеки... Почки сообщают о болезни сердца...» Египетская «Книга мертвых» (1600–1240 гг. до н.э.), служившая для умерших справочным пособием для загробной жизни, является одним из первых текстов, в которых сердце и почки упоминаются одновременно: «Почтение тебе, о сердце мое! Уважение к вам, о мои почки!» [157]. Первый европейский кардионефролог Gentilis de Fulgineo в Итальянском Университете Perugia в 1348 г. в своем труде De pulsibus (About Pulses) отметил влияние болезней сердца на цвет и состав мочи [440].

Современная история изучения кардиоренальных взаимоотношений начинается с сэра Ричарда Брайта. В опубликованной в 1836 г. работе «Почки и гипертензия» он подчеркивает, что «нарушение функции почек является первичной причиной гипертензии» и заключает публикацию словами «heart and kidneys together forever...» (сердце и почки навеки вместе) [411]. В 1880 г. российский профессор Я.Я. Стольников в эксперименте вызывал гипертензию у животных пережатием почечных артерий, что приводило к анемизации почечной ткани и развитию гипертрофии сердца при временном малокровии почек животных [93]. Выдающийся отечественный терапевт Е.М. Тареев в своей статье «Ричард Брайт (к 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии)» пишет: «И в наши дни границы между сердечной (кардиоваскулярной) и

почечной патологией чуть ли не каждый год несколько смещаются в ту или другую сторону» [94].

В классическом труде А. Guyton [1990] представляет взаимоотношения сердца и почек в норме в виде гемодинамической модели:

- Почки: осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия.
- Сердце: контролирует системную гемодинамику. Центральными звеньями этой модели являются РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система [28].

Для подчеркивания особой взаимосвязи сердца и почек при различной патологии стали использовать такие понятия, как «кардиоренальный синдром» [303] и «кардиоренальный континуум» [194].

На согласительной конференции по кардиоренальному синдрому (КРС) под патронажем ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) в сентябре 2008 г. в Венеции (Италия) пришли к заключению, что кардиоренальный синдром – «сочетанное поражение мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем или состояние, при котором сочетание дисфункции почек и сердца усугубляет нарушение функции каждого органа» [367]. В интернет-энциклопедии «Википедия» дается следующее определение термина *континуум*: «латинское *continuum* – непрерывность, неразрывность явлений, процессов». Нам представляется достаточно аргументированным мнение А.В. Смирнова и соавт. [91] о *кардиоренальных взаимоотношениях*:

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

Представление о существовании особых взаимоотношений между миокардиальной и почечной функциями убедительно подтверждается современными данными. Изучение этой проблемы имеет и большую практическую значимость, так как, по мнению Т. Vos [457], почти половина смертей в западном обществе приходится на болезни сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

1.2. Врожденные пороки развития

Мировое сообщество 3 марта 2015 г. впервые отметило день врожденных пороков развития, в декабре 2017 г. – день врожденных пороков сердца. Врожденные пороки развития остаются сегодня одной из основных проблем современной медицины, представляя собой наиболее серьезные отклонения в здоровье детей. Это связано с их значимым вкладом в мертворождаемость, младенческую и детскую смертность, заболеваемость, инвалидизацию и ухудшение качества жизни [106, 314, 479].

Врожденные пороки развития занимают второе место среди причин мертворождаемости; второе место среди причин неонатальной и младенческой смертности; после состояний, возникающих в перинатальном периоде [196, 294, 468]. Из 2,68 млн детей, умерших в периоде новорожденности в мире в 2015 г., причиной смерти 303 тыс. из них были врожденные пороки развития [467].

P.W.G. Tennant et al. [434] изучали двадцатилетнюю выживаемость детей, родившихся с врожденными пороками развития в Великобритании, по методу Kaplan–Meier. Для детей, имеющих один порок развития, двадцатилетняя выживаемость составила 85,5%; при врожденных пороках сердца – 79,1%; при пороках развития мочевой системы – 83,2%.

В структуре детской инвалидности врожденные пороки развития занимают второе место – 20,2%, причем больше трети из них – дети с пороками сердца и системы кровообращения (35,2%) [39]. За период с 2010 по 2016 г. в РФ произошло снижение формирования инвалидности у детей с врожденными аномалиями развития на 14,8%; причем врожденные аномалии системы кровообращения в структуре врожденных пороков развития у детей-инвалидов занимают первое место – 24,5% [11].

Ежегодно в мире рождается от 10 до 20 миллионов детей с врожденными пороками развития, причем более половины аномалий развития (50–70%) составляют тяжелые, несовместимые с жизнью или требующие хирургической коррекции пороки [23].

Распространенность врожденных аномалий развития по данным Федерального и Международного регистров (EUROCAT; 21 нозология, на 1000 новорожденных) составляет в Европе 3,1–12,5 на 1000 детей [169]. По EUROCAT, включающем 1,5 миллиона ежегодных рождений в 22 странах, врожденные пороки сердца были наиболее распространенными среди нехромосомных пороков (6,5 на 1000 родившихся), а аномалии почек заняли 3-е место (3,1 на 1000 родившихся) [140].

В России среди живорожденных врожденные пороки развития регистрируются у 17,9 на 1000 детей, а у мертворожденных – в 12,5 раза чаще (22,35% аутопсий) [33].

В Санкт-Петербурге в 2009 г. из 48 842 новорожденных 1152 имели врожденные пороки развития (распространенность на 1000 – 23,6).

Следует подчеркнуть, что в регистре EUROCAT (150 000 европейских детей) врожденные пороки сердечно-сосудистой системы занимают 2-е место по распространенности (20,63%), мочевыделительной системы – 3-е место (15,17%) [427]. В Российском регистре врожденных пороков развития врожденные пороки сердечно-сосудистой системы занимают 1-е место по распространенности (33,89%), мочевыделительной системы – 3-е место (17,18%), лишь немного уступая идущим на 2-м месте порокам развития костно-мышечной системы (19,77%) [34]. Вполне естественно, что распространенность пороков развития широко варьирует, что определяется рядом обстоятельств: метод регистрации и спектр аномалий, включенных в регистр; характер контингента, включенный в создаваемый регистр (городское или сельское, этническая и расовая принадлежность; возраст изучаемой группы и спектр диагностики; квалификация специалистов, проводящих обследование) [41, 152, 341, 345].

Врожденные пороки развития – большая гетерогенная группа, в которой выделяются изолированные, множественные и системные аномалии.

Причины развития пороков разнообразны – генетические (генные, хромосомные, геномные, зиготические мутации), средовые или экзогенные факторы (физические факторы, химические, биологические), эндогенные факторы

(возраст родителей, «перезревание» половых клеток, эндокринные заболевания матери; гипоксия, неполноценное питание матери в период беременности) и мультифакториальные [142, 206, 255, 277, 445].

Диапазон факторов влияния на формирование пороков также чрезвычайно вариабелен: мультифакториальные причины – 20–25%, генетические факторы – 12–25%, факторы внешней среды – 10–13% аномалий [85]. В то же время на сегодняшний день происхождение большинства пороков остается не ясным, что убедительно демонстрирует Martin Lammens et al. [299] – 66% всех врожденных аномалий развития (хромосомные болезни – 10%, одиночные мутантные гены и семейные – 18%, маточный фактор и тератогены – по 3%).

1.2.1. Врожденные пороки развития сердца

ВПС являются одним из наиболее распространенных видов врожденных дефектов при рождении, хотя заболевание нередко обнаруживается и после рождения. С учетом периода внутриутробного развития частота пороков еще выше из-за пострадавших абортированных плодов [189].

Первый орган, формирующийся у высших позвоночных в эмбриогенезе – сердце на 15–16-й день гестации, причем процесс образования занимает длительный промежуток времени и проходит в развитии много стадий [132]. Уже на клеточном уровне к механизмам, контролирующим размер эмбриональных органов, относят пролиферацию, дифференцировку, миграцию и гибель клеток, причем показано в эксперименте, что основным фактором, определяющим размеры сердца в периоде внутриутробного развития, является пролиферация миоцитов [111, 133, 403].

Начало организации сердечных структур – формирование серповидного скопления из клеток-предшественников кардиоцитов (первичное кардиогенное поле), из которого в последующем развиваются структуры левого желудочка. В последующем в область этого скопления из вторичного кардиогенного поля мигрируют клетки, эволюционирующие в миоциты правого желудочка и

дополняющие структуры левого желудочка, предсердий, аорты, легочных вен [198, 283, 328].

Уже установлены множество молекулярно–генетических и клеточных механизмов кардиомиогенеза и достаточно подробная морфологическая картина формирования сердца [102, 148, 421].

Нарушение последовательности миграции клеток приводит к врожденным дефектам только правых или только левых отделов сердца. В эксперименте показано, что нарушение миграции клеток из вторичного кардиогенного поля приводит к формированию пороков правого отдела сердца, выносящих и приносящих сосудов (гипоплазия правого желудочка, стеноз легочных вен, удвоение легочных вен, тетрада Фалло) [148, 178, 202, 482].

G. Blue et al. [144] подразделяют генетически обусловленные несиндромные врожденные пороки сердца на три группы:

1. Семейные ВПС: варианты с известными генами – 31–46%; неизвестные причины – 54–69% (whole-genome sequencing).

2. Спорадические ВПС: de Novo – 10% (exome sequencing); copy-number variation, chromosomal microarray – 3–10%; неизвестные причины, включая inherited rare, high-risk variants – ≈80% (whole-genome sequencing).

3. ВПС + врожденные экстракардиальные аномалии: простые геномные варианты – 26% (exome sequencing); copy-number variation – 25% (chromosomal microarray); неизвестные причины – 49% (whole-genome sequencing). В цитируемой работе были использованы данные Z. Powis [369], S. La Haye [297], J. Homsy et al. [255], Y. Jia et al. [271], S. Zaidi et al. [491].

Приводятся описания следующих генов, ассоциированных с несиндромными врожденными пороками сердца [145, 273, 465] (таблица 1).

Таблица 1 – Гены, ассоциированные с несиндромными (ВПС)

Ген	Функция	Ассоциация с поражением сердца
<i>NKX2-5</i>	Transcription factor	ASD-AV block, TOF, HLHS, TGA, DORV, Ebstein anomaly, VSD
<i>NKX2-6</i>	Transcription factor	TA
<i>GATA4</i>	Transcription factor	ASD±PS, TOF, VSD, DORV
<i>GATA6</i>	Transcription factor	TA, TOF, AVSD
<i>TBX1</i>	Transcription factor	I AA, aortic arch anomalies, VSD
<i>TBX5</i>	Transcription factor	ASD, VSD, AVSD, conduction abnormalities
<i>TBX20</i>	Transcription factor	ASD, VSD, valve defects, LVOTO
<i>CITED2</i>	Transcription factor	ASD, VSD, TOF, TGA
<i>ZIC3</i>	Transcription factor	Heterotaxy, ASD, AVSD, TGA, VSD, TAPVR, PS
<i>ZFPM2</i>	Transcription factor	TOF
<i>FOXH1</i>	Transcription factor	TOF, VSD
<i>HAND1</i>	Transcription factor	HLHS (somatic mutation)
<i>TFAP2B</i>	Transcription factor	PDA
<i>NOTCH1</i>	Membrane ligand-receptor	AS, BAV
<i>NODAL</i>	Membrane ligand-receptor	Heterotaxy, TGA
<i>JAG1</i>	Membrane ligand-receptor	PS, TOF
<i>CFC1</i>	Membrane ligand-receptor	Heterotaxy, TGA, DORV, TOF
<i>MYH6</i>	Sarcomeric protein	ASD
<i>MYH7</i>	Sarcomeric protein	ASD, Ebstein anomaly
<i>MYH11</i>	Sarcomeric protein	PDA
<i>ACTC1</i>	Sarcomeric protein	ASD, VSD
<i>GJA1</i>	Gap junction protein	HLHS (somatic mutation)
<i>GJA5</i>	Gap junction protein	TOF
<i>CRELD1</i>	Matricellular protein	AVSD, dextrocardia
<i>ELN</i>	Structural protein	SVAS
<i>VEGFA</i>	Mitogen	TOF

ASD = atrial septal defect. AS = aortic stenosis. AV = atrioventricular. AVSD = atrioventricular septal defect. BAV = bicuspid aortic valve. DORV = double outlet right ventricle. HLHS = hypoplastic left heart syndrome. IAA = interrupted aortic arch. LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction. PDA = patent ductus arteriosus. PS = pulmonary stenosis. SVAS = supraaortic stenosis. TA = truncus arteriosus. TAPVR = total anomalous pulmonary venous return. TGA = transposition of the great arteries. TOF = tetralogy of Fallot. VSD = ventricular septal defect

Выделяют следующие причинные механизмы формирования врожденных пороков развития: аномалии миграции эктомезенхимальной ткани (аномалии дуги аорты); дефекты внутрисердечного кровотока (септальные дефекты и левые и правые обструктивные пороки сердца); аномалии, связанные с гибелью (септальные дефекты и аномалии клапанов); аномалии экстрацеллюлярного матрикса (дефекты атриовентрикулярного канала); аномальный рост (частичная и полная мальформация легочного венозного возврата и *cor triatriatum*) и

неправильная позиция и перекручивание, что включает нарушение лево-правой асимметрии [258]. К сегодняшнему дню приведены описания более 90 анатомических вариантов ВПС и более 200 разных их сочетаний [19].

Rosana Cardoso M. Rosa et al. [382] дают информацию о результатах проекта Atlanta Congenital Defects Program (MACDP): из 7 984 пациентов с ВПС 71,3% имели изолированный порок сердца, 13,5% – ассоциацию с пороком другой системы, 13,1% – наличие порока развития сердца в структуре различных синдромов и 2% – ассиметричный дефект. В когортном исследовании из 12 078 482 субъектов (Nationwide Inpatient Sample (NIS) database from 1998–2008 с ВПС) несиндромальных врожденных пороков развития сердца было 11,4%; пороков развития сердца в сочетании с пороками развития другой системы – 13,6% и генетического синдрома – 2,2%; в группе сравнения из 97 154 детей эти пороки встречались со следующей частотой – 6,7%; 0,3% и 7,0% соответственно [242].

Из 521 619 родившихся живыми детей 2964 имели ВПС – 5,7 на 1000 (доношенные – 5,1 на 1000 рожденных в срок; родившиеся преждевременно – 12,5 на 1000 рожденных преждевременно) [431].

C. Stoll [424] анализирует огромную базу данных всех живорожденных, мертворожденных и прерываний беременности на протяжении 26 лет в 346 831 последовательных беременностей; из всех 4005 случаев рожденных детей с ВПС (115,5 на 10 000 детей), 26,3% (1055 детей) имели порок в качестве основной аномалии; 8,8% (354 ребенка) – аномалии хромосом (218 – трисомии 21) и 2,5% (99 пациентов) – внехромосомные дисморфичные условия.

Показатели распространенности и структуры ВПС в разных регионах, исследуемых группах весьма различаются. При мета-анализе более 40 исследований J.I. Hoffman и S. Kaplan [254] отмечают пораженность аномалиями развития сердца 6,0 на 1000 новорожденных, при этом распространенность ВПС в публикуемых работах варьирует от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных. Совершенно справедливо, подчеркивают авторы, что показатель распространенности во многом определяется спектром включения пороков. Так,

включение пациентов с малыми формами (открытое овальное окно) увеличивает показатель распространенности ВПС до 75 на 1000 живорожденных [254]. D. Van der Linde и соавт. [448] проанализировали более 100 публикаций, в которых было отражено состояние здоровья 24 млн новорожденных в разных регионах мира. Показатели распространенности ВПС: Европа – 8,2; Северная Америка – 6,9; Азия – 9,3 на 1000 живорожденных. В публикации G. Schwedler и соавт. [402] приводят статистические данные по Германии. Распространенность ВПС составляет 10,76 на 1000 живорожденных, а наиболее распространенных аномалий: дефект межжелудочковой перегородки – 5,27; дефект межпредсердной перегородки – 1,83; клапанный стеноз легочной артерии – 0,66 на 1000 родившихся живыми. В таблице 2 представлена распространенность и структура ВПС на основании анализа источников литературы [254] и популяционного исследования MACDP, в котором проанализированы 3240 пациентов с ВПС из 398 140 новорожденных Атланты (США) в 1998–2005 гг. [376]

Для сегодняшнего дня характерной особенностью является не только увеличение частоты ВПС, но и возрастание количества сложных и комбинированных пороков [25].

Таблица 2 – Распространенность и структура врожденных пороков сердца на 10 000 живорожденных

Поражение сердца	MACDP USA. Atlanta. 1998–2005	Hoffman J., Kaplan S. 2002
Аортальный стеноз	1,1	4,0
Дефект межпредсердной перегородки	13,1	9,4
Атриовентрикулярный дефект межпредсердной перегородки	4,18	3,5
Коарктация аорты	4,4	4,1
Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка	–	1,6
Гипоплазия левых отделов сердца	2,3	2,7
Гипоплазия правых отделов сердца, включающая атрезию трехстворчатого клапана,	–	2,2

аномалию Эбштейна, атрезию легочной артерии и с неповрежденной межжелудочковой перегородкой		
Атрезия легочной артерии	0,4	1,3
Открытый артериальный проток	0,29	0,8
Стеноз легочной артерии	5,5	7,3
Единственный желудочек сердца	1,0	1,1
Атрезия трехстворчатого клапана	0,5	0,8
Аномальный легочный венозный возврат	0,8	0,9
Полная транспозиция магистральных артерий	2,3	3,2
Тетрада Фалло	4,7	4,2
Общий артериальный ствол	0,6	1,1
Аномалия Эбштейна	0,6	1,1
Все врожденные пороки сердца	81,4	96,0

Успехи детской кардиологии и кардиохирургии привели к снижению младенческой смертности и значительному увеличению количества взрослых пациентов с ВПС [130, 281]. В США количество взрослых больных с ВПС увеличилось в 2010 г. в сопоставлении с 2000 г. на 50% [321]. На 1000 взрослых жителей Канады 4,09 имеют ВПС, причем 0,38 – тяжелые поражения (TOF или truncus – 0,17; AVSD – 0,14; TGA – 0,04; SV – 0,03) [332]. Khairy P. et al. [280] считают, что распространенность ВПС во взрослом периоде жизни составляет 4 на 1000 и требует высоких все возрастающих затрат на поддержание здоровья в этой группе [415]. Кроме того, смертность в популяции с ВПС в возрасте от 20 до 70 лет в 7 раз выше, чем у сверстников без пороков [Verheugt C.L. et al., 2010].

Прогрессирование имевшегося ВПС и хирургической реконструкции в последующей жизни, значительная эволюция в кардиохирургии и в нехирургических вмешательствах ставят задачу разработки стратегии лечения лиц пожилого возраста с оперированными ВПС [452].

Раннее выявление ВПС требует значительных средств. R. Knowles et al. [286] анализируют затраты для скрининга 100 000 новорожденных в Великобритании: клиническое обследование – 100 000 фунтов стерлингов, пульсоксиметрия – 480 000 фунтов стерлингов, эхокардиография – 3 540 000 фунтов стерлингов; дополнительные современные методики эхокардиографии для

диагностики аномалии развития требуют дополнительного финансирования в 4 500 000 фунтов стерлингов. Еще большие затраты приходится на стационарное лечение детей с пороками. Как сообщают С.А. Russo и А. Elixhauser [391], в США в 2004 г. 139 000 детей с пороками были госпитализированы в стационары – 47,4 на 100 000 детской популяции. С ВПС стационарное лечение получили 46 500 пациентов; совокупные расходы на обследование и лечение составили \$1 368 822 600; средняя стоимость одной госпитализации – \$29 600 (Tetralogy of Fallot – \$40 100; Patent ductus arteriosus – \$31 300). С пороками мочевой системы госпитализировано 12 900 больных; стоимость пребывания в стационаре – \$114 709 700; средняя стоимость одной госпитализации – \$8 900 (Polycystic kidney – \$11 900).

Максимальное число оперированных пациентов с ВПС в России в 2012–2013 гг. составило 103,1 на 1 миллион населения, что значительно больше, чем 15 лет назад (17,0 операций на 1 миллион населения), но существенно меньше, чем в США (170 операций на 1 миллион населения) [19, 134]. Прослеживается отчетливая тенденция к возрастанию количества оперативных вмешательств в более ранние сроки, особенно детям первого года жизни, что свидетельствует в пользу более ранней выявляемости аномалий [18]. В то же время в России сохраняется высокий уровень оперативной активности у взрослых – ежегодно в России с 2009 г. оперируют по поводу ВПС более 2000 пациентов, что говорит о поздней диагностике [19].

1.2.2. Врожденные пороки развития почек

Врожденные аномалии почек и мочевого тракта составляют 20–30% всех пороков, идентифицированных в пренатальном периоде; 3–6 – на 1000 живорожденных детей; они ответственны за 34–59% случаев хронической болезни почек и 31% случаев хронической почечной недостаточности, требующей заместительной терапии в США [404, 469, 483, 488].

Из всех пациентов с терминальной почечной недостаточностью в Европе, Японии, Австралии и Новой Зеландии на долю врожденных пороков развития приходится 34–43% [200, 305, 327]. N. Sangle [397] считает, что вообще 10% людей имеют пороки мочевого тракта, хотя многие из них не имеют симптоматики; 20% детей с ХПН имеют дисплазию или гипоплазию почек; у 10% взрослых пациентов с ХПН причиной ее была поликистозная почечная болезнь. Врожденные пороки развития мочевой системы несут ответственность за две трети всех случаев хронической болезни почек у детей в развитых странах, в то время как в развивающихся странах преобладают приобретенные заболевания [245]. По мнению Д. Ингелфингер и соавт. [44], врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей составляют 48–59% всех случаев хронической болезни почек у детей и 34–43% случаев терминальной стадии ХПН. Но даже так называемые «легкие формы» пороков развития почек могут прогрессировать до терминальной стадии ХПН во взрослом периоде жизни от 30 до 40 лет [483].

Распространенность пороков развития почек и мочевыводящей системы у детей Санкт-Петербурга в 2012 г. составила 35,91 на 10 000 [104]. У детей Чувашии при массовом скрининге всего детского населения частота пороков почек, по наблюдению А.А. Трефилова [95], была 4,8%, причем распространенность и структура зависели от биогеохимической зоны проживания.

Регистр пороков мочевой системы детей Санкт-Петербурга (2 400 детей) выглядит следующим образом: аномалии положения – 36,42% (дистопия почки – 21,7%, ротация почки – 10,07%, сращенная почка – 4,65%); аномалии количества – 23,68% (удвоенная почка – 19,37%, единственная почка – 4,26%); аномалии дифференцировки – 9,68% (киста почки – 3,48%, поликистоз – 3,1%, дисплазия – 1,95%, мультикистоз – 1,15%); гидронефроз, уретерогидронефроз – 20,93%; прочие пороки – 9,34% [106]. В последние годы на первое место среди пороков развития почек вышла дистопия; распространенность этой аномалии достигла 1:100 при массовом скрининге детей в возрасте от первых суток до 18 лет [96].

При анализе 9 321 протокола вскрытий детей Санкт-Петербурга за период с 1974 по 1993 г. установлено, что умерли от заболеваний почек 695 детей (7,46 % всех аутопсий детей в возрасте от 0 до 15 лет), причем удельный вес пороков развития в структуре детей, умерших от болезней мочеполовой системы, – 65,03% (452 ребенка) [104].

В многочисленных публикациях обсуждаются структура пороков мочевой системы и их распространенность [416, 477, 478]:

Верхний мочевой тракт

Ренальная агенезия: отсутствие почки.

Дисплазия почки: почка содержит недифференцированную ткань и может быть маленьких размеров (аплазия) или растянутой и содержать кисты (мультикистоз или поликистозная болезнь почек).

Ренальная гипоплазия: почки содержат сформированные нефроны, но количество их меньше нормы; нефроны больших размеров, и тогда это состояние называют олигомеганефронией.

Удвоение почки: почку подразделяют на верхнюю часть, часто диспластичную и имеющую мочеточник с обструкцией, и нижнюю часть, имеющую рефлексирующий мочеточник.

Подковообразная почка: обе почки сращены и имеют компоненты дисплазии.

Нижний мочевой тракт

Агенезия: мочеточник и треугольник Льево в мочевом пузыре отсутствуют.

Гидронефроз: почечная лоханка расширена; паренхима может быть гипопластичной или диспластичной, а мочеточник может быть рефлюксирующим или обструктивным.

Удвоение мочеточника: может встречаться вместе с удвоением почки.

Везикоуретеральный рефлюкс: обратный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник, лоханку и медуллярную собирательную систему почек

Клапан задней уретры: нарушен отток мочи из мочевого пузыря из-за анатомической обструкции.

Распространенность данных пороков развития: удвоение мочеточника – 1/20; пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 1/50–100; подковообразная почка – 1/200; односторонняя почечная агенезия – 1/500–1000; односторонняя мультикистозная почка – 1/5000; двусторонняя агенезия/дисплазия – 1/5000–10 000.

Все больше внимания уделяется роли генных мутаций в генезе пороков развития мочевой системы [241, 292, 390, 493]. Идентифицировано уже более 150 генов, ответственных за нарушения нормального развития почечных структур в эмбриогенезе и функцию нефрона [196] (таблица 3).

Таблица 3 – Синдромы и генетические мутации, ассоциированные с пороками развития мочевого тракта

Врожденный порок	Синдром	Дефект гена
Ренальная агенезия	Брахио-ото-ренальный	<i>EYA1, SIX1, SIX4, SIX5</i>
Ренальная дисплазия	-	<i>UPK3A</i>
Эктопический мочеточник	-	<i>SPRY1</i>
Удвоение мочеточника	-	<i>FOXC1, SLIT2, ROBO2</i>
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс		<i>ROBO2</i>
	Ренальная колобома	<i>PAX2</i>
	Townes Brocks	<i>SALL1</i>
Дефект гломерул	Nail-patella	<i>LMX1B</i>
	Denis-Drash	<i>WT1</i>
	Врожденный HC	<i>NPHS1, NPHS2</i>
Дефекты канальцев	Тубулярный дисгенез	<i>REN, AGT, ACE, AGTR1</i>
Кистозные почки	NPHP	<i>NPHP2, NPHP1, NPHP4, NPHP3</i>
	ARPKD	<i>PKHD1</i>
Ренальная дисплазия	ADPKD	<i>PKD1, PKD2</i>
	Кисты в почках и диабет	<i>TCF2/HNF1β</i>
	Fraser	<i>FRAS1</i>
	Kallman	<i>KAL1</i>
CACUT	-	<i>BMP4, DSTYK, SOX17</i>

С возможностью оценить развитие органов мочевой системы во время беременности международное признание получила и активно развивается новая

концепция трактовки врожденных пороков развития почек – САКУТ-синдром (Congenital anomalies of kidney and urinary tract) [43, 378]. САКУТ-синдром включает следующий спектр аномалий верхних и нижних отделов мочевой системы (почек и мочевыводящих путей): агенезию почки, почечную гипоплазию/дисплазию, мультикистозную почечную дисплазию, удвоение почки и собирательных систем, сращенную почку (подковообразную), обструкцию пиело-уретерального сегмента (гидронефроз), мегауретер, клапан задней уретры и пузырно-мочеточниковый рефлюкс; синдромы, ассоциированные с почечными пороками [256, 322, 378, 394, 405]. Эти аномалии могут быть изолированно почечные или быть частью синдрома с не почечными манифестациями (Meckel–Joubert, Bardet–Biedl, VACTER–L, Potter и др.) [253, 424]. По мнению S. Weber [463], к настоящему времени более 500 синдромов имеют выраженные почечные манифестации САКУТ-синдрома.

Структурные аномалии почек могут возникнуть вследствие дефектов нефрогенеза [282, 404]. К развитию порока могут привести генетические мутации, эпигеномные преобразования, состояние матери (заболевания эндокринной и мочеполовой систем, питание, курение, алкоголь и др.), воздействия неблагоприятных экологических факторов [128, 443].

Около 10% всех случаев САКУТ-синдрома имеет генетическое происхождение [416, 443, 456]. Обследовав 100 пациентов с ренальной гипоплазией и почечной недостаточностью, S. Weber et al. [464] отметили у 16% пациентов мутации в локусах, характерных для Сакут-синдрома: TCF2, PAX2, EYA1, SIX1 и SALL1, причем чаще мутации идентифицировались в локусе TCF2. Идентифицированы мутации более 30 генов у пациентов с САКУТ-синдромом [320].

Генные мутации могут реализоваться как в виде изолированного порока, так и в структуре синдрома. Таблица 4 иллюстрирует наличие гипо/дисплазии при разных локализациях пораженных генов [160, 493].

Таблица 4 – Генетически детерминированные синдромы с наличием гипо/дисплазии

Ген	Синдром	Почечный фенотип
JAG1, NOTCH2	Alagille'a	Поликистоз, дисплазия
BBS1– BBS11	Bardeta-Biedla	Дисплазия, деформации чашечек
EYA1, SIX1, SIX2	Branchio-oto-renal	Агенезия/дисплазия
SOX9	Campomelic	Разные пороки мочевой системы
CHD7	CHARGE	Разные пороки мочевой системы
Del. 22q11	Di George'a	Агенезия/дисплазия
GATA3	Hipothyroidism, sensorial deafness, renal anomalies (HDR)	Агенезия/дисплазия
FRAS1, FREM2	Frasera	Агенезия/дисплазия
KALL1, FGFR1	Kallmanna	Агенезия/дисплазия
PAX2	Renal-coloboma	Гипоплазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс
TCF2	Renal cysts and diabetes	Дисплазия, кисты
DHCR7	Smitha–Lemliego–Opitza	Дисплазия, кисты
SALL1	Townesa–Brocksa	Дисплазия, пороки нижних мочевых путей
LMX1B	Nail–patella	Агенезия, пороки клубочков
NIPBL	Cornelii de Lange	Дисплазия
CREBBP	Rubinsteina–Taybiego	Агенезия
WNT4	Rokitansky'ego	Агенезия
PEX-family	Zellwegera	Дисплазия, кисты
p57(KIP2)	Beckwitta–Wiedemanna	Дисплазия
SALL4	Okihiro	Эктопия, дефект нижних мочевых путей
TBX3	Ulnar–mammary	Агенезия

Подчеркивается значимая роль состояния PAX2 [192, 247], причем наиболее значимо на развитие аномалий оказывает воздействие PAX2 с транскрипционными факторами Gdnt, Ret, SHH, Wnt4, Fgt [167]. Предпринимаются попытки выделить специфические гены, мутация которых способствует развитию САКУТ-синдрома [392], но более убедительна концепция

о комбинации мутирующих генов [171]. По представлениям сегодняшнего дня, наиболее важная роль в развитии САКУТ-синдрома отводится одновременной мутации PAX2 и EMX2, так как сочетание подобной мутации не обнаружено у здоровых эмбрионов мышей (эксперимент) и человека [361]. A. Vivante [456] считает, что метод высокопроизводительного секвенирования позволит в ближайшее время определить дополнительно новые гены, ответственные за развитие САКУТ-синдрома, о чем свидетельствуют появляющиеся публикации [155, 181, 373]. S.L. Rosenberg et al. [384] в эксперименте на мышах показали эпигеномное воздействие гистона диацелатоз (HDACs) на развитие почек и мочевого тракта.

Ряд европейских стран приступили к совместному проекту «WP06 – Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract», ставящему задачи идентифицировать гены, вызывающие САКУТ; дать функциональную характеристику генам с использованием различных модельных сетей; выделить прогностические биомаркеры и разработать новые диагностические алгоритмы для САКУТ-синдрома [251, 293].

Прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с САКУТ-синдромом зависит как от характера порока, так и от многих других причин.

В отличие от детей, у взрослых пациентов САКУТ-синдром гораздо реже является поводом начала заместительной терапии ХПН – около 5% [201]. В принципе, сложилось следующее представление об эволюции САКУТ-синдрома с возрастом: ухудшение функции почек в первые месяцы жизни с последующим улучшением, достигающим пика к 3–4 годам и остающимся стабильным до наступления половой зрелости; в последующем ускоряется прогрессирующее снижение почечных функций [124, 228, 399, 484]. Около 25% детей, рожденных с двусторонним САКУТ-синдромом, нуждаются в заместительной терапии в течение первых двух десятилетий жизни [256, 451]. В своем исследовании G.H. Neild [346] пять лет наблюдал 101 пациента с САКУТ-синдромом, пока они не достигли взрослого периода жизни. По его мнению, темпы нарастания протеинурии и снижения почечных функций были ниже, чем при других

заболеваниях. Не вызывает сомнения, что таких пациентов во взрослом периоде жизни из года в год будет становиться все больше [347].

1.2.3. Сочетанные пороки развития сердца и почек

Врожденные пороки сердца и почек могут быть изолированными, сочетанными врожденными пороками сердца и почек и частью наследственных и врожденных синдромов [105].

Спорадические сочетанные пороки сердца и почек

Сочетанные пороки сердца и почек ранее отмечались в немногочисленных публикациях. М.И. Умалатова [98] подчеркивает, что значительно больше исследований, в которых изучалась распространенность пороков мочевой системы у детей с аномалиями сердца, чем исследований о встречаемости пороков сердечно-сосудистой системы в группе пациентов с аномалиями почек и мочевыводящих путей. В зависимости от групп исследуемых пациентов и метода диагностики показатель заболеваемости сочетанными пороками сердца и мочевой системы имел большой диапазон колебаний.

В первую очередь речь шла о спорадических случаях сочетания пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Так, у пациентов с аномалиями мочеполовой системы распространенность врожденных пороков сердца была от 0,7% в педиатрической популяции [326] до 9,6% на аутопсийном материале [183].

По мнению Rosana Cardoso M. Rosa [382], от 7 до 50% пациентов с ВПС имеют аномалии других органов и систем. У больных с ВПС встречаемость аномалий мочеполовой системы была от 3,8% [147] до 4,0% [161]. Авторами проанализированы материалы 1221 посмертного вскрытия. В то же время, М. Rubenstein [388] по данным 410 аутопсий у детей с врожденными пороками сердца аномалии мочеполовой системы отметила у 10,3%. Sudhukar Rao et al. [425] при анализе 29 аутопсий пациентов с врожденными пороками сердца в 21% случаев описывает аномалии мочевой системы. Эти же авторы сообщают, что из

260 детей с врожденными пороками сердца 7,7% имели аномалии почек и мочевыводящих путей [425]. Существует большой разброс показателей сочетания пороков развития сердечно-сосудистой системы с аномалиями почек. Н. Newrnan [348] из 179 больных с пороками сердца аномалии почек обнаружены у 3,9% детей; А. Humphrey [261] из 400 – 4,5%; J. Hoeffel из 680 – 7,2%; С. Poole [363] – 8,4%; А. Esquivel [199] из 414 пациентов – 13,7% соответственно.

В большом исследовании, включавшем 1856 детей с верифицированным ВПС, М. Wojtalik et al. [474] отметили наличие пороков развития мочевого тракта у 22,4%.

G. Cocchi et al. [168] установили, что у детей с пороками мочеполовой системы ВПС встречались в 10 раз чаще, чем в общей популяции детей (из 100 детей с аномалиями почек ВПС были у 8 детей – 8%). R. Greenwood et al. [235] наблюдали наличие ВПС у 23% детей с врожденными пороками почек и мочевыделительной системы.

Во многих исследованиях подчеркивается, что отсутствует связь между отдельными пороками сердца и пороками почек [159, 343]. В то же время, В. Adhisivam et al. [116] сообщают, что пороки сердца чаще выявлялись при поликистозе, агензии, подковообразном сращении почек. По наблюдению Sudhukar Rao [425], 25% детей с дефектом межжелудочковой перегородки имели порок развития мочевой системы.

Byung Hee et al. [159] у 1045 детей с ВПС в 4,1% случаев установили наличие аномалий мочевого тракта, подчеркивая их встречаемость выше популяционной частоты (<2% в генеральной популяции). Авторы отмечают, что у 671 ребенка с ацианотичными (белыми) пороками сердца аномалии мочевой системы были у 4,1% пациентов, а у 374 детей с цианотичными (синими) пороками – у 3,2%.

Увеличивается количество публикаций, в которых исследуются причины сочетанных пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Сердце и почки развиваются из мезодермы, причем Pod1 (капсулин / эпикардин / Tcf21) является основным фактором транскрипции и имеет высокую

степень экспрессии в мезенхиме развивающихся сердца и почек [112, 383, 430]. При формировании сердечно-сосудистой и мочеполовой систем совпадение сроков тератогенного терминационного периодов может способствовать формированию сочетанных врожденных пороков сердца и почек [164, 275]. Мутации гена в PKD1 или PKD2, кодирующих полицистин-1 и полицистин-2, нарушают эмбриогенез, благоприятствующий формированию кист в почках и недостаточности клапанов сердца и артериальной аневризмы [115, 151, 174, 237, 349]. P. Hagg et al. [239] установили, что антипептидные антитела к XV типу коллагена приводят к однотипному процессу фиброза в сердце и почках. C. Sun et al. [426] приводят данные о 61 плоде, имевших 11 пороков развития почек и столько же ВПС, но о сочетании этих пороков информации нет.

J. San Agustin et al. [396] при анализе 135 линий мышей показали, что 29% мутаций, вызвавших ВПС, вызвали и аномалии развития почек (агенезию, удвоение, гидронефроз, кистозную дисплазию). При обследовании 77 пациентов, прооперированных по поводу ВПС в детском госпитале Питсбурга (США), у 23 детей (30%) были выявлены аномалии развития почек – кисты почек, удвоение почек, подковообразная почка, гидронефроз и др. Авторы подчеркивают, что имеется общая генетическая этиология ВПС и ВПП и при пороках сердца высок риск наличия и почечных аномалий.

1.2.4. Синдромы с сочетанными пороками сердца и почек

К настоящему времени описано уже более 500 врожденных и наследственных синдромов с участием сердечно-сосудистой или мочевыделительной систем.

Alex Egbe et al. [197] проанализировали когорту с ВПС из 97 154 детей и контрольную группу 12 078 482 субъекта. В группе с ВПС несиндромальные аномалии сердца составили 11,4%, генетический синдром – 2,2%, экстракардиальные врожденные пороки – 13,6%; а в контрольной группе – 6,7%, 0,3% и 7,0% соответственно. Кратко остановимся на синдромах, в которых в

качестве отдельных компонентов участвуют сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы.

Синдромы с сочетанными пороками сердца и почек

Синдром Apert (FGFR2a)

Мутация гена, контролирующего фактор роста. Отмечены гидронефроз, удвоение почечных лоханок, нарушено формирование сосудов [262, 471].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (PKD1 и PKD2)

Мутации подвергаются протеины мембраны с повреждением ионных каналов, образованием кист в сегменте нефрона и сосудистых аневризм. Распространенность – 1:1000. 85% пациентов имеют мутации в гене *PKD1* (более 500 мутаций) и 15% – в гене *PKD2* (более 120 мутаций). Поражение почек: билатеральные почечные кисты с гипертензией, прогрессирующей почечной недостаточностью. Поражение сердца: у 25% пациентов отмечается пролапс митрального клапана, расширение корня аорты, диссекция (расслоение) торакального отдела аорты [228, 252, 386, 387].

Синдром Bardet–Biedl

Локализация генов, вовлеченных в патологический процесс, не известна. У 52–82% больных имеются поражения почек (различные аномалии почек, включая ренальную дисплазию, нефронофтиз, аномалии чашечек); у 50% – кардиальные аномалии (7% – аортальный стеноз, открытый артериальный проток, клапанные стенозы и атрио/вентрикулярный дефект) [216, 264, 278, 412].

Синдром Beckwith–Wiedemann (p57KIP2)

Встречаемость – 0,72 на 10 000 родов. Специфические изменения происходят в коротком плече 11-й хромосомы (локус 11p15.5). Поражения почек: аномалии почек, дисплазия, нефромегалия, опухоль Вильмса, гамартрома. Поражение сердца: гамартрома [221, 225, 298, 374, 419].

Дефицит Carnitine palmitoyltransferase II

Редкая патология – частота 1:350 000 родов. Мутация гена пальмитоилтрансферазы тип II, картированного в коротком плече 1-й хромосомы

(локус 1p32). Поражения почек: ренальная дисплазия. Поражение сердца: кардиомегалия [353, 470].

Ассоциация CHARGE (генетическая база не известна)

Поражения почек у 40%: гипоплазия, дистопия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Поражение сердца у 75%: различные пороки, чаще комбинированные, включая тетраду Фалло [137, 274, 377, 454].

Синдром Di George (микроделеция 22q11.2)

Распространенность от 1:2000 до 1:4000. Поражение почек у 36%: различные пороки (гипоплазия или агенезия – 17%, обструкция – 10%, везико-уретральный рефлюкс – 4%). Поражение сердца: разные варианты дефектов, расширение корня аорты [129, 287, 295, 325, 422, 481].

Анемия Fanconi (16q24.3)

60% пациентов имеют врожденные пороки развития. Поражение почек у 20%: подковообразное сращение, дистопия, гипоплазия, дисплазия, агенезия, гидронефроз или уретерогидронефроз. Поражение сердца: пороки сердца [123, 143, 308, 309, 441, 485].

Синдром Simpson–Golabi–Behmel (GPC3a)

Поражение почек: нефромегалия, дисплазия, солитарные кисты, у 10% пациентов – развитие опухоли Вильмса. Поражение сердца: кардиомегалия, дефекты стенок [259, 435, 453].

Синдром Smith–Lemli–Opitz (d(7)-dehydrocholesterol reductase)

Поражение почек у 40%: гипоплазия, аплазия, гидронефроз, эктопия, удвоение мочеточников. Поражение сердца у 50%: атриальные и вентрикулярные дефекты, открытый артериальный проток), гипоплазия левых отделов сердца [176, 257, 365, 458].

Синдром Townes–Brookes (SALL1)

Поражение почек: пороки почек. Наиболее описаны варианты гипоплазии и фокально-сегментарного гломерулосклероза. Врожденные пороки сердца отмечены у 25% пациентов [149, 205, 288, 289, 395].

Tuberous sclerosis (TSC1 or TSC2)

Поражение почек: карцинома, почечные кровотечения, почечная недостаточность. Поражение сердца: рабдомиома [220, 285, 296, 323].

VACTERL ассоциация

Поражение почек от 50 до 80%: односторонняя почечная агенезия, дисплазия, подковообразная почка, кисты, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Поражение сердца от 40 до 80%: дефекты (вентрикулярный дефект – 58%) [131, 175, 414]. J. Winberg et. al. [473] оценили наличие сердечных и почечных аномалий у 19 плодов и 20 пациентов с VACTERL ассоциацией. Из 19 плодов у 17 зафиксированы пороки сердца (12 имели вентрикулярный септальный дефект) и у 18 – пороки почек (7 имели двустороннюю агенезию почек, 5 – гидронефроз и уретерогидронефроз). Из 20 пациентов с ассоциацией VACTERL 10 детей имели врожденные пороки сердца (наиболее частым пороком был вентрикулярный септальный дефект – 6 пациентов) и 10 – врожденные пороки почек (наиболее частые: агенезия – 3 и гипоплазия – 3).

1.3. Фетальное программирование

К концу XX века накопилось достаточно много эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных в пользу гипотезы Баркера, что не только генетические, но и факторы окружающей среды могут влиять на развивающийся плод внутриутробно, вызывая морфологические и физиологические изменения в тканях и органах, что в последующем способствует развитию заболеваний не только в периоде детства, но и у взрослых [312]. В последнее десятилетие в ведущих международных изданиях по проблеме фетального программирования стремительно растет число публикаций (2001 г. – 44; 2006 г. – 177; 2011 г. – 402) и цитирований (2001 г. – 187; 2006 г. – 1234; 2011 г. – 4182) [268].

Hendrina A. De Boo и Jane E. Harding [182] в обзоре литературы подчеркивают, что течение беременности, рождение маловесного ребенка могут

оказать существенное влияние на заболевания сердечно-сосудистой системы и почек во взрослом периоде жизни.

Наиболее активно изучается фетальное программирование почечных функций. Установлено большое количество факторов влияния на формирующиеся почки плода, которые могут реализоваться в периоде детства и в подростковом периоде, у взрослых в виде гломерулярной болезни, гипертензии, почечной недостаточности и проявляться как феномен фетального программирования [190]. Раньше ведущая роль в этиологии почечных поражений отводилась генетическим факторам и «стилю жизни» (курение, сахарный диабет у матери, злоупотребление солью и др.) [356]. В настоящее время установлена убедительная связь между неадекватным пренатальным развитием плода и последующим здоровьем [32].

По времени воздействия и механизму воздействия на формирующиеся почки факторы подразделяются на следующие периоды:

- Периконцепционный период (недостаточное/неправильное питание – низкобелковая диета, гиповитаминозы); клеточный дефицит бластоцитов.
- Плацентарный период (плацентарная недостаточность); задержка внутриутробного развития. При задержке внутриутробного развития нарастает резистентность сосудов плаценты и увеличивается нагрузка на сердце плода, что делает возможным прямую связь между плацентарными структурами и фетальным программированием кардиоваскулярных заболеваний. Плацентарная недостаточность и низкая масса тела при рождении коррелируют с риском в будущем ренальных и кардиоваскулярных заболеваний [420].
- Внутриутробный период (нарушение питания по белку и калорийности, гипергликемия, глюкокортикоиды, изменения в ренин-ангиотензивной системе, свободные жирные кислоты); аномалии почек и сердца, нарушение нефрогенеза и уменьшение числа нефронов, изменение структуры сосудов, гипертензия.
- Перинатальный период (недостаточное или избыточное питание, токсические субстанции, гипоксия, оксидативный стресс, дефицит

микроэлементов); наблюдаются эпигенетические изменения. В будущем ожидается регистрация ренальных и сердечно-сосудистых заболеваний [269, 408].

В исследованиях на животных продемонстрировано, как воздействие внешних факторов во время внутриутробного развития может повлиять на структуру и физиологические особенности почек, включая болезни в последующей жизни [344].

В лабораторных исследованиях используют модели манипулирования материнскими условиями у беременных животных:

– Модели манипуляции с диетой. Использовались диеты с ограничением белка и калорийности, избыточности белка, уменьшением и увеличением хлорида натрия. Результаты исследований показали влияние диеты во время беременности на нефрогенез (уменьшение числа нефронов), изменения сосудистых функций, нарастание кровяного давления [246, 300, 476]. При ограничении витамина А в диете беременного животного нарушается развитие зародыша почки и нарушается пространственная ориентация развития сосудов [329]. Ограничение питания во время беременности приводит к уменьшению плотности капилляров в органах плода из-за нарушения дифференциации клеток эндотелия и формирующейся впоследствии эндотелиальной дисфункции [29].

В эксперименте на крысах линии Wistar с недостаточным потреблением цинка во время беременности и лактации уже на 6-й день после рождения отмечены признаки фиброзного процесса в сердце, уменьшение массы тела и массы сердца (г/100 г массы тела), изменение миоцитов, что нашло отражение в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы в период роста и последующей жизни [125]. В аналогичном исследовании S. Aguirre et al. [117] выявили гипотрофию грудного отдела аорты, увеличенный оксидантный стресс, уменьшение активности синтазы оксида азота в сердечно-сосудистой системе. Сниженный ангиогенез или нарушение синтеза и функции оксида азота во время эмбрионального развития может привести к эндотелиальной дисфункции [135].

– Модели уменьшения маточно-плацентарной перфузии. Плацентарная недостаточность в этой модели являлась результатом дефицита нутриентов и

снабжения кислородом плода. При наличии плацентарной недостаточности фиксировалось уменьшение числа нефронов, изменяющаяся реакция сосудов, кардиоваскулярное ремоделирование, нарастание кровяного давления [119, 135]. Хроническая гипоксия у беременных крыс приводила к расстройствам сердечно-сосудистых функций у взрослого потомства, особенно кровеносных сосудов [234].

– Модели гипоксии. Острая и хроническая гипоксия используются для имитации условий замедления роста плода. При этом наблюдается кардиоваскулярное ремоделирование, подавление генов, ответственных за рост, и индукция генов, усиливающих воспалительные процессы при задержке внутриутробного развития [310, 432].

– Модели фармакологической манипуляции. Энзим, инактивирующий кортизол 11-HSD2 (11 бета-гидроксистероид дегидрогеназа тип 2), используется при беременности для подавления влияния материнских глюкокортикоидов. Применение глюкокортикоидов, 11-HSD2 и его ингибитора карбеноксолона позволили получить информацию об уменьшении массы при рождении, уменьшении числа нефронов, гипертензии [186, 307, 407]. Блокада ретикуло-ангиотензивной системы в течение нефрогенеза у животных приводит к изменению структуры и функции почек и ассоциируется с повышением давления крови [238, 311]. A.J. Drake et al. [191] удалось установить, что эти эффекты проявлялись в последующих генерациях крыс, подтверждая вовлечение эпигенетических механизмов.

Hughson M. et al. [260] сообщают о наличии прямой связи между массой тела при рождении и количеством гломерул. На каждый килограмм массы ниже нормальной в каждой почке меньше на 250 000 гломерул. У человека важная роль в уменьшении количества нефронов принадлежит неблагоприятному течению беременности (диета беременных с низким содержанием белка, преэклампсия, гипертензия, алкоголь, курение (активное и пассивное), обеднение маточно-плацентарного кровотока, материнская гипергликемия, медикаменты) и генетическому полиморфизму. Уменьшение экспрессии PAX2 mRNA

установлено у 10% пациентов с уменьшенным почечным объемом [372]. Необходимый для ветвистого развития нефрогенеза RET и его полиморфный вариант RET^{1476A} определены почти у 10% детей с уменьшенным объемом почки при рождении [492]. Мутации ряда других генов, таких как Imx-1, Eya-1, Six1, Sall1 и tcf2, приводят к уменьшению числа нефронов, уменьшению размеров почки и дезорганизации почечной ткани [464]. Задержка внутриутробного развития приводит к достоверному снижению числа нефронов [279]. Maria M. Rodríguez et al. [322] использует термин «олигонепропатия» в дословном переводе «слишком мало нефронов». Олигонепрофия или олигонепропатия (уменьшение числа нефронов) способствует гиперфузии каждого из них с последующим гломерулосклерозом и гибелью нефрона [154]. Уже в раннем детстве запускается порочный круг «олигонепрофия» – мезангиальная пролиферация – гиперперфузия нефрона – гломерулосклероз – гибель нефрона – олигонепропатия», который по мере взросления сопровождается уменьшением числа действующих нефронов и нарастанием клинических признаков поражения почек и сердечно-сосудистой системы [313].

В результате экспериментальных исследований и клинических наблюдений выделены следующие механизмы фетального программирования.

Фетальное программирование количества нефронов. Нарушение нефрогенеза приводит к уменьшению образования числа нефронов. Эти результаты получены в многочисленных экспериментальных исследованиях с разными животными и подтверждены у людей, у которых эти изменения ассоциировались с задержкой внутриутробного развития [356]. Нарастание в почках апоптоза и экспрессия генов апоптоза приводят к уменьшению числа действующих нефронов и вносят значимый вклад в фетальное программирование последующих нарушений, в том числе и контроля артериального давления.

Фетальное программирование ренин-ангиотензивной системы. Супрессия интратрениальной ренин-ангиотензивной системы (RAS) у лабораторных животных приводила в последующем к активации RAS, включающей нарастание экспрессии

почечных рецепторов AT_1 и ACE, что подтвердило концепцию о значимости функции RAS в фетальный период в происхождении гипертензии [236, 379, 393].

Фетальное программирование симпатической нервной системы

При внутриутробной гипоксии у животных в эксперименте для сохранения критических органов мозга и сердца уменьшается приток крови к другим органам, включая почки. В результате гипоксия опосредованно через секрецию «гипоксия индуцирующего фактора» (HIF) и тирозин-гидроксилазы стимулирует симпатическую нервную систему [302]. Проведенные недавно исследования установили роль почечной симпатической нервной системы в развитии и поддержании гипертензии у крыс, у матерей которых во время беременности была вызвана маточно-плацентарная недостаточность внутриутробной перевязкой сосуда. Артериальная гипертензия у этих животных была ликвидирована почечной денервацией. В то же время почечная денервация не оказала влияния на животных контрольной группы [177]. У человека аналогичные изменения отмечены у детей, рожденных с низкой массой тела [263].

В последние годы увеличивается количество публикаций о влиянии стресса во время беременности матери на эмбриональное развитие, который реализуется посредством эпигенетических влияний на потомство в более поздних стадиях [489]. Оксидантный стресс может вызываться такими условиями, как пренатальная гипоксия, диетическими нарушениями и чрезмерным выделением глюкокортикоидов в период беременности и характеризуется дисбалансом прооксидантов и антиоксидантов [446]. При этом активные формы кислорода оказывают как физиологические, так и патологические воздействия на плаценту, эмбрион и плод [158, 249, 428, 437]. ROS являются сигнальными молекулами, вызывающими транскрипцию генов (*HIF1A*, *CREB1*, *NFKB1*), контролирующих клеточную дифференцировку и пролиферацию для поддержания повышенного уровня метаболизма во время быстрой эмбриональной фазы роста [352, 490].

Влияние факторов в период эмбриогенеза может привести к структурным дефектам и нарушению функциональной способности органов. При воздействии факторов в период гаметогенеза репродуктивный потенциал следующих

поколений может быть нарушен. В фазе быстрого фетального роста, особенно при недостатке нутриентов, нарушается цикл пролиферации и дифференциации клеток, имеется их недостаток. Так как разные органы внутриутробно интенсивно растут в разное время, то адаптационные изменения в тканях и органах плода во внеутробной жизни могут отличаться [218]. E. Porrello et al. [364] выделяют во внутриутробном периоде временной период, так называемое «критическое окно». В этот период под влиянием обедненной пищи, гипоксии и эндокринных факторов возникают перинатальные повреждения, пролиферативные, гипертрофические и апоптотические реакции, сокращая количество миоцитов до поддержания миокардиальной траектории роста. Структурные и функциональные изменения зависят от характера и времени действия стимулирующего фактора и проявляются в генах, клетках, тканях и даже органах [223]. Гены, вовлеченные в рост и метаболизм (*Igf1*, *PPAR*), получая сигналы, могут менять экспрессию без изменения последовательности ДНК, путем метилирования [462]. У млекопитающих более 80 известных генов вовлекаются в контролирование плацентарного и/или эмбрионального роста. Эпигенетика посредством молекулярного механизма обеспечивает программирование и связь генов, пренатальной среды, внутриутробного развития и последующую восприимчивость к болезни [375]. Недостаток питательных компонентов, ограничение utробного кровотока уменьшают синтез ДНК в эмбриональных клетках, что вызывает изменения в числе, размере, функции клеток и изменяет пролиферацию, клональный выбор и апоптоз [127]. Изменения структуры и функции клетки меняют морфологию и физиологию тканей и органов в целом. Причем если повреждение приходится на время органогенеза, то изменения могут быть очень тяжелыми [342]. При реализации повреждающего фактора в мутагенный эффект, структурные и функциональные изменения, прогноз на долгосрочное выживание неблагоприятен [223].

Фетальное программирование может иметь последствия и для следующих поколений. При различных внутриутробных воздействиях запрограммированные изменения могут передаваться от одного к последующим поколениям матерей и

отцов путем изменения искожных зародышевых клеток, наследования эпигенетического добавочного метилирования или неполного «стирания» эпигенетических меток, сохраняющих память в определенной аллели [191, 466]. Очевидно, эпигенетические модификации могут объяснить сохранение произошедших изменений в перинатальном программировании. При эпигенетической модификации в нуклеиновых кислотах не меняется последовательность базовых соединений, а происходят химические реакции, заключающиеся в 5'-метилировании цитозинов в CpG динуклеотидов, фосфорилировании гистонов и других ковалентных модификаций [157, 193, 480].

1.4. Кардиоренальный синдром

Многочисленные связи, которые существуют между сердечно-сосудистой системой и почками, предполагают сложную систему взаимоотношений [179]. Оба органа имеют обильную васкуляризацию: 20% сердечного выброса поступает в почки и 4–5% – в почки. Сердце и почки имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию [214, 362]. Обе системы в тандеме регулируют тонус сосудов, артериальное давление, диурез, натрийурез, внутрисосудистый гомеостаз объема, периферическую перфузию и оксигенацию тканей и стабильность этих параметров зависит от взаимодействия сердца и почки [71, 72, 146, 177]. Они имеют эндокринные функции с взаимозависимыми физиологическими гормональными действиями, регулируемые артериальным натрийуретическим пептидом, как вазодилататором, секретиремым из сердца, и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [236, 330, 368]. Секретиремые почками витамин D₃, эритропоэтин и renalase способны к клеточной и гуморальной сигнализации и влиянию на сердце [87, 122, 185, 360, 460].

Представление о существовании особых взаимоотношений между миокардиальной и почечной функциями убедительно подтверждается современными данными. В регистре JCARE–CARD (Япония) отмечено, что в когорте пациентов с хронической болезнью почек основная причина для

экстренной госпитализации – острая декомпенсированная сердечная недостаточность [113]. В регистре ADHERE (США) у 30% госпитализированных больных с острой сердечной недостаточностью имела место хроническая болезнь почек и концентрация креатинина плазмы была выше 2 мг/дл [335].

При исследовании 39 плодов с пороками развития мочевой системы при среднем сроке беременности 23,6 недель (8 – двусторонняя агенезия; 21 – обструктивная уropатия; 10 – поликистоз, мультикистоз, дисплазия) с проведением эхокардиографии плода и измерением толщины межжелудочковой перегородки и стенок левого и правого желудочков W.M. Merz et al. [331] отметили во всех случаях бивентрикулярную гипертрофию миокарда и увеличение концентрации nt-proBNP как маркера кардиоваскулярной дисфункции при поражениях почки [213, 486].

L. Ruchnik et al. [389] обследовали с применением фетальной эхокардиографии 42 плода с обструкцией нижних отделов мочевого тракта и 35 нормально развивающегося соответствующего гестационного возраста в качестве группы сравнения. В группе плодов с пороком развития мочевых путей у 21% выявлено снижение скорости кардиоторакального кровотока, у 29% – гипертрофия миокарда желудочков и у 36% – небольшой выпот в полость перикарда. Авторы выдвигают версию о возможном сжатии подвздошных артерий увеличенным мочевым пузырем и изменении кардиоваскулярных параметров.

Смертность от кардиоваскулярных заболеваний является основной причиной смерти у взрослых пациентов с ХБП, ее удельный вес все более возрастает в детские годы [335, 410, 483].

Снижение скорости клубочковой фильтрации на 10 мл/мин/1,73м² приводит к увеличению на 7% кардиоваскулярной смертности [413]. Среди пациентов с терминальной почечной дисфункцией (end stage of chronic renal disease) величина кардиоваскулярной смертности почти в 500 раз выше, чем у лиц общей популяции с нормальной функцией почек [146]. В отчете United States Renal Data System (USRDS) 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 [359].

Причины смерти имеют возрастные отличия. Во взрослом периоде жизни значимую роль играют болезни коронарных артерий и хроническая сердечная недостаточность. В.М. Chavers et al. [165] проанализировали причины смерти 1454 детей, находившихся на хроническом гемодиализе. У 452 пациентов (31,2%) причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания: аритмия (19,6%), поражения клапанов (11,7%), кардиомиопатия (9,6%) и остановка сердечной деятельности (3%). Ишемические поражения сердца встречаются у детей крайне редко.

Синдром внезапной сердечной смерти составляет 60% всех кардиальных причин смерти у детей до начала заместительной диализной терапии; 7 случаев приходится на 100 000 сеансов гемодиализа [409]. Даже при 3–4-й стадии хронической болезни почек показатель внезапной сердечной смерти выше, чем у индивидов без поражения почек [317]. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 65 мл/мин/1,73м² риск внезапной сердечной смерти возрастает на 40% в сопоставление с теми, кто имел нормальную почечную функцию [316].

К спектру сердечно-сосудистых поражений относятся гипертрофия и дисфункция левого желудочка, аномалии крупных артерий, такие как утолщение интимы каротид, кальцификация коронарных артерий, раннее формирование кардиомиопатии и атеросклероза.

Около трети детей с умеренным снижением функции почек уже имеют увеличение массы левого желудочка [319]. При 2–4-й стадии ХБП гипертрофия миокарда левого желудочка отмечена у 20–30% пациентов, а при начале постоянной диализной терапии гипертрофия отмечалась уже у 69–82% детей, персистируя в ходе заместительной терапии до 40–75% пациентов [336].

R. Shroff et al. [410], оценивая структуру сердца у детей с хронической болезнью почек 2–4-й стадии, в 3–23% случаев отмечали эксцентрическое ремоделирование, у 9–13% – концентрическое ремоделирование и у 17–50% – гипертрофию миокарда левого желудочка.

В то же время, после трансплантации почки патологические изменения строения сердца подвергаются регрессии: уменьшаются гипертрофия левого желудочка и масса левого желудочка [433, 447]; улучшается сердечная функция: увеличивается фракция выброса левого желудочка [291], уменьшается диастолическая дисфункция [162]. Все это способствует снижению риска летальности от сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации почки, хотя механизм этих изменений, особенно у детей, во многом еще не ясен [121, 357].

Факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП являются гипертензия, дислипидемия, анемия, с началом заместительной диализной терапии или после трансплантации – гиперпаратирозидизм, гипергомоцистенемия, высокий С-реактивный белок, гипоальбуминемия [166, 212, 227, 337, 338, 475].

Сочетанное поражение сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем или состояние, при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем, стали относить к кардио-ренальному синдрому [103, 367] или рено-кардиальному синдрому [406].

В сентябре 2008 г. в Венеции (Италия) прошла Согласительная конференция по кардио-ренальному синдрому (КРС) под патронажем ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), которая приняла следующее определение кардио-ренального синдрома: «Сочетанное поражение мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем или состояние, при котором сочетание дисфункции почек и сердца усугубляет нарушение функции каждого органа» [367]. Хотя дефиниция кардио-ренального синдрома осуществлена на согласительной конференции по кардио-ренальному синдрому (КРС) [381] и по сегодняшний день

на анализируемую проблему существуют несколько отличающихся взглядов кардиологов [180] и нефрологов [226].

Большое внимание уделяется ранней диагностике и стратификации пациентов в группы риска формирования кардио-ренального синдрома [413]. В.А. Визир, А.Е. Березин [24] систематизируют группу биомаркеров КРС: маркеры миокардиальной ишемии и некроза (миелопероксидаза, тропонин E и I, МВ-КФК, холин, СЖК-связывающий протеин, миоглобин); маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (МНУП, NT-pro-МНУП, NT-pro-ПНУП, ММП); маркеры провоспалительной активации (sCD4OL, ST-2, С-РП, миелопероксидаза, ФНО-альфа); маркеры биомеханического стресса (МНУП, NT-pro-МН000УП, NT-pro-ПНУП, ST-2, галектин-3); маркеры метаболического риска (глюкоза натощак, С-РП, ЛПНП/окисленные ЛПНП, HbA1c); маркеры поражения почек (креатинин, микроальбуминурия, цистатин С, NGAL, ИЛ-18, молекула почечного повреждения-1).

Для выявления кардиальной и почечной дисфункций R.S. Vasan [449] предлагает использование диагностических биомаркеров (скринирующие и диагностические), биомаркеров состояния (идентификация патофизиологической стадии кардио-ренального синдрома) и antecedentных маркеров (оценка величины риска).

1.5. Персонализированная медицина

Первым о персонализированном подходе в медицине высказался Гиппократ: «Гораздо важнее знать, какой человек имеет заболевание, чем какая болезнь у человека ...» [30]. Профессор М.Я. Мудров еще в XVIII веке писал: «Каждый больной по различию сложения своего требует особого лечения. Болезнь одна и та же. Лечить надо не болезнь, а больного». Термин «personalized medicine» – «персонализированная медицина» – впервые ввел в обиход R.R. Jain в опубликованной в 1998 г. монографии «Personalized Medicine» [267].

В начале XXI века все больший интерес стали вызывать так называемая «пациент-ориентированная диагностика и лечение» – «personalized medicine» [110]. Персонализированная медицина сегодняшнего дня представляет интегральную модель выбора диагностических, лечебных средств и профилактических мероприятий, оптимальных для конкретного индивидуума с учетом его генетических, физиологических, биохимических, психосоциальных и других особенностей [436]. Преимуществами персонализированной медицины для пациентов являются: эффективные и специфические терапевтические воздействия, снижение риска нежелательных эффектов; отсутствие потерь времени из-за ошибок вследствие применения неэффективных лекарств; снижение стоимости лечения; своевременное подключение схем реабилитации и профилактической медицины [59]. М.А. Пальцев [75] подчеркивает, что в персонализированной медицине выделяются три аспекта: персонализированная профилактика, персонализированная диагностика, персонализированное лечение. Добавляют к этому оценку риска развития заболевания, детекцию (раннее выявление заболевания на молекулярном уровне), управление заболеванием (активный мониторинг ответа на лечение и прогрессирования заболевания) [417]. Персонализированные лекарственные препараты занимают все больший удельный вес в лечении различных заболеваний, особенно в гематологии/онкологии (38%) [418]. По представлению М. Hamburg [244], персонализированный подход в кардио-ренальной области достигает 21% и находится на втором месте, уступая только онкологии.

Brook Byers в «The Personalized Medicine Coalition» (PMC) подчеркивает: «Персонализированная медицина – это наш шанс революционизировать медицинскую помощь, но это будет требовать коллективных усилий новаторов, предпринимателей, регулирующих органов, плательщиков и политиков» [439]. Консалтинговая компания PwC оценивает общий рынок товаров и услуг, связанных с персонализированной медициной в США, в \$232 млрд с ежегодным ростом 11% [77].

Резюмируя имеющиеся публикации о кардиоренальных взаимоотношениях при врожденных пороках развития сердца и почек, следует отметить, что в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные комплексному изучению взаимоотношений сердечно-сосудистой и мочеполовой систем у детей с пороками сердца и почек, информация о них очень немногочисленна, порой противоречива – так, даже показатели распространенности пороков сердца и почек и их сочетаний существенно различаются. Имеющиеся публикации представляют информацию о тех или иных аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы при отдельных заболеваниях мочеполовой системы, причем большинство этих работ выполнены у пациентов с уже сформировавшейся хронической почечной недостаточностью. Наличие особых взаимоотношений сердечно-сосудистой системы и почек подтверждается значимой разницей в смертности при пороках и в популяции. Возможность внутриутробной диагностики пороков ставит задачи особого подхода к ведению таких пациентов, что может обеспечить персонализированный подход. Все более увеличивающаяся численность группы населения с прооперированными пороками сердца вызывает все больший интерес к проблеме кардио-ренального синдрома.

В резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения, принятой в 2010 г., предписывается всем государствам содействовать мероприятиям по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, в том числе проведению научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики [46].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в соответствии с планом научно-исследовательских работ учреждения.

2.1. Клиническая характеристика обследованных групп и дизайн исследования

Исследование проводилось в два этапа: ретроспективное исследование и проспективное исследование.

I этап: Ретроспективное исследование

Для выполнения 1-й задачи с целью получения данных о распространенности кардиоренального синдрома проводилось пилотное сплошное ретроспективное исследование, в период которого был проведен анализ амбулаторных карт приема (ф. 025у/04) 126 524 пациентов – 16,96% детского населения Санкт-Петербурга – которые обращались в ГУЗ Консультативно-диагностический центр для детей (КДЦД). Целью данного анализа было установление распространенности и характера сочетанных поражений сердечно-сосудистой патологии и патологии почек в общей популяции детей, которые обратились в КДЦД к разным специалистам, в том числе на профилактические осмотры. На основании этого была сформирована единая база данных.

После проведенного анализа были сформированы три группы:

- 1 группа – пациенты, имевшие кардиологический диагноз (n=6333);
- 2 группа – пациенты, имевшие нефрологический диагноз (n=12 185);
- 3 группа – пациенты, имевшие сочетанное поражение сердца и почек (n=1 543).

Для выполнения 2-й задачи с целью определения структуры сочетанных поражений и их распространенности среди пациентов, которые имели болезни системы кровообращения и мочеполовой системы, проведен анализ медицинских карт стационарного больного (ф. 003/у) 4 316 детей, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях ГУЗ ДГБ № 2 святой Марии Магдалины (кардиологическое и нефрологическое отделения) в период с 2012 по 2014 годы.

После проведенного анализа были сформированы две группы:

1 группа – пациенты кардиологического отделения (n=2 391);

2 группа – пациенты нефрологического отделения (n=1 925).

Для выполнения 3-й задачи (изучение структуры кардиоренальных взаимоотношений при сочетанных врожденных пороках почек и сердца) был проведен анализ 445 «Протоколов патолого-анатомического вскрытия» (ф. № 013/у) на архивном секционном материале ГУЗ ДГБ № 2 святой Марии Магдалины (ранее ДГБ № 2 им. Н.К. Крупской) в 1988–1995 годах. Анализу подвергнуты 445 протоколов умерших детей с врожденными пороками сердца и почек при декомпенсации сердечной деятельности и почечной недостаточности; возраст от 1 месяца до 15 лет; мальчики – 240; девочки – 205). Среди умерших детей 186 имели пороки развития мочеполовой системы и 64 из них – сочетанные пороки почек и сердечно-сосудистой системы.

Эти годы были выбраны 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.

После проведенного анализа были сформированы две группы:

1 группа – пороки развития почек (n=186);

2 группа – сочетанные пороки сердца и почек (n=64).

II этап: Проспективное исследование

Для изучения остальных задач был проведен основной этап исследования: в ходе сплошного проспективного исследования проводилось обследование детей с ВПС и ВПП. Основной этап исследования, в том числе формирование групп наблюдения, проведен на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации и детского кардиохирургического отделения, являющихся структурными подразделениями Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации предназначено для проведения лечебно-диагностических мероприятий пациентам в возрасте от 1 месяца до 18 лет, требующим оказания специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи с применением современных медицинских технологий. Отделение представлено 35 койками круглосуточного стационара. Детское кардиохирургическое отделение (кочная мощность 30 коек отделения и 6 коек палаты кардиореанимации) оказывает высокотехнологичную медицинскую помощь больным детям с врожденной и приобретенной патологией сердечно-сосудистой системы, основную долю которых составляют пациенты с врожденными пороками сердца. В структуру «НМИЦ им. В.А. Алмазова» входит Перинатальный центр, что дает возможность оказывать детям медицинскую помощь с момента рождения, не прерывая этапности.

Исследование проведено согласно требованиям статьи 21 Конституции Российской Федерации, Национального стандарта «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», письма ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» [Бюллетень ВАК, 2002 г., № 3]. Аннотация исследования, текст информированного согласия рассмотрены и утверждены Этическим комитетом ФГБУ «НЦСКЭ им. В.А. Алмазова» перед началом исследования.

До включения в исследование пациентом, если возраст его старше 15 лет, или его законным представителем, если пациент моложе 15 лет, подписано информированное согласие.

Критерии включения в исследование на данном этапе:

- дети обоих полов в возрасте от 0 месяцев до 18 лет;
- наличие врожденного порока сердца или почек, или их сочетание;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерия исключения:

- острое воспалительное заболевание в момент проведения лабораторного этапа обследования;
- отсутствие медицинской документации, необходимой для получения достоверных анамнестических сведений;
- отсутствие подписанного информированного согласия.

Прекращение исследования:

1. Решение врача-исследователя (выявление обстоятельств, препятствующих участию пациента в исследовании).
2. Отказ пациента или его родителей от участия в обследовании.
3. Административные проблемы, нарушающие ход исследования (отсутствие возможности телефонного контакта и др.).

Для изучения задач была выделена группа из 529 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет, имеющих врожденные пороки сердца или почек или их сочетание, и группа сравнения из 30 практически здоровых детей (I группа здоровья) с сопоставимой половозрастной структурой.

- 1 группа – дети с врожденными пороками сердца (n=250),
 - 2 группа – дети с врожденными пороками почек (n=190),
 - 3 группа – дети с сочетанными пороками сердца и почек (n=89),
- группа сравнения (n=30).

Средний возраст на момент обследования в 1 группе составил $3,89 \pm 4,63$ года, во 2 группе – $10,9 \pm 4,09$ лет, в 3 группе – $3,94 \pm 5,03$ года и в группе контроля – $6,63 \pm 5,08$ года.

Гендерные различия между исследуемыми группами не имели статистически значимых различий. В 1 группе было 123 (49,2%) мальчика и 127 (50,8%) девочек, во 2 группе – 85 (45,3%) мальчиков и 104 (54,7%) девочки, в 3 группе – 47 (52,8%) мальчиков и 42 (47,2%) девочки; в группе сравнения – 15 (50%) мальчиков и 15 (50%) девочек.

Средний возраст на момент установления диагноза был ниже в группе 3 ($1,30 \pm 1,29$ года) и в группе 1 ($1,59 \pm 1,11$ года) по сравнению с группой 2 – $2,33 \pm 1,03$ года ($p=0,01$).

Для оценки вклада генетических факторов в формирование врожденных пороков развития сердца и почек в НМИЦ им. В.А. Алмазова обследовано 377 пациентов, из них 25 (6,6%) проведен полногеномный скрининг.

После проведения анализа во всех сформированных группах было проведено организационное моделирование (описание схемы, функции, системы взаимодействия). Предложены факторы риска нарушений кардиоренальных взаимоотношений для пороков развития сердца и почек. Разработана программа персонафицированного подхода к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.

2.2. Методы исследования

С целью написания обзора литературы было проведено изучение объема и характера публикаций медицинских изданий, в том числе диссертационных, по специальностям 14.01.05 (кардиология) и 14.01.08 (педиатрия), отражающих современное состояние проблемы.

Были использованы библиометрический, лексический, аналитический методы. Анализировался массив центральных и специальных публикаций, а также авторефератов диссертаций по специальностям 14.01.05 и 14.01.08; Medline (Pubmed, BioMedNet), Cochrane Library's, Scopus за 2000–2016 гг. по проблемам: врожденные пороки сердца, врожденные пороки почек, кардиоренальный синдром.

Использовались дескрипторы: «Congenital heart disease», «Congenital heart defects», «Congenital cardiac malformations» и «Extracardiac defects», «Extracardiac malformations». «Congenital renal malformations», «Congenital renal anomalies», «Congenital abnormalities in the kidneys», «Congenital uropathies», «Renal abnormalities», «Renal anomalies» и появившийся недавно дескрипт «CAKUT (congenital anomalies of kidney and urinary tract)».

С целью изучения распространенности и структуры кардиоренальных взаимоотношений у детей Санкт-Петербурга проведено эпидемиологическое исследование (cross-sectional study) среди детского населения по обращаемости в КДЦД с использованием метода случайных чисел в компьютерном варианте.

Сведения получены из медицинской документации – медицинских карт стационарного больного (ф. 003/у), историй развития ребенка (ф. 112/у), протоколов диагностических и лечебных процедур (информационная система qMS).

Комплексное обследование пациентов включало в себя изучение анамнеза, особенности клинических проявлений и характер течения заболевания, оценку современных лабораторных диагностических технологий и проведение инструментального обследования сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Генетическое обследование пациентов с сочетанными пороками развития сердца и почек включало: анализ кариотипа и полногеномный цитогенетический анализ.

Пациенты, поступающие для лечения в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», как правило, имеют результаты базового обследования, предварительно проведенного на амбулаторном и/или стационарном этапах, в ходе которого был верифицирован диагноз порока развития. Однако в ходе обследования возникает необходимость в проведении дополнительных диагностических процедур. Наиболее часто, для уточнения диагноза у детей с врожденными пороками развития, использовались следующие позиции, выполняемые подразделениями центра (таблица 5).

Таблица 5 – Диагностические методы, проводимые в подразделениях в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Диагностика	Вид	Исполнитель
Ультразвуковая диагностика	Эхокардиография	Отделение функциональной диагностики клиничко-поликлинического комплекса и перинатального центра
	УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза детям	Отделение функциональной диагностики клиничко-поликлинического комплекса
	Допплерография почечных артерий, сосудов головы и шеи	Отделение функциональной диагностики клиничко-поликлинического комплекса
Функциональная диагностика	ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные пробы (тредмил, тилтест и др.). Стресс-ЭХО, ЧП ЭФИ	Отделение функциональной диагностики клиничко-поликлинического комплекса
Рентгенодиагностика	Рентгенография грудной клетки	Отделение рентгенографии
Рентгенодиагностика	Рентгеноурологическое обследование	Отделение рентгенографии, отделение хирургии врожденных пороков развития
Магнитно-резонансная томография	МРТ сердца, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза	Отделение магнитно-резонансной томографии
Компьютерная томография	КТ грудной клетки, аорты, брюшной полости	Отделение компьютерной томографии
Генетическое обследование	Цитогенетика Fish-гибридизация ПЦР-диагностика Секвенирование генов	Центральная клиничко-диагностическая лаборатория Институт молекулярной биологии и генетики
Лабораторная	Весь спектр лабораторных	Центральная клиничко-

диагностика	тестов	диагностическая лаборатория, экспресс-лаборатория
Лабораторная диагностика	Цистатин С NGAL	Лабораторное отделение СПб ГБУЗ «КДЦД»
Микробиологическая диагностика катетер-ассоциированной инфекции	Микробиологическое исследование мочевых катетеров Фолея от пациентов с ВПС. Электронно-микроскопический анализ препаратов, полученных с поверхности катетеров	Центральная клиничко-диагностическая лаборатория, бактериологическая лаборатория СПбГУ, курс микробиологии

На всех детей, участвовавших в основном этапе исследования, были заведены формализованные карты, в которых фиксировались диагнозы, результаты сбора анамнеза, клиничко-лабораторных и инструментальных исследований. При установлении диагноза нозологическая систематизация проводилась в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (1990), XVII класс «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения».

2.2.1. Общеклинические исследования

- Сбор и изучение анамнеза – заполнение стандартизированного блока формализованной истории болезни:
 - а) клиничко-генеалогические данные;
 - б) особенности течения перинатального периода;
 - в) сведения о физическом развитии, вскармливании,
 - г) диагностика пороков развития, анализ течения заболевания и проводимой терапии.
- Клиническое обследование (данные физикального обследования, антропометрические измерения: масса тела, длина тела).

Для изучения вклада факторов фетального программирования в формирование врожденных аномалий проведено комплексное клиничко-анамнестическое обследование детей с опросом родителей, изучением семейного анамнеза, выкопировкой сведений из медицинской документации.

Клиническое обследование включало оценку физического развития центильным методом и методом сигмальных отклонений.

Оценка стадии сердечной недостаточности и функционального класса у детей старше 3 лет проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (II пересмотр). В случае детей младшей возрастной группы при оценке гемодинамических нарушений использовали классификацию функциональных классов ХСН по R.D. Ross [1987].

Оценка уровня артериального давления проведена центильным методом, в соответствии с нормами в зависимости от возраста, пола и перцентиля роста (Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (II пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (4), Приложение 4).

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, холестерин, мочеваая кислота, глюкоза крови, креатинин, мочевиная, электролиты, показатели кислотно-основного состояния).

- Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе с автоматическим изготовлением мазков крови SIEMENS «ADVIA® 2120i».

- Клинический анализ мочи проводился на автоматическом анализаторе URYSYS 2400 с применением принципа фотометрического определения показателей «сухой химии». Клеточный состав осадка мочи определялся на

автоматическом анализаторе Sysmex UF 1000i, что позволило оценить количество клеток «мочевого осадка» и содержание бактерий.

- Биохимические параметры крови (общий белок, альбумин, холестерин, мочева кислота, глюкоза крови, креатинин, мочеви́на, электролиты, показатели кислотно-основного состояния).
- Бактериологическое исследование мочи методом посева на среду с последующим проведением электронной микроскопии и проведением ПЦР.

Для выявления потенциальных возбудителей катетер-ассоциированной инфекции были использованы мочевые катетеры Фолея, полученные от пациентов с врожденными пороками сердца. Катетер разрезали поперек на кусочки длиной 1 см; затем кусочки разрезали вдоль, получая половинки, открывая внутреннюю полость катетера. Все работы с катетером проводили в стерильных условиях. Сформированные бактериальные биопленки смывали с поверхности катетера с помощью 1 мл физиологического раствора. Полученные образцы раститровывали в физиологическом растворе по методу Коха (метод серийных разведений) с параллельными высевами на плотную питательную среду (колумбийский агар Columbia agar base (EurPharm), Laboratorios CONDA, S.A. [США]) для определения КОЕ. Высевы культивировали 24 часа при 37°C.

Ультраструктурные изменения в клетках и в структуре бактериальных биопленок исследовали методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ): методом позитивного окрашивания 0,1%-м водным раствором уранилацетата и методом ультратонких срезов. Материал для электронно-микроскопического исследования биопленок кишечной палочки и стафилококков брали с поверхности катетера. Препараты просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM 100С (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 100 кВ.

Развитие микробной биопленки на поверхности катетера оценивали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). При получении препаратов материал фиксировали в парах 25%-го раствора глутаральдегида на буфере Хенкса в течение 12 часов при температуре 4°C. Затем пробы тщательно

высушивали и помещали на подложку, которую приклеивали электропроводным клеем к специальным держателям, высушивали клей на воздухе при комнатной температуре, после чего на поверхность материала напыляли золото в вакуумной установке JFC-1100 (JEOL, Япония). Готовые препараты просматривали в сканирующем электронном микроскопе JSM-35С (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Микробиологический и электронно-микроскопический анализ катетеров был выполнен на кафедре физиологии (курс микробиологии) профессором О.В. Рыбальченко (ФГБОУ ВПО «СПбГУ») которой мы выражаем искреннюю благодарность.

При оценке функционального состояния почек учитывали следующие параметры:

- определение уровня креатинина в сыворотке крови и моче с помощью ион-селективного метода на автоматическом биохимическом анализаторе Synchron Sx-5 Delta;
- определение содержания натрия, калия, хлоридов в сыворотке крови и моче с помощью ион-селективного электролитного анализатора Beckman Culter (США);
- расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца для оценки фильтрационной функции почек [Schwartz]:

$$\text{СКФ} = \text{Рост (см)} / \text{Креатинин плазмы (ммоль/л)} \times \text{К, где}$$

К – константа:

$$\text{К} = 48,6 \text{ (дети 2–12 лет, девочки } > 12 \text{ лет); } \quad \text{К} = 61,6 \text{ (мальчики } > 12 \text{ лет)}$$

Cr плазмы:

$$\text{мг/дл} \times 88 = \text{мкмоль/л}; \quad \text{мкмоль/л} \times 0,0113 = \text{мг/дл}$$

Результат в мл/мин/1,73 м²

- цистатин С выполнен методом иммунотубидиметрии на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария).

Обоснованием применения концентрации цистатина в сыворотке крови для оценки скорости клубочковой фильтрации является то, что цистатин:

- протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью;
- свободно фильтруется в клубочках;
- полностью метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции;
- продукция не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей;
- концентрация цистатина в плазме обратно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем к ее изменениям по креатинину [Каюков И.Г. и соавт., 2012] (рисунок 1).

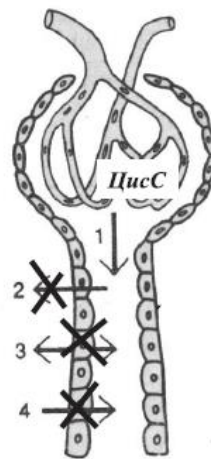


Рисунок 1 – Оценка СКФ по концентрации цистатина в крови (Каюков Г.И.)*

- * 1 – гломерулярная ультрафильтрация, 2 – канальцевая реабсорбция,
3 – канальцевая синтез–секреция, 4 – канальцевая секреция

- NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой) выполнен методом ИФА (иммуно-ферментным анализом) на анализаторе Personal Lab (Adaltis, Италия).

Определение цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиназой (NGAL), было осуществлено в Лаборатории СПб ГБУЗ «КДЦД» (главный врач – д.м.н., заслуженный врач РФ Т.М. Ивашикина).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

2.2.3.1. Электрокардиография

Всем пациентам проводилась стандартная электрокардиография в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с, с усилением до 20 мВ на электрокардиографе Nihon Kohden CardioFax M (Япония). Проводилось измерение длительности и амплитуды зубца Р, длительности интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT. Проводилась оценка источника ритма, наличие эктопических ритмов, АВ диссоциации, АВ блокады и т.д., проводилась оценка ЧСС (средней, минимальной и максимальной). При оценке ЧСС и интервальных значений ЭКГ за эталон нормы принимались значения, полученные в ходе клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» (Всероссийская программа «Клинико-эпидемиологическое исследование по ЭКГ-скринингу у детей и подростков РФ» / Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Калинин Л.А., Абдулатипова И.В. // Анналы аритмологии. 2007. Прил. 2. С. 132.).

2.2.3.2. Эхокардиография

Всем пациентам выполнялось стандартное двухмерное трансторакальное эхокардиографическое исследование на аппарате Philips iE33 (США). Ультразвуковая диагностика сердца выполнялась в М-модальном и 2D-режимах с применением цветного и спектрального постоянного и импульсно-волнового доплеровского исследований. Для обеспечения адекватного изображения в зависимости от антропометрических данных ребенка использовались датчики от низкочастотных (3,0 МГц) до высокочастотных (7,5 МГц). В реальном времени с эхокардиографическим сигналом отображалась электрокардиограмма. Исследование с определением размеров и объемов камер сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики выполнялось в соответствии с общепринятой

методикой (Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography / Lai W.W., Geva T., Shirali G.S. et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2006. Vol. 19, № 12. P. 1413–1430).

При обследовании использовались стандартные эхокардиографические позиции в 2D-изображении, предложенные ранее Ассоциацией специалистов по эхокардиографии [294] (рисунок 2).

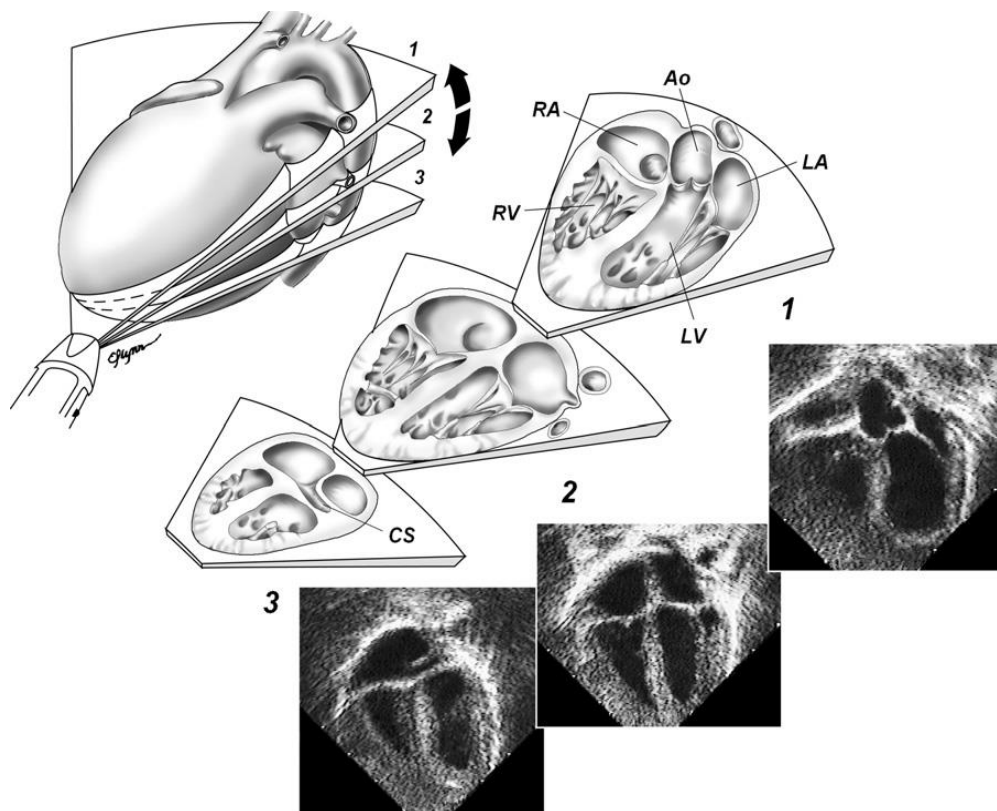


Рисунок 2 – Стандартные эхокардиографические позиции:

апикальная 4-камерная позиция: LV – левый желудочек, RV – правый желудочек, LA – левое предсердие, RA – правое предсердие, Ao – проксимальная часть восходящей аорты

Размеры ЛЖ оценивались в систолу и диастолу с помощью М-модального и 2D-режимов. В качестве сравнительного анализа степени дилатации левого желудочка использовались такие показатели, как конечно-диастолический размер и конечно-диастолический объем ЛЖ.

Вычисляли индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, рассчитанный на площадь поверхности тела пациентов (рисунок 3). Нормальные величины индекса КДО левого желудочка – 35–75 мл/м² (Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2–е изд. – М. : Практика, 2005. 344 с.).

Определяли размеры левого и правого предсердий из четырехкамерной позиции, сагиттальный диаметр левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размер правого желудочка в М- и В-режимах.

Для количественной оценки общей сократимости левого желудочка использовался планиметрический метод дисков (модифицированный алгоритм Симпсона) и линейный метод расчета объемов по Тейчхольцу.

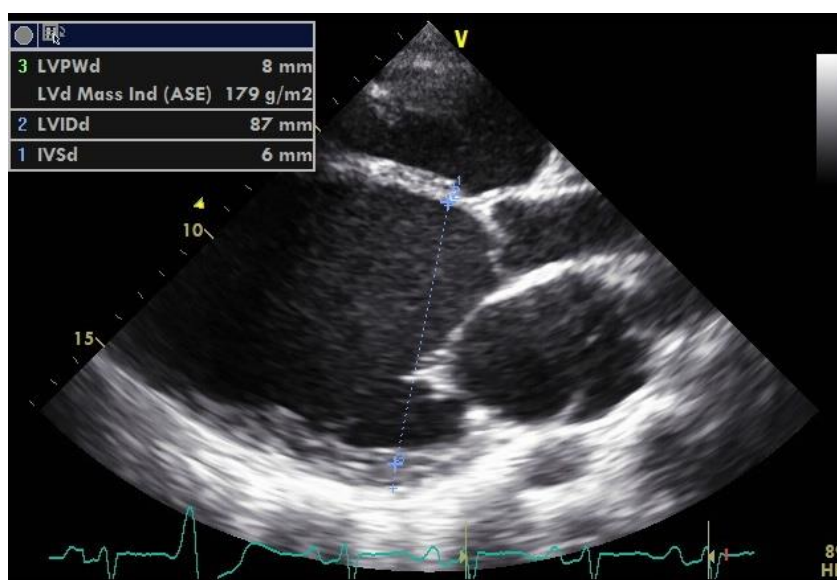


Рисунок 3 – Определение конечно-диастолического объема левого желудочка у пациента 9 лет (парастеральная позиция по длинной оси)

Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) левого желудочка определялись вышеописанными методами. Для расчета фракции выброса использовалась следующая формула:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$$

Митральная и трикуспидальная регургитация диагностировались при наличии обратного систолического тока крови из левого или правого желудочков в соответствующие предсердия, на основе апикальных четырехкамерных секторальных изображений.

Размеры камер сердца оценивались в соответствии с перцентильными таблицами, с учетом массо-ростовых показателей пациента на момент проведения обследования.

2.2.3.3. Суточное мониторирование ЭКГ

Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой variability ритма выполнялось с использованием системы суточного мониторирования фирмы «Инкарт», система «Кардиотехника 04», программы Resalt 1–3.

В процессе исследования оценивались следующие показатели: среднесуточные параметры ЧСС, средние, минимальные и максимальные значения дневной и ночной ЧСС, циркадный индекс, общее количество кардиоциклов за сутки, наличие аритмий, ЭКГ-феноменов/синдромов. Проводилась оценка интервалов PR и QT, комплекса QRS и зубца T. Изучалась variability ритма сердца. Оценивалось наличие различных нарушений ритма и проводимости сердца.

2.2.3.4. Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось при помощи мониторов ТМ-2421 и ТМ-2430 фирмы A@D осциллометрическим способом (в случае применения ТМ-2421 – также в комплексе с аускультативным методом) по стандартной методике. Анализ результатов СМАД позволяет рассчитать средние значения АД за сутки, в дневное и ночное время, variability АД, оценить выраженность повышения/снижения АД в ночное время по сравнению с дневным, уровень АД в утренние часы.

2.2.3.5. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства с доплерографией почечных сосудов

УЗИ проводилось всем детям по стандартным методикам с использованием современной аппаратуры экспертного класса (аппараты ультразвуковых исследований фирм Toshiba Aplio Mx Ul1 p 790 A (Japan), Aloka (Japan), ACUSON (США), General Electrics (США).

2.2.3.6. Рентгенологические методы (экскреторная урография и микционная цистоуретрография)

Данные исследования выполнялись на стационарном рентгенодиагностическом аппарате Advantx Legacy D (GE, США) по стандартной методике.

Экскреторная урография дает возможность оценить анатомическое строение почек и мочевыводящих путей, выявить признаки их поражения, контролировать динамику патологического процесса. При проведении экскреторной урографии наибольшие трудности представляет определение функционального состояния почек (Захарова И.Н. и соавт. Рентгеноконтрастные методы исследования в детской нефрологии // Лечащий врач. 2009. № 5).

Микционная цистоуретрография дает возможность провести исследование уретры и мочевого пузыря, предварительно наполненных жидкостью. Количество вводимого раствора при микционной цистографии должно соответствовать возрастной физиологической емкости мочевого пузыря. При оценке цистоуретрограмм описывают контуры мочевого пузыря, его размеры, наличие пузырно-мочеточниковых рефлюксов, состояние уретры. «Бахромчатость» контуров характерна для нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и цистита. Двойной контур мочевого пузыря в нижних его отделах часто наблюдается при атонии. При дивертикулах на цистограмме выявляется дополнительная тень разных размеров и форм. Заполнение контрастным веществом мочеточников

(одного или обоих) свидетельствует о наличии ПМП (Эрман М.В. Нефрология детского возраста. СпецЛит, 2010).

Компьютерная томография органов грудной клетки, почек и мочевых путей была проведена на аппаратах Toshiba Aquilion TSX-101 A/G (Japan) и Philips Briliance CT 64 Slike (Germany) с высокой разрешающей способностью.

2.2.4. Специальные методы исследования

2.2.4.1. Сравнительная геномная гибридизация

Полногеномный высокоразрешающий молекулярно-цитогенетический анализ проведен с помощью подхода сравнительной геномной гибридизации на ДНК-микрочипах (array-CGH). Для анализа были использованы олигонуклеотидные платформы Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8x60 K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Данный метод позволяет эффективно выявлять сразу весь спектр несбалансированных хромосомных перестроек (то есть перестроек, сопровождающихся изменением копийности генетического материала), в частности делеций, дупликаций, несбалансированных транслокаций, как крупномасштабных, так и крошечных aberrаций, не обнаруживаемых методами стандартной цитогенетики. В зависимости от типа используемой ДНК-платформы метод CGH-array позволяет выявлять хромосомные перестройки размером вплоть до нескольких тысяч пар нуклеотидов, при этом в качестве биоматериала необходимо наличие только геномной ДНК.

2.2.4.2. Статистические методы

Обработка полученных данных проводилась на персональных ЭВМ типа IBM PC/XT Pentium. Для обработки полученных данных были использованы пакеты прикладных программ Exel 7.0, Statgrahyics V. 2.1 и SPSS Win V. 10.5,

Statistica for Windows ver 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Статистические критерии, примененные в исследовании, обеспечивали не только проверку гипотез, выдвинутых на защиту. Проверка завершалась либо тем, что нулевая гипотеза (P – вероятность справедливости нулевой гипотезы, то есть вероятность ошибки) не подтверждалась (заключением о наличии различий между группами), либо подтверждалась (заключением об отсутствии различия).

Статистическая значимость различий значений в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Статистическая значимость разных значений для номинальных и бинарных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат. Для определения тенденции изменения показателей внутри каждой группы использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для выявления взаимосвязей между переменными внутри групп был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p=0,05$ (5%).

Для моделирования оценки рисков классов для показателей по выходу за норму использовались деревья классификаций. Моделирование риска признака проводилось с помощью многофакторного анализа – деревьев решений в пакете SAS JMP 10 с проверкой моделей ROC-анализом.

Построение диаграмм и рисунков проводилось в операционной системе Macintosh HD OS X 10.10.1 и Windows 7 Professional с использованием программ Microsoft Office 2011 и 2013, Adobe Photoshop 7.0 и Corel Draw 12.0.

ГЛАВА 3. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Изучение кардиоренальных взаимоотношений у детей Санкт-Петербурга было выполнено в 3 этапа.

3.1. Распространенность сочетанного поражения сердца и почек у детей, обратившихся в консультативно-диагностический центр Санкт-Петербурга

На первом этапе проанализированы распространенность и структура заболеваемости по обращаемости в Санкт-Петербургский ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (КДЦД) в 2012–2014 годах. Исследование (cross-sectional study) выполнено среди детского населения с использованием метода случайных чисел в компьютерном варианте. Медико-статистическому анализу подвергнуты амбулаторные карты (ф. 025у/04). На 01 января 2014 г. численность детского населения (до 18 лет) Санкт-Петербурга составила 746,1 тыс. чел.

В исследовании проведен анализ амбулаторных карт 126 524 детей, которые обращались в КДЦД в течение 3 лет (2012–2014 гг.) к разным специалистам Центра, в том числе и на профилактические приемы (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по полу и возрасту на момент первого обращения в КДЦД (n =126 524)

Возрастная группа	Мальчики	Девочки	Всего
до 3-х лет	18 761 (51,8%)	17 397 (48,2%)	36 158 (28,6%)
3–7 лет	17 308 (54,1%)	14 702 (45,9%)	32 010 (25,3%)
7–11 лет	10 316 (53,9%)	8 807 (46,1%)	19 123 (15,1%)
11–14 лет	13 322 (54,8%)	11 004 (45,2%)	24 326 (19,2%)
старше 14 лет	8 533 (57,2%)	6 374 (42,8%)	14 907 (11,8%)
Всего	68 240 (53,9%)	58 284 (46,1%)	126 524 (100%)

Средний возраст на момент первого обращения в КДЦД составил $7,18 \pm 55$ лет (от 3 месяцев до 17 лет).

Пациенты дошкольного возраста от 0 до 7 лет статистически чаще обращались в КДЦД по сравнению со всеми остальными возрастными группами ($p < 0,05$).

По возрастным группам дети были распределены в соответствии с классификацией периодов детства: дети до 3 лет, дети от 3 до 7 лет, дети от 7 до 11 лет, дети от 11 до 14 лет, дети старше 14 лет [Воронцов И.М.]. Как следует из таблицы 6, во всех возрастных группах гендерных различий не выявлено.

Диагностика болезней системы кровообращения (Класс IX) и болезней мочеполовой системы (Класс XIV) проводилась в соответствии с МКБ-10.

При анализе амбулаторных карт установлено, что из 126 524 детей, посетивших Центр, у 9,63% имели место заболевания мочеполовой системы (96,31:1000); у 5,01% – заболевания системы кровообращения (50,01:1000), сочетанная патология системы кровообращения и мочеполовой системы выявлена у 1,22% детей – (12,2:1000). Таким образом, распространенность сочетанного поражения сердца и почек по данным обращаемости в КДЦД составляет 12,2 на 1000 детей Санкт-Петербурга.

В группе пациентов с сочетанным поражением сердца и почек чаще преобладали дети старших возрастных групп (от 11 лет и старше) по сравнению с группами от 3 до 7 лет ($p < 0,05$), от 7 до 11 лет ($p < 0,05$) и самой младшей возрастной группой – до 3 лет ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о поздней диагностике сочетанного поражения сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у детей (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов с сочетанным поражением сердца и почек по возрасту на момент первого обращения в КДЦД ($n = 1\ 543$)

Возрастная группа	Число детей	%
до 3-х лет	87	5,6
3–7 лет	244	15,8
7–11 лет	241	15,6

11–14 лет	500	32,4
старше 14 лет	471	30,6
Всего	1 543	100

В таблице 8 представлены коды МКБ заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые встречались в группе пациентов с сочетанием патологии сердца и почек, в табл. 9 – коды МКБ заболеваний мочевыделительной системы в этой же группе.

Таблица 8 – Коды МКБ заболеваний сердечно-сосудистой системы в группе пациентов с сочетанием патологии сердца и почек (n =1 543)

Код МКБ	Количество детей	%
I.49	620	40,2
I.10	410	26,5
Q.25	156	10,1
I.45	112	7,5
I.34	67	4,3
I.44	59	3,8
Q.21	37	2,4
Q.23	29	1,8
I.43	22	1,4
I.47	22	1,4
I.35	9	0,6
Всего	1 543	100

Таблица 9 – Коды МКБ заболеваний мочевыделительной системы в группе пациентов с сочетанием патологии сердца и почек (n =1 543)

Код МКБ	Количество детей	%
N.31	1 100	71,3
N.39	188	12,2
N.28	115	7,4
N.13	65	4,2
N.30	24	1,6
N.11	21	1,4
N.02	14	0,9
N.10	8	0,5

N.20	6	0,4
N.00	2	0,1
Всего	1 543	100

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у обратившихся в КДЦД детей преобладали нарушения сердечного ритма и заболевания, характеризующиеся повышением кровяного давления, а у детей с заболеваниями мочевыделительной системы – нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, инфекция мочевыводящих путей.

Цель данного исследования – выделить из всех обратившихся в КДЦД пациентов с сочетанным поражением сердца и почек для того, чтобы далее изучить распространенность и структуру КРС. Однако следует признать, что составить представление об истинной распространенности и структуре кардиоренального синдрома на основании полученных данных достаточно трудно. Это связано с тем, что при оценке структуры кардиоренального синдрома отмечено крайне малое количество пациентов с пороками развития. Из 1543 детей с сочетанным поражением сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы 11,7% (181 из 1543) имели врожденные пороки сердца, только у 1,9% (29 из 1543) пациентов диагностированы врожденные пороки почек, и лишь у 0,32% (5 из 1543) пациентов имело место сочетание ВПС и пороков мочевой системы. Такая ситуация связана с тем, что страховые компании не оплачивали страховой случай, если основным диагнозом был врожденный порок развития, считая, что все пациенты с аномалиями развития должны наблюдаться в СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)». В связи с этим врачи основным диагнозом выставляли один из диагнозов, осложняющих порок развития, а врожденный порок развития выставляли сопутствующим заболеванием, что не позволило получить достоверную информацию о распространенности и структуре аномалий развития сердца и почек. Анализ амбулаторных карт приема пациентов (ф. 025у/04) подтвердил эту информацию. В последующем это решение страховых компаний было отменено.

Таким образом, на данном этапе было важно установить распространенность в мегаполисе сочетанных поражений сердца и почек в группах пациентов с болезнями системы кровообращения (МКБ-10; Класс IX) и болезнями мочеполовой системы (Класс XIV).

Для изучения структуры кардиоренального синдрома был выполнен следующий этап – анализ госпитальной заболеваемости в кардиологическом и нефрологическом отделениях.

3.2. Распространенность кардиоренального синдрома среди пациентов с болезнями системы кровообращения и болезнями мочеполовой системы

С целью изучения распространенности и структуры кардиоренального синдрома, на втором этапе проведено изучение госпитализированной заболеваемости. В анализ включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях в 2011–2012 гг. в СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины Санкт-Петербурга». В ходе анализа изучены медицинские карты стационарного больного (ф. 003/у), ежегодные «Расширенные итоги в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга» и отчеты главных специалистов Санкт-Петербурга (docs.spbmias.ru).

Диагностика болезней системы кровообращения (Класс IX) и болезней мочеполовой системы (Класс XIV) проводилась в соответствии с МКБ-10.

Проанализированы данные 4316 пациентов. Из них 55,4% пациентов (2391 из 4316) находились на обследовании и лечении в кардиологическом отделении ДГБ № 2, что составило 79,9% от всех госпитализированных больных с болезнями системы кровообращения (Класс IX) в Санкт-Петербурге. Остальные 44,6% детей (1925 из 4316) были пациентами нефрологического отделения, эта группа составила 24,7% от всех госпитализированных в Санкт-Петербурге больных с болезнями мочеполовой системы – Класс XIV.

Госпитализированная заболеваемость среди пациентов кардиологического отделения составила 2,18 на 1000 детей, а нефрологического отделения – 5,04 на 1000.

Встречаемость болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1000, что в 5,8 раза выше, чем показатель заболеваемости соответствующей патологии в Санкт-Петербурге ($\chi^2=67,11$; $p<0,0001$). Встречаемость болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1000, что в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости ($\chi^2=7,33$; $p<0,01$).

С кардио-ренальным синдромом выявлено 330 детей (132 – нефрологическое отделение и 198 – кардиологическое отделение). КРС чаще встречался у девочек – 66,7% ($p<0,001$) и несколько чаще регистрировался в возрастных группах 6–8 и 15–17 лет ($p>0,05$).

Изучена структура заболеваний системы кровообращения у детей с кардио-ренальным синдромом (таблица 10).

Таблица 10 – Структура заболеваний системы кровообращения у детей с кардио-ренальным синдромом

Заболевание	Кардиологическое отделение (n=198)	Нефрологическое отделение (n=132)	Всего КРС	
			(n=330)	%
Врожденные пороки сердца	15	11	26	7,9
Нарушение ритма и проводимости	119	93	212	64,2
Малые аномалии сердца	60	22	82	24,8
Артериальная гипертензия	15	13	28	8,5
Болезни миокарда	28	4	32	9,7
Сочетанные ВПС и ВПРП	5	2	7	2,1

У пациентов с КРС ВПС встречаются в почти в 10 раз чаще, чем у детей Санкт-Петербурга, не имеющих сочетанного поражения ССС и мочеполовой системы (соответственно, 7,9% и 0,8%; $\chi^2=5,95$; $p<0,05$). Структура врожденных пороков сердца представлена в порядке убывания встречаемости: аномалии клапанов аорты, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и аномалии клапанов легочной артерии, аномалия Эбштейна. Сочетанные врожденные пороки сердца и почек среди пациентов с КРС отмечены у 2,1% пациентов.

Артериальная гипертензия при КРС встречается значительно чаще, чем у детей Санкт-Петербурга, не имеющих заболевания сердечно-сосудистой и мочеполовой систем (соответственно, 8,5% и 0,001%; $\chi^2=68,75$; $p<0,0001$).

Распространенность изолированных и сложных ВПС, а также артериальной гипертензии в кардиологической и нефрологической группах пациентов с КРС примерно одинакова (критерий Фишера $p>0,05$).

Встречаемость болезней миокарда у детей с КРС почти не отличается от удельного веса этой патологии у больных с заболеваниями системы кровообращения (соответственно, 3,0% и 2%; $p>0,05$).

Нарушения ритма и проводимости сердца наиболее представлены в структуре КРС у детей – удельный вес их превышает все остальные вместе взятые болезни системы кровообращения ($p<0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Характер изменений на электрокардиограмме у детей с кардио-ренальным синдромом

Виды нарушения		Кардиологическое отделение (n=198)	Нефрологическое отделение (n=132)	КРС	
				n=330	%
Вегетативная дисфункция синусового узла	Брадикардия	47	29	76	22,8
	Миграция водителя ритма	25	27	52	15,6
	Синоатриальная блокада	10	5	15	4,5
	Эктопический	11	16	27	8,1

	ритм				
	Предсердный ритм	5	–	5	1,5
	Паузы ритма	60	14	74	22,2
Экстрасистолия (суправентрикулярная, желудочковая)		14	18	32	9,7
Атриовентрикулярная блокада (I, II степени)		23	5	28	8,4
Удлинение интервала QT		15	–	15	4,5
Суправентрикулярная тахикардия		10	2	12	3,6
Бинодальная дисфункция		6	–	6	1,8
Феномен WPW		6	–	6	1,8
Полная блокада левой ножки пучка Гиса		3	–	3	0,9
Всего		235	116	351	100

Удельный вес нарушения ритма и проводимости сердца у детей с КРС значительно превышает показатель аналогичных состояний у детей России, не имеющих сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочеполовой систем (соответственно, 64,2% и 20,0%; $\chi^2=40,7$; $p<0,0001$). На 1 ребенка с КРС приходится 1,66 нарушений проводимости и сердечного ритма. Структура нарушений ритма и проводимости сердца, имеющих наибольший удельный вес, представлена в порядке убывания встречаемости: брадикардия, вегетативно дисфункция синусового узла, экстрасистолия.

Исследована распространенность и структура таких изменений при КРС, как пролапс митрального клапана, дополнительные хорды левого желудочка, открытое овальное окно (таблица 12).

Таблица 12 – Встречаемость пролапса митрального клапана, дополнительных хорд левого желудочка, открытого овального окна у пациентов с кардио-ренальным синдромом

Виды нарушения	Кардиологическое отделение (n=198)	Нефрологическое отделение (n=132)	КРС	
			n=330	%
Дополнительная хорда	36	18	53	16,2

Пролапс митрального клапана	21	5	26	7,9
Открытое овальное окно	3	5	8	2,4
Всего	60	28	88	100

Данные изменения отмечены в протоколах эхокардиографии с доплеровским анализом у каждого пятого ребенка в исследуемой группе, что значительно превышает данные по популяционной частоте этих признаков у здоровых детей (от 2,2 до 10%) и у верхних показателей встречаемости среди больных с патологией сердечно-сосудистой системы (10–25% случаев) [Захарова Ю.В., 2011]. Структура наиболее часто зарегистрированных малых аномалий представлена в порядке убывания встречаемости: дополнительная хорда, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно.

Проанализирована структура заболеваний мочеполовой системы у детей с КРС (таблица 13).

Таблица 13 – Структура заболеваний мочеполовой системы у пациентов с кардио-ренальным синдромом

Заболевание	Кардиологическое отделение (n=198)	Нефрологическое отделение (n=132)	КРС	
			n=330	%
Врожденные пороки почек	53	47	100	30,3
Гломерулопатии	12	30	42	12,7
Пиелонефрит	27	34	61	18,5
Инфекция мочевых путей	20	15	35	10,6
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	10	6	16	4,8
Кристаллурия	21	6	27	8,1
Прочие	55	29	84	25,5

У детей с КРС чаще, нежели в структуре госпитализированных пациентов без сочетанного поражения ССС и мочеполовой системы, регистрировались пороки почек (соответственно, 30,3% и 8,6%; $p < 0,001$).

Структура пороков развития почек представлена в порядке убывания встречаемости: удвоение, сращенная почка (подковообразная), гипоплазия, единственная почка, дистопия, гидронефроз, ротация, солитарная киста, поликистоз. При сопоставлении структуры аномалий развития почек у детей с КРС и Регистром пороков почек Санкт-Петербурга можно отметить более высокую встречаемость аномалий количества: удвоение (соответственно, 44,0% и 19,4%; $p < 0,001$) и единственная почка (соответственно, 7,8% и 4,26%; $p < 0,05$).

Распространенность пороков развития почек в кардиологической и нефрологической группах пациентов с КРС почти не различается (критерий Фишера $p > 0,05$).

Удельный вес инфекции мочевых путей и пиелонефрита в структуре КРС значительно выше, чем показатель популяционной заболеваемости анализируемой патологии детей Санкт-Петербурга (29,1% и 2,7% соответственно; $\chi^2 = 48,83$; $p < 0,0001$). Причем инфекции мочевых путей и пиелонефрит у пациентов с КРС, лечившихся в нефрологическом отделении, встречаются чаще, чем у пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы (коэффициент Пирсона (C') 0,202; сила связи средняя).

Гломерулупатии у детей с КРС встречаются чаще, чем в структуре заболеваемости нефрологического отделения (12,7% и 8,6% соответственно; $\chi^2 = 5,93$; $p < 0,05$).

Встречаемость заболеваний системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1000 детей, а встречаемость заболеваний мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1000 детей, получающих стационарное лечение, соответственно, в отделениях нефрологическом и кардиологическом. Распространенность КРС по обращаемости в КДЦД составляет 12,2 на 1000 детей Санкт-Петербурга (12,66% от всех детей с поражением почек и мочевыводящих путей или 24,36% от всех детей с поражением сердца и сосудов).

КРС чаще наблюдается у девочек (66,7%) и несколько чаще регистрируется в возрастных группах 6–8 и 15–17 лет.

Из болезней мочеполовой системы врожденные пороки почек, пиелонефрит и инфекция мочевых путей, гломерулопатии занимают ведущее место в структуре КРС.

Из кардиологических заболеваний в структуре КРС преобладают врожденные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца.

Нарушения ритма и проводимости сердца, которые наиболее часто регистрируются у пациентов с КРС, представлены брадикардией, вегетативной дисфункцией синусового узла, экстрасистолией.

3.3. Сочетанные врожденные пороки развития сердца и почек (по архивному секционному материалу)

Для изучения распространенности и структуры сочетанных врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем у детей проанализированы протоколы вскрытий, проведенных в патологоанатомическом отделении ДГБ № 2 святой Марии Магдалины в 1988–1995 гг. (445 протоколов умерших детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет; мальчики – 240; девочки – 205). Эти годы выбраны в связи с тем, что в последнее десятилетие смертность детей в Санкт-Петербурге, в том числе от заболеваний почек и мочевой системы существенно сократилась. Из 445 умерших детей у 221 имели место заболевания мочевой системы (таблица 14). За 2001–2011 гг. от заболеваний мочеполовой системы в городе умерли только 6 детей.

Таблица 14 – Возрастное и гендерное распределение детей, умерших от болезней мочеполовой системы

Возраст умерших	Распределение по полу		Число детей	
	мальчики	девочки	n	%
До 1 года	70	56	126	57,0
От 1 до 7 лет	37	44	81	36,7
От 7 до 15 лет	7	7	14	6,3
Всего детей	114	107	221	100

Среди умерших детей преобладали дети младших возрастных групп – до 1 года (57,0%; $\chi^2=113,13$; $p<0,001$) и от 1 года до 7 лет (36,7%; $\chi^2=60,19$; $p<0,01$), было несколько больше мальчиков, хотя различия не носили статистически значимой разницы ($p>0,05$).

В таблица 15 представлены данные о нозологических формах умерших пациентов.

Таблица 15 – Распределение умерших детей по нозологическим формам

Нозологическая форма	Число детей	
	n	%
Гломерулонефрит	4	1,8
Пиелонефрит	9	4,1
Пороки развития	186	84,2
Прочие	19	8,6
Трудно классифицируемые заболевания	3	1,3
Всего детей	221	100

Первое место среди причин смерти принадлежит порокам развития мочевой системы – 186 детей (84,2%; $p<0,0001$), которые имели 236 аномалий развития. Структура аномалий развития у умерших пациентов с пороками развития МПС представлена в таблица 16.

Таблица 16 – Структура аномалий развития мочевой системы у умерших пациентов с пороками развития мочевой системы (236 аномалий у 186 пациентов)

Вид порока	Число аномалий	
	n	%
Пороки почек	218	92,37
– аномалии размеров (гипоплазия)	138	58,47
– аномалия количества	7	2,97
• <i>единственная почка</i>	1	0,42
• <i>удвоение почки</i>	6	2,54
– аномалии положения	15	6,36
• <i>дистопии</i>	5	2,12
• <i>сращенная почка</i>	5	2,12
• <i>ротация</i>	5	2,12
– аномалии дифференцировки	39	16,53

• дисплазия	36	15,25
• киста почки	1	0,42
• поликистоз	2	0,85
– гидронефроз, уретерогидронефроз	18	7,63
– прочие	1	0,42
Пороки мочеточников	2	0,85
Пороки мочевого пузыря, уретры	3	1,27
Пороки сосудов почек	13	5,51
Всего	236	100%

Наибольший удельный вес в структуре пороков развития почек принадлежит гипоплазии – 138 аномалий (58,5%). В качестве критериев диагностики гипоплазии использовались данные Стоуэнса (вес почек в зависимости от роста ребенка; отклонения веса почек более чем на 30% от возрастной нормы), так как в большинстве случаев антропометрические данные не соответствовали возрасту детей (истощение, недоразвитие и проч.). Второе место в структуре пороков принадлежит аномалиям дифференцировки (дисплазия) – 15,3%; третье – гидронефрозу и уретерогидронефрозу – 7,6%. При сопоставлении полученных данных с регистром пороков мочевыделительной системы детей Санкт-Петербурга [105] следует отметить, что гипоплазия и дисплазия в нашем исследовании встречаются чаще, чем их распространенность в популяционном исследовании ($p < 0,01$). Следует отметить, что в анализируемый период времени в патологоанатомическом отделении ДГБ № 2 проводились вскрытия детей, умерших в домах ребенка и детских домах нескольких районов города.

Из 186 детей с пороками развития мочеполовой системы 64 ребенка (34,4%) также имели врожденные пороки сердца и сосудов. В таблица 17 представлена структура пороков сердечно-сосудистой системы.

Таблица 17 – Структура пороков сердечно-сосудистой системы в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек

Вид порока	Число аномалий	
	n	%

Коарктация аорты	17	26,57
«Синдром гипоплазии левых отделов сердца»	12	18,75
Дефект межжелудочковой перегородки	11	17,19
Дефект межпредсердной перегородки	9	14,06
Атриовентрикулярный канал	8	12,5
Тетрада Фалло	4	6,25
Открытый артериальный порок	3	4,68
Всего	64	100

Первое место в структуре врожденных пороков сердца принадлежит коарктации аорты (26,6%); второе место – «синдрому гипоплазии левых отделов сердца» – 18,8%; далее по частоте – дефект межжелудочковой перегородки (17,2%) и дефект межпредсердной перегородки (12,5%). Следует подчеркнуть отличия полученных данных от распространенности отдельных врожденных пороков сердца и сосудов в Санкт-Петербурге – более высокая встречаемость в нашем исследовании коарктации аорты и «синдрома гипоплазии левых отделов сердца» ($p < 0,001$) и низкая встречаемость дефекта межжелудочковой перегородки ($p < 0,05$).

При изучении вопроса, как часто различные пороки развития мочеполовой системы сочетались с врожденными пороками сердца и сосудов, получено, что наиболее часто отмечалось сочетание врожденных пороков почек и врожденных пороков сердца (85,4% (159 из 186) и 84,4% (54 из 64) соответственно; $p < 0,0001$) по сравнению со всеми остальными пороками развития мочеполовой системы. Кроме того, установлены различия встречаемости сложных аномалий (имеющих 2 и более порока) при сочетанных пороках почек и сердечно-сосудистой системы (10,8% (20 из 186 детей) и 10,9 (7 из 64 детей) $p < 0,001$) (таблица 18).

Таблица 18 – Сочетание пороков сердечно-сосудистой и мочеполовой систем

Пороки мочеполовой системы		Сочетанные пороки сердца и сосудов Абсолют. / %
Тип порока	Абсолют. / %	
Пороки почек	159 / 85,4%	54 / 84,4%

Пороки мочеточников	1 / 0,54%	1 / 1,6%
Пороки сосудов почки	3 / 1,61%	2 / 3,1%
Пороки мочевого пузыря, уретры	3 / 1,61%	–
Сложные пороки почек	20 / 10,75%	7 / 10,9
Всего	186 / 100	64 / 100

Таким образом, отмечена и подтверждена высокая частота сочетаний пороков развития мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем. Наибольший удельный вес в структуре пороков развития почек умерших детей принадлежит гипоплазии, аномалиям дифференцировки (дисплазия) и гидронефрозу и уретерогидронефрозу. Из врожденных пороков сердца и сосудов ведущее место в структуре аномалий по секционным данным принадлежит коарктации аорты, далее располагаются «синдром гипоплазии левых отделов сердца», дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки. С наибольшей частотой врожденные пороки сердца при аутопсии встречались при гипоплазии почек и сочетанных аномалиях почек.

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

**ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ
С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ПОЧЕК
И СОЧЕТАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПОЧЕК.
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ**

**4.1. Особенности клинических и эхокардиографических показателей
пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками
сердца и почек**

4.1.1. Общая характеристика групп наблюдения

Исследуемая когорта представлена 529 детьми с пороками сердца и почек и 30 детьми группы сравнения – здоровыми. Пациенты были подразделены на 3 группы: 1 группа – дети с врожденными пороками сердца (250 детей); 2 группа – пациенты с врожденными пороками почек (190 детей); 3 группа – пациенты, имеющие сочетанные пороки сердца и почек (89 детей); группа сравнения – 30 детей.

При изучении гендерных различий не было получено значимых различий среди пациентов всех групп ($p > 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 – Характеристика групп наблюдения

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПР почек (n=190)	3 группа сочетанные ВПР сердца и почек (n=89)	Группа сравнения (n=30)	p
Мальчики	123 (49,2%)	86 (45,3%)	47 (52,8%)	15 (50%)	>0,05

Девочки	127 (50,8%)	104 (54,7%)	42 (47,2%)	15 (50%)	>0,05
Возраст выявления порока, год	1,59±1,11	2,33±1,03	1,3±1,29	–	<0,05
Средний возраст на момент обследования, год	3,89±3,63	10,09±4,09	3,94±4,03	6,63±5,08	<0,05
Масса при рождении, г	3077,64±541,47	3138,56±464,84	2898,68±488,43	3333,33±506,23	>0,05
Длина при рождении, см	49,25±3,74	49,63±2,73	48,62 ±3,02	50,73±2,57	>0,05
Задержка внутриутробного развития, доли	0,16±0,37	0,1±0,3	0,33±0,47	0,07±0,25	-
Грудное вскармливание, мес.	3,0±3,49	4,04±3,65	1,54±2,48	6,37±4,93	-

В наиболее ранние сроки диагноз установлен в группе 3 – средний возраст на момент установления диагноза – 1,3±1,29 года, несколько позднее в группе 1 – 1,59±1,11 лет, которые были сопоставимы между собой и значительно позже в группе 3 – 2,33±1,03 года ($p<0,05$).

Средний возраст во время обследования в нашей клинике был сопоставим в группах 1 (3,89±3,63 года) и 3 (3,94±4,03 года) и ниже, чем в группе 2 – 10,09±4,09 года ($p<0,05$) и в группе контроля – 6,63±5,08 года) ($p<0,05$) (табл. 18).

Дети с сочетанными пороками развития имели наименьшую медиану возраста первичного обследования (1,0 год), несколько большее значение при врожденных пороках сердца (2,0 года) и наибольшая медиана имеет место при аномалиях почек (11,0 лет) (рисунок 4).

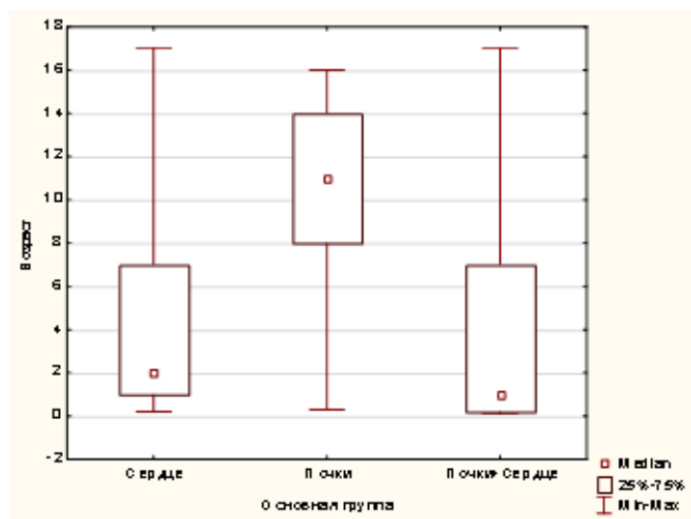


Рисунок 4 – Распределение детей основной группы с учетом возраста

Имелись значимые возрастные различия в исследуемых группах. Исследуемая когорта была подразделена на следующие возрастные группы: до 1 года, 1–3 года, 4–7 лет, старше 7 лет (таблица 20).

Таблица 20 – Распределение детей по возрастным группам

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПР почек (n=190)	3 группа Сочетанные ВПР сердца и почек (n=89)
До года	80 (32%)	10 (5,3%)	48 (53,9%)
1–3 года	71 (28,4%)	6 (3,1%)	7 (7,9%)
4–7 лет	49 (19,6%)	32 (16,9%)	16 (18%)
старше 7 лет	50 (20%)	142 (74,7%)	18 (20,2%)
Всего	250 (100%)	190 (100%)	89 (100%)

Среди пациентов с сочетанными пороками сердца и почек (группа 3) до года было 53,9% (48 из 89 детей); с ВПС (группа 1) – 32% (80 из 250), с аномалиями почек (группа 2) – только 5,3% (10 из 190). Напротив, наибольший удельный вес детей старше 7 лет был в группе с аномалиями развития почек (группа 2) – 74,7% (142), а среди пациентов с изолированными ВПС (группа 1) и сочетанными пороками сердца и почек (группа 3) – только по 20% (50 из 250 и 18 из 89 соответственно) ($p < 0,0001$).

Сопоставлена масса тела при рождении у детей разных групп (рисунок 5).

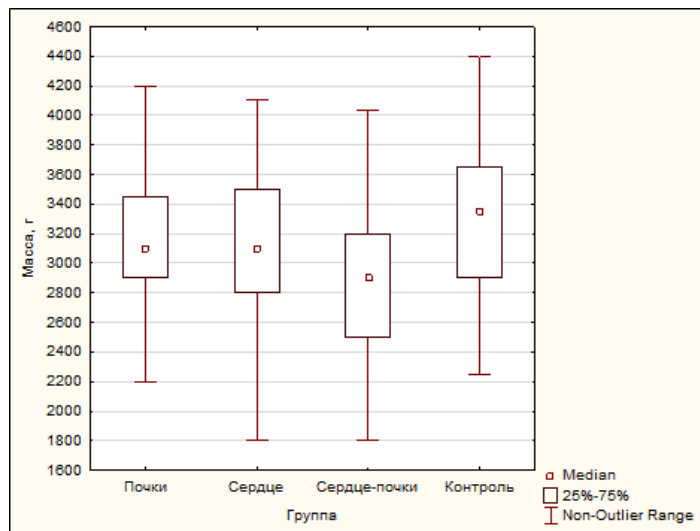


Рисунок 5 – Распределение показателей массы тела при рождении

Дети обследуемых групп имели при рождении массу тела меньше, чем здоровые дети из контрольной группы: дети с сочетанными пороками развития имели самую низкую массу тела при рождении – $2898,68 \pm 488,43$ г, при изолированных ВПС – $3077,64 \pm 541,47$ г и аномалиях развития почек – $3138,56 \pm 464,84$ г, но разница не была значима ($p > 0,05$).

Проведена оценка физического развития по массе тела у детей исследуемых групп на момент обследования.

На момент обследования дефицит массы тела имели: дети с пороками сердца – 77 из 250 (30,8%); дети с пороками почек – 51 из 189 (26,9%); дети с сочетанными пороками сердца и почек – 27 из 89 (30%) ($p > 0,05$) (таблица 20). Интересно, что нормальную массу тела и дефицит массы тела имели примерно одинаковое количество пациентов во всех группах, независимо от характера пороков. Только пациенты с аномалиями почек имели избыток массы тела 6,3% (12 детей), в отличие от детей с пороками сердца изолированными (таких детей не было) и сочетанными пороками (2 ребенка) ($\chi^2 = 13,90$; $p < 0,001$). Следует отметить, что в группы исследования дети с декомпенсацией сердечной недостаточности, почечной недостаточности и нарастанием отечного синдрома не включались.

Таблица 21 – Оценка физического развития (масса тела) у детей с пороками развития

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПР почек (n=190)	3 группа Сочетанные ВПР сердца и почек (n=89)
Средняя масса тела	173 (69,2%)	127 (66,8%)	60 (67,5%)
Дефицит массы тела	77 (30,8%)	51 (26,9%)	27 (30,3%)
Избыток массы тела	0 (0%)	12 (6,3%)	2 (2,2%)
Всего	250 (100%)	190 (100%)	89 (100%)

При оценке длины тела при рождении установлено, что наименьшую длину тела имели дети с сочетанными пороками сердца и почек ($48,62 \pm 3,02$ см), однако в сопоставлении с остальными группами, в том числе с группой сравнения эта разница не была значимой ($p < 0,05$) (рисунок 6).

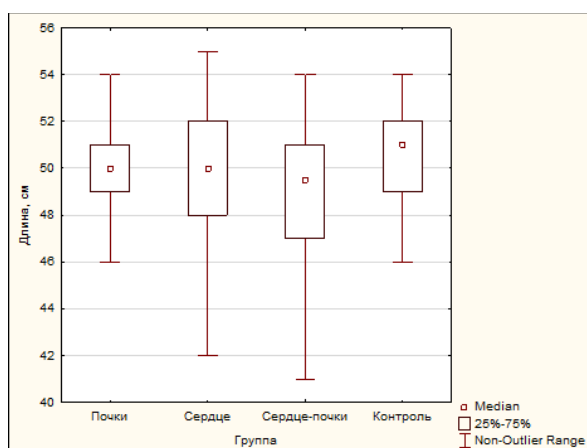


Рисунок 6 – Показатели длины тела при рождении

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) в порядке снижения встречаемости анализируемого признака по исследуемым группам, выглядит следующим образом: группа детей с сочетанными пороками сердца и почек ($0,16 \pm 0,37$); группа детей с ВПС ($0,1 \pm 0,3$); группа детей с аномалиями развития почек ($0,33 \pm 0,47$); группа сравнения ($0,07 \pm 0,25$). Наибольшая доля детей, рожденных с ЗВУР, отмечена в группе с сочетанными пороками сердца и почек ($p < 0,01$).

Оценена длительность грудного вскармливания у пациентов исследуемых групп с пороками и сопоставлена с контрольной группой здоровых детей (рисунок 7).

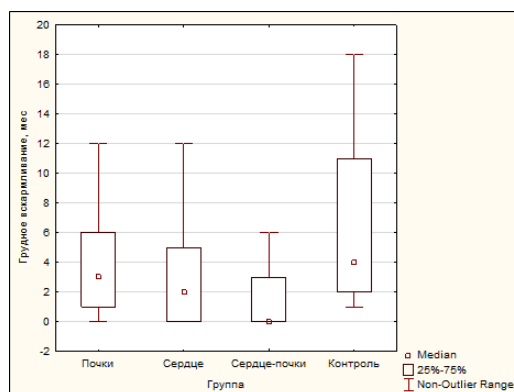


Рисунок 7 – Распределение показателей длительности грудного вскармливания

Средняя продолжительность вскармливания грудью в порядке возрастания показателя выглядит следующим образом: сочетанные пороки сердца и почек – 1,54 месяца; ВПС – 3,0 месяца; аномалии развития почек – 4,04 месяца; здоровые дети (контрольная группа) – 6,37 месяцев. При сопоставлении длительности грудного вскармливания между исследуемыми группами разница между ними значима ($p < 0,001$). Таким образом, при сочетанных пороках сердца и почек длительность грудного вскармливания значимо меньше.

4.1.2. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками сердца

Из 250 детей с ВПС было 123 мальчика (49,2%) и 127 девочек (50,8%). Средний возраст 3,89 лет.

Интерес представляет возраст выявления ВПС. В нашем исследовании мы получили следующую возрастную структуру: пренатально выявлен ВПС на разных сроках гестации у 45 детей (18,1%), сразу после рождения – у 90 детей (36,1%), в возрасте до 1 года – у 35 детей (14,1%), старше 1 года – у 79 детей (31,7%).

Более половины детей имели сложный врожденный порок сердца (130 детей – 52,2%). В таблице 22 представлено распределение ВПС в порядке убывания распространенности, причем более половины детей имели сложные или комбинированные врожденные пороки сердца (130 детей – 52,2%).

Таблица 22 – Структура врожденных пороков сердца

Вид порока	n	%
Дефект межпредсердной перегородки	65	26,0
Дефект межжелудочковой перегородки	41	16,4
Открытый артериальный проток	38	15,2
Коарктация аорты	23	9,2
Тетрада Фалло	18	7,2
Атриовентрикулярный канал	13	5,2
Единственный желудочек	12	4,8
Транспозиция магистральных артерий	9	3,6
Другие	31	12,4
Всего	250	100%

До проведения оперативного лечения пациенты (либо их родители) наиболее часто предъявляли жалобы на плохую прибавку в весе – 30,8% (77 из 250 детей); одышка беспокоила 29,6% (74 из 250), слабость – 27,2% (68 из 250), снижение толерантности к физической нагрузке – 23,6% (59 из 250) детей.

При первичном обследовании степень компенсации недостаточности кровообращения оценивалась по функциональному классу, характерному для данной возрастной группы. Для детей ранних возрастных групп использована классификация оценки ФК по Ross, для детей старших возрастных групп – по NYHA. В целом по группе до проведения хирургической коррекции ВПС недостаточность кровообращения I ФК была отмечена у 34,4% (86 из 250) пациентов, ФК II – у 43,6% (109 из 250), ФК III – у 17,2% (43 из 250), ФК IV – у 4,8% (12 из 250) пациентов (рисунок 8).

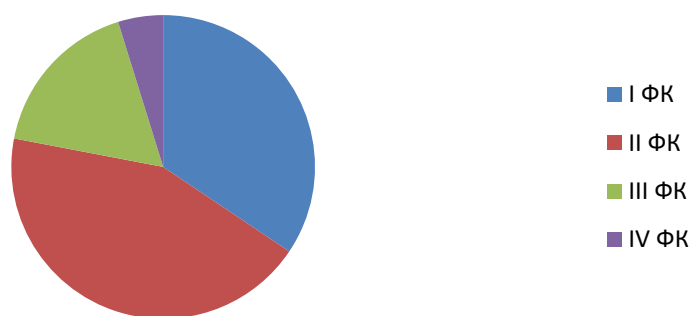


Рисунок 8 – Распределение функциональных классов недостаточности кровообращения в группе детей с врожденными пороками сердца (n=250)

Как видно на рисунке 8, большинство пациентов – 65,5% (164 из 250) имели функциональный класс недостаточности кровообращения II и выше.

Основные эхокардиографические показатели в разных возрастных группах представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Основные ЭХО-показатели у детей с ВПС разных возрастных групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	Возрастные группы			
	До 1 года	1–3 года	4–7 лет	Старше 7 лет
Ао, мм	12,44 \pm 1,83 (10,0–15,0)	14,71 \pm 2,19 (12–18,5)	17,11 \pm 2,18 (14–21)	20,19 \pm 4,23 (12,19–26,5)
ЛП, мм	21,42 \pm 1,67 (20–23)	24,34 \pm 5,58 (14–31,7)	26,17 \pm 4,03 (20–34,5)	30,33 \pm 7,22 (20–44,29)
ТМЖП, мм	5,06 \pm 0,95 (3,5–7)	5,31 \pm 1,11 (4–7)	5,75 \pm 0,92 (4–7,7)	7,11 \pm 1,68 (5–11,19)
ТЗС ЛЖ, мм	5,11 \pm 1,59 (3,2–9)	5,27 \pm 0,79 (4–6,7)	6,0 \pm 1,34 (4–9,0)	7,21 \pm 1,9 (5–10,0)
КДР ЛЖ, мм	26,22 \pm 5,12 (20–34,5)	33,13 \pm 7,75 (20–47,7)	38,64 \pm 4,66 (33–47,7)	41,62 \pm 5,47 (34–52)
КСР ЛЖ, мм	15,62 \pm 4,0 (11–19,5)	22,58 \pm 8,74 (11–37,9)	24,63 \pm 5,53 (17–37,9)	25,53 \pm 4,89 (20–39,2)
ПЖ, мм	18,33 \pm 5,77 (9–25)	21,18 \pm 6,08 (13–29,3)	21,76 \pm 7,3 (13–31,1)	29,09 \pm 7,41 (14–41,7)

ФВ, %	65,41±10,08 (53–85)	63,32±10,31 (42–78)	68,04±10,5 (42–83)	70,13±8,78 (48–86)
-------	------------------------	------------------------	-----------------------	-----------------------

Примечания: Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ПЖ – правый желудочек

В целом по группе по данным ЭХОКГ дилатация камер сердца до хирургической коррекции ВПС отмечена у 18% (45 из 250) детей, снижение ФВ – у 6,8% (17 из 250) пациентов. Данные изменения определялись характером ВПС и гемодинамическими особенностями порока сердца.

Кардиохирургическая коррекция врожденного порока сердца была проведена большинству детей – 98,4% (246 из 250), из них в условиях искусственного кровообращения – 189 пациентам (75,6%), а без использования искусственного кровообращения – 57 детям (22,8%).

По данным анализа результатов ЭКГ и суточного ЭКГ-мониторирования электрокардиографические параметры в виде длительности зубца Р, комплекса QRS и интервалов PQ, QT представлены в таблице 24, там же приведены минимальная, средняя и максимальная ЧСС, которые были оценены по суточному монитору ЭКГ. В целом во всех возрастных группах средние значения вышеперечисленных параметров находились в пределах возрастной нормы, однако имели место существенные отдельные выпадающие значения, которые свидетельствуют о наличии АВ блокады 1 степени (увеличение длительности интервала PQ), наличии блокады одной из ножек пучка Гиса (увеличение длительности комплекса QRS), увеличении длительности интервала QT.

Таблица 24 – Основные электрокардиографические показатели у детей с ВПС разных возрастных групп ($M \pm \sigma$) (n=250)

Показатели	Возрастные группы			
	До 1 года	1–3 года	4–7 лет	Старше 7 лет
ЧСС ср. (уд/мин)	125,51±21,01 (67–182)	109,45±19,19 (63–163)	91,52±10,0 (60–108)	79,05±15,27 (50–124)

ЧСС мин. (уд/мин)	98,81±22,17 (65–165)	80,6±16,40 (41–120)	69,35±10,07 (53–91)	53,01±11,43 (35–80)
ЧСС макс. (уд/мин)	171,78±29,79 (85–221)	150,96±33,71 (74–234)	156,58±22,83 (87–202)	141,25±29,57 (77–200)
P (мс)	75,11±11,33 (56–96)	78,23±13,33 (60–108)	80,43±5,65 (78–102)	80,0±16,325 (60–110)
PQ (мс)	114,48±29,93 (40–182)	130,6±26,73 (80–210)	132,31±29,25 (100–220)	150,44±34,87 (100–263)
QRS (мс)	81,12±17,86 (50–130)	82,52±14,94 (40–144)	82,81±13,85 (50–104)	90,70±14,23 (60–120)
QT (мс)	310,97±57,57 (226–500)	331,43±59,11 (226–500)	351,75±39,88 (330–500)	373,64±44,56 (280–480)

На момент первого обследования, среди 250 детей с изолированными ВПС у части детей зарегистрированы нарушения ритма и проводимости сердца. Наиболее частыми видами выявленных аритмий были вегетативная дисфункция синусового узла, в которую были включены синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, эктопические ритмы, эпизоды СА блокады, которые носили транзиторный характер и полностью нивелировались при проведении пробы с физической нагрузкой. Данная аритмия наблюдалась у 31% пациентов (78 из 250) и была наиболее характерна для детей старшей возрастной группы. Далее по распространенности была желудочковая – 18,8% (47 из 250) и предсердная экстрасистолия – 10% (35 из 250 детей). В группе детей с желудочковой экстрасистолией 11 пациентов получали антиаритмическую терапию. Это были препараты из группы β -блокаторов (пропранолол, метопролол) и препараты IC класса (пропафенон, аллапинин). У всех пациентов, получавших медикаментозную терапию, наблюдался хороший антиаритмический эффект. Транзиторная АВ блокада II степени I типа отмечена у 6,4% пациентов (16 из 250), АВ блокада I степени – в 1,6% случаев (4 из 250), постоянно-возвратная тахикардия – в 0,8% случаев (2 из 250).

4.1.3. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками почек

Из 190 детей с аномалиями развития почек было 86 мальчиков (45,3%) и 104 девочки (54,7%). Средний возраст детей – 10,09±4,09 лет. Более половины детей имели сложные врожденные пороки почек – 101 (53,7%).

В таблице 25 представлена встречаемость врожденных пороков развития почек в порядке убывания распространенности, с учетом сложных пороков, при которых могут регистрироваться несколько нозологий. Всего в группе из 190 детей выявлено 237 аномалий развития почек.

Таблица 25 – Структура аномалий развития почек

Тип порока	n	%
Врожденный гидронефроз	52	21,9
Эктопическая почка	48	20,3
Добавочная почка	38	16,0
Врожденная одиночная киста почки	30	12,7
Гипоплазия почки односторонняя	28	11,8
Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка	20	8,4
Агенезия почки односторонняя	17	7,2
Поликистоз почки неуточненный	4	1,7
Всего	237	100

Большую часть аномалий составляют пороки с нарушением уродинамики, изменением количества, положения и размеров почек. Достаточно часто пациенты с врожденными пороками развития почек имели осложнения основного заболевания. Большая часть осложнений представлена вторичным хроническим пиелонефритом – 99 детей (52,1%), кристаллурией – 72 ребенка (37,9%), как следствием нарушения обменных вне- и внутривнепочечных процессов (таблица 26).

Таблица 26 – Осложнения со стороны мочевыделительной системы в группе детей с врожденными пороками развития почек

Осложнения порока	n	%
Хронический вторичный пиелонефрит	99	52,1
Кристаллурия. Мочекаменная болезнь	72	37,9

Нейрогенный мочевой пузырь	41	21,6
Хроническая болезнь почек	19	10,1
Сморщенная почка	13	6,8
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	8	4,2

Как видно из таблицы 25, у одного пациента регистрировалось, как правило, не одно осложнение. Проанализирована сочетаемость наиболее часто встречающихся ВПР почки (врожденный гидронефроз (Q62.0) и эктопическая почка (Q63.2)) с другими аномалиями развития почек (таблица 27).

Таблица 27 – Частота сочетаний врожденного гидронефроза и эктопической почки с другими аномалиями развития почек

Тип порока	Гидронефроз		Всего	Эктопия		Всего
	Порок есть	Порока нет		Порок есть	Порока нет	
Q63.1	16 (13,0%)	4 (28,6%)	20	13 (11,7%)	7 (26,9%)	20
Q60.0	16 (13,0%)	1 (7,1%)	17	15 (13,5%)	2 (7,7%)	17
Q60.3	26 (21,1%)	2 (14,3%)	28	16 (14,4%)	12 (46,2%)	28
Q61.0	30 (24,4%)	0 (0%)	30	30 (27,0%)	0 (0%)	30
Q63.0	31 (25,2%)	7 (50,0%)	38	34 (30,6%)	4 (15,4%)	38
Q61.3	4 (3,3%)	0 (0%)	4	3 (2,7%)	1 (3,9%)	4
Всего	123	14	137	111	26	137

Гидронефроз наиболее часто сочетается со следующими пороками, в порядке убывания частоты: удвоение почки, солитарная киста почки, гипоплазия почки. Дистопия почки немного уступает по распространенности гидронефрозу в комбинированных пороках почек и сочетается со следующими пороками: удвоение почки, солитарная киста почки, гипоплазия почки.

При проведении кардиологического обследования в этой группе, по данным ЭХОКГ не выявлено случаев развития дилатации камер сердца, снижения сократительной способности левого желудочка. При оценке результатов электрокардиографического исследования, в целом по группе основные интервальные характеристики находились в пределах возрастной нормы.

Среди нарушений ритма и проводимости сердца, которые наблюдались реже, чем в группе детей с врожденными пороками сердца, также превалировала

вегетативная дисфункция синусового узла – у 11% (21 из 190 пациентов), предсердная и желудочковая экстрасистолия – у 6,8% (13 из 190), транзиторная АВ блокада I степени – у 4,7% (9 из 190), транзиторная АВ блокада II степени I типа – у 5,3% (10 из 190). В одном случае зарегистрирована полная блокада правой ножки пучка Гиса.

4.1.4. Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с сочетанными врожденными пороками сердца и почек

Из 89 детей с сочетанными пороками было 47 мальчиков (52,8%) и 42 девочки (47,2%). Средний возраст выявления порока сердца – $1,30 \pm 1,29$ года, порока развития почек – $1,43 \pm 1,15$ года.

В таблице 28 представлена встречаемость ВПС в группе детей с сочетанными пороками, с учетом сложных пороков, при которых могут регистрироваться разные нозологии. Всего в группе из 89 детей выявлено 123 анатомических вида ВПС.

Таблица 28 – Структура врожденных пороков сердца

Вид порока	n	%
Дефект межжелудочковой перегородки	29	32,6
Дефект межпредсердной перегородки	27	30,3
Открытый артериальный проток	19	21,3
Коарктация аорты	14	15,7
Транспозиция магистральных артерий	12	13,5
Стеноз легочной артерии	10	11,2
Тетрада Фалло	6	6,7
Единственный желудочек	6	6,7
Всего	123	-

Наиболее часто встречались сложные пороки сердца (65,0% – 58 из 89 детей), значительно превосходя по встречаемости отдельные виды ВПС ($\chi^2=15,68$; $p<0,001$). Сложные ВПС у пациентов с сочетанными аномалиями сердца и почек

встречались чаще, чем в группе с изолированными пороками сердца (соответственно, 65,0% и 52,2%; $\chi^2=5,34$; $p<0,05$).

В структуре сложных пороков сердца у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек преобладали разные сочетания дефекта межжелудочковой перегородки, дефекта межпредсердной перегородки, коарктация аорты, открытый артериальный проток и транспозиция магистральных артерий, причем удельный вес их превышал распространенность в группе с изолированными пороками сердца (ДМЖП: $\chi^2=31,35$; $p<0,001$; ДМПП: $\chi^2=10,10$; $p<0,01$; ОАП: $\chi^2=10,09$; $p<0,01$; КОА: $\chi^2=10,33$; $p<0,01$; ТМА: $\chi^2=22,19$; $p<0,001$).

До проведения оперативного лечения пациенты (либо их родители) наиболее часто предъявляли жалобы на плохую прибавку в массе тела – 30,3% (27 из 89 детей); одышка беспокоила 34,8% пациентов (31 из 89), слабость – 23,6% (21 из 89), снижение толерантности к физической нагрузке – 21,3% (19 из 89 детей).

В целом по группе до проведения хирургической коррекции ВПС недостаточность кровообращения I ФК отмечена у 31,5% (28 из 89) пациентов, ФК II – у 42,7% (38 из 89), ФК III – у 17,9% (16 из 89), ФК IV – у 7,9% (7 из 89) пациентов (рисунок 9).

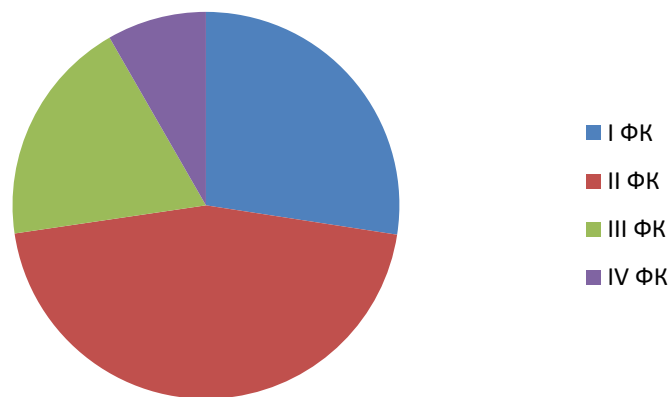


Рисунок 9 – Распределение детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек по функциональным классам недостаточности кровообращения (n=89)

Как показано на рисунке 9, так же как и среди пациентов с изолированными врожденными пороками сердца, большинство пациентов – 68,5% (61 из 89) – имели функциональный класс сердечной недостаточности II и выше.

Основные эхокардиографические показатели в разных возрастных группах представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Основные ЭХО-показатели у детей с ВПС разных возрастных групп ($M \pm \sigma$) (n=89)

Показатели	Возрастные группы			
	До 1 года	1–3 года	4–7 лет	Старше 7 лет
Ао, мм	11,52 \pm 0,99 (10,0–14,0)	13,9 \pm 2,01 (11,7–17,9)	16,89 \pm 2,01 (13–23)	20,64 \pm 6,02 (12,2–26,5)
ЛП, мм	22,13 \pm 1,82 (19,8–24)	23,14 \pm 3,28 (14,5–28)	23,3 \pm 3,23 (19,5–30)	29,26 \pm 1,96 (27–30,4)
ТМЖП, мм	5,11 \pm 0,89 (4,5–6,9)	5,88 \pm 1,43 (4–9)	6,28 \pm 0,73 (5–7,5)	7,21 \pm 1,25 (5,9–9)
ТЗС ЛЖ, мм	5,78 \pm 1,65 (4,0–8,2)	5,67 \pm 1,14 (4–9)	6,33 \pm 0,84 (5–7,5)	7,54 \pm 1,49 (6,3–10)
КДР ЛЖ, мм	28,42 \pm 4,76 (22–35)	34,65 \pm 5,04 (23,1–45)	36,24 \pm 5,04 (24,6–44,8)	43,32 \pm 3,21 (40–47)
КСР ЛЖ, мм	16,12 \pm 3,45 (12–20)	20,94 \pm 3,91 (14–27,8)	24,55 \pm 3,73 (15,6–32,78)	28,44 \pm 2,47 (25–33,5)
ПЖ, мм	19,16 \pm 4,66 (11–27)	20,72 \pm 3,02 (14–27)	22,18 \pm 4,92 (12–29,1)	28,1 \pm 7,2 (16–33,1)
ФВ, %	68,56 \pm 8,14 (58–80)	64,02 \pm 10,1 (41–80)	71,4 \pm 5,64 (59–80)	62,6 \pm 10,43 (48–76)

Примечания: Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ПЖ – правый желудочек

В целом по группе по данным ЭХОКГ дилатация камер сердца до хирургической коррекции ВПС отмечалась у 14,6% (13 из 89) детей, снижение ФВ – у 7,86% (7 из 89) пациентов. Данные изменения определялись характером ВПС и гемодинамическими особенностями порока сердца.

Кардиохирургическая коррекция ВПС проведена всем пациентам из этой группы, из них в большинстве случаев в условиях искусственного кровообращения – 71 ребенку (79,8%), без использования искусственного кровообращения – 57 детям (20,2%).

В таблице 30 приведены результаты анализа ЭКГ и суточного ЭКГ-мониторирования в данной группе, где представлены электрокардиографические параметры в виде длительности зубца Р, комплекса QRS и интервалов PQ, QT, минимальная, средняя и максимальная ЧСС, которые были оценены по суточному монитору ЭКГ.

В целом во всех возрастных группах средние значения вышеперечисленных параметров, так же как и в группах детей с изолированными ВПС и с врожденным пороками развития почек, находились в пределах возрастной нормы, с отдельными выпадающими значениями, которые свидетельствуют о наличии АВ блокады 1 степени (увеличение длительности интервала PQ), наличии блокады одной из ножек пучка Гиса (увеличение длительности комплекса QRS), увеличении длительности интервала QT и т.д.

Таблица 30 – Основные электрокардиографические показатели у детей с ВПС и почек разных возрастных групп ($M \pm \sigma$) (n=89)

Показатели	Возрастные группы			
	До 1 года $M \pm \sigma$	1–3 года $M \pm \sigma$	4–7 лет $M \pm \sigma$	Старше 7 лет $M \pm \sigma$
ЧСС ср. (уд/мин)	128,59±17,43 (100–153)	119,92±17,48 (98–163)	94,5±7,52 (60–106)	89,45±18,18 (67–132)
ЧСС мин. (уд/мин)	100,56±17,89 (80–143)	91,3±12,05 (78–114)	78,6±8,43 (60–97)	65,94±22,38 (44–112)
ЧСС макс. (уд/мин)	163,54±22,48 (113–235)	163,46±23,67 (115–217)	162,13±23,81 (116–201)	155,58±27,68 (101–220)
P (мс)	77,65±9,77 (66–95)	78,3±10,67 (60–110)	79,45±4,12 (76–98)	081,0±12,2 (65–108)
PQ (мс)	121,3±24,59 (100–198)	124,4±33,37 (90–184)	123,1±19,85 (100–180)	150,34±31,45 (95–210)

QRS (мс)	84,65±10,11 (70–110)	79,30±10,67 (60–100)	82,84±11,95 (70–100)	90,69±16,39 (60–120)
QT (мс)	318,55±28,44 (270–378)	360,92±71,37 (276–460)	348,9±27,48 (310–406)	363,58±52,08 (270–430)

После анализа распространенности различных нарушений ритма и проводимости сердца у детей с сочетанными поражениями сердца и почек обращает на себя внимание значительно более редкая регистрация вегетативной дисфункции синусового узла – 10,1% (9 из 89 детей) по сравнению с группами с изолированными ВПС и аномалиями мочеполовой системы. Это связано с тем, что в группе с сочетанной патологией наиболее многочисленной была младшая возрастная группа.

Наиболее часто регистрировалась желудочковая и предсердная экстрасистолия – у 19,1% (17 из 89) детей. Транзиторная АВ блокада II степени I типа – у 3,4% (3 из 89), АВ блокада I степени – в 2,2% (2 из 89), суправентрикулярная тахикардия, в том числе постоянно-возвратная предсердная тахикардия – в 4,5% (4 из 89) случаев. Все пациенты с СВТ получали антиаритмическую терапию.

Более половины пациентов со сложными пороками сердца имели и сложные пороки развития почек – 54,4% (31 из 58). Из пороков развития почек в этой группе преобладали удвоение почек (19,6%), уретерогидронефроз (15,7%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (13,7%), эктопическая почка (11,8%), что существенно отличается от популяционной частоты изолированных аномалий развития почек ($\chi^2=5,33$; $p<0,05$).

В таблице 31 представлено распределение аномалий развития почек в группе сочетанных пороков в порядке убывания распространенности, причем 60 детей (67,4%) имели сложные пороки почек. Среди пациентов с сочетанными пороками сердца и почек 55,1% детей (49 из 89) было выполнено оперативное вмешательство по поводу аномалий почек.

Таблица 31 – Структура аномалий развития почек в группе с сочетанными пороками сердца и почек

Тип порока	n	%
Врожденный гидронефроз	29	32,6
Добавочная почка	22	32,8
Эктопическая почка	10	14,9
Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка	8	11,9
Дисплазия почки	6	9,0
Врожденный мегалоуретер	5	7,5
Врожденная одиночная киста почки	4	6,0
Агенезия почки односторонняя	4	6,0
Гипоплазия почки односторонняя	4	6,0
Гипоплазия почки двусторонняя	4	6,0

У большинства пациентов из этой группы имели место различные осложнения со стороны мочевыделительной системы и их сочетания, которые представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Осложнения врожденных пороков развития почек в группе с сочетанными пороками развития

Осложнения порока	n	%
Хронический вторичный пиелонефрит	66	78,6
Хроническая болезнь почек	13	15,9
Пузырно–мочеточниковый рефлюкс	12	14,6
Кристаллурия. Мочекаменная болезнь	10	12,2
Нейрогенный мочевой пузырь	10	12,2
Сморщенная почка	7	8,5
Острая почечная недостаточность	4	4,9

Следует отметить, что ряд осложнений аномалий развития почек чаще встречался в группе сочетанных пороков развития сердца и почек, нежели в группе с изолированными пороками почек: вторичный хронический пиелонефрит (соответственно, 78,6% и 52,1%; $\chi^2=12,20$; $p<0,001$); пузырно-мочеточниковый рефлюкс (соответственно, 14,6% и 4,2%; $\chi^2=7,83$; $p<0,01$); острая почечная недостаточность (соответственно, 4,9% и 0%; $\chi^2=8,66$; $p<0,01$). Напротив, кристаллурия, мочекаменная болезнь чаще регистрировалась в группе детей с

пороками почек, нежели при сочетанных пороках сердца и почек (соответственно, 37,9% и 12,2%; $\chi^2=20,76$; $p<0,001$). Вторичное сморщивание почки одинаково часто встречалось в обеих группах ($p>0,05$).

В ходе исследования проанализирована сочетаемость различных врожденных пороков развития почек (67 аномальных почек) с наиболее часто встречающейся аномалией – врожденным гидронефрозом (Q62.0) (таблице 33).

Таблица 33 – Частота сочетаний врожденного гидронефроза (Q62.0) с другими аномалиями почек у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек

Тип порока	Гидронефроз		Всего
	Порок есть	Порока нет	
Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8
Врожденный мегалоуретер	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5
Добавочная почка	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22
Эктопическая почка	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10
Киста почки	4	0	4
Гипоплазия почки двусторонняя	4	0	4
Агенезия почки односторонняя	4	0	4
Дисплазия почки	6	0	6
Гипоплазия почки односторонняя	4	0	4
Всего	59 (88,1%)	8 (11,9%)	67 (100%)

В структуре сочетанных пороков сердца и почек при наличии нескольких аномалий почек в структуре сложных пороков почек самым частым был гидронефроз – 88,1% аномальных почек, и только в 11,9% аномальных почек его не было ($\chi^2=77,64$; $p<0,0001$).

4.1.5. Инфекция мочевых путей у детей с сочетанными пороками развития сердца и почек

Инфекция мочевых путей является самым частым осложнением сочетанных пороков сердца и почек (78,6%) и аномалий развития почек (52,1%) ($\chi^2=14,86$; $p<0,001$). Большая распространенность инфекции в группе сочетанных пороков в

сопоставлении с другими группами объясняется тем, что наряду с особенностями кровообращения, оттоком мочи в аномальной почке и наличием дисплазии почечных структур, более чувствительных к инфекции, имеются и изменения кровоснабжения, объясняемые ВПС.

К тому же после кардиохирургической операции нередко развивается острое повреждение почек, что значительно увеличивает риск инфицирования мочевой системы, особенно при длительной катетеризации мочевыводящих путей [170].

Инфицирование мочевых путей в первую очередь происходит из-за развития биопленок собственной микрофлоры пациента и контаминирования катетера медицинским персоналом. Все это способствует развитию инфекционного процесса, который имеет специфическое название – катетер-ассоциированная инфекция, зависит от времени нахождения катетера в уретре, причем, по мнению Evelyn Lo et al. [203], только за сутки появление бактериурии варьирует от 3% до 7%. Наиболее распространенными возбудителями катетер-ассоциированной инфекции являются *Escherichia coli* (80%) и *Proteus mirabilis*, реже – *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* [423].

В связи с тем, что инфекция мочевых путей является самым частым осложнением врожденных пороков почек, а показатели распространенности ее при сочетанных пороках сердца и почек выше, чем при изолированной аномалии почек, проведено исследование для оценки влияния катетеризации мочевых путей после хирургической коррекции врожденного порока сердца на инфицирование мочевых путей.

Обследовали 16 пациентов с врожденными пороками сердца и сочетанными пороками сердца и почек, которым была произведена хирургическая коррекция пороков сердца. До оперативного лечения анализы мочи были без патологии, посеvy мочи – стерильные.

Цель исследования – выявить на внутренней поверхности мочевых катетеров клетки и разные формы микробных сообществ (колонии и биопленки)

потенциальных возбудителей заболеваний, способствующих развитию инфекционного процесса.

Материалы и микробиологические методы:

– Образцы мочи, испражнений и мочевых катетеров Фолея (Unomedica) от 16 детей с ВПС, на 5-й день после хирургической коррекции врожденных пороков сердца из ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. В послеоперационном периоде пациентам был поставлен катетер Фолея 2-ходовой стандартный латексный (силиконизированный), который находился в мочевых путях от 1 до 5 дней.

– Высев на жидкую питательную среду сердечно-мозговой бульон BioRadLaboratories SAS (Франция) и плотную питательную среду колумбийский агар (HiMedia, Индия) с добавлением 5% крови.

– Таксономическую принадлежность культур определяли с помощью идентификационных систем RapID Systems (США).

– Чувствительность бактерий к антимикробным препаратам анализировали методом дисков (НИЦФ, Россия).

Молекулярно-биологический анализ:

– Полученные культуры *E. coli* тестировали на наличие генов биопленкообразования *hly A, B, C* (прямой праймер (f) 5'-3'TAT-TGG-GAC-CAC-GCG-TGS-CG) (компания Veagle, РФ).

– Исследование генов проводили с помощью ПЦР реального времени на детектирующем амплификаторе DTlite («ДНК-технология», Россия).

Электронно-микроскопический анализ:

Ультраструктурные изменения внутренней поверхности 2-ходового стандартного латексного (силиконизированного) катетера оценивали методом сканирующей электронной микроскопии. Образцы фиксировали в парах глутаральдегида.

Результаты

Микробиологический анализ мочи

В моче бактерии выделили только у 3 из 16 пациентов:

Грамположительные кокки: *S. aureus* – у одного.

Грамотрицательные палочки: *E. coli* – у двух.

Титр бактерий в моче не превышал 10^3 КОЕ/мл!

Микробиологический анализ испражнений

В испражнениях:

Грамположительные кокки: *S. aureus* и др. – 56%.

Грамотрицательные палочки: *E. coli* и др. – 44%.

Микробиологический анализ катетеров

С внутренней поверхности стенок катетеров у всех пациентов выделены культуры микроорганизмов, у 10 из 16 – смешанные культуры микроорганизмов.

Грамположительные кокки:

- *S. aureus* – 70%.
- *Streptococcus sp.* – 30%.

Грамотрицательные палочки:

- *E. coli* – 50%.
- *Klebsiella oxytoca* – 20%.
- Другие – 30%.

Микробиологический анализ на чувствительность к антимикробным препаратам

У 85% штаммов *S. aureus*, выделенных со стенок мочевых катетеров, выявлена полирезистентность к 5 антимикробным препаратам и более, в том числе устойчивость к метициллину.

У 60% культур *E. coli*, выделенных со стенок мочевых катетеров методом ПЦР, определены гены α -гемолизинов (*hly A, B, C*), способствующих формированию бактериальной биопленки.

Электронно-микроскопический анализ катетеров

Развитие бактериальных биопленок начинается в первые сутки использования катетеров. На пятые сутки все используемые в работе катетеры становились обсемененными бактериальными клетками. Сформировавшиеся биопленки представляли собой монокультуры, состоящие из морфологически

однородных клеток или поликомпонентные системы из двух и более морфологических форм бактерий. У 13 пациентов (81,2%) были обнаружены актиноподобные микроорганизмы нитевидной формы, аналогичные актиномицетам, которые входят в состав нормальной микробиоты человека. Выявленные впервые в послеоперационном периоде на поверхности катетера актиноподобные бактерии могут, при ряде условий и снижении иммунного статуса, способствовать развитию инфекционного процесса в мочевых путях.

Особое внимание обратили на себя 2 образца мочевых катетеров с необычными морфологическими формами микроорганизмов, которые не были выявлены при проведении первичного бактериологического исследования.

Представляем 2 клинических эпизода с результатами анализа микробиоты.

Клиническое наблюдение 1.

Девочка Виктория В. Дата рождения: 06.04.2014; дата операции: 09.07.2015; катетер Фолея извлечен 13.07.2015.

Диагноз: врожденный порок сердца. Дефект межжелудочковой перегородки перимембранозный. Дефекты межжелудочковой перегородки мышечные. Умеренный стеноз митрального клапана. Открытое овальное окно. Состояние после суживания легочной артерии и перевязки ОАП.

Операция Мюллера (сужение легочной артерии).

В анамнезе внутриутробная инфекция, двусторонняя пневмония.

Клинический анализ крови: СОЭ – 29 мм/ч.

Клинический анализ мочи: лейкоциты – 5 в п/зр, эритроциты – 0–1 в п/зр.

Посев мочи перед операцией – нет роста.

Посев мочи из мочевого катетера при извлечении – нет роста.

Посев испражнений после извлечения катетера: Первичный посев >1000 КОЕ.

Микроскопия: Гр (+) стафилококки, РЛА (реакция латекс агглютинации) – *S. aureus*.

Электронная микроскопия: Актиномицеты – длинные нити; кокки, разрушенные палочки (рисунок 10).

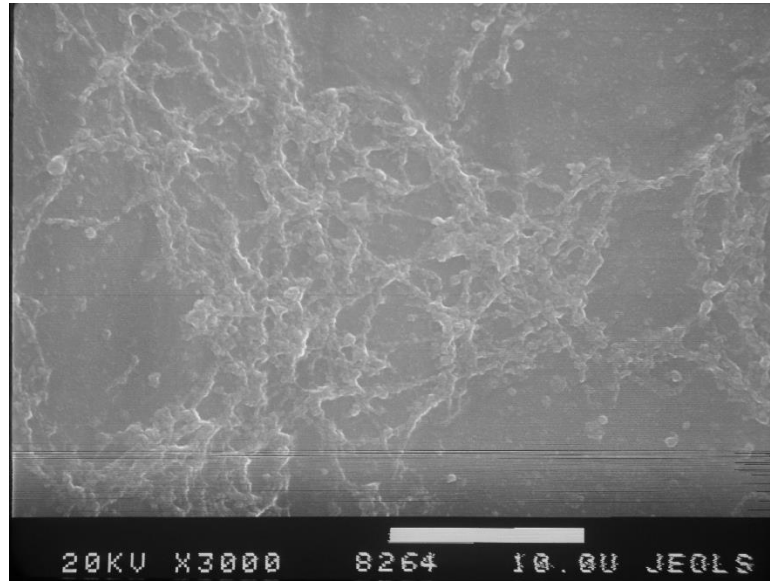


Рисунок 10 – СЭМ. Электронограмма поверхности катетера

Таким образом, даже при нормальных анализах мочи и отсутствии роста в посевах мочи на электронограмме имеются актиномицеты, кокки и разрушенные палочки.

Клиническое наблюдение 2.

Мальчик Всеволод Е. Дата рождения: 21.02.2015. Даты операций: 27.02.2015, 01.06.2015, 06.06.2015. Катетер Фолея: поставлен 01.06.2015; извлечен 06.06.2015.

Диагноз: врожденный порок сердца. Транспозиция магистральных сосудов. Дефект межжелудочковой перегородки. Рестриктивный дефект межпредсердной перегородки. Двустворчатый клапан легочной артерии без гемодинамических нарушений. НРС: частая суправентрикулярная экстрасистолия, в том числе блокированная. Врожденный порок развития почек: двухсторонний обструктивный мегауретер. Вторичный хронический пиелонефрит. Операции: процедура Рашкинда. Операция артериального переключения, закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, инфундибулэктомия правого желудочка, продленное экстракорпоральное кровообращение, хирургический диастаз стернотомной раны. Ревизия санации стернотомной раны,

деканюляция. Отсроченное закрытие стернотомной раны. Нефростомия со стентированием лоханки с двух сторон.

В клиническом анализе крови: нейтрофилез – 67,4%, СОЭ – 34 мм/ч, С-реактивный белок – 248,65 мг/л, прокальцитонин – 12.250 нг/мл.

Клинический анализ мочи: протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия.

Посев мочи перед операцией: нет роста.

Посев мочи из мочевого катетера при извлечении:

На ГРМ бульоне: Гр (–) палочки, лактоза (–).

Посев испражнений после извлечения катетера:

Первичный посев >1000 КОЕ, 2 типа колоний.

Микроскопия (рис. 11):

Гр (+) стаф., РЛА (реакция латекс агглютинации) – *S. aureus*.

Гр (–) палочки лактоза (–), *Enterobacter intermedium*.

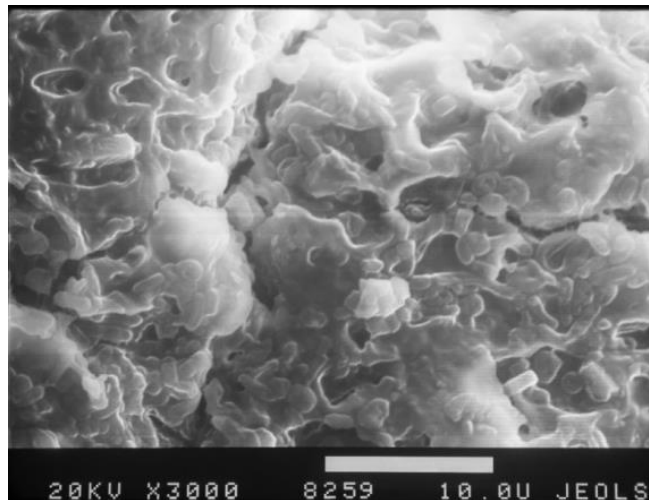


Рисунок 11 – СЭМ. Электронограмма поверхности катетера

На электронограмме мочевого катетера много палочек, единичные кокки. Впервые получено изображение катетера из латекса с неровной поверхностью, что может значительно облегчить инфицирование. Обращает внимание идентичность микрофлоры посева мочи, посева с поверхности катетера и испражнений. Этот факт подтверждает возможность инфицирования условно

патогенной флорой пациента, которая может приобрести в последующем патогенные свойства.

4.2. Оценка факторов фетального программирования

С целью выявления и изучения неблагоприятных факторов фетального программирования, которые могли стать причиной развития пороков сердца и почек в целом, в группе проведен анализ периконцепционного, плацентарного, внутриутробного и перинатального периодов.

4.2.1. Здоровье родителей исследуемых групп

Для оценки состояния здоровья матерей и отцов, дети которых имели врожденные пороки развития сердца и почек, были изучены возраст обоих родителей во всех группах, наличие у матери и отца врожденных пороков сердца, наличие патологий мочеполовой системы, а также наличие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и эндокринной патологии. Полученные данные представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Состояние здоровья матерей и отцов, имеющих детей с врожденными пороками развития сердца и почек

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПП почек (n=190)	3 группа сочетан- ные ВПП сердца и почек (n=89)	Группа сравне- ния (n=30)	χ^2	Уровень Р
Возраст матери, лет	28,62±5,08	27,08±5,0	27,9±5,36	28,53±5,18	-	0,0989
Возраст отца, лет	31,66±5,31	29,29±5,78	30,24±6,13	30,83±5,82	-	0,017
Болезней у матери нет	37,0%	44,2%	35,2%	60,0%	7,40872	0,0600

Болезни матери: почки, МПС	37,0%	40,0%	46,4%	23,4%	12,8656	0,0049
Болезнь матери, ВПС	4,8%	0	1,4%	0	15,421	0,0015
Болезнь матери, гипертензия	9,5%	3,6%	1,4%	3,3%	12,4741	0,0059
Болезнь матери, ССС	23,8%	4,2%	15,5%	3,3%	28,9736	0,0001
Болезнь матери, ЖКТ	4,2%	4,2%	2,8%	6,7%	7,7617	0,0512
Болезнь матери, органы дыхания	20,1%	3,6%	12,7%	0	25,8693	0,0001
Болезнь матери, эндокринные заболевания	4,8%	1,2%	2,8%	3,3%	11,0775	0,0113
Болезней у отца нет	38,7%	64,7%	44,4%	73,3%	27,1321	0,0001
Болезнь отца, почки	0	2,0%	0	0	16,1227	0,0011
Болезнь отца, МПС	11,3%	7,8%	11,1%	6,7%	5,89824	0,1167
Болезнь отца, ВПС	5,6%	0,7%	3,2%	3,3%	12,6018	0,0056
Болезнь отца, гипертензия	10,6%	2,6%	3,2%	3,3%	13,3383	0,0040
Болезнь отца, ССС	27,5%	5,9%	27,0%	6,7%	28,9227	0,0000
Болезнь отца, ЖКТ	18,3%	10,5%	19,0%	3,3%	10,2883	0,0163
Болезнь отца, органы дыхания	2,8%	5,9%	3,2%	0	11,4266	0,0096
Болезнь отца, эндокринные заболевания	17,6%	0,7%	7,9%	3,3%	25,7065	0,0000

Возраст матери не имел существенного различия в исследуемых группах и в сопоставлении с группой сравнения ($p=0,0989$). При оценке возраста отца при рождении отмечено влияние этого фактора на формирование пороков развития ($p=0,017$). Так, у детей, рожденных с аномалиями развития почек (группа 2), отцы были моложе ($29,29\pm 5,78$ лет), чем отцы детей с ВПС ($31,66\pm 5,31$ лет) ($p=0,017$) (рисунок 12).

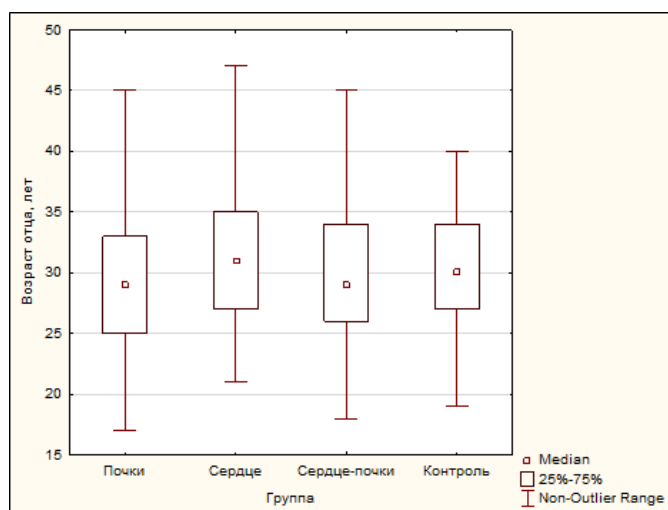


Рисунок 12 – Распределение показателей возраста отца в группах сравнения

При сравнении состояния здоровья, полностью здоровыми (отсутствие хронических заболеваний) были 60% матерей контрольной группы (группа 4), что значительно выше, чем количество здоровых матерей в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек – 35,2% и ВПС – 37,0%, (соответственно, $\chi^2=5,30$, $p<0,05$ и $\chi^2=5,68$; $p<0,05$). В то же время различия между контрольной группой и группой детей с аномалиями почек, как и между всеми сравниваемыми группами, были недостоверны ($p>0,05$).

При сравнении исследуемых групп и контрольной группы получена убедительная связь между заболеваниями почек и мочевыделительной системы у матерей и наличием пороков сердца и почек ($\chi^2=12,8656$; $p=0,0049$). В то же время, разница между группами с разными вариантами пороков по удельному весу матерей, имеющих заболевания мочевыделительной системы, не была статистически значимой ($p>0,05$).

Обращало на себя внимание, что матери, имеющие ВПС, были только в группах детей с изолированными врожденными пороками сердца и сочетанными пороками, в то время как в группах детей с аномалиями почек и здоровых детей таких матерей не было ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия имела максимальную распространенность среди матерей детей с ВПС ($p < 0,0059$).

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы чаще зарегистрированы у матерей детей с ВПС (23,8%) и сочетанными пороками сердца и почек (15,5%), а у матерей детей с аномалиями почек и группы сравнения аналогичные заболевания встречались значительно реже (соответственно, 4,2% и 3,3%) (критерий Краскела – Уоллиса; $N=28,9736$) ($p=0,0001$).

Болезни органов пищеварения у матерей во всех исследуемых группах отмечены с примерно одинаковой частотой, даже несколько уступая контрольной группе ($p=0,0512$).

Заболевания органов дыхательной системы у матерей статистически значимо чаще встречались у детей с изолированными ВПС – 20,1% и сочетанные пороки сердца и почек – 12,7%. Однако в группе аномалий развития почек таких матерей было 3,6%, а в группе сравнения вообще не было (критерий Краскела – Уоллиса; $N=25,8693$) ($p=0,0001$).

Эндокринные заболевания наиболее часто были отмечены у матерей детей с пороками сердца, а реже всего – у матерей детей с пороками почек ($p=0,0113$).

Отцов, не имеющих хронических заболеваний, было меньше в группах детей с ВПС (38,7%) и сочетанными пороками сердца и почек (44,7%), по сравнению с группой сравнения (73,3%) и группой детей с аномалиями почек (64,7%) (критерий Краскела – Уоллиса; $N=27,1321$) ($p=0,0001$).

Пороки развития почек у отцов отмечены только в группе детей с аномалиями развития почек ($p=0,0011$). Заболевания органов мочевыделительной системы имели близкие показатели распространенности во всех исследуемых группах и контрольной группе ($p=0,1167$).

ВПС у отцов наиболее часто зарегистрированы в группе детей с ВПС и реже всего – в группе аномалий развития почек ($p=0,0056$). Аналогичные результаты получены и при гипертензии у отцов ($p=0,0040$).

Как и у матерей, другие заболевания сердечно-сосудистой системы значимо чаще зарегистрированы у отцов детей с ВПС (27,5%) и сочетанными пороками сердца и почек (27,0%), а у отцов детей с аномалиями почек и группы сравнения аналогичные заболевания встречались значительно реже (соответственно, 5,9% и 6,7%) (критерий Краскела – Уоллиса; $N=28,9227$) ($p=0,0001$). Сила связи фактора заболеваний сердечно-сосудистой системы у отца и ВПС у ребенка в группе сравнения оценена как относительно сильная (коэффициент Пирсона (C') = 0,441); заболеваний ССС у отца и сочетанные ВПР сердца и почек у ребенка в группе сравнения – средняя (коэффициент Пирсона (C') = 0,343).

Болезни органов пищеварения чаще встречались в группах детей с пороками, нежели в контрольной группе здоровых детей (критерий Краскела – Уоллиса; $N=10,2883$; $p=0,0163$). Хотя доля отцов с болезнями органов пищеварения выше в группах ВПС (18,3%) и сочетанных пороков сердца и почек (19,0%), чем в группе с аномалиями развития почек, эта разница не достоверна ($p>0,05$).

Заболевания дыхательной системы у отцов встречались только у детей с пороками, в то время как у отцов группы здоровых детей такие заболевания не были зарегистрированы (критерий Краскела – Уоллиса; $N=11,4266$; $p=0,0096$). Несколько чаще болезни органов дыхания были в группе детей с аномалиями почек, чем в группах детей с изолированными ВПС и сочетанными пороками сердца и почек, но разница не достоверна ($p>0,05$).

Отцы детей с изолированными ВПС и сочетанными пороками сердца и почек чаще имели эндокринные заболевания (соответственно, 17,6% и 7,9%), нежели отцы в группах детей с аномалиями почек (0,5%) и детей группы сравнения (3,3%) (критерий Краскела – Уоллиса; $N=25,7065$; $p=0,0000$). Фактор наличия эндокринных заболеваний у отца более значим для изолированных ВПС, чем сочетанных пороков сердца и почек ($\chi^2=4,73$; $p<0,05$).

Таким образом, наиболее значимыми заболеваниями родителей были следующие (в порядке убывания значимости признака). Оценивался признак r – частота анализируемого показателя в группах ($0 < r < 1,0$). Значимость признаков – $p < 0,01$ – $p < 0,001$.

Группа 1 – Врожденные пороки сердца: болезни мочеполовой системы матери (0,37), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,275), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,238), болезни органов дыхания матери (0,201).

Группа 2 – Врожденные пороки почек: болезни мочеполовой системы матери (0,4), болезни мочеполовой системы отца (0,078), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,059), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,042).

Группа 3 – Врожденные пороки сердца и почек: болезни мочеполовой системы матери (0,464), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,270), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,155), болезни мочеполовой системы отца (0,111).

В целом во всех исследуемых группах у родителей чаще встречались болезни мочеполовой системы матери и отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери и отца.

4.2.2. Течение беременности и родов у матерей исследуемых групп

Изучены течение беременности и родов у матерей детей с изолированными пороками сердца и почек и сочетанными пороками сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Полученные данные сопоставлены с контрольной группой детей.

При изучении числа беременностей в разных группах не было получено значимой разницы в исследуемых группах ($p > 0,05$) (таблица 35).

Таблица 35 – Течение беременности и родов у матерей, имеющих детей с врожденными пороками развития сердца и почек

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПП почек (n=190)	3 группа сочетан- ные ВПП сердца и почек (n=89)	Группа сравнения (n=30)	χ^2	Уровень Р
Порядковый номер беременности	2,45±1,52	2,56±2,06	2,79±1,86	1,97±1,13	-	0,1654
Болезнь при беременности, нет	4,9%	41,7%	15,6%	60,0%	83,5249	0,0001
Болезнь при беременности, ОРВИ	35,2%	33,3%	24,7%	26,7%	3,70356	0,2953
Болезнь при беремен., инфекция	6,2%	0	0	0	18,0316	0,0004
Болезнь при беремен., почки	2,5%	3,6%	1,3%	0	11,9635	0,0075
Болезнь при беремен., ССС	1,2%	0	3,9%	0	15,7753	0,0013
Болезнь при беремен., хр. заболевания	3,7%	1,8%	1,3%	3,3%	11,0737	0,0113
Болезнь при беремен., прочие	0	0	1,3%	0	17,3094	0,0006
Осложнения беремен., нет	30,3%	7,1%	1,3%	20,0%	45,0687	0,0000
Осложнения, гестоз 1-й половины	42,7%	59,5%	58,7%	66,7%	13,742	0,0033
Осложнения, гестоз 2-й половины	29,8%	25,0%	29,8%	6,7%	8,79681	0,0321
Осложнения, угроза выкидыша	45,5%	40,5%	60,0%	16,7%	18,0697	0,0004
Осложнения, нефропатия	6,2%	22,0%	36,0%	10,0%	34,8846	0,0000
Осложнения, прочие	1,1%	4,2%	12,0%	0	18,1693	0,0004
Число родов	1,61±0,79	1,49±0,73	1,49±0,6	1,47±0,63		0,3644
Родоразрешение, физиологическое	38,4%	49,0%	23,1%	60,0%	34,1149	0,0005
Родоразрешение, программирование родов	21,7%	28,7%	23,1%	20,0%	3,98286	0,2633
Родоразрешение, кесарево сечение	34,1%	22,3%	50,0%	20,0%	44,7432	0,0001
Родоразрешение, прочие пособия	5,8%	0	3,8%	0	15,4523	0,0015

Не было заболеваний во время беременности только у 4,9% матерей детей с ВПС, 15,6% – сочетанные пороки сердца и почек; 33,3% – аномалии развития почек, в то время как в группе сравнения не болевших матерей было 60,0% ($\chi^2=83,5249$; $p=0,0000$). При пороках сердца изолированных и сочетанных с

аномалиями почек матерей, имевших заболевания во время беременности, было существенно больше, чем при изолированных пороках почек (соответственно, $\chi^2=37,89$; $p<0,001$ и $\chi^2=16,66$; $p<0,001$).

Острые респираторные вирусные инфекции во время беременности почти одинаково часто отмечены во всех группах ($p=0,2953$).

Острые инфекционные заболевания зарегистрированы только у матерей, родивших детей с ВПС ($\chi^2=18,0316$; $p=0,0004$).

Заболевания мочевыделительной системы во время беременности регистрировались только у женщин исследуемых групп с пороками, чаще при аномалиях развития почек, в то время как в контрольной группе таких заболеваний у женщин не было ($\chi^2=11,9635$; $p=0,0075$).

Заболевания сердечно-сосудистой системы в период беременности отмечены только в группах с ВПС и пороками сердца, ассоциированными с аномалиями почек, причем показатель заболеваемости был выше в группе с сочетанными пороками ($\chi^2=15,7753$; $p=0,0013$).

Обострения прочих хронических заболеваний во время беременности чаще наблюдались у матерей детей с ВПС ($\chi^2=11,0737$; $p=0,0113$).

Прочие заболевания во время беременности наблюдались только в группе сочетанных пороков сердца и почек ($\chi^2=17,3094$; $p=0,0006$).

Беременность без осложнений была только у 1,3% матерей детей с сочетанными пороками сердца и почек, у 7,1% – с аномалиями развития почек и 30,3% – с ВПС ($\chi^2=45,0687$; $p=0,0000$). Наиболее выражен этот признак в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек (разница с остальными группами $p<0,01$ – $p<0,001$).

Гестоз 1-й половины беременности только в группе с ВПС встречался реже, чем в остальных группах детей с пороками и в группе сравнения ($\chi^2=13,7420$; $p=0,0033$). Гестоз 2-й половины беременности во всех исследованных группах регистрировался с примерно одинаковой частотой и значительно чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=8,7968$; $p=0,0321$). Гестоз 2-й половины беременности чаще отмечается у матерей, родивших детей с ВПС и сочетанными ВПР сердца и

почек, чем в группе сравнения (связь относительно сильная; коэффициент Пирсона (C') = 0,402); чаще, чем у детей с аномалиями почек и в группе сравнения (сила связи средняя; коэффициент Пирсона (C') = 0,337). Таким образом, связь фактора гестоза 2-й половины и наличие порока сердца изолированного или сочетанного более выражена, чем с формированием аномалий развития почек.

Угроза прерывания беременности чаще регистрировалась во всех группах детей с пороками, нежели в группе сравнения здоровых детей ($\chi^2=18,0697$; $p=0,0004$). Максимально выражен этот фактор в группе сочетанных пороков сердца и почек – 60%, реже в группе ВПС – 45,5% ($\chi^2=4,22$; $p<0,05$) и в группе детей с аномалиями почек – 40,5% ($\chi^2=7,61$; $p<0,010$).

Нефропатия во время беременности матери чаще выявлялась при сборе анамнеза у детей с сочетанными пороками сердца и почек (36,0%) и аномалиями почек (22,0%), чем в остальных группах ($\chi^2=34,8846$; $p=0,0000$).

Прочие осложнения во время беременности также чаще регистрировались в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек ($\chi^2=18,1693$; $p=0,0004$).

Течение беременности осложнялось следующими факторами, которые могли внести вклад в фетальное программирование пороков (в порядке убывания значимости признака). Оценивался признак r – частота анализируемого показателя в группах ($0 < r < 1,0$). Значимость признаков – $p < 0,01$ – $p < 0,001$.

Группа 1 – Врожденные пороки сердца: угроза прерывания беременности (0,455), гестоз 1-й половины беременности (0,427), ОРВИ во время беременности (0,352), гестоз 2-й половины беременности (0,298).

Группа 2 – Врожденные пороки почек: гестоз 1-й половины беременности (0,595), угроза прерывания беременности (0,405), гестоз 2-й половины беременности (0,25), нефропатия (0,22).

Группа 3 – Врожденные пороки сердца и почек: угроза прерывания беременности (0,6), гестоз 1-й половины беременности (0,587), нефропатия (0,36), гестоз 2-й половины беременности (0,298).

Независимо от характера порока во всех группах в числе наиболее встречаемых осложнений беременности были угроза прерывания беременности, гестоз 1-й и 2-й половины беременности.

Число родов во всех исследуемых группах и контрольной группы здоровых детей не имели различий ($p=0,3644$).

Срок родоразрешения распределялся от нормального в контрольной группе с последующим уменьшением срока: аномалии сердца и почек, ВПС, сочетанные пороки сердца и почек ($p=0,0001$).

Физиологическое родоразрешение было только у 23,1% матерей детей с сочетанными пороками сердца и почек; 38,4% – ВПС; 49,0% – аномалий развития почек и 60,0% – группы сравнения ($\chi^2=34,1149$; $p=0,0001$). Группа детей с сочетанными пороками сердца и почек, рожденных физиологически, существенно отличалась по этому показателю от остальных исследованных групп – с ВПС ($\chi^2=5,56$; $p<0,05$) и аномалиями развития почек ($\chi^2=25,26$; $p<0,001$).

Программированные роды производились с примерно одинаковой частотой во всех исследованных группах и группе сравнения ($p=0,2633$).

Кесарево сечение значительно чаще проводилось матерям, родившим детей с сочетанными пороками сердца и почек и ВПС (50,0%), чем в группах детей с аномалиями почек (22,3%) и здоровых детей (20,0%) ($\chi^2=44,7432$; $p=0,0000$). Причем частота кесарева сечения существенно выше, чем в группах детей с аномалиями почек ($\chi^2=33,34$; $p<0,001$) и ВПС ($\chi^2=5,19$; $p<0,05$). Прочие родоразрешающие пособия проводились только в группах, имеющих изолированные ВПС или сочетанные пороки сердца и почек ($\chi^2=15,4523$; $p=0,0015$).

4.2.3. Факторы фетального программирования

С учетом того, что задержка внутриутробного развития (рождение с массой тела менее 2500 г) ассоциирована с нарушением нефрогенеза, была сформирована группа из 62 детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), у которых

оценены факторы фетального программирования. Всего в группе 1 ЗВУР наблюдалась у 11,2% детей, в группе 2 – у 8,4% пациентов и в группе 3 – у 20% (таблица 36).

Таблица 36 – Характеристика детей с задержкой внутриутробного развития (n=62)

Показатель	1 группа ВПС n=28	2 группа ВПР почек n=16	3 группа Сочетанные ВПР сердца и почек (n=18)	p
Детей с ЗВУР, всего	11,2 % (28 из 250)	8,4% (16 из 190)	20% (18 из 89)	p>0,05
Мальчики	15	7	10	p>0,05
Девочки	13	9	8	p>0,05
Возраст матери	28,51±4,02	31,21±3,92	30,28±5,81	p>0,05
Возраст отца	32,18±4,46	33,67±5,05	30,82±5,81	p>0,05
Масса при рождении, г	2081,1±437,8	2246,9±254,3	2325,56±172,6	p>0,05
Длина при рождении, см	41,68±3,27	43,93±2,95	45,06±2,42	p>0,05

Из множества факторов влияния на фетальное программирование у детей с ЗВУР оценивали состояние здоровья родителей до рождения, течение беременности и перенесенные заболевания во время беременности, длительность грудного вскармливания.

Не отмечено гендерных различий в исследуемых группах (p>0,05). Возраст родителей детей с ЗВУР был несколько старше, чем родителей, дети которых родились доношенными, во всех исследованных группах (p>0,05). Также недостоверны различия между исследованными группами по массе и длине тела при рождении (p>0,05).

Число матерей, родивших детей с ЗВУР и имевших различные хронические заболевания, не различается между исследованными группами (p>0,05). В то же время, во всех группах с пороками матери детей с ЗВУР имели значительно более высокий уровень заболеваемости, чем матери, родившие детей с нормальной массой тела: ВПС (соответственно, 79,2% и 37,0%; $\chi^2=36,58$; p<0,001), ВПР почек

(соответственно, 80,0% и 44,2%; $\chi^2=27,23$; $p<0,001$), сочетанные ВПР сердца и почек (соответственно, 68,8% и 35,2%; $\chi^2=22,62$; $p<0,001$).

Врожденный порок сердца имела только 1 мать ребенка с ЗВУР с сочетанными ВПР сердца и почек.

Матери детей с ЗВУР и пороком сердца и сочетанным ВПР сердца и почек значительно чаще имели патологию ССС, чем матери детей с аномалиями почек (соответственно, 41,7% и 31,3%; 10%; $\chi^2=26,21$; $p<0,001$ и $\chi^2=13,84$; $p<0,001$). При сопоставлении групп детей с ЗВУР и детей, рожденных с нормальной массой тела, только матери детей с сочетанными ВПР сердца и почек с малой массой тела имели больший уровень пораженности болезнями ССС, нежели родившиеся с нормальной массой тела (соответственно, 31,3% и 16,9%; $\chi^2=5,67$; $p<0,05$).

Болезни дыхательной системы у матерей, родивших детей с ЗВУР, чаще отмечались в группе с ВПС (50%), нежели в других группах: аномалии развития почек (20%; $\chi^2=19,78$; $p<0,001$) и сочетанные ВПР сердца и почек (18,8%; $\chi^2=21,57$; $p<0,001$).

Заболевания пищеварительной, эндокринной систем имели незначительную распространенность во всех группах детей с ЗВУР и рожденных с нормальной массой тела и не отличались от контрольной группы здоровых детей ($p>0,05$).

Оценку влияния здоровья отца на развитие пороков развития провести не удалось в связи с малочисленностью групп, как и в основных группах, так как часто при опросе матерей групп детей с ЗВУР они не владели нужной информацией о здоровье отцов их детей.

Изучены течение беременности у матерей детей с ЗВУР с изолированными пороками сердца и почек и сочетанными их пороками и полученные данные сопоставлены с группой детей, рожденных с теми же пороками, но с нормальной массой тела.

Число беременностей у матерей детей с ЗВУР в исследуемых группах существенно не отличается ($p>0,05$). Всего лишь у 4,3% матерей детей с ВПС и 8,3% матерей детей с ВПР сердца и почек беременность прошла без заболеваний,

в то время как в группе с аномалиями развития почек таких матерей было 26,7% ($\chi^2=11,73$; $p<0,001$) (таблица 37).

Таблица 37 – Течение беременности у матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития

Показатель	1 группа ВПС (n=250)	2 группа ВПП почек (n=190)	3 группа сочетанные ВПП сердца и почек (n=89)	p
Срок родоразрешения	34,28±2,63	35,31±1,94	36,31±1,51	p>0,05
Число беременностей	2,45±1,52	2,56±2,06	2,79±1,86	p>0,05
Болезнь при беременности, нет	4,3%	26,7%	8,3%	p<0,001
Болезнь при беременности, ОРВИ, грипп	60,9%	33,3%	66,7%	p<0,001
Заболевания носоглотки и верхних дыхат. путей, леченные антибиотиками	43,5%	13,3%	8,3%	p<0,001
Болезнь при беремен., почки и мочевой системы	30,4%	33,3%	58,3%	p<0,001
Болезнь при беремен., ССС	8,7%	0	16,7%	p<0,001
Болезнь при беремен., обострение хрон. заболеваний	13,0%	6,7%	25%	p<0,001
Болезнь при беремен., прочие	13,0%	6,7%	8,3%	p>0,05
Число заболев. на 1-й беремен. (средн.)	1,74	0,93	1,83	p>0,05
Осложнения беременности, нет	9,5%	0	0	
Осложнения, гестоз 1-й половины	52,4%	60%	56,3%	p>0,05
Осложнения, гестоз 2-й половины	30,4%	33,3%	50%	p>0,05
Осложнения, угроза выкидыша	81%	26,7%	50%	p<0,001
Осложнения, нефропатия	9,5%	40%	50%	p<0,001
Число осложнен. на 1-й беремен. (средн.)	1,86	1,73	2,13	p>0,05

При сопоставлении характера течения беременности матерей детей с разными вариантами пороков, рожденных с ЗВУР и нормальной массой тела, только в группе с аномалиями развития почек матери детей, рожденных с малой массой тела, переносили в течение беременности заболевания чаще ($\chi^2=5,0$; $p<0,05$).

Матери детей с сочетанными ВПП сердца и почек и ВПС значительно чаще переносили во время беременности ОРВИ и грипп (соответственно, 66,7% и 60,9%), чем матери детей с аномалиями почек (33,3%) ($\chi^2=18,26$; $p<0,001$).

Острые респираторно-вирусные инфекции и грипп во время беременности матери детей с ЗВУР и сочетанными ВПР сердца и почек и ВПС переносили значительно чаще, чем при беременности, завершившейся рождением ребенка с нормальной массой тела (3 группа, соответственно, 66,7% и 24,7%; $\chi^2=35,54$; $p<0,001$; 1 группа, соответственно, 60,9% и 35,2%; $\chi^2=13,23$; $p<0,001$). При проверке гипотезы о влиянии перенесенной во время беременности ОРВИ на формирование пороков сердца при наличии ЗВУР установлена относительно сильная связь для сочетанного ВПР сердца и почек (коэффициент Пирсона (C') = 0,452) и средняя сила связи для ВПС (коэффициент Пирсона (C') = 0,221). Таким образом, подтверждается гипотеза, что перенесенное во время беременности ОРВИ и рождение ребенка с ЗВУР значительно повышает у него риск ВПС, сочетанного или изолированного.

Перенесенные во время беременности заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей, леченные антибиотиками, отмечены у 43,5% матерей, родивших детей с ВПС, что существенно выше, чем в остальных группах пороков (аномалии почек – 13,3% и ВПР сердца и почек – 8,3%) ($\chi^2=32,28$; $p<0,001$). Эти заболевания значительно чаще отмечаются при беременностях, завершившихся рождением детей с ЗВУР во всех 3-х группах в сопоставлении с беременностями, завершившихся рождением ребенка с нормальной массой тела а аналогичных группах исследования ($\chi^2=75,61$; $p<0,0001$).

При ЗВУР выяснено, что матери детей с сочетанными ВПР сердца и почек во время беременности значительно чаще имели заболевания почек и мочевыводящей системы (58,3%), чем матери детей с аномалиями почек (33,3%) и ВПС (30,4%) (соответственно, $\chi^2=12,59$; $p<0,001$ и $\chi^2=15,77$; $p<0,001$). Встречаемость этого фактора при ЗВУР во всех группах значительно выше, чем при беременности, завершившейся рождением ребенка с нормальной массой тела: сочетанные ВПР сердца и почек – соответственно, 58,3% и 1,3%; $\chi^2=77,65$; $p<0,0001$; ВПР почек – соответственно, 33,3% и 3,6%; $\chi^2=29,31$; $p<0,001$; ВПС – соответственно, 30,4% и 2,5%; $\chi^2=28,32$; $p<0,001$. При оценке влияния переносимых во время беременности заболеваний или обострений хронических

заболеваний мочеполовой системы матерей детей, родившихся с сочетанными пороками сердца и почек с ЗВУР и нормальной массой тела, отмечена очень сильная связь анализируемого фактора (коэффициент Пирсона (C), что подтверждает гипотезу о связи формирования сочетанных пороков и ЗВУР.

Болезни ССС во время беременности, закончившейся рождением ребенка с ЗВУР, чаще регистрировались в группе с сочетанными ВПР сердца и почек, нежели в группе с аномалиями развития почек ($\chi^2=10,22$; $p<0,001$). При ВПС частота этого признака в группе с ВПС несколько выше, чем в группе с ВПР почек, но разница не достоверна ($p>0,05$). В то же время значимость этого признака у детей с ЗВУР существенно выше, чем в группе детей, рожденных с нормальной массой тела ($\chi^2=15,94$; $p<0,001$).

При ЗВУР обострения хронических заболеваний во время беременности значительно чаще отмечались в группе с сочетанными ВПР сердца и почек (25%), нежели в группах с ВПР почек и ВПС (соответственно, 13% и 6,7%; $\chi^2=4,68$; $p<0,05$ и $\chi^2=12,55$; $p<0,001$). Частота обострений хронических заболеваний во время беременности у женщин, завершивших беременность рождением ребенка с ЗВУР, значительно выше, чем у женщин при нормально закончившейся беременности ($\chi^2=37,56$; $p<0,0001$).

Прочие заболевания во время беременности, завершившейся рождением ребенка с ЗВУР, отмечены во всех группах с примерно одинаковой частотой ($p>0,05$). Но при оценке этого признака у детей с ЗВУР и детей с нормальной массой тела прочие заболевания во время беременности значимо были выявлены в группах детей с ЗВУР ($\chi^2=28,51$; $p<0,001$).

Число заболеваний за период беременности достигает 1,83 случая при сочетанных ВПР сердца и почек, 1,74 случая – при ВПС и 0,93 – при ВПР почек на 1 беременность, завершившуюся рождением ребенка с ЗВУР.

Осложненное течение беременности чаще встречалось у матерей, которые родили детей с ЗВУР, нежели у матерей, родивших детей с нормальной массой тела.

Только в группе с ВПС 9,5% детей с ЗВУР родились от матерей, у которых не было осложнений беременности, в остальных группах все беременности протекали с осложнениями. Осложненное течение беременности является значимым признаком, который наблюдается в группах детей с ЗВУР и пороками в сравнении с группами детей, рожденных с нормальным весом ($\chi^2=23,56$; $p<0,001$).

Гестоз 1-й половины беременности встречался у матерей, родивших детей с ЗВУР, с одинаковой частотой во всех группах ($p>0,05$). Причем частота данного признака не имела существенных различий во всех анализируемых группах как рожденных с ЗВУР, так и рожденных с нормальной массой тела ($p>0,05$).

Гестоз 2-й половины беременности значимо чаще наблюдался у матерей, родивших детей, как с ЗВУР в группе детей с сочетанными ВПР сердца и почек (50%) в сопоставлении с ВПС и аномалиями почек (соответственно, 30,4% и 33,3%; $\chi^2=7,99$; $p<0,01$ и $\chi^2=5,74$; $p<0,05$), так и в сравнении со всеми исследуемыми группами детей, родившихся с нормальной массой тела ($\chi^2=8,51$; $p<0,01$ – $\chi^2=13,33$; $p<0,001$). При ЗВУР связь фактора риска гестоза 2-й половины беременности и сочетанного ВПР сердца и почек у детей более значима, чем при изолированных ВПС и аномалий почек (сила связи средняя; коэффициент Пирсона (C') = 0,283).

При сопоставлении фактора угрозы выкидыша у беременных, родивших детей с ЗВУР, и рождения ребенка с ВПС и группы сравнения установлена относительно сильная связь между фактором риска и исходом (коэффициент Пирсона (C') = 0,421). Осложненное течение беременности в виде угрозы выкидыша имело максимальную распространенность среди матерей, родивших детей с ЗВУР в группе с ВПС (81%) в сравнении с группами с ВПР почек и сочетанными ВПР сердца и почек (соответственно, 26,7% и 50%; $\chi^2=59,32$; $p<0,0001$ и $\chi^2=21,26$; $p<0,001$). Угроза выкидыша в группе детей с ЗВУР с сочетанными ВПР сердца и почек превосходит по распространенности все исследуемые группы детей, рожденных с нормальной массой тела ($\chi^2=10,6$; $p<0,01$ – $\chi^2=34,39$; $p<0,001$). За исключением группы детей с сочетанными ВПР сердца и почек, рожденных с ЗВУР, во всех остальных группах детей с ЗВУР и всех

группах детей, рожденных с нормальной массой тела, анализируемый признак не имеет существенных различий ($p > 0,05$). Угроза выкидыша у беременных, родивших детей с ЗВУР, является значимым фактором риска с исходом в ВПС (сильная связь; коэффициент Пирсона (C') = 0,674), меньшим – с исходом в сочетанный ВПР сердца и почек (средняя связь; коэффициент Пирсона (C') = 0,325); минимальным – с исходом в ВПР почек (средняя связь; коэффициент Пирсона (C') = 0,228).

Группы детей с ЗВУР и сочетанными ВПР сердца и почек и аномалиями развития почек ЗВУР, рожденные от матерей с беременностью, осложненной нефропатией, имели распространенность этого признака выше, чем в группе детей с ВПС (соответственно, 50% и 40%, 9,5%; $\chi^2=39,24$; $p < 0,001$ и $\chi^2=24,97$; $p < 0,001$). Распространенность нефропатии беременных в группе детей с ЗВУР и ВПР почек выше, чем в группе детей с аномалиями развития почек, рожденных с нормальной массой тела (соответственно, 40% и 22%; $\chi^2=7,57$; $p < 0,01$).

Число осложнений на 1 беременность, завершившуюся рождением ребенка с ЗВУР, составляет 2,13 случая при сочетанных ВПР сердца и почек, 1,86 случая – при ВПС и 1,73 – при ВПР почек на 1 беременность.

Эпигенетические модификации при фетальном программировании могут сохраняться при ряде условий, в том числе и нарушениях в питании в ближайшие месяцы после рождения. Поэтому представило интерес проанализировать параметры грудного вскармливания у детей исследуемых групп с ЗВУР – распространенность и продолжительность.

Как видно из таблицы 38, наибольшее количество детей, не получавших грудное вскармливание, было в группе детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек (83,3%), несколько больше было детей, находившихся на грудном вскармливании в группах с ВПС и аномалиями почек (соответственно, $\chi^2=16,41$; $p < 0,001$ и $\chi^2=5,77$; $p < 0,05$). При проверке гипотезы о влиянии характера порока сердца (изолированный или сочетанный) у детей, родившихся с ЗВУР, на грудное вскармливание установлена относительно сильная связь (коэффициент Пирсона (C') = 0,527). Таким образом, подтверждается гипотеза, что при

сочетанных ВПР сердца и почек вероятность длительного грудного вскармливания существенно меньше, чем при ВПР изолированных. Самая короткая продолжительность грудного вскармливания была в группе детей с ВПР сердца и почек, более длительным было грудное вскармливание детей с ВПС и наиболее длительным – при аномалиях развития почек. Полноценный анализ длительности грудного вскармливания требует значительно большего количества наблюдений.

Таблица 38 – Грудное вскармливание у детей с задержкой внутриутробного развития

Тип порока	Всего детей	Грудное вскармливание	
		Не получали грудное вскармливание	Средняя длительность вскармливания, мес.
ВПС	28	16 (57,1%)	3,0±2,79
ВПР почек	16	11 (68,8%)	4,04±3,65
ВПР сердца и почек	18	15 (83,3%)	1,54±1,48

Дети всех исследованных групп при рождении имели массу тела меньше, чем дети контрольной группы, причем самую низкую массу имели дети с сочетанными ВПР сердца и почек. ЗВУР характерна для всех исследованных групп с наибольшей выраженностью этого признака в группе детей с сочетанными ВПР сердца и почек. Длительность грудного вскармливания определялась характером порока – наименьшая длительность у детей с сочетанными ВПР сердца и почек. Дети с изолированными и сочетанными пороками сердца чаще имели дефицит массы тела.

Проведена оценка признаков, которые могли иметь связь с сочетанными пороками развития сердца и почек. Оценивался признак r – частота анализируемого показателя в группах ($0 < r < 1,0$). Выделены признаки с значимостью $p < 0,0001$ – $p < 0,035$. При многофакторном дисперсионном анализе 12 признаков имели достоверную связь с сочетанными пороками развития сердца и почек. Из них 4 фактора относятся к наследственной обусловленности (болезни

мочеполовой системы матери, болезни сердечно-сосудистой системы отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери, болезни мочеполовой системы отца); 4 фактора – к антенатальному периоду (угроза прерывания беременности, гестоз 1-й половины беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины беременности); 4 фактора – к непосредственному развитию ребенка (сердечная недостаточность, инфекция мочевой системы, задержка внутриутробного развития, дефицит массы тела).

Факторы, относящиеся к наследственной обусловленности:

- болезни мочеполовой системы матери (0,464; $p=0,0029$),
- болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,302; $p=0,0042$),
- болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,169; $p=0,0059$),
- болезни мочеполовой системы отца (0,11; $p=0,016$).

Факторы, относящиеся к антенатальному периоду:

- угроза прерывания беременности (0,600; $p=0,0004$),
- гестоз 1-й половины беременности (0,587; $p=0,0033$),
- нефропатия (0,36; $p=0,0042$),
- гестоз 2-й половины беременности (0,298; $p=0,0321$).

Факторы, относящиеся к непосредственному развитию ребенка:

- сердечная недостаточность (0,944; $p=0,0001$),
- инфекция мочевой системы (0,786; $p=0,0003$),
- задержка внутриутробного развития (0,33; $p=0,0057$),
- дефицит массы тела (0,3; $p=0,035$).

Факторы фетального программирования изучены у 62 детей с сочетанными пороками развития сердца и почек с ЗВУР и с массой тела при рождении менее 2500 г. Наиболее значимыми являются следующие признаки, расположенные в порядке убывания значимости, свидетельствующие о фетальном программировании: ОРВИ во время беременности; болезни мочеполовой системы матери; угроза прерывания беременности; нефропатия; гестоз 2-й половины беременности; дети, не получавшие грудное вскармливание и короткая

продолжительность грудного вскармливания; обострение хронических заболеваний во время беременности.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ПОЧЕК И СОЧЕТАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПОЧЕК

5.1. Общая характеристика лабораторных показателей детей исследованных групп

Проведена оценка показателей крови детей исследуемых групп при госпитализации. Клинический и биохимический анализы крови были проанализированы у 497 пациентов: у 87,6% (219 из 250) детей с ВПС, у 99,5% (189 из 190) детей с ВПП и всех детей из группы с сочетанными пороками сердца и почек. В анализ не были включены данные детей раннего неонатального периода, имеющие существенные отличия в гемограмме от детей более старшего возраста.

По возрастным группам дети были распределены в соответствии с классификацией периодов детства, которая включает в себя следующие категории: дети до 1 года, дети от 1 до 3 лет, дети от 4 до 7 лет, дети старше 7 лет.

Как следует из таблицы 39, средний возраст пациентов с сочетанными пороками развития сердца и почек был младше (1 год) в сопоставлении с несколько более старшим возрастом пациентов с изолированным ВПС (2 года). Причем средний возраст детей в этих двух группах был значимо меньше, чем средний возраст детей в группе с изолированными пороками почек (11 лет). Данное распределение закономерно (критерий Краскела – Уоллиса: $H=144,6795$; $p=0,0001$).

Таблица 39 – Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту

Возрастная группа	ВПС	ВПП	ВПС + ВПП
До года (абс.)	69	10	48
До года, %	32%	5%	54%
1–3 года (абс.)	61	5	7
1–3 года, %	28%	3%	8%
4–7 лет (абс.)	44	32	16
4–7 лет, %	20%	17%	18%
Старше 7 лет (абс.)	45	142	18
Старше 7 лет, %	20%	75%	20%
Всего (абс.)	219	189	89

На рисунке 13 наглядно видно, что дети с ВПС и сочетанными пороками сердца и почек были моложе.

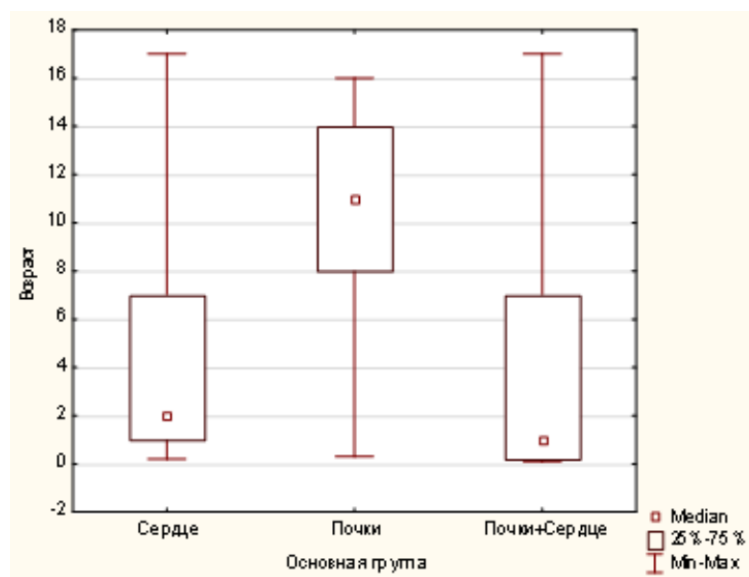


Рисунок 13 – Распределение детей основной группы с учетом возраста

В исследуемых группах не наблюдалось статистически значимых различий по полу ($p > 0,05$).

Во всех трех группах была проведена оценка физического развития детей.

Не отмечено статистически значимой разницы в количестве детей, имеющих дефицит массы тела. Так, на момент обследования имели дефицит массы тела: дети с ВПС – 30,1% (66 из 219); 26,5% (50 из 189) детей с пороками

почек и 30,3% (27 из 89) пациентов с сочетанными пороками сердца и почек ($p>0,05$). Среди пациентов трех групп избыток массы тела чаще имели пациенты с аномалиями почек – 6% (12 из 189), 2% (2 из 89) детей с сочетанными пороками сердца и почек; ни у одного ребенка с ВПС не было избытка массы тела ($\chi^2=13,90$; $p<0,001$) (таблица 40).

Таблица 40 – Оценка физического развития детей основной группы (n=497)

Физическое состояние	ВПС	ВПП	ВПС + ВПП
Норма (абс.)	153	127	60
норма, %	70%	67%	68%
Дефицит массы (абс.)	66	50	27
дефицит массы, %	30%	27%	30%
Избыток массы (абс.)	0	12	2
избыток массы, %	0%	6%	2%
Всего (абс.)	219	189	89

В ходе исследования были изучены и проведено сравнение показателей крови во всех трех группах (таблицы 41 и 42).

Таблица 41 – Основные показатели крови у детей трех групп (M ± S) (n=497)

Показатель	Группа			Критерий Краскела – Уоллиса Уровень p
	1 группа ВПС n=219	2 группа ВПП n=189	3 группа Сочетанные ВПС+ ВПП n=89	
Гемоглобин	128,19±16,31	125,18±10,28	128,81±17,79	0,3233
Эритроциты	4,27±0,81	4,07±0,67	4,18±0,84	0,0157
Лейкоциты	6,79±1,07	6,72±1,57	7,47±2,31	0,0793
Тромбоциты	236,6±63,46	262,62±75,71	281,67±100,39	0,0001

Таблица 42 – Сравнение основных показателей крови у детей трех групп с использованием критерия Манна – Уитни (n=497)

Показатель	Критерий Манна – Уитни		
	Уровень P ВПС / ВПП	Уровень P ВПС / ВПС + ВПП	Уровень P ВПП / ВПС + ВПП

Гемоглобин	0,1347	0,8922	0,3918
Эритроциты	0,0036	0,2927	0,2865
Лейкоциты	0,2942	0,1364	0,0260
Тромбоциты	0,0001	0,0002	0,2866

Было отмечено, что повышение уровня гемоглобина у детей с сочетанными пороками сердца и почек и ВПС, которые были сопоставимы между собой, было значимо больше, нежели у детей с ВПРП (соответственно, $\chi^2=27,39$; $p<0,001$ и $\chi^2=15,38$; $p<0,001$).

В то же время нормальное содержание гемоглобина и снижение его уровня в исследуемых группах значимо не различались ($p>0,05$) (таблица 43).

Таблица 43 – Содержание гемоглобина в крови у детей исследуемой группы

Гемоглобин	ВПС	ВПРП	ВПС + ВПРП
Норма	158 / 72%	155 / 82%	55 / 62%
Повышен	20 / 9%	1 / 1%	14 / 16%
Снижен	41 / 19%	33 / 17%	20 / 32%
Всего	219 / 100%	189 / 100%	89 / 100%

Следующий показатель крови, который был изучен во всех группах, – уровень эритроцитов. Получены достоверные отличия уровня эритроцитов (Pearson Chi-square; $\chi^2=25,25168$, уровень $p=0,0001$). Нормальное содержание эритроцитов реже отмечалось в группе детей с сочетанными пороками развития сердца и почек, чем у пациентов с ВПРП (коэффициент Пирсона (C') 0,325; сила связи средняя) и ВПС (коэффициент Пирсона (C') 0,191; сила связи слабая) (таблица 44).

Таблица 44 – Содержание эритроцитов в крови у детей исследуемой группы (n=497)

Эритроциты	ВПС	ВПРП	ВПС + ВПРП
Норма	168 / 77%	165 / 87%	60 / 67%
Повышены	15 / 7%	0 / 0%	11 / 13%
Снижены	36 / 16%	24 / 13%	18 / 20%

Всего	219 / 100%	189 / 100%	89 / 100%
-------	------------	------------	-----------

Снижение уровня эритроцитов встречалось с приблизительно одинаковой частотой ($p > 0,05$). Наиболее значимые изменения касались повышенного уровня эритроцитов – гиперэритроцитоза, который статистически значимо чаще определялся в группах детей с ВПС и сочетанными пороками сердца и почек, в сопоставлении с группой ВПРП (соответственно, $\chi^2=13,44$; $p < 0,001$ и $\chi^2=24,32$; $p < 0,001$).

Проведена оценка содержания лейкоцитов в крови пациентов исследуемой группы. Более высокое содержание лейкоцитов в крови имело место у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек и изолированными ВПРП, нежели у детей с ВПС (соответственно, $\chi^2=36,09$; $p < 0,001$ и $\chi^2=14,33$; $p < 0,001$). Данный факт может быть объяснен наличием инфекции мочевой системы у детей, имеющих аномалии почек.

Количество пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов значимо не отличалось во всех трех группах ($p > 0,05$). То же самое касалось нормального и сниженного количества лейкоцитов, которое не имело различий во всех трех группах ($p > 0,05$). Однако обращало внимание то, что в группе детей с изолированными ВПС средний уровень лейкоцитов имел референсные значения (таблица 45).

Таблица 45 – Содержание лейкоцитов в крови у детей исследуемой группы

Лейкоциты	ВПС	ВПРП	ВПС + ВПРП
Норма	219 / 100%	171 / 91%	74 / 83%
Повышены	0 / 0%	12 / 6%	14 / 16%
Снижены	0 / 0%	6 / 3%	1 / 1%
Всего	219	189	89

Проведена оценка содержания тромбоцитов в крови среди пациентов трех групп. Не было получено значимой разницы нормального уровня содержания тромбоцитов во всех трех группах, однако для пациентов с ВПС нормальное

содержание тромбоцитов было более типично, нежели для детей других групп, и этот фактор имеет связь с другими группами пороков – сочетанными ВПР сердца и почек и аномалиями почек (соответственно, коэффициент Пирсона (С') 0,354 и 0,209; сила связи средняя) (таблица 46).

Таблица 46 – Содержание тромбоцитов в крови у детей исследуемой группы (n=497)

Тромбоциты	ВПС	ВПРП	ВПС + ВПРП
Норма	210 / 95%	166 / 88%	71 / 80%
Повышены	6 / 3%	16 / 8%	15 / 17%
Снижены	3 / 2%	7 / 4%	3 / 3%
Всего	219 / 100%	189 / 100%	89 / 100%

Повышенный уровень тромбоцитов значительно чаще встречался у детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек, чем в группе пациентов с ВПС (соответственно, $\chi^2=19,84$; $p<0,001$ и $\chi^2=6,52$; $p<0,05$). Пониженное содержание тромбоцитов в крови во всех исследованных группах существенно не различалось ($p>0,05$) (рис. 18).

Кроме того, были изучены и проведено сравнение основных биохимических показателей крови в трех группах (таблицы 47 и 48).

Таблица 47 – Показатели биохимического исследования крови ($M \pm S$) и оценка различий между группами

Показатель	Группа			Критерий Краскела – Уоллиса Уровень Р
	ВПС	ВПРП	ВПС + ВПРП	
Белок	65,97±4,99	70,41±5,8	65,49±5,82	0,0240
Альбумин	42,87±4,19	51,54±3,43	45,84±6,37	0,0018
Альбумино-глобулиновое соотношение	1,94±0,48	2,95±0,94	2,77±2,6	0,0036
Холестерин	3,81±0,5	4,36±0,69	3,93±0,51	0,0011
АЛТ	24,94±7,22	26,75±7,65	27,3±8,61	0,0150
АСТ	33,07±9,55	27,52±5,76	34,39±12,83	0,0084
Коэффициент де Ритиса	0,79±0,15	1,09±0,13	0,78±0,14	0,0091

Калий	4,26±0,48	4,68±0,56	4,53±0,64	0,0150
Натрий	138,95±2,4	136,91±4,1	135,08±4,73	0,0260
Мочевина	5,04±1,11	5,91±1,17	5,59±2,25	0,0008
Мочевая кислота	223,85±61,6	226,8±65,44	224,35±66,98	0,8987

Таблица 48 – Сравнение основных показателей биохимического исследования крови у детей трех групп с использованием критерия Манна – Уитни (n=497)

Показатель	Критерий Манна – Уитни		
	Уровень Р ВПС / ВПРП	Уровень Р ВПС / ВПС + ВПРП	Уровень Р ВПРП / ВПС + ВПРП
Белок	0,0001*	0,4808	0,0001*
Альбумин	0,0001*	0,0003*	0,0001*
Альбумино- глобулиновое соотношение	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Холестерин	0,0001*	0,0397*	0,0001*
АЛТ	0,0095*	0,0324*	0,9936
АСТ	0,0001*	0,8705	0,0001*
Коэффициент де Ритиса	0,0058*	0,8848	0,0066*
Калий	0,0001*	0,0003*	0,1589
Натрий	0,0001*	0,0001*	0,0022*
Мочевина	0,0001*	0,1623	0,0001*
Мочевая кислота	0,6335	0,9407	0,8293

* – различие достоверно

Более высокое содержание белка значимо чаще встречалось в группе пациентов с ВПРП (70,41±5,8 г/л), по сравнению с сопоставимыми между собой группами детей с ВПС (65,97±4,99 г/л) и сочетанием ВПС и ВПРП (65,49±5,82 г/л) (p=0,024) (рисунок 19).

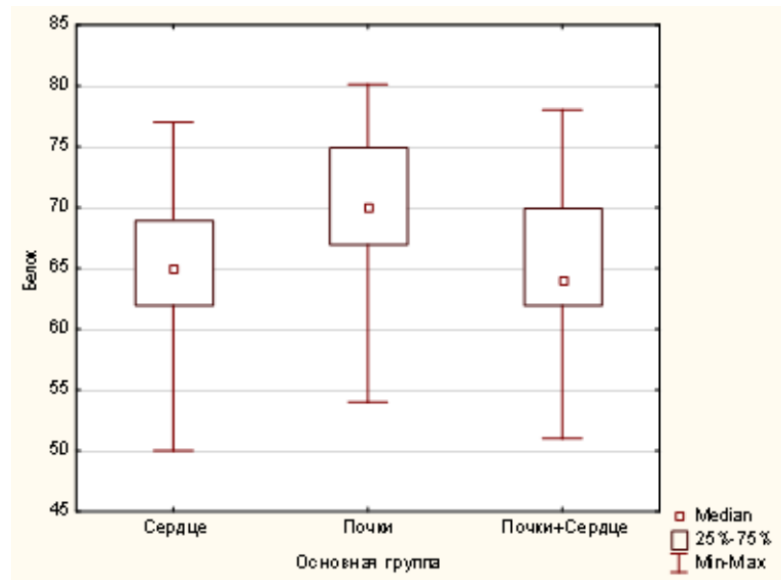


Рисунок 19 – Распределение содержания белка в крови у детей

При оценке содержания белка более низкие показатели отмечены в группах детей с сочетанными пороками сердца и почек и ВПС в сопоставлении с группой детей с аномалиями развития почек.

Особенно выражены эти различия при определении уровня альбумина в крови пациентов. Так, уровень альбумина был статистически значимо выше у пациентов с изолированным поражением почек ($54 \pm 3,43$ г/л), чем у сопоставимых между собой группой пациентов с ВПС ($42,87 \pm 4,19$ г/л) и группой пациентов с сочетанной патологией ($45,84 \pm 6,37$ г/л; $p=0,0018$). Кроме того, уровень альбумина наиболее сильно варьировал при сочетанных пороках сердца и почек, несколько меньше – при изолированных пороках сердца, причем размах колебаний значительно превышал аналогичный показатель при изолированных аномалиях почек (рисунок 20).

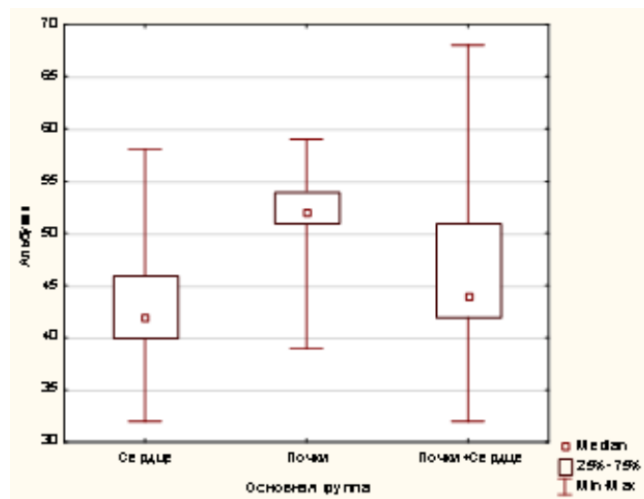


Рисунок 20 – Распределение содержания альбумина в крови у детей

Содержание альбумина при ВПРП хотя и существенно превышало аналогичный показатель в остальных группах, находилось в пределах нормы.

Такие же взаимоотношения наблюдаются и при определении альбумино-глобулинового соотношения. Так, значение альбумино-глобулинового соотношения было ниже в группе детей с изолированным ВПС ($1,94 \pm 0,48$) по сравнению с сопоставимыми между собой группами с изолированным поражением почек ($2,95 \pm 0,94$) и сочетанной патологией ($2,77 \pm 2,6$; $p=0,0036$).

Уровень холестерина в целом во всех трех группах находился в пределах референсных значений. Однако статистически более высокая концентрация холестерина наблюдалась между сопоставимыми между собой группами детей с ВПС ($3,81 \pm 0,5$ ммоль/л) и сочетанными поражениями сердца и почек ($3,93 \pm 0,51$ ммоль/л) по сравнению с группой с ВПРП ($4,36 \pm 0,69$ ммоль/л; $p=0,0011$).

Но именно в группе детей с аномалиями развития почек наблюдается максимальная вариабельность анализируемого показателя (рисунок 21).

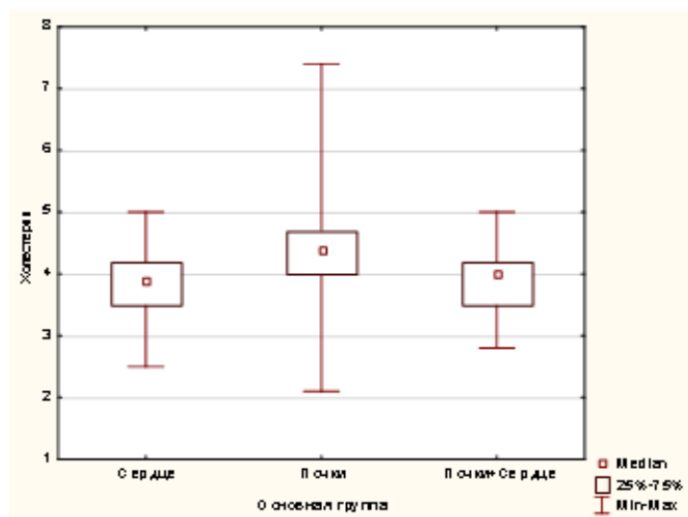


Рисунок 21 – Распределение содержания холестерина в крови у детей

Содержание АЛТ не имело значимых отличий между группами, в то время как уровень АСТ был значимо выше при ВПС ($33,07 \pm 9,55$ Ед/л) и сочетанных пороках сердца и почек ($34,39 \pm 12,83$ Ед/л) по сравнению с изолированными пороками почек ($27,52 \pm 5,76$ Ед/л) (критерий Краскела – Уоллиса. Уровень $p=0,0084$). При оценке уровня сывороточных ферментов АЛТ и АСТ особое внимание было уделено коэффициенту де Ритиса – соотношению активности этих ферментов. Это связано с тем, что вышеназванные ферменты обладают органоспецифичностью: АЛТ преобладает в печени, АСТ – в миокарде; значение коэффициента де Ритиса в группе здоровых лиц колеблется от 0,91 до 1,75 [18]. При отсутствии поражения сердечной мышцы у детей с аномалиями почек этот коэффициент не отличается от референсных показателей у здоровых людей. Коэффициент де Ритиса был ниже референсного уровня в группе детей с ВПС и сочетанными пороками сердца и почек, в то время как в группе детей с ВПРП среднее значение этого показателя находилось в пределах нормы. При сравнении этого показателя по группам было получено, что коэффициент де Ритиса был значимо ниже между сопоставимыми между собой группами с ВПС ($0,79 \pm 0,15$) и группой с сочетанным поражением ($0,78 \pm 0,14$) по сравнению с группой детей с аномалиями почек ($1,09 \pm 0,13$; $p=0,0091$).

На рисунке 22 представлено распределение коэффициента де Ритиса у пациентов разных групп.

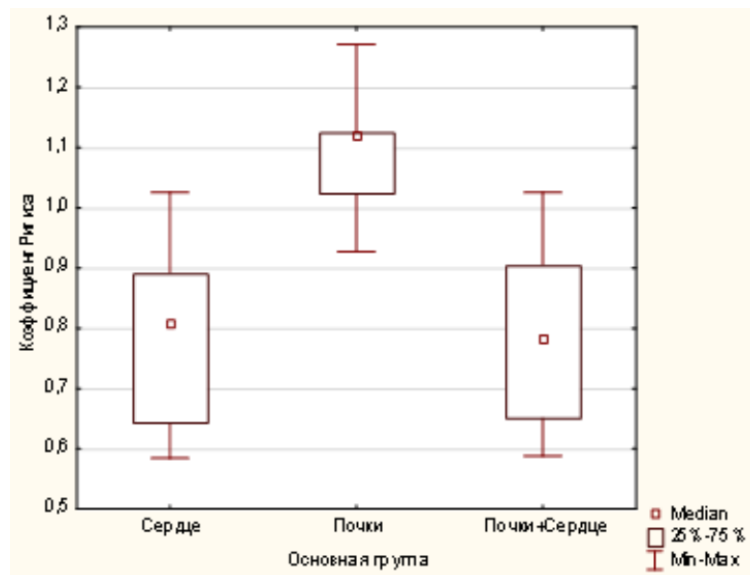


Рисунок 22 – Распределение коэффициента де Ритиса в крови у детей

При оценке содержания электролитов в крови наиболее значимые изменения установлены для концентрации натрия.

В целом по группам среднее значение уровня натрия находилось в пределах нормы. Однако самый высокий уровень натрия был отмечен в группе детей с ВПС ($138,95 \pm 2,4$ ммоль/л), наиболее низкий анализируемый показатель – в группе с сочетанными пороками сердца и почек ($135,08 \pm 4,73$ ммоль/л). Дети с ВПРП имели промежуточное значение концентрации натрия – $136,91 \pm 4,1$ ммоль/л (критерий Краскела – Уоллиса. Уровень $p=0,0260$) (рисунок 23).

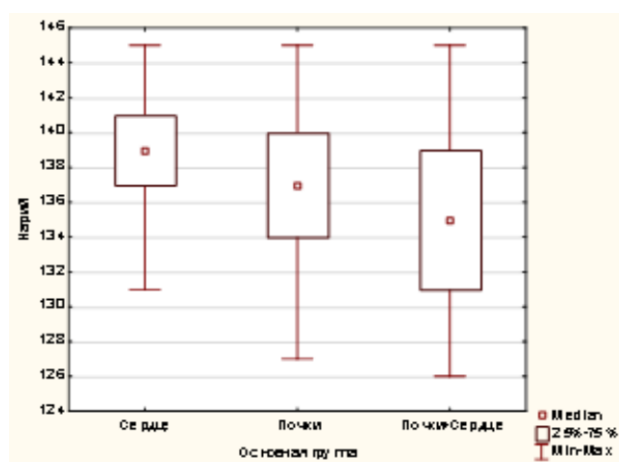


Рисунок 23 – Распределение уровня натрия в крови у детей

Однозначно объяснить этот феномен трудно. Дети с изолированными ВПС значительно младше по возрасту, в то время как в остальных группах дети были более старшего возраста. В пользу этого предположения свидетельствует и значительный размах в этих группах максимальных и минимальных уровней натрия. Безусловно, данный показатель следует связать и с проводимой терапией.

При изучении уровня мочевины в крови было установлено, что более высокий уровень мочевины отмечен у больных с ВПП (5,91±1,17 ммоль/л) по сравнению с сопоставимыми между собой группами детей с ВПС (5,04±1,1 ммоль/л) и при сочетанных пороках сердца и почек (5,59±2,25 ммоль/л; p=0,0008).

В определенной мере содержание мочевины в крови может свидетельствовать о функциональном состоянии почек. Поэтому, как следует из рисунке 24, именно в группе детей с аномалиями развития почек не только самый высокий уровень мочевины, но и отмечается очень большая вариабельность этого показателя. Напротив, у пациентов с изолированным ВПС без поражения почек все выше перечисленные показатели имеют противоположное значение (критерий Манна – Уитни. Уровень p=0,0001).

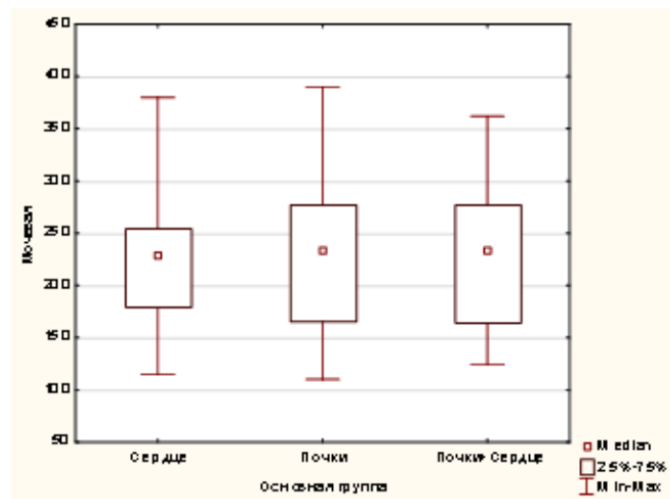


Рисунок 24 – Распределение уровня мочевины в крови у детей

Изменение концентрации мочевой кислоты в крови у детей может зависеть от значительного числа факторов, в том числе диеты, функционального состояния

печени и почек, кишечного тракта. В исследуемых группах уровень мочевой кислоты не имел значимых отличий ($p > 0,05$).

Был проанализирован **мочевой синдром** у пациентов исследованных групп. Сравнение трех групп проводили по бинарному показателю признаков мочевого синдрома с помощью критерия Хи-квадрат. Максимальная выраженность мочевого синдрома отмечена у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек по всем анализируемым признакам. Менее выражен мочевой синдром при изолированных пороках почек, но все-таки значимо выше, чем при пороках сердца – по уровню лейкоцитурии, эритроцитурии и бактериурии. Бактериурия и все этиологические факторы (кишечная палочка, клебсиелла, грибы и прочие микроорганизмы) достоверно чаще представлены в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек. И у детей с пороками почек встречаемость бактериурии и всех ее видов выше, чем у детей с ВПС (таблице 49).

Таблица 49 – Встречаемость разных признаков мочевого синдрома у пациентов исследуемых групп

Показатель	Частота признаков (%)			χ^2	Уровень Р
	ВПС	ВППП	ВПС + ВППП		
Протеинурия	5%	3%	26%	51,3069	0,001
Лейкоцитурия	8%	16%	79%	183,8204	0,0001
Эритроцитурия	4%	8%	43%	92,0505	0,0003
Цилиндрурia	2%	0%	11%	26,8203	0,005
Бактериурия	9%	52%	79%	157,378	0,0002
В том числе:					
Кишечная палочка	16%	38%	62%	111,7258	0,0001
Клебсиела	2%	13%	19%	27,8513	0,0007
Грибы	0%	4%	6%	10,6282	0,005
Другое	0%	2%	11%	32,6299	0,0005

Особенностью является более значимая степень выраженности мочевого синдрома при сочетанных пороках сердце и почек.

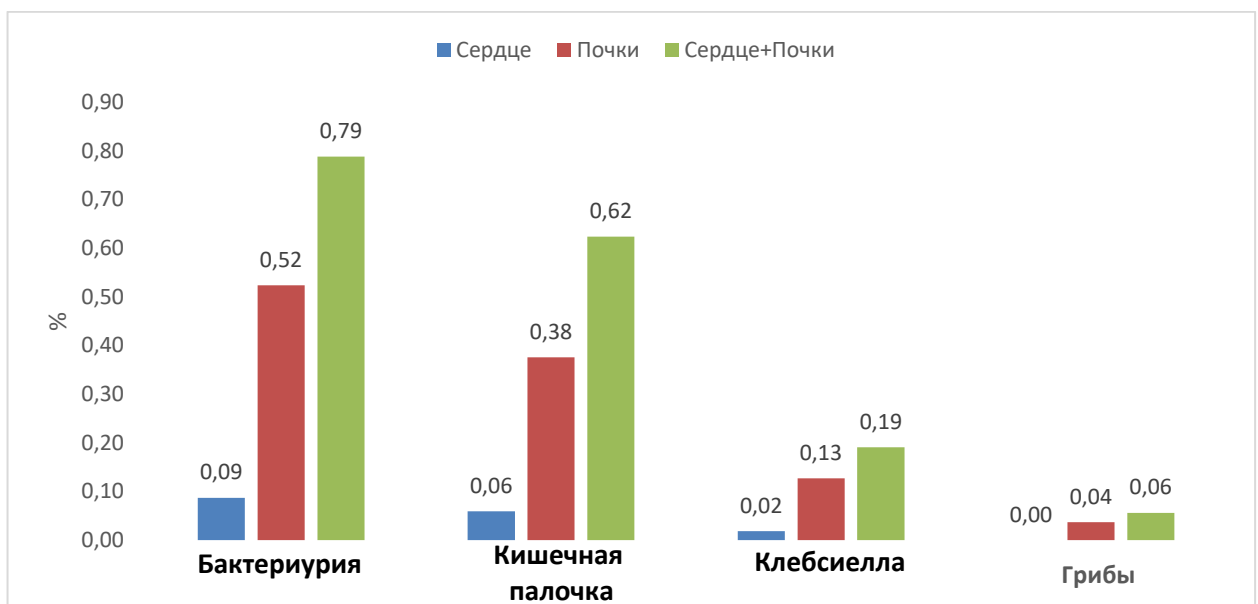
Протеинурия у детей с сочетанными ВПР сердца и почек является более значимым фактором для этой группы, нежели для детей остальных групп (коэффициент Пирсона (C') 0,439; связь относительно сильная).

Лейкоцитурия максимально выражена у пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек, причем этот фактор в сопоставлении с группой с ВПС максимально выражен (коэффициент Пирсона (C') 0,823; связь очень сильная), а с аномалиями развития почек – выражен (коэффициент Пирсона (C') 0,755; связь сильная).

При сочетанных ВПР сердца и почек фактор эритроцитурии более выражен, чем при изолированных пороках сердца и почек (коэффициент Пирсона (C') 0,591; связь относительно сильная).

Бактериурия отмечена у 79% пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек. Данный фактор у пациентов именно этой группы высоко специфичен в сопоставлении с детьми с ВПС (коэффициент Пирсона (C') 0,815; связь очень сильная) и детьми с аномалиями развития почек (коэффициент Пирсона (C') 0,386; связь средней силы).

На рисунке 25 представлен графический анализ структуры бактериурии у детей с пороками развития сердца и почек.



* встречаемость признака $r = 1$

Рисунок 25 – Бактериурия: встречаемость и структура в исследуемых группах

Безусловно, эти изменения объясняются более высокой частотой осложнения инфекцией мочевых путей у детей, имеющих врожденные пороки почек. В то же время значимая выраженность мочевого синдрома при сочетанных пороках сердца и почек может объясняться более легким развитием осложнений после кардиохирургического лечения и катетер-ассоциированной инфекции в аномальной почке, нежели в здоровой.

Выраженность мочевого синдрома у обследованных детей представлена в порядке убывания значимости анализируемых признаков (Pearson Chi-square. P 0,0000):

лейкоцитурия ($\chi^2 = 183,8204$),

бактериурия ($\chi^2 = 157,378$),

эритроцитурия ($\chi^2 = 92,0505$),

протеинурия ($\chi^2 = 51,3069$),

цилиндрурия ($\chi^2 = 26,8203$).

5.2. Особенности лабораторных показателей у детей с ВПС

В ходе исследования была предпринята попытка установления связи между характером ВПС и изменениями лабораторных показателей.

Для этого из 219 детей с ВПС, среди которых 104 мальчика (49,2%) и 127 девочек (50,8%) была сформирована группа из 160 (73,1%) пациентов, которые имели 4 наиболее часто встречающихся ВПС, остальные 26,9% (59/219) детей имели 17 других видов ВПС. Группа 1 – дети с дефектом межжелудочковой перегородки – 23,8% (38/160); группа 2 – пациенты с дефектом межпредсердной перегородки – 26,9% (43/160); группа 3 – дети с открытым артериальным протоком – 25% (40/160); группа 4 – дети с коарктацией аорты – 24,3% (39/160).

Средний возраст детей в группе 1 был статистически значимо меньше ($2,1 \pm 2,38$ года), чем в сопоставимых между собой группой 2 ($5,1 \pm 4,73$ года), группой 3 ($5,2 \pm 4,02$ года) и группой 4 ($6,4 \pm 5,91$ года) ($p < 0,05$).

Во всех четырех группах был проведен анализ и сравнение массы и длины тела при рождении. Статистически значимо наименьшую массу при рождении

имели дети с ДМЖП ($2847,9 \pm 596,1$ г) по сравнению с сопоставимыми между собой группами (с увеличением значений массы при рождении) детей с общим артериальным протоком ($3088 \pm 651,8$ г), затем пациенты с дефектом межпредсердной перегородки ($3213,8 \pm 417,2$ г) и далее дети с коарктацией аорты ($3386 \pm 428,9$ г) (критерий Краскела – Уоллиса: $H = 18,94865$; $p = 0,0003$). Аналогичные данные получены и для длины тела при рождении: статистически значимо чаще дети с ДМЖП рождались с меньшей длиной тела ($47,7 \pm 3,77$ см) по сравнению с сопоставимыми между собой остальными группами (в порядке нарастания показателя длины тела), с группой 3 ($49,1 \pm 5,11$ см), группой 2 ($50,2 \pm 2,69$ см) и группой 4 ($51,3 \pm 2$ см) (критерий Краскела – Уоллиса: $H = 20,81798$; $p = 0,0001$) (таблица 50).

Таблица 50 – Масса и длина тела при рождении у пациентов с разными вариантами врожденных пороков сердца

Показатель	Врожденный порок сердца				Критерий Краскела – Уоллиса	
	Группа 1 ДМЖП (n=38)	Группа 2 ДМПП (n=43)	Группа 3 ОАП (n=40)	Группа 4 КоА (n=39)	Статистика H	Уровень P
Масса тела (г)	$2847,9 \pm 596,1$	$3213,8 \pm 417,2$	$3088 \pm 651,8$	$3386 \pm 428,9$	18,94865	0,0003
Длина тела (см)	$47,7 \pm 3,77$	$50,2 \pm 2,69$	$49,1 \pm 5,11$	$51,3 \pm 2$	20,81798	0,0001

При оценке параметров физического развития на момент обследования в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» было получено, что более низкие показатели физического развития отмечались у детей группы 1 (таблица 51).

Таблица 51 – Масса и рост на момент обследования у пациентов с разными вариантами ВПС (n=160)

Показатель	Врожденный порок сердца				Критерий Краскела – Уоллиса	
	Группа 1 ДМЖП (n=38)	Группа 2 ДМПП (n=43)	Группа 3 ОАП (n=40)	Группа 4 КоА (n=39)	Статистика H	Уровень P
Масса тела	$11,0 \pm 6,64$	$21,5 \pm 15,81$	$21,0 \pm 14,54$	$25,4 \pm 21,29$	22,72332	0,00001

(кг)						
Длина тела (см)	79,0±21,98	104,7±31,8	106,7±30,1	109,4±43,7	22,31927	0,0001

Вес тела на момент обследования был статистически значимо ниже у пациентов группы 1 (11,0±6,64 кг) по сравнению с сопоставимыми между собой группами 2 (21,5±15,81 кг), группой 3 (21,0±14,54 кг) и группой 4 (25,4±21,29 кг) ($p=0,00001$). Такая же последовательность наблюдалась при сравнении роста пациентов. Так, у детей группы 1 наблюдались статистически более низкие значения роста (79,0±21,98 см) по сравнению с сопоставимыми между собой группами 2, 3 и 4 (соответственно, 104,7±31,8 см; 106,7±30,1 см; 109,4±43,7 см) ($p=0,0001$). Более низкие масса тела и рост 38 детей с дефектом межжелудочковой перегородки объясняется тем, что их возраст был младше, чем в остальных группах (2,1 года).

Изучив взаимосвязь показателей клинического и биохимического состава крови при различных ВПС, было получено, что более низкий уровень гемоглобина (120,5±10,1 г/л) наблюдался в пациентов с ДМЖП, по сравнению с сопоставимыми между собой группами пациентов с ДМПП, ОАП и КоА (соответственно, 126,2±9,71 г/л; 126,1±10,0 г/л; 124,9±10,6 г/л) (критерий Краскела – Уоллиса: $H=10,29291$; $p=0,01620$) (таблица 52).

Таблица 52 – Показатели клинического и биохимического исследований крови у пациентов с разными вариантами врожденных пороков сердца

Показатель	Врожденный порок сердца				Критерий Краскела – Уоллиса	
	Группа 1 ДМЖП (n=38)	Группа 2 ДМПП (n=43)	Группа 3 ОАП (n=40)	Группа 4 КоА (n=39)	Статистика H	Уровень P
Гемоглобин	120,5±10,1	126,2±9,71	126,1±10,0	124,9±10,6	10,29291	0,01620
Эритроциты	3,9±0,65	4,2±0,66	4,3±0,61	4,1±0,72	7,90145	0,0481
Лейкоциты	6,6±1,32	6,8±0,95	6,8±1,02	6,7±1,12	4,41375	0,2201
Тромбоциты	251,9±84,1	238,6±57,3	218,7±44,6	258±82,99	4,04271	0,25690
Белок	65±5,29	66,6±4,74	67,3±4,92	66,2±3,96	3,53012	0,3169
Альбумин	42,1±3,37	43,7±4,47	43±3,65	42,9±5,28	3,26068	0,3532
АГ соотнош.	1,9±0,45	2±0,53	1,8±0,28	2±0,63	1,34461	0,7186
Холестерин	3,9±0,46	3,8±0,48	3,7±0,49	3,9±0,53	3,59138	0,3091
АЛТ	23,7±7,58	25,5±7,53	25,8±6,83	25,9±8,01	3,07423	0,3803
АСТ	32,3±9,86	32,5±8,98	33,3±8,85	34,4±9,68	1,55579	0,6695

Калий	4,3±0,57	4,2±0,48	4,3±0,48	4,4±0,4	2,21899	0,5282
Натрий	139±2,46	138,5±2,78	139,1±1,89	138,9±1,89	1,91620	0,5900
Мочевина	5,1±1,2	5,1±1,22	5,1±1,02	5±0,86	0,05520	0,9966
Мочевая кислота	226,5±59,7	231,7±56,6	223,9±63,2	206,5±58,0	1,76925	0,6216
Креатинин	57,4±7,62	59,4±7,55	58,9±6,85	56,2±10,42	2,41366	0,4911

Такая же особенность наблюдалась при изучении уровня эритроцитов. Статистически значимо более низкий уровень эритроцитов ($3,9\pm 0,65 \times 10^{12}$ /л) наблюдался у пациентов с ДМЖП по сравнению с сопоставимыми между собой группами пациентов с ДМПП, ОАП и КоА (соответственно, $4,2\pm 0,66 \times 10^{12}$ /л; $4,3\pm 0,61 \times 10^{12}$ /л; $4,1\pm 0,72 \times 10^{12}$ /л) (критерий Краскела – Уоллиса: $H = 10,29291$; $p = 0,0481$). В то же время не было установлено статистически значимой взаимосвязи между видами ВПС и такими лабораторными показателями, как другие параметры гемограммы, биохимические показатели (белок, альбумины, холестерин, АЛТ и АСТ, электролиты, мочевины, мочевая кислота).

5.3. Особенности лабораторных показателей у детей с врожденными пороками развития почек

С целью изучения и установления связи между характером разных видов аномалий развития почек и изменениями лабораторных показателей была проанализирована группа из 189 детей с аномалиями развития почек, из них 85 мальчиков (45,0%) и 104 девочки (55,0%). Средний возраст детей – $10,09\pm 4,09$ лет.

Для оценки характера изменений лабораторных показателей у детей с пороками почек была сформирована группа из 133 (70,3%) детей, у которых были диагностированы 4 наиболее часто встречающиеся типа врожденных пороков почек: группа 1 – врожденная одиночная киста почки ($n=21$); группа 2 – врожденный гидронефроз ($n=40$); группа 3 – добавочная почка ($n=39$); группа 4 – гипоплазия почки односторонняя ($n=33$).

Средний возраст пациентов во всех группах был сопоставим между собой: соответственно, группа 1 – $12,1\pm 5,21$ года, группа 2 – $10,2\pm 6,44$ года, группа 3 – $14,22\pm 6,4$ года; группа 4 – $13,51\pm 8,17$ года ($p > 0,05$) (таблица 53).

Таблица 53 – Масса, рост, показатели клинического и биохимического исследования крови у пациентов с разными вариантами пороков почек

Показатель	Врожденный порок почек				Критерий Краскела – Уоллиса	
	Группа 1 Киста n=21	Группа 2 Гидро- нефроз n=40	Группа 3 Добавочная почка n=39	Группа 4 Гипо-плазия n=33	Статис- тика Н	Уровень Р
Масса тела	33,9±19,24	29,8±16,96	40±15,55	39,2±17,18	9,3582	0,0249
Рост	133,5±29,44	124,4±30,9	141,6±23,2	141,9±22,5	8,3580	0,0392
Гемоглобин	122,8±10,84	122,2±10,3	126,3±10,5	127,9±7,86	7,7906	0,0505
Эритроциты	4±0,65	4±0,79	4,1±0,58	4,1±0,57	0,8306	0,8421
Лейкоциты	7,1±1,75	6,7±1,54	6,8±1,9	6,0±1,37	6,7858	0,0790
Тромбоциты	265±58,19	256,6±66,4	268,6±67,0	247,2±77,01	2,9633	0,3973
Белок	70,5±5,35	69,7±6,85	69,9±5,64	71,9±4,78	1,6359	0,6513
Альбумин	51,4±2,99	50,7±4,36	51,7±3,34	51,8±2,75	1,6290	0,6528
АГ соотнош.	2,9±0,97	3±1,2	3±0,83	2,8±0,85	2,7148	0,4377
Холестерин	4,5±0,83	4,3±0,68	4,4±0,5	4,4±0,87	0,8850	0,8290
АЛТ	24±6,43	28,8±7,84	25,5±6,02	27,4±7	7,4860	0,0579
АСТ	26,6±4,67	28,6±7,08	26,4±4,42	27,4±5,37	2,2876	0,5149
Калий	4,6±0,52	4,6±0,56	4,7±0,54	4,7±0,57	1,2708	0,7361
Натрий	137,9±3,93	136,8±4,32	135,8±4,45	138±3,57	6,3373	0,0963
Мочевина	6±1,18	5,7±0,88	5,8±1,44	5,8±1,19	0,9646	0,8098
Мочевая кислота	218,3±66,5	231,2±61,2	216,9±63,7	204,4±70,92	3,3814	0,3365
Креатинин	59±17,34	52,1±22,7	61,6±22,17	70±33,47	5,6486	0,1300

Вес тела на момент обследования был статистически значимо ниже у пациентов группы 2 (29,8±16,96 кг) по сравнению с сопоставимыми между собой группами 1 (33,9±19,24 кг), группой 3 (40±15,55 кг) и группой 4 (39,2±17,18 кг) (p=0,0249). Такая же последовательность наблюдалась при сравнении роста пациентов. Так, у детей группы 2 наблюдались статистически более низкие значения роста (124,4±30,9 см) по сравнению с сопоставимыми между собой группами 1, 3 и 4 (соответственно, 133,5±29,44 см; 141,6±23,2 см; 141,9±22,5 см) (p=0,0392).

Показатели гемограммы, биохимические показатели (белок, альбумины, холестерин, АЛТ и АСТ, электролиты, мочевины, мочевая кислота) почти не отличаются в группах с разными типами пороков почек ($p>0,05$).

5.4. Оценка содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек

Первоначально оценку функционального состояния почек проводили по содержанию креатинина в сыворотке крови и расчету скорости клубочковой фильтрации по креатинину в целом в группах с ВПС ($n=250$), с врожденными пороками почек ($n=190$) и сочетанными пороками сердца и почек ($n=89$).

Изучен уровень креатинина у пациентов исследуемых групп: ВПС – $58,1\pm 8,4$ мкмоль/л; врожденный порок почек – $61,35\pm 25,13$ мкмоль/л; сочетанные пороки сердца и почек – $60,4\pm 13,7$ мкмоль/л. Разница между группами не была статистически значима ($p>0,05$).

По мнению Mahdi Najafi [315], уровень креатинина сыворотки является основой для прогнозирования факторов и моделей риска послеоперационного повреждения почек, а его снижение повышает значение этого показателя в прогнозировании исхода. Высокий уровень креатинина сыворотки остается наиболее важным фактором риска послеоперационного повреждения почек. При хирургическом вмешательстве в условиях длительного искусственного кровообращения отмечается снижение сердечного выброса, что наряду с другими факторами (использование нефротоксичных препаратов, реперфузионных осложнений и др.) может способствовать развитию острого почечного повреждения, которое М.Г. Плющ и соавт. [79] наблюдали у 5 из 9 прооперированных пациентов. Средняя концентрация креатинина в его наблюдении возросла с 70 мкмоль/л в предоперационном периоде до 110 мкмоль/л через сутки после хирургического лечения.

В ходе исследования была предпринята попытка проанализировать уровень креатинина после оперативного лечения ВПС в группах пациентов с изолированными ВПС (192 пациента) и в группе с сочетанными врожденными пороками сердца и почек (59 пациентов). Оценка содержания креатинина в крови у этих пациентов осуществлялась до операции и через 24 часа после хирургической коррекции порока сердца (таблица 54).

Таблица 54 – Уровень креатинина в крови у пациентов с врожденными пороками сердца и сочетанными пороками сердца и почек до и после хирургического лечения порока сердца

Группа детей	Креатинин		M ± S, динамика
	До операции	После операции	
ВПС (n=192)	58,1±8,4	54,4±11,8	-3,4±6,9
ВПС + ВПП (n=59)	60,4±13,7	59,2±19,8	-0,4±15,4

В нашем исследовании не получено статистически значимых различий уровня креатинина до и после хирургической коррекции ни в группе с изолированными ВПС, ни в группе с сочетанием пороков сердца и почек ($p>0,05$). Однако установлена тенденция к снижению уровня креатинина в крови после оперативного вмешательства при изолированных ВПС, которая более выражена, чем при комбинированных пороках развития.

На следующем этапе был изучен уровень креатинина сыворотки крови до и через 24 часа после оперативного лечения у пациентов с разными видами ВПС (ДМЖП, ДМПП, ОАП и КОа). Во всех анализируемых группах зарегистрировано снижение уровня креатинина через сутки после хирургического лечения ВПС; однако эта разница не была статистически значима, хотя степень снижения креатинина была выражена больше при ДМЖП ($p>0,05$) (таблица 55).

Таблица 55 – Креатинин сыворотки крови до и после хирургического лечения разных вариантов врожденных пороков сердца

Показатель	Врожденный порок сердца			
	Группа 1 ДМЖП (n=38)	Группа 2 ДМПП (n=43)	Группа 3 ОАП (n=40)	Группа 4 КоА (n=39)
Креатинин, мкмоль/л				
До операции	57,4±7,62	59,4±7,55	58,9±6,85	56,2±10,42
После операции	51,6±11,61	57,1±10,2	58,3±9,77	52,9±15,23
M ± S, динамика	- 5,8	- 2,3	- 0,6	- 3,3
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Проанализирована связь уровня креатинина у пациентов с ВПС, ВПРП и сочетанными пороками сердца и почек с рядом лабораторных показателей. В таблице 56 представлены результаты проведенного регрессионного анализа с целью установления степени влияния каждого из представленного факторов на уровень креатинина до операции.

При регрессионном анализе для каждой из групп не было установлено единого фактора влияния. Коэффициент множественной корреляции между концентрацией креатинина и факторами в большей степени выражен при изолированных пороках сердца и почек: ВПС. $R=0,493676013$; ВПРП. $R=0,545751023$; сочетанный ВПР сердца и почек. $R=0,3674913$.

Таблица 56 – Регрессионный анализ. Влияние факторов на уровень креатинина до хирургического лечения врожденных пороков сердца

Переменные	Основная группа	b*	b	t(103)	p-value
<i>Показатели</i>					
Лейкоциты	ВПС	- 0,1206	- 0,9539	- 1,4026	0,1638
Холестерин	ВПС	- 0,0899	- 1,4427	- 1,0488	0,2967
<i>Показатели</i>					
Гемоглобин	ВПРП	0,2222	0,6068	2,9167	0,0041
Мочевина	ВПРП	0,2079	4,5156	2,8509	0,0050
Мочевая кислота	ВПРП	- 0,1609	- 0,0635	- 2,2679	0,0248
Лейкоциты	ВПРП	- 0,1022	- 1,6555	- 1,4084	0,1612
АСТ	ВПРП	- 0,2090	- 0,8865	- 1,9151	0,0575
АЛТ	ВПРП	0,1626	0,5096	1,4906	0,1383
Холестерин	ВПРП	0,0728	2,7413	1,0263	0,3065
<i>Показатели</i>					

Тромбоциты	ВПС+ВПП	-0,2233	-0,0309	-2,0133	0,0479
АСТ	ВПС+ВПП	0,2277	0,2488	2,0170	0,0475

b – Коэффициент регрессии показывает, на сколько изменится целевая переменная (креатинин до операции), если соответствующий фактор увеличится на 1.

b^* – Стандартный коэффициент регрессии – сравнивает степень влияния каждого фактора на целевую переменную по модулю.

Изучена связь концентрации креатинина с другими факторами после хирургического лечения врожденных пороков сердца в группах с изолированными ВПС и сочетанными пороками сердца и почек. В таблице 57 представлены результаты проведенного регрессионного анализа с целью установления степени влияния каждого из представленного факторов на уровень креатинина.

Таблица 57 – Регрессионный анализ. Влияние факторов на уровень креатинина после хирургического лечения врожденных пороков сердца

Переменные	Основная группа	b^*	b	t(103)	p-value
<i>Показатели</i>					
Холестерин	ВПС	- 0,1167	- 2,4961	- 1,6331	0,1056
Лейкоциты	ВПС	- 0,1189	- 1,2624	- 1,6621	0,0996
Белок	ВПС	0,0934	0,2070	1,3021	0,1959
Гемоглобин	ВПС	0,0859	0,0661	1,1956	0,2347
<i>Показатели</i>					
Мочевина	ВПС + ВПП	0,4678	3,3543	3,8842	0,0003
АЛТ	ВПС + ВПП	0,2627	0,5462	2,1210	0,0392
Эритроциты	ВПС + ВПП	- 0,1718	- 4,0282	- 1,5482	0,1283
Лейкоциты	ВПС + ВПП	0,1229	1,2757	1,0669	0,2915

b – Коэффициент регрессии показывает, на сколько изменится целевая переменная (креатинин до операции), если соответствующий фактор увеличится на 1.

b^* – Стандартный коэффициент регрессии – сравнивает степень влияния каждого фактора на целевую переменную по модулю.

При изолированных ВПС не установлено значимых факторов влияния, а при сочетанных пороках сердца и почек установлено два фактора – уровень мочевины и уровень АЛТ, которые имеют связь с концентрацией креатинина. Но

коэффициент множественной корреляции между концентрацией креатинина и факторами более значим после хирургического лечения, чем до него: ВПС, $R=0,70139119$; сочетанный ВПР сердца и почек, $R=0,661391164$.

Многофакторный анализ, наряду с другими показателями, подтверждает эффективность оперативного лечения врожденных пороков сердца.

5.4.1. Оценка содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов, рожденных с задержкой внутриутробного развития

Основанием для выполнения настоящего раздела послужила накопившаяся информация о нарушении нефрогенеза при низкой массе тела при рождении и задержке внутриутробного развития (ЗВУР). А.С. Марина и Ю.В. Наточин [64] предлагают градации возраста с учетом эволюции парциальных функций почек, выделяя группы детей до 2-х лет и старше, мотивируя такой подход тем, что у детей старше 2-х лет функциональные показатели почки близки к аналогичным показателям у взрослых. По определению ВОЗ, периоды жизни у детей и, соответственно, группы обследования можно подразделять на младенчество (от рождения до 1 года) и детство (от 1 года до подросткового периода) [44]. В связи с выше изложенным, для корректной оценки почечных функций мы воспользовались рекомендациями Ю.В. Наточина по отбору детей в возрастные группы до 2-х лет и старше 2-х лет.

В нашем исследовании было 44 ребенка с ЗВУР, среди них 28 (63,6%) имели изолированный ВПС, у 16 (36,4%) – сочетанные пороки сердца и почек. Пациенты были разделены на две возрастные группы: до 2-х лет и старше 2-х лет. В таблице 58 представлены значения уровня креатинина и СКФ до и после операции, а также динамика этих двух показателей.

Таблица 58 – Креатинин и СКФ у пациентов с ЗВУР и ВПР до и после хирургического лечения врожденных пороков сердца

Показатель	Врожденные пороки развития (ЗВУР)
------------	-----------------------------------

	ВПС (n=28)	ВПС + ВПП (n=16)
<i>Креатинин</i>		
До 1 года		
До операции	52,2±5,0	63,4±11,48
После операции	40,67±6,3	64,89 ±12,04
М ± S, динамика	- 11,53 *	+ 1,49
Старше 1 года		
До операции	56,46 ±4,19	57,55±6,21
После операции	55,08 ±4,61	56,4 ±4,48
М ± S, динамика	- 1,38	- 1,15
<i>СКФ</i>		
До 1 года		
До операции	53,44±4.61	43,05±8,06
После операции	68,7±9,44	44,17±12,77
М ± S, динамика	+ 15,2 *	+ 1,12
Старше 1 года		
До операции	78,89±15,51	111,83±23,9
После операции	80,83±15,12	94,26±15,85
М ± S, динамика	+ 1,94	- 17,57

* p < 0,05

У детей до года с изолированным ВПС после операции отмечено статистически значимое снижение уровня креатинина и нарастание клубочковой фильтрации (p<0,05). У детей этой группы старше года имеется эта же тенденция динамики показателей, но разница статистически незначима (p>0,05). У детей с сочетанными пороками сердца и почек не отмечено статистически значимых показателей разницы анализируемых показателей в разных возрастных группах до и после операции. Проведение хирургической коррекции ВПС оказывает меньший повреждающий эффект на здоровую почку (группа с изолированными ВПС), нежели на аномальную (группа с сочетанными аномалиями сердца и почек). Этот факт может быть объяснен особенностями кровообращения, элементами дисплазии в аномальной почке.

Во всех группах детей с задержкой внутриутробного развития было проведено сравнение содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, все биохимические показатели крови). Было отмечено снижение содержания гемоглобина; уменьшение количества эритроцитов у детей с сочетанными ВПР

сердца и почек свидетельствует о наличии анемии, этиологическим фактором которой является инфекция. Тенденция к лейкоцитозу также может быть объяснена инфекционным фактором. Остальные показатели гемограммы, биохимические показатели (белок, альбумины, холестерин, АЛТ, электролиты, мочевины, мочевая кислота) почти не отличаются в группах с разными типами пороков почек, но большинство отклонений наблюдалось в группе пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек. Уровень АСТ, коэффициент де Ритиса был значимо выше при изолированных и особенно сочетанных пороках сердца и почек.

Выраженность мочевого синдрома у обследованных детей представлена в порядке убывания значимости признаков: лейкоцитурия, бактериурия, эритроцитурия, протеинурия, цилиндрурия. Максимальная выраженность анализируемых признаков отмечена у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек, превышая все остальные группы детей с пороками.

5.4.2. Изменение лабораторных показателей у пациентов с ЗВУР при хирургической коррекции ВПС

С целью оценки влияния оперативного лечения на ряд лабораторных показателей была сформирована группа из 40 детей (мальчиков – 16, девочек – 24) с ВПС, как изолированными, так и в сочетании с ВПРП. Пациенты были разделены на две подгруппы по возрасту: до 2-х лет – 23 ребенка (мальчиков – 7, девочек – 16; средний возраст $8,48 \pm 1,3$ месяца); старше 2-х лет – 17 детей (мальчиков – 9, девочек – 8; средний возраст $8,38 \pm 1,23$ лет).

Структура ВПС в обеих группах была представлена тремя видами ВПС: это дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и коарктация аорты (КоА) (рисунок 24).

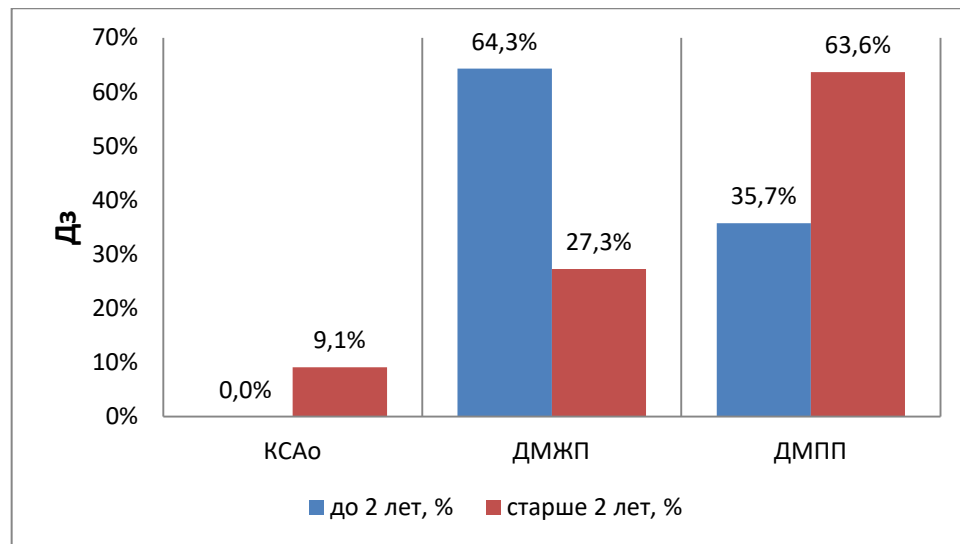


Рисунок 24 – Структура прооперированных ВПС

Оценивая структуру ВПС с учетом возрастного аспекта, можно отметить, что в группе до 2-х лет преобладали пациенты с ДМЖП, а старше 2-х лет – пациенты с ДМПП.

В обеих группах осуществлялся забор крови и мочи: 1-й забор крови осуществлялся за сутки до хирургического лечения, а 2-й забор крови – через 48 часов после окончания операции. Также собиралась моча для исследования – за сутки до операции и через 48 часов после хирургического вмешательства.

Проведены анализ лабораторных показателей до и после оперативной коррекции ВПС у пациентов до 2-х лет и старше 2-х лет, оценена динамика этих показателей, а также проведено сравнение динамики этих показателей между пациентами двух возрастных групп. Основные показатели и их динамика в 2-х группах представлены в таблицах 59 и 60.

Таблица 59 – Влияние хирургического лечения на лабораторные показатели у детей до 2-х лет (n=23)

Показатель	До операции	После операции	Динамика (%)	Уровень Р Вилкоксона
	M±m	M±m		
Нб	123,9±13,4	119,3±12,5	– 3,7%	0,1627
L	8,2±2,2	12,0±2,4	46,3%	0,0001
АЛТ (МЕ/л)	22,8±8,6	24,4±9,7	7,1%	0,8196
АСТ (МЕ/л)	35,7±10,9	50,9±54,7	42,8%	0,3065

Мочевина (ммоль/л)	4,0±1,6	4,5±1,6	12,2%	0,3986
Креатинин (мкмоль/л)	47,0 ±7,1	47,0±9,0	– 0,1%	0,7843
СКФ (по креатинину) мл/мин/1,73 м ²	59,0±12,9	60,5±13,6	2,5%	0,3615
Цистатин (мг/л)	1,1±0,2	1,0±0,2	– 10,4%	0,0944
СКФ (по цистатину) мл/мин/1,73 м ²	53,4±14,7	57,4±13,3	7,4%	0,0244
NGAL (липокалин) (нг/мл)	21,3±8,1	34,5±17,5	62,3%	0,0013

Таблица 60 – Влияние хирургического лечения на лабораторные показатели у детей старше 2-х лет (n=17)

Показатель	До операции	После операции	Динамика (%)	Уровень Р Вилкоксона
	М±m	М±m		
НЬ	127,9±13,1	116,2±13,4	– 9,1%	0,0016
L	6,6±1,1	11,8±1,8	78,1%	0,0003
АЛТ (МЕ/л)	14,6±4,6	19,9±7,4	36,1%	0,0036
АСТ (МЕ/л)	27,1±6,0	30,1±12,4	10,8%	0,6529
Мочевина (ммоль/л)	4,1±1,1	4,4±1,7	8,6%	0,5014
Креатинин (мкмоль/л)	62,3±11,8	61,7±13,8	– 0,9%	0,3684
СКФ (по креатинину) мл/мин/1,73 м ²	75,4±11,9	77,9±18,8	3,4%	0,2461
Цистатин (мг/л)	1±0,2	0,8±0,2	– 19,4%	0,0005
СКФ (по цистатину) мл/мин/1,73 м ²	68,3±11,7	82,2±13,6	20,3%	0,0003
NGAL (липокалин) (нг/мл)	24,8±15,1	28,3±11,4	14,2%	0,2097

Снижение гемоглобина после оперативного лечения у детей младше 2-х лет составило 3,7% (p>0,05), а старше 2-х лет – 9,1% (p<0,05) (рисунок 25). Такая ситуация может быть связана с инфекционным фактором.

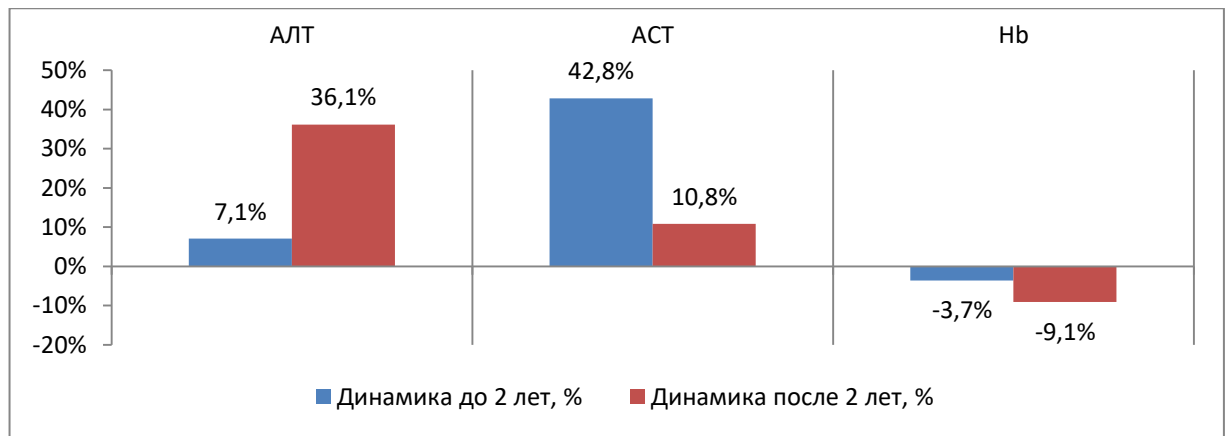


Рисунок 25 – Динамика уровня гемоглобина после хирургического лечения ВПС

В пользу этого свидетельствует появление лейкоцитоза после хирургического вмешательства в обеих группах пациентов. Так, у пациентов до 2-х лет получено статистически значимое нарастание уровня лейкоцитов после операции по сравнению с уровнем до операции (соответственно, $12,0 \pm 2,4 \times 10^9$ и $8,2 \pm 2,2 \times 10^9$; $p < 0,0001$). Та же корреляция наблюдается среди пациентов старше 2-х лет (соответственно, $11,8 \pm 1,8 \times 10^9$ и $6,6 \pm 1,1 \times 10^9$; $p < 0,0003$). Уровень нарастания количества лейкоцитов после операции значительно выше у детей старше 2-х лет – 78,1% ($p = 0,0003$) и коррелирует с более высокой степенью лейкоцитурии в этой возрастной группе. У детей до 2-х лет получена несколько меньшая степень увеличения количества лейкоцитов после операции – 46,3% ($p = 0,0001$), что также сопровождается меньшей степенью лейкоцитурии в этой группе. Эти результаты могут быть объяснены инфекционным фактором, в пользу чего свидетельствуют: острое повреждение почек при кардиохирургической операции, нахождение катетера в уретре и развитие биопленок собственной микрофлоры пациента в мочевой системе (ранее отмечена идентичность микрофлоры мочи, посева с поверхности катетера и испражнений), корреляции лейкоцитоза и лейкоцитурии и их степени в разных возрастных группах.

После хирургического лечения в обеих возрастных группах отмечено нарастание в динамике уровня АСТ в крови, что может быть связано с повреждением клеток и возрастанием содержания внутриклеточных ферментов в кровеносном русле. Так, у пациентов до 2-х лет нарастание в динамике АСТ

составило 42,8%, старше 2-х лет – 10,8% ($p>0,05$). В то же время отмечается разнонаправленность изменения концентрации АСТ после хирургической коррекции пороков в разных возрастных группах: у детей старше 2-х лет вектор в сторону возрастания – у 58,8% пациентов; у детей в возрасте до 2-х лет – снижение АСТ у 72,7% пациентов ($p=0,047$) (рисунок 26).

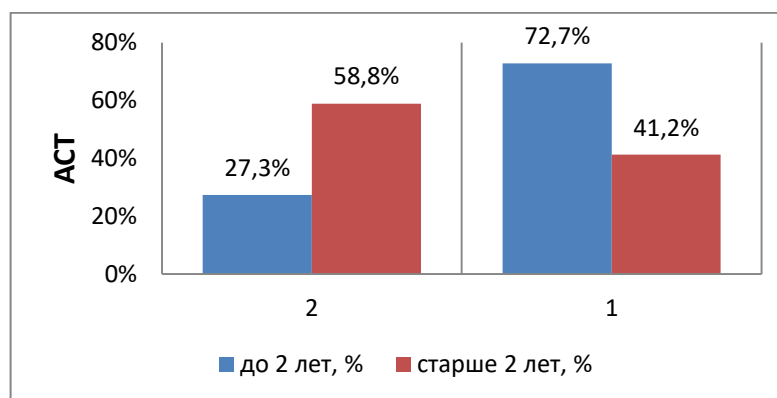


Рисунок 26 – Динамика АСТ после хирургической коррекции ВПС
(1 – показатель АСТ снизился, 2 – показатель АСТ увеличился)

Особый интерес вызвало изучение функционального состояния почек.

Проанализированы показатели, характеризующие функциональное состояние почек в группах детей до 2-х лет и старше до и после хирургического вмешательства в сопоставлении динамики с учетом разницы в возрасте. До сегодняшнего дня в качестве показателя функционального состояния почек достаточно часто используется концентрация мочевины в сыворотке крови, хотя многие авторы относятся с сомнением к оценке этого показателя.

По нашим данным, после хирургической коррекции средний уровень мочевины вырос незначительно (дети до 2-х лет – 12,2%, дети старше 2-х лет – 8,6%; $p>0,05$) (рисунок 27).

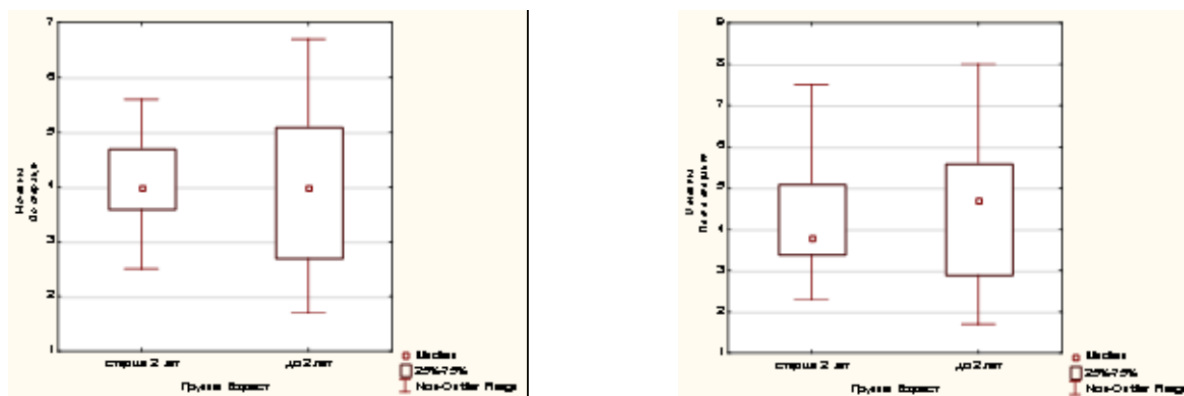


Рисунок 27 – Распределение содержания мочевины в сыворотке крови

Как видно на рисунке 28, повышение уровня мочевины в сыворотке крови отмечено у 65,2% детей раннего возраста и 47,1% детей старше 2-х лет, а снижение уровня мочевины, соответственно, 47,1% и 30,4% ($p>0,05$).

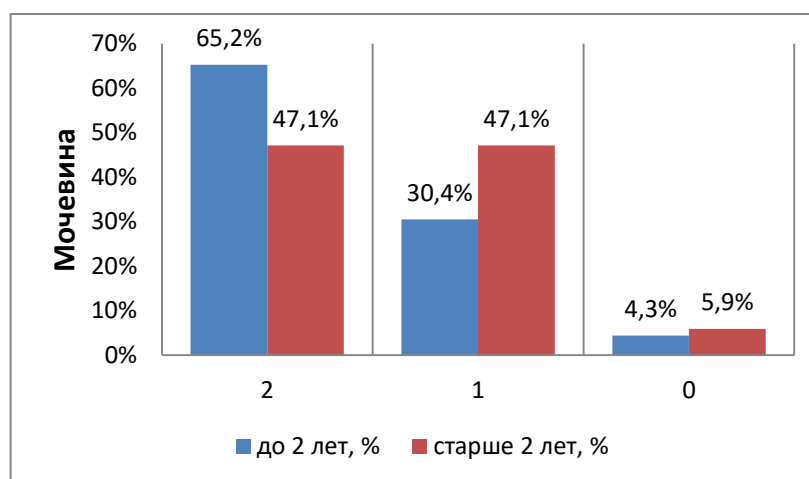


Рисунок 28 – Динамика мочевины после хирургической коррекции ВПС (уровень мочевины: 0 – остался без изменений, 1 – снизился, 2 – увеличился)

Следовательно, динамика уровня мочевины после операции не позволяет свидетельствовать о функциональном состоянии почек.

Креатинин сыворотки до операции у детей старше 2-х лет ($62,3\pm 11,8$ мкмоль/л) был статистически значимо выше, чем у детей младше 2-х лет ($47,0\pm 7,1$ мкмоль/л) ($p<0,05$); после операции в обеих группах сохранилась эта же тенденция (соответственно, $61,7\pm 13,8$ мкмоль/л и $47,0\pm 9,0$ мкмоль/л) ($p<0,05$) (рисунок 29).

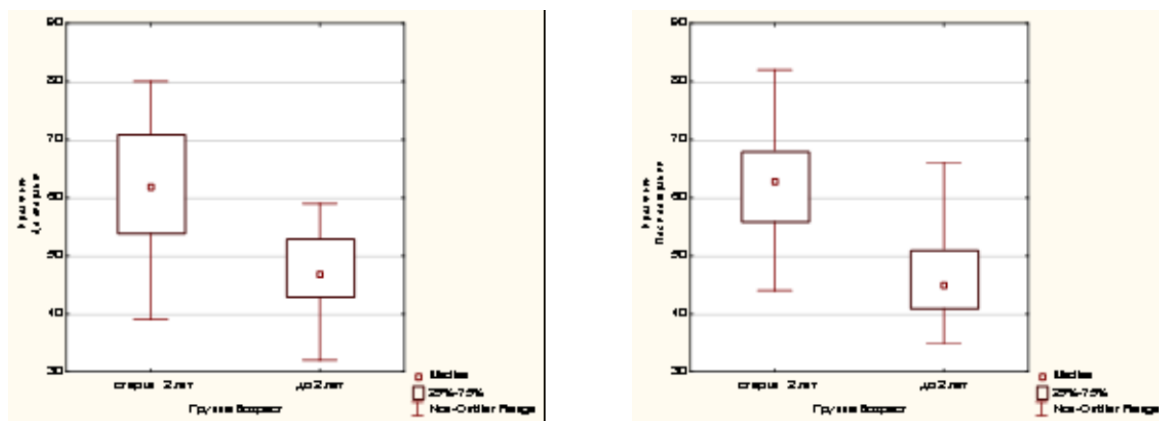


Рисунок 29 – Распределение уровня креатинина в сыворотке крови

В то же время в разных возрастных группах имеется разная направленность и тенденции изменения уровня креатинина после операции. Более чем у половины пациентов после операции уровень креатинина повышался (старше 2-х лет – 64,7%; младше 2-х лет – 56,5%) (рисунок 30).

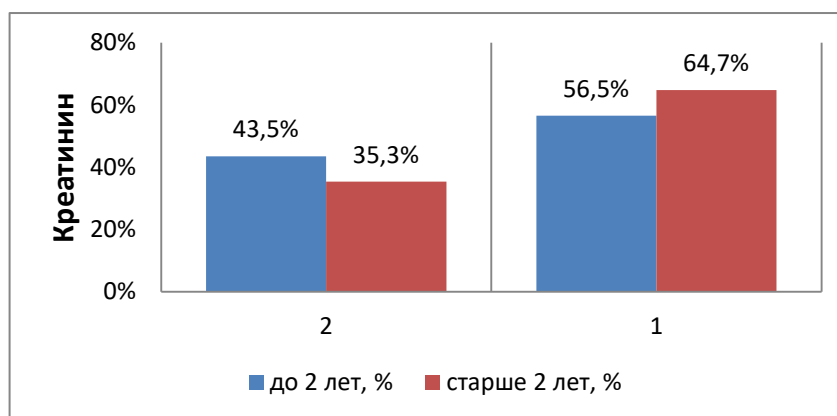


Рисунок 30 – Динамика креатинина после хирургической коррекции ВПС

(уровень креатинина: 1 – снизился, 2 – вырос)

Снижение креатинина после хирургической коррекции более выражено в возрастной группе младших детей (43,5%) и несколько меньше у старших детей – 35,3%.

Аналогичная тенденция прослеживается и при оценке СКФ по креатинину. У детей младше 2-х лет до операции СКФ была ниже, чем у более старших детей (соответственно, $59,0 \pm 12,9$ и $75,4 \pm 11,9$ мл/мин/1,73м²). После хирургического лечения СКФ увеличилась в обеих группах (соответственно, $60,5 \pm 13,6$ и $77,9 \pm 18,8$

мл/мин/1,73 м²) и разница этих показателей также уменьшилась в сопоставлении с дооперационным периодом (t-критерий = 3,25; p<0,05) (рисунок 31).

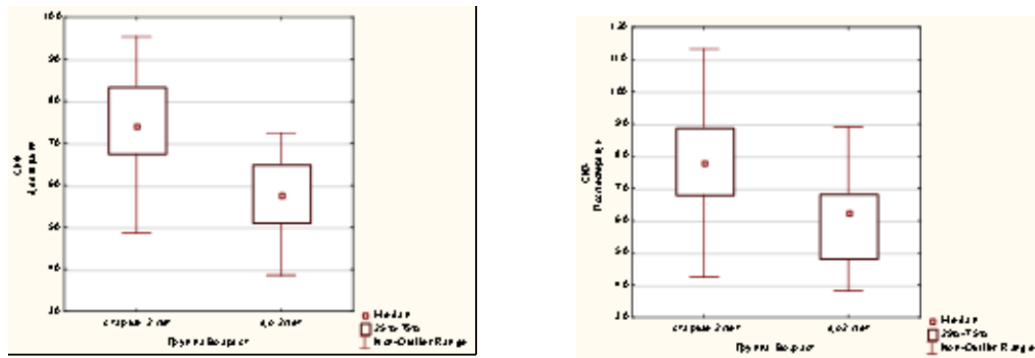


Рисунок 31 – Распределение СКФ (по креатинину)

Степень увеличения СКФ в разных возрастных группах была примерно одинакова: до 2-х лет – 2,5%; старше 2-х лет – 3,4%.

При оценке содержания цистатина в сыворотке крови до операции у детей разных возрастных групп значимых различий не было получено (до 2-х лет – $1,1 \pm 0,2$ мг/л; старше 2-х лет – $1,0 \pm 0,2$ мг/л) ($p > 0,05$). На рисунке 32 представлено распределение уровня цистатина сыворотки крови в двух сравниваемых группах.

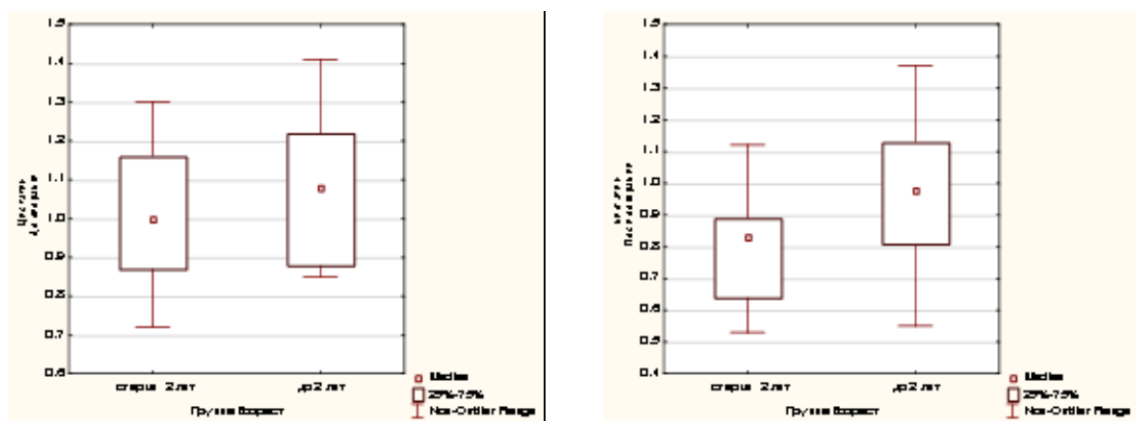


Рисунок 32 – Распределение уровня цистатина в сыворотке крови

Н. Finney et al. [1997], исследовав концентрацию цистатина у 291 ребенка в возрасте от 1 суток до 17 лет, отметили, что концентрация этого маркера после года не отличается от уровня взрослых.

После хирургического лечения концентрация цистатина в крови снижается (соответственно, $0,80 \pm 0,2$ мг/л и $1,0 \pm 0,2$ мг/л). Но у детей старше 2-х лет, в отличие от детей раннего возраста, снижение уровня цистатина в сыворотке крови произошло в большей степени – на 19,4% ($p=0,0005$) (рисунок 33).

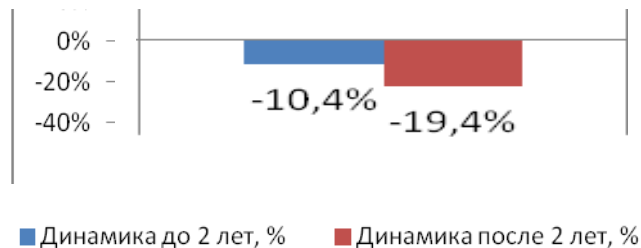


Рисунок 33 – Динамика цистатина после хирургической коррекции ВПС

В отличие от уровня креатинина в сыворотке крови, который после оперативного лечения повышался у трети пациентов, у цистатина отмечено статистически значимое снижение его концентрации. Тенденция к снижению цистатина после хирургического лечения является чрезвычайно важным предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий» [174, 270].

Различия в СКФ, рассчитанной по цистатину, у детей разных возрастных групп имелись как до операции, так и после. У детей старше 2-х лет до хирургического лечения СКФ по цистатину была выше, чем у детей раннего возраста (соответственно, $68,3 \pm 11,7$ и $53,4 \pm 14,7$ мл/мин/1,73 м²), но разница не была статистически значимой ($p > 0,05$) (рисунок 34).

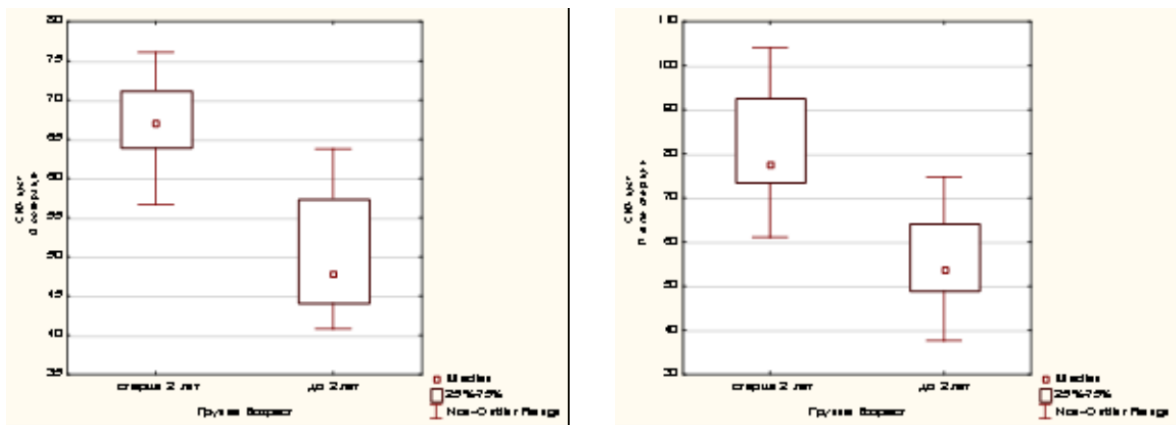


Рисунок 34 – Распределение СКФ (по цистатину) до и после операции

После оперативного лечения ВПС скорость клубочковой фильтрации (по цистатину) выросла в обеих группах: у детей старше 2-х лет – с $68,3 \pm 11,7$ до $82,2 \pm 13,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p=0,0003$); до 2-х лет – с $53,4 \pm 14,7$ до $57,4 \pm 13,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) ($p=0,0244$). При сравнении СКФ (по цистатину) двух групп по динамике бинарных показателей (снижение или увеличение показателя) подтверждено преобладание улучшения анализируемого параметра в первую очередь у детей старше 2-х лет ($p=0,0131$).

У детей старшей возрастной группы темпы прироста СКФ оказались более высокими: в возрастной группе старше 2-х лет – на 20,3% (до 2-х лет – на 7,4%) ($\chi^2=9,73$; $p<0,01$) (рисунок 35).

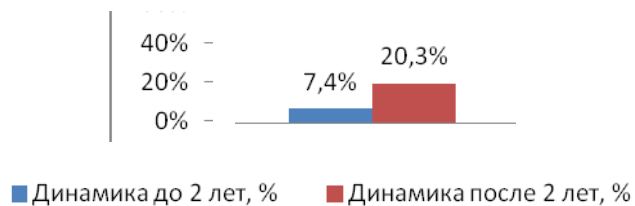


Рисунок 35 – Динамика СКФ (по цистатину) после хирургического лечения ВПС

При сопоставлении динамики СКФ у детей старше 2-х лет после оперативного лечения, рассчитанной по уровню креатинина и цистатина в крови, можно отметить более высокую информативность расчета СКФ по цистатину ($\chi^2=13,67$; $p<0,01$).

Проведена оценка анализов мочи в исследуемых группах до и после хирургического лечения.

До хирургического лечения у пациентов до 2-х лет и старше в анализах мочи не отмечалось наличия белка, число лейкоцитов не превышало 5 в поле зрения, посев мочи был стерильным. После хирургической коррекции ВПС были отмечены статистически значимые изменения в анализе мочи. После хирургической коррекции ВПС протеинурия наблюдалась у 43,5% детей до 2-х лет ($\chi^2=12,78$; $p<0,001$) и 64,7% детей старше 2-х лет ($\chi^2=16,26$; $p<0,0001$). Лейкоцитурия зарегистрирована у 26,1% детей младше 2-х лет ($\chi^2=6,9$; $p<0,01$) и 35,3% детей старше 2-х лет ($\chi^2=7,29$; $p<0,01$). На рисунке 36 представлено графическое изображение мочевого синдрома у детей обеих групп после операции.

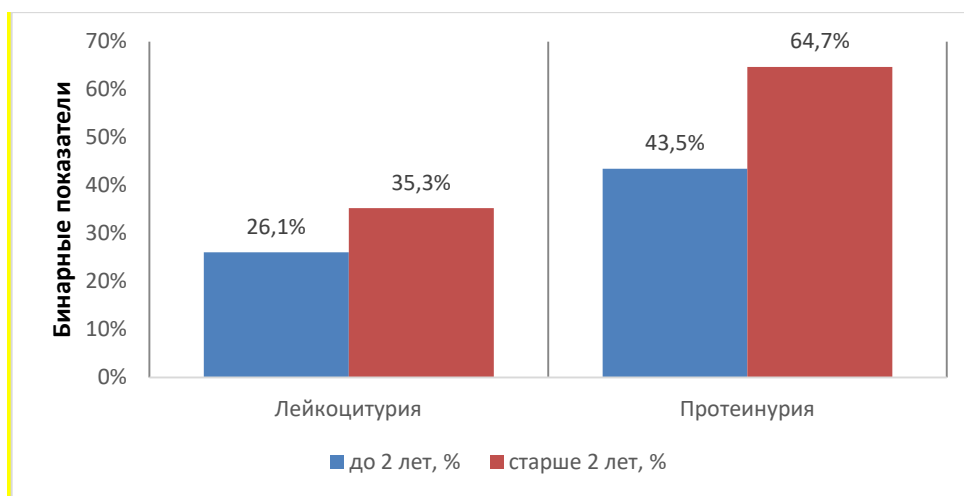


Рисунок 36 – Мочевой синдром у пациентов после операции с учетом возраста

Таким образом, изменения в анализах мочи после хирургической коррекции ВПС являются значимыми признаками и подтверждают концепцию кардиренального синдрома.

Из 16 пациентов с ВПС, у которых было изучено влияние катетеризации мочевых путей после хирургической коррекции врожденного порока сердца на инфицирование мочевых путей (подглава 4.1.5), у 10 пациентов до 2-х лет (62,5%)

после хирургического лечения ВПС с поверхности стенок катетера Фолея была выделена микрофлора: смешанные культуры грамположительных кокков (*S. aureus* – 70%, *Streptococcus* sp. – 30%) и грамотрицательных палочек (*E. coli* – 67%, *Klebsiella oxytoca* – 33%). При электронной микроскопии выявлены кокковидные и палочковидные бактерии. У 13 пациентов (81,2%) были обнаружены актиноподобные микроорганизмы нитевидной формы, аналогичные актиномицетам, которые входят в состав нормальной микробиоты человека. Выявленные впервые в послеоперационном периоде на поверхности катетера актиноподобные бактерии могут, при ряде условий и снижении иммунного статуса, способствовать развитию инфекционного процесса в мочевых путях. Даже небольшая степень острого повреждения почек значительно увеличивает риск инфицирования мочевой системы при катетеризации мочевыводящих путей [149].

Содержание липокалина (NGAL) до хирургической коррекции порока у детей разных возрастных групп не имела существенных различий (до 2-х лет – $21,3 \pm 8,1$ (нг/мл), старше 2-х лет – $24,8 \pm 15,1$ (нг/мл); $p > 0,05$).

Повышение уровня липокалина после операции было более характерно для детей раннего возраста. Как видно из рисунке 37, липокалин повышался у 62,3% пациентов до 2-х лет, в то время как у старших детей его повышение отмечено только у 14,2% пациентов ($\chi^2 = 48,98$; $p < 0,0001$).

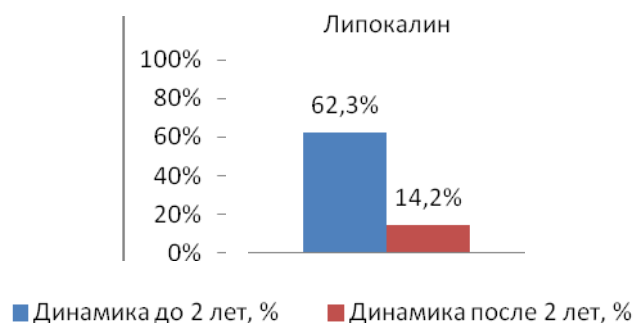


Рисунок 37 – Динамика липокалина после хирургической коррекции ВПС

Если сравнивать динамику липокалина отдельно в каждой возрастной группе, то после хирургического лечения у детей раннего возраста отмечено значимое повышение содержания липокаина с $21,3 \pm 8,1$ (нг/мл) до $34,5 \pm 17,5$ (нг/мл) ($p=0,0013$). У детей старше 2-х лет нарастание уровня было незначительно ($p>0,05$).

М.Г. Плющ и соавт. [79] определили NGAL у 9 детей, которым выполнено оперативное лечение сложных ВПС в условиях гипотермии и длительного искусственного кровообращения (длительность ИК – 188 минут, время пережатия пАо – 99 минут). Они отметили повышение уровня NGAL после операции в 2 раза, причем у 5 детей наблюдали ОПП в стадии R (risk) по классификации RIFLE.

У детей раннего возраста более четкое представление о динамике послеоперационного процесса позволяет получить исследование цистатина и NGAL. Увеличение СКФ по цистатину отмечается раньше, чем определяемое по креатинину ($p=0,0244$). Повышение уровня липокалина ($p=0,0013$) свидетельствует о возможном остром ишемическом повреждении почек при операциях с АИК. Для концентрации NGAL сила связи между параметрами до и после хирургического лечения – сильная (коэффициент Пирсона (C') – 0,627).

У детей старшего возраста (после 2-х лет) течение послеоперационного периода можно оценить по динамике концентрации цистатина и СКФ, рассчитанной по цистатину. Для концентрации цистатина сила связи между параметрами до и после хирургического лечения относительно сильная (коэффициент Пирсона (C') – 0,490). При сопоставлении возможности оценки функционального состояния почек по динамике уровня цистатина и креатинина, безусловно, более информативны показатели концентрации цистатина. В отличие от уровня креатинина в сыворотке крови, который после оперативного лечения повышался у трети пациентов, у цистатина отмечено статистически значимое снижение его концентрации. Тенденция к снижению концентрации цистатина после хирургического лечения является чрезвычайно важным предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий». СКФ, рассчитанная по

цистатину, более информативна, чем определенная по креатинину, и позволяет более четко оценить тяжесть и прогноз развития почечных и сердечно-сосудистых рисков, то есть кардиоренального синдрома.

В то же время определение концентрации цистатина и липокалина еще малодоступно для многих лечебно-профилактических учреждений, и они ориентируются на оценку рутинных показателей. По мнению Mahdi Najafi [315], уровень креатинина сыворотки является основой для прогнозирования факторов и моделей риска послеоперационного повреждения почек, а его снижение повышает значение этого показателя в прогнозировании исхода. Моделирование наиболее часто встречающихся признаков в послеоперационном периоде (лейкоцитурия и протеинурия) проводили с помощью многофакторного анализа – деревьев решений для оптимизации путей подхода к диагностике этих состояний.

Моделирование дерева решений.

Задача: классифицировать лейкоцитурию в зависимости от нормы.

Результат моделирования и прогнозирования

Деревья решений показывают, что до операции на средние значения показателя «лейкоцитурия» в большей степени оказывают влияние показатели СКФ по цистатину и СКФ (рисунок 38). Причем если СКФ по цистатину меньше $50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ – это соответствует **очень высокому риску**, если СКФ по цистатину больше или равно $50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ – **высок риск «лейкоцитурии»**. При наличии лейкоцитоза имеется риск «лейкоцитурии».

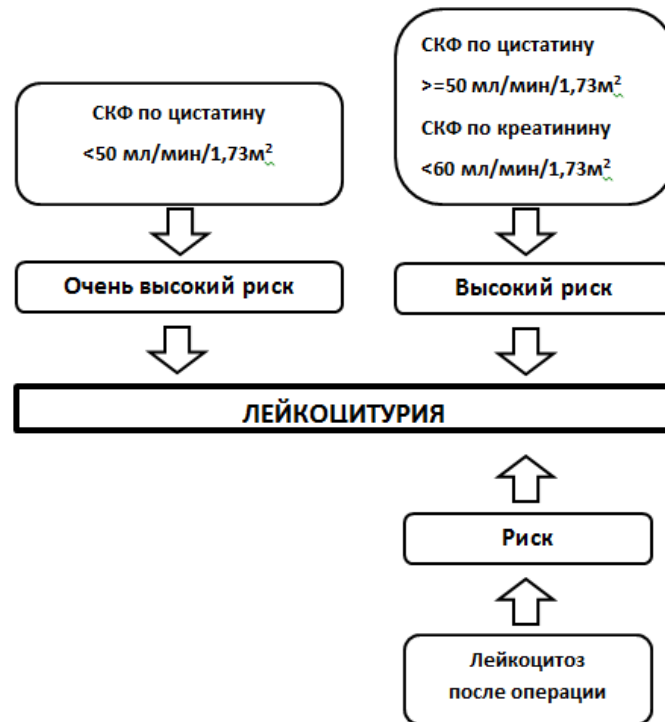


Рисунок 38 – Дерево принятия решения о риске лейкоцитурии в послеоперационном периоде

В результате были составлены модели, которые объединили в две таблицы рисков. Модели проверялись ROC-анализом путем построения ROC-кривых. Чувствительность моделей прогноза на лейкоцитурию составила: чувствительность – 100%; специфичность – 67,9%; эффективность – 83,9%; прогностическая ценность положительного результата – 57,1%, а отрицательного результата – 100%. AuROC: 0,92.

Моделирование дерева решений.

Задача: классифицировать протеинурию в зависимости от нормы.

Результат моделирования и прогнозирования

Деревья решений показывают, что до операции на средние значения показателя «протеинурия» в большей степени оказывают влияние показатели СКФ и Нб (рисунок 39). Причем если СКФ меньше $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, то среднее значение показателя – 186, если СКФ больше $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и Нб больше 120

г/л, то среднее значение значительно выше и составит 250. По такой же схеме рассматривали влияние показателей на «протеинурия» после операции.

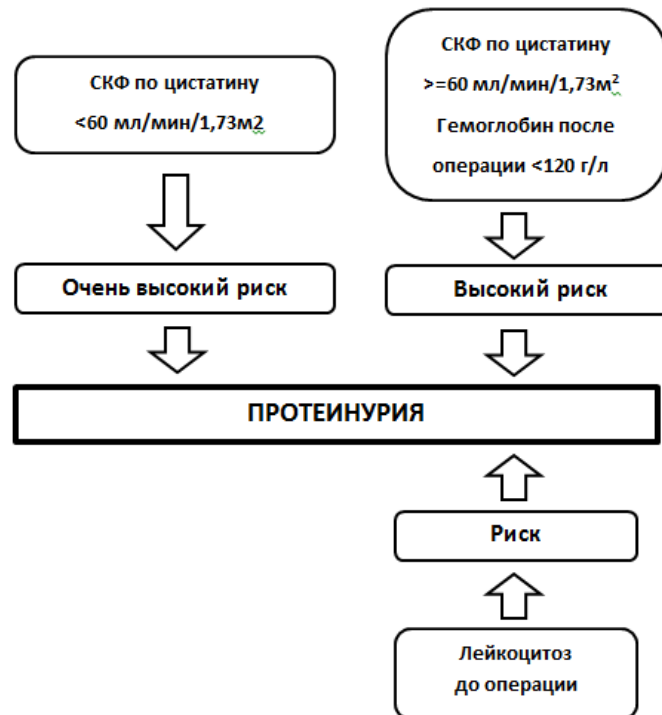


Рисунок 39 – Дерево принятия решения о риске протеинурии в послеоперационном периоде

В результате были составлены модели, которые объединили в две таблицы рисков. Модели проверялись ROC-анализом путем построения ROC-кривых. Чувствительность моделей прогноза на протеинурию составила: чувствительность – 66,7%; специфичность – 97,4%; эффективность – 80,7%; прогностическая ценность положительного результата – 93,3%; а отрицательного результата – 72,0%. AuROC: 0,86.

На основании моделирования дерева решений разработана схема принятия решения о риске развития ИМП после хирургической коррекции ВПС – рисунок 40.

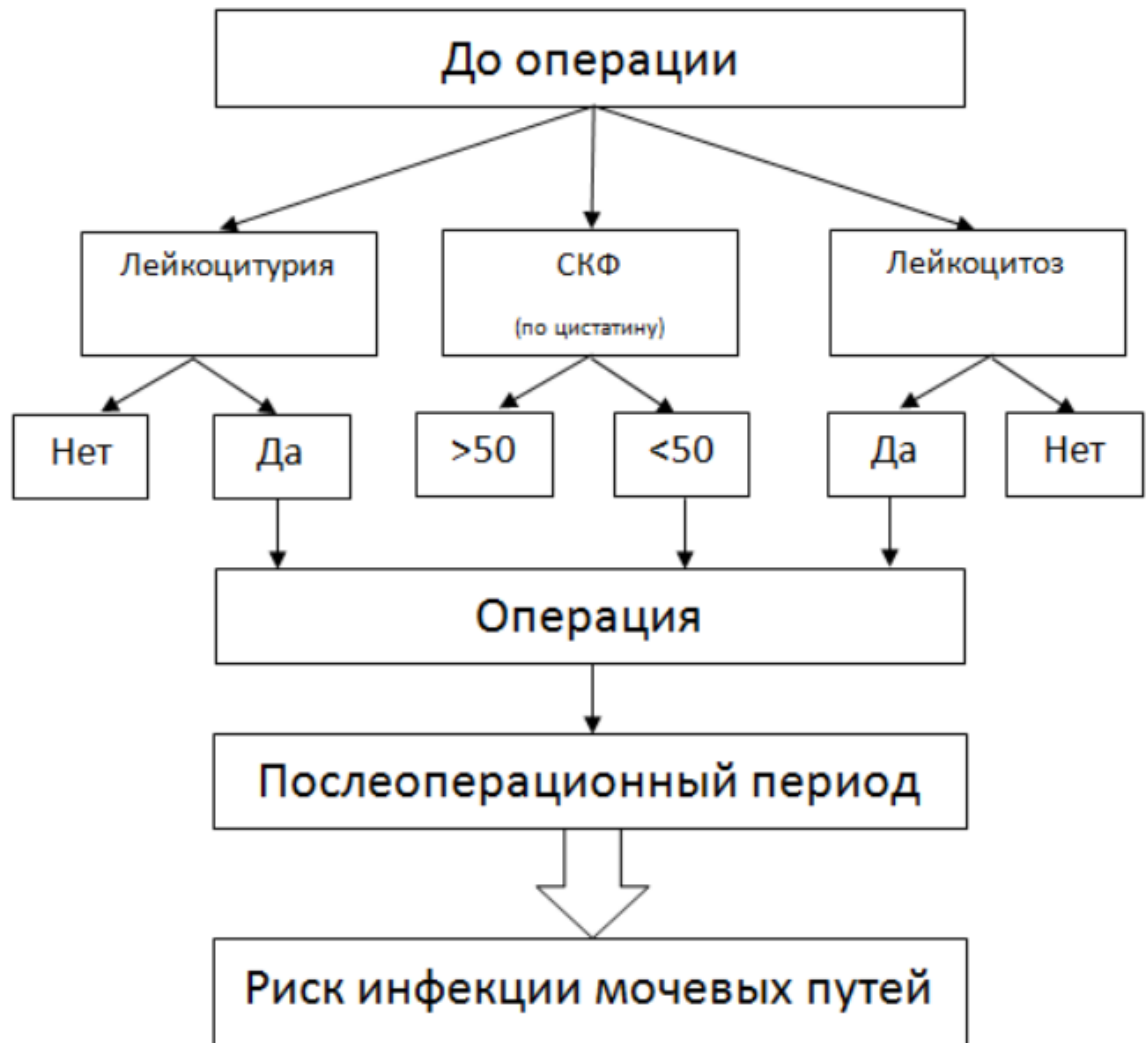


Рисунок 40 – Схема принятия решения о риске развития инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде (хирургическая коррекция ВПС)

ГЛАВА 6. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК. СТРУКТУРА КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Происхождение сердца и почек из мезодермы при влиянии основного фактора транскрипции *Pod1* (капсулин / эпикардин / *Tcf21*) объясняет высокую степень экспрессии в мезенхиме развивающихся сердца и почек [Tandon P. и др., 2013; Acharya A., 2011]. Высокая распространенность врожденных пороков сердца и почек у детей, серьезное негативное влияние на здоровье, развитие и функциональные способности, возрастающее значение генетических факторов в факторах риска аномалий развития послужили основанием для изучения их роли в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей.

На первом этапе был проанализирован спектр генетических аномалий при ВПС у 377 детей в возрасте от рождения до 17 лет (средний возраст 3,08 лет), находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии для детей ФГБУ «НМИЦ В.А. Алмазова». В таблице 61 представлена структура ВПС у пациентов обследуемой группы.

Таблица 61 – Структура врожденных пороков сердца у детей, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии для детей ФГБУ «НМИЦ В.А. Алмазова (n=377)

Вариант ВПС	Частота	%
Дефект межжелудочковой перегородки	81	21,5
Дефект межпредсердной перегородки	79	21,0
Коарктация аорты	37	9,8
Тетрада Фалло	33	8,8
Атриовентрикулярные коммуникации	31	8,2
ВПС с гемодинамикой единственного желудочка	30	8,0
Открытый артериальный проток	30	8,0

Транспозиция магистральных артерий	25	6,1
Другие	31	8,2
Всего	377	100,0

После проведенного генетического исследования у 10,3% пациентов (39 из 377) были подтверждены генетические синдромы, которые представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Генетические синдромы в структуре пациентов с врожденными пороками сердца

Синдром	Частота	%
Трисомия по 21 хромосоме (с-м Дауна)	28	7,4
Синдром Di George (синдром Ди Джорджи)	3	0,8
Синдром Шерешевского – Тернера	3	0,8
Синдром Beckwith – Wiedemann	1	0,3
Синдром Пьера – Робена	1	0,3
Синдром Клиппеля – Фейля	1	0,3
VACTER ассоциация	1	0,3
Синдром Эдвардса	1	0,3
Всего	39	10,3

По результатам нашего исследования, ВПС наиболее часто был ассоциирован с трисомией по 21-й хромосоме, синдромом Дауна. В публикации A. Fung et al. [211] представлена информация о 226 пациентах с синдромами, которые ассоциированы с врожденными пороками сердца, которые представлены в таблице 63.

Таблица 63 – Синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца [Fung A. et al., 2013]

Синдром	Частота	%
Alagille syndrome	3	0,12
Arnold – Chiari Syndrome	1	0,04
Blackfan – Diamond Syndrome	1	0,04
CHARGE	4	0,16
Chromosome 9p deletion	1	0,04
Di George (22q deletion) Syndrome	43	1,69

Ehlers Danlos Syndrome	2	0,08
Goldenhar Syndrome	4	0,16
Holt – Oram Syndrome	1	0,04
Jacobsen Syndrome	1	0,04
Kartagener Syndrome	1	0,04
Klippel – Feil	1	0,04
LEOPARD Syndrome	1	0,04
Loeys – Dietz syndrome	2	0,08
Marfan syndrome	2	0,08
Neurofibromatosis	2	0,08
Noonan Syndrome	15	0,59
OHDO Blepharophimosis Syndrome	1	0,04
Other	5	0,20
Rett Syndrome	1	0,04
Scheie’s syndrome	1	0,04
Trisomy 13	1	0,04
Trisomy 21 (Down syndrome)	105	4,14
Turner syndrome	9	0,35
VACTERL	3	0,12
WAGR Syndrome	1	0,04
Wiedemann – Rauterstraus	1	0,04
Williams Syndrome	9	0,35
Wiskott – Aldrich Syndrome	2	0,08
Всего	226	8,9

Наиболее частыми синдромами, как и в нашем исследовании, являются трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) и синдром Ди Джорджи (делеция в 22-й хромосоме).

На следующем этапе исследования из оставшихся 338 пациентов с ВПС была сформирована группа из 25 детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек возрастом от 1 месяца до 18 лет (мальчиков – 17, девочек – 8), средний возраст $4,05 \pm 5,39$ года (от 0,1 года до 17 лет), которым был проведен полногеномный высокоразрешающий молекулярно-цитогенетический анализ с помощью подхода сравнительной геномной гибридизации на ДНК-микрочипах (array-CGH).

Среди 25 пациентов у 92% (23 из 25) наблюдались сложные ВПС, у 48% (12 из 25) – еще и сложный порок развития почек. В таблице 64 представлена структура ВПС и ВПП в анализируемой группе.

Таблица 64 – Структура врожденных пороков сердца и почек

ВПС	Частота	%	ВПП	Частота	%
ДМЖП	8	32,0	Агенезия почки	4	16,0
ДМПП	5	20,0	Сращенная почка	3	12,0
ТМА	3	12,0	Гипоплазия почки	5	20,0
Единственный желудочек	3	12,0	Удвоение почки	6	24,0
Тетрада Фалло	3	12,0	Гидронефроз, уретерогидронефроз	5	20,0
Коарктация аорты	2	8,0	Кистозные дисплазии	2	8,0
ОАС	1	4,0	Сложный порок почек	48%	
Сложный ВПС	92%				

Анализ выполнен на олигонуклеотидных платформах Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8x60K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Следует подчеркнуть, что разработка метода сравнительной геномной гибридизации способствовала значительному прогрессу в исследовании геномных перестроек, которые лежат в основе многих генетически обусловленных заболеваний человека [Shinawi M., 2008].

Применение данного метода позволяет эффективно выявлять сразу весь спектр несбалансированных хромосомных перестроек (то есть перестроек, сопровождающихся изменением копииности генетического материала), в частности делеций, дупликаций, несбалансированных транслокаций, как крупномасштабных, так и крошечных aberrаций, не обнаруживаемых методами стандартной цитогенетики. С помощью стандартных методов дифференциального окрашивания метафазных хромосом (хромосомного бэндинга) появилась возможность выявлять перестройки, размер которых составляет не менее 5–10

млн п. н., тогда как маленькие по размеру или сложные перестройки остаются не выявленными. Кроме того, в случае стандартного кариотипирования в качестве биоматериала необходимо наличие живых, делящихся клеток для получения метафазных (экваториальных) пластинок хромосом, что также не всегда оказывается возможным. В зависимости от типа используемой ДНК-платформы, метод CGH-array позволяет выявлять хромосомные перестройки размером вплоть до нескольких тысяч пар нуклеотидов, при этом в качестве биоматериала необходимо наличие только геномной ДНК. На рисунке 41 представлен анализ ДНК пациента.

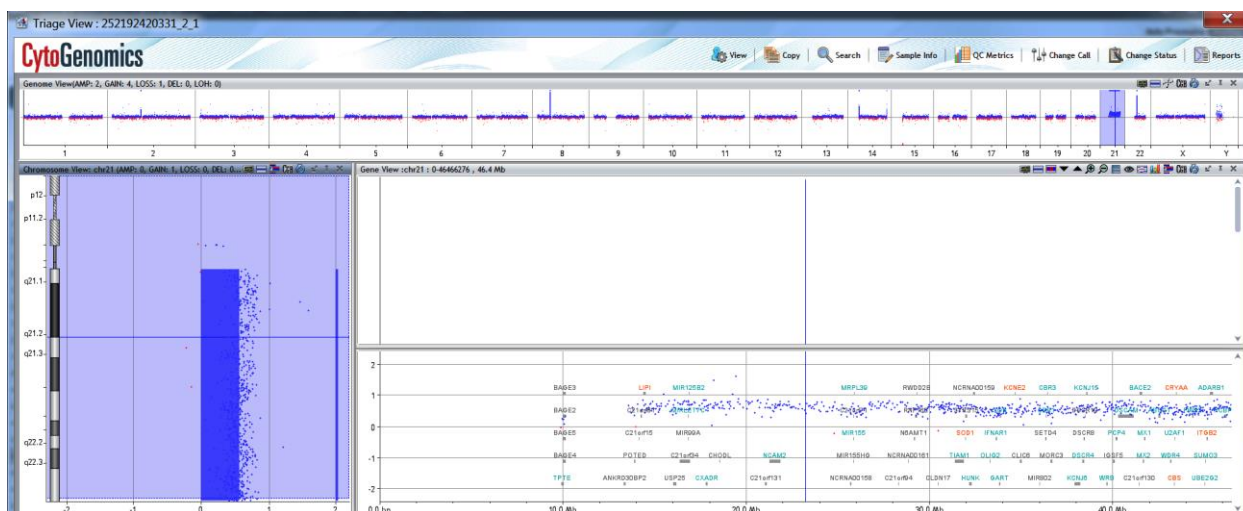


Рисунок 41 – Анализ ДНК пациента, выполненный с помощью сравнительной геномной гибридизации на олигонуклеотидных микрочипах Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray

В результате проведенной геномной гибридизации у 12% (3 из 25) детей были впервые выявлены известные хромосомные аномалии (1 – трисомия 21-й хромосомы, 2 – делеция района плеча 22-й хромосомы 22q11.21 (синдром Ди Джорджи) (таблице 65). При этом необходимо отметить отсутствие у этих пациентов характерных для данных синдромов фенотипов.

Таблица 65 – Хромосомные аномалии у пациентов с сочетанными врожденными пороками сердца и почек

№	Синдром	ВПС	ВПРП
---	---------	-----	------

1	Трисомия 21 (синдром Дауна)	ДМЖП	Удвоение
2	Синдром Di George	Общий артериальный ствол	Уретерогидронефроз
3	Синдром Di George	Тетрада Фалло	Гипоплазия

У всех пациентов с хромосомными аномалиями объем хирургической коррекции был намного больше, чем у пациентов без хромосомных аномалий. Представляем объем хирургического лечения пациента 2 с синдромом Di George.

Клиническое наблюдение 3.

ДИАГНОЗ ОСНОВНОЙ: Синдром Di George. Врожденный порок сердца: Общий артериальный ствол 1 тип. Открытое овальное окно. Недостаточность тункального клапана 1 ст. Уретерогидронефроз.

Операция: 12.02.15. Срединная стернотомия. Радикальная коррекция общего артериального ствола (закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, пластика восходящей аорты заплатой из ксеноперикарда, REV-процедура (формирование пути оттока из правого желудочка в легочную артерию путем анастомозирования бифуркации легочных артерий и правого желудочка с использованием заплат из ауто- и ксеноперикарда с моностворкой из Preclude). Закрытие дефекта межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда с оставлением разгрузочной фистулы на уровне предсердий, комиссуропластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии.

Операция: 16.02.15. Ревизия, санация. Отсроченное закрытие стернотомной раны.

Осложнение: НК 2а ФК 2 (Ross). Высокая легочная гипертензия.

Еще у 20% (5 из 25) больных выявлены микроструктурные аномалии хромосом, приводящие к изменениям в следующих генах:

1 – дупликация гена DHFR, продуктом которого является белок дигидрофолат-редуктаза, относящийся к ключевым ферментам внутриклеточного метаболизма фолатов, участвующих в регуляции экспрессии некоторых

транскрипционных факторов (NKX2.5, TBX1, TBX20), необходимых для формирования сердца в эмбриогенезе.

2 – дупликация гена ZNF649 – транскрипционный фактор – с доменом типа «Цинковые пальцы», участвующий в кардиогенезе и нефрогенезе.

3 – дупликация гена NRHP1 Nephrocystin 1, ассоциированного с разными вариантами цилиопатий.

4 – дупликация гена NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase), который кодирует белок внутренней мембраны митохондрий, компонент электрон-транспортной дыхательной цепи. Показано, что данный белок интенсивно экспрессируется в тканях сердца, почек и надпочечников.

5 – делеция участка гена LCLAT1 (lysocardiolipin acyltransferase 1). Продукт экспрессии данного гена катализирует ацилирование лизокардиолипина (кардиолипин-фосфолипид, ключевой компонент внутренней мембраны митохондрий) и наиболее активно экспрессируется в сердце, печени, почках, локализуясь в эндоплазматическом ретикулуме.

В таблице 66 представлены генетические аномалии у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

Таблица 66 – Спектр генетических аномалий при сочетанных пороках сердца и почек

№	ГЕН	ВПС	ВППП
1	Дупликация DHFR Dihydrofolate reductase Дигидрофолат-редуктаза	АВК	Гидронефроз
2	Дупликация ZNF649 Транскрипционный фактор с доменом типа «Цинковые пальцы»	ТМА	Агенезия справа
3	Дупликация NRHP1 Nephrocystin 1 (Нефроцистин 1) Ассоциирован с цилиопатиями	ДМПП, ДМЖП	Агенезия слева
4	Дупликация NNT Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Никотинамид нуклеотид трансгидрогеназа)	Гемодинамика единственного желудочка	Удвоение правой почки
5	Делеция LCLAT1	Тетрада	Подковообразная

	Lysocardiolipin acyltransferase	Фалло	почка
--	---------------------------------	-------	-------

Учитывая высокую распространенность малых структурных хромосомных поломок у детей с врожденными пороками, информативно включение в протоколы ведения детей с сочетанными пороками сердца и почек цитогенетического анализа для более точного определения терапевтической и хирургической тактики относительно пациента.

ГЛАВА 7. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК

7.1. Принципы терапии детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек

Проанализировано лечение детей с сочетанными пороками сердца и почек. Из 89 детей с сочетанными пороками – 47 мальчиков (52,8%) и 42 девочки (47,2%). Структура сочетанных пороков представлена в таблице 67.

Таблица 67 – Структура врожденных пороков сердца и почек в группе с сочетанными аномалиями развития

Порок сердца	Частота	%	Порок почек	Частота	%
Дефект межжелудочковой перегородки	29	32,6%	Врожденный гидронефроз	29	32,6%
Дефект межпредсердной перегородки	27	30,3%	Добавочная почка	22	32,8%
Открытый артериальный проток	19	21,3%	Эктопическая почка	10	14,9%
Коарктация аорты	14	15,7%	Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка	8	11,9%
Транспозиция магистральных артерий	12	13,5%	Дисплазия почки	6	9,0%
Стеноз легочной артерии	10	11,2%	Врожденный мегалоуретер	5	7,5%
Тетрада Фалло	6	6,7%	Врожденная одиночная киста почки	4	6,0%
Единственный желудочек	6	6,7%	Агенезия почки односторонняя	4	6,0%
Всего видов ВПС	123	100%	Гипоплазия почки	4	6,0%

			односторонняя		
Сложные ВПС	52/89	58,4%	Гипоплазия почки двусторонняя	4	6,0%
			Сложный ВПП	60/89	67,4%

Как видно из таблицы 67, 89 пациентов имели 123 разных варианта ВПС, при этом у 58,4% (52 из 89) это были сложные, комбинированные ВПС. Пороки почек были представлены 96 разными вариантами, при этом в большинстве случаев – 67,4% (60 из 89) это были сложные врожденные пороки почек. В структуре ВПС имеются различия при сопоставлении двух групп – изолированных ВПС и сочетанных пороков. В группе сочетанных пороков значимо больше сложных ВПС ($\chi^2=18,92$; $p<0,001$) и детей с дефектом межпредсердной перегородки ($\chi^2=7,95$; $p<0,01$). В структуре аномалий развития почек в группе детей с сочетанными пороками больше сложных врожденных пороков почек, нежели в группе детей с изолированными аномалиями почек ($\chi^2=16,34$; $p<0,001$). При сочетанных пороках сердца и почек также выше удельный вес пациентов с гидронефрозом ($\chi^2=5,01$; $p<0,05$) и уретерогидронефрозом ($\chi^2=14,26$; $p<0,001$).

Хирургическая коррекция ВПС в анализируемой группе была выполнена 78,7% (70 из 89) пациентов. В подавляющем большинстве случаев операция на сердце и сосудах в анализируемой группе проводилась в условиях искусственного кровообращения – 98,6% (69 из 70), что существенно отличается от группы детей с изолированными ВПС – 76,8% (192 из 250) ($\chi^2=21,40$; $p<0,001$). У 68,6% (48 из 70) прооперированных пациентов группы с сочетанными пороками была выполнена радикальная операция на сердце, у остальных – этапное оперативное лечение: 2 этапа – 27,1% (19 из 70); 3 этапа – 4,3% (3 из 70). Не были оперированы по поводу ВПС в группе с сочетанными пороками 21,3% (19 из 89) детей, что значимо больше, чем в группе детей с изолированными ВПС – 1,6% (4 из 250) ($\chi^2=19,14$; $p<0,001$).

Хирургическая коррекция ВПС была выполнена 38,2% (34 из 89) пациентам, остальные 61,8% (55 из 89) не были оперированы. Наиболее частыми

показаниями к хирургической коррекции порока были гидронефроз – 19 (55,8%) детей, гидронефроз удвоенной почки – 5 (14,8%) пациентов, уретерогидронефроз – 3 (8,8%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс в удвоенную почку – 3 (8,8%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс в почку с уретерогидронефрозом – 2 (5,9%), мегауретер – 2 (5,9%) ребенка.

31,5% детям (28 из 89) из группы с сочетанными пороками сердца и почек были проведены хирургическая коррекция ВПС и хирургическая коррекция ВПП. Операции на сердце проводились при следующих ВПС: дефект межжелудочковой перегородки – 7 детей; дефект межпредсердной перегородки – 5 детей; тетрада Фалло – 3 ребенка; открытый артериальный проток – 3 ребенка; транспозиция магистральных артерий – 2 ребенка; стеноз легочной артерии – 2 ребенка; гипоплазия левых отделов сердца – 1 пациент, единственный желудочек – 1, атриовентрикулярный канал – 1, коарктация аорты – 1, частичный аномальный дренаж легочных вен – 1, атрезия легочной артерии – 1 пациент.

Чаще всего показаниями к оперативному вмешательству на почках служил гидронефроз и уретерогидронефроз – 19 детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 5 детей.

Наряду с хирургическим лечением пациенты получали комплексную терапию в соответствии с характером порока и наличием осложнений. Сопоставлен объем терапии в группах детей с сочетанными пороками сердца и почек, изолированных ВПС и изолированных ВПП. Объем терапии в группе с сочетанными пороками был существенно выше, чем в группах с изолированными пороками сердца и почек.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали все пациенты группы с сочетанными пороками – 89 пациентов, в то время как в группе с изолированными пороками сердца – 67 детей (26,8%), а с изолированными аномалиями развития почек – 9 детей (4,7%) ($\chi^2=212,58$; $p=0,00001$).

Петлевые диуретики получали все дети группы с сочетанными пороками сердца и почек, 83 (33,2%) ребенка с изолированными ВПС и не получали дети с изолированными аномалиями развития почек ($\chi^2=48,61$; $p=0,00005$).

Спиронолактоны были назначены всем детям с сочетанными пороками сердца и почек; 66 (26,4%) детям с изолированными ВПС и никому из детей с аномалиями развития почек ($\chi^2=102,33$; $p=0,00002$).

Бета-блокаторы входили в комплекс терапии у всех пациентов группы сочетанных пороков; 32 (12,8%) детей с ВПС, а детям с аномалиями развития почек они не назначались ($\chi^2=70,93$; $p=0,00006$).

Антибиотики получали все дети группы с сочетанными пороками сердца и почек, аномалиями развития почек, в то время как в группе с изолированными ВПС таких пациентов было 219 (87,6%) ($\chi^2=285,61$; $p=0,00001$). Уросептики входили в комплекс терапии 85 (95,5%) детей с сочетанными пороками, всех пациентов с пороками развития почек и 22 (8,8%) детей с изолированными ВПС ($\chi^2=84,30$; $p=0,00004$).

Более трех препаратов с выведением почками получали все дети с сочетанными пороками развития, 49 (19,6%) детей с изолированными ВПС и в группе детей с аномалиями почек – никто не получал ($\chi^2=23,88$; $p=0,00018$).

Существенным разделом терапии было лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Принципы терапии ХСН соответствовали методическим рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков» (М., 2014) и ISHLT GUIDLINES «The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary» (The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2014).

Терапия ХСН включала следующие этапы: медикаментозная поликомпонентная терапия, немедикаментозные методы лечения, высокотехнологические методы лечения.

В медикаментозной терапии в качестве базисной терапии при всех стадиях ХСН использовались бета-блокаторы и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. На стадии ФК II к терапии добавлялись диуретики, спиронолактон, дигоксин (2Б) и в последующем – инотропы.

Немедикаментозные методы лечения включали организацию правильного режима и ухода с обучением ребенка и родителей, режим контролируемой физической активности, диетотерапию с основами лечебного питания, учет выпитой и выделенной жидкости, контроль веса.

Высокотехнологические методы лечения ХСН включали хирургическое лечение ВПС, имплантацию кардиостимуляторов, хирургические методы лечения аритмий.

7.2. Персонализированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек

7.2.1. Пренатальная диагностика ВПС и ВПП

Для диагностики врожденных пороков развития методом пренатальной эхографии необходима хорошо организованная система скринингового обследования беременных, взаимодействие специалистов разных уровней обследования.

Пренатальная визуализация, сердце [ISUOG Practice Guidelines, 2013]:

Обследование сердца проводится оптимально между 20 и 22 неделями гестации, хотя некоторые аномалии могут быть выявлены в конце первого и начале второго триместра беременности [Carvalho J.S., 2004].

Особое внимание при проведении УЗИ обращают на:

- местоположение плода и общие аспекты развития,
- камеры предсердий,
- камеры желудочков,
- атриовентрикулярные перегородки и клапаны.

Пренатальная консультация на 18–22 неделе гестации:

- Диагностика порока сердца (изолированный; синдромальный).
- Прогностические предикторы:

Беременность (недоношенность, показания для родоразрешения – стимуляция родов или роды в перинатальном центре).

Прогнозируется для ребенка выживаемость (сердечный исход), постнатальная терапия.

Пренатальная визуализация почки [304]

Почки: визуализируются на УЗИ с 12–15 недели гестации.

Мочевой пузырь: визуализируется на УЗИ с 13–15 недели гестации.

Кортико-медуллярная дифференцировка – визуализируется на УЗИ с 20–25 недели беременности.

20 неделя гестации: > 90% амниотической жидкости – фетальная моча.

УЗИ для выявления врожденных пороков плода (включая пороки почек) во II триместре беременности на 18–22 неделе гестации.

По мнению многих специалистов, первое скрининговое исследование сердца и почек плода целесообразно проводить на 10–14 неделе беременности в условиях территориальных женских консультаций, последующие – на 20–24 и 30–34 неделях.

При подозрении на врожденные пороки развития сердца и почек экспертная диагностика (II уровень) проводится в условиях перинатального центра, и при подтверждении наличия порока показано генетическое обследование для исключения хромосомной патологии и генетических синдромов.

Пренатальная диагностика дает шанс на успех лечения, позволяя осуществить подготовку к родоразрешению и раннему неонатальному периоду, тем более что методы вмешательства на сердце постоянно совершенствуются [219, 233].

Пренатальная консультация на 18–22 неделе гестации:

– Диагностика порока почек (односторонний или двусторонний; синдромальный).

– Прогностические предикторы:

Беременность (недоношенность, показания для родоразрешения – стимуляция родов или роды в перинатальном центре).

Эксперт прогнозирует для ребенка выживаемость (сердечный исход), постнатальную терапию.

Проведение пренатального консилиума в составе: акушер-гинеколог, педиатр, кардиолог/кардиохирург, нефролог/уролог, генетик.

Решение консилиума:

- сроки и место родоразрешения,
- этапность оказания специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи с учетом анатомии пороков и вероятным риском дестабилизации.

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с сочетанными пороками сердца и почек: группа 1 – стандартный метод диагностики и лечения (группа сравнения) – 36 детей, группа 2 – персонифицированный подход – 38 детей. Сравнения двух групп по количественной шкале проводилась на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость разных значений для бинарных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате «M ± S».

Проверка различий между полами проводилась с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты проверки, приведенные в таблице 68, показывают, что значимых различий между мальчиками и девочками не наблюдается (p=0,098).

Таблица 68 – Гендерный состав изучаемых групп

Пол	Стандартный (n=36)	Персонифиц. (n=38)	Всего	Хи- квадрат	Уровень Р
Мальчики	23 (63,9%)	17 (44,7%)	40	2,7303	0,09846
Девочки	13 (36,1%)	21 (55,3%)	34		

Проведен анализ различий между группами с персонифицированным подходом и группой сравнения с ведением детей по общепринятым методам ведения детей (клинические рекомендации) (таблица 69).

Функциональный класс сердечной недостаточности значимо ниже в группе персонифицированного подхода, нежели в группе сравнения (соответственно, $2,4 \pm 0,9$ и $1,6 \pm 0,6$; $p=0,0011$).

Таблица 69 – Сравнение показателей в исследуемых группах

Показатель	М ± σ, Группа сравнения (N=36)	М ± σ, Персонифиц. группа (N=38)	Уровень Р
СН–ФК	$2,4 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,6$	0,0011
Возраст матери, лет	$28,2 \pm 5,1$	$27,8 \pm 5,7$	0,6118
Возраст отца, лет	$30,4 \pm 5,9$	$30 \pm 6,6$	0,8039
Заболевания матери	$9,8 \pm 15,6$	$10,1 \pm 43,4$	0,1431
Заболевания отца	$28,4 \pm 101,7$	$8,9 \pm 18,6$	0,3057
Число беременностей	$2,9 \pm 1,5$	$2,8 \pm 2,2$	0,4523
Число родов	$1,6 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5$	0,6037
Осложнения	$397,3 \pm 2049$	$60,5 \pm 216,4$	0,3665
Срок	$37,8 \pm 1,4$	$38,1 \pm 2$	0,2065
Масса, г	$2930,4 \pm 474,5$	$2900,3 \pm 466,3$	0,7869
Длина, см	$48,6 \pm 3,1$	$48,7 \pm 3$	0,9472
ФК ХСН	$1,6 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,5$	0,1194
Терапия: кол-во препаратов	$1,1 \pm 1,3$	$0,6 \pm 0,9$	0,1017
ХБП стадия	$1,5 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,8$	0,4173

Возраст родителей (1 группа: мать – $28,2 \pm 5,1$ лет; отец – $30,4 \pm 5,9$ лет; 2 группа: мать – $30,4 \pm 5,9$ лет; отец – $30,0 \pm 6,6$ лет), число беременностей (1 группа – $2,9 \pm 1,5$; 2 группа $2,8 \pm 2,2$); число родов (1 группа – $1,6 \pm 0,7$; 2 группа $1,4 \pm 0,5$); наличие хронических заболеваний у матерей и отцов (сердечно-сосудистая, мочеполовая, эндокринная, пищеварительная, дыхательная система) не имели значимого различия в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Срок родоразрешения: 1 группа – $37,8 \pm 1,4$ недель; 2 группа – $38,1 \pm 2,0$ недель ($p = 0,2065$). Почти не различались группы по массе тела (1 группа – $2930,4 \pm 474,5$ г; 2 группа –

2900,3±466,3 г ($p=0,7869$) и длине тела при рождении (1 группа – 48,6±3,1 см; 2 группа – 48,7±3,0 см ($p=0,9472$)).

Это свидетельствует в пользу того, что основная группа и группа сравнения однородны.

У детей с сочетанными пороками сердца и почек в 1 группе значительно раньше диагностировались ВПС (61,1%), нежели ВПРП – (38,9%) ($\chi^2=9,86$; $p<0,01$). При персонифицированном подходе первым диагностировался несколько чаще ВПС – 56,8%, нежели ВПРП – 43,2%, но разница незначима ($p>0,05$).

Структура врожденных пороков в исследуемых группах не имела статистически существенных различий (рисунки 42 и 43).

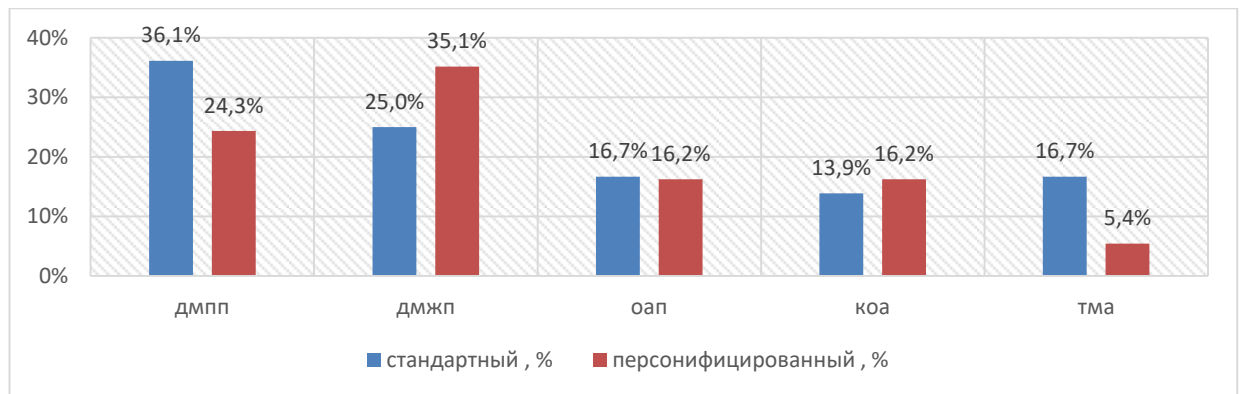


Рисунок 42 – Структура ВПС в исследуемых группах

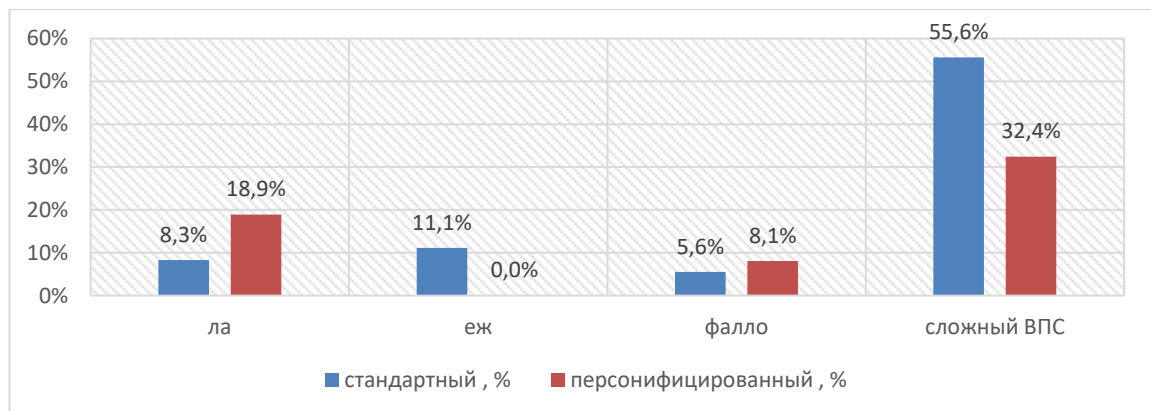


Рисунок 43 – Структура ВПС в исследуемых группах

В группе детей с персонифицированным наблюдением несколько чаще встречался дефект межжелудочковой перегородки (35,1%), а в группе сравнения – дефект межпредсердной перегородки (36,1%) ($p>0,05$).

Сложные ВПС и единственный желудочек сердца чаще наблюдались у детей группы сравнения (соответственно, 55,6% и 11,1%; $p=0,0465$ и $p=0,0370$), а сложные ВПП чаще регистрировались в группе с персонифицированным наблюдением – 56,8% ($p=0,0241$).

7.2.2. Персонифицированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с сочетанным врожденным пороком сердца и почек

I этап:

– Острый адаптационный период новорожденного, оценка гемодинамической стабильности, лабораторных и инструментальных критериев нарушения функции почек и сердца.

– Медико-генетическое консультирование с проведением генетического обследования.

– Кардиолог:

– ЭХОКГ, ЭКГ, КТ грудной клетки;

– верификация ВПС;

– прогноз;

– консультативное заключение уролога/нефролога с определением сроков оперативного лечения.

– Нефролог:

– УЗИ, КТ, МРТ, рентгеноурологическое обследование;

– консультативное заключение кардиохирурга с определением сроков оперативного лечения.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение 4.

Пациент Б.П. Дата рождения 28.01.2015.

Место жительства: Ставропольский край. Место рождения: Перинатальный Центр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

Врожденные пороки сердца (общий артериальный ствол) и почек (двусторонний порок почек, справа расширение мочеточника) выявлены на 32 неделе.

Заключение перинатального консилиума: Родоразрешение в ПЦ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург); показано генетическое обследование.

Маршрут пациента

- Роды в Перинатальном центре 28.01.2015.

Диагноз основной: Врожденный порок сердца: Общий артериальный ствол, 1 тип. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст.

Осложнения: НК 2В. ФК III (Ross). Высокая легочная гипертензия.

Сопутствующий: Аномалия развития мочевой системы. Врожденное расширение мочеточника справа. ПМР 3 степени слева. ПН₀.

- Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
05.02.2015–12.02.2015 – стабилизация, обследование, подготовка к оперативному лечению.

- Детское кардиохирургическое отделение
12.02.2015–24.02.2015 – операция, послеоперационный период.

Операция 12.02.15. Срединная стернотомия. Радикальная коррекция общего артериального ствола (закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, пластика восходящей аорты заплатой из ксеноперикарда, REV-процедура (формирование пути оттока из правого желудочка в легочную артерию путем анастомозирования бифуркации легочных артерий и правого желудочка с использованием заплат из ауто- и ксеноперикарда с моностворкой из Preclude), закрытие дефекта межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда с оставлением разгрузочной фистулы на уровне предсердий, комиссуропластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии.

Операция 16.02.15. Ревизия, санация. Отсроченное закрытие стернотомной раны.

- Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

24.02.15–17.02.15 – поздний послеоперационный период, нефрологическое дообследование (на рисунке 45 представлена цистография пациента – пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени слева), генетическое обследование.

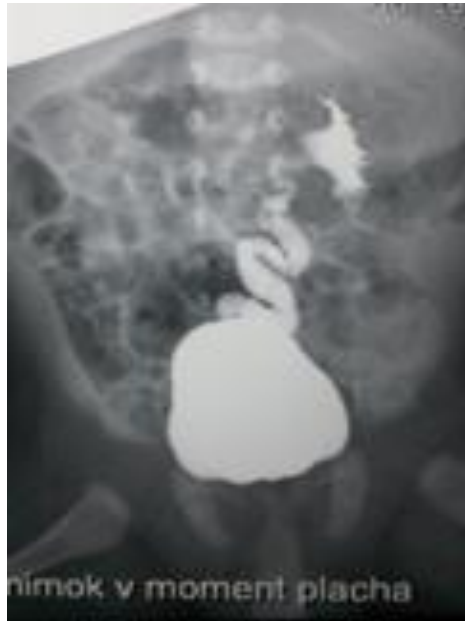


Рисунок 44 – Цистография во время плача

Генетическое обследование: при анализе ДНК пациента с помощью сравнительной геномной гибридизации на олигонуклеотидных микрочипах установлен диагноз: Синдром Di George 22q11.2.

Диагноз основной:

Синдром Di George 22q11.2 Множественные пороки развития.

Врожденный порок сердца: Общий артериальный ствол I тип. Открытое овальное окно. Недостаточность трикуспидального клапана I ст.

Аномалия развития мочевой системы. Врожденное расширение мочеточника справа. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени слева.

Осложнение: НК 2А ФК II (Ross). Высокая легочная гипертензия. Парциальное нарушение функции почек

Сопутствующий: Анемия средней степени тяжести, нормоцитарная, нормохромная, смешанного генеза. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Вегето-висцеральный синдром. Темповая задержка психомоторного развития. Парез нижней ветви лицевого нерва справа. Дакриоцистит справа.

- Педиатрическое отделение

17.02.15–24.03.15 – обследование, лечение, составление индивидуальной карты наблюдения.

В таблице 70 представлена динамика показателей клинического анализа крови в процессе нахождения пациента на отделении педиатрии.

Таблица 70 – Динамика показателей клинического анализа крови

Параметры	Оценка	Анализы			
HGB – Гемоглобин	g/L	82,4	79,3	84,6	90,6
RBC – Эритроциты	10^{12} /L	2,90	2,76	2,92	3,30
MCV – Сред. объем эритроцитов	fL	85,9	87,9	87,6	87,9
MCH – Сред. содерж. Hb в 1 эрит.	pg	28,4	28,8	29,0	27,5
MCHC – Сред. концент. Hb в эрит.	g/dL	33,1	32,8	33,1	31,2
HCT – Гематокрит	%	24,9	24,2	25,6	29,0
RDW – Индекс распротр. по об.	%	12,2	12,1	12,4	12,2
PLT – Тромбоциты	10^9 /L	172	158	166	168
MPV – Сред. объем тромбоцит.	fL	17,1	16,6	16,8	15,6
PDW – Индекс распротр. по об.	%	23,9	24,3	24,7	22,8
PCT – Тромбокрит	%	0,294	0,262	0,296	0,262
WBC – Лейкоциты	10^9 /L	6,6	8,2	9,0	11,1

Лабораторные показатели железа

Уровень железа при переводе: 8,3 мкмоль/л. Железо при выписке: 21,3 мкмоль/л (норма 5,5–25,8); ненасыщенная ЖСС 16,40 мкмоль/л (норма 16,40–43,10; общая ЖСС 37,70 мкмоль/л (17,90–68,40).

Причины анемии:

- отягощенный акушерский анамнез;
- в неонатальном периоде развитие системной воспалительной реакции;
- хирургическое лечение ВПС с АИК;
- кардиоренальный синдром;

– железодефицитное состояние.

Проведенная терапия.

- спиронолактон 6,25 мг x 2 раза в сутки,
- аспирин-кардио 20 мг x 1 раз в день,
- силденафил (ревацио) 4 мг x 4 раза в день,
- домперидон (мотилиум) 2 мл x 2 раза в день 7 дней,
- фосфолюгель по 5 мл x 3 раза в сутки 7 дней,
- фуразидин (фурагин) 6,25 мг в сутки x однократно на ночь,
- холекальциферол (вигантол) по 1 капле x 1 раз в день.

Передача на следующий этап персонифицированного наблюдения в поликлинике.

7.2.3. Персонифицированное наблюдение ребенка в поликлинике

Участковый педиатр:

- рост, индекс массы тела;
- АД;
- анализ мочи (протеинурия, микроальбуминурия);
- креатинин сыворотки в 4–5 лет.

При стойком АД выше 95 перцентиля, микроальбуминурии/протеинурии, высоком сывороточном креатинине, отрицательной динамике при УЗИ почек – направление к нефрологу.

Кардиолог/кардиохирург: лечение, обследование, реабилитация, сроки этапов оперативного лечения

Нефролог/уролог: лечение, обследование, реабилитация, сроки оперативного лечения.

Невролог: лечение, обследование, реабилитация.

Специалисты: лечение, обследование, реабилитация.

Генетическое наблюдение семьи.

Программа реабилитации, включение в программу обеспечения медикаментами.

Соблюдали программу наблюдения по кардиологии все пациенты 2 группы, в то время как в группе сравнения только 38,7% ($p < 0,0001$) (рисунок 45).

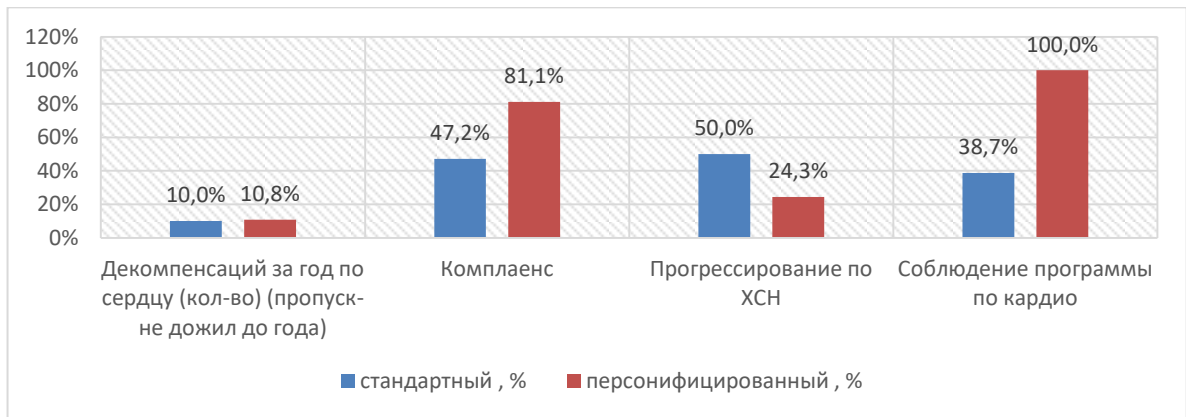


Рисунок 45 – Состояние сердечно-сосудистой системы у детей исследуемых групп

Комплаенс (compliance) – «отношение фактической терапии к терапии стандарту» [61]. В группе персонализированного наблюдения комплаенс составил у 81,1% пациентов, а в группе сравнения – 47,2% ($p = 0,0025$). Соблюдали программу наблюдения по нефрологии 23,7% пациентов основной группы; в группе сравнения таких пациентов не было ($p = 0,0018$) (рисунок 46).

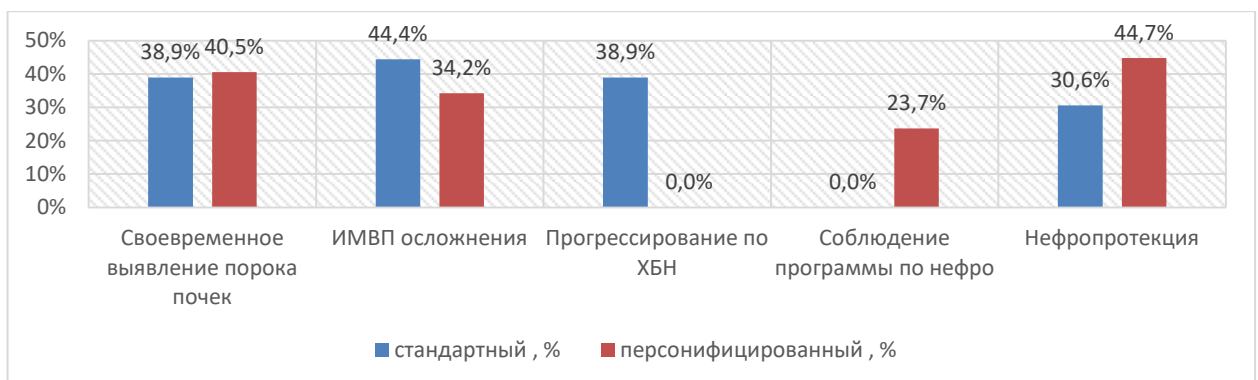


Рисунок 46 – Состояние мочеполовой системы у детей исследуемых групп

Нефропротекция чаще проводилась у детей основной группы (44,7%), чем в группе сравнения (30,6%) ($\chi^2=4,23$; $p<0,05$). Инфекция мочевых путей регистрировалась несколько реже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (соответственно, 34,2% и 44,4%; $p>0,05$).

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с сочетанными пороками сердца и почек:

1 группа – персонифицированный подход – 38 детей.

2 группа сравнения – стандартный метод диагностики и лечения по общепринятым методам ведения детей (клинические рекомендации) – 36 детей.

Персонифицированный подход оказывает значимое влияние на прогрессирование функционального класса сердечной недостаточности, хронической болезни почек и младенческую смертность в течение 1 года наблюдения (рисунок 47).

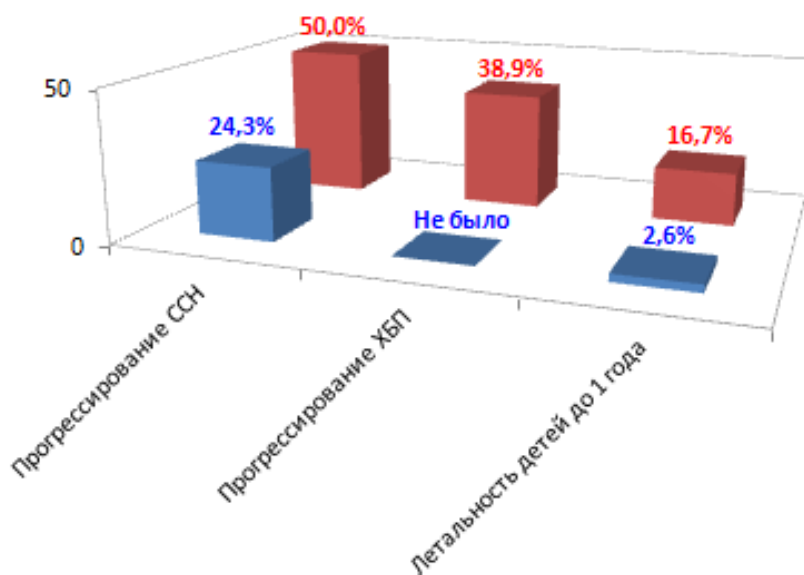


Рисунок 47 – Прогрессирование функционального класса сердечной недостаточности, хронической болезни почек и показателя летальности

Прогрессирование функционального класса сердечной недостаточности имело место у 24,3% пациентов основной группы и 50% группы сравнения ($p=0,0231$). Не отмечено прогрессирования хронической болезни почек у детей

основной группы, в то время как в группе сравнения оно имело место у 38,9% пациентов ($p < 0,0001$). Значительно меньше умерло детей до 1 года в основной группе (1 ребенок – 2,6%), чем в группе сравнения (6 детей – 16,7%) ($p = 0,0392$).

Моделирование оценки прогрессирования ФК–СН проводили с помощью многофакторного анализа – деревьев решений. В качестве главного показателя для определения риска прогрессирования «ФК–СН» был выбран диагноз ВПС (в годах) (самый значимый показатель из топ-листа).

Если диагноз ВПС установлен в возрасте моложе 2-х лет и есть пузырно-мочеточниковый рефлюкс – **очень высок риск** прогрессирования «ФК–СН»; при установленном диагнозе ВПС до 2-х лет и отсутствии пузырно-мочеточникового рефлюкса – **высок риск** прогрессирования «ФК–СН». Риск прогрессирования «ФК–СН» **отсутствует**, если диагноз ВПС установлен позже 2-х лет и отсутствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс. На рисунке 48 представлено дерево принятия решения о риске ФК–СН.

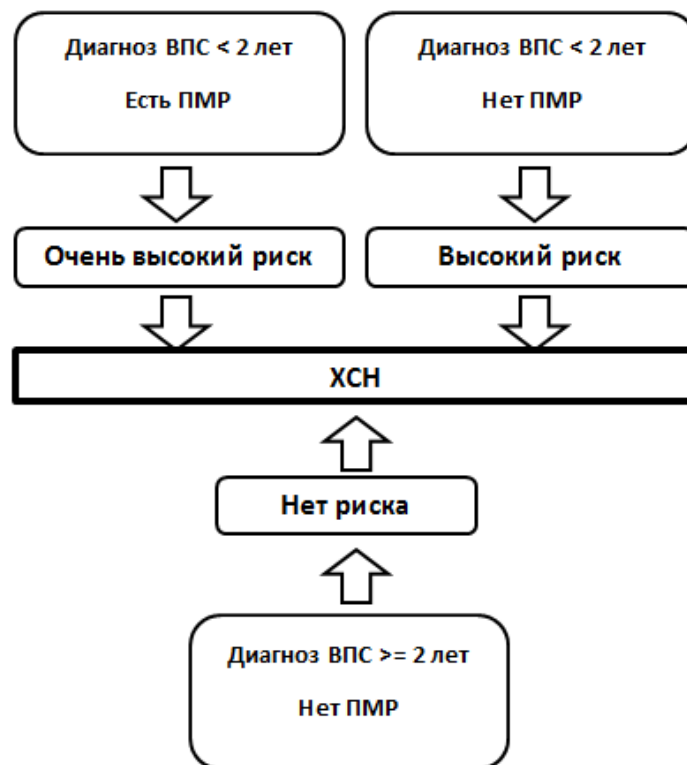


Рисунок 48 – Дерево принятия решения о риске функционального класса сердечной недостаточности

Чувствительность моделей прогноза на ФК–СН составила: чувствительность – 92,3%; специфичность – 65,2%; эффективность – 78,8%; прогностическая ценность положительного результата – 60,0%; отрицательного результата – 93,8%. AuROC: 0,83.

На основании моделирования дерева решений разработана схема принятия решения о риске функционального класса сердечной недостаточности – рисунок 48а.

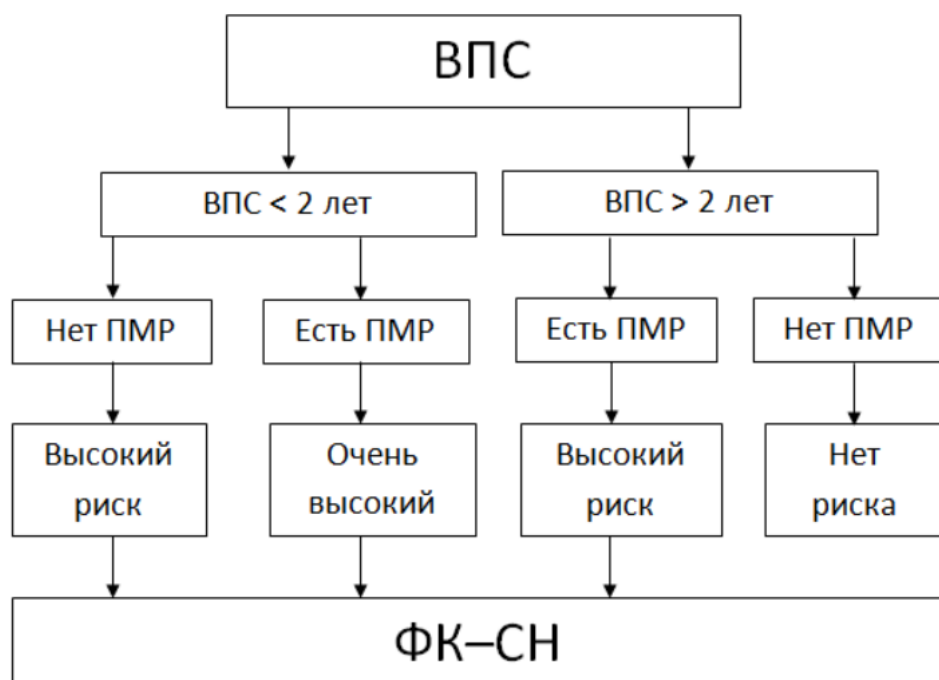


Рисунок 48а – Схема принятия решения о риске развития и прогрессирования функционального класса сердечной недостаточности

Моделирование оценки прогрессирования ХБП. В качестве главного показателя для определения риска прогрессирования «ХБП» был выбран ПМР (самый значимый показатель из топ-листа).

Если имеется пузырно-мочеточниковый рефлюкс – **очень высок риск** прогрессирования «ХБП»; при отсутствии пузырно-мочеточникового рефлюкса и наличии СН–ФК ≥ 2 – **высок риск** «ХБП». Риск «ХБП» **отсутствует**, если нет

пузырно-мочеточниковый рефлюкса и $СН-ФК < 2$. На рисунок 49 представлено дерево принятия решения о риск ХБН.

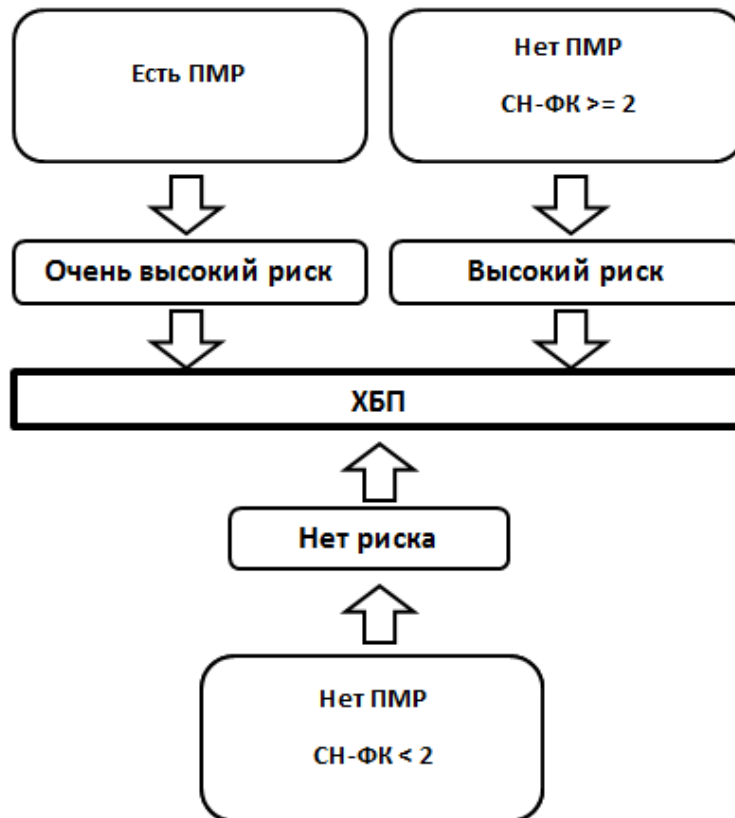


Рисунок 49 – Дерево принятия решения о риске прогрессирования хронической болезни почек

Чувствительность моделей прогноза на «ХБП» составила: чувствительность – 42,9%; специфичность – 93,1%; эффективность – 68,0%; прогностическая ценность положительного результата – 60,0%; отрицательного результата – 87,1%. AuROC: 0,78.

На основании моделирования дерева решений разработана схема принятия решения о риске прогрессирования хронической болезни почек – рисунок 49а.

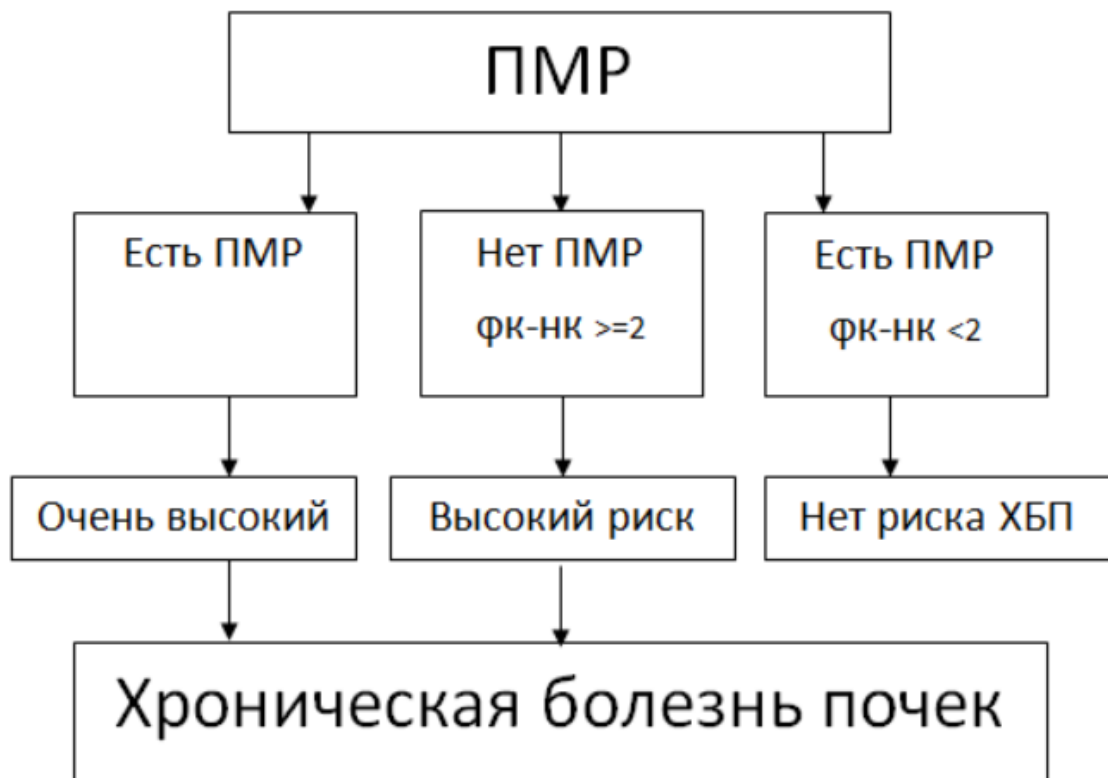


Рисунок 49а – Схема принятия решения о риске прогрессирования хронической болезни почек

Персонализированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек позволяет раньше типировать врожденные пороки развития и начинать хирургическую коррекцию; осуществлять квалифицированное кардиологическое и нефрологическое наблюдение и проводить кардиопротекцию и нефропротекцию. Все эти мероприятия способствуют более благоприятному течению заболевания (уменьшению прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек), существенному снижению младенческой смертности, значительному улучшению прогноза.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К сегодняшнему дню установлены и активно изучаются многие аспекты сложной системы взаимоотношений между сердечно-сосудистой и мочеполовой системами: обильная васкуляризация сердца и почек, симпатическая и парасимпатическая иннервация, совместная регуляция сосудистого тонуса, внутрисосудистый гомеостаз объема, периферическая перфузия и оксигенация тканей, эндокринные функции с взаимозависимыми физиологическими гормональными действиями [71, 91, 179, 222].

Пороки сердца по распространенности среди аномалий развития занимают 1-е место, а пороки почек – 3-е место, причем длительное наблюдение позволило установить выраженную динамику увеличения их распространенности в популяции [33, 65, 189, 448]. В резолюции Всемирной организации здравоохранения предписывается всем государствам содействовать мероприятиям по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, в том числе проведению научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики [46].

Концепция кардио-ренального синдрома (КРС) предполагает при многих заболеваниях формирование одновременного поражения почек, миокарда, сосудистой стенки с общими звеньями патогенеза, приводящее при прогрессировании к ХПН и сердечно-сосудистым осложнениям [153, 173, 240]. Исследование 39 плодов с пороками развития мочевой системы при среднем сроке беременности 23,6 недель с проведением эхокардиографии и измерением толщины межжелудочковой перегородки и стенок левого и правого желудочков позволило W.M. Merz et al. [331] отметить во всех случаях бивентрикулярную

гипертрофию миокарда и увеличение концентрации NT-proBNP как маркера кардиоваскулярной дисфункции при поражениях почки [213, 486].

Распространенность и структура КРС у детей ранее не изучалось. Wasiu A. Ojowu в статье, опубликованной в World Journal of Nephrology [2012], отмечает, что «В настоящее время заболеваемость КРС у детей неизвестна. На сегодняшний день имеются только 3 публикации по детскому КРС».

Исходя из этого, была сформулирована цель исследования: на основе изучения кардио-ренальных взаимоотношений у детей с врожденными пороками сердца и почек установить наиболее значимые факторы, определяющие их развитие, особенности клинического течения и лабораторных данных и разработать персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в два этапа: ретроспективное исследование и проспективное исследование.

Для выполнения 1-й задачи с целью получения данных о распространенности КРС проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт приема (ф. 025у/04) детского населения Санкт-Петербурга, которые обращались в ГУЗ Консультативно-диагностический центр для детей (КДЦД) в 2012–2014 годах. Впервые изучена распространенность в мегаполисе сочетанных поражений сердца и почек в группах пациентов с болезнями системы кровообращения (МКБ-10; Класс IX) и болезнями мочеполовой системы (Класс XIV) по обращаемости в ЛПУ – КДЦД. Для этого проанализированы посещения в течение трех лет Детского диагностического центра – амбулаторные карты 126 524 детей. 9,63% детей, обратившихся в КДЦД, имели заболевания мочеполовой системы, у 5,01% – заболевания системы кровообращения; сочетанная патология системы кровообращения и мочеполовой системы была выявлена у 1,22% детей – 12,2:1000. Среди пациентов с КРС преобладают девочки – 64,9%. Гендерные различия могут быть связаны с тем, что пациентов с нефропатиями почти в 2 раза больше, чем детей с кардиопатологией. Основная группа детей с болезнями мочеполовой системы имели диагнозы инфекция

мочевых путей и пиелонефрит, для которых характерна максимальная распространенность у девочек [104].

Изучение распространенности и структуры КРС проведено на основе анализа госпитализированной заболеваемости 4316 детей, проходивших стационарное лечение в кардиологическом и нефрологическом отделениях детской больницы. Встречаемость болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1000, что в 5,8 раза выше, а болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1000, что в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости детей соответствующей патологии в Санкт-Петербурге.

В структуре КРС из кардиологических заболеваний наиболее представлены нарушения ритма и проводимости и ВПС, а из болезней мочеполовой системы – ВПП, гломеруллопатии, пиелонефрит и инфекция мочевой системы. Распространенность нарушения ритма и проводимости сердца у детей с КРС более чем в 3 раза превышает показатель аналогичных состояний у детей России [Школьников М.А., 2012], причем на 1 ребенка с КРС приходится 1,66 нарушений. Чаще всего из нарушений ритма и проводимости у детей с КРС встречаются брадикардия, вегетативная дисфункция синусового узла, экстрасистолия. Такая высокая встречаемость нарушений ритма и проводимости сердца при КРС у детей может быть объяснена сочетанным воздействием врожденных и приобретенных факторов [22]. Взаимное влияние сердца и почек имеет разные механизмы, включающие перфузионное и системное давление, нейрогормональную активность, симпатическую нервную систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, натрий-уретические пептиды. Все они представлены рецепторами в сердце, сосудах и почках и, соответственно, влияют на объем жидкости, сосудистый тонус, инотропию и сердечный выброс [Viswanathan G. et al., 2011].

В структуре кардиологических заболеваний пациентов с КРС ВПС встречаются в почти в 10 раз чаще, а в структуре нефрологических заболеваний

пациентов с КРС ВППП встречаются почти в 5 раз чаще, чем у детей Санкт-Петербурга. Структура пороков сердца и почек при КРС существенно отличается от структуры изолированных пороков этих органов в Регистре пороков у детей Санкт-Петербурга.

Артериальная гипертензия при КРС встречается значительно чаще, чем у детей Санкт-Петербурга, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой и мочеполовой систем – 8,5%. N. Thaker [437] сообщает о популяционной распространенности гипертензии в последние годы – 1–3%. В эпидемиологическом исследовании В. Falkner [215] приводит данные о распространенности верифицированной артериальной гипертензии у детей и подростков, не имевших симптоматику, – 3% популяции.

В патофизиологии артериальной гипертензии у детей с КРС играет роль сочетание трех ведущих факторов: увеличение объема циркулирующей крови (повышение активности симпатической нервной системы); увеличение сердечного выброса (снижение скорости клубочковой фильтрации); повышение общего периферического сопротивления сосудов (активация ренин-ангиотензиновой системы, сопротивление кровотоку при коарктации аорты и вторичном утолщении стенок артериол) [15].

При анализе 445 протоколов вскрытия умерших детей, проведенных в патологоанатомическом отделении Детской городской больницы № 2 святой Марии Магдалины в 1988–1995 годы, установлено, что у 186 детей причиной смерти были пороки развития мочевой системы, а 64 ребенка имели еще и ВПС (34,4%).

Структура сочетанных пороков мочеполовой и сердечно-сосудистой систем отличается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза. Среди факторов влияния на формирование пороков генетические факторы составляют от 12% до 25% [85]. Появление новых геномных технологий в настоящее время позволяет всестороннее изучать вариации последовательности зародышевой линии по геному и определять первичную молекулярную этиологию и

генетическую архитектуру сочетанных пороков сердца и почек [350]. Уже установлены множество молекулярно-генетических и клеточных механизмов кардиомиогенеза и нефрогенеза и достаточно подробная морфологическая картина формирования пороков сердца и почек [398].

Для изучения остальных задач проведен основной этап – сплошное проспективное обследование детей с ВПС и ВПРП на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации и детского кардиохирургического отделения, являющихся структурными подразделениями института Перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Кардиоренальные взаимоотношения изучены у 529 детей с пороками сердца и почек и 30 детей группы сравнения (здоровые дети). Пациенты были подразделены на три группы: 1 группа – ВПС (250 детей); 2 группа – ВПРП (190 детей); 3 группа – сочетанные пороки сердца и почек (89 детей).

Во всех исследованных группах и группе сравнения не было существенных различий по полу. Наиболее рано выявлялись сочетанные пороки сердца и почек ($1,3 \pm 1,29$ года), несколько позднее – ВПС ($1,59 \pm 1,11$ лет), а диагноз аномалии почек был впервые установлен еще позже ($2,33 \pm 1,03$ года). Имеются значимые возрастные различия в исследуемых группах. Среди пациентов с сочетанными пороками сердца и почек до 1 года было 54% детей, ВПС – 32%, а ВПРП – только 5%.

Дети всех исследуемых групп имели при рождении массу тела меньше, чем здоровые дети из группы сравнения. В группе с сочетанными пороками развития дети имели самую низкую массу тела при рождении, в сопоставлении с другими группами. При рождении наименьшую длину тела имели дети с сочетанными пороками сердца и почек ($48,62 \pm 3,02$ см), причем в сопоставлении с группой сравнения эта разница значима.

Оценка физического состояния по массе и длине тела в исследуемых группах достоверно подтвердила, что для пациентов с ВПС (изолированные и сочетанные) и ВПРП при отклонении от нормальных показателей более характерен дефицит массы и отставание в росте, что подтверждается и данными

об особенностях физического развития детей с пороками развития [107]. Дефицит моторного развития может быть обусловлен не только врожденными пороками развития, но и влиянием операционного лечения, что требует координации внимания на психомоторном развитии не только врачей (педиатр, кардиолог, нефролог), но и обучения родителей в отношении физической активности и вскармливания [141]. Оценка физического развития должна учитываться для выявления индивидуальных различий, интересов и предпочтений и способствовать психоэмоциональному развитию детей, их социальной интеграции и улучшению качества жизни [354].

Оценивая продолжительность грудного вскармливания, отметили, что чем тяжелее порок, тем меньше ребенок вскармливается грудью – в группе сочетанных ВПС и ВППП – $1,54 \pm 2,48$ месяцев. Ранее считали, что гипогалактия может развиваться под воздействием не только нейроэндокринных нарушений, но и комплекса биологических, медицинских, социальных, психологических и экономических факторов, стрессовых ситуаций, лактостаза. В настоящее время отмечается изменение парадигмы – критические периоды формирования пищевого статуса ребенка, в том числе должного объема и продолжительности лактации, смещаются на периоды фетоплацентарный и собственно грудного вскармливания. Поэтому даже нарушение питания беременной женщины может иметь долговременные последствия [108].

Внутриутробно ВПС выявлен у 18,1% пациентов, на первом году жизни – у 36,1%, на втором – у 14,1%, на третьем – у 31,7% детей. Серьезной проблемой остается поздняя диагностика ВПС. По мнению Е.Л. Бокерия [20], 26% детей с критическим ВПС выписывается из роддома без диагноза ВПС; 80% младенцев с обструктивным поражением левых отделов сердца (основная причина смерти среди всех не диагностированных ВПС) выписываются домой без диагноза; 25% детей, умерших на 1-й неделе, не имеют диагноза. Только 50,6% новорожденных с ВПС имели минимальные клинические проявления, что способствует их поздней диагностике [97]. Все это свидетельствует о необходимости хорошо организованной системы скринингового обследования беременных с

пренатальной визуализацией сердца по стандарту ISUOG Practice Guidelines [2013].

Из пациентов с сочетанными пороками сердца и почек 67% имели сложные ВПС и 54,4% – сложные ВППП.

У пациентов с ВПС во всех возрастных группах средние значения электрокардиографических показателей находились в пределах возрастной нормы, однако имеют место существенные отдельные выпадающие значения, которые свидетельствуют о наличии АВ блокады I степени, наличие блокады одной из ножек пучка Гиса (увеличение длительности комплекса QRS), увеличении длительности интервала QT. У пациентов с ВППП нарушения ритма и проводимости сердца наблюдались значимо реже, чем в группе детей с ВПС; но в структуре также превалировала вегетативная дисфункция синусового узла – 11%, предсердная и желудочковая экстрасистолия – 6,8%, транзиторная АВ блокада I степени – 4,7%, транзиторная АВ блокада II степени I типа – 5,3%. При нарушениях ритма и проводимости сердца у детей с сочетанными поражениями сердца и почек обращает на себя внимание значительно более редкая регистрация вегетативной дисфункции синусового узла по сравнению с группами с изолированными ВПС и аномалиями мочеполовой системы. Это связано с тем, что в группе с сочетанной патологией наиболее многочисленной была младшая возрастная группа.

У пациентов с сочетанными пороками сердца и почек до проведения оперативного лечения наиболее частые жалобы на плохую прибавку в массе тела – 30,8%, одышку – 29,6%, слабость – 27,2%, снижение толерантности к физической нагрузке – 23,6% детей. До проведения хирургической коррекции порока сердца у пациентов с сочетанными пороками недостаточность кровообращения I ФК была отмечена у 31,5%, ФК II – у 42,7%, ФК III – у 17,9%, ФК IV – у 7,9% детей.

Кардиохирургическая коррекция врожденного порока сердца была проведена всем пациентам из этой группы, из них в большинстве случаев в условиях искусственного кровообращения – 79,8%.

Инфекция мочевых путей является самым частым осложнением сочетанных пороков сердца и почек и аномалий развития почек. Большая распространенность инфекции в группе сочетанных пороков, в сопоставлении с другими группами, объясняется тем, что наряду с особенностями кровообращения, оттока мочи в аномальной почке и наличием дисплазии почечных структур, более чувствительных к инфекции, имеются и изменения кровоснабжения, объясняемые ВПС. К тому же после кардиохирургической операции нередко развивается острое повреждение почек, что значительно увеличивает риск инфицирования мочевой системы, особенно при длительной катетеризации мочевыводящих путей [170, 203, 423].

Для оценки влияния катетеризации мочевых путей на инфицирование мочевых путей обследовали 16 детей с ВПС и сочетанными ВПС и ВППП после хирургической коррекции порока сердца с установленным катетером Фолея, который находился в мочевых путях от 1 до 5 дней. До оперативного лечения анализы мочи были без патологии, посевы мочи – стерильные. С поверхности стенок катетера Фолея у всех пациентов была выделена микрофлора, причем у 62,5% детей – смешанные культуры грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. При электронной микроскопии выявлены кокковидные и палочковидные бактерии. У 81,2% пациентов были обнаружены актиноподобные микроорганизмы нитевидной формы, аналогичные актиномицетам, которые входят в состав нормальной микробиоты человека. Выявленные впервые в послеоперационном периоде на поверхности катетера актиноподобные бактерии могут, при ряде условий и снижении иммунного статуса, способствовать развитию инфекционного процесса в мочевых путях. Обращает внимание идентичность микрофлоры посева мочи, посева с поверхности катетера и испражнений. Этот факт подтверждает возможность инфицирования условно патогенной флорой пациента, которая может приобрести в последующем патогенные свойства.

С целью выявления и изучения неблагоприятных факторов фетального программирования, которые могли стать причиной развития пороков сердца и

почек, был проведен анализ периконцепционного, плацентарного, внутриутробного и перинатального периодов.

Оценили состояние здоровья матерей и отцов, имеющих детей с ВПС, ВПП и сочетанными пороками сердца и почек. Наиболее значимыми заболеваниями родителей были следующие (в порядке убывания значимости признака):

Врожденные пороки сердца: болезни мочеполовой системы матери, болезни сердечно-сосудистой системы отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери, болезни органов дыхания матери.

Врожденные пороки почек: болезни мочеполовой системы матери, болезни мочеполовой системы отца, болезни сердечно-сосудистой системы отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери.

Врожденные пороки сердца и почек: болезни мочеполовой системы матери, болезни сердечно-сосудистой системы отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери, болезни мочеполовой системы отца.

В целом во всех исследуемых группах у родителей чаще встречаются болезни мочеполовой системы матери и отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери и отца.

Изучены течение беременности и родов у матерей детей с пороками, и полученные данные сопоставлены с контрольной группой детей, рожденных здоровыми матерями. Течение беременности осложнялось следующими факторами, которые могли внести вклад в фетальное программирование пороков (в порядке убывания значимости признака):

Врожденные пороки сердца: угроза прерывания беременности, гестоз 1-й половины беременности, ОРВИ во время беременности, гестоз 2-й половины беременности.

Врожденные пороки почек: гестоз 1-й половины беременности, угроза прерывания беременности, гестоз 2-й половины беременности, нефропатия.

Врожденные пороки сердца и почек: угроза прерывания беременности, гестоз 1-й половины беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины беременности.

Независимо от характера порока во всех группах в числе наиболее встречаемых осложнений беременности были угроза прерывания беременности, гестоз 1-й и 2-й половины беременности.

В исследованиях на животных продемонстрировано, как воздействие внешних факторов во время внутриутробного развития может повлиять на структуру и физиологические особенности сердца и почек, включая болезни в последующей жизни [344].

С учетом того, что задержка внутриутробного развития (ЗВУР) ассоциирована с нарушением нефрогенеза, была сформирована группа из 62 детей с ЗВУР, у которых были оценены факторы фетального программирования. Из множества факторов влияния на фетальное программирование у детей с ЗВУР оценивали состояние здоровья родителей до рождения, течение беременности и перенесенные заболевания во время беременности, длительность грудного вскармливания. ЗВУР характерна для всех исследованных групп, наибольшая выраженность этого признака – в группе детей с сочетанными ВПР сердца и почек.

Следующие признаки у детей с ЗВУР с сочетанными ВПС и ВПП, расположенные в порядке убывания значимости, могут быть факторами влияния на формирующиеся сердце и почки плода: ОРВИ во время беременности, болезни мочеполовой системы матери, угроза прерывания беременности, нефропатия, гестоз 1-й половины беременности, не получавшие грудное вскармливание и короткая продолжительность грудного вскармливания, обострение хронических заболеваний во время беременности.

Неблагоприятные факторы в периконцепционном периоде (недостаточное/неправильное питание, гиповитаминозы), плацентарном, внутриутробном и неонатальном периодах у детей с ЗВУР являются предпосылкой к замедленному и асинхронному созреванию сердечно-сосудистой

системы; нарушается морфогенез, проводящая система сердца и вегетативная регуляция [17].

Во внутриутробном периоде в определенный промежуток времени, так называемое «критическое окно», под влиянием ряда факторов (обедненная пища, гипоксия, эндокринные факторы) возникают перинатальные повреждения, пролиферативные, гипертрофические и апоптические реакции, сокращая количество миоцитов до поддержания миокардиальной траектории роста.

У детей с ЗВУР транзиторные морфо-функциональные нарушения миокарда проявляются в снижении контрактильной и насосной функции сердца и задерживают реализацию неонатальной перестройки внутрисердечной и общей гемодинамики [48]. Дезадаптация сердечно-сосудистой системы у детей с ЗВУР реализуется в транзиторную дисфункцию миокарда с дилатацией полостей с нормальной или повышенной сократительной способностью миокарда, нарушение ритма и проводимости [89].

ЗВУР приводит к достоверному снижению числа нефронов (олигоневрония) [279]. В уменьшении количества нефронов, наблюдавшемся у детей, родившихся с низкой массой тела, установлена значимая роль генетического полиморфизма [342, 492], патологии беременности [380]. Уже в раннем детстве запускается порочный круг «олигоневрония» – мезангиальная пролиферация – гиперперфузия нефрона – гломерулосклероз – гибель нефрона – олигоневропатия», который по мере взросления сопровождается уменьшением числа действующих нефронов и нарастанием клинических признаков поражения почек и сердечно-сосудистой системы [313].

Многофакторный дисперсионный анализ позволил установить 12 факторов, имеющих связь с развитием сочетанных ВПС и ВПП, среди которых 4 фактора наследственной обусловленности (болезни мочеполовой системы матери и отца, болезни сердечно-сосудистой системы матери и отца); 4 фактора, ассоциированные с антенатальным периодом (угроза прерывания беременности, гестоз 1-й половины беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины беременности); 4 фактора, относящиеся к непосредственному развитию ребенка

(сердечная недостаточность, инфекция мочевых путей, задержка внутриутробного развития, дефицит массы тела, короткая продолжительность вскармливания грудью).

Оценены лабораторные показатели у детей трех исследованных групп. Снижение содержания гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов у детей с сочетанными ВПР сердца и почек свидетельствует о наличии анемии, этиологическим фактором которой является инфекция. Тенденция к лейкоцитозу также может быть объяснена инфекционным фактором. Остальные показатели гемограммы, биохимические показатели (белок, альбумины, холестерин, электролиты, мочевины, мочевины, мочевая кислота) почти не отличаются в группах с разными типами пороков почек, но большая степень отклонений наблюдалась в группе пациентов с сочетанными ВПС и ВПРП.

Коэффициент де Ритиса (соотношение активности АЛТ и АСТ, причем АСТ преобладает в миокарде) был значимо выше референсного уровня в группе детей с ВПС и сочетанными пороками сердца и почек, в то время как в группе детей с ВПРП среднее значение этого показателя находилось в пределах нормы. Коэффициент де Ритиса является диагностически значимым маркером миокардиальной дисфункции и может быть связан с ХСН, что не должно быть противопоказанием для хирургического лечения ВПС [50].

Проанализирован мочевой синдром у пациентов обследованных групп. Выраженность мочевого синдрома у обследованных детей в порядке убывания значимости анализируемых признаков: лейкоцитурия, бактериурия, эритроцитурия, протеинурия, цилиндринурия. Максимальная выраженность мочевого синдрома отмечена у пациентов с сочетанными ВПС и ВПРП по всем анализируемым признакам. Менее выражен мочевой синдром при изолированных пороках почек, но все-таки значимо выше, чем при изолированных пороках сердца, по уровню лейкоцитурии, эритроцитурии и бактериурии. Эти изменения объясняются более высокой частотой осложнения инфекцией мочевых путей у детей, имеющих ВПРП [106]. В то же время значимая выраженность мочевого синдрома при сочетанных ВПС и ВПРП может объясняться более легким

развитием осложнений после кардиохирургического лечения и катетер-ассоциированной инфекции в аномальной почке, нежели в здоровой [105].

По мнению Mahdi Najafi [315], уровень креатинина сыворотки является основой для прогнозирования факторов и моделей риска послеоперационного повреждения почек, а его снижение повышает значение этого показателя в прогнозировании исхода. Высокий уровень креатинина сыворотки остается важным фактором риска послеоперационного повреждения почек. При хирургическом вмешательстве в условиях длительного искусственного кровообращения отмечается снижение сердечного выброса, что наряду с другими факторами (использование нефротоксичных препаратов, реперфузионных осложнений и др.) может способствовать развитию острого почечного повреждения [79].

При пороках сердца после хирургического лечения отмечены тенденции к снижению уровня креатинина в крови и увеличению скорости клубочковой фильтрации. Но при изолированных ВПС эти изменения выражены больше, а при сочетанных ВПС и ВПРП динамика менее значима, особенно в группе детей с ЗВУР. Проведение хирургической коррекции порока развития сердца оказывает менее повреждающий эффект на здоровую почку, нежели на аномальную. Этот факт может быть объяснен особенностями кровообращения, элементами дисплазии в аномальной почке. В то же время в раннем послеоперационном периоде, учитывая диуретический эффект инотропных препаратов, а также применение комбинированной диуретической терапии в высоких дозах, объективно оценить функцию почки по диурезу не представляется возможным. Диагностическая значимость основных лабораторных показателей, по которым оценивается азотовыделительная функция, не позволила установить единый фактор влияния и сомнительна.

Проанализировано влияние хирургического лечения на ряд лабораторных показателей у 40 пациентов с ВПС, рожденных с ЗВУР, в двух возрастных группах (до 2-х лет и старше 2-х лет). Аналогичную градацию возраста рекомендуют А.С. Марина и Ю.В. Наточин [64] с учетом эволюции парциальных

функций почек. В обеих группах осуществлялся забор крови и мочи: 1-й забор крови осуществлялся за сутки до хирургического лечения, 2-й забор крови – через 48 часов после окончания операции. Также собиралась моча для исследования – за сутки до операции и через 48 часов после хирургического вмешательства.

До сегодняшнего дня в качестве показателя функционального состояния почек достаточно часто используется концентрация мочевины в сыворотке крови, хотя, как показывают результаты нашего исследования, динамика этого показателя не позволяет объективно оценить функцию почек [49]. Данный фрагмент был выполнен в первую очередь для сопоставления динамики концентраций цистатина и липокалина с рутинными методами оценки функционального состояния почек (креатинин и мочевина) после хирургических вмешательств по поводу ВПС с применением аппарата искусственного кровообращения.

После оперативного лечения ВПС скорость клубочковой фильтрации (по цистатину) выросла в обеих группах – младшего возраста и старше 2-х лет. При сравнении СКФ (по цистатину) двух групп по динамике бинарных показателей (снижение или увеличение показателя) подтверждено преобладание улучшения анализируемого параметра в первую очередь у детей старше 2-х лет.

У детей раннего возраста более четкое представление о динамике послеоперационного процесса позволяет получить исследование цистатина и NGAL. Увеличение СКФ по цистатину отмечается раньше, чем определяемое по креатинину. Повышение уровня липокалина свидетельствует о возможном остром ишемическом повреждении почек при операциях с АИК. У детей старше 2-х лет в отличие от уровня креатинина в сыворотке крови, который после оперативного лечения повышался у трети пациентов, у цистатина отмечено статистически значимое снижение его концентрации. Показатели СКФ, рассчитанные по креатинину (формула Schwarz), значительно «преувеличены», что, по мнению Е. Крастыныш и соавт. [57], может привести к неправильной дозировке медикаментов с преимущественно почечным метаболизмом и увеличить токсическое повреждение почек.

Тенденция к снижению концентрации цистатина после хирургического лечения является чрезвычайно важным предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий». СКФ, рассчитанная по цистатину, более информативна, чем определенная по креатинину, и позволяет более четко оценить тяжесть и прогноз развития почечных и кардиоваскулярных рисков, то есть КРС [5, 86].

При сопоставлении анализов мочи до и после хирургического лечения отмечено, что до операции ни у кого из 40 пациентов не регистрировались лейкоцитурия и протеинурия. Изменения в анализах мочи после хирургической коррекции ВПС (лейкоцитурия и особенно протеинурия), выявленные нами, и информация из литературных источников [84, 207], подтверждают концепцию КРС.

Изучение вклада генетических факторов в формирование пороков проведено у 25 детей с сочетанными ВПС и ВПП. У 3 из 25 детей выявлены известные хромосомные аномалии (1 – трисомия 21; 2 – делеция Di George chromosome region). У этих пациентов отсутствовали характерные для данных синдромом фенотипы. Еще у 5 из 25 больных выявлены микроструктурные аномалии хромосом, приводящие к изменениям в генах: дупликация в гене DNFR (ключевой фермент во внутриклеточном метаболизме фолатов, участвующий в регуляции экспрессии некоторых транскрипционных факторов, необходимых для формирования сердца в эмбриогенезе); дупликация гена ZNF649 (участвует в кардиогенезе и нефрогенезе); дупликация гена NRHP1 (ассоциируется с разными вариантами цилиопатий); дупликация гена NNT (белок внутренней мембраны митохондрий и компонент электрон-транспортной дыхательной цепи); делеция LCLAT1 (катализирует ацилирование лизокардиолипина, ключевого компонента внутренней мембраны митохондрий, и наиболее активно экспрессируется в сердце, печени, почках, локализуясь в эндоплазматическом ретикулуме (тетрада Фалло и подковообразная почка).

Учитывая высокую распространенность малых структурных хромосомных поломок у детей с врожденными пороками, целесообразно включение в

протоколы ведения детей с сочетанными пороками сердца и почек цитогенетического анализа для более точного определения терапевтической и хирургической тактики относительно пациента.

Проанализировано хирургическое лечение 89 детей с сочетанными ВПС и ВПРП. Хирургическая коррекция по поводу порока сердца в анализируемой группе была проведена 70 детям (78,7%). Операция на сердце и сосудах проводилась с АИК у 69 детей (98,6%), что существенно отличается от группы детей с изолированными ВПС (76,8%). 48 пациентам группы с сочетанными пороками была выполнена радикальная операция на сердце (75%), остальным – этапное оперативное лечение (два этапа – 21,9%; три этапа – 3,1%). По поводу порока почек оперированы 34 ребенка (38,2%). 28 детей оперированы и на сердце, и на почках.

Наряду с хирургическим лечением пациенты получали комплексную терапию в соответствии с характером порока и наличием осложнений. Объем терапии в группе с сочетанными пороками был существенно выше, чем в группах с изолированными пороками сердца и почек. Терапия ХСН включала медикаментозную поликомпонентную терапию, немедикаментозные и высокотехнологические методы лечения.

Разработан персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными ВПС и ВПРП, предполагающий этапность:

- 1 этап. Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца и почек.
- 2 этап. Персонифицированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с сочетанным врожденным пороком сердца и почек.
- 3 этап. Персонифицированное наблюдение ребенка в поликлинике.

Проведен сравнительный анализ двух однородных групп пациентов с сочетанными пороками сердца и почек: персонифицированный подход к диагностике и лечению пороков и стандартный метод диагностики и лечения (группа сравнения). При персонифицированном подходе несколько чаще первым диагностировался ВПС (56,8%), нежели ВПРП (43,2%); в то время как при

стандартном подходе первоначальная диагностика ВПС отмечалась значительно чаще, чем ВПП.

Через 1 год было оценено течение заболевания в этих группах. Прогрессирование сердечной недостаточности имело место у 24,3% пациентов основной группы и 50% группы сравнения. Не отмечено прогрессирования хронической болезни почек у детей персонифицированной группы, в то время как в группе сравнения оно имело место у 38,9% пациентов.

Оценен комплаенс – отношение фактической терапии к терапии стандарта [61]. В группе персонифицированного наблюдения комплаенс составил 81,1% пациентов, в группе сравнения – 47,2%. Соблюдали программу наблюдения по кардиологии все пациенты основной группы, в то время как в группе сравнения – только 38,7%. Соблюдали программу наблюдения по нефрологии 23,7% пациентов основной группы; в группе сравнения таких пациентов не было. Значительно меньше умерло детей до 1 года в основной группе (1 ребенок – 2,6%), чем в группе сравнения (6 детей – 16,7%). Для пациентов с сочетанными пороками сердца и почек при динамическом наблюдении разработаны деревья решений, помогающие оценить риск ХСН и нарастание степени ХБП.

Таким образом, персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек позволяет раньше типировать врожденные пороки развития и начинать хирургическую коррекцию; осуществлять квалифицированное кардиологическое и нефрологическое наблюдение и проводить кардиопротекцию и нефропротекцию. Все эти мероприятия способствуют более благоприятному течению заболевания (уменьшение прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек) и существенному снижению младенческой смертности.

Таким образом, анализ литературных источников и объем собственных исследований позволяет констатировать наличие тесных кардиоренальных взаимоотношений у детей с пороками развития сердца и почек, максимально выраженные у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

В ходе выполнения исследования установлены распространенность и структура КРС у детей крупного мегаполиса, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Оценка наследственных факторов, заболеваний матерей и отцов детей с пороками, течение беременности больными детьми, клинических и лабораторных показателей у детей с изолированными и сочетанными ВПС и ВПП позволили выделить факторы риска развития этих пороков, требующие повышенного внимания педиатров. Подтверждено влияние факторов фетального программирования на кардиоренальные взаимоотношения при пороках развития сердца и почек, что должно привлечь внимание акушеров, педиатров. Полученные результаты способствовали разработке персонализированного подхода к ведению детей с сочетанными ВПС и ВПП, что привело к более благоприятному течению заболевания (уменьшение прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек) и существенному снижению младенческой смертности.

В то же время проведенное исследование выдвигает и новые задачи, требующие дальнейшего изучения. Необходимо, в частности, продолжение исследования клинико-лабораторных проявлений КРС у детей с пороками сердца и почек и определение ранних маркеров повреждения сердца и почек в послеоперационном периоде; оценить в отдаленные сроки эффективность персонализированного подхода ведения детей с сочетанными пороками.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сочетанных поражений сердечно-сосудистой системы и почек (кардиоренальный синдром) составляет 12,2 на 1000 детей, на основании 126 524 обращений в лечебно-профилактические учреждения Санкт-Петербурга в 2012–2014 годах.

2. Распространенность болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения составляет 95,8 на 1000, а болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы – 104,1 на 1000 пациентов, что существенно превышает эти показатели в детской популяции.

3. По секционным данным 34,4% детей с аномалиями почек и мочевыделительной системы имели врожденный порок сердца.

4. При сочетанных пороках сердца и почек 60,5% детей имели сложные врожденные пороки сердца и 54,4% – сложные врожденные пороки развития почек. Структура сочетанных пороков существенно отличается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза.

5. При многофакторном дисперсионном анализе выявлены 12 факторов, имеющие связь с развитием сочетанных пороков развития сердца и почек, среди которых 4 фактора наследственной обусловленности; 4 фактора, ассоциированных с антенатальным периодом; 4 фактора, относящиеся к непосредственному развитию ребенка.

6. Дети с сочетанными пороками развития сердца и почек, в сопоставлении с детьми остальных групп с изолированными пороками и здоровых детей, имели меньшую массу и длину тела при рождении, короткую

продолжительность грудного вскармливания, значительно чаще имели осложнения, в частности инфекцию мочевой системы; у них был максимально выражен мочевой синдром.

7. Оценка функционального состояния почек у детей по динамике уровня цистатина более информативна, чем по уровню креатинина. Снижение концентрации цистатина после операции – важный предиктор снижения частоты «кардиоваскулярных событий».

8. Повышение содержания NGAL (липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой) после кардиохирургического вмешательства с искусственным кровообращением у детей до 2-х лет – ранний предиктивный маркер острого повреждения почек.

9. У детей с сочетанными пороками развития сердца и почек, родившихся с массой тела менее 2500 г, выявлены следующие факторы, указывающие на фетальное программирование: острая респираторная вирусная инфекция во время беременности, болезни мочеполовой системы матери, угроза прерывания беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины беременности, обострение хронических заболеваний во время беременности.

10. Применение полногеномного высокоразрешающего цитогенетического анализа у детей с сочетанными пороками сердца и почек без фенотипических проявлений позволило дополнительно выявить известные числовые и макроструктурные хромосомные аномалии в 12% случаев и мкроструктурные аномалии хромосом (дупликация и делеция) в 20% случаев.

11. Персонафицированный подход к ведению и лечению детей с сочетанными пороками сердца и почек, по сравнению со стандартным протоколом, позволил снизить частоту прогрессирования сердечной недостаточности с 50% до 23%, предотвратил прогрессирование хронической болезни почек и привел к снижению младенческой смертности с 16,7% до 2,6% в течение 1 года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При изолированном пороке сердца необходимо обследование почек и мочевыделительной системы, а при изолированном пороке почек – сердечно-сосудистой системы для исключения сочетанных пороков развития.

2. Для уточнения характера кардиоренальных взаимоотношений при изолированном пороке сердца показано проведение ультразвукового исследования мочевой системы, анализа скорости клубочковой фильтрации, посева мочи, оценки кристаллурии.

3. Для уточнения характера кардиоренальных взаимоотношений при изолированном пороке почек показано проведение электрокардиографии, эхокардиографии с доплеровским анализом, суточного мониторирования артериального давления.

4. Пренатальная диагностика сочетанных пороков развития сердца и почек предполагает проведение пренатального консилиума. В решении консилиума должны быть определены сроки и место родоразрешения, этапность оказания специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи.

5. Оценка функционального состояния почек после оперативного лечения по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина и цистатина, более информативна по цистатину. Уменьшение концентрации цистатина после операции свидетельствует в пользу снижения выраженности кардиоренального синдрома.

6. Повышение содержания NGAL (липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой) у детей раннего возраста уже в первые сутки после хирургической коррекции врожденного порока сердца, выполненной с

использованием аппарата искусственного кровообращения, является самым ранним маркером острого повреждения почек.

7. При хирургическом лечении врожденных пороков сердца возможно использование дерева для принятия решений о риске лейкоцитурии и протеинурии в послеоперационном периоде. При динамическом наблюдении дерева решений помогают оценить риск развития и декомпенсации хронической сердечной недостаточности и нарастание степени хронической болезни почек.

8. У детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек показано проведение полногеномного высокоразрешающего цитогенетического анализа.

9. Для прогнозирования развития осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургического лечения детей с сочетанными пороками сердца и почек рекомендовано использовать специальные схемы для принятия решений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АИК – аппарат искусственного кровообращения

ВПР – врожденный порок развития

ВПП – врожденный порок развития почек

ВПС – врожденный порок сердца

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

КДЦД – консультативно-диагностический центр для детей

КоА – коарктация аорты

КРС – кардиоренальный синдром

МАРС – малые аномалии развития сердца

МПС – мочеполовая система

ОАП – открытый артериальный проток

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Сакут-синдром – врожденная аномалия одновременно почек и мочевого тракта
(congenital anomalies kidney and urinary tract)

m – ошибка средней

NGAL или NT-proBNP – мозговой N-терминальный натрийуретический пептид
(neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

p – уровень достоверности различий

s – среднеквадратичное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий, В.Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии : избранные очерки / В.Ю. Альбицкий ; Союз педиатров России. – Москва, 2012. – 344 с.
2. Альбицкий, В.Ю. Анализ деятельности центров здоровья детей Уральского Федерального округа / В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов, Г.А. Малькова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 1. – С. 29–34.
3. Арсентьев, В.Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков / В.Г. Арсентьев, Т.И. Арзуманова, М.В. Асеев и др. // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 35–38.
4. Байбарина, Е.Н. Модернизация службы охраны материнства и детства в Российской Федерации: результаты и перспективы / Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 4–9.
5. Байко, С.В. Диагностика острого почечного повреждения у детей после операций на открытом сердце / С.В. Байко, Е.С. Рябушко, К.В. Дроздовский // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № S1. – С. M45–M46.
6. Балахонов, А.В. «Беременитет»: Иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека – по канонам мечниковского физиологического воспаления / А.В. Балахонов, С.А. Заморина, М.Б. Раев и др. // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 3. – С. 38–59.
7. Баранов, А.А. Медико-социальные проблемы воспитания подростков / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – Москва : ПедиатрЪ, 2014. – 388 с.
8. Баранов, А.А. Инвалидность детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Д.И. Зелинская, Р.Н. Терлецкая. – Москва, 2008. – 240 с.
9. Баранов, А.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.А. Иванова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 6. – С. 4–9.

10. Баранов, А.А. Заболеваемость детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов и др. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. – 280 с.
11. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей современной России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая. – Москва : ПедиатрЪ, 2018. – 120 с.
12. Баранов, А.А. Профилактические основы развития приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в интересах детей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 10–11.
13. Баранов, А.А. Охрана здоровья детей в системе государственной политики / А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин, Т.В. Яковлева // Вестник РАМН. – 2011. – № 6. – С. 8–12.
14. Баранов, А.А. Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 3–6.
15. Бекезин, В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В.В. Бекезин // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 192–198.
16. Биохимия : учебник / Л.В. Авдеева, Т.Л. Алейникова, Л.Е. Андрианова и др. ; под ред. Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 759 с.
17. Близнацова, Е.А. Современные представления о задержке внутриутробного развития недоношенных детей / Е.А. Близнацова, Н.И. Кулакова, Л.К. Антонова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 13–18.
18. Богачева, Е.В. Эпидемиология и профилактика врожденных пороков сердца у детей (на примере Омской области) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Богачева. – Омск, 2012. – 23 с.
19. Богачевская, С.А. Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца на территории Российской Федерации и Дальневосточного Федерального округа. Динамика за последние 10 лет [Электронный ресурс] / С.А. Богачевская, А.Н.

- Богачевский, В.Ю. Бондарь // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/677/30/lang,ru>.
20. Бокерия, Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (диагностика и лечение) / Е. Л. Бокерия // Анналы аритмологии. – 2005. – № 1. – С. 5.
21. Ваганов, Н.Н. Медико-социальные и организационные проблемы стационарной помощи детям [Электронный ресурс] : актовая речь / Н.Н. Ваганов ; Российская медицинская академия последипломного образования. – Москва, 2009. – Режим доступа: <https://rmapo.ru/medical/38-vaganov-nn-mediko-socialnye-i-organizacionnye-problemy-stacionarnoy-pomoschi-detyam-v-rossii.html>.
22. Васичкина, Е.С. Совершенствование подходов к диагностике жизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.С. Васичкина. – Санкт-Петербург, 2016. – 36 с.
23. Вельтищев, Ю.Е. Роль наследственных факторов в патологии детского возраста / Ю.Е. Вельтищев, П.В. Новиков // Врожденные и наследственные заболевания : руководство по педиатрии. – Москва : Династия, 2007. – Гл. 3. – С. 25–34.
24. Визир, В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 24–29.
25. Виноградов, К.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы [Электронный ресурс] / К.В. Виноградов // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3625>.
26. Здоровье подростков [Электронный ресурс] : доклад Секретариата / 68 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. – ВОЗ, 2015. – А68/15. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/r/r_wha68.html.
27. Инвестируя в будущее детей: Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков, 2015–2020 гг. [Электронный ресурс] / Европейский региональный комитет шестьдесят четвертая сессия. – ВОЗ, 2014. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee>

- for-europe/past-sessions/64th-session/documentation/working-documents/eurrc6412-investing-in-children-the-european-child-and-adolescent-health-strategy-20152020.
28. Гайтон, А.К. Медицинская физиология : учебник / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл ; пер. с англ. О.Г. Косицкой. – Москва : Логосфера, 2008. – 1256 с.
 29. Гинзбург, Б.Г. Задержка роста плода и постнатальная патология / Б.Г. Гинзбург // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 90–95.
 30. О болезнях // Сочинения : в 3 т. Т. 2 / Гиппократ ; пер. с греч. В.И. Руднева. – Москва : Медгиз, 1944. – С. 52–162.
 31. Гончарова, О.В. Современные тенденции в состоянии здоровья детей в Российской Федерации / О.В. Гончарова, Т.А. Соколовская // Вопросы статистики. – 2014. – № 2. – С. 34–38.
 32. Гржибовский, А.М. Внутриутробное программирование хронических заболеваний взрослых / А.М. Гржибовский, Л.О. Бигрен, Ю.Р. Теддер // Экология человека. – 2003. – № 5. – С. 14–22.
 33. Демикова, Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации / Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский. – Москва : Пресс-Арт, 2011. – 230 с.
 34. Демикова, Н.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // Российский вестник перинатальной педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 91–98.
 35. Джулия, И. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек / И. Джулия, Камьяр К.-З., Франц Ш. // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 10–17.
 36. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. – М., – 2017. – 170 с.
 37. Европейская стратегия. Здоровье и развитие детей и подростков: от резолюции к действиям 2005–2008 гг. [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро. – ВОЗ, 2008. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277001>.

38. Захарова, Ю.В. Малые аномалии развития сердца у детей как проявление дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Захарова // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2011. – № 2. – С. 41–43.
39. Инвалидность детей и подростков как медико-социальная проблема / Д.О. Ермолаев, Е.В. Хазова, Ю.Н. Ермолаева, С.С. Красовский // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – № 10 – С. 114–114.
40. Иванов, Д.Д. Информативность исследования липокалина (NGAL) у пациентов с острым повреждением почек / Д.Д. Иванов, Ю.В. Калантаренко, И.Л. Кучма, Е.В. Томин // *Почка.* – 2012. – № 2. – С. 9–14.
41. Иванова, И.Е. Распространенность у 9–10-летних детей врожденных пороков развития почек, выявленных при ультразвуковом обследовании [Электронный ресурс] / И.Е. Иванова, А.А. Трефилов, В.А. Родионов // *Здравоохранение Чувашии.* – 2011. – № 3. – Режим доступа: http://giduv.com/journal/2011/3/rasprostranennost_u_9-10.
42. Ингишева, Л.Н. Структурные изменения сердца при аритмиях у детей / Л.Н. Игишева, О.В. Лысенко, Н.Г. Кульчицкая и др. // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2007. – Т. 29, № 2. – С. 6–9.
43. Игнатова, М.С. САКУТ-синдром у детей / М.С. Игнатова // *Педиатрия.* – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 141–144.
44. Ингелфингер, Д., Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек/ Ингелфингер, Д., Калантар-Заде К., Шефер Ф. // *Нефрология и диализ.* – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 10–18.
45. Минеев, В.Н. Континуумы в клинической медицине / В.Н. Минеев // *Медицинский академический журнал.* – 2016. – №3. – С. 19–28.
46. Информационный бюллетень ВОЗ № 370, октябрь 2012 [Электронный документ]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru>.
47. Кадыров, Ф.Н. Реформы в сфере здравоохранения: проблемы реализации / Ф.Н. Кадыров // *Менеджер здравоохранения.* – 2015. – № 1. – С. 9–17.

48. Каландия, М.Р. Особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Р. Каландия. – Смоленск, 2009. – 23 с.
49. Каюков, И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эммануэль // Нефрология. – 2012. – № 1. – С. 22–39.
50. Кисленко, О.А. Диагностическое значение различных маркеров миокардиальной дисфункции у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы / О.А. Кисленко, Н.П. Котлукова, Н.А. Рыбалко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 7–11.
51. Ключников, С.О. Синдром соединительно-тканной дисплазии / С.О. Ключников, М.А. Ключникова // Лекции по педиатрии : учебное пособие для вузов : Т. 4: Кардиология / под ред. В.Ф. Дёмина, С.О. Ключникова, Н.П. Котлуковой. М.Ю. Щербаковой ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2004. – Гл.12 – С. 180–210.
52. Кобринский, Б.А. Информационные технологии в педиатрической практике: современное состояние и перспективы / Б.А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 6–11.
53. Кобринский, Б.А. Мониторинг состояния здоровья детей с использованием современных компьютерных технологий: состояние и перспективы / Б.А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 1. – С. 6–11.
54. Комарова, О.В. Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей / О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 53–58.
55. Комарова, О.В. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП / О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов // Нефрология и диализ. – 2010. – № 4. – С. 271–274.
56. Кравцова, Г.И. Пороки развития мочевой системы. В: Терапология человека / Ред. Г.И. Лазюк. – Москва : Медицина, 1979. – С. 209–228.

57. Крастыньш, Е. Острая почечная недостаточность у детей с врожденными пороками сердца после их хирургической коррекции с искусственным кровообращением / Е. Крастыньш, З. Страуме, Я. Аузыньш и др. // Вестник хирургии. – 2014. – Т. 173, № 4. – С. 78–82.
58. Купряшов, А.А. Кровосбережение в детской кардиохирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Купряшов. – Москва, 2012. – 46 с.
59. Курцер, М. Революция – это персонифицированная медицина / М. Курцер // РБК. – 2014. – № 12–1. – С. 24–28
60. Кучма, В.Р. Охрана здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы / В.Р. Кучма // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2013. – № 1. – С. 4–9.
61. Лапин, И.П. Личность и лекарство. Введение в психологию фармакотерапии / И.П. Лапин. – Санкт-Петербург : Деан, 2001. – 414 с.
62. Лапин, Ю.Е. О государственной политике в области охраны здоровья детей в нормативных правовых актах Российской Федерации / Ю.Е. Лапин // Медицинское право. – 2008. – № 1. – С. 48–53.
63. Майорова, Е.К. Современные особенности заболеваемости детей мегаполиса и пути ее снижения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.К. Майорова. – Санкт-Петербург, 2014. – 24 с.
64. Марина, А.С. Анализ крови и мочи в клинической диагностике : справочник педиатра / А.С. Марина, Ю.В. Наточин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 159 с.
65. Матвеев, Э.Н. Особенности заболеваемости детского населения 0–14 лет Российской Федерации за период 2000–2015 гг. / Э.Н. Матвеев, Т.А. Соколовская, В.М. Кураева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2017. – № 1. – С. 26–43.
66. Миролубова, Д.Б. Закономерности и формирующие факторы заболеваемости детей в начале XXI века / Д.Б. Миролубова // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 232–237.

67. Морозова, Ю.А. Сравнительная оценка критериев послеоперационной дисфункции почек у кардиохирургических больных / Ю.А. Морозов, В.Г. Гладышева, М.А. Парная, Н.М. Савостьянова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 44–46.
68. Мукашева, С.Б. Прогноз и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хроническом гломерулонефрите / С.Б. Мукашева, Е.А. Мовчан // Клиническая медицина. – 2007. – № 2. – С. 36–39.
69. Мутафьян, О.А. Малые аномалии сердца // Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков : учебно-методическое пособие / О.А. Мутафьян. – Санкт-Петербург, 2005. – Ч. 2. – С. 67–128.
70. Намазова-Баранова, Л.С. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации / Л.С. Намазова-Баранова, В.Р. Кучма, А.Г. Ильин и др. // Медицинский совет. – 2014. – № 1. – С. 6–10.
71. Наточин, Ю.В. Особенности физиологии почки у детей / Ю.В. Наточин // Детская нефрология : руководство для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : МИА, 2011. – Гл. 3. – С. 42–64.
72. Наточин, Ю.В. Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функций почек, хроническая почечная недостаточность) / Ю.В. Наточин // Нефрология и диализ. – 2000. – № 4. – С. 68–74.
73. Николаев, К.Ю. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Отева, А.А. Николаева и др. // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 89–91.
74. Орел, В.И. Здоровье детей Санкт-Петербурга / В.И. Орел, В.М. Середа, А.В. Ким и др. // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 112–119.
75. Пальцев, М.А. Персонифицированная медицина / М.А. Пальцев // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17.
76. Пашкова, Ю.В. Диагностические критерии острого повреждения почек у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Пашкова. – Воронеж, 2012. – 22 с.

77. Персонализированная медицина. Редакционная статья // Terra Medica. – 2009. – №1. – С. 4–10.
78. Плющ, М.Г. Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокаин – ранний маркер острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах / М.Г. Плющ, М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 53–59.
79. Плющ, М.Г. Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) – биомаркер для диагностики острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах / М.Г. Плющ, М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян и др. // Лабораторная медицина. – 2011. – № 1. – С. 23–25.
80. Полунина, Н.В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения / Н.В. Полунина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 5. – С. 17–24.
81. Попов, Д.А. Инфекционные осложнения после операций на сердце у детей: проблемы и решения / Д.А. Попов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 3. – С. 33–41.
82. Романова, Т. Основные медико-социальные аспекты инвалидности в подростковом возрасте / Т. Романова, В. Акиншин, Е. Подсвинова // Врач. – 2008. – № 11. – С. 79–80.
83. Сабгайда, Т.П. Изменение заболеваемости российских детей, подростков и взрослого населения болезнями основных классов в постсоветский период / Т.П. Сабгайда, О.Б. Окунев // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 1. – С. 1–20.
84. Саперова, Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 2. – С. 126–133.

85. Сафиуллина, А.Р. Анализ факторов развития врожденных септальных пороков сердца / А.Р. Сафиуллина, Л.В. Яковлева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 33.
86. Селиверстова, А.А. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств / А.А. Селиверстова, Н.Д. Савенкова, Г.Г. Хубулава и др. // Нефрология. – 2017. – № 3. – С. 54–60.
87. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 122–131.
88. Симаходский, А.С. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения / А.С. Симаходский, М.Ф. Ипполитова // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 232–237.
89. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В. Гаудукова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8–12.
90. Смертность населения Российской Федерации – 2002 г. : статистические материалы Минздрава России. – Москва, 2003. С.167
91. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7–15.
92. Смирнов, А.В. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есян и др. // Нефрология. – 2004. – № 3. – С. 7–14.
93. Стольников, Я.Я. Гемоглобинурия / Я.Я. Стольников // Архивъ Боткина. – 1880. – № 6. – С. 147–148
94. Тареев, Е.М. Ричард Брайт (К 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии) / Е.М. Тареев // Урология и нефрология. – 1978. – № 2. – С. 72–75.

95. Трефилов, А.А. Врожденные пороки и малые аномалии развития почек у детей различных биогеохимических регионов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Трефилов. – Москва, 2007. – 22 с.
96. Трефилов, А.А. Распространённость пороков развития почек по результатам массового ультразвукового скрининга / А.А. Трефилов // Педиатрическая фармакология. – 2006. – № 2. – С.44–46.
97. Турица, А.А. Врожденные пороки сердца у детей (эпидемиология, принципы профилактики) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Турица. – Омск, 2012. – 22 с.
98. Умалатова, М.И. Сочетанные пороки развития сердца и органов мочевой системы у детей / М.И. Умалатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 47–50.
99. Фаррахов, А.З. Научное обоснования совершенствования региональной системы охраны здоровья детского населения (комплексное социально-гигиеническое исследование на примере Республики Татарстан) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.З. Фаррахов. – Москва, 2014. – 36 с.
100. Шевченко, Е.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца у плодов с экстракардиальными аномалиями в ранние сроки беременности / Е.А. Шевченко // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 596–600.
101. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, И.Н. Бобкова и др. // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 29–38.
102. Ширинский, В.П. Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспективы восстановления миокарда при сердечной недостаточности / В.П. Ширинский, О.В. Степанова, Т.Г. Куликова, А.Ю. Хапчаев // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 70–77.
103. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? / А.М. Шутов, В.А. Серов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 1. – С. 44–48.

104. Эрман, М.В. Состояние педиатрической нефрологической службы в стране на примере Санкт-Петербурга / М.В. Эрман // История МОО «Творческое объединение детских нефрологов» – 15 лет работы / под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Дина. – Москва : Оверлей, 2013. – Гл. 14.– С. 155–168.
105. Эрман, М.В. Нефрология детского возраста : руководство для врачей / М.В. Эрман. – 2-е изд. перераб. и доп. изд. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 683 с.
106. Эрман, М.В. Врожденные аномалии развития почек у детей / М.В. Эрман, С.Ю. Балацкий // Знание пропедевтики – основа клинического мышления педиатра : сборник трудов / под ред. В.В. Юрьева, В.П. Новиковой, А.С. Симаходского ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург : ИнформМед, 2015. – С. 155–179.
107. Юрьев, В.В. Пропедевтика детских болезней : учебник / В.В. Юрьев, М.М. Хомич, Е.Ю. Гуркина и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 720 с.
108. Яйленко, А.А. Некоторые дискуссионные вопросы педиатрической диетологии / А.А. Яйленко // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 19–31.
109. Яковлева, Т.В. Механизмы формирования единой профилактической среды в Российской Федерации / Т.В. Яковлева, А.А. Иванова, В.Ю. Альбицкий // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 3. – С. 28–31.
110. Abrahams, E. The History of Personalized Medicine / E. Abrahams, M. Silver // Integrative Neuroscience and Personalized Medicine / eds. E. Gordon, S. Koslow. – New York : Oxford University Press, 2010. – Ch. 1. – P. 3–16.
111. Abu-Issa, R. Heart field: from mesoderm to heart tube / R. Abu-Issa, M.L. Kirby // Annu Rev. Cell. Dev. Biol. – 2007. – Vol. 23. – P. 45–68.
112. Acharya, A. Efficient inducible Cre-mediated recombination in Tcf21 cell lineages in the heart and kidney / A. Acharya, S.T. Baek, S. Banfi et al. // Genesis. – 2011. – Vol. 49, N 11. – P. 870–877.

113. Adams, K.F. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149, N 2. – P. 209–216.
114. Adedoyin, O. Cardiac disease in children with primary glomerular disorders—role of focal segmental glomerulosclerosis / O. Adedoyin, R. Frank, S. Vento, M. Vergara // *Pediatr. Cardiol.* – 2004. – Vol. 19, N 4. – P. 408–412.
115. Adelsberg, van J. The role of the polycystins in kidney development / J. van Adelsberg // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – Vol. 13, N 5. – P. 454–459.
116. Adhisivam, B. Cardiovascular malformations associated with urinary tract anomalies / B. Adhisivam, N. Prahlad, M. Vijayakumar et al. // *Indian J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 8–9.
117. Aguirre, S. Fetal Programming of Hypertension Induced by Moderate Zinc Restriction during Prenatal Life and Lactation: Early Morphological and Functional Alterations in Cardiovascular System in Both Sexes / S. Aguirre, L. Veiras, R. Sanches et al. // *Revista Argentina de Cardiologia.* – 2011. – Vol. 79, N 4. – P. 346–352.
118. Agustin, J.T. San Genetic link between renal birth defects and congenital heart disease [Electronic resource] / J.T. San Agustin, N. Klena, K. Granath et al. // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804176>.
119. Alexander, B.T. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring / Alexander B.T. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, N 3. – P. 457–462.
120. Alexander, B.T. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology / B.T. Alexander, J.H. Dasinger, S. Intapad // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 2, N 5. – P. 997–1025.

121. Cardiac and vascular changes with kidney transplantation [Electronic resource] / A. Ali, I. Macphee, J.C. Kaski, D. Banerjee // *Indian J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 26, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753734>.
122. Allegra, A. Possible role of erythropoietin in the pathogenesis of chronic cor pulmonale / A. Allegra, M.S. Giacobbe, E. Corvaia et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N 12. – P. 2866–2867.
123. Alter, B.P. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia / B.P. Alter, P.S. Rosenberg // *Mol. Syndromol.* – 2013. – Vol. 4, N 1–2. – P. 87–93.
124. Ardissino, G. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid project / G. Ardissino, V. Daccò, S. Testa et al. // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, N 4, Pt. 1. – P. e382–387.
125. Arranz, C. Fetal Programming of Hypertension Induced By Zinc Restriction During Fetal Life: Early Effects on Heart / C. Arranz, L. Veiras, S. Aguirre et al. // *Journal of Hypertension.* – 2010. – Vol. 28. – P. e363.
126. Agadoorappa, P. Do pakistani babies have more congenital heart defects? Preliminary findings from our birth cohort study / P. Agadoorappa, S. Oddie, N. Pawson, E. Sheridan // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Vol. 96. – P. A35.
127. Asano, H. Tissue DNA synthesis in the pre-term ovine fetus following 8 h of sustained hypoxemia / H. Asano, V.K. Han, J. Homa, B.S. Richardson // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 1997. – Vol. 4. – P. 236–240.
128. AC, Santos Junior Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review / A.C. dos Santos Junior, D.M. de Miranda, A.C. Simões e Silva // *Birth. Defects Res. C. Embryo Today.* – 2014. – Vol.102, N 4. – P. 374–381.
129. Bassett, A.S. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome / A.S. Bassett, E.W. Chow, J. Husted et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2005. – Vol. 138, N 4. – P. 307–313.
130. Bédard, E. Adult congenital heart disease: a 2008 overview / E. Bédard, D.F. Shore, M. Gatzoulis // *Br. Med. Bull.* – 2008. – Vol. 85. – P. 151–180.

131. Baker, L.A. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association / L.A. Baker, B.D. Solomon, K.A. Bear et al. // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol.164, N 3. – P. 451–457.e1.
132. Ben-Shachar, G. Ventricular trabeculations in the chick embryo heart and their contribution to ventricular and muscular septal development / G. Ben-Shachar, R.A. Arcilla, R.V. Lucas, F.J. Manasek // *Circ. Res.* – 1985. – Vol. 57. – P. 759–766.
133. Bergmann, O. Evidence for cardiomyocyte renewal in Humans / O. Bergmann, R.D. Bhardwaj, S. Bernard et al. // *Science.* – 2009. – Vol. 324. – P. 98–102.
134. Bernier, P.L. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts / P.L. Bernier, A. Stefanescu, G. Samoukovic, C.I. Tchervenkov // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* – 2010. – Vol. 13, N 1. – P. 26–34.
135. Bernstein, I. Intrauterine growth restriction / I. Bernstein // *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* / eds. S.G. Gabbe, J.R. Niebyl, I.L. Simpson. – 3rd ed. – New York : Churchill Livingstone. – 1996. – P. 863–886.
136. Bhide, A. The sensitivity of antenatal ultrasound for predicting renal tract surgery in early childhood / A. Bhide, S. Sairam, M.K. Farrugia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 489–92.
137. Blake, K.D. CHARGE syndrome [Electronic resource] / K.D. Blake, C. Prasad // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2006. – Vol. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1586184>.
138. Boyd, P.A. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome / P.A. Boyd, C. de Vigan, B. Khoshnood et al. // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – P. 689–696.

139. Bhatt, A.B. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association / A.B. Bhatt, E. Foster, K. Kuehl et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, N 21. – P. 1884–1931.
140. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, N 12. – P. e67–e492.
141. Bjarnason-Wehrens, B. Motor Development in Children with Congenital Cardiac Diseases / B. Bjarnason-Wehrens, S. Schmitz, S. Dordel // *European Cardiology*. – 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 92–96.
142. Brent, R.L. The cause and prevention of human birth defects: what have we learned in the past 50 years? / R.L. Brent // *Congenit Anom*. – 2001. – Vol. 41. – P. 3–21.
143. Behta, P.A. Fanconi Anemia [Electronic resource] / P.A. Mehta, J. Tolar. – GeneReviews, 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1401>.
144. Blue, G. Advances in the Genetics of Congenital Heart Disease / G. Blue, E. Kirk, E. Giannoulatou et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2017. – Vol. 69, N 7. – P. 859–70.
145. Blue, G.M. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance / G.M. Blue, E.P. Kirk, G.F. Sholler et al. // *Med. J. Aust*. – 2012. – Vol. 197, N 3. – P. 155–159.
146. Bock, J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 23. – P. 2592–2600.
147. Bolsen, J. Extracardiac malformations in children with congenital heart disease [Electronic resource] / J. Bolsen, J.C. Melchior, E. Terslev et al. // *Ada Paediatr*. – 1963. – Vol. 146. – URL: <http://caspijanjp.ir/article-1-61-en.html>.
148. Boström, P. C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling / P. Boström, N. Mann, J. Wu et al. // *Cell*. – 2010. – Vol. 143, N 7. – P. 1072–1083.
149. Botzenhart, E.M. SALL1 mutation analysis in Townes-Brocks syndrome: twelve novel mutations and expansion of the phenotype / E.M. Botzenhart, A. Green, H. Ilyina et al. // *Hum Mutat*. – 2005. – Vol. 26, N 3. – P. 282.

150. Bouquegneau, A. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome / A. Bouquegneau, J.M. Krzesinski, P. Delanaye, E. Cavalier // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 100–107.
151. Boulter, C. Cardiovascular, skeletal and renal defects in mice with a targeted disruption of the *pdk1* gene / C. Boulter, S. Mulroy, S. Webb et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 12174–12179.
152. Bower, C. Age at Diagnosis of Birth Defects / C. Bower, E. Rudy, A. Callaghan et al. // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* – 2010. – Vol. 88, N 4. – P. 251–255.
153. Braam, B. Cardiorenal syndrome--current understanding and future perspectives / B. Braam, J.F. Joles, A.H. Danishwar, C.A. Gailiard // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 48–55.
154. Brenner, B.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury / B.M. Brenner, G.M. Chertow // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 23, N 2. – P. 171–175.
155. Brockschmidt, A. *CHD1L*: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) / A. Brockschmidt, B. Chung, S. Weber et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, N 6. – P. 2355–2364.
156. Brondenb, B. Evaluation of cystatin C with iohexol clearance in cardiac surgery / B. Brondenb, A. Eyjolfsson, S. Blomquist et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 196–202.
157. Burdge, G.C. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? / G.C. Burdge, M.A. Hanson, J.L. Slater-Jefferies, K.A. Lillycrop // *Br. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 97. – P. 1036–1046.
158. Burton, G.J. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function / G.J. Burton // *J. Anat.* – 2009. – Vol. 215. – P. 27–35.
159. Byung, H. Renal anomalies in congenital heart disease / H. Byung, I.O. Kim, K.M. Yeon, S. Yoon // *Journal of the Korean Radiological Society.* – 1987. – Vol. 23, N 6. – P. 1049–1052.

160. Capone, V. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play / V. Capone, W. Morello, F. Taroni, G. Montini // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 796.
161. Carlton, C.E. Incidence of urological anomalies in association with major nonurological anomalies / C.E. Carlton, R. Scott // *J. Urol.* – 1960. – Vol. 181. – P. 43.
162. Casas-Aparicio, G. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension / G. Casas-Aparicio, L. Castillo-Martínez, A. Orea-Tejeda et al. // *Transplant Proc.* – 2010. – Vol. 42, N 3. – P. 524–528.
163. Carvalho, J.S. Fetal heart scanning in the first trimester / J.S. Carvalho // *Prenat Diagn.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1060–1067.
164. Centers for Disease Control and National Birth Defects Prevention Network (NBDPN). Preventing Birth Defects. Special Issue: 2017 Congenital Malformations Surveillance Report: A Report from the National Birth Defects Prevention Network. 2017. – Volume 109. – Issue 18. – P. 1401–1514.
165. Chavers, B.M. Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine / B.M. Chavers, M. Hardstedt, K.J. Gillingham // *Pediatr Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 565–569.
166. Chavers, B.M. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients / B.M. Chavers, L. Shuling, A.J. Collins, C.A. Herzog // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 648–653.
167. Chuary, Y. The role of PAX2 in regulation of kidney development and kidney diseases / Y. Chuary // *Ya Chion.* – 2011. – Vol. 33, N 3. – P. 231–238.
168. Cocchi, G. Urinary tract abnormalities (UTA) and associated malformations: data of the Emilia-Romagna Registry. IMER Group. Emilia-Romagna Registry on Congenital Malformations / G. Cocchi, C. Magnani, M.S. Morini et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 12, N 5. – P. 493–497.
169. The Congenital Malformations Registry (CMR) of the New York State Department of Health. Major Birth Defects Data from Population-based Birth

- Defects Surveillance Programs in the United States, 2010–2014. *Birth Defects Research*. New York. – 2017. – 109. – S1–S182.
170. Cooper, D. The Kidney in Critical Cardiac Disease Proceedings From the 10th International Conference of the Pediatric Cardiac Intensive Care Society / D. Cooper, R. Basu, J. Price et al. // *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. – 2016. – Vol. 7, N 2. – P. 152–163.
171. Cordell, H. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux / H. Cordell, R. Darlay, P. Charoen et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, N 1. – P. 113–123.
172. Crispi, F. Fetal cardiac function: what to use and does it make a difference? [Electronic resource] / F. Crispi // 17th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy / ?? . – Lisbon, 2013. – URL: http://medicinafetalbarcelona.org/docencia2/es/presentaciones-en-congresos?sort_by=title&sort_order=ASC.
173. Cruz, D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes / D.N. Cruz // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 56–66.
174. Cui, S. Pod1 stromal cells for glomerulogenesis / S. Cui, L. Schwartz, S.E. Quaggin // *Dev Dyn.* – 2003. – Vol. 226. – P. 512–522.
175. Cunningham, B.K. Analysis of cardiac anomalies in VACTERL association / B.K. Cunningham, D.W. Hadley, H. Hannoush et al. // *Birth. Defects Res. Clin. Mol. Teratol.* – 2013. – Vol. 97, N 12. – P. 792–797.
176. Curry, C.J. Smith-Lemli-Opitz syndrome type II: Multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality / C.J. Curry, J.C. Carey, J.S. Holland et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol. 26. – P. 45–57.
177. Dagan, A. Effect of renal denervation on prenatal programming of hypertension and renal tubular transporter abundance / A. Dagan, H.M. Kwon, V. Dwarakanath, M. Baum // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. F29–F34.

178. Damon, B.J. Patterns of muscular strain in the embryonic heart wall / B.J. Damon, M.C. Remond, M.R. Bigelow et al. // *Dev. Dyn.* – 2009. – Vol. 238. – P. 1535–1546.
179. DGaita, Of heart and kidney: a complicated love story / D. Gaita, A. Mihaescu, A. Schiller // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21, N 7. – P. 840–846.
180. Dargie, H.J. The cardiorenal syndrome as the cardiologist sees it / H.J. Dargie // *Dialogues in Cardiovascular Medicine.* – 2011. – Vol. 16, N 4. – P. 243–248.
181. Davis, T.K. To bud or not to bud: the RET perspective in CAKUT / T.K. Davis, M. Hoshi, S. Jain // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 597–608.
182. De Boo, H.A. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis / H.A. De Boo, J.E. Harding // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 46, N 1. – P. 4–14.
183. Dees, J.E. The clinical importance of congenital anomalies of the upper urinary tract / J.E. Dees // *J. Urol.* – 1941. – Vol. 46. – P. 659.
184. Dent, C.L. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study / C.L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala et al. // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, N 6. – P. R127.
185. Desir, G.V. Role of renalase in the regulation of blood pressure and the renal dopamine system / G.V. Desir // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20, N 1. – P. 31–36.
186. Dickinson, H. Maternal dexamethasone treatment at midgestation reduces nephron number and alters renal gene expression in the fetal spiny mouse / H. Dickinson, D.W. Walker, E.M. Wintour et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 292. – P. R453–461.
187. Dharnidharka, V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40, N 2. – P. 221–226.

188. Dolk, H. Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005 / H. Dolk, M. Loane, E. Garne // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 841–849.
189. Dolk, H. The prevalence of congenital anomalies in Europe / H. Dolk, M. Loane, E. Garne // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 686. – P. 349–364.
190. Dötsch, J. Fetal programming and renal function / J. Dötsch, C. Plank, K. Amam // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 513–520.
191. Drake, A.J. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats / A.J. Drake, B.R. Walker, J.R. Seckl // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. R34–38.
192. Driarmada, A. Renal hypoplasia: lessons from Pax2 / A. Driarmada, J. Quinlan, P. Goodyear // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 26–31.
193. Dwivedi, R.S. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease / R.S. Dwivedi, J.G. Herman, T.A. McCaffrey, D.S. Raj // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 29. – P. 23–32.
194. Dzau, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade / V. Dzau // *J. Hypertens. Suppl.* – 2005. – Vol. 23, N 1. – P. S9–17.
195. Dzielinska, Z. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors / Z. Dzielinska, A. Januszewicz, A. Wiecek et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2010. – Vol. 33, N 2. – P. 139–148.
196. Egbe, A. Congenital Malformations in the Newborn Population: A Population Study and Analysis of the Effect of Sex and Prematurity / A. Egbe, S. Uppu, S. Lee et al. // *Pediatrics and Neonatology*. – 2015. – Vol. 56. – P. 25–30.
197. Egbe, A. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis / A. Egbe, S. Lee, D. Ho et al. // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 86–91.
198. Epstein, J.A. Heart-Healthy Hypertrophy / J.A. Epstein // *Cell Metabolism*. – 2011. – Vol. 13. – P. 3–4.

199. Esquivel, A. Urographic anomalies in congenital heart disease / A. Esquivel, A.E. Childe, G.R. Curnming // *Can. Assoc. Radiol.* – 1966. – Vol. 17. – P. 97.
200. ESPN/ERA–EDTA Registry (2010) ESPN/ERA–EDTA registry annual report 2008 [Электронный документ]. – Режим доступа: <https://espn-reg.org/index.jsp>
201. European Surveillance of Congenital Abnormalities: prevalence tables [Electronic resource] / EUROCAT. 2012. – URL: <https://www.eurocat-network.eu/>
202. Evans, H.J. Novel 3D culture system for study of cardiac myocyte development / H.J. Evans, J.K. Sweet, R.L. Price et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. H570–H578.
203. E Lo, Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update / E Lo, L.E. Nicolle, S.E. Coffin et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 35, N 5. – P. 464–479.
204. Fácila, L. Importance of Recognizing Occult Renal Disease in Hypertensive Patients / L. Fácila, V. Bertomeu-González, V. Bertomeu et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – Vol. 62, N 3. – P. 282–287.
205. Faguer, S. Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood / S. Faguer, A. Pillet, N. Chassaing et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1341–1345.
206. Feldkamp, M.L. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study / M.L. Feldkamp, J.C. Carey, J.L. Byrne et al. // *BMJ.* – 2017. – Vol. 357. – P. J2249.
207. Fetzer, M. Pediatric catheter associated urinary tract infection reduction – an achievable goal / M. Fetzer, R. Humphrey, S. Stack-Simone, L. Stoverock // *BMJ Qual Saf.* – 2015. – Vol. 24. – P. 733–744.
208. Filler, G. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research / G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann et al. // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38, N 1. – P. 1–8.
209. Filler, G. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate / G. Filler, F. Priem, I. Vollmer et al. // *Pediatr Nephrol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 501–505.

210. Finney, H. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II) / H. Finney, D.J. Newman, W. Gruber et al. // *Clin Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 1016–1022.
211. Fung, A. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era [Electronic resource] / A. Fung, C. Manlhiot, S. Naik et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698764>.
212. Feinstein, S. Hyperhomocysteinemia in children on renal replacement therapy / S. Feinstein, B.A. Sela, A. Drukker et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 515–519.
213. Filippi, de C.R. B-type natriuretic peptide (BNP)/ntproBNP and renal function: Is the controversy over? / C.R. de Filippi, R.H. Christenson // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1271–1273.
214. Flynn, J.T. Pathophysiology of hypertension / J.T. Flynn, R.P. Woroniecki // *Pediatric nephrology* / eds. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet. – 5th ed. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. – P. 1153–1177.
215. Falkner, B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history / B. Falkner // *Pediatric Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1219–1224.
216. Forsythe, E. Bardet-Biedl syndrome / E. Forsythe, P.L. Beales // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 21. – P. 8–13.
217. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents / National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, N 2, Suppl. 4th Report. – P. 555–576.
218. Fowden, A. Endocrine mechanisms of intrauterine programming / A. Fowden, A. Forhead // *Reproduction.* – 2004. – Vol. 127. – P. 515–526.
219. Franklin, O. Prenatal diagnosis of coarctation of aorta improves survival and reduces morbidity / O. Franklin, M. Burch, N. Manning et al. // *Heart.* – 2002. – Vol. 87. – P. 67–69.

220. Franz, D.N. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations / D.N. Franz, J.J. Bissler, D.N. Franz // *Neuropediatrics*. – 2010. – Vol. 41, N 5. – P. 199–208.
221. Gaston, V. Assessment of p57KIP2 Gene Mutation in Beckwith-Wiedemann Syndrome / V. Gaston, Y. Le Bouc, V. Soupre et al. // *Horm. Res.* – 2000. – Vol. 54. – P. 1–5.
222. Gatzoulis, M.A. Adult congenital heart disease: education, education, education / M.A. Gatzoulis // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3, N 1. – P. 2–3.
223. Gluckman, P. *The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease* / P. Gluckman, M. Hanson. – 1st ed. – Cambridge University Press, 2005. – 276 p.
224. Goldman, B. Epidermal growth factor promotes a cardiomyoblastic phenotype in human fetal cardiac myocytes / B. Goldman, A. Mach, J. Wurzel // *Exp. Cell. Res.* – 1996. – Vol. 228. – P. 237–245.
225. Goldman, M. Renal abnormalities in beckwith-wiedemann syndrome are associated with 11p15.5 uniparental disomy / M. Goldman, A. Smith, C. Shuman et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, N 8. – P. 2077–2084.
226. Goldsmith, D. The cardiorenal syndrome as the nephrologist sees it / D. Goldsmith // *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. – 2011. – Vol. 16, N 4. – P. 248–250.
227. Goldstein, S.L. Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis / S.L. Goldstein, H. Currier, L. Watters et al. // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. – P. 653–657.
228. González Celedón, C. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys / C. González Celedón, M. Bitsori, K. Tullus // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, N 7. – P. 1014–1020.
229. Gonzalez-Perret, S. Polycystin-2, the protein mutated in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), is a Ca²⁺-permeable nonselective cation channel / S. Gonzalez-Perret, K. Kim, C. Ibarra, A.E. Damiano // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 1182–1187.

230. Geckardt, K.U. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden / K.U. Eckardt // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 158–169.
231. Gosse, P. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier et al. // *J. Hum. Hypertens*. – 1999. – Vol. 13. – P. 505–509.
232. Garcia-Donaire, J.A. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum [Electronic resource] / J.A. Garcia-Donaire, L.M. Ruilope // *Int. J. Nephrol*. – 2011. – Vol. 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21603119>.
233. Gardiner, H. The case for fetal cardiac intervention / H. Gardiner // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1648–1652.
234. Grauw, De T.J. Fetal growth in rats from different levels of hypoxia / T.J. De Grauw, R. Meyers, W.J. Scott // *Biol. Neonate*. – 1986. – Vol. 49. – P. 85–89.
235. Greenwood, R.D. Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary tract system. Observations in a series of 453 infants and children with urinary system malformations / R.D. Greenwood, A. Rosenthal, A.S. Nadas // *Clin. Pediat*. – 1976. – Vol. 15. – P. 1101–1104.
236. Grigore, D. Placental insufficiency results in temporal alterations in the renin-angiotensin system in male hypertensive growth restricted offspring / D. Grigore, N.B. Ojeda, E.B. Robertson et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2007. – Vol. 293. – P. R804–811.
237. Grimm, D. Polycystin-1 distribution is modulated by polycystin-2 expression in mammalian cells / D. Grimm, Y. Cai, V. Chanvet et al. // *J. Biol. Chem*. – 2003. – Vol. 278. – P. 36786–36793.
238. Guron, G. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development / G. Guron, P. Friberg // *J. Hypertens*. – 2000. – Vol. 18. – P. 123–137.
239. Hagg, P. Type XV collagen: a new basement membrane zone component and its accumulation in the interstitial matrix of the fibrotic kidney / P. Hagg, S. Jaakkola, T. Pihajaniemi // *Matrix Biol*. – 1995. – Vol. 14. – P. 351.

240. Hadjiphilippou, S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding / S. Hadjiphilippou, S.P. Kon // *J. R. Soc. Med.* – 2016. – Vol. 109, N 1. – P. 12–17.
241. Hahn, H. Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies / H. Hahn // *Korean J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 53. – P. 729–734.
242. HDAssociated Extracardiac Malformations in the Congenital Heart Disease Population: Current Estimates and Temporal Variation in Prevalence [Electronic resource] / A. Egbe, S. Uppu, S. Lee et al. // *JACC.* – 2014. – Vol. 63, N 12, Suppl. 1. – URL: http://www.onlinejacc.org/content/63/12_Supplement/A599.
243. Hall, D. Health for All Children / D. Hall, D. Elliman. – 4 th ed. – New York : Oxford University Press, 2006. – 422 p.
244. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development by Food and Drug Administration (2014-03-16) / U.S. Food And Drug Administration. – CreateSpace, 2013. – 61 p.
245. Harambat, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 363–373.
246. Harrison, M. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy / M. Harrison, S.C. Langley-Evans // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101. – P. 1020–1030.
247. Harshman, L. PAX2 in human kidney malformations and disease / L. Harshman, P. Brophy // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1265–1275.
248. Hellerstein, S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR / S. Hellerstein, M. Berenbom, P. Erwin // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19, N 5. – P. 521–525.
249. Herrera, E.A. A role for xanthine oxidase in the control of fetal cardiovascular function in late gestation sheep / E.A. Herrera, A.D. Kane, J.A. Hansell et al. // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590, N 8. – P. 1825–1837.
250. Hindryckx, A. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations / A. Hindryckx, L. De Catte // *Facts. Views Vis. Obgyn.* – 2011. – Vol. 3, N 3 – P. 165–174.

251. Hoek, G. van de Functional models for congenital anomalies of the kidney and urinary tract / G. van de Hoek, N. Nicolaou, R.H. Giles et al. // *Nephron*. – 2015. – Vol. 129, N 1. – P. 62–67.
252. Hoeffel, J.C. Frequency of association of cardiac and urinary abnormalities / J.C. Hoeffel, J. Mery, A.M. Worms et al. // *Sem. Hop.* – 1978. – Vol. 54, N 9–12. – P. 437–441.
253. Hofmann, A.D. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review / A.D. Hofmann, J.W. Duess, P. Puri // *Pediatric Surgery International*. – 2014. – Vol. 30, N 8. – P. 757–761.
254. Hoffman, J.I. The incidence of congenital heart disease / J.I. Hoffman, S. Kaplan // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 19, N 39. – P. 1890–1900.
255. Homsy, J. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies / J. Homsy, S. Zaidi, Y. Shen et al. // *Science*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1262–1266.
256. Hogan, J. Renal outcome in children with congenital diagnosis of severe Cakut / J. Hogan, M.E. Dourthe, E. Biondiaux // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, N 3. – P. 497–502.
257. H Yu, Spectrum of Delta(7)-dehydrocholesterol reductase mutations in patients with the Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome / H. Yu, M.H. Lee, L. Starck et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, N 9. – P. 1385–1391.
258. Huang, J.B. Molecular mechanisms of congenital heart disease / J.B. Huang, Y.L. Liu, P.W. Sun et al. // *Cardiovasc. Pathol.* – 2010. – Vol. 19, N 5. – P. e183–193.
259. Hughes-Benzie, R.M. Simpson-Golabi-Behmel syndrome associated with renal dysplasia and embryonal tumors: Localisation of the gene to Xqcen-Xq21 / R.M. Hughes-Benzie, A.G. Hunter, J.E. Allanson, E.A. MacKenzie // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 43. – P. 428–435.
260. Hughson, M. Glomerular number and size in autohsy kidneys: The relationship to birth weight / M. Hughson, A.B. Farris, R. Douglas-Denton et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2113–2122.

261. Humphrey, A. Abnormalities of the urinary tract in association with congenital cardiovascular disease / A. Humphrey, J.D. Munn // *Can. Med. Assoc.* – 1966. – Vol. 95, N 4. – P. 143–145.
262. Ibrahimi, O.A. Structural basis for fibroblast growth factor receptor 2 activation in Apert syndrome / O.A. Ibrahimi, A.V. Eliseenkova, A.N. Plotnikov et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 7182–7187.
263. IJzerman, R.G. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors / R.G. IJzerman, C.D. Stehouwer, E.J. de Geus et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 566–571.
264. Imhoff, O. Bardet-Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort / O. Imhoff, V. Marion, C. Stoetzel et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 22–29.
265. Ingelfinger, J. World Kidney Day 2016: Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood / J. Ingelfinger, K. Kalantar-Zadeh, F. Schaefer et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, N 3. – P. 343–348.
266. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart / J.S. Carvalho, L.D. Allan, R. Chaoui et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, N 3. – P. 348–359.
267. Jain, K.K. *Textbook of Personalized Medicine* / K.K. Jain. – 2-nd ed. – Humana Press, 2015. – 732 p.
268. J. Holland, J. Wiley-Liss Plenary Symposium. Fetal programming: Adaptive Life – history Tactics or Making the Best of a Bad Start // *American Journal of Human Biology.* – 2005. – V. 17. – S. 22–33.
269. Jansson, T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / T. Jansson, T.L. Powell // *Clin. Sci. (Lond).* – 2007. – Vol. 113, N 1. – URL: <http://www.clinsci.org/content/113/1/1.long>.
270. J'S. Bock, Cardiorenal syndrome: new perspectives / J'S. Bock, S.S. Gottlieb // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, N 23. – P. 2592–2600.

271. Jia, Y. The diagnostic value of next generation sequencing in familial nonsyndromic congenital heart defects / Y. Jia, J.J. Louw, J. Breckpot et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2015. – Vol. 167A. – P. 1822–1829.
272. Jones, C.P. Addressing the social determinants of children's health: a cliff analogy / C.P. Jones, C.Y. Jones, G.S. Perry et al. // *J. Health Care Poor Underserved.* – 2009. – Vol. 20, N 6, Suppl. – P. 1–12.
273. Jongbloed, J.D. New clinical molecular diagnostic methods for congenital and inherited heart disease / J.D. Jongbloed, A. Pysafalvi, W.S. Kerstjens-Frederikse et al. // *Expert. Opin. Med. Diagn.* – 2011. – Vol. 5. – P. 9–24.
274. Jongmans, M.C. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene / M.C. Jongmans, R.J. Admiraal, K.P. van der Donk et al. // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 306–314.
275. J'Donaire, Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum [Electronic resource] / J.A. García-Donaire, L.M. Ruilope // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097083>.
276. J. Luño, New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease / J. Luño, G. Remuzzi, B. Rodriguez-Iturbe, J.C. Ayus // *Kidney Int. Suppl.* – 2008. – Vol. 74, N 111. – P. S1.
277. Kalter, H. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts) / H. Kalter, J. Warkany // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 308, N 8. – P. 424–431.
278. Katsanis, N. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder / N. Katsanis, S.J. Ansley, J.L. Badano, E.R. Eichers // *Science.* – 2001. – Vol. 293. – P. 2256–2259.
279. Keller, G. Nephron number in patients with primary hypertension / G. Keller, G. Zimmer, G. Mall et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 101–108.
280. Khairy, P. Changing mortality in congenital heart disease / P. Khairy, R. Ionescu-Ittu, A.S. Mackie et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1149–1157.

281. Khoshnood, B. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983–2000: a population-based evaluation / B. Khoshnood, C. De Vigan, V. Vodovar et al. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115. – P. 95–101.
282. K'Halt, Coordination of kidney organogenesis by Wnt signaling / K. Halt, S. Vainio // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 737–744.
283. Kirby, M.L. Cardiac development / M.L. Kirby. – New York : Oxford University Press, 2007. – 273 p.
284. Kjeldsen, L. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. Johnsen, H. Sengelbv, N. Borregaardll // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 10425–10432.
285. Kleymenova, E. Tuberin-dependent membrane localization of polycystin-1: a functional link between polycystic kidney disease and the TSC2 tumor suppressor gene / E. Kleymenova, O. Ibraghimov-Beskrovnaya, H. Kugoh et al. // *Mol. Cell.* – 2001. – Vol. 7, N 4. – P. 823–832.
286. Knowles, R. Newborn screening for congenital heart defects: a systemic review and cost–effectiveness analysis [Electronic resource] / R. Knowles, I. Griebisch, C. Dezateux et al. // *Health Technol. Assess.* – 2005. – Vol. 9, N 44. – URL: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9440#/abstract>.
287. Kobrynski, L.J. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes / L.J. Kobrynski, K.E. Sullivan // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1443–1449.
288. Kohlhase, J. Townes-Brocks Syndrome / J. Kohlhase // *Gene Reviews*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1993–2013.
289. Kohlhase, J. SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders / J. Kohlhase // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 16, N 6. – P. 460–466.
290. Koleganova, N. Renal, cardiovascular and metabolic effects of fetal programming / N. Koleganova, K. Benz, G. Piecha et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, N 8. – P. 3003–3007.

291. Kovács, D. Noninvasive perioperative monitoring of arterial function in patients with kidney transplantation / D. Kovács, L. Lőcsey, L. Szabó et al. // *Transplant Proc.* – 2013. – Vol. 45, N 3. – P. 682–684.
292. Krause, M. Signaling during Kidney Development / M. Krause, A. Rak-Raszewska, I. Pietilä, S. Quaggin // *Cells.* – 2015. – Vol. 4. – P. 112–132.
293. Kreidberg, J. Introduction to the 12th International Workshop on Developmental Nephrology / J. Kreidberg // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 497–498.
294. Kurinczuk, J. The contribution of congenital anomalies to infant mortality [Electronic resource] / J. Kurinczuk, J. Hollowell, P. Boyd et al. ; National Perinatal Epidemiology Unit. – Oxford, 2010. – URL: <https://www.npeu.ox.ac.uk/infant-mortality>.
295. Kujat, A. Renal malformations in deletion 22q11.2 patients / A. Kujat, M.D. Schulz, S. Streng, U.G. Froster // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2006. – Vol. 140, N 14. – P. 1601–1602.
296. Kwiatkowski, D.J. Manning Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways / D.J. Kwiatkowski, D. Brendan // *Human Molecular Genetics.* – 2005. – Vol. 14, N 2. – P. 251–258.
297. LaHaye, S. Utilization of whole exome sequencing to identify causative mutations in familial congenital heart disease / S. LaHaye, D. Corsmeier, M. Basu et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2016. – Vol. 9. – P. 320–329.
298. Lam, W.W. Analysis of germline CDKN1C (p57KIP2) provides a novel genotype-phenotype correlation / W.W. Lam, I. Hatada, S. Ohishi et al. // *J. Med. Genet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 518–523.
299. Lammens, M. Causes of Congenital Malformations / M. Lammens, J. van Vugt, M. Willemsen et al. // *Clinical Neuroembryology. Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System* / H.J. ten Donkelaar, M. Lammens, A. Hori. – Springer, 2014. – Ch. 3. – P. 105–164.
300. Langley-Evans, S.C. Nutritional programming of disease: Unravelling the mechanism / S.C. Langley-Evans // *J. Anat.* – 2009. – Vol. 215. – P. 36–51.

301. Lassus, J. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk / J. Lassus, V.P. Harjola // *Heart Fail Rev.* – 2012. – Vol. 17, N 2. – P. 251–261.
302. Leclere, N. Hypoxia-induced long-term increase of dopamine and tyrosine hydroxylase mRNA levels / N. Leclere, N. Andreeva, F. Fuchs et al. // *Prague Med. Rep.* – 2004. – Vol. 105. – P. 291–300.
303. Ledoux, P. Cardiorenal syndrome / P. Ledoux // *Avenir. Med.* – 1951. – Vol. 48, N 8. – P. 149–153.
304. Leibovitch, L. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios / L. Leibovitch, J. Kuint, E. Rosenfeld et al. // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, N 7. – P. 727–730.
305. Lewis, M.A. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008 / M.A. Lewis, J. Shaw, M.D. Sinha et al. // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. c279–288.
306. Linde, D. van der Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. van der Linde, E. Konings, M. Slager et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 21. – P. 2241–2247.
307. Lindsay, R.S. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring / R.S. Lindsay, R.M. Lindsay, C.R. Edwards et al. // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1200–1204.
308. Liu, J.M. Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features / J.M. Liu, A.D. Auerbach, N.S. Young // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 555–557.
309. Lo Ten Foe, J.R. Expression cloning for the major Fanconi anaemia gene, FAA / J.R. Lo Ten Foe, M.A. Rooimans, L. Bosnoyan-Collins et al. // *Nature Genet.* – 1996. – Vol. 14. – P. 320–323.
310. Longo, L.D. Fetal cerebrovascular acclimatization responses to high-altitude, long-term hypoxia: a model for prenatal programming of adult disease? / L.D. Longo,

- W.J. Pearce // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, N 1. – P. R16–24.
311. Loria, A. Changes in renal hemodynamics and excretory function induced by a reduction of ANG II effects during renal development / A. Loria, V. Reverte, F. Salazar et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. R695–700.
312. Lucas, A. Programming by early nutrition in man / A. Lucas // *The childhood environment and adult disease* / eds. G.R. Bock, J. Whelan. – Chichester : Willey, 1991. – P. 38–55.
313. Luyckx, V.A. The Clinical Importance of Nephron Mass / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 898–910.
314. Madsen, N. Cardiac surgery in patients with congenital heart disease is associated with acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease / N. Madsen, S. Goldstein, T. Froslev et al. // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92, N 3. – P. 751–756.
315. Najafi, M. Serum creatinine role in predicting outcome after cardiac surgery beyond acute kidney injury / M. Najafi // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6, N 9. – P. 1006–1021.
316. Mann, J.F. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial / J.F. Mann // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 629–636.
317. Mann, J.F. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency / J.F. Mann, H.C. Gerstein, I. Dulau-Florea, E. Lonn // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, Suppl. 84. – P. S192–196.
318. Massengil, S. Chronic kidney disease in children and adolescents / S. Massengil, M. Ferris // *Pediatric in Review.* – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. 16–29.
319. Matteucci, M.C. ESCAPE Trial Group Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency / M.C. Matteucci, E. Wuhl, S. Picca et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 218–226.

320. Maezawa, Y. Embryology of the Kidney / Y. Maezawa, J.A. Kreidberg, S.E. Quaggin // Brenner and Rector's The Kidney E-Book / M. Taal, G. Chertow, P. Marsden et al. – 9th ed. – Saunders, 2011. – Vol. 1, Ch. 1. – P. 2–30.
321. Marelli, A.J. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution / A.J. Marelli, A.S. Mackie, R. Ionescu-Ittu et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 163–172.
322. Maria, M. Rodriguez Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT) / M. Maria // Fetal and Pediatric Pathology. – 2014. – Vol. 33. – P. 293–320.
323. Martignoni, G. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome / G. Martignoni, F. Bonetti, M. Pea et al. // Am. J. Surg. Pathol. – 2002. – Vol. 26. – P. 198–205.
324. McCullough, McCullough, Cardiorenal Syndromes: Advances in Determining Diagnosis, Prognosis and Therapy / P. McCullough, J. Tumlin, H. Szerlip et al. // J. Cardiovasc. Dis. Diagn. – 2015. – Vol. 3. – P. 221.
325. McDonald-McGinn, D.M. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) / D.M. McDonald-McGinn, K.E. Sullivan // Medicine (Baltimore). – 2011. – Vol. 90, N 1. – P. 1–18.
326. McIntosh, R. The incidence of congenital malformations: A study of 5,964 pregnancies / R. McIntosh, K.K. Merritt, M.R. Richards et al. // Pediatrics. – 1954. – Vol. 14. – P. 505.
327. McDonald, S.P. Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand / N.I. Orr, S.P. McDonald, S. McTaggart et al. // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 1719–1726.
328. McTaggart, Incidence And Prevalence Of Eskd In Children And Adolescents 1991–2009 [Electronic resource] / McTaggart, H. Dent, S. Kennedy et al. // Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry : The 32nd Annual Report / eds. S. McDonald, L. Excell, B. Livingston. – Adelaide, 2009. – Ch. 11. – URL: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2009.html.

329. Meilhac, S.M. A retrospective clonal analysis of the myocardium reveals two phases of clonal growth in the developing mouse heart / S.M. Meilhac, R.G. Kelly, D. Rocancourt, S. Eloy-Trinquet // *Development*. – 2003. – Vol. 130. – P. 3877–3889.
330. Merlet-Benichou, C. Role of retinoids in renal development: Pathophysiological implication / C. Merlet-Benichou, J. Vilar, M. Lelievre-Pegorier, T. Gilbert // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1999. – Vol. 8. – P. 39–43.
331. Merz, W.M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the circulation of fetuses with cardiac malformations / W.M. Merz, K. Kübler, E. Albers et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2012. – Vol. 101. – P. 73–79.
332. Merz, W.M. Cardiorenal Syndrome is Present in Human Fetuses with Severe, Isolated Urinary Tract Malformations [Electronic resource] / W.M. Merz, K. Kübler, R. Fimmers et al. // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23717461>.
333. Mettler, B.A. Congenital Heart Disease: Surgery in Adult / B.A. Mettler, B.B. Peeler // *Surgical Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 189. – P. 1021–1032.
334. Meyer, K. Fetal programming of cardiac function and disease / K. Meyer, L. Zhang // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, N 3. – P. 209–216.
335. Mishra, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1231–1238.
336. Mitsnefes, M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease / M. Mitsnefes // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 27–39.
337. Mitsnefes, M.M. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis / M.M. Mitsnefes, S.R. Daniels, S.M. Schwartz et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 318–323.
338. Mitsnefes, M.M. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) / M.M. Mitsnefes, D. Stablein // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45. – P. 309–315.

339. Mitsnefes, M.M. Increasing incidence of anemia after kidney transplantation in children / M.M. Mitsnefes, M. Subat-Dezulovic, P.R. Khoury, J. Goebel // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5, N 7. – P. 1713–1718.
340. Mitsnefes, M. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease / M. Mitsnefes, T. Kathman, J. Mishra et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 101–108.
341. Mock, C. Strengthening care of injured children globally / C. Mock, F. Abantanga, J. Goosen et al. // *Bull World Health Organ.* – 2009. – Vol. 87, N 5. – P. 382–389.
342. Mohamed, M.A. Birth region, race and sex may affect the prevalence of congenital diaphragmatic hernia, abdominal wall and neural tube defects among US newborns / M.A. Mohamed, H. Aly // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, N 11. – P. 861–868.
343. Moritz, K.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease / K.M. Moritz, M. Dodic, E.M. Wintour // *Bioessays.* – 2003. – Vol. 25. – P. 212–220.
344. Mukhopadhyay, S. Association of congenital heart disease and urinary tract malformations / S. Mukhopadhyay, P.K. Karak, S. Shrivastava, M. Rajani // *Indian J. Pediatr.* – 1991. – Vol. 58, N 3. – P. 371–373.
345. Nathanielsz, P.W. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases / P.W. Nathanielsz // *Ilar J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 73–82.
346. Nazarenko, L.P. The results of the Pilot Project s for the prenatal diagnostics of fetal malformations in Tomsk region / L.P. Nazarenko, A.A. Rudko, K.V. Puzyrev et al. // *Journal of Human Genetics.* – 2012. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 154–155.
347. Neild, G.H. What do we know about chronic renal failure in young adults? I. Primary renal disease / G.H. Neild // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1913–1919.
348. Neild, G.H. Long-Term Outcome of Children with Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): an Adult Perspective / G.H. Neild // *BANTAO Journal.* – 2007. – Vol. 5, N 2. – P. 1206–1211.

349. Newrnan, H. Urinary tract anomalies in children with congenital heart disease / H. Newrnan, M.E. Molthan, W.F. Osborn // *Am. J. Roentgenol.* – 1969. – Vol. 106. – P. 52.
350. Newby, L.J. Identification, Characterization, and Localization of a Novel Kidney Polycystin-1-Polycystin-2 Complex / L.J. Newby, A.J. Streets, Y. Zhao et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2002. – Vol. 277, N 73. – P. 20763–20773.
351. Nicolaou, N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CACUT / N. Nicolaou, K. Renkema, E. Bongers et al. // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – Vol. 11, N 12. – P. 720–731.
352. Nishida, M. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases / M. Nishida, H. Kawakatsu, Y. Okumura et al. // *Pediatr. Int.* – 2010. – Vol. 52. – P. 563–568.
353. Norman, M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review / M. Norman // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 97. – P. 1165–1172.
354. North, K.N. Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys / K.N. North, C.L. Hoppel, U. De Girolami et al. // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127. – P. 414–420.
355. Nousi, D. Factors affecting the quality of life in children with congenital heart disease / D. Nousi, A. Christou // *Health science Journal.* – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 94–100.
356. Okura, T. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Jotoku, J. Irita et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2010. – Vol. 14, N 6. – P. 584–588.
357. Ojeda, N.B. Intrauterine Growth Restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease / N.B. Ojeda, D. Grigore, B.T. Alexander // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 15, N 2. – P. 101–106.
358. Ojo, A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention / A.O. Ojo // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82. – P. 603–611.

359. Plebani, M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the laboratory perspective / G. Lippi, M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 50, N 9. – P. 1483–1487.
360. Parekh, R.S. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease / R.S. Parekh, C.E. Carrol, R.A. Wolfe, F.K. Port // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 141. – P. 191–197.
361. Patange, A.R. Vitamin D deficiency is associated with increased left ventricular mass and diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease / A.R. Patange, R.P. Valentini, M.P. Gothe et al. // *Pediatr. Cardiol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 536–542.
362. Pavlakis, E. The role of FRas1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane / E. Pavlakis, R. Chotaki, G. Chalipakis // *Inf. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 43, N 4. – P. 497–495.
363. Phillips, J.K. Pathogenesis of hypertension in renal failure: role of the sympathetic nervous system and renal afferents / J.K. Phillips // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 415–418.
364. Poole, C.A. Abnormalities of the urinary tract in various syndromes / C.A. Poole // *J. Fla. Med. Assoc.* – 1968. – Vol. 55. – P. 110.
365. Porrello, E. Early origins of cardiac hypertrophy: Does cardiomyocyte attrition program for pathological «catch-up» growth of the heart? / E. Porrello, R. Widdop, L. Delbridge // *Proceedings of the Australian Physiological Society.* – 2008. – Vol. 39. – P. 51–59.
366. Porte, F. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / F. Porte // *European Journal of Human Genetics.* – 2008. – Vol. 16. – P. 535–541.
367. Portilla, D. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / D. Portilla, C. Dent, T. Sugaya, L. Devarajan // *Kidney International.* – 2008. – Vol. 73, N 4. – P. 465–472.
368. Portoles, P.J. Cardiorenal syndrome / P.J. Portoles, B.X. Cuevas // *Nefrologia.* – 2008. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 29–32.

369. Potter, L.R. Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter, A.R. Yoder, D.R. Flora et al. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 341–366.
370. Powis, Z. Diagnostic exome sequencing in pediatric patients with congenital heart disease (abstr) / Z. Powis, D. Thrush, B.T. Davis, J.S. Dolinsky // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 991.
371. Queisser-Luft, A. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998) / A. Queisser-Luft, G. Stolz, A. Wiesel et al. // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2002. – Vol. 266. – P. 163–167.
372. Querfeld, U. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) Study: Objectives, Design, and Methodology / U. Querfeld, A. Anarat, A. Bayazit et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1642–1648.
373. Quinlan, J. A common variant of the PAX2 gene is associated with reduced newborn kidney size / J. Quinlan, M. Lemire, T. Hudson et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1915–1921.
374. Raaijmakers, A. Criteria for HNF1B analysis in patients with congenital abnormalities of kidney and urinary tract / A. Raaijmakers, A. Corveleyn, K. Devriendt et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 835–842.
375. Reddy, J.K. Beckwith-Wiedemann syndrome. Wilms' tumor, cardiac hamartoma, persistent visceromegaly, and glomeruloneogenesis in a 2-year-old boy / J.K. Reddy, R.N. Schimke, C.H. Chang et al. // *Arch. Path.* – 1972. – Vol. 94, N 6. – P. 523–532.
376. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes / W. Reik, M. Constancia, A. Fowden et al. // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 547. – P. 35–44.
377. Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998–2005 / M.D. Reller, M.J. Strickland, T. Riehle-Colarusso et al. // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 153, N 6. – P. 807–813.

378. Regan, D.C. Genitourinary anomalies in the CHARGE association / D.C. Regan, A.J. Casale, R.C. Rink et al. // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. – P. 622–625.
379. Renkema, K.J. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / K.J. Renkema, P.Y. Winyard, I.N. Skovorodkin et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 8, N 12. – P. 3842–3851.
380. Riviere G., Michaud A., Breton C. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and ACE activities display tissue-specific sensitivity to undernutrition-programmed hypertension in the adult rat // *Hypertension.* – 2005. – № 46. – P. 1169–1174.
381. Rodriguez, M.M. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants / M.M. Rodriguez, A.H. Gomez, C.L. Abitbol et al. // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 17–25.
382. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker et al. // *Contributions to Nephrology.* – 2010. – Vol. 165. – P. 54–67.
383. Rosa, R.C. Congenital heart defects and extracardiac malformations / R.C. Rosa, R.F. Rosa, P.R. Zen, G.A. Paskulin // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2013. – Vol. 31, N 2. – P. 243–251.
384. Roselli, S. Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice / S. Roselli, L. Heidet, M. Sich et al. // *Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 550–560.
385. Rosenberg, S.L. Regulation of kidney development by histone deacetylases / S.L. Rosenberg, S. Chan, N. McLaughlin et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1445–1452.
386. Rosner, M.H. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies / M.H. Rosner, D. Portilla, M. Okusa // *J. Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 23. – P. 3–18.
387. Rossetti, S. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease / S. Rossetti, P.C. Harris // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1374–1380.

388. Rossetti, S. Identification of Gene Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease through Targeted Resequencing / S. Rossetti, K. Hopp, R. Sikkink, J.L. Sundsbø // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 915–933.
389. Rubenstein, M. Congenital abnormalities of the urinary system / M. Rubenstein, R. Meyer, J. Bernstein // *Pediatrics.* – 1961. – Vol. 58. – P. 356.
390. Ruchnik, L. Fetal cardiovascular effects of lower urinary tract obstruction with giant bladder / L. Ruchnik, M. McCann, Z. Tian et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 36, N 6. – P. 682–686.
391. Rumballe, B. Molecular anatomy of the kidney: what have we learned from gene expression and functional genomics? / B. Rumballe, K. Georgas, L. Wilkinson, M. Little // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1005–1016.
392. Russo, A. Hospital-Based Ambulatory Surgery, 2007 [Electronic resource] : Statistical Brief #86 / A. Russo, A. Elixhauser, C. Steiner, L. Wier // *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs / Agency for Healthcare Research and Quality (US).* – 2010. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53600>.
393. Saiawat, P. Identification of two novel Cakut-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis / P. Saiawat, V. Tasic, V. Vega-Warner et al. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 8, N 2. – P. 196–200.
394. Sahajpal, V. Renal function and angiotensin AT1 receptor expression in young rats following intrauterine exposure to a maternal low-protein diet / V. Sahajpal, N. Ashton // *Clin. Sci. (Lond).* – 2003. – Vol. 104. – P. 607–614.
395. Sahay, M. Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) / M. Sahay // *Clinical Queries: Nephrology.* – 2013. – Vol. 2, N 3. – P. 156–165.
396. Salerno, A. Townes-Brockes syndrome and renal dysplasia: A novel mutation in the SALL1 gene / A. Salerno, J. Kohlhase, B.S. Kaplan // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 25–28.

397. San Agustin, J. Genetic link between renal birth defects and congenital heart disease / J. San Agustin, N. Klena, K. Granath et al. // *Nature Communications*. – 2016. Mar. – 22;7:11103. – doi: 10.1038/ncomms11103.
398. Sangle N. Congenital anomalies – General. 2013. Pathology Outlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneycongenital.html>.
399. Sanna-Cherchi, S. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Sanna-Cherchi, R. Westland, G. Chiggeri, A. Gharavi // *Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 128, N 1. – P. 4–15.
400. Sanna-Cherchi, S. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Sanna-Cherchi, P. Ravani, V. Corbani et al. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 528–533.
401. S’Hadjiphilippou, S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding / S. Hadjiphilippou, S.P. Kon // *J. R. Soc. Med.* – 2016. – Vol. 109, N 1. – P. 12–17.
402. Schwartz, G.J. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents / G.J. Schwartz, L.P. Brion, A. Spitzer // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1987. – Vol. 34. – P. 571–590.
403. Schwedler, G. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects / G. Schwedler, A. Lindinger, P.E. Lange et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, N 12. – P. 1111–1117.
404. Sedmera, D. Myocyte Proliferation in the Developing Heart / D. Sedmera, R. Thompson // *Developmental. Dynamics*. – 2011. – Vol. 240. – P. 1322–1334.
405. Schedl, A. Renal abnormalities and their developmental origin / A. Schedl // *Nat. Rev. Genet.* – 2007. – Vol. 8, N 10. – P. 791–802.
406. Schlomer, B. Renal Imaging: Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / B. Schlomer, R. Cohen, L. Baskin // *Pediatric and Adolescent Urologic Imaging* / eds. L.S. Palmer, J.S. Palmer . – Springer, 2014. – Ch. 9. – P. 155–198.
407. Schrier, R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome : Is there a difference? / R.W. Schrier // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 637.

408. Seckl, J.R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming / J.R. Seckl // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151, Suppl. 3. – P. U49–U62.
409. Sferruzzi-Perri, A.N. Early treatment of the pregnant guinea pig with IGF and nutrition partitioning near term / A.N. Sferruzzi-Perri, J.A. Owens, P. Standen et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 292. – P. E668–676.
410. Shamseddin, M.K. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention / M.K. Shamseddin, P.S. Parfrey // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 145–154.
411. Shroff, R. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease / R. Shroff, D.J. Weaver, M.M. Mitsnefes // *Nature Reviews Nephrology.* – 2011. – Vol. 7, N 11. – P. 642–649.
412. San Bright, R. Kidney and hypertension / R. San Bright // *Guy`s Hospital Rep.* – 1836. – Vol. 1. – P. 380.
413. Slavotinek, A.M. Mutation analysis of the MKKS gene in McKusick-Kaufman syndrome and selected Bardet-Biedl syndrome patients / A.M. Slavotinek, C. Searby, L. Al-Gazali et al. // *Hum Genet.* – 2002. – Vol. 110. – P. 561–567.
414. Smith, G.L. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis / G.L. Smith, J.H. Lichtman, M.B. Bracken et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1987–1996.
415. Solomon, B.D. Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association / B.D. Solomon, D.E. Pineda-Alvarez, M.S. Raam et al. // *Am. J. Med. Genetic. A.* – 2010. – Vol. 152A, N 9. – P. 2236–2244.
416. Somerville, J. Grown-up congenital heart disease – medical demands look back, look forward 2000 / J. Somerville // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 49. – P. 21–26.
417. Song, R. Genetic of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / R. Song, I.V. Vosypiv // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 353–364.
418. Source: The Age of Personalized Medicine. «What is Personalized Medicine?» [Электронный документ]. – Режим доступа: http://ageofpersonalizedmedicine.org/objects/pdfs/Age_PM_factsheet.pdf.

419. Whitcomb, D. What is personalized medicine and what should it replace? / D. Whitcomb // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – 9(7): 418–424.
420. Sparago, A. Mechanisms causing imprinting defects in familial Beckwith-Wiedemann syndrome with Wilms' tumour / A. Sparago, S. Russo, F. Cerrato et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – Vol. 16. – P. 254–264.
421. Stanner, S.A. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross-sectional study / S.A. Stanner, K. Bulmer, C. Andres et al. // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 315. – P. 1342–1349.
422. Srivastava, D. HAND proteins: molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease / D. Srivastava // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 1999. – Vol. 9. – P. 11–18.
423. S'Burtey, 22q11.2 microdeletion syndrome is a common cause of renal tract malformations / S. Burtey // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, N 8. – P. E1.
424. Stickler, D.J. Observations on the development of the crystalline bacterial biofilms that encrust and block Foley catheters / D.J. Stickler, S.D. Morgan // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – Vol. 69. – P. 350–360.
425. Stoll, C. Associated nonurinary congenital anomalies of kidney and urinary tract (CACUT) / C. Stoll, B. Dott, Y. Alembik, M.R. Roth // *European Journal of Medical Genetics.* – 2014. – Vol. 57, N 7. – P. 322–328.
426. S Rao, Silent anomalies of the urinary tract and congenital heart disease / S Rao, M.A. Engle, A.R. Levin // *Chest.* – 1975. – Vol. 67, N 6. – P. 685–691.
427. Sun, C. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies / C. Sun, K. Grumbach, De Costa D. // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 1999. – Vol. 2, N 2. – P. 131–142.
428. Eurocat Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980–1999 / by EUROCAT Working Group Paperback. – University of Ulster, 2002 – 278 p.

429. Symonds, M.E. Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows / M.E. Symonds, T. Stephenson, D.S. Gardner, H. Budge // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2007. – Vol. 19, N 1. – P. 53–63.
430. Taglieri, N. Cystatin C and Cardiovascular Risk / N. Taglieri, W. Koenig, J.C. Kaski // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55, N 11. – P. 1932–1943.
431. Tcf21 regulates the specification and maturation of proepicardial cells / P. Tandon, Y. Miteva, L. Kuchenbrod et al. // *Development.* – 2013. – Vol. 140. – P. 2409–2421.
432. Tanner, K. Cardiovascular malformations among preterm infants / K. Tanner, N. Sabine, C. Wren // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, N 6. – P. 833–838.
433. Tapanainen, P.J. Maternal hypoxia as a model for intrauterine growth retardation: effects on insulin-like growth factors and their binding proteins / P.J. Tapanainen, P. Bang, K. Wilson et al. // *Pediatr. Res.* – 1994. – Vol. 36. – P. 152–158.
434. Tawadrous, H. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation / H. Tawadrous, H. Kamran, L. Saliccioli et al. // *Pediatr. Transplant.* – 2012. – Vol. 16. – P. 480–485.
435. Tennant, P.W. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study / P.W. Tennant, M.S. Pearce, M. Bythell, J. Rankin // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N 9715. – P. 649–656.
436. Tenorio, J. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II / J. Tenorio, P. Arias, V. Martínez-Glez et al. // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2014. – Vol. 9. – P. 138.
437. Težak, Ž. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective / Ž. Težak, M.V. Kondratovich, E. Mansfield // *Per. Med.* – 2010. – Vol. 7, N 5. – P. 517–530.
438. Thaker, N. Hypertension in children / N. Thaker // *Apollo Medicine.* – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 248–260.

439. Thakor, A.S. Redox modulation of the fetal cardiovascular defence to hypoxaemia / A.S. Thakor, H.G. Richter, A.D. Kane et al. // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588, Pt. 21. – P. 4235–4247.
440. The case for personalized medicine / The Personalized Medicine Coalition. – 4-th ed. – Washington, 2014. – 68 p.
441. Timio, M. Gentile da Foligno, a pioneer of cardioneurology: commentary on *Carmina de urinarum iudiciis* and *De pulsibus* / M. Timio // *Am. J. Nephrol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 189–192.
442. Tischkowitz, M.D. Fanconi anemia. Review article / M.D. Tischkowitz, S.V. Hodgson // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 1–10.
443. Tobin, I.L. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium / I.L. Tobin, P.L. Beales // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, N 7. – P. 926–936.
444. Toka, H.R. Congenital anomalies of kidney and urinary tract / H.R. Toka, O. Toka, A. Harin // *Semin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 30, N 4. – P. 374–388.
445. Tonelli, M. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2034–2047.
446. Toufaily, M.H. Causes of Congenital Malformations / M.H. Toufaily, M.N. Westgate, A.E. Lin, L.B. Holmes // *Birth. Defects. Res.* – 2018. – Vol. 110, N 2. – P. 87–91.
447. Thompson, L.P. Impact of oxidative stress in fetal programming / L.P. Thompson, Y. Al-Hasan // *J. Pregnancy.* – 2012. – Vol. 12. – P. 58–74.
448. Vaidya, O.U. Effect of renal transplantation for chronic renal disease on left ventricular mass / O.U. Vaidya, J.A. House, T.R. Coggins et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 254–257.
449. Van der Linde, D. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Van der Linde, E.E. Konings, M.A. Slager et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 21. – P. 2241–2247.
450. Vasan, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations / R.S. Vasan // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2335–2362.

451. Verdecchia, P. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension / P. Verdecchia, de G. Simone, S. Pede et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 470–476.
452. Verduijn, M. The analysis of competing events like cause-specific mortality—beware of the Kaplan-Meier method / M. Verduijn, D.C. Grootendorst, F.W. Dekker et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2011. – Vol. 26. – P. 56–61.
453. Verheugt, C.L. Mortality in adult congenital heart disease / C.L. Verheugt, C.S. Uiterwaal, E.T. van der Velde et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1220–1229.
454. Veugelers, M. Mutational analysis of the GPC3/GPC4 glypican gene cluster on Xq26 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome: identification of loss-of-function mutations in the GPC3 gene / M. Veugelers, B.D. Cat, S.Y. Muyldermans et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, N 9. – P. 1321–1328.
455. Vissers, E.L. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome / E.L. Vissers, C.M. van Ravenswaaij, R. Admiraal et al. // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36, N 9. – P. 955–957.
456. Viswanathan, G. The cardiorenal syndrome: making the connection [Electronic resource] / G. Viswanathan, S. Gilbert // *Int. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989717>.
457. Vivante, A. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans / A. Vivante, S. Kohl, D.Y. Hwang et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 695–704.
458. Vos T., Begg S., Barker B., Stevenson C. et al. 2007. The burden of disease and injury in Australia 2003. PHE 82.– 2007. – Canberra: AIHW. – S. 167
459. Wallace, M. Smith-Lemli-Opitz syndrome in a female with a de novo, balanced translocation involving 7q32: Probable disruption of a SLOS gene / M. Wallace, R.T. Zori, T. Alley et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 50. – P. 368–374.
460. Wallis Budge, E.A. *The Egyptian Book of the Dead: The Papyrus of Ani in the British Museum* / E.A. Wallis Budge. – New York : Dover Publications Inc., 1967. – 377 p.

461. Wang, T.J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 4. – P. 503–511.
462. Warady, B. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B. Warady, V. Chadha // *Pediatric Nephrology*. – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 1999–2009.
463. Waterland, R.A. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes and enhanced susceptibility to adult chronic disease / R.A. Waterland, R.L. Jirtle // *Nutrition*. – 2004. – Vol. 20. – P. 63–68.
464. Weber, S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract / S. Weber // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 24, N 2. – P. 212–218.
465. Weber, S. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study / S. Weber, V. Moriniere, T. Knuppel et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 10. – P. 2864–2870.
466. Wessels, M.W. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations / M.W. Wessels, P.J. Willems // *Clin. Genet.* – 2010. – Vol. 78. – P. 103–123.
467. Whitelaw, N.C. How lifetimes shape epigenotype within and across generations / N.C. Whitelaw, E. Whitelaw // *Human Molecular Genetics*. – 2006. – Vol. 15, N 2. – P. 131–137.
468. WHO. Child Causes of Death, Estimates for 2000–2015. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. [Электронный документ]. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html
469. WHO. de Roos, A. A Relational Database of WHO Mortality Data Prepared to Facilitate Global Mortality Research. Open Health Data. – 2015. – 3: e1. – DOI: <http://dx.doi.org/10.5334/ohd.a0>
470. Wiesel, A. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries / A. Wiesel, A. Queisser-Luft, M. Clementi // *European Journal of Medical Genetics*. – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 131–144.

471. Wieser, T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency [Electronic resource] / T. Wieser // GeneReviews® [Internet] / eds. M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon et al. – Seattle, 2019. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253>.
472. Wilkie, A.O. Apert syndrome results from localised mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome / A.O. Wilkie, S.F. Slaney, M. Oldridge et al. // Nature Genet. – 1996. – Vol. 9. – P. 165–172.
473. Wilson A.C., Mitsnefes M.M. Cardiovascular disease in CKD in children: Update on risk factors, risk assessment, and management / A.C. Wilson, M.M. Mitsnefes // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54. – P. 345–360.
474. Winberg, J. Mutation Screening and Array Comparative Genomic Hybridization Using a 180K Oligonucleotide Array in VACTERL Association [Electronic resource] / J. Winberg, P. Gustavsson, N. Papadogiannakis et al. // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24416387>.
475. Wojtalik, M. Congenital heart defect with associated malformations in children / M. Wojtalik, W. Mrówczyński, J. Henschke et al. // J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 40. – P. 1675–1680.
476. Wong, C.S. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease / C.S. Wong, S. Hingorani, D.L. Gillen et al. // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61. – P. 630–637.
477. Woods, L.L. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis / L.L. Woods, D.A. Weeks, R. Rasch // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 1339–1348.
478. Woolf, A.S. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations / A.S. Woolf // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 500–512.
479. Woolf, A.S. Advances in the cell biology and child genetics of human kidney malformations / A.S. Woolf, P.J. Winyard // J. Am. Soc. Nephrol. – 1998. – Vol. 9. – P. 1114–1125.

480. World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva, 2018. – URL: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en.
481. Woroniecki, R. Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease / R. Woroniecki, A.B. Gaikwad, K. Susztak // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 705–711.
482. Wu, H.Y. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion / H.Y. Wu, S.L. Rusnack, R.D. Bellah et al. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, N 6. – P. 2564–2565.
483. Wu, J. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human / J. Wu, P. Boström, L. Sparks et al. // *Cell.* – 2012. – Vol. 150, N 2. – P. 366–376.
484. Wühl, E. Can we slow the progression of chronic kidney disease? / E. Wühl, F. Schaefer // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 170–175.
485. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract / E. Wühl, K. van Stralen, E. Verrina et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 67–74.
486. Yamashita, T. Current knowledge on the pathophysiology of Fanconi anemia: From genes to phenotypes / T. Yamashita, T. Nakahata // *Int. J. Hematol.* – 2001. – Vol. 74. – P. 33–41.
487. Yamashita, T. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency / T. Yamashita, Y. Seino, A. Ogawa et al. // *J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 377–383.
488. Ylinen, E.A. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients / E.A. Ylinen, M. Ala-Houhala, A.P. Harmoinen, M. Knip // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 506–509.
489. Yosypiv, I.V. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Genetic Disorder? [Electronic resource] / I.V. Yosypiv // *Int. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3363415>.

490. Y.C. Chen, Roles of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies / Y.C. Chen, J.M. Sheen, M.M. Tiao et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, N 3. – P. 5380–5401.
491. Yzydorczyk, C. Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood / C. Yzydorczyk, B. Comte, G. Cambonie et al. // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 889–895.
492. Zaidi, S. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease / S. Zaidi, M. Choi, H. Wakimoto et al. // *Nature.* – 2013. – Vol. 498. – P. 220–223.
493. Zhang, Z. Common variants of the glial-derived neutrophilic factor gene do not influence kidney size of the healthy newborn / Z. Zhang, J. Quinlan, D. Grote et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 24, N 6. – P. 1151–1157.
494. Zwolińska, D. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / D. Zwolińska, D. Polak-Jonkisz, I. Makulska // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2011. – Vol. 65. – P. 829–837.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Врожденные пороки сердца

I. ДИАГНОЗ ПОРОКА

1. Номер по порядку
2. Фамилия Имя
3. Пол (м – мальчик, д – девочка)
4. Возраст на момент обследования (до 1 года – мес., старше 1 года – лет)
5. Возраст выявления заболевания (0 – пренатально, 1 – период новорожденности, 2 – до 1 года, 3 – старше 3 лет)
6. Код МКБ – диагноз ВПС
7. Название ВПС
8. ФК ХСН
9. Оперативное лечение: 0 – не оперир. т 1 – с АИК; 2 – без АИК
10. Особенности анатомии ВПС – сложный ВПС (0 – да, 1 – нет)

II. СЕМЕЙНЫЙ И ФЕТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ

11. Возраст матери
12. Возраст отца
13. Заболевания матери и родственников со стороны матери : нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
14. Заболевания отца и родственников со стороны отца : нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
15. Беременность данным ребенком по порядку
16. Роды данным ребенком по порядку

17. Заболевания матери во время беременности: 0 – не было, 1 – ОРВИ, грипп, 2 – бактериальные инфекции, 3 – заболевания почек и мочевой системы, 4 – заболевания ССС, 5 – обострение хр. заболевания, 6 – стрессовые ситуации, 7 – прочие, нет сведений – пустая клетка
18. Осложнения беременности (0 – не было, 1 – токсикоз 1-й половины, 2 – токсикоз 2-й полов., 3 – угрожающий выкидыш, 4 – нефропатия, 5 – прочие)
19. Срок родоразрешения (недель)
20. Характер родоразрешения (0 – нормальные роды, 1 – стимуляция, 2 – кесарево сечение, 3 – щипцы, 4 – прочие пособия, пустая клетка – нет сведений)
21. Масса тела при рождении (г)
22. Длина тела при рождении (см)
23. ЗВУР при рождении (0 – нет, 1 – да)
24. Продолжительность грудного вскармливания в месяцах

ПОРОК РАЗВИТИЯ ПОЧЕК**I. ДИАГНОЗ ПОРОКА**

1. Номер по порядку
2. Фамилия Имя
3. Пол (м – мальчик, д – девочка)
4. Возраст на момент обследования (до 1 года – мес., старше 1 года – лет)
5. Возраст выявления заболевания (0 – пренатально, 1 – период новорожденности, 2 – до 1 года, 3 – старше 3 лет)
6. Код МКБ – диагноз порока почек
7. Наличие заболевания под кодом МКБ Q62.0
8. Наличие заболевания под кодом МКБ Q63.2
9. Сочетание пороков почек (0 – да, 1 – нет)
10. Наличие осложнения хронический пиелонефрит, ИМВП (нет – пустая клетка, есть – 1)
11. Наличие осложнения пузырно-мочеточниковый рефлюкс (нет – пустая клетка, есть – 1)
12. Наличие осложнения сморщенная почка (нет – пустая клетка, есть – 1)
13. Наличие осложнения солевые нарушения, МКБ (нет – пустая клетка, есть – 1)
14. Наличие осложнения НДМП (нет – пустая клетка, есть – 1)
15. Наличие осложнения ХБП (нет – пустая клетка, 1, 2, 3, 4, 5 – стадия)

II. СЕМЕЙНЫЙ И ФЕТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ

16. Возраст матери
17. Возраст отца
18. Заболевания матери и родственников со стороны матери : нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9

19. Заболевания отца и родственников со стороны отца : нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
20. Беременность данным ребенком по порядку
21. Роды данным ребенком по порядку
22. Заболевания матери во время беременности: 0 – не было, 1 – ОРВИ, грипп, 2 – бактериальные инфекции, 3 – заболевания почек и мочевой системы, 4 – заболевания ССС, 5 – обострение хр. заболевания, 6 – стрессовые ситуации, 7 – прочие, нет сведений – пустая клетка
23. Осложнения беременности: 0 – не было, 1 – токсикоз 1-й полов., 2 – токсикоз 2-й полов., 3 – угрожающий выкидыш, 4 – нефропатия, 5 – прочие
24. Срок родоразрешения (недель)
25. Характер родоразрешения (0 – нормальные роды, 1 – стимуляция, 2 – кесарево сечение, 3 – щипцы, 4 – прочие пособия, пустая клетка – нет сведений)
26. Масса тела при рождении (г)
27. Длина тела при рождении (см)
28. ЗВУР при рождении (0 – нет, 1 – да)
29. Продолжительность грудного вскармливания в месяцах

СОЧЕТАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И ПОЧЕК**I. ДИАГНОЗ ПОРОКА**

1. Номер по порядку
2. Фамилия Имя
3. Пол (м – мальчик, д – девочка)
4. Возраст на момент обследования (до 1 года – мес., старше 1 года – лет)
5. Возраст выявления ВПС (0 – пренатально, 1 – период новорожденности, 2 – до 1 года, 3 – старше 3 лет)
6. Возраст выявления порока почек (0 – пренатально, 1 – период новорожденности, 2 – до 1 года, 3 – старше 3 лет)
7. Первый выставленный диагноз (0 – ВПС, 1 – почки)
8. Код МКБ – диагноз ВПС
9. Наличие ДМПП (да 1)
10. Наличие ДМЖП (да 1)
11. Наличие ОАП (да 1)
12. Наличие КоА (да 1)
13. Наличие ТМА (да 1)
14. Наличие ВПС, связанные с ЛА (да 1)
15. Наличие ЕЖ (да 1)
16. Наличие Фалло (да 1)
17. Сложный ВПС (0 – да, 1 – нет)
18. Диагноз ВПС
19. Код МКБ – диагноз порока почек
20. Наличие заболевания под кодом МКБ Q62.0
21. Сочетание пороков почек (0 – да, 1 – нет)

22. Диагноз порока почек
23. Наличие осложнения хронический пиелонефрит, ИМВП (нет – пустая клетка, есть – 1)
24. Наличие осложнения пузырно-мочеточниковый рефлюкс (нет – пустая клетка, есть – 1)
25. Наличие осложнения солевые нарушения, МКБ (нет – пустая клетка, есть – 1)
26. Наличие осложнения сморщенная почка (нет – пустая клетка, есть – 1)
27. Наличие осложнения НДМП (нет – пустая клетка, есть – 1)
28. Наличие осложнения ОПН (нет – пустая клетка, есть – 1)
29. Наличие осложнения ХБП (нет – пустая клетка, 1, 2, 3, 4, 5 – стадия)
30. ФК ХСН.
31. Оперативное лечение ВПС (0 – с АИК, 1 – без АИК)
32. Радикальное лечение 0 – да, 1, 2, 3 – этапы операций
33. Оперативное лечение порока почек 0 – да, 1 – нет

II. СЕМЕЙНЫЙ И ФЕТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ

34. Возраст матери
35. Возраст отца
36. Заболевания матери и родственников со стороны матери: нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
37. Заболевания отца и родственников со стороны отца: нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
38. Беременность данным ребенком по порядку
39. Роды данным ребенком по порядку
40. Заболевания матери во время беременности: 0 – не было, 1 – ОРВИ, грипп, 2 – бактериальные инфекции, 3 – заболевания почек и мочевой системы, 4 – заболевания ССС, 5 – обострение хр. заболевания, 6 – стрессовые ситуации, 7 – прочие, нет сведений – пустая клетка

41. Осложнения беременности: 0 – не было, 1 – токсикоз 1-й полов., 2 – токсикоз 2-й полов., 3 – угрожающий выкидыш, 4 – нефропатия, 5 – прочие
42. Срок родоразрешения (недель)
43. Характер родоразрешения (0 – нормальные роды, 1 – стимуляция, 2– кесарево сечение, 3 – щипцы, 4 – прочие пособия, пустая клетка – нет сведений)
44. Масса тела при рождении (г)
45. Длина тела при рождении (см)
46. ЗВУР при рождении (0 – нет, 1 – да)
47. Продолжительность грудного вскармливания в месяцах

ГРУППА СРАВНЕНИЯ**I. ДИАГНОЗ ПОРОКА**

1. Номер по порядку
2. Фамилия Имя
3. Пол (м – мальчик, д – девочка)
4. Возраст на момент обследования (до 1 года – мес., старше 1 года – лет)

II. СЕМЕЙНЫЙ И ФЕТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ

16. Возраст матери
17. Возраст отца
18. Заболевания матери и родственников со стороны матери: нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
19. Заболевания отца и родственников со стороны отца: нет – 0, пороки почек – 1, др. болезни МПС – 2, ВПС – 3, гипертония – 4, др. болезни ССС – 5, болезни пищеварения – 6, болезни дыхания – 7, эндокринные – 8, другие – 9
20. Беременность данным ребенком по порядку
21. Роды данным ребенком по порядку
22. Заболевания матери во время беременности: 0 – не было, 1 – ОРВИ, грипп, 2 – бактериальные инфекции, 3 – заболевания почек, мочевой системы, 4 – заболевания ССС, 5 – обострение хр. заболевания, 6 – стрессовые ситуации, 7 – прочие, нет сведений – пустая клетка
23. Осложнения беременности: 0 – не было, 1 – токсикоз 1-й полов., 2 – токсикоз 2-й полов., 3 – угрожающий выкидыш, 4 – нефропатия, 5 – прочие
24. Срок родоразрешения (недель)

25. Характер родоразрешения(0 – нормальные роды, 1 – стимуляция, 2 – кесарево сечение, 3 – щипцы, 4 – прочие пособия, пустая клетка – нет сведений)
26. Масса тела при рождении (г)
27. Длина тела при рождении (см)
28. ЗВУР при рождении (0 – нет, 1 – да)
29. Продолжительность грудного вскармливания в месяцах

ГЕНЕТИКА**I. ДИАГНОЗ ПОРОКА**

1. Номер по порядку
2. Фамилия Имя
3. Пол (м – мальчик, д – девочка)
4. Возраст на момент обследования (до 1 года – мес., старше 1 года – лет)
5. Летальность (умер – 1)
6. Дата рождения
7. Дата госпитализации
8. Дата выписки
9. Код МКБ
10. Наименование ВПС
11. Название генетического синдрома