

**XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РДО ДЛЯ  
ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «АКТУАЛЬНЫЕ  
ВОПРОСЫ НЕФРОЛОГИИ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ  
ТЕРАПИИ»**

# **Клинико-генетические маркеры хронической болезни почек в рутинной практике педиатра и нефролога**

**Седашкина Ольга Александровна, к.м.н., Порецкова Галина Юрьевна, д.м.н.,  
Маковецкая Галина Андреевна, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ**

**ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ  
Самарская областная больница имени Д.В. Середавина**

**г. Ульяновск, 2023 г.**

Доклад Седашкиной О.А.

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей встречается во всех странах и ее распространенность составляет от 15 до 74,7 случаев на миллион детей.

Доклад Седашкиной О.А.

*Amanullah F, Malik AA, Zaidi Z (2022) Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting. PLoS ONE 17(6): e0269632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269632>*

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

ХБП социально значимая патология, приводящая к ранней инвалидизации ребенка. В отличие от взрослых, у детей к ХБП приводят САКУТ-синдром, поликистозная болезнь и другая наследственная патология почек, гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром, тубулопатии и др..

*Pepper RJ, Trompeter RS. The causes and consequences of paediatric kidney disease on adult nephrology care. Pediatr Nephrol. 2022 Jun;37(6):1245-1261. doi: 10.1007/s00467-021-05182-w. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34389906.*

*Lombel RM, Brakeman PR, Sack BS, Butani L. Urologic Considerations in Pediatric Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2022 May;29(3):308-317. doi: 10.1053/j.ackd.2022.02.006. PMID: 36084977.*

*Игнатова М.С., Длин В.В., П.В. Новиков. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей. М.: Оверлей, 2014-348с.*

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Анализ литературы показывает, что профилактика прогрессирования ХБП - актуальная проблема в нефрологии и основана на определении у пациента маркеров риска прогрессии: клинических, метаболических, функциональных, морфологических и генетических.

*Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Генетика и заболевания органов мочевой системы у детей: Монография. Самара: ООО «Научно-технический центр», 2017.224с.*

*Pepper RJ, Trompeter RS. The causes and consequences of paediatric kidney disease on adult nephrology care. Pediatr Nephrol. 2022 Jun;37(6):1245-1261. doi: 10.1007/s00467-021-05182-w. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34389906.*

## Доклад Седашкиной О.А.

В настоящее время наиболее доступными маркерами прогрессирования ХБП являются: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), изменение кортикального кровотока в почечных сосудах, появление и/или усиление протеинурии, артериальная гипертензия, дислипидемия, снижение функционального почечного резерва, нарушение тубулярных функций и нарушение выведения азотистых шлаков .

Шилов Е.М, 2012, Акопян А.С., Корякин М.В., 2018.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Увеличение доступности генетических методов исследования, а также осведомленности клиницистов привели к открытию многочисленных мутаций генов именно при перечисленных выше патологиях почек, приводящих к раннему началу ХБП у детей. Однако, результаты генетической диагностики заметно различаются: в разных когортах исследования, в зависимости, от клинической картины, географии региона, этнической принадлежности. В клинической практике использование генетической диагностики встречает барьеры из-за вариабельной экспрессивности гена, неполной пенетрантности, недостаточной доступности метода параллельного секвенирования.

*Kagan M, Eliyahu A, Ben Moshe Y, Vivante A. THE GENETIC BASIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS. Harefuah. 2021 Dec;160(12):839-846. Hebrew. PMID: 34957723.*

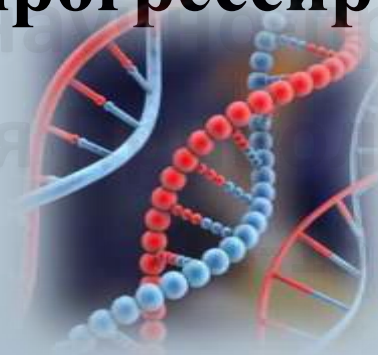
*Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, Lipska-Ziętkiewicz BS, Noris M, Remuzzi G, Vargas-Poussou R, Schaefer F. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. Nephrol Dial Transplant. 2022 Jan 25;37(2):239-254. doi: 10.1093/ndt/gfab218. PMID: 34264297; PMCID: PMC8788237.*

- Интерес к исследованию полиморфизма генов RAS в нефрологии возник еще в 90-е годы. Большинство работ этого периода доказывает связь аллеля *D* гена *ACE* с прогрессированием нефросклероза у пациентов с врожденными пороками развития органов мочевой системы, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диабетической нефропатией, тубулоинтерстициальным нефритом, артериальной гипертензией.
- В настоящее время исследования генетических маркеров RAS при хронических заболеваниях актуализированы. Углублены и расширены методы генетического исследования, появились генетические панели для диагностики заболеваний. Изучением RAS активно занимаются кардиологи, эндокринологи, и другие специалисты.

# Генетические факторы воздействуют на фенотип почечного заболевания

несколькими путями:

- **предрасполагают к развитию нефросклероза,**
- **определяют клиническое течение и гистологические изменения,**
- **вливают на эффективность терапии и прогрессирование болезни.**





**Цель работы:** установить распространённость полиморфного маркера (*D/I*) гена *ACE*, (*Thr174Met*) и (*Met235Thr*) гена *AGT* и (*A1166C*) *AGTR1* у детей с ХБП и определить их роль в прогрессировании заболевания.



- **Материалы и методы**

- Работа выполнялась в два этапа на основе ретроспективного и проспективного анализов. Ретроспективный и проспективный анализы историй развития ребенка (ф112), истории болезни предыдущих госпитализаций проводился в период с 2000 по 2021 г.г. для оценки темпов прогрессирования ХБП, выделения ведущих факторов прогрессирования.
- Отбор детей во все группы проводился методом случайной неповторной выборки. Для проспективного анализа были отобраны 100 детей в возрасте от 1 до 17 лет с установленным нозологическим диагнозом поражения почек на различных стадиях ХБП. Сравнимые группы были рандомизированы по основным показателям. Пациенты были распределены по группам в зависимости от стадии хронической болезни почек, в соответствии с клиническими рекомендациями для хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2012) и Российскими национальными рекомендациями по ХБП (2021). Перед проведением специального генетического исследования, пациенты с ХБП были распределены на две подгруппы: с неиммунными болезнями (разными формами пиелонефрита, тубулоинтерстициальным нефритом, в том числе в исходе в исходе ГУС, с АОМС) и с иммунноопосредованными заболеваниями почек (первичный нефротический синдром, Ig A- нефропатия, системная красная волчанка с волчаночным нефритом).

- **Критерии включения**

- Дети в возрасте от 1 до 17 лет;

- дети с неиммунными и иммунными заболеваниями мочевыделительной системы:

- sakut-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), обструктивный ПН, гематурический вариант гломерулонефрита, тубулоинтерстициальный нефрит, в том числе после гемолитико-уремического синдрома (ГУС), нефротический синдром, вторичные ГН на фоне СКВ.

- **Критерии невключения**

- Дети с поликистозной дисплазией почек, тубулопатией и рахитоподобными заболеваниями, капилляротоксическим нефритом, болезнью Альпорта, болезнью тонких мембран, постстрептококковым гломерулонефритом.

- **Критерии исключения (условия прекращения участия)**

- Дети, достигшие возраста 17 лет;

- до возраста достижения 5-й стадии ХБП (конечная точка).

- Группу контроля составили дети с кристаллурией, поступившие и прошедшие обследование в отделении.

# Материалы и методы:

**Проводили идентификацию однонуклеотидного полиморфного маркера гена с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции амплификации с использованием тест - систем производства НПФ «ЛИТЕХ» после выделения ДНК из биоматериала с помощью наборов «ДНК – ЭСПРЕСС-КРОВЬ». Анализ результатов проводили в процессе постановки ПЦР в реальном времени или после проведения электрофореза в агарозном геле. Лабораторные исследования выполнены в генетической лаборатории ГБУЗ СО «МСЧ №2» (заведующий лабораторией Шавкунов С.А.).**

- На базе регионального детского нефрологического центра - нефрологического отделения ГБУЗ СОКБ имени В.Д. Середавина, было проведено комплексное клинико-параклиническое, в том числе и генетическое обследование 100 детям с болезнями мочевой системы, из которых 40 больных с пиелонефритом (ПН), 10 детей с гематурическим вариантом хронического гломерулонефрита (ГН), 14 детей с тубулоинтерстициальными нефритами (ТИН), 16 детей с нефротическим синдромом (НС), 20 детей с люпус-нефритом (СКВ, ЛН) и группу сравнения составили 100 детей в возрасте от 1 до 17 лет.

## Результаты исследования:

Распределение полиморфных маркеров гена *ACE* (*D/D*) у детей с заболеваниями почек, (%)

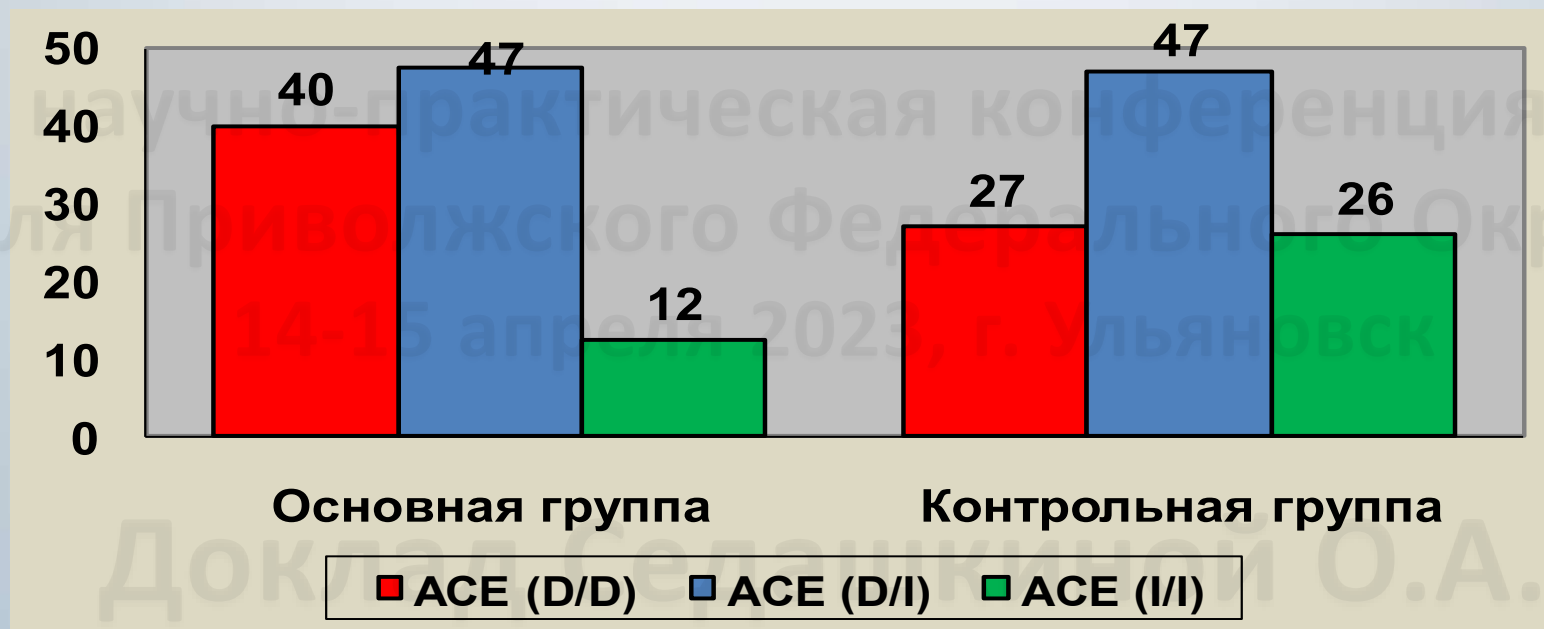


Таблица 1. Распределение генного полиморфизма *ACE* (*D/I*) у детей с нефропатиями

Ген	Полиморфизм гена	Основная группа	Группа сравнения	p
		M±m	M±m	
<i>ACE</i> ( <i>D/I</i> ):	<i>D/D</i>	41±4,918	27±4,43	P<0,001
	<i>D/I</i>	47±4,99	47±4,99	0
	<i>I/I</i>	12±3,24	26±4,38	P≥0,05

# Комбинации генетических маркеров при заболеваниях почек у детей Самарской области

- У пациентов с ХБП 3-5 степени

генотип ***D/D ACE*** сочетался с «неблагоприятными» генотипами других генов РААС: *AGT Thr174Met* ( $27,9 \pm 6,83\%$ ) и *Met235Thr* ( $41,86 \pm 7,5\%$ ), *Thr235Thr* ( $30,2 \pm 7\%$ ) и *AGTR1 A1166C* ( $37,2 \pm 7,37\%$ ) чаще, чем у пациентов с более легкой стадией ХБП ( $0$  и  $7,0 \pm 3,37\%$ ;  $5,2 \pm 2,94\%$  и  $5,2 \pm 2,94\%$ ; соответственно,  $p \leq 0,01-0,001$ ).

**Это говорит о том, что гены и их продукты экспрессии тесно взаимодействуют друг с другом, усиливая неблагоприятный эффект. Очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию и прогрессированию ХБП зависит от множества генов, что создает условия для сложного молекулярно-генетического взаимодействия.**

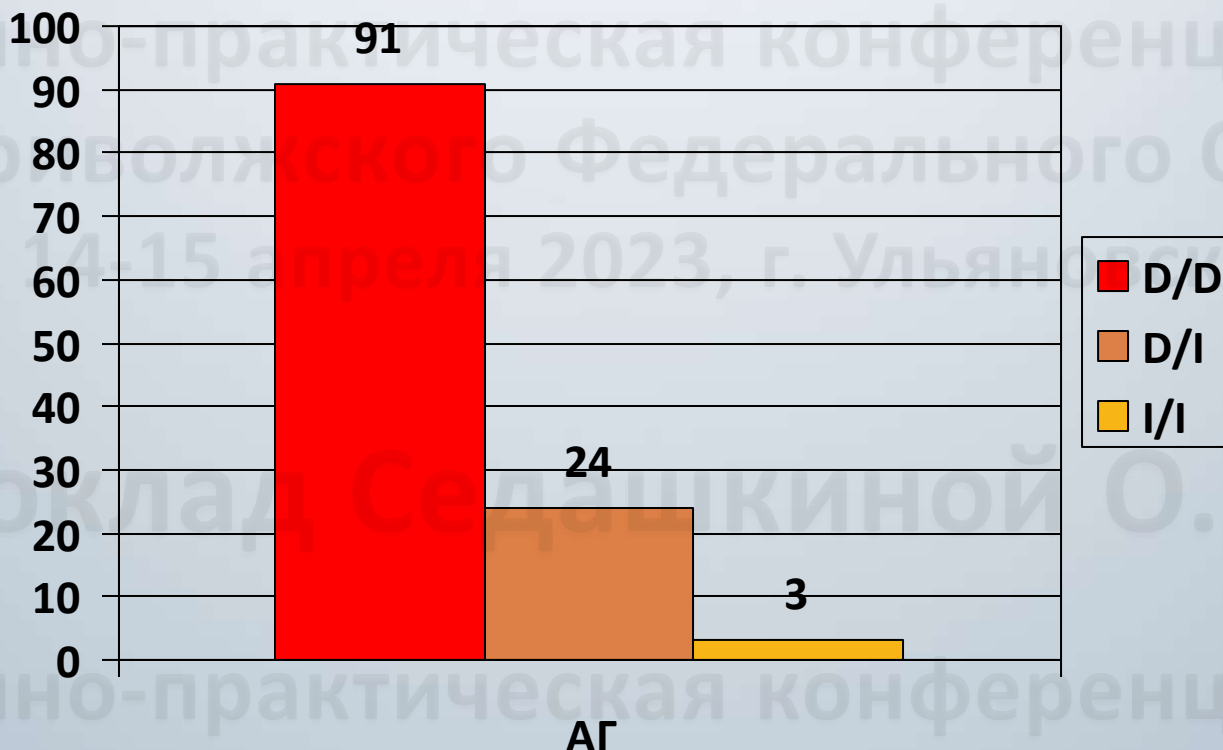
- У пациентов с хронической болезнью почек чаще встречался аллель *D*/ гена *ACE*, - у носителей этого гена наблюдалось прогрессирующее течение.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

- При проведении клинико-генетического анализа установлено, что полиморфный маркер (*D/D*) гена *ACE* встречался практически у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

# Предрасположенность к развитию артериальной гипертензии (АГ) у детей с болезнью почек с учетом генотипа *ACE*



- АГ отмечалась статистически значимо чаще у пациентов с генотипом *D/D* гена *ACE* (91%) в сравнении с генотипами *D/I* (24%) и *I/I* (3%) гена *ACE*. Выявлена положительная высокая корреляция между аллелем *D* и артериальной гипертензией ( $r=0,97$ ).

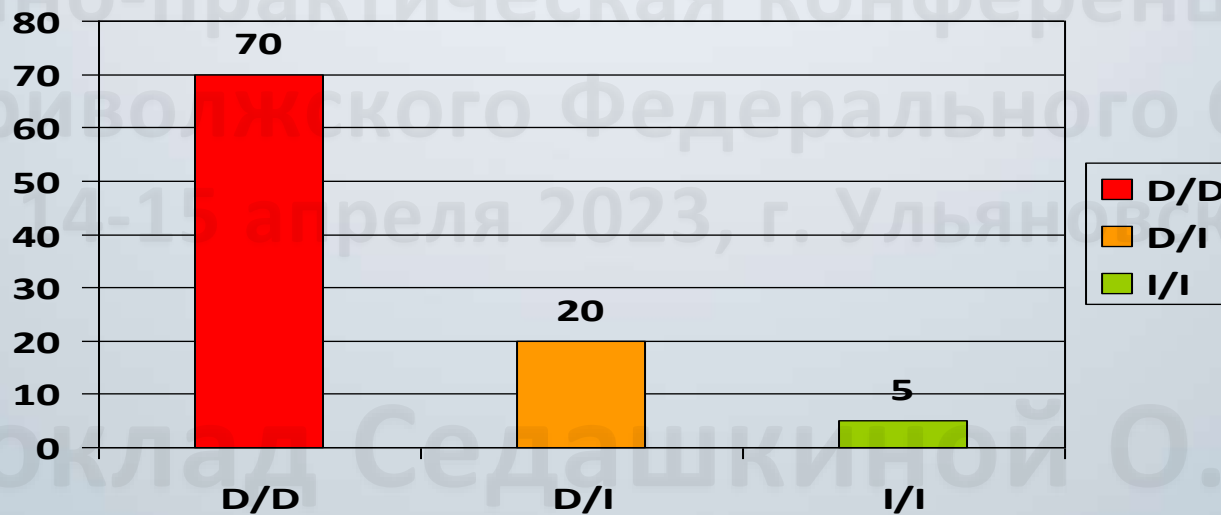


# Предрасположенность к развитию протеинурии у детей с иммунной патологией почек с учетом генотипа *ACE*



- Стойкая выраженная или умеренная протеинурия более 4 г/1,73м<sup>2</sup>/24 ч наблюдалась чаще у детей с генотипом *D/D* (58,3%) в отличие от больных с генотипами *D/I* (10%) и *I/I* (9%) гена *ACE*.

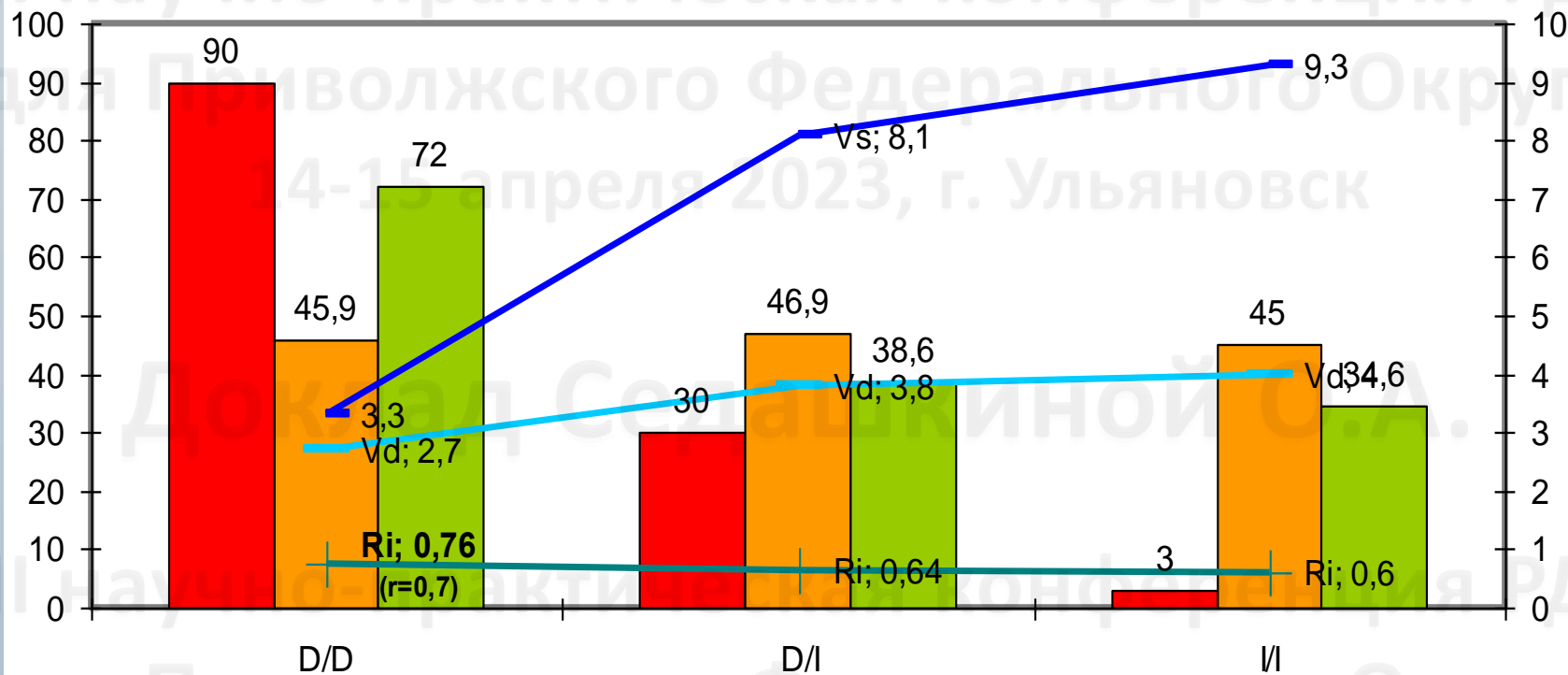
# Предрасположенность к снижению почечной функции по данным СКФ у детей с болезнью почек с учетом генотипа *ACE*



- Снижение СКФ наблюдалась в 70% случаев у носителей генотипа *D/D ACE*.
- Характер течения заболевания почек и снижение их функции у пациентов с генотипом *D/D* гена *ACE* прогрессирующий, даже несмотря на проводимую нефропротективную терапию. Выявлена положительная высокая корреляция между аллелем *D* и снижением СКФ ( $r=0,8$ ).

# Характеристика сонографических и доплерографических особенностей почек у детей с болезнями почек в зависимости от полиморфного маркера (*D/I*) гена *ACE*

( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,001$ )



- Асимметрия размеров почек
- Неровность контуров
- Фокальное истончение паренхимы
- Vs
- Vd
- Ri

# Заключение

«Неблагоприятные» генетические маркеры РАС определяют особенности течения болезней почек и темпы развития нефросклероза.

Аллели (*D*) гена *ACE*, (*174Met*) и (*235Thr*) гена *AGT*, (*1166C*) гена *AGTR1* ассоциированы с артериальной гипертензией, протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением структуры почки и сосудистой регуляции с микроциркуляцией, прогрессирующим течением заболеваний почек разного генеза и снижением их функции. Наиболее неблагоприятным из всех является генотип *D/D* гена *ACE*.

- Это указывает на то, что гены и продукты их экспрессии тесно взаимодействуют друг с другом, усиливая неблагоприятный эффект. Очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию и прогрессированию ХБП зависит от множества генов, что создает условия для сложного молекулярно-генетического взаимодействия.

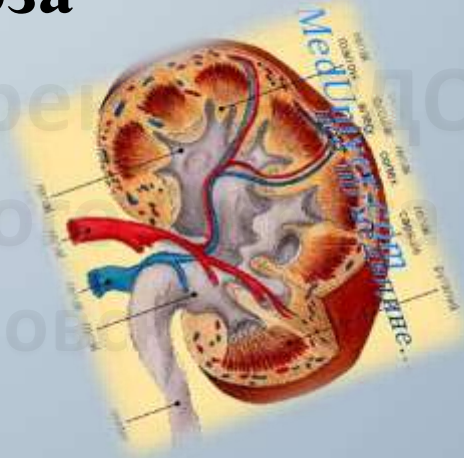
**Акцент! Сочетание маркеров разных генов у пациента**

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

# ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

**Возникает необходимость ренопротективного  
влияния препаратов, воздействующих на  
внутриклубочковую гемодинамику и те  
механизмы, которые включаются по мере  
формирования нефросклероза**

**Brenner B., Baldwin D., 1982, 2003**





**пациенты с *D/D*-генотипом резистентны к  
проводимой нефро- и кардиопротективной  
терапии и демонстрируют более высокие  
темпы прогрессирования почечной и сердечной  
недостаточности**

**(необходимо комбинировать иАПФ, блокаторы  
рецепторов ангиотензина 2 и блокаторы  
рецепторов альдостерона)**

Камышева Е.С. и соавт., 2005; Z. Fang, M. Li, Z. Ma and G. Tu, 2017;  
Zavirsnik M.et. al., 2018.

XII научно-практическая конференция РДО  
для Приволжского Федерального Округа  
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

# **ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП**

**Воздействие на патогенетические факторы  
развития ХБП:**

- ▶ **Коррекция нарушений уродинамики**
- ▶ **Своевременная антибактериальная терапия**
- ▶ **Антицитокиновая терапия (НПВП, ГКС, цитотоксические препараты, иммунодепрессанты, моноклональные АТ, антагонисты интерлейкинов)**
- ▶ **Антиоксидантная терапия**
- ▶ **Синтез оксида азота (блокир. макрофагальный мех-м)**
- ▶ **Ингибиторы каспаз (замедлить апоптоз и некроз тканей)**

## **Препараты, применяемые с нефропротективной целью (фармакогенетика):**

- ▶ **Нормо- и низкобелковая диета, при наличии аллеля D-ограничить соль.**
- ▶ **Ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл).**
- ▶ **Блокаторы рецепторов 1 типа АТ2 (лозартан, тазосартан, телмисартан).**
- ▶ **Ингибиторы АПФ + с блокаторами рецепторов 1 типа АТ2 (при ACE D/D или D/I).**
- ▶ *Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина2:*
- ▶ **Происходит расширение диаметра отводящей артериолы клубочка;**
- ▶ **Снижение внутриклубочкового давления;**
- ▶ **Уменьшение протеинурии;**
- ▶ **Блокируют просклеротические хемокины и т.о. уменьшается инфильтрация ткани почек воспалительными клетками;**
- ▶ **Торможение апоптоза с последующим восстановлением структуры почки;**



- ▶ **Препараты магния** ( магний усиливает кровоснабжение почек, тормозит активность РААС).
- ▶ **Витамин Д, рыбий жир** (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012; 2:139-274.).

По данным Lora M. Das et al., 2019 и А.П. Степановой (2020), при длительном приеме холекальциферола **наблюдается значимое снижение провоспалительных цитокинов.**

**Розмариновая кислота** блокирует неспецифическую активацию комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Входит в состав препарата Канефрон; мяты, лаванды.

# ВЫВОДЫ:

- У детей с болезнями почек выявлена тенденция к увеличению встречаемости аллеля *D* гена *ACE* (*D/I*), влияющего на активность РААС. **Наличие неблагоприятных маркеров (*ACE* (*D/D*) и *ACE* (*D/I*)) ангиотензинпревращающего фермента в большей степени определяет клиническое течение и прогрессирование заболевания.**
- Другие «неблагоприятные» генетические маркеры РААС: аллели (*174Met*) и (*235Thr*) гена *AGT*, (*1166C*) гена *AGTR1*.
- Выявлена ассоциация с артериальной гипертензией, протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением структуры почки и сосудистой регуляции с микроциркуляцией, прогрессирующим течением заболеваний почек разного генеза и снижением функции.
- Выявлено, что пациенты с ХБП 3-5 стадии являются носителями комбинаций двух и более генотипов: *ACE* (*D/D* или *D/I*) + другие «неблагоприятные» генотипы генов РААС. У пациентов регистрируется асимметрия размеров почек, фокальное истончение паренхимы с нарушением корково-медуллярной дифференцировки, гиперэхогенность, уменьшение линейных размеров и объема почки на стороне поражения, неровность контуров почки, обеднение ренального кровотока и нарушение микроциркуляции по сравнению с пациентами, имеющими генотип дикого типа и *ACE* (*I/I*).
- **Профилактика прогрессирования ХБП должна опираться на генетические данные с подбором индивидуальной нефропротективной терапии.**

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!**

