



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет,

Катедра за педијатрија, Клиника за детски болести

докторска теза

**КЛИНИЧКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ
НА РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИТЕ КОНГЕНИТАЛНИ
АНОМАЛИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ**

докторанд

ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска

Ментор

проф. д-р Гордана Китева Тренчевска

Скопје, 2018

Благодарност

Изразувам благодарност кон мојот ментор проф. д-р Гордана Китева Тренчевска за нејзиното залагање, поддршка и ангажирање при изработка на овој докторски труд, за нејзината професионалност и стручни совети кои ми беа од голема помош, а секако и за предлозите и насоките за истражување кои ми помогнаа да стигнам до бараниот концепт при изработка на докторскиот труд.

Посебна благодарност изразувам кон мојот неформален ментор проф. д-р Велибор Тасиќ за неговото залагање, поддршка и ангажирање при изработка на овој докторски труд, за неговата посветеност кон правилното насочување во насока на добивање научноверодостојни информации водени пред сè од неговата професионалност. Истите беа секогаш мотив да се оди по патот кој води кон вистината, и вообичаено е подолг, но затоа никогаш не ме наведе да го избирам пократкиот пат до резултатот водејќи ме кон вистинско истражување со неизвесен исход низ целиот овој пат.

Изразувам благодарност и кон членовите на комисијата за нивното стручно мислење, сугестии и забелешки за содржината на докторскиот труд, секако и за нивното разбирање и поддршка.

Посебна благодарност изразувам кон моите деца, мојот сопруг, моите родители и моите колеги и пријатели за нивното разбирање, поддршка и мотивирање да го изработам овој докторски труд.

Посебна благодарност изразувам на д-р Снежана Палчевска Коцевска затоа што ми беше учител и пријател, најголем мотиватор и најголема поддршка во тек на изработката на докторскиот труд.

Посвета

На моето семејство

АПСТРАКТ

Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- САКУТ) се чести во детската возраст и сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални аномалии кои се детектираат во перинаталниот период. Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и терминална уремија. Не постојат доволно студии за клиничкиот тек, спектарот на малформации, генетските и прогностичките фактори на рано дијагностицираните конгенитални малформации на бубрезите и на уринарните патишта. Не постојат студии кои ги компарираат параметрите на клинички карактеристики, тек и исход кај пациентите со рано наспроти оние со доцна поставена дијагноза на САКУТ.Целта на оваа студија е да се анализираат демографските карактеристики (пол, возраст, етницитет, фамилијарна пердиспозиција), присуство на екстраренални манифестации, типот и тежината на конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт,текот на болеста и исходот кај пациентите од двете групи на рано и дијагностициран САКУТ. Студијата беше дизајнирана како ретроспективно проспективна студија и опфати 399 испитаници, од кои 211 со рано постнатално дијагностициран САКУТ и 188 со доцна поставена дијагноза, дијагностицирани на Клиниката за детски болести, Скопје. 94% од пациентите со рано дијагностициран САКУТ имаа пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите и на уринарнот тракт, кое беше потврдено во првиот месец по раѓањето. Половата дистрибуција на испитаниците е презентирана со 61,65% машки испитаници со САКУТ, значително позастапени во групата на испитаници со пренатална дијагноза 59,76%. Фамилијарна предиспозиција е најдена кај 23,06% од испитаниците, два пати поголема е зачестеноста на семејна историја кај испитаниците од групата на касно дијагностициран САКУТ. Деведесет и седум испитаници имаа комплексен САКУТ, со слична дистрибуција во двете групи. Најчест примарен ренален фенотип во нашата студија беше хидронефроза, со доминација во групата со пренатална дијагноза и со тенденција за резолуција во тек на следењето кај 60% од испитаниците кои имаа блага, изолирана хидронефроза. Во постнаталната дијагностичка група најзастапена дијагноза е везикоуретрален рефлукс со 76 испитаници, односно 71,69% од испитаниците со

дијагностициран VUR. Уринарни инфекции се значително почести кај испитаниците во групата со доцна дијагноза 59 (55,66%), почесто кај женските испитаници, што веројатно се должи на комплексниот фенотип кај овие испитаници и фактот дека во групата со рана дијагноза почесто е спроведувана антибиотска профилакса. Оперативен третман беше неопходен кај 16,29% од испитаниците, а хронична бубрежна болест беше дијагностицирана кај 6%. Оваа студија имаше за цел да придонесе во разбирањето на карактеристиките на рано и доцна детектираните конгнитални малформации и поставување стратегија за ран, оптимизиран третман, со цел редукција или одложување на прогресија кон терминална бубрежна болест.

Клучни зборови: конгенитални аномалии, бубрези, уринарен тракт, генетика, дијагноза, исход

ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- CAKUT are common childhood pathology accounting for 20 to 30% of all congenital anomalies detected in the prenatal period. CAKUT significance implies to the risk they represent to kidney function deterioration and end stage renal disease development. Currently, the number of research papers about the various types of malformations, as well as genetic and prognostic factors influencing the early detection of such anomalies is fewer than needed, nor are there enough papers devoted to comparing the parameters of clinical characteristics, as well as outcome of patients in which the anomalies were detected at an early age, in comparison with patients with late CAKUT diagnosis. The aim of this paper is to analyze the demographic characteristics (including age, sex, ethnic background and familial predisposition), the presence of extrarenal manifestations, the type and severity of CAKUT, the outcome in both categories, with either a late or early diagnosis of CAKUT. The paper was designed as a retrospective prospective study based on over 399 examined patients, half of which are with a late, and half with an early diagnosis. The diagnosis was established at the University Children`s hospital in Skopje. In 94% of patients with an early diagnosis, assumptions about the presence of CAKUT were made during the prenatal period, which were later confirmed during the first month post birth. The gender distribution of examined patients is unequal, as 61.65 % of male patients diagnosed with CAKUT fall within the category of patients with a prenatal diagnosis and in fact make up the majority of it (59,76%). Familial predisposition to CAKUT has been detected in 23.06% of patients, and it`s presence is twice as common in patients with a late diagnosis. Ninety-seven patients had a case of complex CAKUT, with a similar number of patients in both groups. The most common primary renal phenotype detected during our examination was hydronephrosis, being more dominant in the group with a prenatal diagnosis, being commonly resolved during the examination process in 60% of patients diagnosed with mild, isolated hydronephrosis. In the postnatal category, the most common diagnosis of vesicourethral reflux was present in 76 patients, or rather, 71,69%. Urinary infections are considerably more common in patients which fall into the late-term diagnosis category, detected within 76 patients (71,69%). These

infections have been detected more often amongst female patients, which is most likely due to complex phenotype present within said patients, as well as the fact that patients in the group with an early diagnosis are commonly treated with antibiotic prophylaxis. Surgical treatment was unavoidable among 16,29% of patients, whereas chronic kidney diseases were detected in only 6% of the examined cases. This paper's purpose was to aid in the understanding and comprehension of the characteristics of both early and late term detection of CAKUT, and to provide help with early, optimised treatment, in hopes of hampering the progress towards terminal kidney illness.

Key words: congenital anomalies, kidneys, urinary tract, genetics, diagnosis, outcome.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	11
1.1 Епидемиологија.....	12
1.2 Ембриологија.....	13
1.2.1 Развој на бубрезите и уринарниот тракт - нормална нефрогенеза.....	13
1.2.2. Пореметена нефрогенеза.....	16
1.3 Етиологија.....	17
1.3.1 Епигенетика.....	18
1.3.2 Студии на фамилии.....	20
1.3.3 Генетика.....	21
1.3.4 Дијагностички геномски технологии.....	23
1.3.4.1 Linkage analysis.....	23
1.3.4.2 Candidate gene approach - пристап со кандидат гени.....	24
1.3.4.3 Next generation sequencing technologies-технологии на секвенционирање од нова генерација.....	25
1.4 Рана дијагноза и предиктивни фактори.....	28
1.4.1 Клинички менаџмент на САКУТ.....	29
1.4.2. Асоцијација со терминална бубрежна болест.....	32
1.4.3 Идни перспективи на САКУТ.....	33
2. МОТИВ.....	35
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	36
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	37
4.1 Материјал.....	37
4.2 Методи.....	38

4.3	Генетски анализи.....	39
4.5	Статистичка обработка на податоци.....	41
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	43
6.	ДИСКУСИЈА.....	117
6.1	Демографски карактеристики.....	118
6.1.1	Група на рано и доцна дијагностицирани аномалии.....	118
6.1.2	Група на прентална и постнатална дијагноза.....	119
6.1.3	Пол.....	125
6.1.4	Унилатерална/билатерална манифестација на САКУТ.....	126
6.1.5	Етницитет.....	126
6.1.6	Фамилијарна предиспозиција.....	127
6.2	Ренален фенотип.....	130
6.2.1	Ренални паренхимни аномалии.....	133
6.2.2	Аномалии на канален систем.....	135
6.2.3	Аномалии на бешика.....	139
6.2.4	Аномалии на миграција и фузија.....	140
6.3	Екстраренални аномалии, минорни/мајорни.....	140
6.4	Генетика.....	143
6.5	Микциона уретроцистографија.....	150
6.6	Симптоми во моментот на поставување на дијагнозата.....	151
6.7	Исход.....	153
6.7.1	Инфекции на уринарен тракт во текот на следењето и антибиотска профилактика.....	155
6.7.2	Операции.....	158
6.7.3	Намалена ГФР на следење.....	160
6.7.4	Дијализа/трансплантација.....	165
6.7.5	Резолуција на хидронефроза.....	166

7.	
ЗАКЛУЧОЦИ.....	170
8. БИБЛИОГРАФИЈА.....	173

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

1. САКУТ - Конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт
2. GFR - гломеруларна филтрациона рата
3. VUR - везикоуретрален рефлукс
4. ARPKD - автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест
5. BOR - Branchio-oto-renal syndrome
6. ДНК - дезоксирибонуклеинска киселина
7. WES - Whole exome sequencing
8. UVJ - уретеровезикалната спојка
9. miRNA - микро Рибонуклеинска киселина
10. PUV - валвула за задна уретра
11. САД - Соединети Американски Држави
12. PCR - полимераза верижна реакција
13. RFLP - restriction fragment length polymorphism
14. SSCP -single strand conformation polymorphism
15. MPLA - Multiplex ligation-dependent probe amplification
16. CNV - Copy number variation analysis
17. UPJO - Uretropelvic junction obstruction
18. UVO - Uretrovesical obstruction
19. ASD - Atrial septal defect
20. VSD - Ventricular septal defect
21. DAP - Ductus arteriosus persistens
22. GER - Gastrooesophageal reflux

23. SGA - Small for gestational age
24. APD - Anteroposterior diameter
25. MR - магнетна резонанса
26. ESRD - End stage renal disease
27. MCKD - Multicystic kidney disease
28. IUGR - Intrauterine growth restriction
29. MODY - Maturity Onset Diabetes of Young
30. CNV - Copy number variations
31. SNP - Short nucleotide polymorphisms
32. VACTER - vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, and radial and renal dysplasia and limb defects
33. TSC - Tuberous sclerosis
34. CRP - C-реактивен протеин
35. ИУТ - инфекции на уринарен тракт
36. CKD - Chronic kidney disease

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

1. ВОВЕД

1.1 ДЕФИНИЦИЈА

Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract - САКУТ) се чести во детската возраст и сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални аномалии кои се детектираат во перинаталниот период (1). Структурните малформации од спектарот на САКУТ опфаќаат различни ентитети кои ги афектираат бубрезите (пример, ренална агенезија, хипоплазија или дисплазија, мултицистична дисплазија), уринарните патишта (хидронефроза или мегауретер, двоен канален систем, уретеропелвична опструкција), бешиката (везикоуретрален рефлукс, уретероцела), уретра (валвула на задна уретра) или во исто време и бубрезите и уринарните патишта (2,3) (Слика 1). Поради оваа варијабилност, неопходно е овие фенотипови да се групираат под заеднични акроним САКУТ (4).

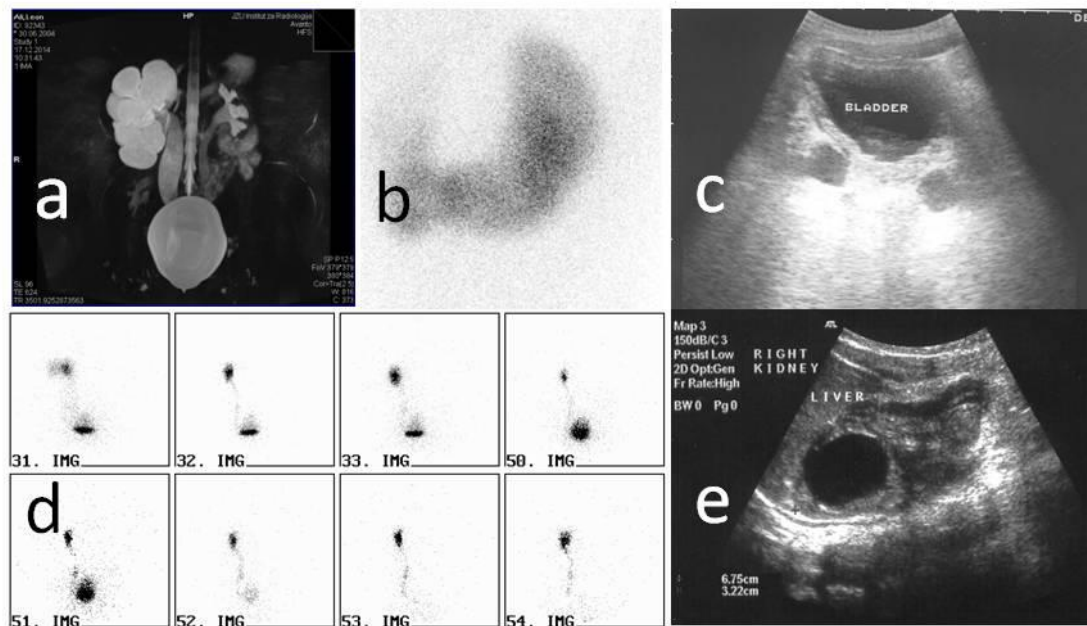
Најчеста од сите антенатално дијагностицирани ренални аномалии е хидронефрозата. Со подобрување на антенаталната ултрасонографија, феталната хидронефроза се дијагностицира почесто од порано. Антенаталната хидронефроза се дијагностицира кај 1-5% од сите бремености и претставува една од најчестите вродени малформации (5, 6, 7).

Повеќе од 50% од сите палпабилни абдоминални маси најдени при преглед на новороденчиња и на доенчиња спаѓаат во категоријата на САКУТ, додека во тек на бременоста тие претставуваат 0,5% од вкупниот број на бремености (8).

Најлоша прогноза се очекува кај децата со еден бубрег или со хипо диспластични бубрези. Децата со САКУТ имаат определен сет на нефрони на раѓање: наша задача како педијатри е да ја сочуваме бубрежната функција колку што може подолго, за да спречиме дополнителна оштета и дисплазија предизвикана од опструкција или чести бубрежни инфекции (9). Главната цел на сите истражувања на полето на САКУТ е да се подобри дијагностиката на овие аномалии, да се овозможи рана и прецизна дијагноза, да се утврди точната етиологија и, доколку е можно, и генетската основа и да се проба да се

превенира терминална бубрежна болест и на крај да се иницира рана ренална заместителна терапија.

Слика 1. Морфолошки спектар на конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт: а) Магнетна резонанца на деснострани уретрерохидронефроза кај новородено со уретрпвезикална опструкција, б) $Tc^{99m}DMSA$ скен на потковичест бубрег, в) ултразвук на дете со валвула на задна уретра со задебелен и трегуларен сид на бешиката со долатација на двата уретери, г) директна радионуклеидна цистографија со наод на везикоуретрален рефлукс, ф) ултразвук со наод на двоен канален систем со хидронефроза во горниот пол

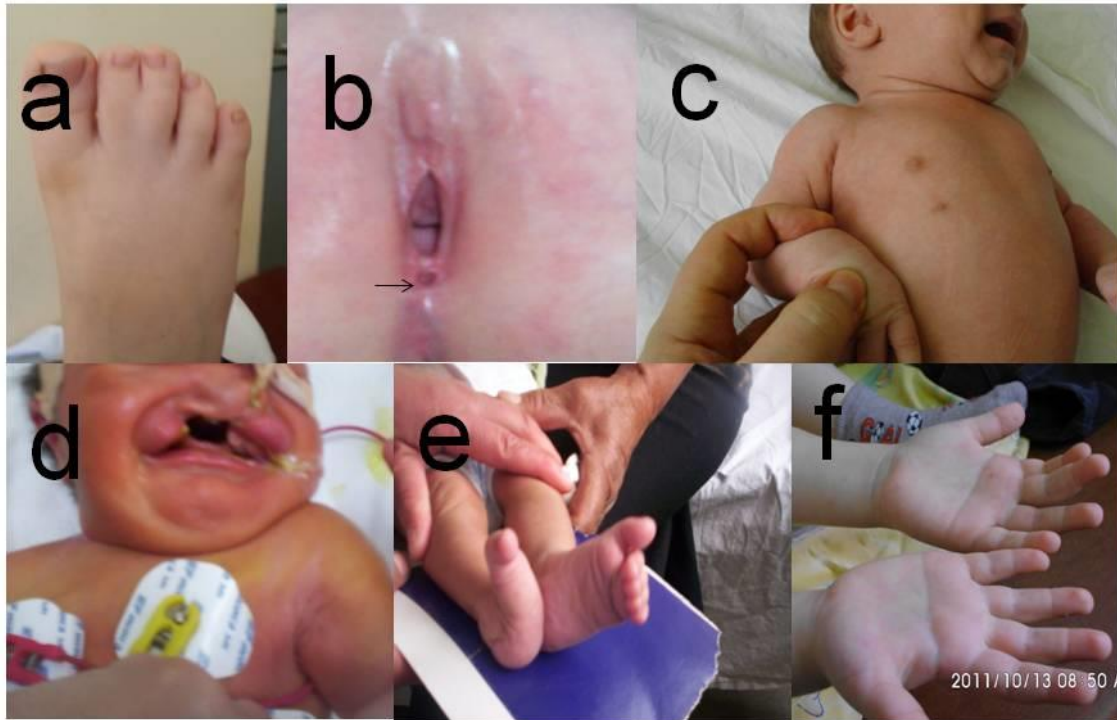


1.1.ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Универзитет св. „Кирил и Методиј“ Медицински факултет
Универзитетска Клиника за детски болести Скопје, 2018 година

САКУТ претставуваат широк спектар малформации кои се јавуваат со инциденца од 3-6 на 1000 новородени. Глобалната стапка на САКУТ кај живи и мртвородени новороденчиња изнесува 0,3 до 1,6 на 1000 (1, 10, 6). Се проценува дека овие малформации претставуваат причина за смрт кај 1:2000 раѓања (11). Се работи за сложени малформации (билатерална ренална агенезија асоцирана со малформација на други системи), кои се инкомпатибилни со живот. Во последните години, преваленцијата на деца со тешки форми на САКУТ се зголемува поради подобрена пери и постнатална заштита. Така, во Бразил, преваленцата се проценува на 17,7 на 1000 живородени (12, 13).

Инциденцата на САКУТ е повисока кај потомците на фамилии со историја за САКУТ или историја за ренална болест или дијабетес кај мајката (14, 15). Бубрежни малформации се најдени кај околу 10% од блиските роднини на пациентите со САКУТ, иако истите се најчесто асимптоматски (16). И покрај тоа, се претпоставува дека одреден процент од генетските форми остануваат недијагностицирани и фреквенцијата на фамилијарниот САКУТ веројатно е поголема. Иако САКУТ вообичаено се јавува како изолирана малформација, понекогаш овие малформации се јавуваат асоцирани со други конгенитални малформации надвор од уринарниот тракт. Реналните малформации се асоцирани со екстраренални конгенитални малформации во околу 20-30% од случаите, објавено во мултицентричната Европска студија на Wiesel и сор.(10). Комбинација на САКУТ со екстраренални аномалии се сретнува кај повеќе од 200 опишани синдроми (17). Пренатална дијагноза е поставена кај 71% од дизморфичните синдроми со САКУТ. Поради високата преваленција на асоцирани аномалии, едно на три новородени, се потенцира потребата од детална проценка на новородените со САКУТ (Слика 2).



Слика 2. Екстраренални аномалии кај деца со САКУТ а) Синдактилија на II/III прст, б) ректовестибуларна фистула (стрелка), в) полителија, г) хеилогнатопалатошиза, д) десно монодактилно стапало ё) трансферзална бразда на двете раце

Најчести асоцирани аномалии надвор од уринарниот тракт и од бубрезите го опфаќаат мускулноскелетниот систем, потоа дигестивниот, кардиоваскуларниот и централниот нервен систем. Рутински скрининг на асоцирани аномалии мора да се направи кај фетусите и новородените со САКУТ.

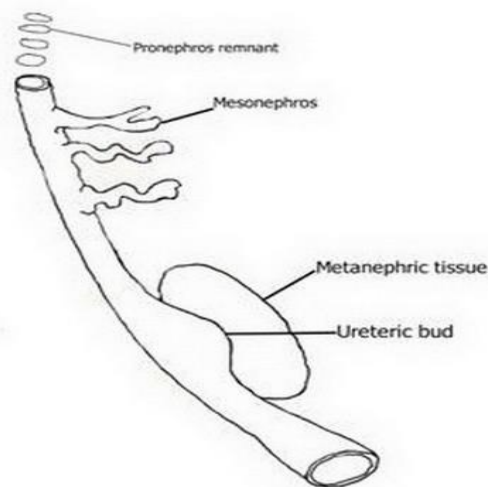
Голем број од конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт се почести кај машките деца (18). Бидејќи често се случува да се истовремено присутни повеќе аномалии, се претпоставува дека овие аномалии имаат заеднички патогенетски механизам (18, 19). Билатерална ренална агенезија се среќава кај 1:3000 до 1:10000 живородени, со поголема инциденца кај машките. Унилатерална ренална агенезија се

среќава кај 1:000 живородени, исто со поголема инциденца кај машките. Инциденцата на унилатерална дисплазија е 1:3000 до 1:5000 раѓања. Инциденцата на мултицистични диспластични бубрези е 1:3600, а на билатерална дисплазија 1:10000. Инциденцата на ренална ектопија 1:1000 аутопсии. Инциденцата на аномалии на фузија е 1:600 новородени.

1.2. ЕМБРИОЛОГИЈА

1.2.1. РАЗВОЈ НА БУБРЕЗИТЕ И НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ - НОРМАЛНА НЕФРОГЕНЕЗА

Развојот на бубрезите и на уринарниот тракт е резултат на комплексна интеракција и сигнални процеси помеѓу неколку ембрионални ткива и трае до 35-тата гестациска недела. Се работи за сложен процес кој се одвива во повеќе фази, а секоја фаза се карактеризира со развој на посложен бубрег. Овие фази вклучуваат развој на пронефрос, мезонефрос и метанефрос (Слика 3).



Слика 3. Фази на ренален развој

Пронефросот претставува нефункционална фаза од развојот на бубрезите и на уринарниот тракт, мезонефросот има ограничена функција во тек на раниот фетален живот, а метанефросот го формира перманентниот бубрег. Фазата на пронефрос е

најнезрела и се смета за нефункционална кај цицачите. Почнува на крајот на третата недела од ембриогенезата и трае до крајот на четвртата недела (20-тиот до 28-миот ден од гестацијата). Пронефросот потекнува од интермедиерниот мезодерм, од цервикалниот регион па сè до клоаката. За да се оформи нормален бубрег, потребно е оваа фаза на пронефрос да дегенерира. Мезонефросот почнува да се развива од мезодермот од 26-тиот ден до петтата недела. Тогаш се формираат 20 пара тубули кои продуцираат мала количина на урина. Мезонефросот потекнува од каудалниот дел на интермедиерниот мезодерм. Во текот на процесот на регресија на пронефросот започнуваат да се формираат првите екскреторни тубули во мезонефросот, тие растат во должина и се спојуваат со гломерули медијално. На тоа место се формира Баумановата капсула. Гломерулот и капсулата го сочинуваат реналниот корпускул. Латерално, тубулот влегува во мезонефрничниот или Волфов канал. Во текот на втората половина од вториот месец, мезонефросот формира два овални органи во близина на гонадите кои се во развој, и заедно формираат урогенитален гребен. Во текот на следните фази во развојот, поголем број на кранијално поставени тубули и гломерули се дезинтегрираат, останатите сè уште се диференцираат.

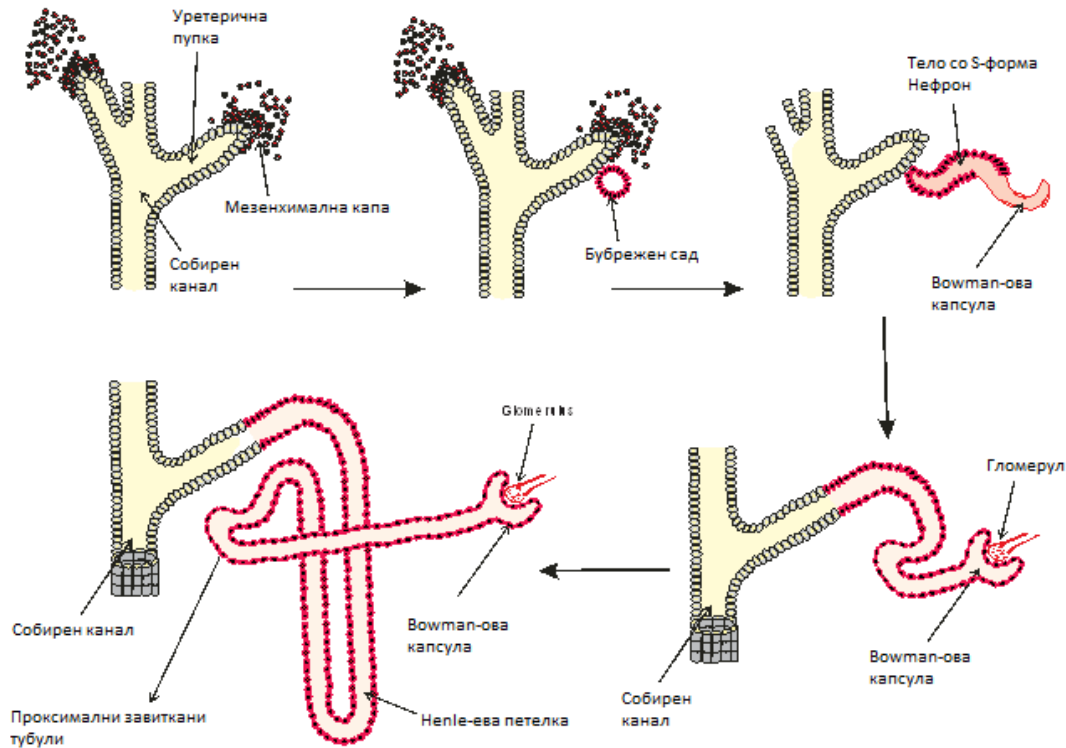
Фазата на метанефрос е последната фаза од развојот на бубрезите. Се детектира за прв пат во петтата или шестата недела од ембриогенезата, почнува со функција помеѓу шестата и десеттата недела, а продукцијата на урина започнува околу деветтата недела од ембрионалниот развој. Бубрезите и горниот уринарен тракт се развиваат од Волфовите канали и метанефрничниот мезенхим, со потекло од интермедиерниот мезодерм. Главен настан во текот на развојот на бубрезите е формацијата на Волфовите канали во петтата гестациска недела и комуникацијата помеѓу уретеричната пупка и метанефронските мезенхимални клетки и матурацијата на дисталниот уретер (20). По екстензијата на Волфовите канали каудално по телесната осовина, се иницира формирање на уретеричната пупка. Таа враснува во метанефрничниот бластем, стимулирајќи дел од мезенхималните клетки да подлегнат на мезенхимална епителна трансформација и диференцијација во специјализираните сегменти на нефронот. Клетките на мезенхимот ја индуцираат уретеричната пупка да расте и да се разгранува со клеточна пролиферација и диференцијација, предизвикувајќи раст на епителот на

реналните чашки, уретерот, тригонумот на бешиката и реналните собирни канали. Гранењето на уретеричната пупка е поврзано со дефинитивниот број нефрони. Собирниот систем се развива од уретеричната пупка.

Собирните тубули се покриени со капа од метанефричното ткиво, од кое се оформуваат реналните крвни садови. Тубулите заедно со капиларите кои се наречени гломерули, ги оформуваат екскреторните единици или нефрони. Проксималниот дел на секој нефрон ја оформува Баумановата капсула. Дисталниот крај го оформува патот од капсулата до собирните канали. Издолжувањето на екскреторните тубули води до формирање на проксималниот завиен тубул, Хенлеовата петелка и дисталниот завиен тубул. На раѓање бубрезите се лобулирани. Оваа лобулираност исчезнува во текот на доенечкиот период како резултат на зголемувањето на нефроните, но не и на бројот бидејќи бројот на нефроните постнатално не се зголемува (Слика 4).

Уринарниот тракт се развива од метанефричниот мезенхим и Волфовите канали. Централен настан е формирањето на дисталниот уретер (20). Како што Волфовите канали се издолжуваат, во каудалниот дел на Волфовиот канал се прави уретерична пупка.

Мезенхималните клетки го стимулираат гранењето на уретеричната пупка, а последователно и епително разраснување во реналните чашки, уретерот, тригонумот и собирните канали. Ембрионите имаат клоака сè до седмата гестациска недела. По тој период, урогениталната мембрана ја дели клоаката на ректум и урогенитален синус. Урогениталниот синус дополнително се дели и од горниот пол се создава бешиката, а од долниот пол се создаваат уретрата, простатата и надворешните гениталии. Бешиката се развива од посебна структура наречена урогенитален синус. Оваа структура ја има и кај фетусите со ренална агенезија.



Слика 4. Нefрогенеза

Развојот на бубрегот, индукцијата и диференцијацијата вклучуваат интеракција на повеќе гени и фактори на транскрипција, молекули на клеточна адхезија, фактори на раст, компоненти на сигнални патишта, ренин-ангиотензинскиот систем и други фактори. Досега се идентификувани повеќе гени кои учествуваат во нефрогенезата, но сè уште нивната комплексна интеракција во формирањето на ембрионалниот бубрег и на уринарниот тракт не е доволно јасна (21).

Сумарно, нефрогенезата започнува во раниот ембрионален развој и трае до 35-тата гестациска недела. Бројот на нефрони во 15-тата гестациска недела се околу 15 000 во еден бубрег, додека од 40-тата недела и понатаму низ животот тој број е околу 74 000 (2). Феталните бубрези произведуваат мала количина урина која е незрела во однос на онаа произведена од адултите. GFR се подобрува по раѓањето, кога васкуларната резистенција во бубрезите опаѓа и протокот на крвта низ бубрезите се зголемува. Ова води до продукција на финалната урина. Бубрежната матурација трае и постнатално во неонаталниот и раниот доенечки период.

1.2.2. ПОРЕМЕТЕНА НЕФРОГЕНЕЗА

Структурните малформации на бубрезите може да се должат на пореметена нефрогенеза. Фенотипските варијации на САКУТ се протегаат од морфолошки нормални бубрези, па сè до хиподисплазија. Имајќи ги предвид стадиумите на нормалната бубрежна ембриогенеза, различните САКУТ фенотипови се чини дека се последица од пореметување во некој од овие стадиуми, што е покажано кај експериментални модели на глувци (22, 23, 24).

Ренална агенезија е најтешка бубрежна малформација и често е придружена со отсуство на уретерот од истата страна. Реналната агенезија најчесто се должи на недостаток на интеракција помеѓу уретеричната пупка и метанефричниот мезенхим, а како резултат на тоа пупката не може да го формира уретерот. Метанефричниот мезенхим тогаш не може да ги оформи нефроните. Еднострана ренална агенезија може да е придружена со отсуство на уретерот и со аномалии на гениталниот тракт од истата страна (25). Овие аномалии се почести на левата страна.

Малформациите на реналниот паренхим се резултат на абнормален развој на нефроните како кај реналната дисплазија, тубуларната дисгенеза, цистичната дисплазија и некои форми на нефронофтиза. Диспластичниот бубрег може да биде апластичен (мал во дијаметар, само неколку милиметри) или зголемен од цисти, кои се создаваат како последица на абнормален развој кај диспластичен бубрег или од тубули кои претходно постоеле кај полицистични бубрези. Хипопластичните бубрези, од друга страна, имаат нормален број нефрони, но во помала димензија (26, 27).

Аномалиите на ренална ембрионална миграција резултираат со ренална ектопија и аномалии на фузија. Прекумерното гранење на уретеричната пупка може да доведе до формирање двоен канален систем. Се претпоставува дека везикоуретралниот рефлукс се формира во фазата на матурација на бубрезите и на уринарниот тракт. Аномалиите на уринарниот тракт често се придружени со аномалии на реналните чашки (уретеропелвична опструкција), аномалии на уретерите (мегауретер, ектопичен уретер, уретероцела, VUR) и на бешиката (валвула на задна уретра). Аномалиите на собирните канали се често асоцирани со примарни или секундарни паренхимски промени.

Комплетен или парцијален двоен канален систем е најчеста уринарна малформација (28). Наодите добиени од аутопсија реферираат 0,8 до 5% инциденца на двоен канален систем како случаен, неочекуван наод. Ако се работи за комплетен двоен канален систем, бубрезите имаат засебен собирен систем со два уретери. Долниот уретер влегува во бешиката кај тригонумот, а горниот има нормална или ектопична инсерција (валвула на задна уретра, епидидимис или ејакулаторните канали кај момчињата или во уретрата, вестибулумот или вагината кај девојчињата). Ектопичниот влив на уретерот може да доведе до опструкција или везикоуретрален рефлукс. Почести се парцијалните дупликации. Бубрезите имаат две групи чашки со еден или два уретери кои се спојуваат пред инсерцијата во бешиката.

1.3. ЕТИОЛОГИЈА

Етиологијата на САКУТ вклучува мултипли фактори кои формираат различни фенотипови. Овие фактори се генетски, метаболни, нутритивни и фактори од околината. Процесот на нефрогенеза е многу сложен и опфаќа диригирани настани на стотици молекули чија функција е промоција на клеточна пролиферација, миграција, просторна ориентација и апоптоза. Овој процес е генетски програмиран и секој фактор кој интерферира со него може да резултира со САКУТ.

Се претпоставува дека многубројни генетски фактори и фактори од околината делуваат во текот на бременоста. Анимални студии докажуваат мултипли молекули есенцијални во морфогенезата на бубрезите и уринарниот тракт кај малформациите на уринарниот тракт (22). Овие генетски малформации може да се дефинирани во групата на изолирани и синдромски САКУТ. Можноста за генетска основа на несиндромски САКУТ е основана на фамилијарната појава на несиндромска ренална агенезија, хиподисплазија, ренална тубуларна дисгенезија, мултицистични диспластични бубрези или VUR (29-33).

Фенотипската хетерогеност на САКУТ веројатно е резултат на некој од следниве фактори: мутација на еден ген или повеќе гени поврзани со хуманиот САКУТ (2), генетски (34-37,39) или епигенетски модификатори (40), сето тоа моделирано од модусот на наследување и околината.

1.3.1. ЕПИГЕНЕТИКА

Епигенетските фактори не се поврзани со промените во самата нуклеотидна секвенца. Тие ја менуваат структурата на хроматинот преку различни механизми како метилација на ДНК на ниво на CpG динуклеотидите, ацетилација, фосфорилација и метилација на хистоните. Промената во некои хроматински структури овозможува одредени генски региони да станат достапни/недостапни за транскрипциските фактори кои ја афектираат генската експресија или сајленсинг (41). Новите студии покажуваат дека Pax2, кој е транскрипциски фактор во нормалниот развој на бубрезите, е важен епигенетски фактор во текот на фазата на меанефрос во тек на ембриогенезата (42). Епигенетското програмирање може да се наследува и може да биде инволвирано во предиспозиција на комплексни болести (43).

Феталната експозиција на лекови како инхибитори на ангиотензиноген конвертирачкиот ензим, новородени од мајки со лоша контрола на дијабетес во првиот триместар од бременоста, перинатална експозиција на наркотици и кокаин се асоцирани со зачестена појава на САКУТ (44).

Факторите од околината, првенствено експозиција на тератогени агенси во текот на бременоста и нутритивни дефицити, се асоцирани со некои видови ренални малформации, како на пример пренатална експозиција на инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим или блокатори на ангиотензинските рецептори тип 2 (45). Мултипли фактори се имплицирани во патогенезата на реналната агенезија, меѓу кои мутациите на гените одговорни за развојот на бубрезите, тератогени фактори и фактори од средината како ретиноична киселина и експозиција на кокаин (46, 47).

Исхраната на мајката во текот на бременоста е многу важна бидејќи варијациите во внесот на протеини и натриум влијаат на експресијата на гените одговорни за бубрежниот развој кај фетусот. Епидемиолошките студии покажуваат асоцијација на дијабетес кај мајката со висока преваленција на САКУТ кај новородените. Студиите за асоцијација на гестациски дијабет (> 20 гестациска недела) со САКУТ се сè уште контроверзни (48).

Повеќе лекови и токсини може да продуцираат САКУТ фенотип. Феталниот алкохолан синдром се карактеризира со ренален фенотип со пореметена морфогенеза на уретерично гранење и со пореметен развој на гломерулите. Овие промени се резултат на намалена концентрација на ретиноична киселина која е критична за нефрогенезата. Точниот механизам на дејство на алкохолот не е познат, но *in vitro* студиите укажуваат дека додавањето ретиноична киселина на култура од ренално ткиво ја подобрува морфогенезата на гранење и бубрежен развој (49).

Синдромот на блокада на феталниот ренин-ангиотензимски систем (фетопатија од ACE/IRB) е резултат на експозиција на фетусот на инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим или ангиотензински рецепторски антагонисти во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (50, 51). Кај најтешките случаи, постои анурија и олигохидрамнион кои водат до Потер секвенцата, контрактури на екстремитетите и хипокалварија. Најголем број од фетусите со овој синдром умираат *in utero* како последица на пулмонална хипоплазија и бубрежна инсуфициенција. Парцијално или комплетно подобрување на реналната функција е можно, но во текот на долгорочно следење има појава на хипертензија и хронична бубрежна болест. Типична хистолошка слика е слика на ренална тубуларна дисгенеза, но може да се видат и гломеруларни цисти, интестинална фиброза и задебелување на мускулниот ѕид на артериолите и интерлобуларните артерии (52).

Талидомидот е одамна познат тератоген, ренална агенезија, хипоплазија и потковичест бубрег се опишани како аномалии кои се јавуваат по експозиција со Талидомид (53).

Антиепилептичните лекови се исто така тератогени и може да продуцираат различни фенотипови на групата на САКУТ (54, 55, 56). Најголем ризик е асоциран со фетална експозиција на Карбамазепин и Фенобарбитон. Феталниот карбамазепимски синдром се состои од фацијална дизморфија, конгенитални срцеви аномалии, скелетни и ренални аномалии, амбивалентни гениталии и анална атрезија (57). Објавена е серија од четири деца родени со мултицистични бубрези, чии мајки биле третирани со Карбамазепин во текот на бременоста (56). Топираматот, кој е антиепилептичен лек кој е

во широка употреба, има тератогени ефекти на глувци, но нема доволно студии за ефектите од негова употреба во тек на бременоста кај луѓето.

Зголемен ризик за раѓање на новородени со САКУТ има кај жени со трансплантиран бубрег и имunosупресивна терапија во текот на бременост, како што се мофетил микофенолат и такролимус (58). Други цитостатици како што се метотрексатот и циклофосфамидот исто имаат тератоген ефект.

Епидемиолошките студии во склоп на AGORA проектот реферираат асоцијација помеѓу употребата на суплементи со фолна киселина во текот на бременоста и ризикот за САКУТ, во прв ред за двоен канален систем и везикоуретрален рефлукс. Овој ефект е спротивен на протективниот ефект на фолната киселина на развојот на невралната туба во текот на бременоста (59).

1.3.2 СТУДИИ НА ФАМИЛИИ

Фамилијарна пројава на САКУТ е реферирана во мали студии и како приказ на случаи. Морсе и соработниците објавија несиндромска билатерална агенезија кај три последователни бремености во едно семејство (60). Унилатерална ренална агенезија е реферирана во три генерации од едно семејство (61).

Дваесет и три случаи со билатерална агенезија на бубрези се најдени на аутопсија и ултразвучен скрининг на бубрези и уринарен тракт на роднини од прво и второ колено. Преваленцијата на САКУТ кај роднините е значително повисока (14,7%) отколку во контролната група (2,2%). Најчесто детектирани аномалии во оваа студија се солитарен бубрег и двоен канален систем (62).

Ултразвучен скрининг е направен кај 41 фамилија на пациенти со билатерална агенезија и тешка хиподисплазија (63). Седумдесет и еден родител и 40 браќа и сестри се тестирани и кај 9% (10 од 110) е најден САКУТ. Најчест фенотип е унилатерална ренална агенезија (4,5%), што е статистички значајно во однос на контролната група (0,3% кај здрави адулти). Во студија на 180 турски семејства на пациенти со САКУТ, направен е фамилијарен скрининг со ултразвук (64). Најден е висок процент на САКУТ кај асимптоматски членови од семејството (23%) кај 48,3% од семејствата. Објаснувањето е дека високиот процент веројатно се должи на високата стапка на

бракови со консангвинитет во турската популација и фактот дека како позитивен наод се вклучени несигнификантни уринарни аномалии како неопструктивен дуплекс.

1.3.3 ГЕНЕТИКА

Генетската основа на САКУТ е многу сложена. САКУТ најчесто се јавува спорадично и ниту синдромска појава ниту Менделеев начин на појавување не е очигледен. Доказите сугерираат дека постојат мутации во гените кои ја кодираат реналната морфогенеза се во голем процент од овие случаи. Иако веќе се изолирани многубројни гени кај пациентите со несиндромски САКУТ, сè уште недостасува доказ дека несиндромскиот САКУТ се должи на мутација на еден ген (65). Некои од мутациите најдени кај овие пациенти се *de novo* мутации, со што се објаснува спорадичниот начин на појавување на САКУТ. Најмалку 10% од сите форми на САКУТ се асоцирани со дефекти во еден ген од вкупно околу 200 гени (66). Начинот на наследување имплицира на степенот на генетски причини. Кај моногенските (Менделееви) рецесивни болести, мутација во еден ген претставува висок ризик за развој на болест во раното детство. На пример, кај ARPKD присуството на мутациите кои предизвикуваат болест носат речиси 100% ризик за развој на болест, имаат комплетна пенетрантност и се презентираат во раното детство. Јачината на корелацијата генотип- фенотип е помала кај автозомно доминантните болести, во споредба со рецесивните болести (67). Понекогаш, истиот молекуларен дефект води до клинички различен фенотип. На пример, мутација во генот за нуклеарен транскрипциски фактор PAired-boX gene 2 (*PAX2*) може да резултира со широк фенотипски спектар на малформации, од ренална агенезија до поблаг фенотип како VUR или овие два фенотипови да се присутни кај една индивидуа.

Неколку гени и епигенетски фактори се вклучени во патогенезата на реналните малформации. На пример, реналната хиподисплазија е асоцирана со мутации на гени кои се експресирани во текот на развојот на бубрезите, како *EYA1* и *SIX1* (Branchio-oto-renal syndrome), *FRAS1* (Fraser syndrome), *PAX2* (Renal-coloboma syndrome), *SALL1* (Townes-Brocks syndrome), *TCF2* (ренални цисти и дијабетес мелитус), *TRAP1* (VACTERL syndrome) и *DSTYK* (ренална хиподисплазија, уретеропелвична опструкција и везикоуретрален рефлукс) (68-71).

Иако многу форми на САКУТ се јавуваат во контекст на мултималфромативни синдроми (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), најголемиот број од случаите со САКУТ се несиндромски (2). Фенотипската хетерогеност на САКУТ може да се должи на некој од следните механизми: мутации во еден од гените или на неколку гени поврзани со хуманиот САКУТ (10), генетски (34-39) или епигенетски модификатори (42), начинот на наследување и на околината (40). Анализата на мутираните гени кај пациенти со синдромски САКУТ покажува присуство на екстраренални манифестации кај само половина од овие пациенти, додека генетски мутации асоцирани со мултиоргански синдроми може да се детектираат и кај пациенти со изолиран САКУТ. Проценета појава на САКУТ како дел од генетски синдром, хромозомска абнормалност или вродена грешка во метаболизмот е околу 30%. Повеќе од 30 гени за кои е најдено дека се мутирани кај мултиоргански синдроми исто така се пронајдени и кај пациенти со изолиран САКУТ. Асоцирани аномалии со ренална агенезија се срцеви, коскено/скелетни, гастроинтестинални малформации, малформации на респираторен тракт и жлездени малформации. Тие може да бидат во склоп на синдромска пројава на САКУТ. Комбинација на САКУТ со екстраренални аномалии се сретнува кај повеќе од 200 опишани синдроми (17). BOR Синдром (Branchio-oto-renal syndrome) се карактеризира со ренална аплазија, губиток на слух, брахијални цисти и фистули, ушни привезоци. Во најголем број од случаите, овој синдром е предизвикан од мутации во EYA1 генот, а поретко во SIX1 генот (70). Renal-coloboma синдромот се карактеризира со ренална хипоплазија, везикоуретрален рефлукс, колобома на оптичкиот нерв и е резултат на мутација во PAX2 генот. Ренална агенезија е чест ентитет во склоп на трисомија 13, 18 и 21.

1.3.4 ДИЈАГНОСТИЧКИ ГЕНОМСКИ ТЕХНОЛОГИИ

Постојат нови техники воведени да го забрзаат откривањето на гени во несиндромскиот САКУТ како genome-wide association studies (GWASs), exome capture и next-generation ДНКсеквенционирање. GWAS е генски пристап на мапирање на целата геномска ДНК со маркери со кои се бараат локуси со т.н. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) асоцирани со САКУТ. Оваа метода ретко успева да поврзе одредени гени со специфични полигенски болести (72). Следните две техники претставуваат императив во

проучување на улогата на генските варијации кај болестите. Проучувањето на егзомот со последователно next-generation секвенционирање ќе помогне во идентификување алели кои предизвикуваат САКУТ (73). Иако овие техники претставуваат основа во напредокот на нефролошките молекуларни истражувања, тие се скапи и бараат сложени софтвери за анализа на добиените податоци.

1.3.4.1 LINKAGE ANALYSIS

Научноистражувачките студии во минатото беа фокусирани на откривање генски варијанти преку linkage анализата во фамилиите и преку студии на асоцијација во големи контролирани студии, но ова резултираше со ниска стапка на детекција. Linkage анализите открија неколку локуси на 1, 2, 6, 8 и 12th хромозом најмногу кај пациенти со VUR, ренална агенезија или хипоплазија. Големата британска група за истражување на VUR, со комбинација на linkage студии и фамилијарни студии кај 320 фамилии со примарен VUR, објави заклучок дека мајорни генски локуси веројатно не постојат за VUR во европските популации (74). Студија од Холандија објави резултати од анализа на 4 мултигенерациски фамилии со 52 субјекти со VUR, но не можеше да докаже поврзаност на ниту еден од следните генски локуси: GDNF, RET, SLIT2, SPRY1, PAX2, AGTR2, UPK1A, UPK3A, 1p13 и 20p13 (75).

Доказите за моногенска причина САКУТ доаѓаат од студии на анимални модели, но постои несовпаѓање на тежината на САКУТ фенотиповите кај глувците и кај луѓето кои се резултат на мутации на истите гени. Објаснувањето е дека во моделот на глувци постои губиток на функцијата на генот (knock-outgene), додека кај луѓето преовладуваат таканаречените missense мутации.

1.3.4.2 CANDIDATE GENE APPROACH- ПРИСТАП СО КАНДИДАТ ГЕНИ

Овој пристап е ориентиран да тестира косангвиност на оние гени кои биле идентификувани во фамилијарни студии, кај пациенти со синдромски САКУТ, во текот на студиите за нефрогенеза на анимални модели. Weber и соработниците од ESCAPE студијата скринираа пет доминантни гени HNF1 beta, PAX2, EYA1, SIX1 и SALL1 кај 99 пациенти кои не се во сродство, со европско потекло, со хронична

бубрежна болест како резултат на ренална хиподисплазија (76). Тие реферираа мутации или варијации на гени од интерес кај 17% од несродни фамилии, со преминација на HNF1B и PAX2 (15%).

HNF1B генот е од посебен интерес бидејќи мутациите во овој ген се асоцирани со ренални цисти и дијабетес синдром, кој опфаќа ренална цистична дисплазија, Maturity onset diabetes of the young (MODY 5), хепатални, генитални и панкреасни аномалии (77). Лабораториските резултати може да покажат хипомагнезимија и хиперурикемија. HNF1B мутациите претставуваат најчеста причина за пренатална слика на хиперехогени бубрези со нормална големина или зголемени. Значителен број од пациентите, посебно оние со пренатална манифестација, имаат големи хетерозиготни делеции кои го афектираат целиот ген (77).

PAX2 мутациите се асоцирани со папилоренален синдром (или Ренален колобома синдром), кој се состои од ренални и окуларни абнормалности. Најчестите САКУТ фенотипови се хиподисплазија, рефлекс и цисти, додека окуларните абнормалности вклучуваат афекција на оптичкиот нерв (колобом на очниот нерв, дисплазија на оптичкиот диск) или ретината (ретинален колобом, пигментни абнормалности, ретинално одлепување) (66).

1.3.4.3 NEXT GENERATION SEQUENCING TECHNOLOGIES - ТЕХНОЛОГИИ НА СЕКВЕНЦИОНИРАЊЕ ОД НОВА ГЕНЕРАЦИЈА

Sanger секвенционирањето е стандарден метод за секвенционирање на ДНК, но тој е скап и треба многу време за да се добие резултат. Next generation секвенционирањето овозможува секвенционирање на панел на гени, цел егзом (20 000 гени) или цел геном за пократко време и за пониска цена. Овој метод овозможи детекција на нови гени кои предизвикуваат САКУТ и последователно нови патишта регулирани од овие гени. Saisawat и соработниците испитувале 30 кандидати гени за САКУТ со методата на PCR и масивно паралелно ресеквенционирање на егзонот и идентификувале хетерозиготни missense мутации во FRAS1 и FREM2 како причина за несиндромски САКУТ во хумана популација (78). Оваа група тестираше хипотеза дека

рецесивните гени во модели на глувци резултираат со унилатерална ренална агенезија може да бидат мутирани и кај луѓето. Тие секвенционирале 12 рецесивни глувчешки кандидат гени кај 574 индивидуи со изолиран САКУТ од 590 семејства и детектирале рецесивни мутации во гените FRAS1, FREM2, GRIP1, FREM1, ITGA8 и GREM1 кај 2,5% од фамилиите. Покажале дека биалелните missense мутации во Fraser/MOTA/BNAR спектарот на гени резултираат со изолиран САКУТ, додека трункирани мутации предизвикуваат синдромски САКУТ (Fraser синдром) (79).

Hwang и соработниците скринирале кохорта од 650 неповрзани фамилии со изолиран САКУТ и анализираше 17 познати доминантни гени. Мутации кои предизвикуваат болест биле детектирани кај 12 од 17 гени кај 41 од 650 фамилии (6,3%) (80).

Во екстензивна генетска студија работена во Холандија, 208 гени биле анализирани кај 453 пациенти со САКУТ со next-generation секвенционирање. Авторите испитувале 148 кандидат варијанти кај 151 пациент во 82 гени и заклучиле дека САКУТ е генетски многу хетерогена болест повеќе отколку што дотогаш се претпоставувало (81).

Претпоставката е дека со постојното знаење и технологија 5-15% од САКУТ може да биде класифициран како моногенска болест. Дополнително, 10-17 % може да се должи на copy number variations (варијација во бројот на копиите) детектирани со CGH ареј или rSNP микроареј (82, 83). Генетските пореметувања со варијации на бројот на генските копии се често асоцирани со ренална хипоплазија и САКУТ, посебно кај пациентите со невроразвојни пореметувања (84). Цистичната дисплазија може да биде предизвикана од мутација во гените инволвирани во цилијарната функција како кај пациентите со нефронофтиза. Спротивно на тоа, други мутации во цилијарните гени ја пореметуваат терминалната епителијална диференцијација и немаат елементи на ренална дисплазија. Во овие пореметувања спаѓаат автозомно доминантна и рецесивна полицистична бубрежна болест.

Методата на Whole exome sequencing (WES) - секвенционирање на цел егзом е применета за детекција на нови гени во поедини фамилии. Sanna-Cherchi и

соработниците тестирале фамилија со повеќе генерации од Сардинија, во која седум испитаници имале САКУТ; сите испитаници со САКУТ носеле хетерозиготна мутација во генот за дуалната серин-треонин и тирозинската протеинска киназа (DSTYK) (82). Дополнително, тие тестирале интернационална кохорта од 311 несродни САКУТ пациенти и детектирале DSTYK мутации кај седум пациенти (2,3%) и го вброиле DSTYK во еден од трите мајорни САКУТ гени.

Група од Универзитетот Duke анализирала фамилија со 5 генерации (97 испитаници, 9 со VUR и/или двоен канален систем) и мапирале локус на бр хромозомот како кандидат регион (85). WES и понатамошната биоинформатичка анализа резултирале со детекција на варијанта во тенасцин XB (TNXB) генот, кој беше заеднички за сите афектирани испитаници. Рецесивни мутации во TNXB генот се асоцирани со синдромот на Ehlers-Danlos тип III, кој се манифестира со хипермобилност на зглобовите, хипереластична кожа и склоност кон лесно создавање модринки. Elahi и соработниците тестирале за присуство на TNXB мутации 110 фамилии со примарен VUR и откриле мутација кај 7 семејства (86). Хипермобилност на зглобови била присутна кај тројца тестирани испитаници. Хуманите и анималните студии откриле дека тенасцин е прекумерно експримиран кај уретеровезикалната спојка (UVJ). Можно објаснување е дека TNXB генот регулира колагена синтеза или депозиција кои кога има мутација ја менуваат микросредината преку афекција на капацитетот за истегнување, кој е многу важен за антирефлуксниот механизам на UVJ.

Една група истражувачи од Hanover користејќи WES кај пациенти со САКУТ пронајде хетерозиготни de novo frameshift варијанти во TBC1D1 генот (87). Овој ген контролира протеин кој ги регулира транслокациите во глукозниот транспортер (GLUT4). Валидациона студија на 100 САКУТ пациенти резултираше со детекција на три TBC1D1 missense варијанти за кои се предвидувало дека се патогени. Пациентот со трункирани TBC1D1 мутација имал знаци за инсулинска резистенција. Авторите поставиле хипотеза дека TBC1D1 мутацијата можеби придонесува во патогенезата на САКУТ, веројатно преку улогата во глукозната хомеостаза (87). Истата група од Хановер открила нова хетерозиготна de novo frameshift варијанта кај генот за леукемија инхибиторен фактор рецептор (LIFR) кај доенче кое се презентирало со

тежок билатерален САКУТ и бубрежна инсуфициенција со потреба од бубрежна трансплантација на возраст од една година (88). Во валидациона студија хетерозиготни патолошки мутации во LIFR генот се детектирани кај 3,3% од пациентите во нивната САКУТ кохорта. Студиите на луѓе и животни откриле дека LIFR бил експримиран кај феталните и глувчешките бубрези и уретер. LIFR knockout глувците развиле аномалии на уринарниот тракт, вклучително хидронефроза и ектопија на уретер кои биле слични на фенотипот на хуман САКУТ кај пациентите кои се носители на LIFR мутации.

Групата од Boston children's Hospital идентифицирала доминантни NRIP1 мутации како нова генска причина за САКУТ. Тие докажале дека NRIP1 е инволвиран во транскрипциониот сигнален пат на ретиноичната киселина, а ова е во конкретна добропозната асоцијација помеѓу абнормалните нивоа на витамин А и ренални малформации кај луѓето, што укажува на комплексен патогенетски механизам кој вклучува генетски фактори и фактори од средината (89).

Неодамна, две групи открија нов доминантен ген САКУТ ген, тоа е PBX1. Со употреба на таргетирано секвенционирање на егзомот на 330 познати кандидати гени за САКУТ кај 204 неповрзани пациенти со САКУТ, откриени се пет *de novo* хетерозиготни мутации со губиток на функција или делеции во PBX homeobox 1 генот (PBX1). Овој ген има важна улога во нефрогенезата. Le Tanno и соработниците испитувале генетска основа на САКУТ кај пациенти со 1q23.3q24.1 микроделеции (90,91). Тие заклучиле дека PBX1 хаплоисуфициенција е одговорна за САКУТ. Пациентите имале и синдромски карактеристики - заостаток во невrorазвојниот процес и ушни аномалии. Покрај бубрезите, овој ген е експримиран и во мозокот.

Алтерации на експресијата на microRNA (miRNA) може да се инволвирани во патогенезата на развојните аномалии вклучително и САКУТ. miRNAs се мали некодирачки RNA молекули од ~21 нуклеотид кои регулираат генска експресија на посттранскрипциско ниво. Педесет и една miRNA е откриена во ембрионалните бубрези на глувците, но нивната функција сè уште е непозната (88). Работна група од Harvard Medical School секвенционирала 73 renal developmental miRNA гени инволвирани во нефрогенезата кај 1248 индивидуи со несиндромски САКУТ кај 980

семејства (92). Само двајца пациенти имале потенцијално патогени варијанти со непозната биолошка значајност, што упатува на заклучок дека мутациите во зрелите miRNA гени се многу ретка причина за хуманиот САКУТ.

1.4 РАНА ДИЈАГНОЗА И ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ

Со подобрување на пренаталниот скрининг, голем процент од случаите со САКУТ се дијагностицираат со антенатална ултрасонографија во 18-20 гестациска недела. Најчестата антенатална манифестација на САКУТ е олигохидрамнион или пореметена морфологија на бубрезите, уретерот или бешиката. Постнатално САКУТ се манифестира како палпабилна абдоминална маса, една умбиликална артерија, уринарна инфекција, проблем со хранење, олигурија, пореметен континуитет на преден стомачен сид, неспуштени тестиси и екстраренални малформации. Понекогаш, дијагнозата на САКУТ се поставува кај возрасни пациенти по адолесценција, кога се иследуваат поради протеинурија, хипертензија или бубрежна инсуфициенција (2, 93).

Преваленцијата на конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт кои се детектираат во текот на антенаталниот период е помеѓу 0,1 и 0,7% (94). Подобрувањето на антенаталната дијагностика помага во планирање адекватно постнатално згрижување со цел да се оптимизира исходот, да се подобри прогнозата и да се намали процесот на детериорација на реналната функција и настанокот на терминална бубрежна болест.

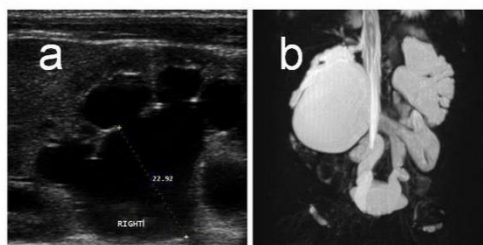
Пациентите со САКУТ имаат хетероген клинички тек. Новородените со најтешките форми рано прогресираат кон акутна бубрежна инсуфициенција во текот на првите неколку месеци од животот. Кај другите пациенти со САКУТ, бубрежната функција се стабилизира во периодот околу четвртата година и останува стабилна сè до пубертетот. Во адолесценција се случува вториот акцелериран напредок кон терминална бубрежна болест. Околу 25% од пациентите со билатерален САКУТ во текот на првите две декади од животот имаат потреба од ренална заместителна терапија. По адолесценцијата, малку податоци постојат за пациентите со САКУТ (95-97).

1.4.1 КЛИНИЧКИ МЕНАЏМЕНТ НА САКУТ

Евалуацијата на пациенти со наметнува во прв ред потреба од детален преглед за екстраренални малформации и фамилијарен скрининг за аномалии. Потребна е индивидуална процена за секој пациент, со оглед на големата хетерогеност кај пациентите со САКУТ и кај нивните семејства, да се определат потребните иследувања индивидуално, истовремено да се превенира понатамошна бубрежна оштета.

Ултразвукот како метода веќе со децении се користи успешно кај новородени поради неговата одлична моќ за морфолошка визуелизација, поради фактот дека е метода во која нема зрачење, нема потреба од седација и има ниска цена (двоен канален систем лево, во долниот пол лево VUR).

Радионуклеидните техники како Tc99mDTPA скен или Tc99mMAG-3 скен даваат значителни информации за функцијата, за тоа дали има опструкција и дали има потреба од хируршка интервенција. Магнетната резонанса, поготово (Слика 5) (98) е важна неинвазивна метода за процена на уретрални и генитални аномалии.



Слика 5. Имицинг иследувања на бубрезите и на уринарниот тракт кај новороденчиња, а) Ултразвучен скен со голема резолуција кој прикажува хидронефроза на десен бубрег, б) магнетна урографија со наод на билатерална уретерохидронефроза како резултат на уретровезикална опструкција

Со употреба на фетален ултразвук, уште од средината на бременоста, може да се детектираат ренални паренхимски малформации, мултицистични диспластични бубрези, хидронефроза и ренална агенезија (10). Во текот на бременоста, почнувајќи од 23^{тата} гестациска недела, може да се постави сомнение за САКУТ со точност од 80%. Појавата на олигохидрамнион е еден од клучните фактори во пренаталната процена на уринарниот тракт бидејќи се настанува како последица на намалената продукција на урина. Кога ќе се постави сомнение за тежок САКУТ, се сугерира прекин на бременоста. Во другите случаи на пренатално видена хидронефроза, потребна е постнатална евалуација во неонаталниот период за да се процени постоење на САКУТ. Ако постои сомнение за постоење на аномалија од типот на валвула на задна уретра, оваа дијагноза треба да се потврди во текот на првите 24-48 часа постнатално (99). Кај сите други новороденчиња со пренатално видена хидронефроза, првиот ултразвучен преглед треба да се направи кога новороденото е на возраст од 3-7 (100). Ова одложување на првата постнатална процена е со цел да се избегне погрешна процена на степенот на пелвична дилатација како резултат на физиолошката дехидратација и малата продукција на урина (101). Постнаталната хидронефроза се евалуира според стандарден систем на градуација на Здружението за фетална урологија (The Society for Fetal Urology - SFU) (102, 103) и на мерењата на антеропостериорниот дијаметар на пиелонот (103,104). Кога ултразвучниот наод во првата недела по раѓање е нормален, вториот преглед треба да се направи на возраст од 4 до 6 недели (99). Ако и вториот преглед е со уреден наод, може да се исклучи сигнификантна бубрежна болест (105). Доколку првиот постнатален преглед покаже постоење на хидронефроза, следењето треба да биде во третиот и шестиот месец, потоа еднаш во 6-12 месеци додека да се повлече (106).

Постојат студии кои сугерираат дека ултразвучен скрининг треба да се направи на сите новороденчиња кои се родени во здравствена установа од терцијарно ниво, или

се по раѓање префрлени на неонатално одделение во здравствена установа од терцијарно ниво. Рутинска процена на уринарниот тракт на новородените овозможува рана дијагноза на аномалии на бубрезите и уринарниот тракт, кои може да се искомплицираат доколку навреме не се постави дијагноза и не се започне со ран третман и/или интервенција (107, 108).

Постнатално, најголем број од децата со САКУТ изгледаат здраво. Исклучок се машките новороденчиња со валвула за задна уретра (PUV), кај кои често во неонаталната возраст се дијагностицира акутна бубрежна инсуфициенција. Конечната прогноза зависи од степенот на редукција на нефроните, што е тешко да се процени пред или непосредно по раѓањето.

1.4.2. АСОЦИЈАЦИЈА СО ТЕРМИНАЛНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. Тие се најчеста причина за бубрежна инсуфициенција и ренална заместителна терапија во детството (71). Во САД конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт претставуваат причина за хронична бубрежна болест кај 34-59% од пациентите и се причина за бубрежна инсуфициенција кај 31% (112-114). Сите деца со терминална бубрежна инсуфициенција имаат потреба од ренална заместителна терапија од типот на перитонеална или хемодијализа или бубрежна трансплантација, а 70% од овие деца развиваат хипертензија (115). Поради податокот дека преживувањето кај овие деца е 30 пати помало од преживувањето кај здравите деца, очигледна е потребата за нови стратегии за превенција на САКУТ, со цел да се сочува бубрежната функција и да се намали асоцијацијата со кардиоваскуларни болести.

Разбирањето на причините за САКУТ е основа за адекватна стратификација на болеста и предвидување на прогнозата (114). Со цел за подобра кооперација во идентификација на факторите во нефрогенезата и патогенезата на САКУТ, етаблиран е САКУТ регистер и истражувачки проект на мултидисциплинарна, мултицентрична соработка. Нови дијагностички методи и терапевтски пристапи ќе бидат можни само со подобро разбирање на молекуларните патишта на нефрогенезата. Децата со

САКУТ имаат хронична бубрежна болест и секвели од неа, кои предизвикуваат значителен морбидитет и морталитет. Овој хроничен процес и потребата од ренална заместителна терапија во детството води до сериозни нарушување во физичкиот раст и развој, како и во психосоцијалната интеграција (115). Пациентите имаат застој во растот, нарушена сексуална матурација и други мултисистемски компликации, кои се долготрајни и интерферираат со можноста да се води успешен професионален живот со добра социјална адаптација кај младите адулти. Од друга страна, пациентите со САКУТ претставуваат економски товар за здравствениот систем од аспект на долготрајноста на терапијата и ограничената работоспособност на овие пациенти. Појавата на хронична бубрежна слабост во детството е асоцирана со акцелерирани кардиоваскуларни болести кои носат ризик за кардиоваскуларни акциденти во периодот на млади адулти (97).

1.4.3 ИДНИ ПЕРСПЕКТИВИ НА САКУТ

Новите подобрени молекуларни техники донесоа нови перспективи во менаџмент на пациентите со САКУТ. Паралелното секвенционирање како алатка за скрининг на САКУТ нуди големи можности за дијагностика на САКУТ. Работна група од Guangzhou Medical University од Кина работела метода на WES на ДНК од папочна врвца на 30 фетуси со недефиниран САКУТ со/без други екстраренални аномалии (116). Патогени варијанти биле идентификувани кај 4 фетуси (13%) кај следните гени: UMOD, NEK8, HNF1B и BBS2. Дополнително, сигнификантни инцидентални варијанти се детектирани кај 2 фетуси (7%) (HSPD1 и GRIN2B). Во овој момент WES не може да се применува како рутинска метода за пренатална проценка бидејќи детекцијата на мутации кои предизвикуваат болест е ниска, а времето до добивање резултат е неколку недели.

Билатералниот САКУТ, посебно дисплазија со/без валвула на задна уретра, може да има различен постнатален исход, некогаш и со смртен исход, со акутна бубрежна инсуфициенција во неонатална возраст, до нормална бубрежна функција по раѓање. Процедурите за проценка на прогнозата и исходот *in utero* се неточни и контроверзни и може да насочат кон непотребен предвремен прекин на бременоста. Феталните

уринарни пептиди, доколку може да се измерат, може да дадат поточна прогноза на исходот за бубрежна болест кај фетусот (117).

Друге и соработниците евалуирале елиминација на уринарниот протеом кај деца со уретеропелвична опструкција во однос на потребата од операција. Уринарниот протеом бил високоспецифичен и сензитивен во предвидување на неопходноста за пиелоластика во доенечката возраст (118). Истата група ја анализираше вредноста на уринарниот протеом кај децата со VUR и утврдила дека сензитивноста е 88% за детекција на висок степен на VUR (IV-V) со цел да се селектираат оние деца кои би имале бенефит од реализирање на микциона уретроцистографија (118).

Феталните интервенции водат до рана дефиниција на проблемот и до негово рано решавање. Технологијата на замена на клетки веќе демонстрираше можност за генерирање глумци со хуманизирани органи, што отвора нови можности за добивање бубрези за трансплантација (108). Фетална декомпресија на уринарниот проток кај опструкции на бешиката со употреба на везико-амнионски шант сè уште е предмет на дебата. Потребни се долгорочни проспективни студии кои ќе вклучуваат опсервациони и интервентни студии за да се види ефектот од оваа пренатална хирургија. Фетална цистоскопија, од друга страна, е метода која се користи за третман на пациенти со опструктивни уропатии. Sananes и соработниците анализираше податоци од 40 фетални цистоскопии (119). Третирани биле дваесет и три фетуси со PUV, стапката на преживување со оваа техника била 61%, а истата резултирала со нормална бубрежна функција кај 85% од успешните случаи. Главна компликација на оваа техника биле уролошки фистули. Дали реналниот исход ќе се подобрува со усовршување на овие техники на фетална декомпресија на опструкции на уринарните патишта или ќе се продолжи со постојната стратегија за антибиотска профилакса со ангиотензински блокатори, останува да се види. Потребни се рандомизирани проспективни студии со долгорочно следење до по адолесценција за да се одговорат овие прашања (66, 119, 120, 121).

2. МОТИВ

Конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт претставуваат најчеста причина за прогресивна хронична бубрежна болест која води до хронична бубрежна инсуфициенција и потреба од ренална заместителна терапија. Раната дијагноза со можноста за рана нефропротективна терапија и рана хируршка терапија овозможува контрола на болеста и превентивни мерки за одложување на хроничната бубрежна инсуфициенција и скрининг на членовите од потесното семејство за САКУТ.

Иако на Клиниката за детски болести се спроведени студии за конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт (122), досега не е изведена детална анализа на група пациенти кај кои дијагнозата е поставена рано во неонаталниот период, со пренатално поставено сомнение за САКУТ. Се поставува прашањето дали клиничката презентација и исходот кај пациентите со рано дијагностициран САКУТ се разликуваат од оние кај кои дијагнозата е поставена подоцна во детството.

Мотивот за изработка на оваа студија е да се даде придонес во разбирање на клиничките, лабораториските, генетските и прогностичките карактеристики на рано дијагностицираните конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт со цел за рана интервенција и превенција на бубрежна инсуфициенција и кардиоваскуларните ризици асоцирани со овие малформации.

3. ЦЕЛИ

1. Да се анализираат демографските карактеристики на новородените со рано дијагностициран САКУТ, типот и тежината на САКУТ и карактеристиките на оваа група испитаници.
2. Да се евидентира исходот на рано дијагностицираниот САКУТ (минимум следење една година).
3. Определување клинички, лабораториски, генетски и прогностички фактори кај испитаниците со доцна дијагностициран САКУТ (по неонаталниот период).
4. Корелација на параметрите помеѓу групата испитаници со рано и доцна (неонатално и постнеонатално) дијагностициран САКУТ и врз база на добиените резултати да се формулира оптимална стратегија за водење деца со рано дијагностициран САКУТ.
5. Да се евалуира генетската основа на болеста преку присуство на екстраренални абнормалности, позитивен фамилијарен ултразвучен скрининг, дефинирање на синдромски САКУТ и резултатите од генетското тестирање.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е дизајнирана како ретроспективно-проспективна студија.

4.1 МАТЕРИЈАЛ

4.1.1 ИСПИТУВАНИ ГРУПИ

Испитаниците вклучени во оваа студија се класифицирани во следните групи:

1. Првата група опфаќа 211 испитаници со рано дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите или уринарниот тракт. Оваа група ја сочинуваат две подгрупи.

1.1.Првата подгрупа се испитаници кај кои дијагнозата за САКУТ е поставена во неонаталниот период врз база на податок од родилниот картон за **пренатално поставено сомнение** со фетална ултрасонографија. Ова пренатално поставено сомнение се евалуира само како податок за присуство или отсуство на сомнение за малформација без навлегување во поединости поради нестандардизираност на пренаталната фетална проценка од страна на гинеколозите на примарно, секундарно и терцијарно ниво. Прв неонатален преглед за евалуација на пренатално поставено сомнение за бубрежни малформации се прави помеѓу третиот и 30-тиот ден, за да се избегне мисинтерпретација на наодот поради физиолошката дехидратација во првите два до три дена по раѓањето кога хидронефрозата може да не се детектира.

1.2. Втората подгрупа од оваа група се новородени со рано дијагностицирана малформација на бубрезите и на уринарниот тракт, кај кои сомнението за САКУТ е поставено врз база на **одреден клинички проблем** како инфекција, палпабилна абдоминална маса, хематурија или дизморфија нотирани во раниот неонатален период. Испитаниците од втората подгрупа на оваа група немаат податок за пренатално поставено сомнение за САКУТ.

2. Втората група опфаќа 188 испитаници со **доцна дијагноза** на САКУТ, дијагностицирани во нефролошка амбуланта, без пренатално поставено сомнение, по изминување на неонаталниот период. Скрининг за САКУТ е стандард во работата на секој нефролог при обработка на деца упатени на преглед поради

уринарна инфекција, абдоминална маса, хематурија, протеинурија, хипертензија, акутна и хронична бубрежна инсуфициенција и фамилна историја за САКУТ. Испитаниците од оваа група се тријажирани од Нефролошката амбуланта на Клиниката за детски болести, Скопје. Се работи за неселектирана група пациенти.

4.2 МЕТОДИ

4.2.1 ПРОТОКОЛ НА РАБОТА

Обработката на испитаниците со рано дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт и оние кај кои дијагнозата е поставена доцна, т.е. првата и втората група испитаници, опфати ултрасонографија на уринарен тракт, микциона уретростогографија, и.в. пиелографија кај поголемите деца, диуретска сцинтиграфија (Tc99- ДТРА скен), кортикална сцинтиграфија (Tc99- DMSA), поретко компјутеризирана томографија и нуклеарна магнетна резонанса. Лабораториската процена опфати процена на бубрежна функција преку вредностите на GFR која беше пресметувана по формулата на Schwartz (123). Фамилијарен ултрасонографски скрининг беше реализиран од страна на нефролог кај сите сродници од прв степен (браќа, сестри и родители). Во случаите каде што беше откриена сонографска нефролошка абнормалност кај адултните сродници, истите беа упатени на адултен нефролог/уролог за понатамошна обработка и третман, а педијатриските испитаници беа додијагностицирани и третирани на Клиниката за детски болести. Во студијата се вклучени и сродници од втор степен кои имаа претходно дијагностицирана нефролошка абнормалност. Прогностичките фактори опфатија потреба за конзервативна терапија, профилактичка антибиотска терапија, инфекции на уринарниот тракт, хируршка терапија или ренозаместителна терапија (хемодијализа, перитонеална дијализа или трансплантација).

Асоцирани екстраренални абнормалности беа детектирани со детален физикален преглед. Направен беше обид за дијагностика на синдромски САКУТ со клинички преглед по дизморфолошки критериуми, кариотип и понатамошна генетска дијагностика. Генетската дијагностика беше посебно индицирана кај испитаниците со комплексен САКУТ, екстраренални малформации, со фамилијарна анамнеза за САКУТ и пациенти со јасен симдромски САКУТ. Тестирани беа соодветни гени.

4.3. ГЕНЕТСКИ НАЛИЗИ

4.3.1. ИЗОЛАЦИЈА НА ДНА

Геномската ДНК (дезоксирибонуклеинска киселина) беше изолирана од јадрата на леукоцитите од периферната крв со користење стандардна метода на фенолхлороформна екстракција. Концентрацијата на ДНК беше одредена спектрофотометриски.

4.3.2. ПОЛИМЕРАЗА ВЕРИЖНА РЕАКЦИЈА (PCR)

Со полимераза верижната реакција (PCR-polymerase chain reaction) беше постигнато намножување (амплификација) на саканите делови од гените за САКУТ за натамошна анализа. Полимераза верижната реакција се изведуваше под контролирани температурни услови за секоја PCR-проба.

4.3.3. АНАЛИЗА НА PCR-АМПЛИФИЦИРАНИТЕ ПРОДУКТИ

По амплификацијата, PCR реакциите беа проверувани за присуство на специфичен продукт со електрофореза на 1,8% или 2% агарозен гел обоен со етидиум бромид во 1 x TBE пуфер и визуализирани под ултравиолетова светлина.

Откако беше утврдено постоењето на PCR-продукти со соодветна големина, се пристапи кон нивна натамошна пост-PCR анализа, која опфати разлика во должината на рестрикциските фрагменти, RFLP (restriction fragment length polymorphism), потоа единечно верижни конформациски полиморфизми на ДНК, SSCP (single strand conformation polymorphism) и секвенционирање.

Амплификацијата е изведувана со користење термален сајклер. Тестирањето беше биде на еден или два гена, MPLA анализа за микроделециони синдроми, за посложените форми на САКУТ се тестираше панел на гени и кај најсложените случаи се работеше за секвенционирање на целиот егзон/геном. Генетска дијагностика се одвиваше во референтни научни институции кои се бават со научноистражувачка дејност со кои Клиниката за детски болести има соработка. Тоа се во Division of Nephrology Columbia University, New York, и Boston Children Hospital, Harvard Medical School, Boston, каде што генетска дијагностика беше спроведена во склоп на научно истражување. Кај одреден број пациенти, особено оние со екстраренални малформации и синдромски САКУТ се

спроведе и анализа на варијација на бројот на генски копии CNV (Copy number variation analysis).

4.4. СЛЕДЕЊЕ

Пациентите беа следени во период од најмалку една година. Беа следени параметри за клиничкиот тек на болеста (број на уринарни инфекции, потреба од хируршка интервенција, влошување на параметрите на бубрежна функција) и исход дефиниран како подобрен наод со повлекување на хидронефрозата, потреба од хируршка интервенција и развој на прогресивна бубрежна болест. Отсуството на уропатија беше класифицирано како идиопатска хидронефроза.

За потребите на оваа студија беше направена база на податоци во која за секој од испитаниците се внесени демографски податоци - име и презиме на испитаникот, пол, возраст на иницијална дијагностика, фамилна оптовареност, иницијална дијагноза и екстраренални манифестации, изолирана или хидронефроза асоцирана со аномалии на уринарен тракт, клинички тек на болеста (профилакса, инфекции на уринарниот тракт и GFR). Исходот беше дефиниран како подобрен (резолуција на хидронефрозата), статичен со потреба од клиничко следење и третман или влошен (со потреба од оперативен третман или ренална заместителна терапија). Нотирано е кај колку пациенти е направена микциона уретростистографија и кај колку од испитаниците има патолошки резултат од ова испитување. Нотирани се присуство и отсуство на симптоми во моментот на дијагнозата, бубрежна функција на дијагноза и во текот на следењето.

Уринарни инфекции беа нотирани како дистрибуција по пол и дистрибуција според типот на аномалијата на уринарниот тракт. Потребата од хируршка интервенција беше евалуирана во однос на абнормалноста на уринарниот тракт (пиелопластика за UPJO, реконструкција на валвула на задна уретра, хеминефректомија за третман на уретероцела, реимплантација на уредетр поради мегауретер и везикоуретрален рефлукс (VUR).

Пиелопластика беше индицирана кај испитаниците со Ureteropelvic Junction obstruction (UPJO), со ренален uptake помал од 40%. Хронична бубрежна болест беше

дефинирана како GFR (гломеруларна филтрациона рата) ≤ 89 ml/min за 1.73 m^2 во две последователни мерења. GFR беше пресметувана по формулата на Schwartz и cop (123).

Информирана согласност од сите пациенти беше побарана за екстракција на ДНА од крвта земена при венепункција за рутинска лабораториска обработка. Согласност за изведување на овие анализи е добиена и од Институционалната етичка комисија во согласност со Хелсиншката декларација.

Инклузиони/ексклузиони критериуми

Инклузиони критериуми за раната група испитаници:

- Податок за сомнение за САКУТ на фетална ултрасонографија за првата подгрупа;
- САКУТ дијагностициран во неонаталниот период врз база на **одреден клинички проблем** како инфекција, палпабилна абдоминална маса, хематурија или дизморфија. Испитаниците од втората подгрупа на оваа група немаат податок за пренатално поставено сомнение за САКУТ;
- Соодветна медицинска документација и имиџинг студии;
- Информирана согласност за учество во студијата.

Инклузиони критериуми за доцната група испитаници (постнеонаталната група):

- Дијагноза на САКУТ поставена доцна, по неонаталниот период;
- Соодветна медицинска документација и имиџинг студии;
- Информирана согласност за учество во студијата.

Ексклузиони критериуми (сите групи):

- Несоодветна (некомплетна) медицинска документација и технички несоодветни имиџинг студии (кои не може да се интерпретираат);
- Недобивање информирана согласност за учество во студијата.

4.5 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

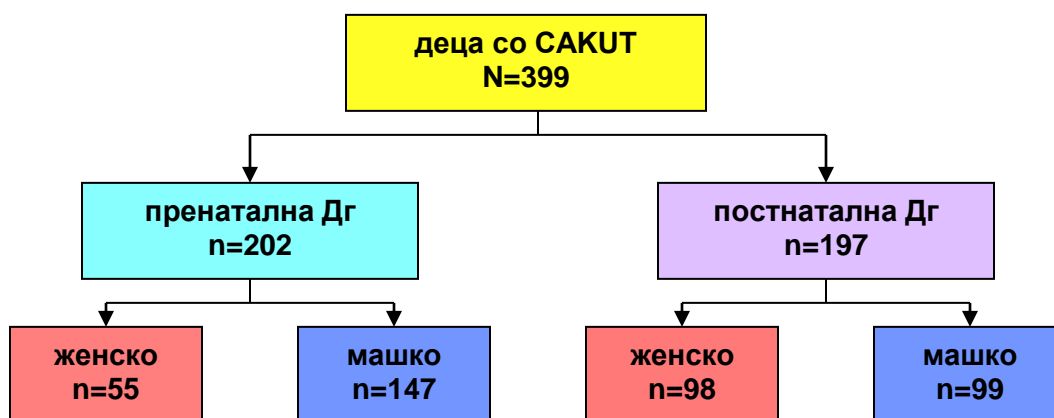
Статистичката анализа на добиените податоци беше извршена во статистичкиот програм SPSS for Windows 17.0. Категориските податоци беа прикажани со дистрибуции на фреквенции. За компарирање на анализираните варијабли беа користени непараметарски тестови за независни примероци (Chi-square test, Yates Chi-square test, Fisher-exact test). За одредување на сигнификантните предиктивни конгенитални аномалии за намалена GFR на следење се користеше Логистичка регресиона анализа, со одредување на односот на веројатност на изложеност (OR) како приближна вредност на вистинскиот ризик (RR). Статистичката прецизност на OR се доби преку пресметување на границите на доверба околу проценетите вредности - Confidence intervals (CI); Вредностите на $p < 0,05$ беа земени за статистички сигнификантни.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. ОПИС НА АНАЛИЗИРАНАТА ПОПУЛАЦИЈА

Во овој дел од истражувањето се прикажани резултатите добиени со анализа на 399 испитаници, пациенти со конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт (САКУТ), кои се поделени во 2 групи: првата група ја сочинуваат 202 (50,63%) пациенти кај кои дијагнозата на САКУТ е поставена пренатално, и втората група од 197 (49,37%) пациенти со САКУТ без пренатално поставена дијагноза.

Слика 6. Опис на испитуваните групи



Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 152 (38,19) пациенти од женски пол и 246 (61,81%) од машки пол. Во групата женски деца со САКУТ, 54 (35,53%) беа пренатално дијагностицирани, 98 (64,47%) постанатално, додека во групата машки деца, пренатална дијагноза на САКУТ беше поставена кај 147 (59,76%), без пренатална дијагноза беа 99 (40,24%) машки деца.

Статистичката анализа потврди сигнификантна разлика помеѓу групите деца со и без пренатална дијагноза на САКУТ во однос на полот ($p = 0,000003$), машките деца со САКУТ сигнификантно почесто од женските беа пренатално дијагностицирани.

Табела 1. Полова дистрибуција во групата со и без пренатална дијагноза

Пол	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	

Жени	153 (38,35)	55 (35,95)	98 (64,05)	0,000004 sig
Мажи	246 (61,65)	147 (59,76)	99 (40,24)	

P(Chi-square test)

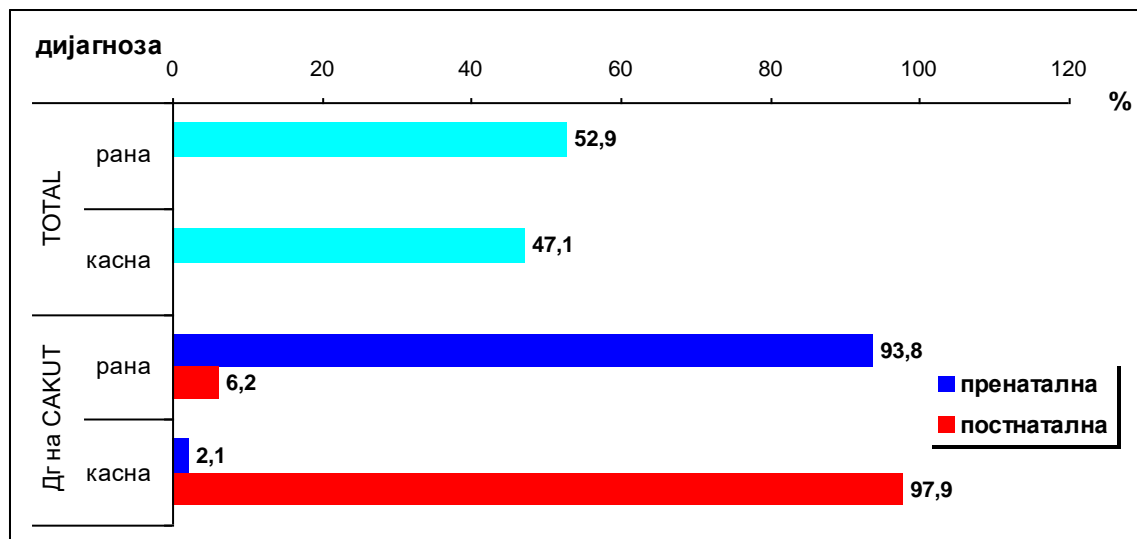
Рана дијагноза на заболувањето беше поставена кај 211 (52,88%) од анализираниите деца, доцна кај 188 (47,12%). Раната дијагноза беше сигнификантно почесто асоцирана со пренаталната дијагноза на САКУТ ($p < 0,000001$). Во групата од 211 деца со рана дијагноза, 93,84% (198) беа пренатално дијагностицирани наспроти 2,13% (4) во групата од 188 деца со доцна поставена дијагноза.

Табела 2. Рана/ доцна дијагноза во пренаталната и постнаталната група

дијагноза	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Рана	211 (52,88)	198 (93,84)	13 (6,16)	<0,000001 sig
Касна	188 (47,12)	4 (2,13)	184 (97,87)	

P (Chi-square test)

Слика 7. Рана/ доцна дијагноза во пренаталната и постнаталната група



Етничката структура на пациентите со САКУТ ја сочинуваа 224 (56,14%) деца од македонската, 127 (31,83%) од албанската, 44 (11,03) од ромската етничка група.

Анализата за влијанието на етничката припадност на децата со конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт во однос на пренатално дијагностицирање, покажа дека македонските деца најчесто имаат пренатална дијагноза на САКУТ – 60,27% (135/224), следено од албанските деца – 39,37% (50/127) и ромските деца – 36,36% (16/44).

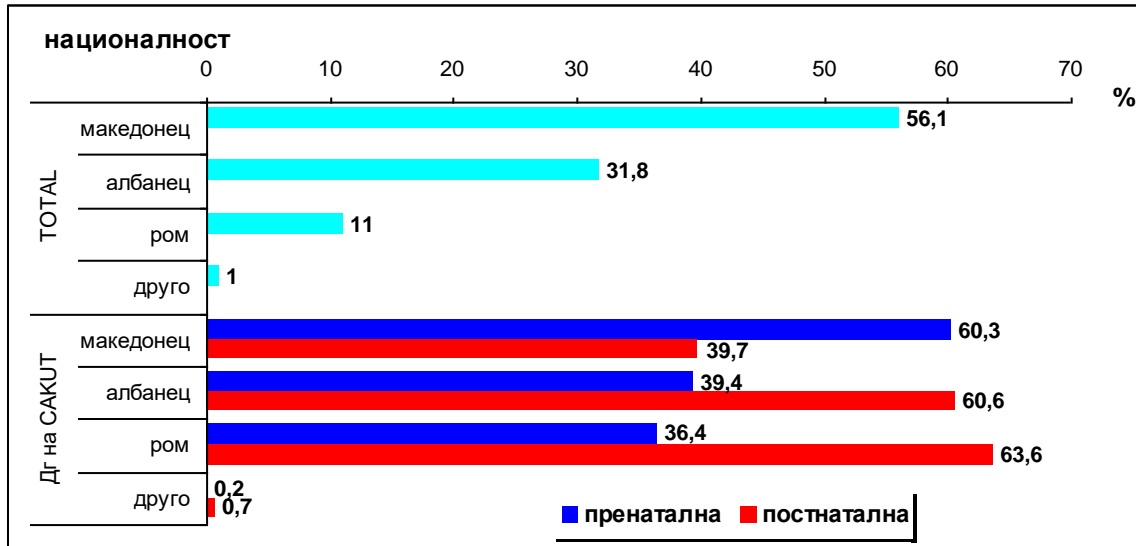
Како статистички сигнификантна се потврди разликата во пренатално и постнатално дијагностицирани аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт помеѓу македонските и албанските пациенти ($p = 0,00016$) и помеѓу македонските и ромските пациенти ($p = 0,0003$), а несигнификантна разлика помеѓу албанските и ромските деца ($p = 0,72$).

Табела 3. Дистрибуција по етничка припадност во пренаталната и постнаталната група

Етницитет	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Македонец	224 (56,14)	135 (60,27)	89 (39,73)	сите националности $p = 0,0001$ sig
Албанец	127 (31,83)	50 (39,37)	77 (60,63)	Макед vs Алб $p = 0,00016$ sig
Ром	44 (11,03)	16 (36,36)	28 (63,64)	Макед vs Роми $p = 0,0003$ sig
Друго	4 (1,01)	1	3	Роми vs Албанци $p = 0,72$ ns

p(Chi-square test)

Слика8. Дистрибуција по етничка припадност во пренаталната и постнаталната група



Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт кај 212 (53,13%) деца се манифестираше како тешка форма на САКУТ, кај 187 (46,87%) овие аномалии беа од лесен степен.

Тежината со која се манифестираше САКУТ не зависеше сигнификантно од етницитетот на заболените деца ($p = 0,21$). Тешка форма на САКУТ незначајно почесто имаа ромските деца – 63,64% (28/44), споредено со албанските – 55,01% (71/127) и македонските деца – 49,11% (110/224).

Табела 4. Лесен и тежок САКУТ во различни етнички групи

САКУТ	N (%)	Етницитет				p value
		Македонец	Албанец	Ром	друго	
Тежок	212 (53,13)	110 (49,11)	71 (55,01)	28 (63,64)	3 (75)	0,21 ns
Лесен	187 (46,87)	114 (50,89)	56 (44,09)	16 (36,36)	1 (25)	

p (Chi-square test)

Тежината со која се манифестираше САКУТ не зависеше сигнификантно и од полот на заболените деца ($p = 0,18$). Тешка форма на САКУТ имаа 56,58% (86/152) женски деца со САКУТ, 50,81% (125/246) деца од машки пол.

Табела 5. Лесен и тежок САКУТ во однос на полот на испитаниците

САКУТ	N (%)	Пол		p value
		Женски	Машки	
Тежок	212 (53,13)	87 (56,86)	125 (50,81)	0,24 ns
Лесен	187 (46,87)	66 (43,14)	121 (49,19)	

p (Chi-square test)

Децата со САКУТ и со различна етничка припадност несигнификантно се разликуваа и во однос на застапеноста на екстраренални манифестации ($p = 0,89$), кои беа регистрирани кај 21,43% (48/224) деца од македонската етничка група, 23,62% (30/127) деца од албанската и 18,18% (8/44) деца од ромската етничка група.

Табела 6. Екстраренални малформации по однос на етничкаприпадност

екстраренални абнормалности	N (%)	Етницитет				p value
		Македонец	Албанец	Ром	Друго	
Не	312 (78,19)	176 (78,57)	97 (76,38)	36 (81,82)	3 (75)	0,9 ns
Да	87 (21,81)	48 (21,43)	30 (23,62)	8 (18,18)	1 (25)	

p (Chi-square test)

5.2. РЕНАЛЕН ФЕНОТИП

Во оваа група од 399 деца со САКУТ, кај 201 (50,38%) беше регистриран наод на конгенитална хидронефроза.

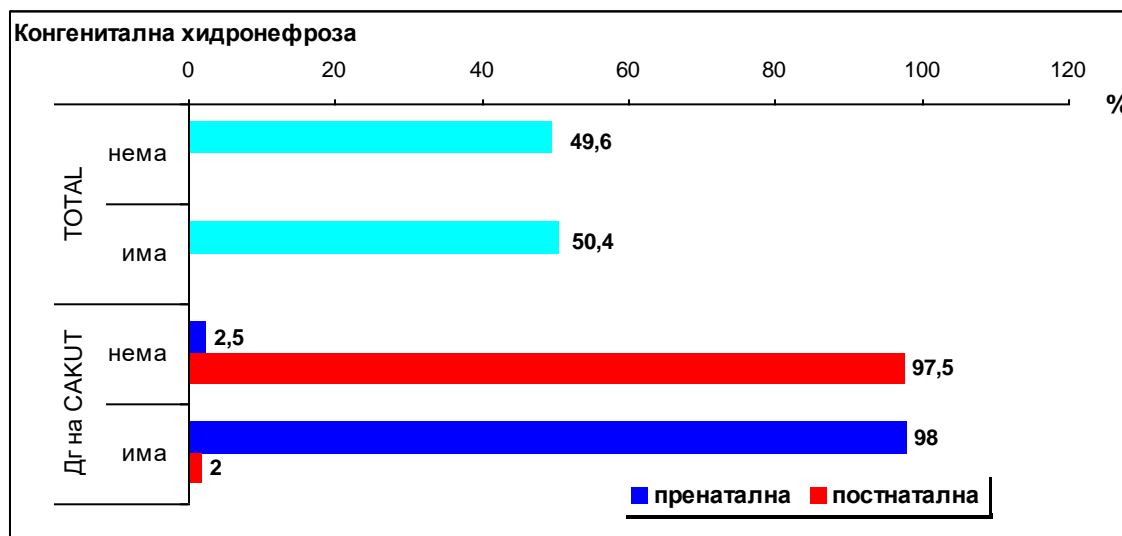
Конгенитална хидронефроза беше значително почеста кај децата кои се пренатално дијагностицирани, во однос на оние без пренатална дијагноза - 98,01% (197/201) наспроти 2,53% (5/198) ($p < 0,000001$).

Табела 7. Конгенитална хидронефроза во групите со и без пренатална дијагноза

конгенитална хидронефроза	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Нема	198 (49,62)	5 (2,53)	193 (97,47)	<0,000001 sig
Има	201 (50,38)	197 (98,01)	4 (1,99)	

p (Chi-square test)

Слика 9. Конгенитална хидронефроза во групите со и без пренатална дијагноза



Во примарен ренален фенотип доминираа аномалии на каналниот систем – 268 (67,17%), следено од ренални паренхимни болести – 115 (28,82%), и идентична застапеност на аномалии на бешика и други аномалии, опишани како ектопија и аркуатен бубрег.

Пренатална дијагноза на САКУТ беше поставена кај 30,43% (35/11) испитаници со аномалии на ренален паренхим, кај 60,07% (161/268) испитаници со аномалии на каналиниот систем, кај 62,5% (5/8) испитаници со аномалии на бешика и кај 12,5% (1/8) испитаници со аномалии на миграција и фузија во примарниот ренален фенотип.

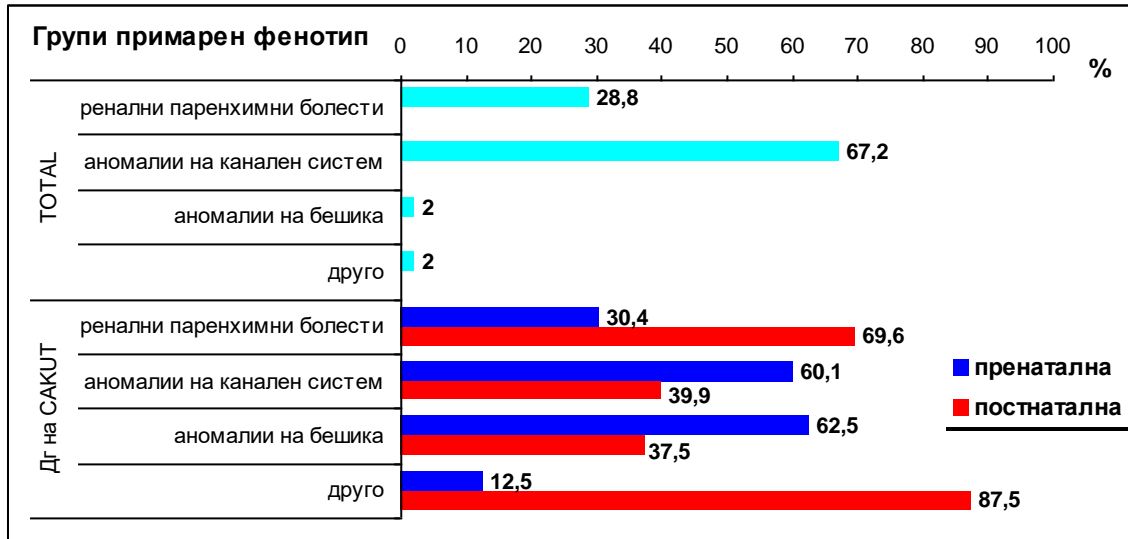
Статистичката анализа потврди сигнификантна разлика помеѓу групите со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ, а во зависност од групите, примарен ренален фенотип. Децата со аномалии на каналиниот систем во примарен фенотип сигнификантно почесто беа пренатално дијагностицирани од децата аномалии на ренален паренхим ($p = 0,0000001$) и во однос на децата со аномалии на миграција и фузија во примарниот фенотип ($p = 0,009$).

Табела 8. Групи на примарен ренален фенотип кај испитаниците со и без пренатална дијагноза

Групи примарен фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
ренални паренхимни аномалии	115 (28,82)	35 (30,43)	80 (69,57)	Сите групи ^a p = 0,0001 sig
аномалии на канален систем	268 (67,17)	161 (60,07)	107 (39,93)	1vs2 ^a p = 0,0000001 sig 1vs3 ^b p = 0,14 ns 1vs4 ^b p = 0,49 ns
аномалии на бешика	8 (2,01)	5 (62,5)	3 (37,5)	2vs3 ^b p = 0,81 ns 2vs4 ^b p = 0,02 sig
друго	8 (2,01)	1 (12,5)	7 (87,5)	3vs4 ^c p = 0,11 ns

^ap (Chi-square test), ^bp (Yates corrected), ^cp (Fisher exact, two tailed test)

Слика10. Групи на примарен ренален фенотип со и без пренатална дијагноза



Во Табела 9 е прикажана е структурата на заболувањата од примарниот ренален фенотип.

Табела 9. Аномалии во примарниот ренален фенотип во однос на групите со и без пренатална дијагноза

примарен ренален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Агенезија	38	6	32
UPJO	32	22	10
Дисплазија	11	1	10
Хиподисплазија	20	3	17
Хидронефроза	119	112	7
Мултицистична дисплазија	20	19	1
UVO	20	7	13
VUR	74	14	60
Цистична дисплазија	7	6	1
Циста	4	0	4
Ренална ектопија	2	0	2
Валвула на задна уретра	8	5	3

Хипоплазија	15	0	15
Аркуатен бубрег	6	1	5
Уретерохидронефроза	3	3	0
Уретроцела	2	1	1
Хиперехогрни бубрези	1	0	1
Вкупно	399	202	197

Лева еднострана локализација беше најчеста локализација на конгениталните аномалии од групата со ренални паренхимни аномалии – 198 (49,62%). Овие аномалии беа почесто пренатално дијагностицирани во споредба со конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт со десна и билатерална локализација (57,07%, 47,75%, 38,96% консеквентно).

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата помеѓу групата деца со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ, а во однос на неговата лева, десна или билатерална локализација ($p = 0,019$). Билатералните аномалии беа пренатално дијагностицирани значајно почесто од аномалии од левата страна (61,04% vs 42,93%; $p = 0,007$).

Табела 10. Страна на примарниот ренален фенотип во групите на пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ

страна на примарен ренален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Десно	111 (27,82)	53 (47,75)	58 (52,25)	Сите локализации $P = 0,019$ sig
Лево	198 (49,62)	113 (57,07)	85 (42,93)	
Билатерално	77 (19,3)	30 (38,96)	47 (61,04)	лево vs билатерално $p = 0,0007$ sig
На	13 (3,26)	6 (46,15)	7 (53,85)	

P (Chi-square test)

Кај 133 (33,33%) деца со САКУТ беше регистриран и дополнителен, односно секундарен ренален фенотип, во кој најчесто беше застапена групата на аномалии на каналниот систем со 81,95% (109/133), потоа кај групата со ренални паренхимни аномалии, со застапеност од 12,03% (16/133), и во групата на аномалии на фузија и миграција, со застапеност од 6,0 (8/133).

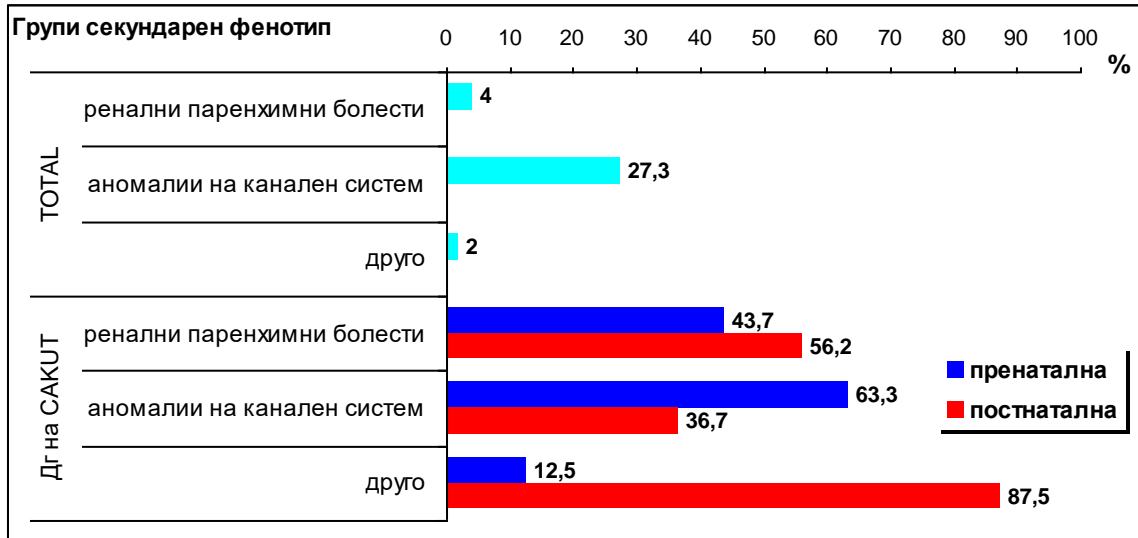
Статистичката анализа потврди сигнификантна разлика во групите секундарен ренален фенотип во зависност од времето на поставена дијагноза на САКУТ (пренатална/постнатална) ($p = 0,008$). Пренатално најчесто беа дијагностицирани аномалии на канален систем – 63,3% (69/109).

Табела 11. Групи на секундарен ренален фенотип во однос на пренатална дијагноза

дополнителен секундарен ренален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Ренални паренхимни болести	16 (4,01)	7 (43,75)	9 (56,25)	0,008 sig
Аномалии на канален систем	109 (27,32)	69 (63,3)	40 (36,7)	
Аномалии на миграција и фузија	8 (2,01)	1 (12,5)	7 (87,5)	
Нема секундарен фенотип	248 (62,16)	117 (47,18)	131 (52,82)	

p (Fisher exact, two tailed)

Слика 11. Групи на секундарен ренален фенотип во однос на пренатална дијагноза



Табела 12. Секундарен ренален фенотип во однос на групите со и без пренатална дијагноза

секундарен ренален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Нема секундарен фенотип	248	117	131
Хидронефроза	32	22	10
Рефлукс нефропатија	4	0	4
UPJO	28	25	3
Цистичен горен пол	1	1	0
Нефролитијаза	1	0	1
Хидронефроза на долен пол лево	1	0	1
Кросектопија	1	0	1
Тубулопатија	1	0	1
Хидронефроза VUR лево	1	0	1
UVO	12	6	6
Хиподисплазија	1	0	1
Дуплекс	12	4	8
VUR	24	14	10
Агенезија	5	5	0

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

Дисплазија	2	1	1
UVO	1	0	1
Афункционален дуплекс	5	2	3
2 минимални цисти	1	1	0
Резолуција на цистите	1	1	0
Валвула на задна уретра	1	1	0
Уретероцела	1	1	0
Аркуатус	1	0	1
Неопструктивен дуплекс	1	0	1
Хипоплазија	4	0	4
Вкупно	399	202	197

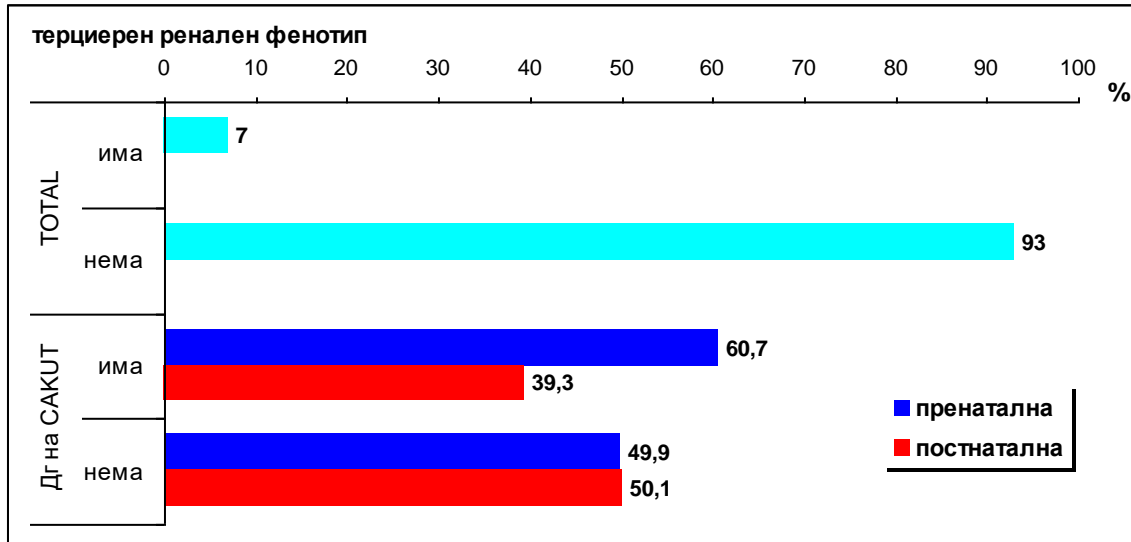
Терцијарен ренален фенотип беше регистриран кај 28 (7,018%) деца со САКУТ и кај 60,71% (17) од нив дијагнозата на конгениталната ренална малформација беше поставена пренатално.

Табела 13. Присуство на терцијарен ренален фенотип во однос на групите со и без пренатална дијагноза

терцијарен ренален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Има	28 (7,02)	17 (60,71)	11 (39,29)	0,27 ns
Нема	371 (92,98)	185 (49,87)	186 (50,13)	

p (Chi-square test)

Слика12. Присуство на терцијарен ренален фенотип во однос на групите со и без пренатална дијагноза



Табела 14. Терцијарен ренален фенотип во однос на групите со и без пренатална дијагноза

терциерен ренален фенотип (описно)	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Урином	1	1	0
Цистична анехогена маса личи на Екстремна хидронефроза	1	1	0
Компензаторна хипертрофија лево	1	1	0
UPJO на горниот систем	1	0	1
Нефролитијаза	1	0	1
Ектопичен остиум на уретер во уретра	3	2	1
Хидронефроза	6	6	0
Дуплекс	2	1	1
VUR	3	1	2
Циста	1	0	1
Хидронефроза на долен пол	1	1	0
Хиподисплазија	1	1	0
UPJO лево	1	1	0

UVO	1	1	0
Хидрфонефроза	2	0	2
Дисплазија	1	0	1
Мегауретер	1	0	1
Вкупно	399	202	197

5.3. ФАМИЛИЈАРНА ИСТОРИЈА

Позитивна фамилијарна историја за бубрежно заболување имаа 92 (23,06%) деца со конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт.

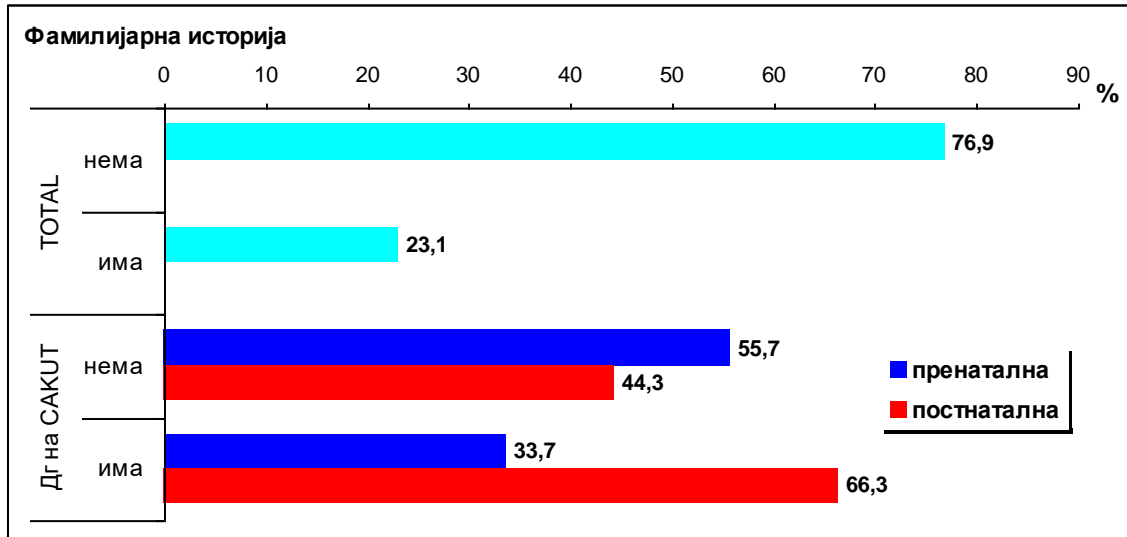
Во истражувањето беше добиен интересен податок, децата со позитивна семејна историја за бубрежно заболување беа сигнификантно поретко се дијагностицирани пренатално споредено со децата без бубрежни болести во семејството – 33,7% (31/92) наспроти 55,7% (171/307) ($p = 0,00021$).

Табела 15. Фамилијарна историја во групите со и без пренатална дијагноза

Фамилијарна историја	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Нема	307 (76,94)	171 (55,7)	136 (44,3)	0,00021 sig
Има	92 (23,06)	31 (33,7)	61 (66,3)	

p (Chi-square test)

Слика 13. Фамилијарна историја во групите со и без пренатална дијагноза



34 (8,52%) деца со САКУТ имаа мајка со САКУТ. Во реналниот фенотип на мајка доминираа аномалиите на каналниот систем, со застапеност од 70,59% (24/34).

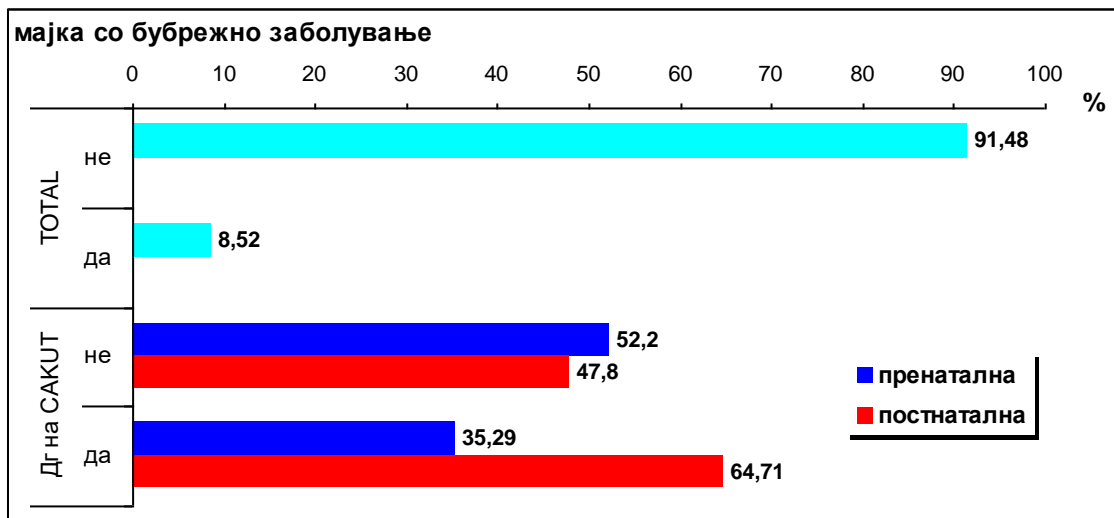
Пренатална дијагноза на САКУТ беше несигнификантно поретко поставена кај децата чиешто мајки имаа бубрежно заболување компарирано со децата со мајки без бубрежна аномалија – 35,29% (12/34) наспроти 52,20% (190/365) ($p = 0,059$).

Табела 16. Мајки со САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза

Мајка	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	365 (91,48)	190 (52,20)	174 (47,80)	0,059 ns
Да	34 (8,52)	12 (35,29)	22 (64,71)	
ренални паренхимни болести	6 (1,5)	1	5	
аномалии на канален систем	24 (6,02)	10	14	
друго	4 (1,0)	1	3	

p (Chi-square test)

Слика 14. Мајки со САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза



Иста група аномалии кај мајка и дете беше регистрирано во 58,82% (20/34). Во групата од 34 мајки со аномалија на уринарен тракт, болни синови се 14 (41,18%), а болни девојчиња се 20 (58,82%).

Табела 17. Полот на испитаниците со САКУТ кај мајки кои имаат или немаат САКУТ

Пол	N (%)	Мајка со САКУТ		p value
		Има	Нема	
Женски	153 (38,35)	14 (9,15)	138 (90,85)	0,72 ns
Машки	246 (61,65)	20 (8,13)	226 (91,87)	

P (Chi-square test)

Дваесет и едно (5,26%) дете со САКУТ имаа татко со бубрежна аномалија. Во реналниот фенотип на таткото доминираа аномалии на канален систем и ренални паренхимни аномалии со 61,9% (13/21) и 38,1% (8/21), соодветно.

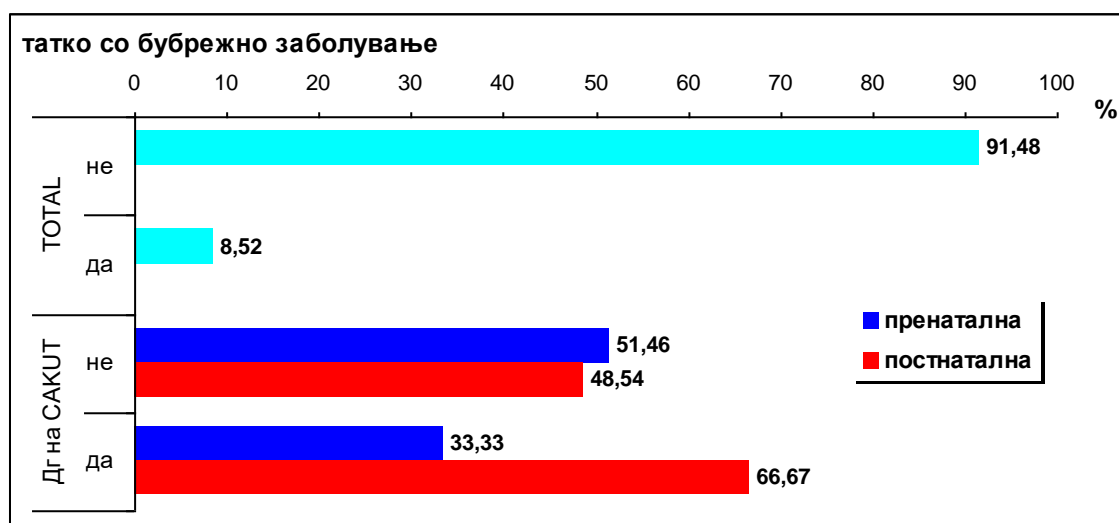
Пренатална дијагноза на САКУТ беше несигнификантно поретко поставена кај децата чиито татковците имаа бубрежни аномалии компарирано со децата со татковци без бубрежни аномалии – 33,33% (7/21) наспроти 51,46% (194/377) ($p = 0,11$).

Табела 18. Татковци со САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза

Татко	N (%)	Татко со САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	377 (91,48)	194 (51,46)	183 (48,54)	0,1 ns
Да	21 (8,52)	7 (33,33)	14 (66,67)	
ренални паренхимни болести	8	3	5	
аномалии на канален систем	13	4	9	

p (Chi-square test)

Слика 15. Татко со САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза



Совпаѓање на групата на ренален фенотип на таткото со детето беше регистрирано во 61,9% (13/21). Во групата од 21 татко со аномалија на уринарен тракт, болни синови се 10 (47,62%), а во 11 (52,38%) се болни девојчињата.

Табела 19. Дистрибуција на полот на испитаниците со САКУТ кај татковци кои имаат САКУТ

Пол	N (%)	татко со САКУТ		p value
		Има	Нема	
Женски	153 (38,35)	11 (7,19)	142 (92,81)	0,17 ns
Машки	246 (61,65)	10 (4,07)	236 (95,93)	

P (Chi-square test)

88 (22,06%) деца со САКУТ имаат роднина од прв степен на сродство со бубрежно заболување. Роднините од прво колено најчесто имаа аномалии на каналниот систем, со застапеност од 69,32% (61/88), следено од аномалии на ренален паренхим, со застапеност од 29,55% (26/88) и само еден случај со аномалија на миграција и фузија.

Табела 20. Семејна историја за САКУТ кај роднини од прв степен на сродство, во однос на групите на примарен ренален фенотип

групи примарен фенотип	N (%)	роднина од прво колено со САКУТ	
		Не	Да
ренални паренхимни болести	115 (28,82)	89 (28,62)	26 (29,55)
аномалии на канален систем	268 (67,17)	207 (66,56)	61 (69,32)

аномалии на бешика	8 (2,0)	8 (2,57)	0
Друго	8 (2,0)	7 (2,25)	1 (1,14)

Пренатална дијагноза на САКУТ беше сигнификантно поретко поставена кај децата кои имаат роднина од прво колено со бубрежно заболување компарирано со децата без роднина од прво колено со бубрежно заболување – 32,95% (29/88) vs 55,63% (173/311) ($p = 0,00017$). Оваа дијагноза беше почесто доцна поставена, без пренатална дијагноза.

Табела 21. Фамилна анамнеза кај роднини од прв степен на сродство кои имаат САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза

Роднина од прво колено	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	311 (77,94)	173 (55,63)	138 (44,37)	0,00017 sig
Да	88 (22,06)	29 (32,95)	59 (67,05)	

p(Chi-square test)

Табела 22. Дистрибуција на роднини од прв степен на сродство кои имаат САКУТ во однос на групите со и без пренатална дијагноза

	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Сестра 1,2	24	3 (12,5)	21 (87,5)
Брат 1	19	7 (36,84)	12 (63,16)
брат 2	2	0	2 (1,02)
Баба	3	2 (0,99)	1 (0,51)
Дедо	1	0	1 (0,51)
Тетка	3	0	3
Вујко	4	3	1

5.4. ИЗОЛИРАН/КОМПЛЕКСЕН САКУТ

Изолирана конгенитална бубрежна малформација имаа 302 (75,69%) деца со САКУТ, односно доминантен дел од анализираниите деца. Комплексен САКУТ беше дијагностициран кај 97 (24,31%) деца.

Изолираната форма на САКУТ беше почесто пренатално дијагностицирана од комплексната форма – 52,98% (160/302) vs 43,3% (42/97), но разликата не беше доволна и за статистичка сигнификантност ($p = 0,097$).

Табела 23. Изолиран и комплексен САКУТ во групите со и без пренатална дијагноза

САКУТ	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Изолиран	302 (75,69)	160 (52,98)	142 (47,02)	0,097 ns
Комплексен	97 (24,31)	42 (43,3)	55 (56,7)	

p (Chi-square test)

Изолираниот САКУТ почесто од комплексниот имаше еднострана локализација, додека билатерална локализација подеднакво често беше регистрирана кај изолирана и комплексна форма на САКУТ.

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата помеѓу групата деца со изолиран и комплексен САКУТ, а во однос на неговата лева, десна или билатерална локализација ($p < 0,0000001$). Билатерална локализација на САКУТ значајно почесто од унилатерална беше асоцирана со комплексен САКУТ ($p = 0,00005$, $p < 0,00001$, консеквентно).

Табела 24. Изолиран и комплексен САКУТ во однос на унилатерална или билатерална локализација

десно/лево/билатерално	N (%)	САКУТ	p value
------------------------	-------	-------	---------

		изолиран	комплексен	
Десно	100 (25,06)	58 (85,0)	15 (15,0)	сите локализации
Лево	180 (45,11)	159 (88,33)	21 (11,67)	<0,0000001
Билатерално	111 (27,82)	55 (49,55)	56 (50,45)	десно vs билатер
Неапликабилно	8 (2,1)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,00005 лево vs билатер <0,00001

p (Chi-square test)

5.5. ДИЗМОРФИЧНИ СТИГМАТИ, ЕКСТРАРЕНАЛНИ АНОМАЛИИ

Дизморфични стигмати имаа 87 деца со САКУТ, 56 (14,03%) со минорни, а 31 (7,77%) со мајорни дизморфични стигмати.

Пренатална дијагноза на САКУТ беше поставена кај 41,07% (23/56) деца со минорни дизморфични стигмати, и кај 32,26% (10/31) деца со мајорни дизморфични стигмати. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу групите со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ, а, во однос на видот на дизморфични стигмати, минорни/мајорни (p = 0,42).

Табела 25. Дизморфични стигмати во групите со и без пренатална дијагноза

дизморфични стигмати	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
минорни дизморфични стигмати	56 (14,03)	23 (41,07)	33 (58,93)	0,42 ns
мајорни дизморфични	31 (7,77)	10 (32,26)	21 (67,74)	

СТИГМАТИ

Неапликабилно	312	169 (54,17)	143 (45,83)
	(78,19)		

p (Chi-square test)

Екстаренални абнормалности беа дијагностицирани кај 87 (21,8%) деца со САКУТ.

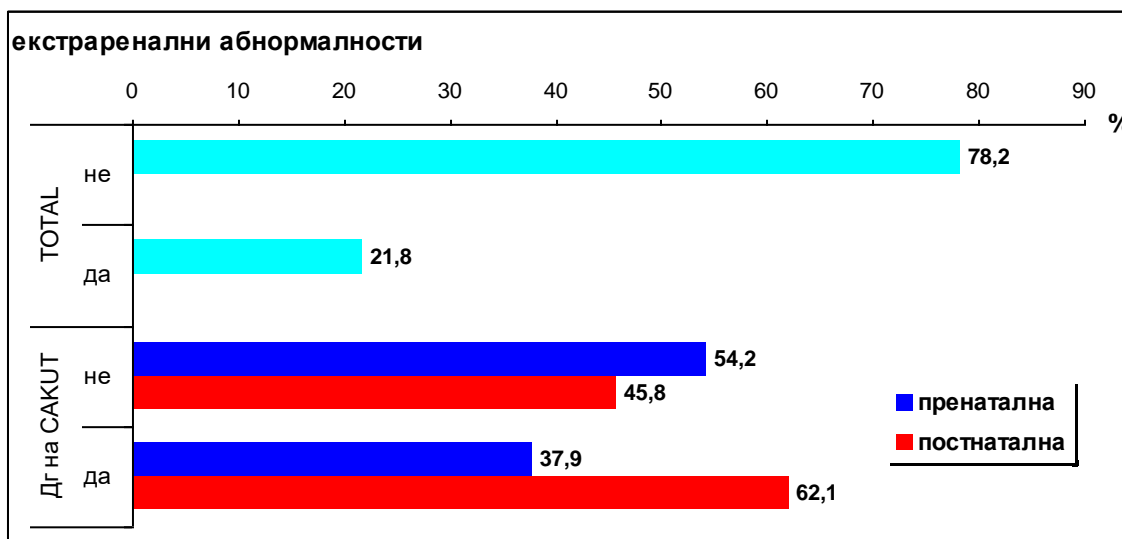
Пренатално беа дијагностицирани 37,93% (33/87) деца со САКУТ кои имаа екстаренални аномалии, и 54,17% (169/312) деца со САКУТ без други аномалии. Доминираат испитаници со екстаренални аномалии кои се дијагностицирани доцна, без пренатална дијагноза (62,07%) ($p = 0,0074$).

Табела 26. Екстаренални аномалии во групите со и без пренатална дијагноза

екстаренални абнормалности	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	312 (78,19)	169 (54,17)	143 (45,83)	0,0074 sig
Да	87 (21,81)	33 (37,93)	54 (62,07)	

p (Chi-square test)

Слика 16. Екстаренални аномалии во групите со и без пренатална дијагноза



Полот на децата со САКУТ не беше сигнификантно асоциран со појава на екстраренални аномалии ($p = 0,43$). Во групата од 152 женски деца 23,68% (36) имаа екстраренални малформации, додека во групата од 246 машки деца тој процент, односно број изнесуваше 20,33% (50).

Табела 27. Екстраренални аномалии во однос на половата припадност

Пол	N (%)	екстраренални абнормалности		p value
		Не	Да	
Жени	153 (38,35)	116 (75,82)	37 (24,18)	0,36 ns
Мажии	246 (61,65)	196 (79,67)	50 (20,33)	

p (Chi-square test)

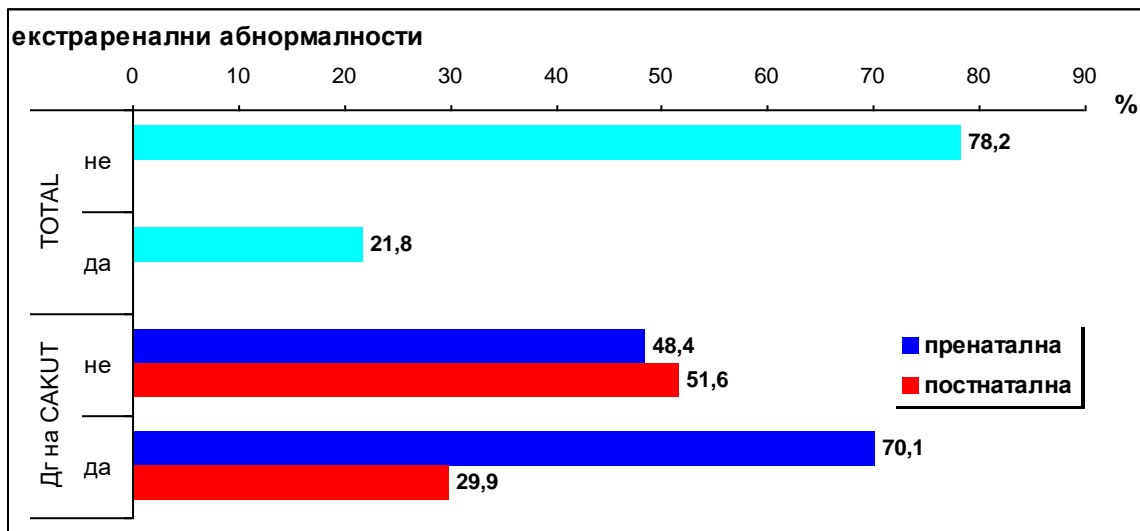
Екстраренални абнормалности сигнификантно почесто беа асоцирани со тешка форма на САКУТ ($p = 0,00033$). Во групата со тежок САКУТ екстраренални аномалии беа дијагностицирани кај 70,11% (61/212) деца, додека во групата со лесна форма на САКУТ, екстраренални аномалии имаа 29,89% (26/187) деца.

Табела 28. Екстраренални аномалии во групите со тежок и лесен САКУТ

екстраренални абнормалности	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		Тежок	Лесен САКУТ	
Не	312 (78,19)	151 (48,4)	161 (51,6)	0,00033 sig
Да	87 (21,81)	61 (70,11)	26 (29,89)	

p(Chi-square test)

Слика 17. Екстраренални аномалии во групите со тежок и лесен САКУТ



Во оваа група деца со САКУТ, кај 16 (4,01%) беа дијагностицирани срцеви аномалии.

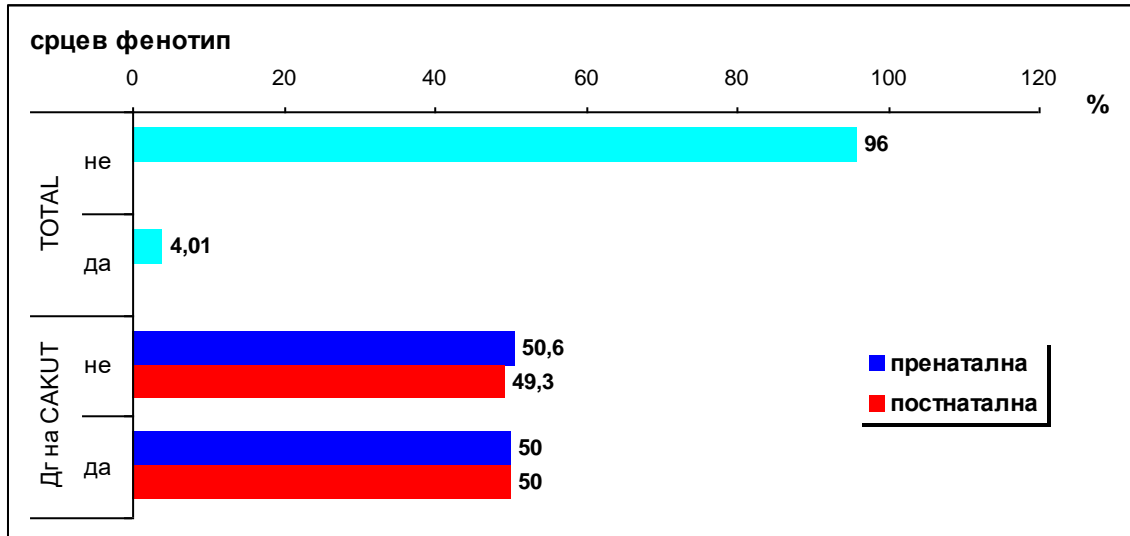
Резултатите од нашето истражување покажаа дека пренатална дијагноза на САКУТ подеднакво често беше поставена кај децата со и без срцеви аномалии.

Табела 29. Присуство на срцеви аномалии во групите со и без пренатална дијагноза

срцев фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	383 (95,99)	194 (50,65)	189 (49,35)	0,96 ns
Да	16 (4,01)	8 (50)	8 (50)	

p (Chi-square test)

Слика 18. Присуство на срцеви аномалии во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 30. Дистрибуција на срцеви аномалии во групите со и без пренатална дијагноза

срцев описно	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Не апликабилно	384	194	190
ASD, VSD	2	1	1
Миокардиопатија	1	0	1
Моноатриум, пулмонална Дилатација	1	0	1
ASD	2	2	0
Аномален венски влив	1	1	0
VSD	1	0	1
DAP	1	0	1
Рабдомиоми	1	0	1
Пулмонална стеноза	1	1	0
Атриовентрикуларен канал	1	1	0
Транспозиција	1	1	0
ASD, DAP	1	0	1
ASD, VSD, DAP, стеноза	1	1	0

на аортна валвула,			
Атрезија на трикуспидна			
валвула			
Вкупно	399	202	197

Аномалии на дигестивниот систем имаа 16 (4,01%) деца со САКУТ.

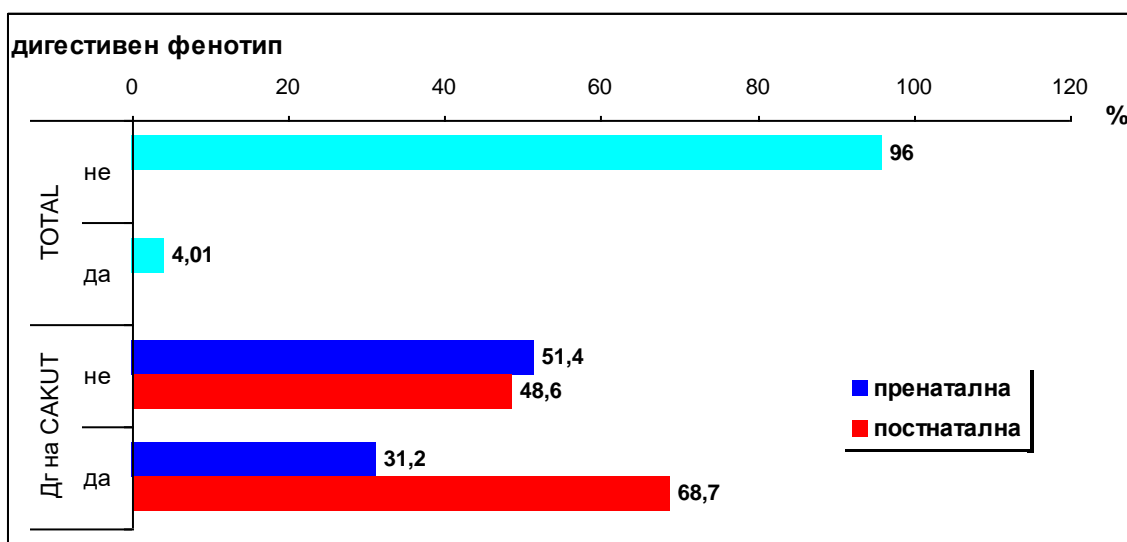
Малформации на дигестивен тракт значително почесто беа дијагностицирани во групата доцна дијагностициран САКУТ.

Табела 31. Аномалии на дигестивен тракт во групите со и без пренатална дијагноза

дигестивен фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	383 (95,99)	197 (51,44)	186 (48,56)	0,11 ns
Да	16 (4,01)	5 (31,25)	11 (68,75)	

p (Chi-square test)

Слика 19. Аномалии на дигестивен тракт во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 32. Дистрибуција на аномалии на дигестивен тракт во групите со и без пренатална дијагноза

Дигестивен Фенотип	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Анална атрезија	5	3	2
Не апликабилно	383	197	186
Анална стеноза и малпозиција	1	1	0
Агенезија на жолчно кесе	1	0	1
Урахус	1	0	1
Синус на цистерна на анус	1	0	1
Ингвинална хернија	3	0	3
Анална атрезија, перианална фистула	1	0	1
Хиршпрунг	1	0	1
Холестаза	1	1	0
Вкупно	399	202	197

Аномалии на гениталниот систем имаа 12 (3,01%) деца со САКУТ.

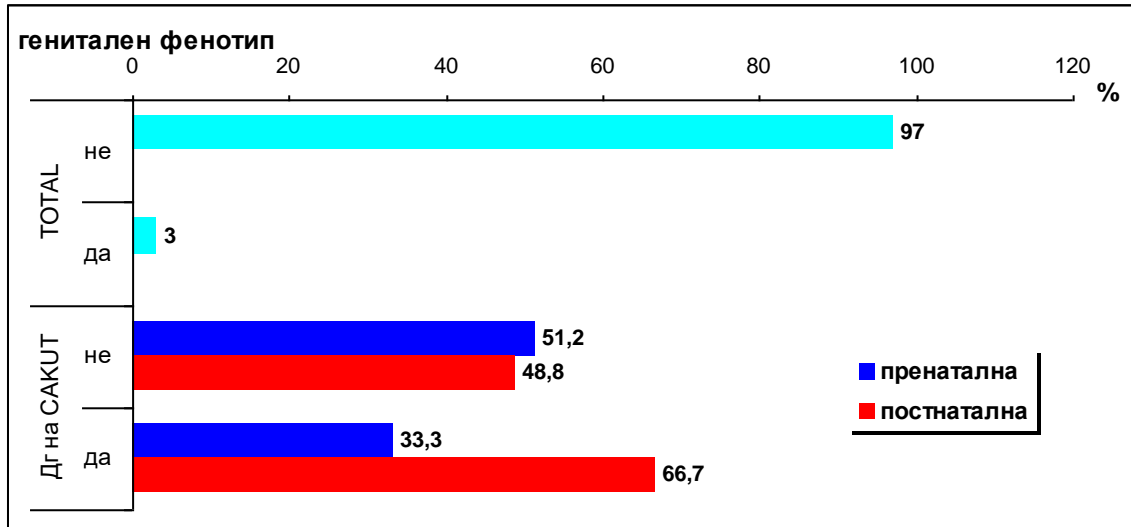
Децата со малформации на гениталии почесто се дијагностицираа во групата без пренатална дијагноза

Табела 33. Аномалии на генитален систем во групите со и без пренатална дијагноза

генитален фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	387 (96,99)	198 (51,16)	189 (48,84)	0,22 ns
Да	12 (3,01)	4 (33,33)	8 (66,67)	

p (Chi-square test)

Слика 20. Аномалии на уринарен систем во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 34. Дистрибуција на аномалии на генитален систем во групите со и без пренатална дијагноза

Генитален Фенотип	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Урогенитален синус	2	1	1
Не апликабилно	387	198	189
Хорда на пенис	1	0	1
Амбивалентни гениталии	1	1	0
Хипоспадија	2	2	0
Крипторхизам	4	0	4
Урахус остаток	2	0	2
Вкупно	399	202	197

Кај 9 (2,56%) деца со САКУТ беа дијагностицирани екстраренални малформации на централниот нервен ситем.

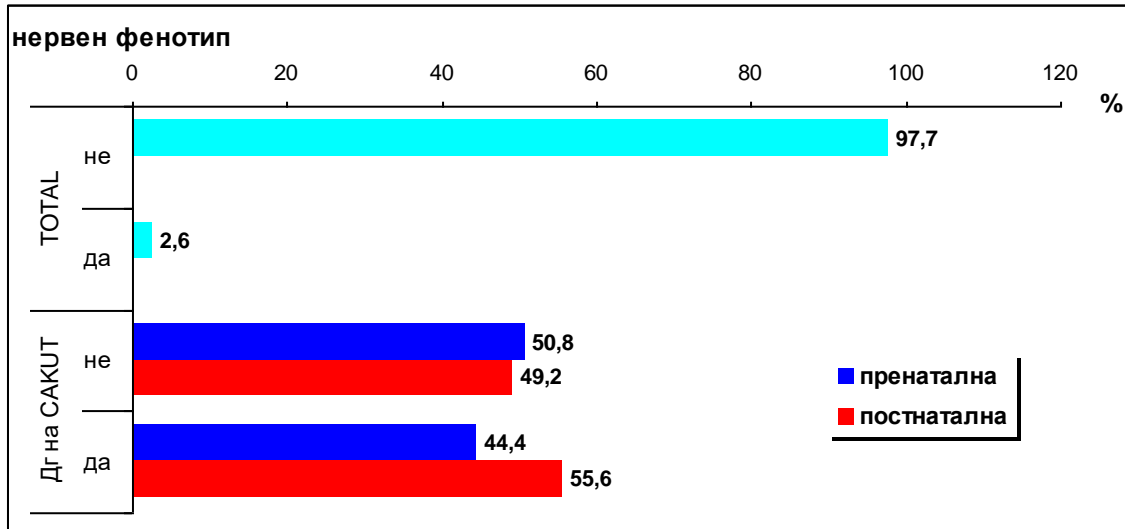
Аномалии на централниот нервен ситем почесто се дијагностицираа во групата без пренатална дијагноза.

Табела 35. Аномалии на нервен систем во групите со и без пренатална дијагноза

нервен фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	390 (97,74)	198 (50,77)	189 (49,23)	0,71 ns
Да	9 (2,56)	4 (44,44)	8 (55,56)	

p (Chi-square test)

Слика 21. Аномалии на централен нервен систем во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 36. Дистрибуција на аномалии на нервен систем во групите со и без пренатална дијагноза

Нервен систем	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Хидроцефалус	1	1	0
Неапликабилно	390	198	192
Хипотонија	2	1	1
Хипотонија, хипоплазија церебелум и	1	0	1

вермис			
Ментална ретардација	1	1	0
Хемипареа десно	1	1	0
Хидроцефалус, мегаленцефалија, агенезија	1	0	1
Корпус калозум			
Хипотонија, епилепсија	1	0	1
Конвулзии	1	0	1
Вкупно	399	202	197

Скелетни малформации имаа 21 (5,26%) деца со САКУТ.

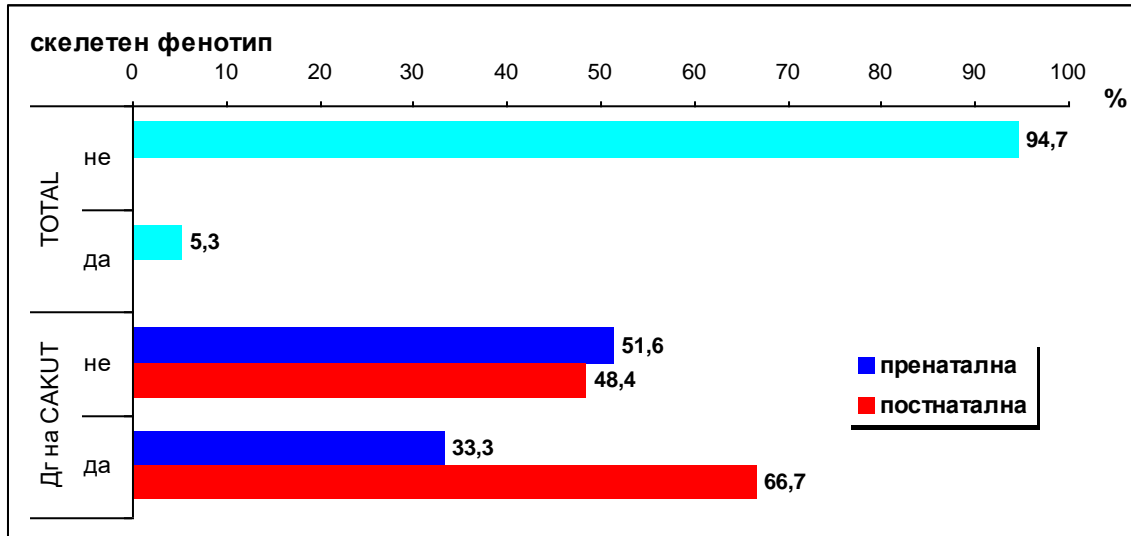
Скелетни малформации почесто се дијагностицирани во групата без пренатална дијагноза.

Табела 37. Аномалии на скелетен систем во групите со и без пренатална дијагноза

Скелетен фенотип	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	378 (94,74)	195 (51,59)	183 (48,41)	0,1 ns
Да	21 (5,26)	7 (33,33)	14 (66,67)	

P (Chi-square test)

Слика22. Аномалии на скелетен систем во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 38. Дистрибуција на аномалии на скелетен систем во групите со и без пренатална дијагноза

Скелетен систем	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Неапликабилно	377	195	182
Деформиран палец на лево стопало	1	1	0
Синдактилија	4	1	3
Контрактури на долни екстремитети	1	0	1
Синдактилија, полидактилија	1	0	1
Монодактилно стопало	1	1	0
Дисплазија на колк	1	1	0
Хипереластични зглобови	1	1	0
Преклопен трет прст	1	1	0
Пес варус	1	0	1
Арахнодактилија, деформација на 'рбет	1	0	1
Скелетни деформитети и сакрококциг синус	1	0	1
Хексодактилија	1	0	1

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

Пектус инфундибулиформе	2	0	2
Скелетни деформитети	1	0	1
Синдактилија и мајката и бабата	1	0	1
Сакрална агенезија	1	0	1
Кратки прсти, хипопласични нокти	1	0	1
Батерфлај вертебри	1	1	0
Вкупно	399	202	197

Фацијална дизморфија презентираа 23 (5,76%) деца со САКУТ.

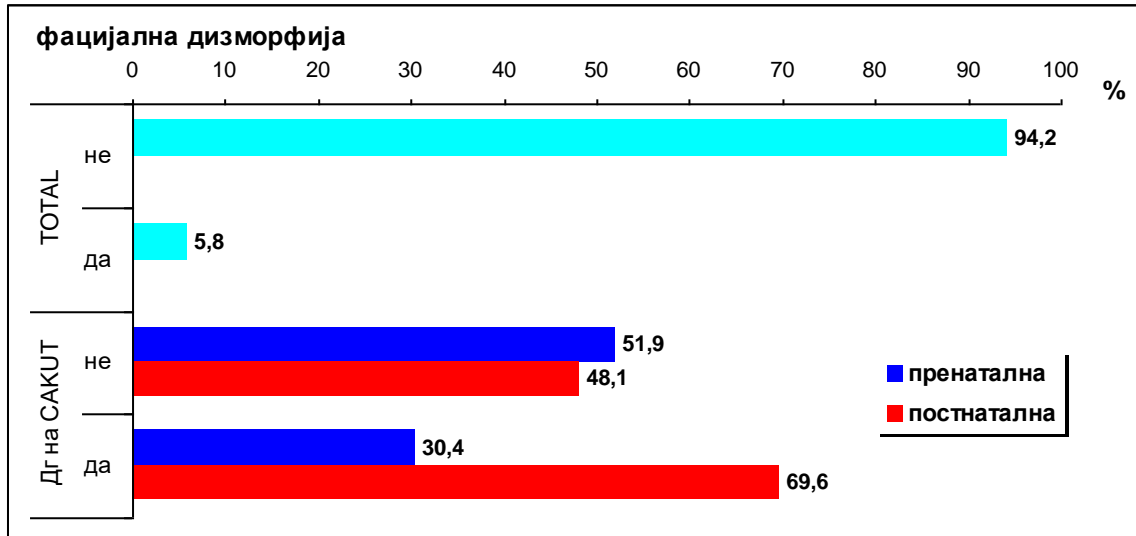
Пренатална дијагноза на САКУТ сигнификантно поретко беше поставена кај децата со фацијална дизморфија споредено со децата без ваква аномалија – 30,43% (7/23) наспроти 51,86% (195/376) ($p = 0,046$).

Табела 39. Фацијална дизморфија во групите со и без пренатална дијагноза

фацијална дизморфија	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	376 (94,23)	195 (51,86)	181 (48,14)	0,046 sig
Да	23 (5,76)	7 (30,43)	16 (69,56)	

p (Chi-square test)

Слика 23. Фацијална дизморфија во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 40. Дистрибуција на фацијална дизморфија во групите со и без пренатална дијагноза

Фацијална дизморфија	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Неапликабилно	377	191	186
Дискретна лицева дизморфија	2	2	0
Лицева дизморфија со високо Готско непце	1	0	1
Готско непце, хемангиом на чело	1	0	1
Асиметрија, хипертелоризам, широк носен корен, микрогнатија,	1	1	0
Дизморфични аурикули, горско Непце	1	1	0
Длабоко всадени очи, широк корен на нос, назначени тубери	1	1	0
Зашилен нос, мала брада	1	1	0
Готско непце	1	0	1

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

Катаракта	1	0	1
Готско непце, ниски уши	1	0	1
Дизморфични аурикули	1	0	1
Отапостаза	2	0	2
Хипертелоризам, антимонгол очи, мали уши, густи трепки и веѓи	1	0	1
Антимонголоидни очи, телекантус, Downsy	1	0	1
Широко чело, зашилен нос, микрогнатија	1	1	0
Тубери назначени, епикантус, хипертелоризам, булболен нос, тенки усни, миротија	1	1	0
Билатерални преаурикуларни апекдикси и стеноза на надв ушен канал, елевирани носници, краток филтрум	1	1	0
Лицева дизморфија, протрузија на јазик, дизморфична аурикула	1	1	0
Антимонголоидни очи, ниска линија на окосматост, готско непце	1	0	1
Вкупно	399	201	197

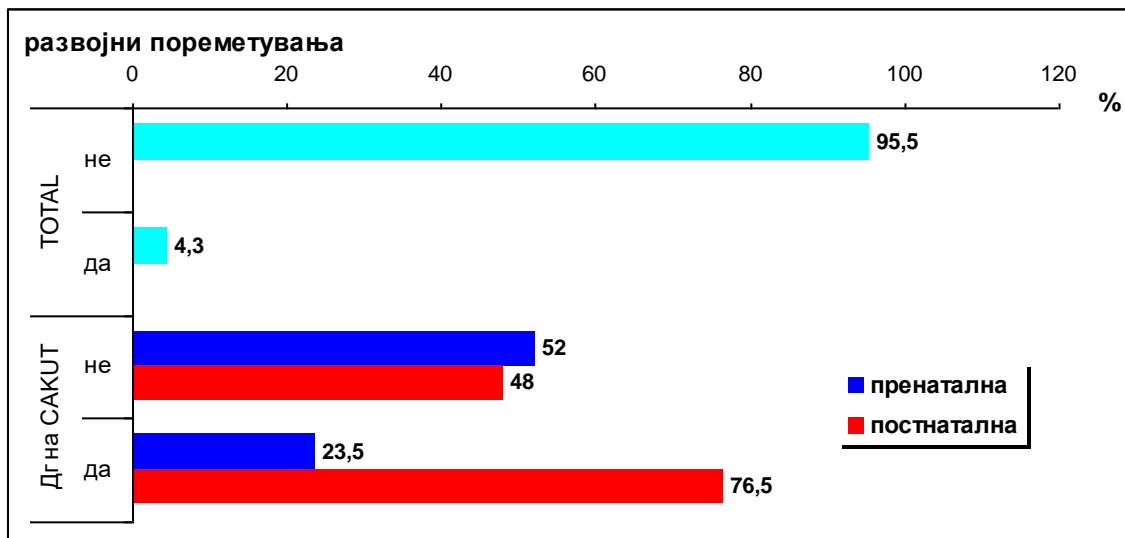
Развојни пореметувања беа регистрирани кај 17 (4,26%) деца со САКУТ. Меѓу нив 23,53% (4) беа пренатално дијагностицирани. Прикажаната разлика во дистрибуцијата на деца со САКУТ пренатално и постнатално дијагностицирани, а во зависност од присуство/отсуство на развојни пореметувања и статистички беше сигнификантна за $p = 0,02$.

Табела 41. Невроразвојни пореметувања во групите со и без пренатална дијагноза

Развојни пореметувања	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	381 (95,49)	198 (51,97)	183 (48,03)	0,02 sig
Да	17 (4,26)	4 (23,53)	13 (76,47)	

p (Chi-square test)

Слика 24. Невроразвојни пореметувања во групите со и без пренатална дијагноза



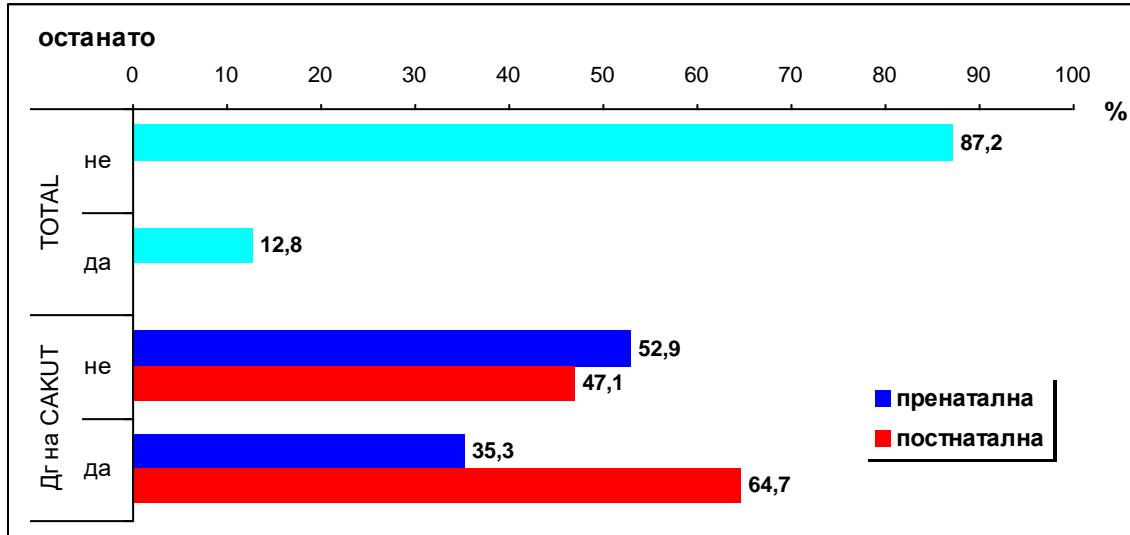
Кај 107 (26,88%) деца со САКУТ беа дијагностицирани пореметувања кои не припаѓаа на ниту една група на претходно опишани пореметувања, од нив 34,58% (37) беа дијагностицирани пренатално.

Табела 42. Некласифицирани аномалии во групите со и без пренатална дијагноза

Останато	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	348 (87,22)	184 (52,87)	164 (47,13)	0,019 sig
Да	51 (12,78)	18 (35,29)	33 (64,71)	

p (Chi-square test)

Слика 25. Некласифицирани аномалии во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 43. Дистрибуција на неklasифицирани аномалии во групите со и без пренатална дијагноза

Останато	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Неапликабилно	350	185	165
Целијакија	1	0	1
Хипотонија	1	1	0
Птоза десно око, пирамидни знаци на долни екстремитети	1	1	0
Тансферзална бразда	3	1	2
Застој во растот	5	1	4
Преаурикуларен апендикс лево	1	1	0
Трансферзална бразда, хирзутизам	1	0	1
Дисплазија на колк	1	1	0

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

Полителија	9	2	7
Прематурно	1	1	0
Хипотрофија, хипотонија, глувост	1	0	1
Колобом на ирис	1	0	1
Конгенитален нистагмус	1	0	1
Урахус	1	1	0
Калкулоза	1	0	1
Интраутерин застој во растот	2	1	1
Акутна лимфобластна леукемија	1	0	1
Хипотонија, застој во растот	1	0	1
Хирзутизам, ПЦО	1	0	1
Плави склери	1	0	1
Нефролитијаза	1	0	1
Туберозна склероза	1	0	1
Уретеролитијаза	1	0	1
Езотропија	1	0	1
Allagile Syndroma	1	1	0
Аугизам	1	0	1
Хипоспадија, GER	1	1	0
Преаурикуларен апендикс	2	1	1
Букален хемангиом	1	1	0
Интраутерин застој во раст, Прематурно	1	1	0
Неурифибфроматоза	1	0	1
Ренална хипоурикемија	1	0	1
Отапостаза	1	1	0
Вкупно	399	202	197

Метаболни нарушувања имаа 3 (0,75%) деца со САКУТ. Не беше потврдена сигнификантна разлика помеѓу децата со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ, а во зависност од присутни/отсутни метаболни пореметувања ($p = 0,48$).

Табела 44. Метаболни нарушувања во групите со и без пренатална дијагноза

Метаболни	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	396 (99,24%)	201 (50,75%)	195 (49,61)	0,43 ns
Да	3 (0,75)	1(33,33%)	2 (66,66%)	

P (Yates Chi-square test)

Табела 45. Метаболни нарушувања во групите со и без пренатална дијагноза

Метаболни	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Неапликабилно	396	201	195
Хиперурикемија	1	1	0
Цистинурија	1	0	1
Хипоцитратурија	1	0	1
Вкупно	399	202	197

5.6. ЦИСТОГРАФИЈА И VUR

Кај 379 (94,99%) деца со САКУТ беше направена цистографија, 126 (33,24%) од нив имаа наод.

Во групата со пренатална дијагноза на САКУТ цистографски наод имаа 19,8% (40/202), сигнификантно поретко од групата со постнатална дијагноза на САКУТ, во која 43,65% (86/197) имаа наод на цистографија ($p < 0,00001$).

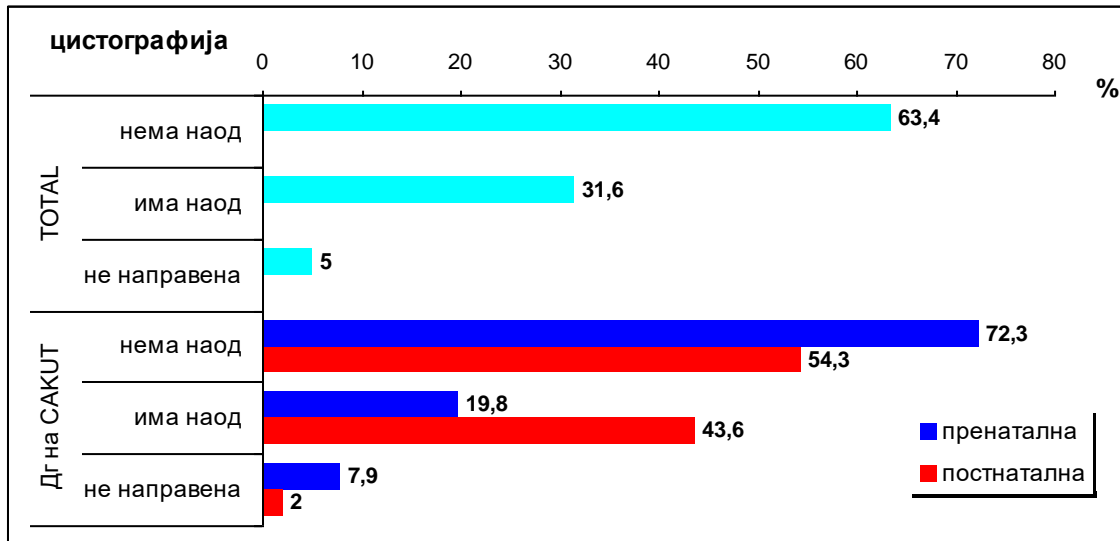
Табела 46. Цистографија во групите со и без пренатална дијагноза

цистографија	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
нема наод	253 (63,41)	146 (72,28)	107 (54,31)	<0,00001 sig

има наод	126 (31,58)	40 (19,8)	86 (43,65)
не направена	20 (5,01)	16 (7,92)	4 (2,03)

p (Chi-square test)

Слика 26. Цистографија во групите со и без пренатална дијагноза



Везикоуретрален рефлукс беше дијагностициран кај 106 (26,57%) испитаници со конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт.

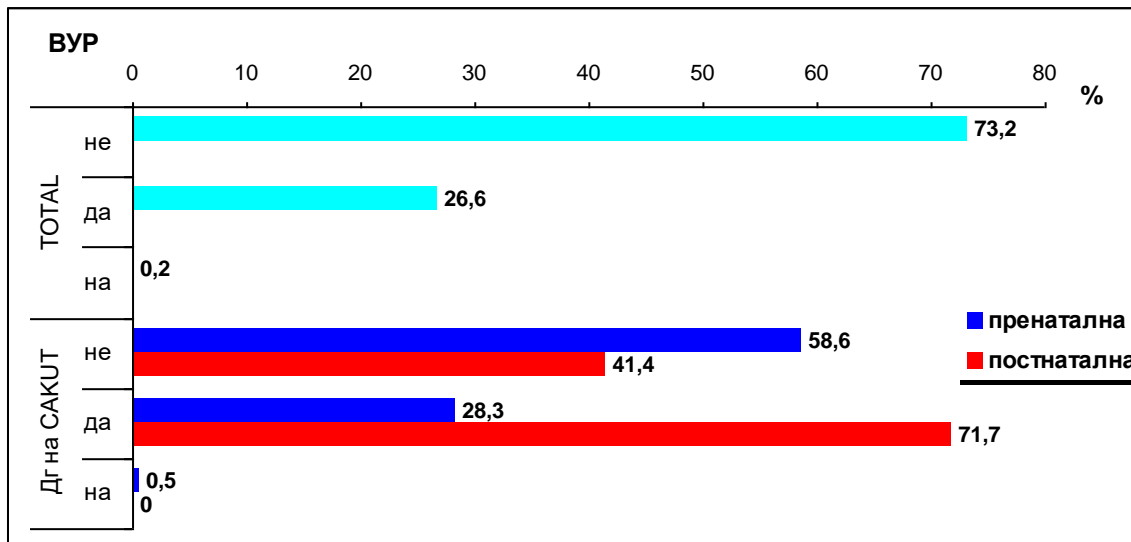
Дијагнозата на САКУТ беше пренатално поставена сигнификантно поретко кај децата со присутен ВУР, компарирано со децата со САКУТ со везикоуретрален рефлукс кои се постнатално дијагностицирани – 28,3% (30/106) наспроти 71,7% (76/106) ($p < 0,00001$).

Табела 47. VUR во групите со и без пренатална дијагноза

VUR	N (%)	Dg на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	292 (73,18)	171 (58,56)	121 (41,44)	<0,00001 sig
Да	106 (26,57)	30 (28,30)	76 (71,70)	
Неапликабилно	1 (0,25)	1 (0,5)	0	

P (Chi-square test)

Слика 27. VUR во групите со и без пренатална дијагноза



Везикоуретрален рефлукс десно имаа 33 (31,13%) деца со САКУТ, лев VUR имаа 35 (33,02%), двостран везикоуретрален рефлукс имаа 37 (34,91%) деца, кај едно дете дијагностицирано пренатално, покрај везикоуретрален рефлукс беше дијагностицирана и уретероцела. Пренатална дијагноза на САКУТ најретко беше поставена кај билатералните везикоуретрални рефлукси.

Табела 48. Дистрибуцијата на на VUR во групите со и без пренатална дијагноза

VUR	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Десно	33 (31,13)	10 (30,30)	23 (69,70)
Лево	35 (33,02)	15 (42,86)	20 (57,14)
Билатерално	37 (34,91)	5 (13,51)	32 (86,49)
Десно уретероцела	1 (0,94)	1	0

5.7. СИМПТОМИ ВО МОМЕНТОТ НА ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ

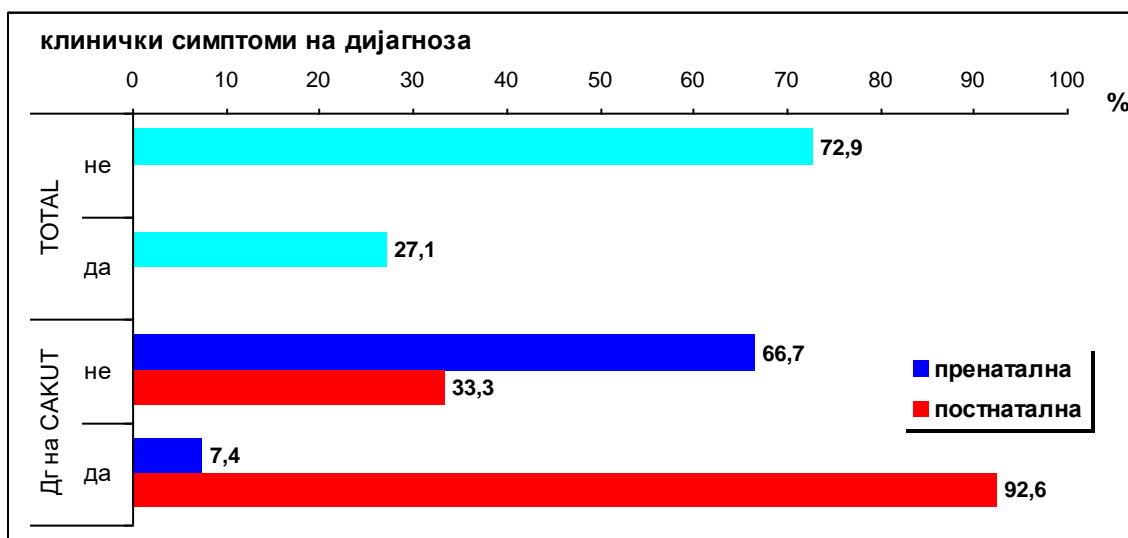
Во моментот на дијагностицирање на САКУТ клиничка симптоматологија имаа 108 (27,07%) деца. Клинички симптоми на дијагноза имаше кај 7,41% деца, кај кои пренатално беше поставено сомнение за САКУТ. Пореткото пренатално дијагностицирање на САКУТ кај децата со присутни симптоми во однос на децата без изразена симптоматологија и статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0,000001$ разликата помеѓу децата кои имаа симптоми во моментот на дијагноза и оние кои немаа симптоми, во групата со пренатална дијагноза. 92,59% од испитаниците со симптоми во моментот на дијагностика спаѓаат во групата на доцна поставена дијагноза без пренатално сомнение.

Табела 49.Симптоми во моментот на дијагностицирање во групите со и без пренатална дијагноза

Клинички симптоми на дијагноза	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	291 (72,93)	194 (66,67)	97 (33,33)	<0,000001
Да	108 (27,07)	8 (7,41)	100 (92,59)	sig

p (Chi-square test)

Слика 28. Симптоми во моментот на дијагностицирање во групите со и без пренатална дијагноза



Во моментот на поставена дијагноза на САКУТ, уринарни инфекции имаа 87 (21,8%) деца, со ренална колика беа 10 (2,51%) деца, протеинурија беше најдена кај 14 (3,53%) деца, хематурија кај 17 (4,39%), со наод за инконтиненција биле 3 (0,75%) деца, додека кај 87 (21,81%) деца нема симптоми во моментот на дијагностицирање.

Уринарните инфекции во моментот на дијагностицирање значително почесто се најдени во групата со доцна дијагностициран САКУТ без пренатална дијагноза 10,34% (9/87) наспроти 60,86% (185/304) ($p < 0,000001$).

Сите испитаници со ренална колика во момент на поставена дијагноза и сите со инконтиненција се дијагностицирани доцна, без пренатална дијагноза на САКУТ.

Протеинурија и хематурија имаше сигнификантно поретко кај децата со пренатална дијагноза $p = 0,027$ и $p = 0,022$ консеквентно.

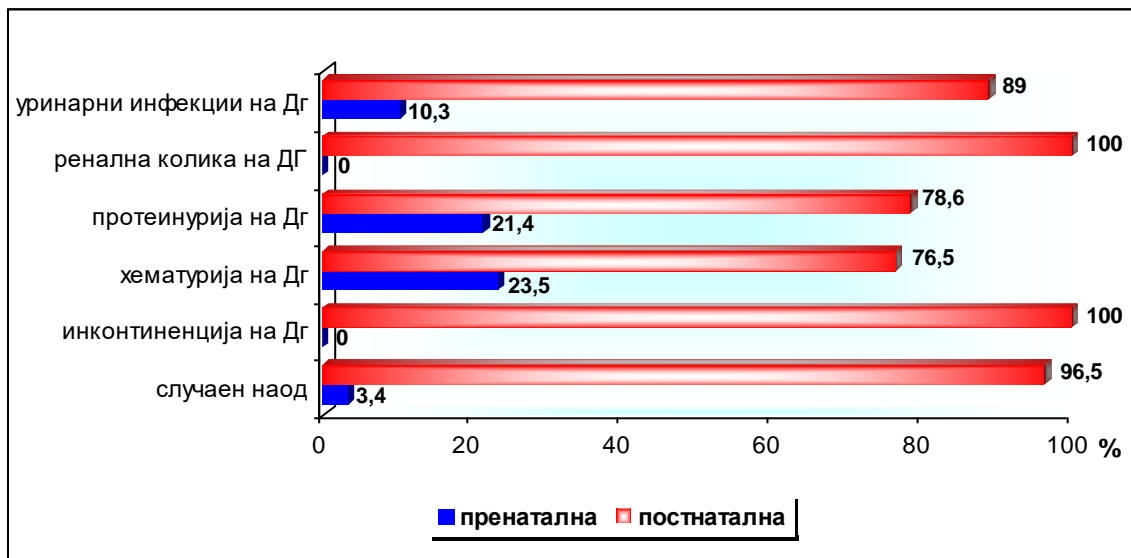
96,55% од испитаниците без симптоми во моментот на дијагностицирање, кои се дијагностицирани во склоп на фамилен скрининг или дизморфолошка обработка, беа во групата на доцна поставена дијагноза. Овие клинички резултати и статистички беа потврдени како сигнификантни за вредност на $p < 0,00000$, односно, случаен наод во моментот на дијагнозата е сигнификантно почест наод кај групата испитаници со доцна дијагноза.

Табела 50. Уринарни инфекции, протеинурија, хематурија, инконтиненција во моментот на дијагностицирање во групите со и без пренатална дијагноза

Варијабла	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
уринарни инфекции на Дг				
Не	304 (76,19)	185 (60,86)	119 (39,14)	^a <0,000001
Да	87 (21,8)	9 (10,34)	78 (89,66)	sig
ренална колика на ДГ				
Не	389 (97,49)	202 (51,93)	187 (48,07)	^b 0,0035 sig
Да	10 (2,51)	0	10 (100)	
протеинурија на Дг				
Не	383 (96,47)	197 (51,44)	186 (48,56)	^a 0,027 sig
Да	14 (3,53)	3 (21,43)	11 (78,57)	
хематурија на Дг				
Не	380 (98,19)	197 (51,44)	183 (48,56)	^a 0,022 sig
Да	17 (4,39)	4 (23,53)	13 (76,47)	
инконтиненција на Дг				
Не	396 (99,25)	202 (51,01)	194 (48,99)	^b 0,24 ns
Да	3 (0,75)	0	3 (100)	
случаен наод				
Не	312 (78,15)	199 (63,78)	113 (36,22)	^a <0,000001
Да	87 (21,81)	3 (3,45)	84 (96,55)	sig

^ap (Chi-square test) ^bp (Yates corrected)

Слика 29. Уринарни инфекции, протеинурија, хематурија, инконтиненција, ренална колика во моментот на дијагностицирање во групите со и без пренатална дијагноза



Во моментот на поставена дијагноза на САКУТ, бубрежна инсуфициенција имале 29 (7,27%) деца, од кои 44,83% (13/29) биле пренатално дијагностицирани. Статистички несигнификантна беше разликата помеѓу децата со пренатална и без пренатална дијагноза на САКУТ, а во однос на застапеноста на бубрежна инсуфициенција ($p = 0,53$).

Табела 51. Бубрежна инсуфициенција на дијагноза во групите со и без пренатална дијагноза

Бубрежна инсуфициенција на ДГ	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	368 (92,23)	187 (50,82)	181 (49,18)	0,53
Да	29 (7,27)	13 (44,83)	16 (55,17)	
Нема податок	2 (0,5)			

p (Chi-square test)

5.8. СЛЕДЕЊЕ

5.8.1. ТРЕТМАН

Анализата на резултатите за видот на терапија на пациентите со САКУТ покажа дека тие најчесто беа конзервативно третирани – 306 (76,69%), на оперативно беа третирани 64 (16,04%), додека 29 (7,27%) деца со САКУТ беа само следени.

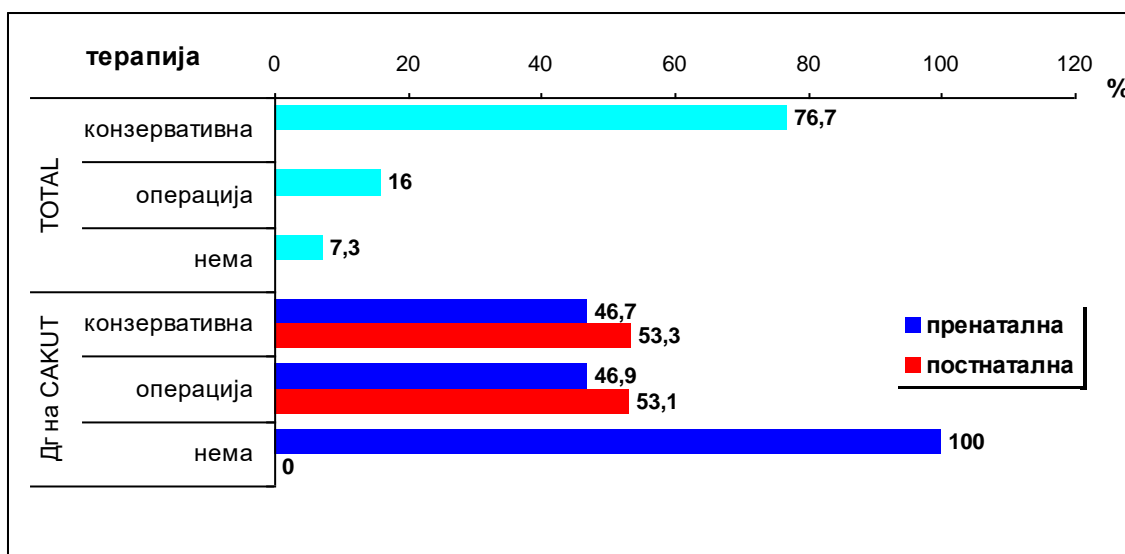
Децата со САКУТ без терапија сигнификантно почесто од конзервативно третираните и оперираните беа пренатално дијагностицирани ($p < 0,00001$). Резултатите прикажани во Табела 52 покажуваат дека пренатална дијагноза беше поставена кај сите 29 деца кои беа само следени, а кај околу 46% на деца конзервативно и оперативно третирани – 46,73% (143/306) и 46,88% (30/64).

Табела 52. Третман во групите со и без пренатална дијагноза

Терапија	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Конзервативна	306 (76,69)	143 (46,73)	163 (53,27)	<0,00001 sig
Операција	64 (16,04)	30 (46,88)	34 (53,13)	
Нема	29 (7,27)	29 (100)	0	

p (Chi-square test)

Слика 30. Третман во групите со и без пренатална дијагноза



Табела 53. Начин на третман во групите со и без пренатална дијагноза

Тип на хируршка интервенција	N (%)	Дг на САКУТ	
		пренатална	постнатална
Има операција	37	15	22
Неапликабилно	341	175	166
Пиелопластика	4	4	0
Уретерокутаностоми	5	4	1
Аблација на валвула	6	3	3
Стинг	4	0	4
Инцизија на уретероцела	1	0	1
Вкупно	398	201	197

Хемопрофилакса беше спроведена кај 140 (35,09%) деца со конгенитални аномалии на бубрези и уинарен тракт. Дали дијагнозата на САКУТ беше пренатално поставена, не зависеше сигнификантно од ординирана или неординирана хемопрофилакса ($p = 0,89$). Половина од децата со САКУТ кои примаа хемопрофилакса беа дијагностицирани пренатално.

Табела 54. Хемопрофилакса во групите со и без пренатална дијагноза

Хемопрофилакса	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Не	254 (63,66)	127 (50,0)	127 (50,0)	0,89 ns
Да	140 (35,09)	71 (50,71)	69 (49,29)	
На	2 (0,5)	2	0	
Нема податок	3 (0,75)			

p (Chi-square test)

Полот на децата со САКУТ немаше сигнификантно влијание на оперативно лекување ($p = 0,6$). Оперативна интервенција беше извршена кај 15,13% (23/152) деца од женски пол, а несигнификантно почесто кај машките деца – 17,14% (42/245).

Не беше потврдена сигнификантна асоцираност на полот на децата со САКУТ и вредноста на гломеруларната филтрациона рата во текот на следење ($p = 0,95$). Намалена GFR на следење имаа 6% (9/150) женски деца со САКУТ и 6,15% (15/244) машки деца.

Табела 55. Оперативен третман и GFR на следење кај машки и женски испитаници според

Варијабла	N (%)	Пол		p value
		Женски	Машки	
Операција				
Не	333 (83,46)	130 (84,97)	203 (82,86)	0,58 ns
Да	65 (16,29)	23 (15,03)	42 (17,14)	
Нема податок	1 (0,25)			
GFR на следење				
Нормално	371 (92,98)	142 (94,04)	229 (93,85)	0,94 ns
Редуцирана за возраст	24 (6,02)	9 (5,96)	15 (6,15)	
Нема податок	4 (1,0)			

p (Chi-square test)

5.8.2. ИНФЕКЦИИ ВО ТЕК НА СЛЕДЕЊЕ

Во текот на следењето, кај 106 (26,57%) деца со САКУТ беа дијагностицирани инфекции на уринарен тракт.

Децата со САКУТ кои во периодот на следење имаа инфекции на урунарни патишта незначајно поретко беа пренатално дијагностицирани, споредено со децата кои

во текот на следењето немаа наод на инфекција на уринарен тракт – 44,34% (47/106) наспроти 53,13% (153/288); $p = 0,12$.

Табела 56. Инфекции на уринарен тракт во тек на следење во групата со и без пренатална дијагноза

Инфекции на уринарен тракт во тек на следење	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Нема	288 (72,18)	153 (53,13)	135 (46,88)	0,12 ns
Има	106 (26,57)	47 (44,34)	59 (55,66)	
Нема податок	5 (1,25)			

p (Chi-square test)

Кај децата со конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, инфекции на уринарни патишта беа дијагностицираа кај 16,67% (19/114) деца со аномалии на ренален паренхим, кај 30,57% (81/265) деца со аномалии на канален систем, кај 71,43% (5/7) деца со аномалии на бешика и кај 12,5% (1/8) со аномалии на фузија и миграција. Појавата на инфекции на уринарни патишта сигнификантно беше поврзано со аномалии на ренален паренхим ($p = 0,0013$). Децата со аномалии на ренален паренхим сигнификантно поретко од децата со аномалии на канален систем и аномалии на бешика имаа инфекции на уринарни патишта во текот на следењето ($p = 0,005$, $p = 0,002$ консеквентно). Децата со аномалии на бешика сигнификантно почесто имаа инфекции на уринарни патишта во тек на следење од децата со аномалии на фузија и миграција ($p = 0,04$).

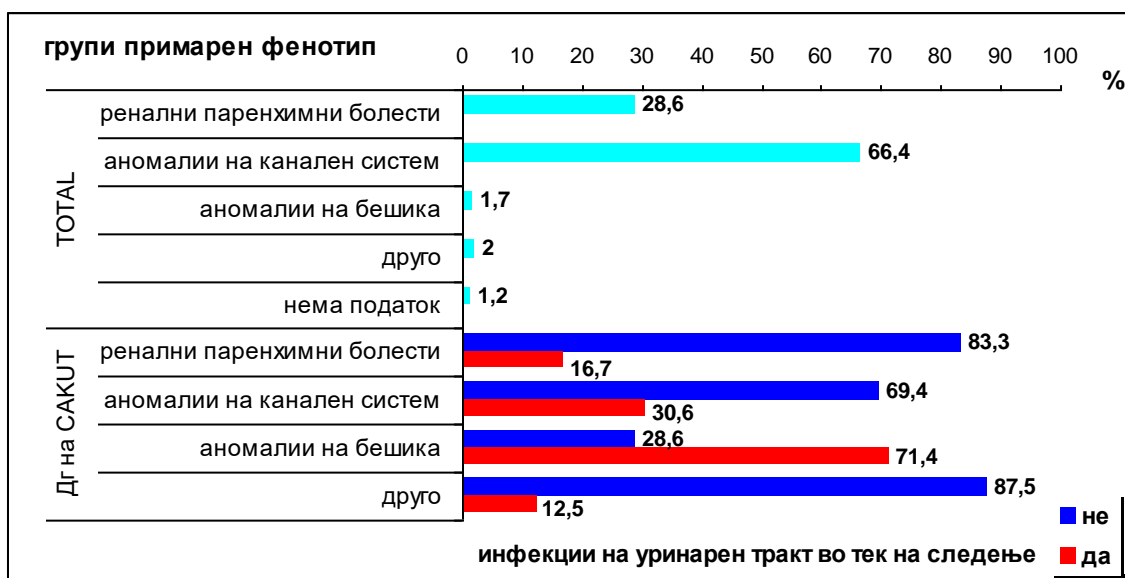
Табела 57. Инфекции на уринарен тракт во тек на следење во групите на примарен ренален фенотип

групи примарен фенотип	N (%)	инфекции на уринарен тракт во тек на следење		p value
		Не	да	
ренални паренхимни	114 (28,57)	95 (83,33)	19 (16,67)	Сите групи $p =$

болести					0,0013 sig
аномалии на канален систем	265 (66,42)	184 (69,43)	81 (30,57)	1vs2	^a p = 0,005 sig
аномалии на бешика	7 (1,75)	2 (28,57)	5 (71,43)	1vs3	^b p = 0,002 sig
Друго	8 (2,01)	7 (87,5)	1 (12,5)	1vs4	^b p = 0,85 ns
нема податок	5 (1,25)			2vs3	^b p = 0,06 ns
				2vs4	^b p = 0,5 ns
				3vs4	^c p = 0,04 sig

^ap (Chi-square test) ^bp (Yates corrected) ^cp (Fisher exact, two tailed)

Слика 31. Дистрибуција на инфекции на уринарен тракт во тек на следење во однос на групите на примарен ренален фенотип



5.8.3. НАМАЛЕНА ГЛОМЕРУЛАРНА ФИЛТРАЦИЈА, ДИЈАЛИЗА И ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

Во моментот на поставување дијагноза на САКУТ, кај 40 (10,03%) деца имаше намалена гломеруларна филтрација.

Намалена гломеруларна филтрација во моментот на дијагноза незначајно почесто беше поставена кај децата со пренатална дијагноза на САКУТ компарирано со децата без пренатално поставена дијагноза – 57,5% (23/40) наспроти 49,72% (177/356); $p = 0,35$.

Табела 58. Намалена GFR во моментот на дијагноза кај испитаниците со и без пренатална дијагноза

гломеруларна филтрација во моментот на дијагноза	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Нормално	356 (89,22)	177 (49,72)	179 (50,28)	0,35 ns
редуцирана за возраст	40 (10,03)	23 (57,50)	17 (42,50)	
нема податок	3 (0,75)			

p (Chi-square test)

За време на периодот на следење, намалена гломеруларна филтрација беше детектирана кај 24 (6,02%) деца со САКУТ. Во оваа група деца 37,5% (9/24) беа пренатално дијагностицирани, што е несигнифиактно поретко од 51,21% деца во групата со нормална гломеруларна филтрација во периодот на следење (190/371), $p = 0,19$.

Табела 59. Намалена GFR во тек на следење кај испитаниците со и без пренатална дијагноза

GFR на следење	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Нормално	371 (92,98)	190 (51,21)	181 (48,79)	0,19 ns
редуцирана за возраст	24 (6,02)	9 (37,50)	15 (62,50)	
нема податок	4 (1,0)			

p (Chi-square test)

Во анализираната група од 399 деца со САКУТ беа регистрирани 256 (64,16%) деца кај кои немаше ниту операција ниту инфекција во периодот на следење и беа со

нормална гломеруларна филтрација. Овие деца почесто се во групата со пренатална дијагноза.

Табела 60. Испитаници кои немаат операција и инфекција и имаат нормална GFR во тек на следење во групите со и без пренатална дијагноза

Споени операција, инфекција, GFR	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
немале операција, инфекција ниту намалена GFR	256 (64,16)	137 (53,52)	119 (46,48)	0,12 ns
Имаат	143 (35,84)	65 (45,45)	78 (54,55)	

p (Chi-square test)

Во периодот на следење, кај 4 (1,0%) деца со САКУТ беше спроведена дијализа, а од нив едно дете е пренатално дијагностицирано.

Трансплантација на бубрег е направена кај 2 (0,5%) деца со САКУТ во периодот на следење, ниту едно од овие деца немаа пренатално поставена дијагноза.

Табела 61. Дијализа и трансплантација кај испитаниците со и без пренатална дијагноза

дијализа на следење	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
дијализа на следење				
Не	394 (98,75)	201 (51,02)	193 (48,98)	0,59 ns
Да	4 (1,0)	1 (25)	3 (75)	
нема податок	1 (0,25)			
трансплантација на следење				
Не	393 (98,5)	200 (50,89)	193 (49,11)	0,47 ns
Да	2 (0,5)	0	2	

нема податок 4 (1,0)

p (Yates corrected)

5.8.4. РЕЗОЛУЦИЈА НА ХИДРОНЕФРОЗА

Кај 65 (16,29%) деца со САКУТ хидронефрозата беше повлечена. Во оваа група кај дури 90,77% деца (59/65), дијагнозата на САКУТ беше пренатално поставена. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу децата со и без повлечена хидронефроза, а во однос на времето на поставена дијагноза на САКУТ ($p = 0,83$).

Табела 62. Повлечена хидронефрозата во текот на следењето во групите со и без пренатална дијагноза

повлечена хидронефроза	N (%)	Дг на САКУТ		p value
		пренатална	постнатална	
Да	65 (16,29)	59 (90,77)	6 (9,23)	0,83 ns
Не	38 (9,52)	34 (89,47)	4 (10,53)	
Не апликабилно	276 (69,17)	90 (32,61)	186 (67,39)	
lost from follow up	19 (4,76)			
нема податок	1 (0,25)			

p (Chi-square test)

5.9. ИСХОД КАЈ РАЗЛИЧНИ ГРУПИ ИСПИТАНИЦИ

Во групата од 122 деца со хидронефроза на хемопрофилакса беа ставени 34 (27,87%) деца. Во групата од 34 деца кои примаа хемопрофилакса, оперативна интервенција беше извршена кај 11 (32,35%) деца, а инфекција на уринарни патишта во текот на следењето беше дијагностицирана кај 18 (52,94%) деца.

Анализата за влијанието на групата примарен ренален фенотип на одлуката за оперативна интервенција кај децата со САКУТ покажа дека оперативно се лекувани

12,17% (14/115) деца со аномалии на ренален паренхим како примарен ренален фенотип, 15,36% (41/267) деца со аномалии на каналниот систем како примарен ренален фенотип, сите 8 деца од групата на примарен ренален фенотип со аномалии на бешиката, и кај 25% (2/8) децата со аномалии на миграција и фузија.

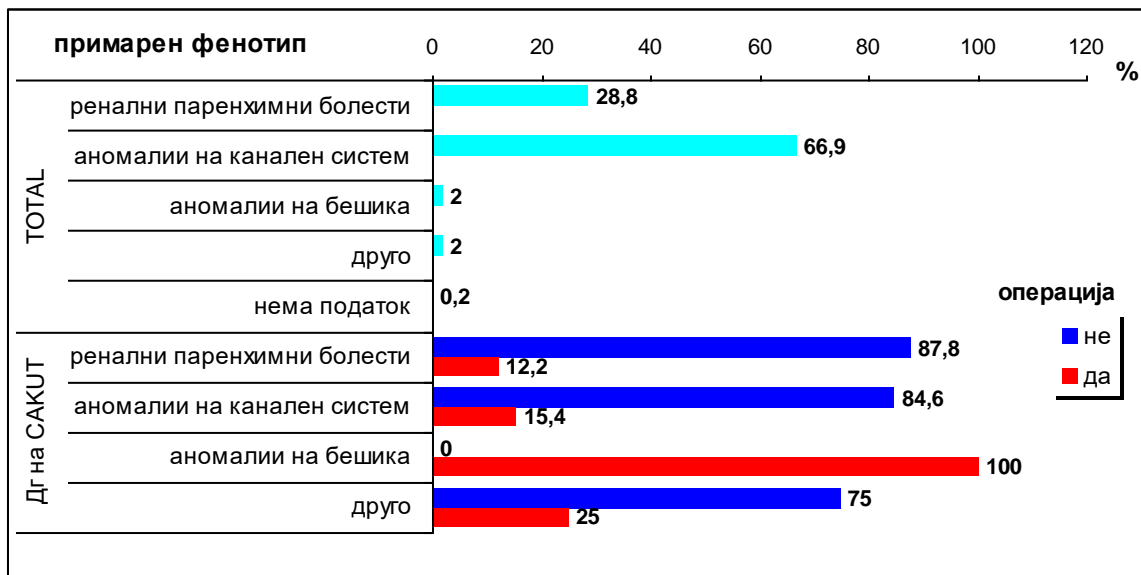
Статистичката анализа потврди дека децата со аномалии на канален систем сигнификантно почесто се оперирани од децата со аномалии на ренален паренхим, деца со аномалии на каналниот систем и децата со аномалии на миграција и фузија ($p < 0,01$).

Табела 63. Оперативна интервенција кај групите на примарен ренален фенотип

примарен фенотип	N (%)	Операција		p value
		Не	Да	
ренални паренхимни болести	115 (28,82)	101 (87,83)	14 (12,17)	Сите групи $p < 0,0000001$ sig
аномалии на канален систем	267 (66,92)	226 (84,64)	41 (15,36)	1vs2 ^a $p = 0,42$ ns 1vs3 ^b $p < 0,000001$ sig
аномалии на бешика	8 (2,01)	0	8 (100)	1vs4 ^b $p = 0,6$ ns
друго	8 (2,01)	6 (75)	2 (25)	2vs3 ^b $p < 0,000001$ sig
нема податок	1 (0,25)			2vs4 ^b $p = 0,46$ ns 3vs4 ^c $p = 0,007$ sig

^a p (Chi-square test) ^b p (Yates corrected) ^c p (Fisher exact, two tailed)

Слика 32. Оперативна интервенција кај групите на примарен ренален фенотип



Хемопрофилакса сигнификантно различно примале децата од различна група примарен ренален фенотип ($p = 0,013$). Оваа сигнификантност се должи на значајно почесто ординирање на хемопрофилакса на децата од трета група примарен ренален фенотип, со аномалии на бешика во однос на децата од прва и втора група ($p = 0,002$, $p = 0,0098$ консеквентно).

Хемопрофилакса примале 87,5% (7/8) деца од трета група примарен фенотип, следено од 37,5% (3/8) деца од четврта група примарен фенотип, 36,12% (95/263) деца од втора група примарен фенотип и 30,43% (35/115) деца од прва група примарен фенотип.

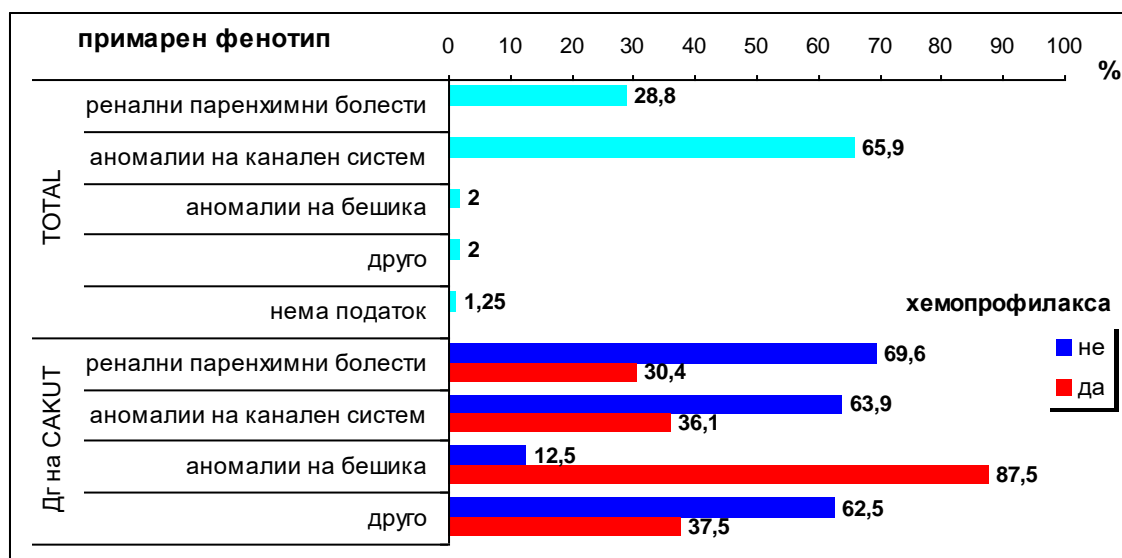
Табела 64. Хемопрофилакса во групите на примарен ренален фенотип

примарен фенотип	N (%)	хемопрофилакса		p value
		Не	Да	
ренални паренхимни болести	115 (28,82)	80 (69,57)	35 (30,43)	Сите групи $p = 0,013$ sig
аномалии на канален систем	263 (65,91)	168 (63,88)	95 (36,12)	1vs2 ^a $p = 0,28$ ns
аномалии на бешика	8 (2,01)	1 (12,5)	7 (87,5)	1vs3 ^b $p = 0,004$ sig
друго				1vs4 ^b $p = 0,67$ ns

бешика				2vs3	^b p = 0,009
друго	8 (2,01)	5 (62,5)	3 (37,5)	sig	
нема податок	5 (1,25)			2vs4	^b p = 0,9 ns
				3vs4	^c p = 0,12 ns

^ap (Chi-square test) ^bp (Yates corrected) ^cp (Fisher exact, two tailed)

Слика 33. Хемопрофилакса во групите на примарен ренален фенотип



Во текот на следењето, инфекции на уринарен тракт беа дијагностицирани кај 16,67% (19/114) деца со аномалии на ренален паренхим, 30,57% (81/265) деца со аномалии на каналниот систем, 71,43% (5/7) деца со аномалии на бешиката и кај 12,5% (1/8) деца со аномалии на фузија и миграција.

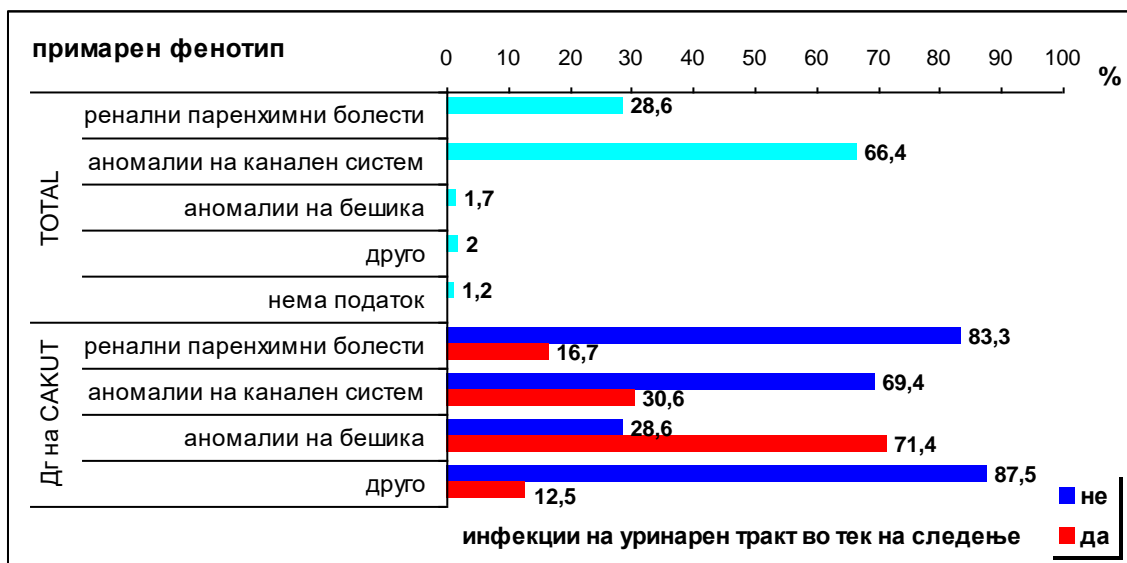
Статистички сигнификантна разлика во присуство и отсуство на инфекции на уринарни патишта во текот на следењето беше потврдена помеѓу првата и втората група примарен ренален фенотип, помеѓу првата и третата група примарен ренален фенотип, помеѓу втората и третата група примарен ренален фенотип и помеѓу третата и четвртата група примарен ренален фенотип.

Табела 65. Инфекции кај испитаниците од групите на примарен ренален фенотип

примарен фенотип	N (%)	инфекции на уринарен тракт во тек на следење		p value
		Не	Да	
ренални паренхимни болести	114 (28,57)	95 (83,33)	19 (16,67)	Сите групи p = 0,0013 sig
аномалии на канален систем	265 (66,42)	184 (69,43)	81 (30,57)	1vs2 ^a p = 0,005 sig
аномалии на бешика	7 (1,75)	2 (28,57)	5 (71,43)	1vs3 ^b p = 0,002 sig
друго	8 (2,01)	7 (87,5)	1 (12,5)	1vs4 ^b p = 0,85 ns
				2vs3 ^b p = 0,02 sig
				2vs4 ^b p = 0,4 ns
				3vs4 ^c p = 0,04 sig

^ap (Chi-square test) ^bp (Yates corrected) ^cp (Fisher exact, two tailed)

Слика 34. Инфекции кај испитаниците од групите на примарен ренален фенотип



Во текот на следењето, пациентите од третата група примарен ренален фенотип најчесто имаа намалена гломеруларна филтрација – 42м86% (3/7), следено од пациентите од четвртата група примарен ренален фенотип – 25% (2/8), пациентите од првата група примарен ренален фенотип – 12,28% (14/114), и само 1,88% (5/266) пациенти од втората група примарен ренален фенотип.

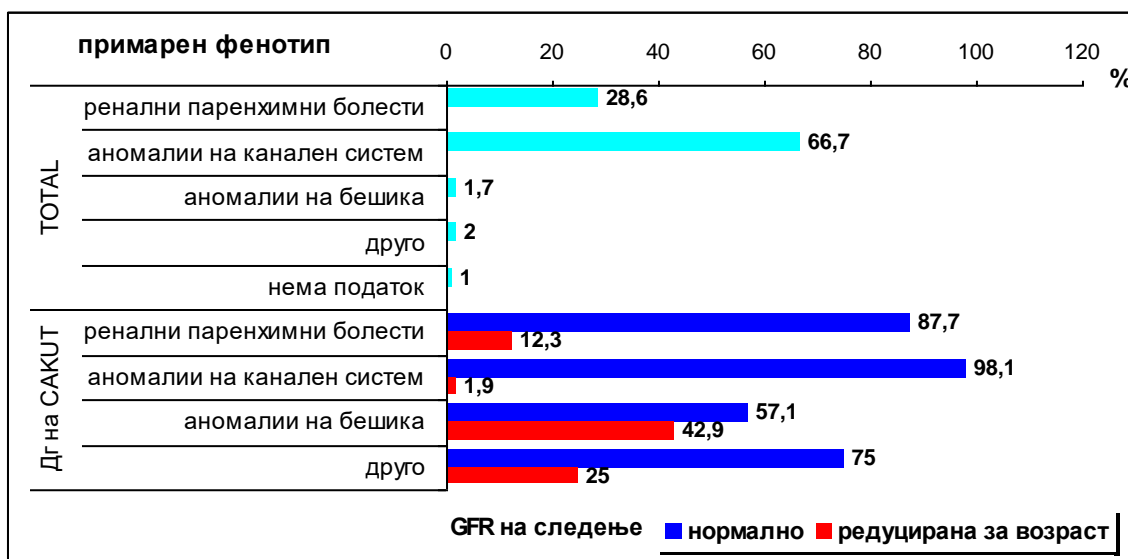
Како статистички сигнификантна се потврди пониската застапеност на намалена гломеруларна филтрација во текот на следењето кај децата од втората група примарен ренален фенотип во однос на сите останати групи ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Табела 66. Намалена GFR во тек на следењето во групите на примарен ренален фенотип

примарен фенотип	N (%)	GFR на следење		p value
		нормално	редуцирана за возраст	
ренални паренхимни болести	114 (28,57)	100 (87,72)	14 (12,28)	Сите групи $p < 0,000000$ sig
аномалии на канален систем	266 (66,67)	261 (98,12)	5 (1,88)	1vs2 ^a $p < 0,00001$ sig 1vs3 ^b $p = 0,09$ ns
аномалии на бешика	7 (1,75)	4 (57,14)	3 (42,86)	1vs4 ^b $p = 0,6$ ns
Друго	8 (2,01)	6 (75)	2 (25)	2vs3 ^b $p < 0,00001$ sig
нема податок	4 (1,02)			2vs4 ^b $p = 0,003$ sig 3vs4 ^c $p = 0,6$ ns

^ap (Chi-square test) ^bp (Yates corrected) ^cp (Fisher exact, two tailed)

Слика 35. Намалена GFR во текот на следењето во групите на примарен ренален фенотип



Во групата од 122 (30,58%) деца со хидронефроза, хемопрофилакса примаа 27,87% (34/122), инфекции во текот на следењето имаа 16,39% (20/122), оперативно беа лекувани 9,02% (11/122) деца, цистографски наод имаа 13,11% деца (16/122), намалена гломеруларна филтрација на следење имаа 2,46% деца (3/122).

Хемопрофилакса сигнификантно поретко примаа децата со хидронефроза споредено со децата без ваков тип на конгенитална аномалија – 28,33% наспроти 38,69%; $p = 0,048$.

И инфекции на уринарни патишта во текот на следењето сигнификантно поретко беа регистрирани кај децата со хидронефроза споредено со децата без – 16,39% наспроти 31,62%; $p = 0,0016$.

За вредност на $p = 0,0098$ се потврди статистички сигнификантно поретко лекување на децата со хидронефроза со оперативна интервенција споредено со децата без хидронефроза, со други аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт – 9,09% наспроти 19,49%.

Децата со хидронефроза сигнификантно почесто од децата без хидронефроза имаа наод на цистографија – 13,11% наспроти 1,44%.

И намалена гломеруларна филтрација на следење сигнификантно поретко беше регистрирана кај децата со хидронефроза споредено со децата со други аномалии – 2,48% наспроти 7,66%.

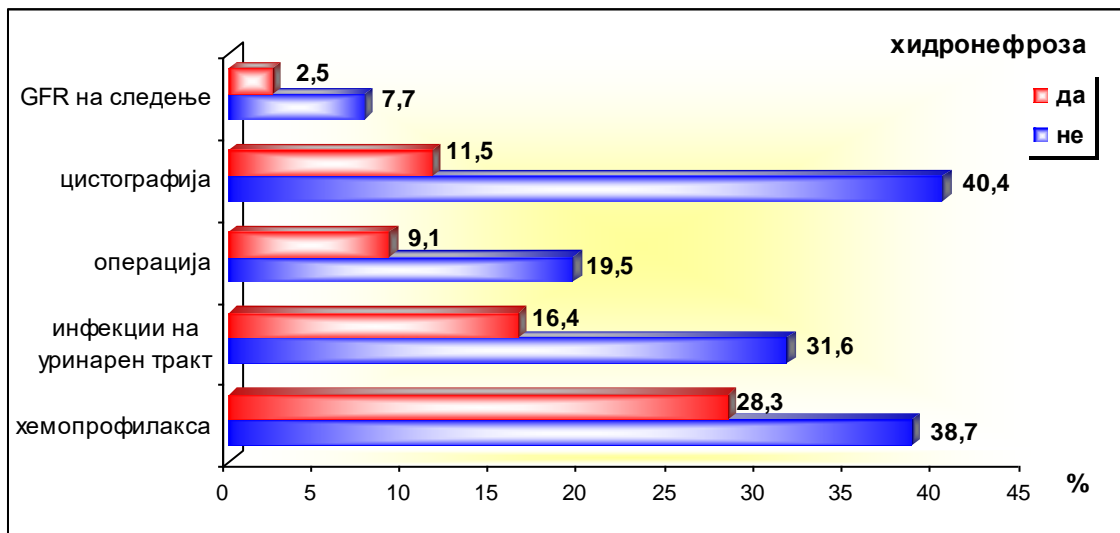
Табела 67. Хемопрофилакса, инфекции, операција во текот на следењето и цистографија кај испитаниците со и без хидронефроза

	N (%)	Хидронефроза		p value
		Не	Да	
Хемопрофилакса				
не	254 (63,66)	168 (61,31)	86 (71,67)	0,048 sig
да	140 (35,09)	106 (38,69)	34 (28,33)	

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

нема податок	5 (1,25)			
Инфекции на уринарен тракт во тек на следење				
не	288 (72,18)	186 (68,38)	102 (83,61)	0,0016 sig
да	106 (26,57)	86 (31,62)	20 (16,39)	
нема податок	5 (1,25)			
Операција				
не	277 (69,42)	223 (80,51)	110 (90,91)	0,0098 sig
да	121 (30,33)	54 (19,49)	11 (9,09)	
нема податок	1 (0,25)			
Цистографија				
не	253 (63,41)	161 (58,12)	92 (75,41)	<0,000001 sig
да	126 (31,58)	112 (40,43)	14 (11,48)	
не е направена	20 (5,01)	4 (1,44)	16 (13,11)	
GFR на следење				
нормално	371 (92,98)	253 (92,34)	118 (97,52)	0,047 sig
редуцирана за возраст	24 (6,01)	21 (7,66)	3 (2,48)	
нема податок	4 (1,01)			
p (Chi-square test)				

Слика 36. Хемопрофилакса, инфекции, операција во текот на следењето и цистографија кај испитаниците со и без хидронефроза



Во групата од 74 (18,55%) деца со везикоуретрален рефлукс хемопрофилакса примаа повеќе од половина – 57,53% (42), инфекции во текот на следењето имаа исто така повеќе од половина - 58,9% (43), а оперативно беа лекувани 12,16% (9).

Хемопрофилакса сигнификантно почесто примаа децата со везикоуретрален рефлукс компарирано со децата без VUR – 57,53% vs 30,53%; $p = 0,000014$.

Децата со VUR сигнификантно почесто од децата без рефлукс имаа и инфекции во текот на следењето – 58,9% наспроти 19,63%; $p < 0,00001$.

На оперативна интервенција несигнификантно поретко беа подложени децата со VUR во однос на децата без везикоуретрален рефлукс – 12,16% vs 17,28%; $p = 0,28$.

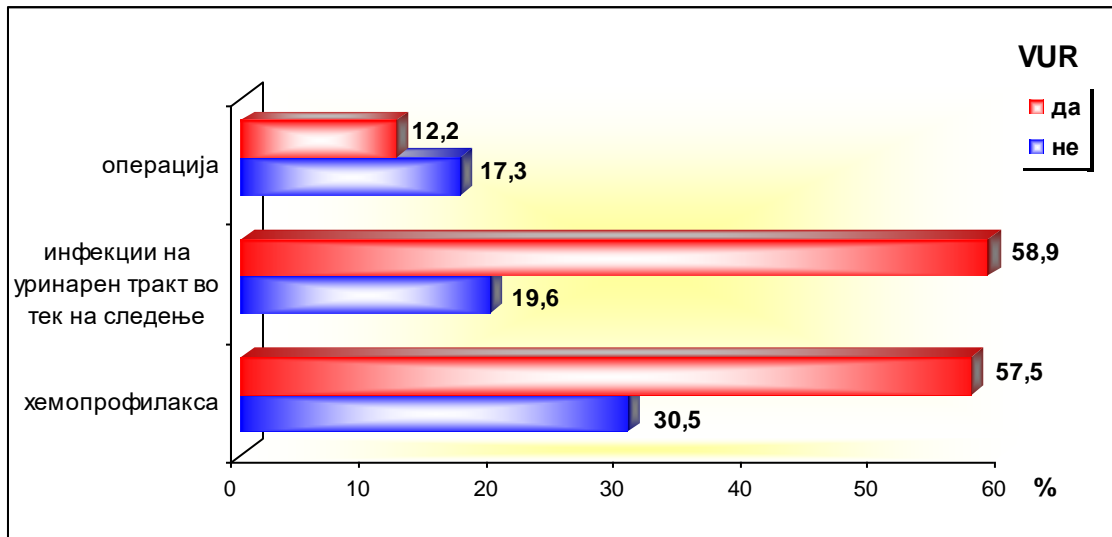
Табела 68. Хемопрофилакса, инфекции, операција во текот на следењето и цистографија кај испитаниците со и без VUR

Варијабла	N (%)	VUR		p value
		Не	Да	
Хемопрофилакса				
не	254 (63,66)	223 (69,47)	31 (42,47)	0,000014 sig
да	140 (35,09)	98 (30,53)	42 (57,53)	
нема податок	5 (1,25)			

Инфекции на уринарен тракт во тек на следење				
не	288 (72,18)	258 (80,37)	30 (41,1)	<0,000001 sig
да	106 (26,57)	63 (19,63)	43 (58,9)	
нема податок	5 (1,25)			
Операција				
не	333 (83,46)	268 (82,72)	65 (87,84)	0,28 ns
да	65 (16,29)	56 (17,28)	9 (12,16)	
нема податок	1 (0,25)			

p (Chi-square test)

Слика 37. Хемопрофилакса, инфекции, операција во текот на следењето и цистографија кај испитаниците со и без VUR



Кај 196 (49,12%) деца кај кои беа дијагностицирани хидронефроза или везикоуретрален рефлукс хемопрофилакса примаа 38,77% (76) деца, а инфекција на уринарни патишта имаа 63 (32,14%).

Агenezија беше дијагностицирана кај 38 (9,52%) деца и кај 13,16% од нив (5) беше извршена оперативна интервенција.

UPJO имаа 32 (8,02%) деца, од кои 34,38% (11) беа подложени на оперативна интервенција. Децата со UPJO сигнификантно почесто од децата без оваа конгенитална аномалија беа лекувани оперативно – 34,38% vs 14,75%; $p = 0,004$.

Конгенитална аномалија од тип на дуплекс беше дијагностицирана кај 17 (4,26%) деца, на 11,76% од овие деца (2) им беше извршена оперативна интервенција.

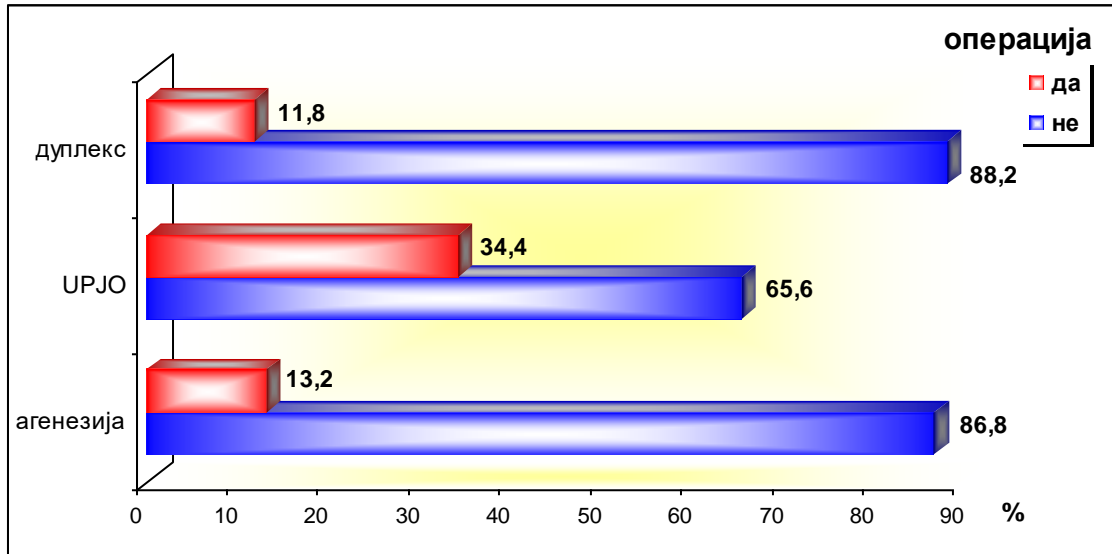
Сите 8 деца со валвула на задна уретра беа оперативно лекувани.

Табела 69. Операција кај испитаниците со агнезија, UPJO идвоен канален систем

Варијабла	N (%)	Операција		p value
		Не	Да	
Агenezија				
не	360 (90,23)	300 (83,33)	60 (16,67)	0,58 ns
да	38 (9,52)	33 (86,84)	5 (13,16)	
нема податок	1 (0,25)			
UPJO				
не	366 (91,73)	312 (85,25)	54 (14,75)	0,004 sig
да	32 (8,02)	21 (65,63)	11 (34,38)	
нема податок	1 (0,25)			
Дуплекс				
не	381 (95,49)	318 (83,46)	63 (16,54)	0,85 ns
да	17 (4,26)	15 (88,24)	2 (11,76)	
нема податок	1 (0,25)			

P (Chi-square test)

Слика 38. Хемопрофилактика, инфекции, операција во текот на следењето и цистографија кај испитаниците со и без VUR



Табела 70. Операција кај испитаниците со различен примарен ренален фенотип

Примарен ренален фенотип	N (%)	Операција	
		Не	Да
Агенезија	38	33	5
UPJO	32	21	11
Дисплазија	11	9	2
Хиподисплазија	19	17	2
Дуплекс	17	15	2
Хидронефроза	118	107	11
Мултицистична дисплазија	18	14	4
UVO	20	14	6
VUR	74	65	9
Цистична дисплазија	5	4	1
Циста	4	4	0
Ектопија	2	2	0
Валвула на задна уретра	8	0	8
Хипоплазија	14	14	0
Аркуатен бубрег	6	4	2
Цитична дисплазија	1	1	0

Уретерохидронефроза	3	3	0
Уретроцела	1	0	1
Гломерулоцистична болест	1	1	0
Уретероцела	1	0	1
Мултицистична дисплазија резолуција	1	1	0
Цисти пред раганје			
Хипоплазија	1	1	0
Мултицистична дисплазија со резолуција до агенезија	1	1	0
Хиподисплазија	1	1	0
Цистична дисплазија	1	1	0
Вкупно	398	333	65

Во групата од 38 деца со ренална агенезија 31,58% (12/38) беа ставени на профилакса.

Табела 71. Хемоптофилакса кај испитаниците со/без ренална агенезија

Варијабла	N (%)	Хемопрофилакса		p value
		Не	Да	
Агенезија				
не	256 (64,16)	228 (64,04)	128 (35,96)	0,59 ns
да	38 (9,52)	26 (68,42)	12 (31,58)	
нема податок	5 (1,25)			

p (Chi-square test)

Во групата од 7 пациенти со валвула на задна уретра, кај 3 (42,86%) пациенти гломеруларната филтрациона рата беше намалена, додека во групата од 388 пациенти без оваа аномалија, кај 21 (5,41%) GFR беше намалена. Почестото регистрирање на намалена GFR на следење кај пациентите со валвула на задна уретра компарирано со пациентите без и статистички беше потврдено за $p = 0,0009$.

Хиподисплазија беше дијагностицирана кај 20 деца, и од нив 4 (20%) имаа намалена GFR на следење, наспроти 20 (5,33%) во групата од 375 деца без хиподисплазија. Опишаната разлика во регистрирање на намалена GFR на следење кај пациентите со и без хиподисплазија статистички беше сигнификантна за $p = 0,028$.

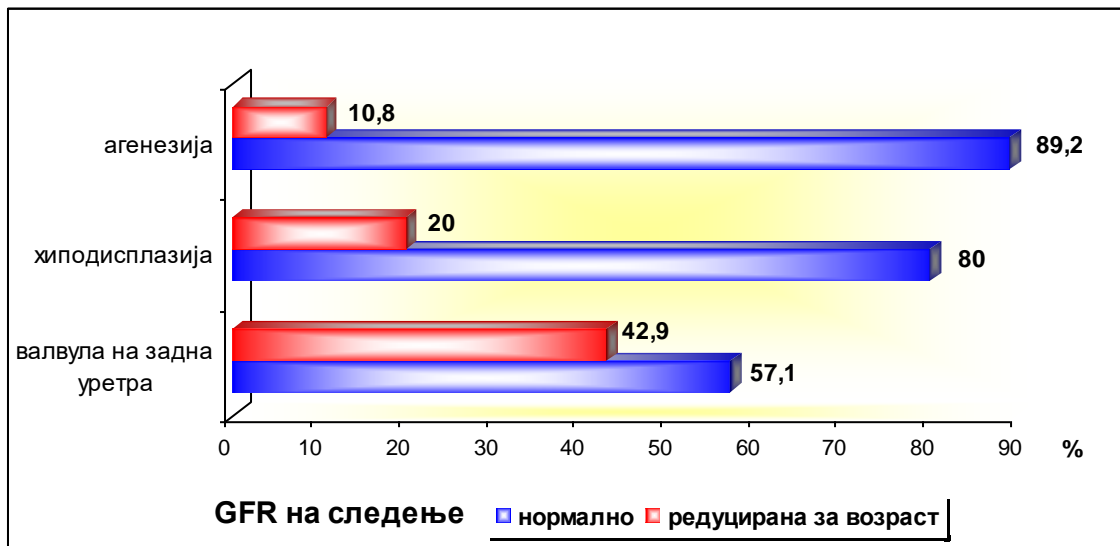
Намалена GFR на следење незначајно почесто имаа пациентите со агенезија споредено со пациентите без – 10,81% (4/37) vs 5,59% (20/358); $p = 0,36$.

Табела 72. Намалена GFR на следење кај пациенти со валвула на задна уретра, хиподисплазија и агенезија

Варијабла	N (%)	GFR на следење		p value
		нормално	редуцирана за возраст	
Валвула на задна уретра				
не	388 (97,24)	367 (94,59)	21 (5,41)	0,0009 sig
да	7 (1,75)	4 (57,14)	3 (42,86)	
нема податок	4 (1,02)			
Хиподисплазија				
не	375 (93,98)	355 (94,67)	20 (5,33)	0,028 sig
да	20 (5,01)	16 (80)	4 (20)	
нема податок	4 (1,02)			
Агенезија				
не	358 (89,72)	338 (94,41)	20 (5,59)	0,36 ns
да	37 (9,27)	33 (89,19)	4 (10,81)	
нема податок	4 (1,02)			

p (Yates Chi-square)

Слика 39. Намалена GFR на следење кај пациенти со валвула на задна уретра, хиподисплазија и агенезија



5.10. УНИВАРИЈАНТНА/ МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА НА ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ЗА НЕОПОВОЛЕН ИСХОД

За одредување на прогностичките фактори за неповолен исход кај испитаниците со САКУТ се користеше методот на Мултиваријантната анализа (logistic Binary regression), преку која се одредуваше односот на веројатност на изложеност (OR) како приближна вредност на вистинскиот ризик (RR). Статистичката прецизност на OR се доби преку пресметување на границите на доверба околу проценетите вредности - Confidence intervals (CI).

Униваријантната логистичка регресиона анализа, како конгенитални аномалии сигнификантно асоцирани со намалена GFR на следење, ги потврди валвула на задна уретра ($p = 0,001$) и хиподисплазија ($p = 0,014$), додека агенезија како конгенитална аномалија беше несигнификантно асоцирана со намалена GFR на следење ($p = 0,2$).

Овие две конгенитални аномалии се потврдија како независни сигнификантни предиктори за намалена GFR на следење и со Мултиваријантната логистичка регресиона анализа ($p < 0,001$, $p = 0,014$ консеквентно).

Децата со конгенитална валвула на задна уретра имаат за околу 18 пати поголема шанса од децата без оваа аномалија да имаат намалена GFR на следење – OR = 18,346 95% CI (3,717-50,541).

Децата со конгенитална хиподислазија се со околу 6 пати поголема шанса од децата без хиподисплазија за намалена GFR на следење – OR = 6,115 95% CI (1,791-20,881).

Табела 73. Униваријантна/Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на намалена GFR

Варијабла	Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на намалена GFR			Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на намалена GFR		
	OR	Crude CI 95%	p - value	OR	CI 95%	p - value
Агенезија						
нема	реф (1)			реф (1)		
има	2,048	0,661–6,351	0,214	2,965	0,914–9,616	0,070
валвула задна уретра						
нема	реф (1)			реф (1)		
има	13,107	2,754–62,387	0,001	18,346	3,717–90,541	<0,000
хиподисплазија						
нема	реф (1)			реф (1)		
има	4,437	1,357–14,508	0,014	6,115	1,791–20,881	0,004

8.11. ГЕНЕТСКИ АНАЛИЗИ

Генетските анализи на материјалот од испитаниците од нашата студија беа работени во референтни научни институции. Табелата 74 дава збирен приказ од резултатите од генетските анализи.

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

Табела 74. Збирен приказ на генетските анализи

бр.	Иницијали	Пол	Дијагноза	Резултат
1	МП	М	Билатерален VUR (десно II, лево I), рефлукс нефропатија	ROBO2_c.3712G>A_p.D1238N_
2	МЗ	Ж	Билатерален VUR (IV), десно довоен канален систем	SALL1_c.703G>A_p.A235T_
3	ЗЕ	М	Конгенитална хидеонефроза десно со VUR од V степен. Хипопластичен десен бубрег	FREM1_c.4879G>T_A1627S_
4	КМ	Ж	Лево VUR III. Лево двоен канален систем	ITGA8_c.2982+2T>C_n/a_
5	ПЖ	М	Десно двоен канален систем, Десно VUR III во долниот систем, лево UVJ опструкција	SIX5_c.1817C>T_p.P606L_
6	ЈС	М	Билатерална UVJ опструкција	PAX2_c.320C>T_p.P107L_
7	ЕА	М	Агенезија на лев бубрег	DOUBTFUL BMP4-[His121Arg]
8	ГС	Ж	Лево уретероцела со лево VUR во двоен канален систем	RET_c.3079C>G_p.L1027V_
9	ОА	Ж	Билатерален VUR (лево IV, десно II)	GATA3_c.889C>A_p.Q297K_
10	ЛЕ	Ж	Лево UPJ опструкција	SALL1_c.602A>G_p.Q201R_
11	ЈА	М	Лево цистично диспластичен бубрег	RET_c.3112A>G_WT_TRAP1_
12	ММ	М	Лево UPJ опструкција	SALL1_c.703G>A_p.A235T_
13	ЕД	М	Билатерален VUR II степен	FREM1_c.4879G>T_A1627S
14	СВ	М	Десно цистично диспластичен бубрег	ROBO2_c.808C>G_p.P270A_
15	МС	М	Десно непструктивен дуплекс	GRIP1_c.1846G>A_G616R+GRIP1_c.2750G>T_R917L
16	ХА	М	Агенезија на десен бубрег	FRAS1_c.4579C>T_R1527W+FRAS1_c.7622A>G_N2541S
17	БА	Ж	Агенезија на лев бубрег	EYA1_c.178T>C_p.S60P_, GREM_c.103>G_P35A
18	ИФ	М	Хипоплазија на десен бубрег, полителија	SALL2_c.2582C>A_p.S861*_
19	ИЈ	Ж	Полителија, лево неопструктивен дуплекс	SALL1_c.2582C>A_p.S861*_
20	ЗА	М	Агенезија на лев бубрег	CDC5L_c.2014C>T_p.P672S_
21	ЗН	М	Агенезија на лев бубрег	CDC5L_c.2014C>T_p.P672S_
22	СО	Ж	Билатерален VUR III степен	SALL1_c.1738A>G_p.I580V_
23	СФ	Ж	Хипопластичен десен бубрег	HNF1B_c.1024T>C_p.S342P_
24	РМ	Ж	Билатерален VUR III степен	GATA3_c.766C>G_p.R256G_
25	АА	Ж	Лево VUR III степен	SALL1_c.1738A>G_p.I580V_
26	АС	М	Агенезија на лев бубрег, RPM, хипотонија, дизморфија	Dupl 1p22.2-31.1, Dup 20
27	МК	М	Билатерална хидронефроза, М. Hirschprung	Del 7q36, Dupl 12, 13
28	ДД	М	Агенезија на лев бубрег, фебрилни конвулзии	Del 16
29	СА	М	Лево цистично диспластичен бубрег	Del 17

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

30	СЕ	Ж	Агенезија на лев бубрег	Dup 3
31	РС	Ж	Хиподисплазија на десен бубрег	Dup 4
32	ММ	М	Идиопатска хиперкалциурија, дуплек лево, бифиден уретер лево	Dup 5
33	РА	М	Agenesio renis lat dex, St post APSGN	Dup 5
34	АМ	Ж	Агенезија десен бубрег и уретер, VUR десно	Del 7
35	ЈБ	Ж	Агенезија на десен бубрег, Анална атрезија, клоака	Dup 10
36	БЕ	М	Синдромски САКУТ	22q11.21 дупликација
37	РД	Ж	Билатерална хипоплазија на бубрези, Tricho rhuно phalangeal Sy	TRPS1 (6c.2756C4T)
38	ТП	М	Агенезија на лев бубрег, UVO десно, дизморфија, хипотонија, сколиоза	FAT4 мутација
39	ГД	М	МСКD, уретроцела десно	SRGAP1 мутација
40	ТС	М	VUR, Down Sy	Трисомија 21
41	ИН	М	Дисплазија на лев бубрег, цистична дисплазија десно, Sy Edwards	Трисомија 18
42	АА	М	UPJO десно, стеноза на артерија пулмоналис, дизморфија, Allagile Sy	JAG 1 мутација
43	ИН	М	Билатерално мултицистични бубрези, хипотонија, дизморфија, Zellweger Sy	PEX 6 мутација
44	МЈ	Ж	Мултицистична дисплазија, VACTERL	TCF2 мутација
45	ВД	М	Хиподисплазија, ектопија на лев бубрег, неурофиброматоза	
46	ДА	Ж	VUR десно, уререоцела	TBX18(NM_001080508.2)
47	СБ	М	МСКD, лево преаурикуларен синус, преклопени 3/4 прст на стапало	SLIT2(NM_004787.3)
48	ТД	М	Десно UVJO	BMP7(NM_001719.2)

Copy number variation – анализа на варијација на генски копии беше работена во реномираната лабораторија на Division of Nephrology Columbia University, New York. Најдени се четири познати микроделециони синдроми и еден познат дупликационен синдром (реден број 26-29 во Табела 74). Нови микроделеции/дупликации најдени се кај испитаниците обележани со броеви 30-36. MPLA анализа е направена во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија во Македонската академија на науките и уметностите кај еден испитаникот со синдромски САКУТ (реден број 36 во Табела 74). Најдена е de novo варијанта - дупликација на 22q11.21 со големина од 3,4 МВ. Мутационите анализи се работени во најголем дел во Boston Children Hospital, Harvard

Medical School, Boston. Најдени се 34 мутации во САКУТ гените ROBO2, SALL1, FREM1, ITGA8, SIX5, PAX2, BMP4 и 7, RET, GATA3, GRIP1, FRAS1, EYA, GREM1, SALL2, CDC5L, HNF1B, TRPS 1, FAT4, SRGAP1, JAG1, TCF2, TBX18 и SLIT2. Најдени се мутации SALL1 во генот кај 7 пациенти од испитуваната група, двајца испитаници имаа мутации во ROBO2, двајца во FREM1, по двајца имаа мутации во следните гени RET2, GATA3, CDC5L. Од гените во кои се најдени мутации во нашата студија, автозомно доминантни се ROBO2, SALL1, SIX5, PAX2, BMP4 и 7, RET, GATA3, EYA, CDC2L, SRGAP1, TBX18 и HNF1B (124). Рецесивни мутации беа најдени во FRAS1, FREM2, GRIP1 и ITGA8. Познати се околу 40 различни моногенски причини за хуман САКУТ, од кои 25 се доминантни и 15 се рецесивни (124).

6. ДИСКУСИЈА

Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт се карактеризираат со структурни и функционални аномалии на бубрезите, собирниот систем, бешиката и на уретрата. Овие малформации имаат големо клиничко значење поради високата преваленција и ризикот што тие го носат за развој на хронична бубрежна болест. Студиите го различен сетинг на испитување реферираат различна преваленција на САКУТ. Се претпоставува дека САКУТ се јавува со фреквенција околу 1 на 500 живородени (2,125). Германска студија на 30,940 новородени, мртвородени и абортуси објави 7% на мајорни малформации. САКУТ е втора најчеста аномалија во оваа студија, што претставува пресметана преваленца од 1,6% од вкупниот број испитаници (1). Во една студија на 6245 перинатални и педијатриски аутопсии, авторите реферираат САКУТ кај 2,9% од случаите (126).

Податоците од големата мултицентрична студија за ренални малформации базирана на анализа на 20 регистри и 12 Европски држави, со вкупно 709030 живородени и мртвородени испитаници објавува преваленција од 1,6 на 1 000 новородени, но е различна во различни европски држави, како резултат на разликите во поставеноста на пренаталниот скрининг, разликите во етничката припадност и религијата. Melo и соработниците во студија од 2012 година спроведена во терцијарен

центар објавија стапка од 1,77:100 живородени, повисока од горенаведените студии поради специјализираноста на овој центар за пенатална дијагностика на нефроуропатии (12). Државите во кои нема етаблиран редовен рутински ултрасонографски скрининг имаат најниска стапка на рана детекција.

Главната цел на сите истражувања на полето на САКУТ е да се подобри дијагностиката на овие аномалии, да се дијагностицираат асоцирани екстраренални абнормалности и да се скринира за параметри на лоша бубрежна функција, со цел да се овозможи мултидисциплинарен перинатален пристап за подобра прогноза. Во тек се големи студии за генетска предиспозиција на изолиран и синдромски САКУТ.

Оваа ретроспективно-проспективна студија е работена со цел да се анализираат демографските карактеристики, лабораториските, генетските и прогностичките фактори кај пациентите со рано дијагностициран САКУТ. Студијата претставува приказ на клиничките карактеристики и исходот кај пациенти кај кои сомнението за конгенитална малформација на уринарниот тракт е поставено пренатално, а дијагнозата е потврдена во раниот постнатален период. Исходот од следењето на групата на рано дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт беше компариран со исходот кај групата со доцна поставена дијагноза на САКУТ. Ваква студија во нашата држава нема. Анализирани се пациенти со САКУТ во студијата на Ристевска и соработниците, анализа на САКУТ кај SGA пациентите е објавена во студијата на Јанчевска и сор. (122, 126, 127).

6.1. ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1.1. ГРУПА НА РАНО И ДОЦНА ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ АНОМАЛИИ

Анализирана е група од 399 испитаници со САКУТ, дијагностицирани на Клиниката за детски болести, Скопје. Анализирани се две големи групи на испитаници - група на испитаници со рано поставена дијагноза на САКУТ и група со доцна поставена дијагноза. Во групата испитаници со рано поставена дијагноза се анализирани пациенти кај кои дијагнозата е поставена во неонаталниот период. Рана дијагноза на аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт беше поставена кај 211

испитаници (52,88%). Селекцијата на пациентите за испитување се вршеше низ јаснодефиниран процес кој опфати придржување кон претходнодефинирани инклузивни критериуми за двете групи.

Групата со доцна дијагностициран САКУТ опфаќа 188 испитаници (47,12%) кои се дијагностицирани по неонаталната возраст. Овие пациенти се дијагностицирани поради клинички проблем. Симптоми во моментот на дијагнозата (инфекција, стомачна болка, протеинурија, хематурија, акутна бубрежна инсуфициенција) имаа 100 испитаници (92,59%). Инфекции како иницијален симптом на дијагностика имаа 78 пациенти, инконтиненција, ренална колика имаа 10 испитаници, протеинурија 11, хематурија 13, инконтиненција како иницијален симптом на дијагностика кај 3 испитаници. Бубрежна инсуфициенција како иницијална презентација имаа 16 пациенти. Испитаници кои во моментот на дијагностика немаа симптоми на афекција на бубрезите и на уринарниот тракт се 84. Тие се дијагностицирани во склоп на ултрасонографски скрининг поради дизморфија и екстраренални аномалии или во склоп, на фамилијарен скрининг кога некој од членовите на семејството од прв степен на родство има дијагностициран САКУТ.

Новите студии реферираат пренатална дијагноза на САКУТ кај висок процент од испитаниците, кој се движи од 72 до 80% (129, 10). Пренаталната дијагноза кај овие пациенти дава можност да се промени природниот тек на некои од овие аномалии преку третман *in utero* (130, 131).

6.1.2. ГРУПА НА ПРЕНАТАЛНА И ПОСТНАТАЛНА ДИЈАГНОЗА

Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт се аномалии кои често се дијагностицираат во текот на бременоста. Тие опфаќаат 15-20% од сите пренатално дијагностицирани конгенитални аномалии (13). Феталната ултрасонографија е дел од воспоставена дијагностичка рутина во повеќе земји, со најмалку два прегледи во текот на бременоста кои овозможуваат мониторирање на феталниот развој со цел утврдување можни малформации (10). Оваа дијагностика во последните години е подобрена во однос на сите фетални органи и системи, до ниво на детекција на опструктивни уропатии од 80 до 90%. Во европска студија на Wiesel

и соработниците, спроведена во 12 држави, сензитивноста за пренатална ултрасонографска детекција на ренални малформации е 81,2% (10). Во моментов, 80% од аномалиите на бубрезите и на уринарниот тракт се детектираат пренатално (133).

Најчест наод на фетална ренална ултрасонографија е антенаталната хидронефроза. Се работи за унилатерално или билатерално присуство на некој степен на пиелокаликсна дилатација кај фетусот.

Етиологијата на пренаталната хидронефроза е многу широка. Најголем број од случаите во студијата на Liang и сор. имаа транзиторна хидронефроза (48%) или физиолошка (15%). Транзитораната или физиолошка хидронефроза најчесто е лесна хидронефроза. За разлика од тоа, UPJO речиси секогаш се презентира со тешка хидронефроза. Стеноза на уретеро-пелвичната спојка (UPJ) се јавува кај 1/500 живородени (134). Типичната ултразвучна презентација на стеноза на UPJ е тешка хидронефроза без хидроуретер и со нормална бешика. Околу 9-15% од фетусите со антенатална хидронефроза имаат везикоуретрален рефлукс. Типична ултразвучна презентација е интермитентна пелвична дилатација од варијабилен степен, со зголемена резидуална урина и импресија на постојано исполнета бешика. Преваленцијата на стеноза на везикоуретралната спојка (UVO) во општата популација е 1% (135). Хидронефроза или хидроуретер без дилатација на бешиката сугерира на везикоуретрална стеноза, но диференцијалната дијагноза со везикоуретрален рефлукс може да биде тешка. Уретроцела е цистична дилатација на терминалниот дел на уретерот во бешиката или уретрата. Инциденцата е околу 1/5000 новородени, односот машки/женски е 1:3-5. Кај најголем број од случаите постои асоцијација со двоен канален систем (80-90%) и ектопичен уретер (75%), 10-20% од уретроцелите се билатерални. Кај двоен канален систем, долниот пол често има рефлукс, а горниот пол може да биде опструктивен поради ектопична инсерција на уретерот или уретроцела. Големите уретроцели може да ја опструираат контралатералната везикоуретрална спојка или вратот на бешиката, што резултира со билатерална хидронефроза. Опструкцијата на долните уринарни патишта се јавува со инциденца од 2,2/10000 живородени (136). Валвула на задна уретра (PUV) и

уретрална атрезација се јавуваат со инциденца од 1/5000-8000 новородени и претставуваат причина за тешка билатерална опструктивна уропатија. Ултразвучните карактеристики на оваа кондиција се дилатација на проксималната уретра (знак на клучалка), мегавезика со дебел, хиперехоген ѕид на бешиката и тешка билатерална уретерохидронефроза или знак на опструктивна ренална дисплазија (хиперехоген ренален паренхим со кортикални цисти) кај машките фетуси. Билатералната опструктивна ренална дисплазија резултира со олиго или анхидрамнион, што последователно води до пулмонална хипоплазија и деформитети на екстремитетите. Опструкцијата на долните уринарни патишта која не е третирана има висок морталитет (45%) и околу 25-30% од новородените ќе развијат терминална бубрежна болест (137). Дополнително, овие деца со опструкција на долниот уринарен тракт имаат дисфункција на бешиката, лош раст и маки инфертилитет ако постои уремија (137). Везико-амнионско шантирање за презервирање на реналната функција води до подобро перинатално преживување, но долгорочно сè уште нема докази за презервација на реналната функција (137). Феталната цистоскопија води од поточна етиолошка дијагноза со можност за третман на валвула на задна уретра со ласерска аблација, но нема статистичка значајност во разликата од исходот со овој третман споредбено со везико-амнионско шантирање (136). Индикација за фетална хирургија има само кај опструкција на долните уринарни патишта. Центрите за фетални интервенции за тешки, сложени аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт одвојуваат мала група пациенти кои се предизвик за ваков ран третман. Овој предизвик се однесува и на семејството и на здравствениот систем, тој е комплексен, има хроничен тек и висока цена. Надежта останува дека овој процес ќе придонесе за вистински напредок во педијатријата (138).

Аномалии на бешиката се можни кога има зголемена бешика или кога таа не може да се визуализира во текот на целиот преглед. Мегавезика се дефинира кога дијаметарот е $> 7 \text{ mm}$ во првиот триместар (139). Диференцијалната дијагноза на мегавезика вклучува опструкција на долните уринарни патишта, VUR, синдромот на мегавезика - микроколон - хипоперисталтика кај женски (140). Кога постои олиго/анхидрамнион, треба да се постави сомнение за билатералната ренална

патологија (билатерална мултицистична болест, тешка билатерална UPJ опструкција, билатерална ренална агенезија или APKD).

Кај помал процент од случаите кај кои пренатално е поставено сомнение за САКУТ се дијагностицира сериозна патологија на уринарниот тракт. Една голема студија од Lee и соработниците реферираше ризик за патологија на бубрезите и на уринарниот тракт кај 36% од испитаниците, независно од степенот на хидронефроза кој е виден пренатално (141). Веројатноста за комплексен САКУТ корелира со тежината на антенаталната хидронефроза. Ретки причини се ектопичен уретер, Prune belly синдром, цисти на урахус и атрезија на уретра (142).

Олигохидрамнион и постнатални билатерални аномалии се ризик за неповолен исход (потреба од хируршка интервенција или пореметена бубрежна функција) (143). Во случај на билатерална афекција со олиго/анхидрамнион, треба да се размислува за индукција на раѓање откако ќе се постигне фетална белодробна матурација. Индикација за терминација на бременост 4% кај случаите на изолиран САКУТ, 50% кај синдромска пројава на САКУТ (10).

Во материјалот анализиран во нашата студија, рана дијагноза на конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е поставена кај 211 (52,88%) од испитаниците, доцна кај 188 (47,12%). Во групата на испитаници со рано поставена дијагноза се анализирани две подгрупи по однос на податокот дали овие испитаници имале пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите или на уринарниот тракт. Податок за пренатално поставено сомнение за САКУТ со фетална ултрасонографија е добиен од родилниот картон или родилниот лист. Ова пренатално поставено сомнение се евалуира само како податок за присуство или отсуство на сомнение за малформација без навлегување во подробности поради нестандардизираност на пренаталната фетална процена од страна на гинеколозите на примарно, секундарно и терцијарно ниво.

Стандардна фетална евалуација на уринарен тракт опфаќа 2D ултрасонографија со процена на должина на бубрезите, АП дијаметар на пилеон, проширеност на уретер, дијаметар и аспект на бешика, процена на амнионската течност, анализа на

фетален серум (β 2-MG, cystatin C, кариотип) и урина (електролити, осмоларност). Главен параметар за проценка на оваа дилатација е антеропостериорниот дијаметар на пиелонот, по вредностите дадени од страна на Здружението за фетална урологија (99). Највисока позитивна пердиктивна вредност има мерењето на антеропостериорниот дијаметар (APD) на пиелон во последниот триместар од бременоста. Позитивна прогностичка вредност за мерења на APD > 7 mm има кај 69%, наспроти 49% за APD > 4mm во вториот триместар (144).

Дополнителни истражувања опфаќаат тридимензионална ултразвучна проценка, продукти на фетална урина, проценка на протоци на феталниот кортекс, фетална магнетна резонанса, протеомика и метаболомика од амнионска течност.

Во студија на голема европска кохорта на хидронефрози (129), реферирана е пренатална дијагноза на најголем процент на конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, со исклучок на аномалии кои тешко се визуализираат на ултразвучен преглед како што се еписпадии, везикоуретрален рефлукс и валвула на задна уретра. Доколку не постои унифициран перинатален скрининг протокол, преваленцијата на антенатални хидронефрози е пониска.

Употребата на WES во пренатална дијагностика кај фетуси со САКУТ со или без асоцирани екстраренални аномалии дава прецизна и рана етиолошка дијагноза и подобар клинички менаџмент (116). Се претпоставува воведување на оваа дијагностичка алатка во рутинска антенатална проценка со падот на цената и со подобрување на можноста на брза интерпретација на резултатите.

Фетална спектроскопија со магнетна резонанса (MR) и функционална MR во перспектива се очекува да прераснат во неинвазивни прогностички алатки за фетална додијагностика како водич за пренатален третман кај леталните случаи на САКУТ. Во тек се истражувања за имплементација на оваа метода за виртуелна MR аутопсија со водена таргетирана биопсија на местото на конвенционалната аутопсија (145).

Во нашата студија, 93,84% од испитаниците со рано дијагностицирани аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт имаат пренатално поставено сомнение САКУТ.

Раната дијагноза беше сигнификантно почесто асоцирана со пренаталната дијагноза на САКУТ ($p < 0,000001$).

Прв неонатален преглед за евалуација на пренатално поставено сомнение за бубрежни малформации беше реализиран помеѓу третиот и триесеттиот ден, за да се избегне мисинтерпретација на наодот поради физиолошката дехидратација во првите два до три дена по раѓањето кога хидронефрозата може да не се детектира. Задолжителен ран прв постнатален преглед во првите 24-48 часа беше реализиран кај сомнение за валвула на задна уретра поставено пренатално.

Најчесто пренатално поставена дијагноза кај испитаниците од нашата студија е конгенитална хидронефроза. Статистички сигнификантна е разликата кај испитаниците со пренатално поставена дијагноза конгенитална хидронефроза во однос на испитаниците со пренатална дијагноза кои немаа опис за конгенитална хидронефроза ($p < 0,000001$). Само 19 испитаници од оваа група (9,40%) имаа пренатално е поставено сомнение за дефиниран клинички ентитет, од нив дијагноза на мултицистични дијапластични бубрези во испитуваниот материјал имаше кај 10 испитаници, цисти се видени кај 6 испитаници, агенезија кај 1 испитаник. Кај 1 испитаник од студијата пренатално е поставено сомнение дека се работи за три бубрега, а постнатално е поставена дијагноза на потковичест бубрег.

Доколку не се дијагностицира конгенитална малформација на бубрезите и на уринарниот тракт пренатално, во раната неонатална возраст САКУТ се дијагностицира најчесто во склоп на обработка за проксимална уринарна инфекција, палпабилна абдоминална маса или акутна бубрежна инсуфициенција кај новородените со тешки форми на САКУТ како билатерална хиподисплазија, голем степен на VUR и слично. Само 13 испитаници со рано поставена дијагноза на САКУТ во нашата студија немаат пренатално сомнение за аномалија на бубрезите и на уринарниот тракт. Овие пациенти се дијагностицирани врз база на клинички проблем во неонаталниот период, кој најчесто беше инфекција (70%), папабилна абдоминална маса (15%), или ултрасонографски скрининг поради постоење на екстраренални малформации кај 23,07%.

Останува заклучокот дека најголем процент од испитаниците (98,01%) кај кои пренатално е поставено сомнение за САКУТ се рано дијагностицирани, благодарение на воспоставениот протокол за рано упатување на овие пациенти за додијагностика на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје.

6.1.3 ПОЛ

Половата структура на испитаниците во нашата студија ја сочинуваа 152 (38,19%) испитаници од женски пол и 246 (61,81%) од машки пол. Рана дијагноза со пренатално поставено сомнение за САКУТ почесто е поставена кај машките испитаници во нашата студија (59,76%), наспроти девојчињата, кај кои пренатална дијагноза е поставена кај 35,53%. Машките деца со САКУТ сигнификантно почесто од женските беа пренатално дијагностицирани ($p = 0,000003$). Машките испитаници се застапени во поголем број и во групата со пренатална дијагноза и во групата на постнатално дијагностициран САКУТ. Овие наоди корелираат со резултатите од студиите. Студијата на Choi и соработниците од 2016 година реферираше поголема инциденца на хидронефроза кај машки новородени и пренатално и постнатално во однос на женските новороденчиња (147). Девојчињата во нашата студија доминираат во групата на доцна поставена дијагноза, кај која нема пренатално поставено сомнение за САКУТ. Кога се работи за пренатална појава, односот машки/женски фетуси со САКУТ е 3:1 и обично се работи за спорадична пројава. Студијата на Sanna Cherchi од 2009 година реферираше преминација на испитаници од машки пол (73%) (97).

Сè повеќе докази упатуваат на заклучок дека постојат разлики во однос на половите при фетално програмирање на бубрежни болести и хипертензија (148, 149), кои покажуваат дека машките испитаници се поранливи од женските. Неколку хипотези за ренално програмирање како што се RAS (150) и оксидативен стрес (151) реферираат одговор на стрес од околината зависен од полот и пружаат подобро разбирање за механизмите зависни од полот кои се во основата на реналното

програмирање. Ова се очекува да помогне во развој на стратегија зависна од полот за превенирање програмирани бубрежни болести и коморбидитети кај двата пола.

6.1.4 УНИЛАТЕРАЛНА/БИЛАТЕРАЛНА МАНИФЕСТАЦИЈА НА САКУТ

Малформациите на бубрезите и на уринарниот тракт може да бидат унилатерални и билатерални. Кога реналниот фенотип е комплексен и има повеќе аномалии, некогаш е тешко да се разбере дали овие дефекти се појавуваат независно или дали една од овие аномалии е примарна и доминантна во целиот тој комплексен фенотип (4, 135, 152). Билатерална манифестација на конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е присутна кај 10-40% од случаите и 10% од овие фетуси имаат екстраренални аномалии. Лева еднострана локализација беше најчеста локализација на конгениталните аномалии во нашата студија. Од групата со ренални паренхимни аномалии левострана локализација имаше кај 198 испитаници (49,62%). Овие аномалии беа почесто пренатално дијагностицирани во споредба со конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт со десна и билатерална локализација (57,07%, 47,75%, 38,96% консеквентно). Левиот бубрег е почесто афектиран во однос на десниот при постоење на двоен канален систем и МСДК. Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата помеѓу групата деца со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ, а во однос на неговата лева, десна или билатерална локализација ($p = 0,019$).

6.1.5 ЕТНИЦИТЕТ

Етничката структура на пациентите со САКУТ во нашата студија ја сочинуваат испитаници од македонски, албански, ромски и од други етнички групи. Процентуалната застапеност на одделните етницитети во рамките на групата со рана дијагноза ја сочинуваа 56,14% деца од македонската, 31,83% од албанската и 11,3%

од ромската етничка група, што во голема мера кореспондира со популациската структура на Р Македонија според последниот попис во 2002 година (64,2% Македонци, 25,2% Албанци, 3,9% Турци, 2,7% Роми, 1,8% Срби, 2,2% други) (153). Забележана е статистички сигнификантна разлика меѓу испитуваните групи во однос на етничката припадност ($p = 0,0001$). Она што нашата студија го покажа во однос на етничката припадност и дијагностиката на САКУТ е податокот дека во групата испитаници од македонска етничка група пренатално дијагнозата е поставена кај 60,27% од испитаниците, во групата на испитаници од албанската етничка група, пренатално дијагнозата е поставена кај 39,37%, а кај ромската популација кај 36,36%. Како статистички сигнификантна се покажа разликата на пренатално и постнатално поставена дијагноза за конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт помеѓу испитаниците од македонскиот и испитаниците од албанскиот етницитет ($p = 0,00016$) и помеѓу испитаниците од македонскиот и ромскиот етницитет ($p = 0,0003$), а несигнификантна помеѓу децата од албански и ромски етницитет.

Се наметнува заклучок за потреба од подобра пренатална дијагностика на САКУТ кај пациентите од албанската и од ромската етничка група. Имено, дијагнозата на конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт кај овие две етнички групи значително почесто се поставува во постнеонаталниот период, подоцна во детството, што води до полош исход во следењето на овие испитаници.

Во однос на застапеноста на екстраренални манифестации кај испитаниците со САКУТ и различна етничка припадност не е најдена статистички значајна разлика. Екстраренални аномалии беа застапени кај 21,4% од испитаниците со македонска, 23,62% кај децата од албанска и 18,8% од децата со ромска етничка припадност. Иако не беше најдена статистички значајна разлика на појава на тешка форма на САКУТ со етницитетот на заболените деца, тешка форма на САКУТ најчесто имаа ромските деца - 63,63%, споредено со абланските - 55,01% и со македонските деца - 49,11%.

6.1.6. ФАМИЛИЈАРНА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА

САКУТ најчесто е изолиран и лесен, со спорадична појава, без афекција на други членови на истото семејство. Таканареченото „familial clustering“, фамилијарна појава

е честа форма, што укажува дека патогенезата е под влијание на генетските фактори. Објавено е дека кај членови на семејство со иста генска мутација, кај кои промените се движат од асимптоматски структурни аномалии до тешка форма на ESRD, манифестираат комплексен генотип-фенотип сооднос кај САКУТ (145,14). Кај околу 10% од пациентите со солитарен бубрег, утврдено е дека имаат роднини од прв степен на сродство афектирани од болести на бубрезите или на уринарниот тракт. Оваа состојба, која е често асимптоматска, сугерира постоење на наследна причина и наметнува потреба од скрининг на роднините од прво колено (33). Иако многу од формите на САКУТ се веројатно предизвикани од дефекти на единечен ген, утврдени се мутации кај само неколку гени (69, 76). Некои форми може да се манифестираат како своевидна шематизирана фамилијарна појава со некомплетна и варијабилна пенетрација. Претходни објавени студии за фамилијарна појава на САКУТ покажуваат конфликтни резултати. Roodhooft и сор. (155) утврдиле појава на нелетални бубрежни малформации со користење ултразвук, кај 9% на асимптоматски роднини од прво колено на 41 бебе со билатерална бубрежна агенезија/тешка дизгенезија. Сепак, Velk и сор.(156), кои евалуирале 94 роднини од прво колено на 29 деца со унилатерална МСКД, со употреба на ултразвук, демонстрирале минорни бубрежни аномалии кај само 3 (0,3%). Спротивно на ова, McPherson и соработниците (33) објавиле 13,5% од роднините од прво колено со урогенитални аномалии (унилатерална бубрежна агенезија или хипоспадија, потковичест бубрег и МСКД) кај 82 САКУТ пациенти со користење анкетен прашалник.

Позитивна фамилијарна историја за аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт имаа 92 (23,06%) од испитаниците во нашата студија. Во истражувањето е добиен интересен податок, децата со позитивна семејна историја за САКУТ беа сигнификантно поретко дијагностицирани пренатално споредени со децата без малформации на бубрезите и на уринарниот тракт во семејството, 33,7% наспроти 57,7% ($p = 0,00021$). Се наметнува претпоставката дека во акушерската историја недостасува податок за САКУТ во семејството, кој би довел до подетална антенатална евалуација за овие аномалии и до почесто поставување рана дијагноза кај оваа група испитаници.

Фамилијарната предиспозиција на конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт е објавена во мали студии и како приказ на случаи. Фамилијарни студии работени се во склоп на испитување на генската основа на САКУТ. Инциденцата на САКУТ е повисока кај потомците на фамилии со историја за САКУТ или историја за ренална болест или дијабетес кај мајката (14, 15).

Студиите кои ја проучуваат фамилијарната агрегација укажуваат дека кај 10 до 50% од децата со САКУТ постои фамилијарна историја за аномалија на бубрезите или на уринарниот тракт (154, 64). Во студијата на Vulum, позитивна фамилијарна историја за САКУТ била присутна кај 22,9% од селектираните случаи (64), што корелира со податоците добиени во нашата студија. Истите аномалии како оние дијагностицирани кај селектираните пациенти биле присутни кај речиси половина од овие фамилии, при што VUR бил најчесто присутна аномалија, а роднините од прво колено имале 10 пати поголема веројатност да имаат САКУТ. Најчеста аномалија утврдена во анализираната популација била двоен канален систем (19% од роднините од прво колено).

Во анализата на нашиот материјал, 8,52% од испитаниците имаа мајка со САКУТ. Во групата мајки со САКУТ, аномалиите на канален систем беа застапени со 70,59%. Совпаѓање на групата на примарен ренален фенотип кај мајките и испитаниците во нашата студија имаше кај 58,82%. Групата на мајки со САКУТ почесто имаа женски потомци со САКУТ (58,82%), споредено со машки (41,18%).

5,26% од испитаниците во нашата студија имаа татко со САКУТ. Татковците, исто како и мајките, почесто имаа аномалии на каналниот систем како група на примарен ренален фенотип. Совпаѓање на групата на примарен ренален фенотип за таткото и потомците имаше кај 61,9 %, незначително почесто татковците со САКУТ имаа женски деца со САКУТ во однос на машки.

Од вкупниот број испитаници во нашата студија, 88 (22,06%) имаа роднина од прво колено со аномалија на бубрезите и на уринарниот тракт. По однос на застапеност на групите на аномалии од примарен ренален фенотип, повторно најчесто се присутни аномалии на каналниот систем, застапени со 69,32%. Кај 32,95% од испитаниците со роднина од прв степен на сродство со конгенитална аномалија на

бубрезите и на уринарниот тракт, дијагноза на САКУТ е поставена пренатално, наспроти 55,63% од испитаниците кај кои дијагнозата не е поставена пренатално. Најдена е статистички сигнификантна разлика меѓу горенаведените групи ($p = 0,00017$). Нашите резултати корелираат со резултатите објавени во студии за фамилијарна појава на САКУТ (64).

Овие анализи повторно водат до претпоставка дека во текот на пренаталните прегледи недостасува податок за позитивна фамилна анамнеза кај членовите од прв степен на сродство, кој би водел до насочен и детален пренатален скрининг за аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт.

Бубрежни малформации се најдени кај околу 10% од блиските роднини на пациентите со САКУТ, иако истите се најчесто асимптоматски (16). Две претходни студии потврдиле постоење на тренд на зголемување на преваленцијата на двоен канален систем кај фамилиите на деца со билатерална бубрежна агенезија/тешка дизгенезија (155, 156). Како заклучок, овие студии го поддржуваат наодот дека широкиот спектар на САКУТ се карактеризира со фамилијарно оптоварување, што често води до појава на различни анатомски варијации. Поради тоа, може да се шпекулира дека овие анатомски аномалии делат заеднички патоген механизам и генетска основа.

Се претпоставува дека одреден процент од генетските форми остануваат недијагностицирани и фреквенцијата на фамилијарниот САКУТ веројатно е поголема. Фамилијарен скрининг и рано генетско советување се потребни во семејствата со фамилијарен САКУТ, или новодијагностицирани форми на САКУТ кои сугерираат присуство на генетски аномалии.

6.2.РЕНАЛЕН ФЕНОТИП

Постои голема хетерогеност на аномалиите класифицирани како САКУТ, од изолирана хидронефроза до хиподисплазија или агенезија. Спектарот на САКУТ опфаќа аномалии на бубрегот (ренална хиподисплазија, дисплазија, цистична дисплазија и агенезија), аномалии на собирниот систем (хидронефроза, VUR, двоен канален систем, мегауретер, UVO, UPJO), аномалии на бешиката (дивертикулуми,

уретероцела, неурогена бешика), уретра (валвула на задна уретра), аномалии на миграција и фузија (потковичест бубрег, ектопичен бубрег). САКУТ опфаќа широк спектар на анатомски дефекти од асимптоматски аномалии до летални аномалии (157-160). Овие аномалии може да се изолирани или во склоп на комплексен ренален фенотип со комбинација на неколку аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, каде што, освен примарниот доминантен ренален фенотип, постои и секундарен и/или терцијарен ренален фенотип, како на пример хиподисплазија со VUR и хидронефроза и слично.

Во нашата студија, конгениталните малформации на бубрези и на уринарен тракт кај 212 (53,13%) деца се манифестираа како тешка форма, кај 187 (46,87%) овие аномалии беа од лесен степен. Тежината со која се манифестираше САКУТ не зависеше сигнификантно од етницитетот на заболените деца, сепак тешка форма на САКУТ незначајно почесто имаа децата од ромска етничка припадност, споредено со албанските и македонските деца (63,64% наспроти 55,01% и 49,11%, соодветно). Тежината со која се манифестираше САКУТ не зависеше сигнификантно од полот на заболените деца ($p = 0,18$).

Изолиран САКУТ со присутна една аномалија на уринарен тракт како примарен ренален фенотип имаа 302 (75,69%) испитаници во нашата студија. Комплексен САКУТ имаше кај 24,31% од испитаниците. Изолираната форма на САКУТ беше почесто пренатално дијагностицирана од комплексната форма (52,98% наспроти 43,3%), но разликата не беше доволна и за статистичка сигнификантност ($p = 0,097$). Комплексната форма почесто е дијагностицирана доцна, без пренатална дијагноза. Изолираниот САКУТ почесто од комплексниот имаше еднострана локализација, додека билатерална локализација подеднакво често беше регистрирана кај изолирана и комплексна форма на САКУТ. Локализацијата најчесто беше од левата страна (45,11%), кај групата на изолиран САКУТ левострана локализација имаше кај 57,81%. Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата помеѓу групата деца со изолиран и комплексен САКУТ, а во однос на унилатерална или билатерална локализација ($p < 0,0000001$). Билатерална локализација на САКУТ значајно почесто од унилатерална беше асоцирана со комплексен САКУТ ($p = 0,00005$, $p < 0,00001$ консеквентно).

Примарниот ренален фенотип кај испитаниците од нашата студија најчесто беше манифестиран со аномалии на каналниот систем во кои спаѓаат хидронефроза, VUR, UPJO, UVO и двоен канален систем. Оваа група аномалии беше застапена со 268 (67,17%), следено со групата на ренални паренхимски болести (агенезија, хипоплазија, дисплазија, мултицистични бубрези) застапени со 28,82%, со идентична застапеност на групата на болести на бешика и болести на миграција и фузија. Пренатална дијагноза во анализираниот материјал беше поставена кај 30,43% од децата со ренални паренхимни болести, кај 60,07% од децата со аномалии на каналниот систем. Испитаниците со аномалии на каналниот систем сигнификантно почесто беа дијагностицирани пренатално од групата испитаници со паренхимни ренални болести ($p = 0,000001$) и од групата на аномалии на миграција и фузија ($p = 0,009$). Се наметнува заклучок дека најчеста група на аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е групата аномалии на каналниот систем, која доминира во случаите на фамилијарна пројава и најчесто од сите групи на примарен ренален фенотип се дијагностицира пренатално. Примарниот ренален фенотип најчесто има еднострана, левострана локализација (49,62%). Кај 1/3 деца со САКУТ во нашата испитувана група, беше регистриран и дополнителен, односно секундарен фенотип, во кој најчесто повторно (како и кај примарен ренален фенотип) беа застапени аномалии на каналниот систем со 81,95% (109/133), следено од ренални паренхимни аномалии, потоа аномалии на фузија и аномалии на бешика. Статистички сигнификантно почесто секундарен ренален фенотип од групата на аномалии на канален систем беше дијагностициран во групата со пренатална дијагноза ($p = 0,008$). Во секундарниот ренален фенотип, како и во примарниот, доминира хидронефроза како ентитет, потоа, UPJO, па UVO, VUR, ектопија, двоен канален систем и слично. Терцијарен ренален фенотип беше регистриран кај 28 (7,01%) од нашите испитаници, од кои 60,71% се во групата со пренатална дијагноза. Освен хидронефроза, овде се и 4 случаи со ектопичен остиум на уретер, мегауретер, VUR, урином, нефролитијаза, циста и слично. Само кај еден испитаник од студијата е најдена гломерулоцистична бубрежна болест.

6.2.1. РЕНАЛНИ ПАРЕНХИМНИ АНОМАЛИИ

Во групата на ренални паренхимни аномалии спаѓаат ренална агенезија, хипоплазија, дисплазија, мултицистични бубрези. Податоците од нашата студија покажаа ренални паренхиматозни малформации кај 115 (28,82%) од испитаниците. Значително почесто испитаниците со ренални паренхимни болести се дијагностицираат доцна (69,57% наспроти 30,43%, $p < 0,0001$). Претпоставката која произлегува од оваа анализа е дека можеби еден процент од испитаниците имаат абнормалност во големината или бројот на бубрезите пренатално, кои поради нестандардизираната евиденција на пренатален опис на аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт не ги добиваме како податок за пренатално поставено сомнение за САКУТ. Половина од испитаниците со ренални паренхимни аномалии беа од левата страна.

Во оваа група малформации доминираа испитаници со ренална агенезија 37 пациенти, испитаници со наод на мултицистични диспластични бубрези имаше 19, а 6 пациенти со цистична дисплазија, кај 11 испитаници имаше дисплазија, 20 пациенти имаа хиподисплазија, 14 испитаници беа класифицирани како хипоплазија, 4 испитаници имаа циста, а само кај еден испитаник е најдена гломерулоцистична бубрежна болест. Само кај двајца испитаници во нашата студија има пренатално поставена дијагноза за мултицистична дисплазија со последователна ресорпција и наод на солитарен бубрег на првиот постнатален ехо преглед. Резултатите од оваа анализа треба со внимание да се толкуваат. Се поставува прашањето колкав процент од она што постнатално го гледаме како солитарен бубрег почнало со мултицистична дисплазија која продолжила со ресорпција. Некои случаи на МСКД може да инволуираат постнатално, правејќи ја постнаталната дијагноза невозможна (161). Преваленцијата на мултицистични диспластични бубрези според литературните податоци е 0,4 на 1000 новородени и најчесто е унилатерална. Ренална агенезија, според литературните податоци, се јавува кај 0,27 од 1 000 раѓања, што не корелира со нашите резултати, веројатно поради пренатална субдијагностика на мултицистични диспластични бубрези.

Резултатите од нашата студија покажаа присуство на ренална агенезија со 6 случаи во групата со пренатална дијагноза и кај 32 случаи во групата без пренатална

дијагноза, што претставува 84,21%. Во нашата студија, пренатално сомнение за агенезија има само во еден случај.

Ренална агенезија е конгенитална аномалија која е резултат на комплетна неможност за развој на еден бубрег. Унилатерална ренална агенезија е еден од механизмите кој резултира со солитарен бубрег (162). Овој ентитет треба да се разликува од спонтан инволуција на мултицистични диспластични бубрези (MCDK) и од контралатерален нефункционален бубрег, чиј долгорочен исход може да биде многу различен (97, 83). Феталниот период е најдобар период за да се постави дијагноза на ренална унилатерална агенезија. Вообичаено се прави грешка во дијагностика со ренална аплазија, ренална ектопија, крос-фузија, во која во некој период од развојот постоеле две уретерични пупки и затоа не треба да се вбројува во конгенитална ренална агенезија. Студијата на Delmas и соработниците од 2107 година досега е најголема популациона студија за конгенитална ренална агенезија. Таа дава точна процена на преваленција, асоцирани аномалии и контралатерален САКУТ. Изолирана унилатерална ренална агенезија има преваленција од 60% од случаите, без асоцијација со хромозомски аномалии. Контралатерална бубрежна аномалија е детектирана во 15% од фетусите и новородените во оваа студија. Овој мал процент веројатно се должи на фактот дека контралатералниот бубрег кај унилатерална ренална агенезија има нормален изглед на раѓање, но прогресира кон ренална оштета во тек на долгорочно следење поради хиперфилтрациона повреда или аномалија која е сепак недетектирана (163).

Испитаници со наод на мултицистични диспластични бубрези имаше 19, а 6 пациенти со цистична дисплазија, кај 11 испитаници имаше дисплазија, 20 пациенти имаа хиподисплазија. Пренатално, цистични промени се видени кај 16 испитаници, од кои мултицистични бубрези се видени кај 11, кај останатите видена е еднострана циста.

Во европската студија за мултицистични диспластични бубрези (MCDK) кај деца родени помеѓу 1997-2006, стапката на пренатална детекција изнесувала 88%. Авторите заклучиле дека пренаталната детекција може потенцијално да ги прикаже

како повисоки стапките на преваленција бидејќи некои случаи на МСДК може да инволуираат постнатално, правејќи ја постнаталната дијагноза невозможна (161).

Автозомно рецесивната полицистична бубрежна болест се јавува со инциденца 1 на 20000 живородени (164). Најчесто се должи на мутација на PKHD-1 генот, но веројатно и други гени играат улога во етиопатогенезата на ARPKD. Овие пациенти имаат значителен ризик за развој на терминална бубрежна болест во детска возраст. Пациентите со полицистични бубрези треба веднаш нефролошки да се обработат. Ова се однесува и на членовите на нивните семејства. Во нашата студија најдена е автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест кај две семејства, едно семејство беше дијагностицирано со ADPKD (слика 40).



Слика 40. Автозомно рецесивна полицистична бубрежна болест

6.2.2. АНОМАЛИИ НА КАНАЛЕН СИСТЕМ

Дилатација на канален систем е најчестата група на аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт. Во оваа група спаѓаат хидронефоза, везикоуретрален рефлукс, двоен канален систем, уретеропелвична обструкција, уретровезикална стеноза и двоен канален систем. Аномалиите на каналниот систем беа најчеста група на примарен ренален фенотип кај испитаниците од нашата студија, застапена кај 268 испитаници (67,17%). Испитаниците со оваа група на аномалии сигнификантно почесто беа пренатално дијагностицирани од децата со ренални паренхимни аномалии ($p = 0,0000001$) и во однос на децата со аномалии на миграција и фузија ($p = 0,009$).

Хидронефрозата е најчеста малформација на бубрезите и на уринарниот тракт која се детектира антенатално. Соодветно на тоа, најчеста аномалија на бубрезите и на уринарниот тракт во нашата студија е хидронефрозата, застапена кај 1/3 од вкупниот број испитаници (119/399). Од студијата се исклучени испитаниците кај кои на иницијалниот ултрасонографски постнатален скрининг и на последователните контролни прегледи имало лесен степен на хидронефроза, најчесто во склоп на транзиторна или физиолошка хидронефроза. Хидронефрозата е дијагностицирана пренатално кај 94,11% од испитаниците во нашата студија, таа е левострана кај 60,5% а билатерална кај 19,32%, машки се 76,47% од вкупниот број испитаници со хидронефроза. Доминантно, хидронефроза се јавува на левата страна. Во студиите, помеѓу 20 и 40% од случаите хидронефрозата е билатерална, машките испитаници се афектирани двојно почесто од девојчињата. Од друга страна, хидронефрозата може да се јави кај околу 60 генски синдроми и спорадични малформации (132). Студиите реферираат различна застапеност помеѓу пациентите со дилатација на уринарниот тракт, кај 212 (65,2%) изолирана хидронефроза и кај 113 (34,7%) хидронефроза асоцирана со дилатација на бешика или уретер. Пеесет пациенти имале секундарен диспластичен бубрег и 24 имале постнатално потврдена Prune Belly секвенца. Од 125 бебиња во оваа студија со унилатерална хидронефроза, кај 82 (65%) била афектирана левата страна. Само 12 (3,7%) од случаите на изолирана хидронефроза биле дијагностицирани постнатално преку наод на паплабилна абдоминална маса. Пет случаи (10,9%) на хидронефроза коегзистирале со други бубрежни абнормалности, вклучително и двоен канален систем, симплекс цисти, потковичест бубрег и VUR. Во студијата на Kim и сор., најчесто детектирана аномалија по хидронефрозата претставува двоен канален систем, додека, пак, MCDK била втора најчеста аномалија во претходните студии (165).

Хидронефрозата во склоп на тежок САКУТ беше застапена кај 21% од испитаниците во нашата студија. Хидронефрозата кај овој процент од испитаниците во нашата анализа коегзистираше со друга ренална абнормалност како двоен канален систем, цисти, потковичест бубрег и VUR.

Везикоуретралниот рефлукс кај испитаниците од оваа студија беше застапен кај 74 испитаници (18,54%) и најчесто беше унилатерален (63,52 %). VUR имаше почесто во групата на испитаници со доцна поставена дијагноза 81,08%, наспроти 18,92% кај групата на пренатално дијагностициран САКУТ. Се наметнува заклучок дека пренаталната дијагностика на везикоуретрален рефлукс е тешка, и VUR ретко се дијагностицира пренатално. Во текот на детството, VUR се дијагностицира најчесто во склоп на обработка за фебрилни уринарни инфекции. Во нашата студија, 51 од 60 доцна дијагностицирани испитаници имаа фебрилна уринарна инфекција како иницијален, презентирачки симптом, што претставува 85% од доцна дијагностицираниот VUR. Степенот на VUR, за жал, не корелира со степенот на хидронефрозата, и тој може да постои и кога хидронефрозата ќе се повлече. Затоа е неопходна доевалуација со MCUG и рана антибиотска префилакса, со цел да се спречи понатамошна ренална оштета.

Меѓу сите ентитети на САКУТ, VUR традиционално се смета за најважен фенотип за инфекции на уринарниот тракт и бубрежна оштета, со можност за долгорочни последици со намалена бубрежна функција и рефлукс нефропатија. Контроверзно во патогенезата на рефлукс нефропатија е фактот дека таа може да биде конгенитална или стекната. Некои студии објавуваат хипотеза дека пациентите со VUR имаат конгенитални ренални лузни пред раѓање. Тоа може да е предизвикано од прогресија кон конгенитална рефлукс нефропатија и бубрежна инсуфициенција, иако не се асоцирани со инфекции на уринарен тракт и асоцирана инфламација на бубрезите. Други веруваат дека патогенезата на стекната рефлукс нефропатија е високиот притисок предизвикан од рефлукс на урина и рекурентни инфекции на уринарниот тракт, кои прават оштета на реналниот паренхим.

Иако примарен VUR е еден од најчестите фенотипови на САКУТ, неговата преваленција може да е потценета и дел од овие пациенти може да останат недијагностицирани до појавата на симптоми на фебрилна уринарна инфекција.

Во групата од 74 (18,55%) деца со везикоуретрален рефлукс во нашата студија, хемопрофилакса примаа повеќе од половина – 57,53% (42), инфекции во текот на следењето имаа исто така повеќе од половина - 58,9% (43), а оперативно беа лекувани

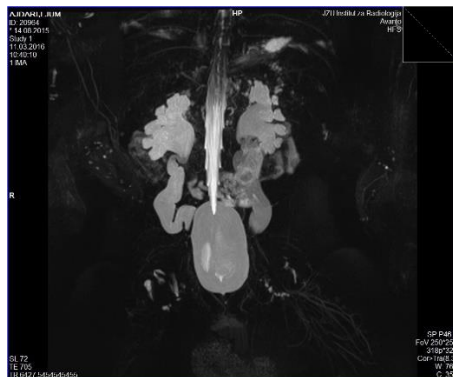
12,16% (9). Ова поради фактот дека профилакса кај испитаниците со VUR е спроведена кај испитаниците со поголем степен на рефлукс, со цел да се спречи дополнителна ренална оштета поради лузни создадени по инфекции на уринарен тракт и притисокот што го прави рефлуксот. Хемопрофилакса сигнификантно почесто примаа децата со везикоуретрален рефлукс компарирано со децата без VUR – 57,53% наспроти 30,53%; $p = 0,000014$. Оперативно беа третирани пациенти со голем степен на VUR, оние со рецидивни уроинфекции, и покрај спроведена профилакса или детериорација на бубрежна функција.

Структурни аномалии како VUR или двоен канален систем се попревалентни можеби поради фактот дека немаат влијание на преживувањето и може да останат асимптоматски или некогаш комплетно да се повлечат со растот. Двоен канален систем е втора по честота аномалија во некои студии, во други тоа се мултицистилни диспластични бубрези (165, 166). Овие аномалии може да останат препознаени низ целото детство ако пациентите емаат уринарни инфекции. Ризикот за уроинфекции кај овие пациенти е 20 пати поголем од општата популација. Девојчињата некогаш имаат инконтиненција кога ектопичниот уретер се отвора во уретрата дистално од сфинктерот.

Комплетни и парцијални двојни канални системи во оваа студија се реферирани кај 8,77% (35 пациенти) од сите испитаници во примарен, секундарен и терцијарен фенотип, што веројатно се должи на пропуст во пренаталната дијагностика и можноста постнатално овие аномалии да не се дијагностицираат во детската возраст. Овие аномалии се дијагностицираат доцна во животот кога испитаниците немаат уринарни инфекции и опструкција на некој од овие канални системи во текот на детството.

Двоен канален систем може да се сретне во асоцијација со друга компликација како опструкција (во нашата студија кај 6 испитаници), рефлукс (5 кај испитаници) или инфекција (кај 11 испитаници). Кај еден пациент од студијата, дијагностициран доцна, без пренатална дијагноза, двоен канален систем беше комбиниран со уретеровезикална опструкција и нефролитијаза. Двајца пациенти имаа ектопичен остиум на уретер во уретра, еден пациент имаше комбинација на агенезија со дуплекс,

еден беше комбинација со аркуатен бубрег и циста, еден испитаник имаше комбинација со урином (Слика 41).



Слика 41. Магнетна урографија со наод на UVJ опструкција десно

Пиелоуретеричните опструкции се среќаваат кај 32 од испитаните новороденчиња и доенчиња, повеќето во групата со пренатална дијагноза (62,75%). Уровезикални опструкции имаше кај 20 пациенти, од кои 13 се доцна дијагностицирани. Во оваа студија тие се најчесто унилатерални.

Преваленција на PUJO и PUV во големата студија на Ramayani е околу 42,5% (167). Оние пациенти кај кои постои хидронефроза со поголем степен, поврзана со аномалија на долниот уринарен тракт или со диспластични бубрези, се група на високоризични пациенти за развој на бубрежна болест. Раната дијагноза кај овие пациенти водеше до адекватно планирање ран оперативен третман и адекватна протективна медикаментозна терапија со цел зачувување на бубрежната функција.

6.2.3. АНОМАЛИИ НА БЕШИКА

Аномалии на бешиката и уретрата - уредероцела и валвула на задна уретра се најдени кај вкупно 43 од испитаните случаи во нашата анализирана група. Валвула на задна уретра е најчеста причина за опструкција на долните уринарни патишта кај машките бебиња. Се јавува со инциденца 1 на 8 до 25 000 раѓања. Една третина од момчињата родени со постериорна уретрална валвула развиваат терминална бубрежна инсуфициенција, но не во периодот на детството, туку подоцна, и по

адолесценција. Пренатално овие фетуси имаат мегавезика и назначена абдоминална дистензија. Оваа мегавезика може да се дренира со везико-амнионски шант *in utero* или со везикоцентеза по раѓањето. По вака спроведена дренажа, абдоменот се сплеснува и се набира до степен да наликува на слива, од каде што потекнува називот Prune- belly синдром. Сите овие деца се оперирани во детска возраст.

Во нашата студија имаше осум пациенти со постериорна уретрална валвула, без екстраренални абнормалности, сите без пренатална дијагноза. Од нив, кај еден испитаник има придружна дисплазија, која веројатно е секундарна, кај еден има конгенитална дисплазија на колк, кај еден има урином со двоен канален систем и кај еден испитаник валвулата на задна уретра беше асоцирана со хиперурикемија.

Кај двајца пациенти од нашата студија имаше уретероцела.

6.2.4. АНОМАЛИИ НА МИГРАЦИЈА И ФУЗИЈА

Аномалии на миграција и фузија на уринарните патишта и аномалиите на бешиката и уретрата се сигнификатно поретки од паренхимските ренални малформации. Во оваа студија аномалиите на миграција и фузија, т.е. ектопичен бубрег имаа 11 испитаници (во групите на примарен, секундарен и терцијарен фенотип), еден беше со кросектопија. Од нив, кај двајца испитаници имаше асоцирана хиподисплазија, кај двајца имаше контралатерална ренална агенезија и кај еден мултицистична дисплазија. Потковичести бубрези се застапени кај 7 испитаници, еден од пациентите во студијата имаше ектопија и аркуатен бубрег, еден имаше аркуатен бубрег со двоен канален систем десно, еден имаше асоциран VUR, а друг URJO. Повеќето испитаници со аркуатен бубрег се машки, кај еден од нив пренатално е поставено сомнение дека се работи за трет бубрег.

6.3. ЕКСТРАРЕНАЛНИ АНОМАЛИИ, МИНОРНИ/МАЈОРНИ

Конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт се хетерогена група болести кај кои постојат различни генетски фактори како што се хромозомски абнормалности и мутации во гените кои го регулираат развојот на уринарниот тракт. Факторите од околината се подеднакво важни за феталниот развој. Како стартна точка

за обид да се категоризира комплексноста на овие аномалии, важно е да се нагласи дека САКУТ може да се манифестира изолирано, како комбинација на различни САКУТ фенотипови и заедно со други малформации или синдроми. Голема мултицентрична европска студија објави податоци за асоцијација на бубрежни малформации со екстраренални малформации во 30% од случаите. Stoll и соработниците во 2014 година објавија студија во која на голема испитувана група од 346841 абортуси, мртвородени или живородени проценија 34% од вкупно 1 678 случаи со САКУТ имале асоцирани екстраренални аномалии (168).

Слично на објавените студии, нашата студија покажа асоцијација со екстраренални аномалии кај 21,80% од испитаниците, 62,07% од нив се во групата на испитаници со доцна дијагностициран САКУТ, со статистичка значајност $p = 0,0074$.

Мајорни дизморфични стигмати во нашата студија имаше кај 31 испитаник, што претставува 35,63% од испитаниците со екстраренални малформации, од нив повторно повеќето се во групата на доцна дијагностициран САКУТ (67,74%). Минорни дизморфични стигмати се најдени кај 64,37% од испитаниците со екстраренални малформации, од кои 58,93% во групата на доцна дијагностицирани пациенти. Се наметнува заклучок дека во дизморфолошката обработка неопходен е ултразвучен скрининг за аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт рано во неонаталниот и доенечкиот период. Овој неонатален скрининг ќе овозможи рана и прецизна дијагностика, адекватно следење и рана, соодветна терапија. Ова е можно само во терцијарен центар со услови за мултидисциплинарен пристап и мултиорганска процена.

Од друга страна, се наметнува прашањето за пренаталната евалуација на овие екстраренални аномалии и сомнението што тие треба да го побудат за евентуално постоење на малформација на бубрезите и на уринарниот тракт.

Застапеноста на екстраренални аномалии беше подеднаква кај испитаниците од машки и женски пол (20,33% наспроти 23,69% соодветно). Она што е за одбележување е фактот дека екстрареналните аномалии сигнификантно почесто беа асоцирани со тешките форми на САКУТ ($p < 0,00033$). Дистрибуцијата на овие аномалии асоцирани со САКУТ е слична со она што го реферираат студиите. Значењето на овие асоцијации е во фактот што присуството на вакви екстраренални аномалии треба да насочи кон

можноста за истовремено постоење на САКУТ и да насочи за скрининг за САКУТ. По системи, екстраренални малформации со афекција на кардиоваскуларниот систем во нашата студија имаше кај 16 пациенти (4,01%), без статистички значајна разлика во однос на групите на испитаници со рана или доцна дијагноза. Шеснаесет пациенти имаа екстраренални малформации на дигестивниот систем, почесто во групата на доцна дијагностициран САКУТ. Од нив, кај 6 испитаници е најдена анална атрезија, кај двајца ингвинална хернија, по еден пациент со анална стеноза, цистерна на анус, холестаза, Morbus Hirschprung, урахус и малпозиција/агенезија на жолчно кесе. Аномалии на гениталниот тракт има кај 12 испитаници во студијата, кај двајца има урахуси урогенитален синус, крипторхизам и хипоспадија, кај еден пациент има амбивалентни гениталии и хорда на пенис. 66,67% од пациентите се во групата на доцна дијагностициран САКУТ. Сумарно, невроразвојни аномалии има кај 26 испитаници (6,5% од вкупниот број испитаници во студијата), доминантно во групата на доцна дијагностициран САКУТ. Повеќе студии реферираат известувања за асоцијација на САКУТ со невроразвојни пореметувања. Генетските пореметувања со варијации на бројот на генските копии се често асоцирани со ренална хипоплазија и САКУТ, посебно кај пациентите со невроразвојни пореметувања (84). Le Tanno и соработниците испитувале генетска основа на САКУТ кај пациенти со 1q23.3q24.1 микроделеции (90). Тие заклучиле дека RBX1 хаплоисуфициенција е одговорна за САКУТ. Пациентите имале и синдромски карактеристики - заостаток во невроразвојниот процес и ушни аномалии. Покрај бубрезите, овој ген е експримиран и во мозокот. Невроразвојни пореметувања се најдени кај 4,26% од испитаниците, истите се статистички значајно позастапени во групата испитаници со касна дијагноза.

Скелетни малформации имаше кај 21 пациент. Фацијална дизморфија имаше кај 23 пациенти (5,76%), статистички сигнификантно почесто лицева дизморфија има во групата испитаници со доцна поставена дијагноза. Во останати аномалии нотирани се пациенти со акцесорна мамила, преаурикуларни апендикси, нефролитијаза, туберозна склероза, ренална хипоурикемија, колобом на ирис, хоризонтален нистагмус, хиперекстензија на палец, глувост, GER, IUGR, трансферзална бразда, хемангиом, дисплазија на колк. Метаболни болести се најдени кај 3 пациенти со САКУТ, почесто дијагностицирани подоцна.

Опишани се повеќе синдроми кои, освен малформација на бубрезите и на уринарниот тракт, имаат екстраренални аномалии со специфично наследување. Важноста на рана дијагноза на бубрежните аномалии е потенцирана со значењето на истовремената детална дијагностика по дизморфолошки критериуми, која овозможува рана детекција на придружни малформации на кардиоваслукарниот, дигестивниот, коскено-скелетниот систем и на останатите органи и системи и нуди можност за дополнителна генетска додијагностика.

6.4. ГЕНЕТИКА

Важноста на познавањето на генетиката на САКУТ е фактот дека честопати САКУТ е прва манифестација на комплексна системска болест која може да се манифестира различно кај повеќе членови од едно семејство. Прецизна генетска дефиниција ќе помогне да се идентификуваат суптилни клинички карактеристики и да се даде соодветно генетско советување.

Генетското дијагностицирање ги наведува лекарите на повторна реevaluација на фенотипот (бубрежен и екстрабубрежен) кај своите пациенти и претставува важен елемент во превенцијата на идни компликации од болеста. И покрај фактот што остануваат предизвиците во интерпретацијата на генетските податоци, ваквиот прецизен медицински пристап ќе доведе до подобар третман и подобар клинички исход за пациентите со САКУТ и за членовите на нивните семејства (169).

Конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт (САКУТ) претставуваат главна причина за хронични бубрежни болести во првите три децении од животот (89). Разбирањето на патиштата на дисрегулација на бубрежниот развој може да доведе до нови таргетирани терапевтски пристапи. Во литературата опишани се голем број разновидни варијации на конгенитални синдроми и изолирани малформации кои ги афектираат бубрезите и горниот сегмент на уринарните патишта. Малформациите на бубрезите и на уринарниот тракт кај човекот се фенотипски разнообразни и се конзистентни со комплексноста на развојниот пат на нормалниот уринарен тракт, поради што спектарот на малформации на бубрежниот и на уринарниот тракт се широко хетерогени. Како резултат на ова тврдење, која било класификација на САКУТ неизбежно се соочува со нецелосност и имперфектност

(152). Како дополнение на фамилијарниот САКУТ, повеќе од 200 генетски синдроми се асоцирани со бубрежни или уролошки. Генетското тестирање на кохорти деца со нефамелијарна, изолирана форма на САКУТ открива постоење на генетски мутации кај 10 до 17% од децата, како последица на моногенетски мутации кај околу 38 различни гени (79, 84, 89). Многу од овие мутации се јавуваат *de novo* и се јавуваат во гени кои исто така се асоцирани со синдромски САКУТ. Може да се каже дека генетските фактори силно придонесуваат во патофизиологијата на САКУТ и дека овие генетски мутации може да се присутни кај пациенти со САКУТ без други евидентни абнормалности. Поради тоа, дури и изолираните бубрежни малформации треба да го алармираат клиничарот за можна генетска нерамнотежа (156, 76). Конкретно, 10% до 15% од САКУТ пациенти носат генетско пореметување, кое го зголемува ризикот и од неурокогнитивни пореметувања и чие рано препознавање може да влијае врз клиничкиот третман. Појавата на високософистицирани технологии за геномска анализа се очекува да овозможи подетален увид во вообичаените и ретките генетски детерминанти на болеста и да понуди можности за рано дијагностицирање преку генетско тестирање (169).

Иако сè уште постои висока генетска хетерогеност кај децата со САКУТ, молекуларната дијагноза во некои случаи е можна. Хиперехогените и диспластични бубрези видени на пренатален ултразвучен преглед често се резултат на мутација на HNF1B генот. Покрај нефропатија, овие пациенти може да развијат подоцна во животот MODY5 дијабетес, хипомагнезмија, хиперурикемија, гихт и гинеколошки проблеми како резултат на асоцираните уrogenитални аномалии. Децата со мутации во EYA1, SIX1, SIX5 клинички се манифестираат како BOR syndrome; покрај САКУТ, сериозен проблем претставува и придружното пореметување со слухот (170).

Сè уште, главни гени кои се испитуваат за мутации кај пациентите со САКУТ се HNF1 β и PAX2. Случаите на спорадична пројава на САКУТ може да се објаснат со високопенетрантни мутации во еден ген. Затоа е важно да се откријат нови генски пристапи кои ќе овозможат да се објасни етиологијата на најголем број од случаите со САКУТ. Во последните години, зголемен е интересот за генската нерамнотежа како причина за развојни болести, а анализата на варијација на бројот на копии (Copy

number variations) стана метода која ветува многу во генетските истражувања на САКУТ и овозможи дијагноза на одреден процент од случаите со САКУТ. Објавена е студија за анализа на варијација на бројот на копии кај пациенти од Република Македонија со ренална хиподисплазија и агенезија (127).

Во иднина, неопходно е подетално познавање на генетиката на САКУТ. Ова ќе биде можно кога цената на анализите за секвенционирање ќе се намали, а анализата на овие резултати ќе се прави во склоп на големи интернационални проекти, со цел да се намали времето за добивање резултат.

Генетската дијагноза кај САКУТ е тешка и сè уште недостапна за рутинска клиничка употреба поради високата цена и комплексната интеракција меѓу мултипли кандидати гени за да се објасни болеста (171). Може да се дел од мултиоргански процес кај едногенски болести со доминантен или рецесивен модус на наследување, како на пример Branchiootorenal синдром, Kallmann синдром, Fraser синдром, Ehlers–Danlos синдром и Townes-Brocks синдром. Постојат моногенски форми на САКУТ, кај кои единствена презентација е реналниот фенотип, најчесто асоцирани со мутации во HNF1 β и PAX2 гените. Мутациите во овие гени може да се манифестираат со ренален фенотип како изолирана ренална хипоплазија и дисплазија, или мултицистични диспластични бубрези (68) или хипоплазија асоцирана со колобом и со глувост (66). Во последните години, за мутациите во HNF1 β е предложен терминот HNF1 β асоцирана болест (172). Дефектот во овој ген кодира транскрипциски фактор важен за органогенезата на бубрезите, уринарниот тракт, хепарот и на панкреасот. Мутациите во овој ген се претпоставува дека се наоѓаат кај 10% од случаите со САКУТ. Ваква мутација треба да се претпостави кај сите случаи на билатерални бубрежни промени со ренални цисти од непознато потекло асоцирани со позитивна фамилна анамнеза за дијабетес, панкреасна хипоплазија и електролитни абнормалности како хипомагнезмија и хиперурикемија.

SALL1 мутации се најдени кај неколку испитаници од нашата студија. SALL1 хетерозиготна мутација е најдена во егзон 3 кај машко дете со клиничка презентација на левострана UPJO кај еден испитаник од нашата студија. На физикален преглед е најден крипторхизам и трансферзална бразда. SALL1 мутациите се причина за Townes-Brocks Синдром (TBS) и branchio-oto-renal (BOR) Синдром (173, 174). Кај

двајца испитаници од студијата е најдена иста SALL 1 мутација. Примарен ренален фенотип е VUR кај 4 пациенти, од кои едниот во комбинација со двоен канален систем, UPJO кај 2 пациенти, неопструктивен дуплекс со полителија кај еден испитаник. SALL2 мутација е најдена кај пациент со хипоплазија на десен бубрег и полителија.

SLIT1 хетерозиготна мутација во егзон 18 е најдена кај пациент со мултицистично диспластичен десен бубрег, со минорни екстраренални стигмати - преклопување на трети и четврти прст на десно стапало, дискретен синус пред десно уво.

Хетерозиготна мутација во BMP 7 генот во егзон 3 е најдена кај пациент со деснострани уретровезикална опструкција и пренатална дијагноза на САКУТ. Се работи за дете од *in vitro* фертилизација, чие братче исто така има пренатална хидронефроза.

Машко новороденче во нашата студија има унилатерална бубрежна агенезија и контралатерална опструкција на уретровезикалниот спој, со лицев дизморфизам со хипоплазија на средината на лицето, крипторхизам, лесен до среден развоен застој, хипотонија (неонатална), сколиоза. Најдени се две хетерозиготни мутации во FAT 4 генот. Експесивните варијанти во FAT4 познато е дека се причина за *van Maldergem syndrome* (VMS), кај кој конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт се помалку карактеристична, но вообичаена појава. Како што е претходно споменато (89) и понатаму опишано преку примерот на овој случај, наодите кај WES послужија за утврдување на дијагнозата и да ни дадат сознанија за фенотипската варијабилност кај пациентите со изолирани или синдромски форми на САКУТ (174).

SRGAP1 мутација е најдена кај испитаник од нашата студија со деснострани мултицистична дисплазија со спонтана инволуција и деснострани уретроцела. Мајката имаше неопструктивен дуплекс од десната страна. Направен е WES, најдена е хетерозиготна доминантна мутација кај мајката и детето во SGAP 1, што го објаснува клиничкиот фенотип. Хетерозиготноста на алелот е потврдена со Sanger секвенционирање, што покажа доминантна хетерозиготна мутација наследена од мајката.

FRAS1 хетерозиготни мутации во егзон 34 и 53 се најдени во еден случај во нашата испитувана група. Се работи за ренален фенотип на деснострани ренална

агенезија со екстраренална аномалија од типот анална атрезија. FRAS1 мутација имаше и пациент со изолирана десностранична агенезија.

Трихо-рино-фалангеален синдром имаше кај една пациентка од нашата испитувана група. Иницијална манифестација беше акутна бубрежна инсуфициенција и низок раст. Оперирани се од конгенитална дисплазија на колк. Ренален фенотип беше билатерална хиподисплазија со VUR. Дизморфолошкиот профил вклучуваше лицева дизморфија, кршлива коса, кратки прсти, хипопластични нокти. Најдена е хетерозиготна мутација на TRPS 1 генот во егзон 6 и кај девојчето и кај нејзиниот татко.

Хетерозиготна мутација на егзон 8 во TBX18 генот е најдена кај еден од испитаниците во нашата испитувана група. Реналниот фенотип е манифестиран со десностраничен VUR од III степен со уретроцела. Мајката има неопструктивен дуплекс.

TRAP1 хетерозиготни мутации во егзон 2 и 12 се најдени во еден случај во нашиот материјал. Реналниот фенотип беше цистична дисплазија лево, екстраренална манифестација беше само себороичен дерматит. Хетерозиготна мутација во CDC5L генот е најдена кај татко и син со левостранична агенезија во нашата испитувана група.

FREM мутации се најдени кај пациент со VUR од V степен од десната страна и хипопластичен лев бубрег и кај пациент со билатерален VUR. SIXS мутација е најдена кај пациент со комплексен САКУТ со двоен канален систем десно, VUR десно во долниот канален систем и левостранична UVO. ITGAB мутација имаше испитаник со левостраничен рефлукс и двоен канален систем.

Субмикроскопски хромозомски промени како микроделеции или дупликации, познати како варијации во бројот на копии - copy-number variations (CNVs), се користат за откривање нови генски региони асоцирани со САКУТ. Тие се детектирани кај 10,1% од 178 пациенти со САКУТ и се наследуваат во 90% (9/10) од семејствата во кои се идентификувани (175).

Morbus Hirschprung има 4-6 пати поголема преваленција кај пациенти со САКУТ, ренална хиподисплазија е најчеста аномалија кај овие пациенти (9% во оваа студија). САКУТ се јавува кај 1 од 3 пациенти со Morbus Hirschprung. Ова сугерира потреба од ултразвучен скрининг на уринарен тракт во склоп на дијагностичка евалуација на Morbus Hirschprung (176). Во нашата студија имаше еден пациент со M. Hirschprung,

со билатерална бубрежна дисплазија. Овој пациент има две нови дупликации на 12-ти и 13-ти хромозом најдени со CNV (варијација на бројот на генските копии) и SNP array. Кај истиот пациент се најдени 2 микроделеции (7q36, 16p11).

Најдена е делеција во регионот на (TBX6)12 кај пациент со деснострани ренална агенезија, крипторхизам и фебрилни конвулзии.

Делеција на 17 хромозом е најдена кај пациент со ренални цисти и дијабетес (RCAD). Пренатално видена е билатерална хидронефроза. Пациентот имаше левострано цистично диспластичен бубрег. Таткото имаше деснострани неопструктивен двоен канален систем. Делеција на 7 хромозом имаше девојче со агенезија на десен бубрег и VUR во левиот бубрег за како подоцна се виде дека има агенезија на утерус.

Дупликација 20p е најдена кај пациент со левострани ренална агенезија, дизморфија, хипотонија, моторна ретардација и конвергентен страбизам. Дупликација на 3 хромозом најдена е кај пациент со левострани ренална агенезија, мајката имаше неопструктивен калкулус. Дупликација на 5 хромозом е најдена кај пациент со идиопатска хиперкалциурија, двоен канален систем лево, бифиден уретер лево. Мајката има билатерален Urether fissus. Дупликација на 5 хромозом имаше и кај пациент со агенезија на бубрег од десна страна, кој имаше и акутен постстрептококов гломерулонефрит. Дупликација на 10-ти хромозом е најдена кај пациент со агенезија на лев бубрег, VUR десно, анална атрезија и клоакална аномалија. Пациент со деснострани ренална хиподисплазија имаше дупликација на 4 хромозом.

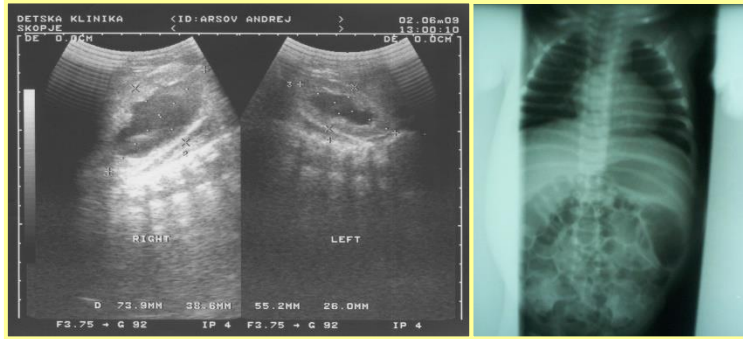
Еден испитаник од нашата студија имаше Трисомија 18 - Syndroma Edwards. Анализирани се мутации со WES, потоа потврдени со Sanger секвенционирање. Реналниот фенотип се состоеше од деснострани цистична дисплазија, лево диспластичен бубрег. Новороденото имаше фацијална дизморфија (мали палпебрални фисури, мали, нископоставени уши, високо непце), конгенитална кардиопатија, езофагеална атрезија со трахеоезофагеална фистула, малпозиција на анус, синдактилија на стопалата билатерално, контрактура на показалецот на десна рака, клиндактилија на 5-тиот прст, краток палец и трансферзална бразда.

Трисомија 21 имаше еден испитаник од нашата анализирана група. Реналниот фенотип се состоеше од хидронефроза од лесен степен на десната страна со VUR gr IV

од десната страна, без фамилијарна оптовареност. Ренални аномалии треба да се скринираат кај пациентите со Down Синдром (177). Хромозомски анеуплоидии и мозаицизми, како Трисомија 13, 18 и 21 се релативно чести причини за синдромски САКУТ. Трисомија 21 е една од најчестите (1,5 на 1 000 раѓања). Една Европска студија на 700 испитаници со Трисомија 21 објави САКУТ кај 5% од испитаниците, 2% опструктивни уропатии (178). Трисомија 13 и 18 се поретки (0,05 и 0,15 на 1 000 живородени, соодветно). Не е познат точниот механизам на алтерација на бубрежниот развој кај овие хромозомопатии. Анализата на транскриптите од амниоцитите и хорионските вили кај пациентите со овие трисомии довела до заклучок дека постои зголемена транскрипција од дополнителниот хромозом (197). Зголемената генска експресија може да е неповолна, исто така прави пореметена експресија на гените низводно (не на третиот хромозом од трисомијата), што е познато како развојна нестабилност (179).

Еден пациент од нашата анализирана група имаше Alagille Синдром. Се работеше за машко новородено, родено SGA, втор близнак. Новороденчето имаше пренатална дијагноза за унилатерална хидронефроза. UPJO од десна страна беше дијагностицирана постнатално, во неонаталниот период манифестираше холестатски тип на жолтица, имаше конгенитална кардиопатија од типот на пулмонална стеноза, лицева дизморфија и butterfly вертебри (Слика 42). Генетската анализа е со наод на мутација во JAG1 генот. Абнормалност на NOTCH сигналниот пат и мутација во гените JAG1 или NOTCH2 се причини за Синдромот на Alagille, автосомно доминантно заболување со варијабилна мултиорганска експресија. JAG1 мутации има кај 94% од пациентите со клинички дефиниран Alagille синдром (179). Ренални аномалии има кај 40% од пациентите со Alagille синдром, со JAG1 мутација. Најчеста аномалија е ренална дисплазија (58,9%), потоа се тубуларна ацидоза (9,5%), уретропелвична опструкција или везикоуретрална опструкција (8,2%) и VUR (исто 8,2%). Поради честотата на јавување, препорачан е ултразвучен регуларен скрининг на уринарните патишта

во дијагностичките критериуми за овој синдром (181).



Слика 42. Билатерална хидронефроза, Butterfly вертебри

Еден испитаник од нашата студија имаше VACTERL синдром. Ова новороденче имаше трахео-езофагеална атрезија, вентрикуларен септален дефект и анална атрезија. Ренален фенотип беше унилатерална мултицистична дисплазија. Најдена е мутација во TSCF2 во егзон 1, V61G. VATER и VACTERL се генетски асоцијации кои имаат САКУТ како најчест фенотип. Во некои студии, до 80% од пациентите со VACTERL имаат ренални аномалии (181). Генетските студии на пациенти со VACTERL покажуваат спектар на хромозомски микроделеции и дупликации. Ретко се наоѓаат автосомни моногенски рецесивни мутации во фамилии со VACTERL, вклучително мутации на TRAP1 и FGF8 (69).

Туберозната склероза (TSC) е автосомно доминантна генетска болест која се карактеризира со раст на дисгени лезии во мултипли органи, вклучително во мозокот, кожата, бубрезите, срцето, белите дробови и во ретината. Причинител се мутациите на TSC1 (хромозомски локус 9q34.3) или TSC2 (16p13.3), кои кодираат хамартин или туберин (182). Ренални аномалии се втори по честота наоди асоцирани со TSC, со ангиолиптоми кај 55–75% и ренална цистична болест кај 30–45% од пациентите (183, 184). Во нашата испитувана група, еден пациент имаше туберозна склероза, со ренален фенотип на хиподисплазија со ектопија на левиот бубрег. Пренатално се детектирани срцеви рабдомиоми. Постнатално беа нотирани кутани хипопигментации, конвулзии и ментална ретардација.

Неонатален Zellweger синдром имаше кај еден пациент од нашата студија. Се работи за пациент со пренатално поставено сомнение за ARPKD, со полилеталитет во

семејството. Постнатално новороденото имаше енормно големи, хиперехогени бубрези со мноштво мали цисти дифузно распоредени, дизморфија, тешка хипотонија, еквиноварус, конгенитална кардиопатија од типот VSD, мултипли птеригиуми (Слика 43). Најдена е хомозиготна мутација во PEX 6 генот, во егзон 5. Кај две фамилии од нашата испитувана група имаше сомнение за ARPKD, кај една фамилија имаше ADPKD.



Слика 43. Големи, хиперехогени бубрези со мноштво мали цисти дифузно распоредени, фацијална дизморфија со птеригиуми во вратната регија.

ROBO 2 мутација е најдена кај двајца пациенти од нашата испитувана група. Пациентите имаа различен ренален фенотип, билатерален VUR со деснострани рефлукс нефропатија и билатерална цистична дисплазија, соодветно. GATA 3 мутации се најдени кај двајца испитаници - едниот со билатерален VUR. PAX 2 мутација имаше пациент со билатерална UVJ опструкција. EYA 1 мутација е најдена кај пациент со левострана ренална агенезија, а RET мутации имаа пациенти со лева уретроцела со лев двоен канален систем со VUR и лев цистично диспластичен бубрег, соодветно. HNF 1 Вмутација имаше еден испитаник од нашата студија со хипопластичен десен бубрег и цистинурија.

Кога цената на GWAS ќе биде пониска од онаа денес и кога ќе стане подостапен, ќе бидеме во можност да спроведеме генетско тестирање кај сите пациенти кај кои ќе се постави сомнение за тежок САКУТ. Со користењето на овие нови алатки, ќе бидеме во можност да идентификуваме пациенти со висок ризик од аномалии на бубрезите пред да биде доцна (141).

6.5. МИКЦИОНА УРЕТРОЦИСТОГРАФИЈА

Микциона уретроцистографија и рана антибиотска профилакса се индицирани кај сите новородени со перзистентна голема хидронефроза. Најчесто користена метода за дијагностика на аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт е ренална ултрасонографија. Методата се преферира поради големата сензитивност и специфичност, како и фактот дека нема зрачење. Ултразвукот се користи за евалуација на реналниот паренхим, големината на бубрезите и нивниот раст, дилатација на каналниот систем, конгенитални малформации, дебелина на сидот на бешиката и количината на урина пред и по микција. Во евалуација на голем степен на хидронефроза, кога хидронефрозата е билатерална или кај инфекции на уринарниот тракт, неопходно е да се реализира микциона уретроцистографија. Микционата уретроцистографија е дијагностичка метода од големо значење за дефинирање на конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, во прв ред во дијагностика на VUR и валвула на задна уретра. Во нашата студија, патолошки наод на реализираната MCUG има кај 126 пациенти (33,24% од испитаниците). Групата испитаници со пренатална дијагноза патолошки цистографски наод имаше кај 19,8%, односно сигнификантно поретко од групата со постнатално поставена дијагноза на САКУТ, во која 43,65% испитаници имаа патолошки наод на уретроцистографија ($p < 0,00001$). Ова е во согласност со поголемиот процент на дијагностицирани пациенти со везикоуретрален рефлукс во групата на доцна дијагностициран САКУТ. Везикоуретрален рефлукс има кај 106 испитаници, во групата на рано дијагностицирани аномалии кај 28,30%, а во групата на доцна дијагностицирани аномалии кај 71,70%. Статистички е сигнификантна разликата на VUR дијагностициран доцна, без пренатална дијагноза, во однос на групата испитаници со пренатална дијагноза ($p < 0,00001$). VUR беше дијагностициран подеднакво кај двата пола.

Ова е во согласност со објавените податоци од литературата. Везикоуретрален рефлукс поретко се дијагностицира пренатално, поради комплексноста на оваа дијагностика. Подоцна во детството се дијагностицира во склоп на обработка за рецидивни уроинфекции.

6.6. СИМПТОМИ ВО МОМЕНТОТ НА ПОСТАВУВАЊЕ НА ДИЈАГНОЗАТА

Медицинската историја во антенаталниот период може да постави сомнение за САКУТ преку постоење на фактори асоцирани со САКУТ како што се олигохидрамнион, ниска родилна тежина и интраутерин застој во растот, дијабетес кај мајката (128). Прегестациски дијабетес кај мајката и ниска родилна тежина се сигнификантно асоцирани со ризик за ренална дисплазија/аплазија (185). Рани симптоми и знаци за постоење на аномалија на бубрезите може да се уринарни инфекции, знаци за опструкција како дизурија, енуреза, инконтиненција, покачен крвен притисок, стомачна болка и слично.

Во нашата студија, само кај 7,41% од испитаниците со клинички симптоми во моментот на дијагностицирање имаше пренатално сомнение за конгенитална аномалија на бубрезите и на уринарниот тракт, а кај 66,67% без симптоми во моментот на дијагностицирање на болеста. Групата на испитаници со пренатална дијагноза значително се разликува по однос на симптоми на дијагностика во однос на групата со доцна поставена дијагноза во нашата студија. Пренатално почесто се дијагностицираат деца кои во моментот на дијагностицирање немаат симптоми на болест, во однос на децата со симптоми при дијагностика ($p < 0,000001$). Во групата на испитаници кај кои дијагнозата на САКУТ е поставена доцна, дијагнозата е поставена врз база на клинички проблем, како дел од ултрасонграфски скрининг по органи и системи во склоп на дизморфолошка евалуација или фамилијарен скрининг кај позитивна фамилна анамнеза.

Симптоми во моментот на поставување на дијагнозата на конгенитални малформации на бубрезите и на уринарниот тракт во нашата студија има кај 108 пациенти, од кои 100 пациенти од групата на доцна дијагноза (92,59%), што е статистички високосигнификантно ($p < 0,0000$). Во групата на рано дијагностициран САКУТ, 8 пациенти имаа клинички симптоми во моментот на дијагностика, во прв ред уросепса кај 6 новородени, акутна бубрежна инсуфициенција имаше кај две новороденчиња.

Инфекции како иницијален симптом на дијагностика имаа 87 испитаници во нашата студија, 78 од нив се во групата на доцна поставена дијагноза на САКУТ, а само 9 испитаници од групата на рано дијагностициран САКУТ имале инфекција во текот на иницијална дијагностика (89,66% наспроти 10,34%, соодветно), со висока статистички значајна разлика ($p < 0,0000$). Доколку дијагнозата на САКУТ не е поставена пренатално, таа треба да се претпостави кај машки доенчиња со ИУР, посебно кај оние со пиелонефрит за кој е неопходен хоспитален третман и за инфекции на уринарен тракт кои не се предизвикани од *E. coli*. Ова треба да се земе предвид како за определување на антибиотскиот третман, така и за режимот на следење на овие пациенти, бидејќи проксималните уринарни инфекции носат ризик за перманентна бубрежна оштета во контекст на опструктивна бубрежна болест и затоа мора будно да се мониторираат.

Ренална колика ретко претставува иницијална презентација на конгенитална малформација на бубрезите и на уринарниот тракт. Во нашата студија процентот на испитаници со иницијална манифестација со ренална колика е 2,5%, сите во групата на доцна дијагноза. Тоа се пациенти кои имаат најчесто опструкција, пиелоуретрална или уретровезикална опструкција, еден пациент беше упатен под сомнение за акутен апендицит, а двајца од овие испитаници имаа примарен ренален фенотип аркуатен бубрег. Хематурија и протеинурија имаше сигнификантно почесто кај групата со доцна поставена дијагноза. Протеинурија има кај 14 пациенти, од кои 11 во групата со доцна дијагноза, а хематурија кај 17 пациенти, од кои 13 се доцна дијагностицирани. Дијагнозата на САКУТ беше сигнификантно почесто поставена преку иницијална манифестација со хематурија и протеинурија во групата испитаници со доцна поставена дијагноза ($p < 0,022$). Инконтиненција како иницијален симптом е најдена кај 3 пациенти од групата без пренатална дијагноза.

Случаен наод има кај 87 пациенти, кај 84 од испитаниците со доцна дијагноза, што претставува 96,55%. Статистички значајна е разликата на испитаници кај кои дијагнозата на САКУТ е поставена без клинички симптоми за болест на бубрезите и на уринарниот тракт во моментот на дијагностицирање ($p < 0,000001$). Се наметнува заклучок дека во оваа група пациенти се вброени испитаниците кои се дијагностицирани во склоп на ренална ултрасонографска процена поради дизморфија

или фамилијарно оптоварување. Простор за рана додијагностика има кај овие групи испитаници, како пренатално, така и во раниот неонатален период.

Бубрежна инсуфициенција како иницијален симптом на дијагностика е нотирана кај вкупно 29 испитаници, без статистички значајна разлика помеѓу застапеноста на овие испитаници во двете групи.

6.7 ИСХОД

Не постојат голем број студии за бубрежен исход кај пациенти со САКУТ поради недостаток од хомогена класификација на овие пациенти и недостаток на долгорочно следење неопходно за анализа на резултатите од исходот.

Исходот во нашата анализирана група беше дефиниран како состојба по период на следење од најмалку една година кај пациентите од групата со пренатално поставено сомнение за САКУТ и пресек на состојбата во моментот на собирање на податоците за групата на доцна дијагностициран САКУТ. Кај испитаниците од групата на изолиран, лесен САКУТ, исходот е пресметан во однос на резолуција на хидронефрозата, кога нема дилатација на пиелонот и уретерите ($APD < 5 \text{ mm}$). Кај сите останати испитаници, исходот е евалуиран преку инфекциите на уринарниот тракт, третманот (конзервативен или оперативен), гломеруларната филтрациона рата во текот на следењето на испитаниците, потребата од ренозаместителна терапија (дијализа или трансплантација) и смрт како исход по периодот на следење.

Во анализираната група од 399 деца со САКУТ беа регистрирани 256 (64,16%) деца кај кои исходот е добар, без оперативна интервенција, без инфекција во периодот на следење и со нормална гломеруларна филтрација во периодот на следење. Добар исход е почест во групата со рана, пренатална дијагноза, во споредба со групата со доцна дијагноза (53,52% наспроти 45,45%, соодветно).

Анализата на резултатите за видот на терапија на пациентите со САКУТ покажа дека тие најчесто беа конзервативно третирани – 306 (76,69%), на интервенција беа подложени 64 (16,04%), додека 29 (7,27%) деца со САКУТ беа само следени. Децата

со САКУТ без терапија сигнификантно почесто од конзервативно третираните и оперираните беа пренатално дијагностицирани ($p < 0,00001$).

Резултатите од анализата на клинички параметри во различни бази на податоци тешко може да се компарираат поради разликите во инклузионите критериуми и различните техники кои се користени во нив. Кохортни студии за состојби кои се присутни од раѓање, а за кои следењето треба да биде долготрајно, тешко се организираат. Во 2009 година, Sanna Cherchi и соработниците во голема студија со селектирани пациенти со аномалии на ренален паренхим објавија резултати од следење во текот на 30 години. Целта на оваа студија е да се процени прогнозата кај пациенти со ренални паренхимски дефекти. Пациентите со малформации на ренален паренхим вклучително аномалии на бројот и големината на бубрезите најчесто имаат лоша прогноза (97).

Заклучокот од големата студија на Sanna Cherchi од 2009 година е дека, освен за валвула на задна уретра и билатерана хиподисплазија, детериорација на бубрежната функција може да не се детектира до доцниот период на адолесценција (97). Поради овие причини, транзицијата на нефролошките пациенти кон адултен нефролог треба да биде постепена и целосна, за адекватен мониторинг на знаци на развој на бубрежна болест. Пациентите со билатерална хиподисплазија од оваа студија не прогресирале кон терминална бубрежна болест побрзо од оние со солитарен бубрег. Објаснувањето е дека за пациентите со солитарен бубрег традиционално се смета дека имаат добра прогноза и не се мониторираат за бубрежна функција интензивно за коморбидитети (хипертензија, протеинурија), како пациентите со билатерална хиподисплазија или валвула на задна уретра.

Конгениталните малформации на бубрезите и на уринарниот тракт се најчеста причина за хронична бубрежна болест во сите студии на педијатриски пациенти и кога во оваа група се вклучени цистични болести, тие се причина за $\frac{3}{4}$ од сите случаи на хронична бубрежна болест кај децата.

Една голема опсервациона студија од Цирих објави асоцијација на перинатални проблеми како олигохидрамнион, прематуритет, мала родилна течина, прва

бременост и САКУТ со ренално засегање кај испитаници со долатација на уринарен тракт. Иако во студијата доминира машкиот пол испитаници, варијаблата за пол не е асоцирана со лош исход (12). Олигохидрамнион и прематуритет се независно асоцирани со лош исход во студијата на Oliviera и соработниците, на 148 пренатално детектувани уропатии. Објавени се студии кои реферираат асоцијација на SGA со САКУТ (128). Најсилен предиктор за неонатален морталитет е САКУТ асоциран со екстраренални аномалии. Во студии на доенчиња со пренатално детектирани ренални аномалии асоцирани со мултипли малформации и хромозомски дефекти е најдена стапка на морталитет од 76% и повторно присуството на олигохидрамнион е сигнификантно асоцирано со лош исход (186). Wang и сор. (153), користејќи ги податоците од Регистарот за конгенитални малформации на државата New York, објавија висок ризик за морталитет меѓу доенчиња (<1 година) со мајорни дефекти кои имаат мала тежина (<2500 грама), прематурни новородени (<37 недели) и мултипли конгенитални аномалии.

6.7.1. ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРЕН ТРАКТ ВО ТЕКОТ НА СЛЕДЕЊЕТО И АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА

Пиелонефрит е дефиниран како проксимална уринарна инфекција со покачена температура >38.0°C, покачена вредност на CRP, леукоцитурија, бактериурија. Анти профилакса беше препорачана кај пациенти со VUR од 3-5 степен или кај пациенти со уролошка аномалија. Таа се спроведуваше со орална антибиотска терапија во тек на два месеци од животот со цефалоспорински препарат (25 mg/kg TT). Ако профи продолжува по 2 месеци од раѓањето, се продолжува со котримоксазол 9 mg/kg , дневно или нитрофурантоин во доза 1 до 2 mg/kg еднаш дневно.

Инфекциите на уринарниот тракт (ИУТ) се почести кај девојчињата, 7-8% од девојчињата и 2% од машките деца имаат барем една уринарна инфекција во првите осум години од животот (188). Инциденцата на фебтилни ИУТ во првата година е подеднаква кај двата пола во текот на првата година од животот, но е поголема кај машките во неонаталниот и доенечкиот период. Новороденчињата и доенчињата со дилатација на уринарниот тракт имаат поголем ризик од пиелонефрит во првата година од животот, а веројатноста да бидат хоспитализирани е 12 пати повисока од

врсниците кои немаат хидронефроза (188). Инфекциите на уринарниот тракт се почести кај испитаниците со тешка хидронефроза, кај комбинација со аномалија на долниот уринарен тракт како валвула на задната уретра, уретероцела, VUR, пиелоуретерична стеноза и слично. Профилактиска употреба на антибиотици е рационална кај оваа групата испитаници, со цел превенција на бубрежната функција. Големи студии во периодот 1990 до 2010 година за инциденцата на ИУТ кај испитаници на возраст помала од 2 години со антенатална хидронефроза заклучиле дека антибиотската профилакса не ги намалила епизодите на фебрилни ИУТ кај пациенти со лесен степен на хидронефроза (АП дијаметар на пиелон до 15 mm, без застој во реналните каликси и без истенчување на реналниот паренхим). Сигнификантна редукција на ризикот за фебрилни ИУТ од 29% на 15% е најдена кај групата испитаници со АП дијаметар над 15 mm. Заклучокот е дека доенчињата со висок степен на антенатална хидронефроза имаат бенефит од антибиотска профилакса за намалување на веројатноста за фебрилни ИУТ. Асоцијацијата на акутен пиелонефрит и опструктивна уропатија носи повисок ризик за перманентна ренална оштета доколку рано не се дадат профилактички антибиотици и рано не се леиминира опструкцијата, за да се овозможи дренажа на инфицираната урина (189).

Во нашата студија уринарните инфекции беа со сигнификантна стапка (26,56%), почести кај женскиот пол, што е во корелација со податоците објавени од Quirino и сор. во нивната голема ретроспективна студија. Најголемиот број уринарни инфекции во оваа студија беа нотирани во првите три години од животот.

Во текот на следењето, кај 16,67% (19/114) деца од првата група примарен ренален фенотип, 30,57% (81/265) деца од втората група примарен ренален фенотип, 71,43% (5/7) деца од третата група примарен ренален фенотип и кај 12,5% (1/8) деца од четвртата група примарен ренален фенотип беа дијагностицирани инфекции на уринарен тракт.

Статистички сигнификантна разлика во присуство и отсуство на инфекции на уринарни патишта во текот на следењето беше потврдена помеѓу првата и втората група примарен ренален фенотип, помеѓу првата и третата група примарен ренален

фенотип, помеѓу втората и третата група примарен ренален фенотип и помеѓу третата и четвртата група примарен ренален фенотип.

Инфекции во текот на следењето на испитаниците во нашата студија беа нотирани кај 106 испитаници (26,90%). Инфекции на уринарниот тракт се несигнификантно почести во групата испитаници без пренатална дијагноза. Овој наод води до претпоставка дека следењето на овие испитаници е подолго во однос на групата со пренатална дијагноза. Во оваа група доминира VUR како примарен ренален фенотип. Кај децата со конгенитални аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, инфекции на уринарни патишта беа дијагностицираа кај 16,67% (19/114) деца со ренални паренхимни малформации, кај 30,57% (81/265) деца со аномалии на канален систем, кај 71,43% (5/7) деца со аномалии на бешика и кај 12,5% (1/8) деца со аномалии на миграција и фузија. Појавата на инфекции на уринарните патишта сигнификантно беше поврзана со групата на примарен ренален фенотип ($p = 0,0013$). Статистички сигнификантна разлика на инфекции на следење имаше кај испитаниците со аномалии на бешиката, споредбено со испитаниците со миграција и фузија. Сигнификантно поретко испитаниците со ренални паренхимни аномалии имаа во однос на испитаниците од другите групи аномалии. Децата со VUR сигнификантно почесто од децата без имаа и инфекции во текот на следењето – 58,9% наспроти 19,63%; $p < 0,00001$. Во нашата испитувана група, уринарни инфекции имаа 30% од децата со VUR, што е во согласност со податоците објавени во литературата. Големата RIVUR студија и поновите студии од 2018 година објавуваат податоци во кои една третина од децата со инфекции на уринарниот тракт имаат VUR (190, 191).

Хемопрофилакса сигнификантно почесто примаа децата со везикоуретрален рефлукс компарирано со децата без VUR – 57,53% vs 30,53%; $p = 0,000014$. Ова е група во нашата судија во која најчесто беше спроведувана хемопрофилакса.

Точната стапка на инфекции на уринарниот тракт не е секогаш лесно да се прикаже, со оглед на фактот дека дел од уринарните инфекции сепак остануваат неприепознаени во групата на фебрилности од непознато потекло, посебно во групата на доенчињата. Хемопрофилакса беше спроведена кај 35,5% од вкупниот број испитаници, без статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од групата со и

без пренатална дијагноза. Хемопрофилакса сигнификантно различно примаа децата од различна група примарен ренален фенотип ($p = 0,013$). Оваа сигнификантност се должи на значајно почесто ординирање на хемопрофилакса на децата со аномалија на бешиката во однос на децата со аномалии на ренален паренхим и канален систем ($p = 0,002$, $p = 0,0098$ консеквентно). Хемопрофилакса примаа 87,5% (7/8) деца со аномалија на бешиката, следено од 37,5% (3/8) деца со аномалии на миграција и фузија, 36,12% (95/263) деца со аномалии на каналниот систем, и 30,43% (35/115) деца со ренални паренхимни аномалии. Во групата од 38 деца со агенезија 31,58% (12/38) беа ставени на профилакса.

Кај 196 (49,12%) испитаници во нашата студија беа дијагностицирани хидронефроза или везикоуретрален рефлукс. Во оваа група хемопрофилакса примаа 38,77% (76) деца, а инфекција на уринарните патишта имаа 63 деца (32,14%).

6.7.2. ОПЕРАЦИИ

Хируршка интервенција беше индицирана кај 16,33 % од нашите испитаници, статистичка значајност во разликите на двете испитувани групи не беше најдена. Следниве хируршки интервенции беа направени кај пациентите: пилеопластика кај 10,81% (најчесто применувана постапка), аблација на валвула на задна уретра кај 16,2%, хеминефректомија и други процедури за уретроцела беа потребни кај 2% од пациентите и кај 13% од пациентите со уретеровезикална опструкција имаше потреба од уретерокутаностома со консеквентна реимплантација на уретерот. Полот на децата со САКУТ немаше сигнификантно влијание на одлуката за оперативно лекување на аномалијата ($p = 0,6$), иако операции почесто се правени кај машки испитаници од нашата студија.

Анализата за влијанието на групата примарен ренален фенотип на одлуката за оперативна интервенција кај децата со САКУТ покажа дека оперативно биле лекувани 12,17% (14/115) деца со ренални паренхимни аномалии, 15,36% (41/267) деца со аномалии на каналниот систем, сите 8 деца со аномалии на бешика (валвула на задна уретра) и кај 25% (2/8) со аномалии на миграција и фузија во примарен ренален фенотип. Статистичката анализа потврди дека децата со аномалии на

бешика сигнификантно почесто од децата од прва, втора и четврта група примарен ренален фенотип беа оперирани ($p < 0,01$). Сите деца од оваа група имаат валвула на задна уретра.

Во нашата студија, UPJO имаа 32 (8,02%) деца, од кои 34,38% (11) беа подложени на оперативна интервенција. Децата со UPJO сигнификантно почесто од децата без оваа конгенитална аномалија беа лекувани оперативно – 34,38% наспроти 14,75%; $p = 0,004$. Конгенитална аномалија од тип на дуплекс беше дијагностицирана кај 17 (4,26%) деца, на 11,76% од овие деца (2) им беше извршена оперативна интервенција. Сите 8 деца (100%) со валвула на задна уретра беа оперативно лекувани. На оперативна интервенција несигнификантно поретко беа подложени децата со VUR во однос на децата без везикоуретрален рефлукс – 12,16% наспроти 17,28%; $p = 0,028$.

Една третина од пациентите во студијата на Sanna Cherchi од 2009 година (97) имаа потреба од оперативен третман, најчесто во раното детство, со напомена дека студијата вклучува пациенти со солитарен бубрег и VUR, а пациенти со изолирана дилатација на канален систем беа исклучени од студијата. Најчести оперативни процедури беа ресекција за валвула на задна уретра и пиелоластика за пациенти со UPJO, што е во корелација со резултатите добиени од нашата студија. Зголемен ризик за оперативен третман имаа пациентите со висок ризик, посебно оние со олигохидрамнион. Некои пациенти се оперативно третирани до возраст од 10 години, како пациентите со VUR и пациенти со уринарни инфекции. Дел од пациентите оперативно третирани имаа пореметена бубрежна функција со потреба од долгорочно нефролошко-уролошко следење. Во студијата на Quirino и соработниците, хируршка интервенција беше потребна кај 28% од испитаниците, а UPJO беше најчеста дијагноза поради која беа оперирани пациентите (13). Ова корелира со податоците добиени од анализата на нашиот материјал, каде што пациентите со UPJO се оперативно третирани во 1/3 од случаите.

6.7.3 НАМАЛЕНА ГФР НА СЛЕДЕЊЕ

За сите деца вклучени во оваа студија беше пресметувана GFR. Намалена GFR беше дефинирана како $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ за деца > 2 години возраст, а за помали деца споредбено со референтните вредности за возраста (192).

Етиологијата на хронична бубрежна болест се разликува помеѓу возрасните и децата. Во адултната популација доминираат хронични болести како дијабетична нефропатија, хипертензија, автозомно доминантна полицистична бубрежна болест, додека кај децата најчеста причина се конгениталните аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт, кај 50% од случаите следна причина се херидитарни нефропатии и гломерулонефрити (193).

Постојат неколку клинички параметри за предикација на ризик за прогресија кон терминална бубрежна болест кај САКУТ. Во текот на бременоста тоа се концентрација на натриум, β_2 микроглобулин или други пептиди во амнионската течност може да помогнат во одредување на тежината на болеста кај пациенти со валвула на задна уретра. По раѓањето, мали димензии на бубрезите мерени со ултразвук или креатинин во серум $> 1 \text{ mg/dl}$ кај пациенти со валвула на задна уретра на возраст од 12 месеци може да биде предиктор за лоша прогноза (194).

Параметар за процена на степени на хронична бубрежна болест е нивото на гломеруларна функционална рата. Кај пациентите од петтиот степен на хронична бубрежна инсуфициенција треба да се започне ренална заместителна терапија (дијализа или трансплантација), што претставува јавен здравствен проблем поради зголемената инциденца и преваленција на оваа состојба (196). СКД кај децата е значително поретка отколку кај возрасните, но претставува голем проблем бидејќи влијае на растот, тежината, висината, интелектуалниот развој, појавата на пубертет, што води до зголемена стапка на морбидитет и морталитет. Големи европски студии за преваленција на СКД кај педијатриски пациенти покажа преваленција од 65, во САД 85 случаи на милион испитаници на таа возраст (146). Во развиените земји, водечка причина за СКД се наследни болести, во прв ред САКУТ, застапен со 30-60% од децата со СКД кои имаат потреба од ренална заместителна терапија (146). Една голема студија од Бразил објави податоци за етиологија на СКД во

педијатриска популација, во која 32% од испитаниците се евидентирани со непозната етиологија на САКУТ, која најверојатно се должи на субдијагностика на овие пациенти (144). Податоците од регистарот на шпанската Асоцијација на педијатриска нефрологија се дека 56% од пациенти со хронична бубрежна болест имаат САКУТ, што корелира со европските и северноамериканските серии кои реферираат дека 48-59% од пациентите со хронична бубрежна болест во етиологија имаат САКУТ (146). Ризикот за хронична бубрежна болест зависи од бројот на функционални нефрони на раѓање, зависен од преттерминско раѓање, степенот на ренална дисплазија и присуството на унилатерална и билатерална презентација како и стекнатиот губиток на нефрони предизвикан од рецидивни ИУТ и перзистентна опструкција.

Студијата на Sanna Cherchi и соработниците од 2009 година (97) објави резултати за пократко време на преживување кај машки испитаници, а поголем ризик за дијализа кај испитаниците со билатерална хиподисплазија во однос на унилатерална хиподисплазија, потковичест бубрег и мултицистични бубрези. Солитарен бубрег и валвула на задна уретра претпоставуваат лош исход како независни варијабли во оваа студија.

Нашата студија покажа детериорација на бубрежната функција кај 4% од испитаниците. Намалена гломеруларна филтрација почесто имаше кај испитаниците со доцна дијагноза, кај 62,5% од овие испитаници. Останува фактот дека за појава на лабораториски параметри на бубрежна оштета кај некои ентитети од САКУТ групата, како на пример рефлукс нефропатија, потребно е подолгорочно следење.

Во моментот на поставена дијагноза на САКУТ, кај 40 (10,03%) деца била регистрирана намалена гломеруларна филтрација, незначително почесто кај испитаниците со пренатална дијагноза на САКУТ. Во текот на следењето на овие пациенти, намалена гломеруларна филтрација беше детектирана кај 24 (6,02%) деца со САКУТ. Во оваа група деца 37,5% (9/24) беа пренатално дијагностицирани. Важна забелешка е дека бубрежната функција може да се подобри со рапидниот

раст на телото во текот на првата година од животот. Бубрежната функција, за разлика од тоа, може да се влоши во текот на пубертетот, кога афектираниот бубрег или бубрези не растат со истата динамика како остатокот од телото. Парцијалната опструкција на уринарниот тракт може да егзацерира во пубертет и да направи опструктивна уропатија, компромитирајќи ја функцијата на дилатираниот бубрег. Овие околности треба да се предвидат при планирање на следење и контроли на овие пациенти во периодот на пубертет.

Студијата на Danziger и соработниците (197) опишува етички аспекти поврзани со ренална дијализа во неонатална и доенечка возраст. Постои сè уште дебата по однос на прашањето дали започнувањето на ренална заместителна терапија во оваа возрасна група е етички и морално. Се поставува прашањето за оправданоста на започнување рана дијализа, како што е цената на овој тип на лекување и товарот што семејството треба да го доживее со започнување на дијализа во неонаталната и доенечката возраст (198, 199).

Во текот на следењето, пациентите од трета група примарен ренален фенотип најчесто имаа намалена гломеруларна филтрација – 42,86% (3/7), следено од пациентите од четврта група примарен ренален фенотип – 25% (2/8), пациентите од прва група примарен ренален фенотип – 12,28% (14/114) и само 1,88% (5/266) пациенти од втора група примарен ренален фенотип.

Како статистички сигнификантна се потврди пониската застапеност на намалена гломеруларна филтрација во текот на следењето кај децата од втора група примарен ренален фенотип во однос на сите останати групи ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Се наметнува заклучок дека испитаниците од оваа студија имаат најдобра прогноза на следење во однос на намалена гломеруларна филтрациона рата кога се во групата на аномалии на канален систем.

Постојат лимитирани податоци за текот на хроничната бубрежна болест кај пациентите со САКУТ. Покрај улогата на САКУТ како најчест етиолошки фактор кај децата, САКУТ е важен етиолошки фактор за СКД кај возрасните. Студија на

212930 адулти со СКД објави дека пациентите со САКУТ започнале со ренална заместителна терапија на возраст од 31 година, додека пациентите со друга етиологија имале потреба од ренална заместителна терапија на просечна возраст од 61 година (110). Во оваа голема мултицентрична студија на Wühl и сор. од 2013 година беше објавено дека, иако инциденцијата на примена на ренална заместителна терапија е очекувано да е повисока во детството, изненадува фактот дека повеќе од две третини од пациентите развиле терминална бубрежна болест во возрасна доба, а 50% немале потреба од ваква терапија пред четвртата деценија од животот. Во голема студија од 2012 година, Quirino и сор.(13) дадоа процена за развој на хронична бубрежна болест од 6% за период од 10 години. Инциденцијата била поголема кај момчињата и кај пациентите со алтерации на долниот уринарен тракт и испитаниците со хиподиспластични бубрези. Ова сугерира дека адултите со хронична бубрежна болест кои имаат САКУТ треба да се дијагностицираат во текот на детството и да се третираат рано за да се спречи и да се одложи користењето ренална заместителна терапија подоцна во животот.

Паренхимната дисплазија е мајорна детерминанта за ренална оштета, повеќе од уринарните инфекции и опструкција. Прогнозата на солитарен бубрег без компензаторна хипертрофија е лоша. Но, глобалниот заклучок е дека ренална оштета кај само 3,9% од испитаниците е најдена по среден период на следење од 7,2 години, во студијата на Sanna Cherchi 2009 (97), за разлика од резултатите објавени во претходните студии (192, 200). Слични резултати за 7-годишно следење кај испитаници со солитарен бубрег се објавени во студијата на Pierluigi Marzuillo од 2017 година (201).

Во групата од 7 пациенти со валвула на задна уретра, кај 3 (42,86%) пациенти гломеруларната филтрациона рата беше намалена, додека во групата од 388 пациенти без оваа аномалија, кај 21 (5,41%) GFR беше намалена. Почестото регистрирање на намалена GFR на следење компарирано кај пациентите со и без валвула на задна уретра статистички беше потврдено за $p = 0,0009$. Хиподисплазија беше дијагностицирана кај 20 деца, и од нив 4 (20%) имаа намалена GFR на следење, наспроти 20 (5,33%) во групата од 375 деца без хиподисплазија.

Опишаната разлика во регистрирање на намалена GFR на следење кај пациентите со и без хиподисплазија статистички беше сигнификантна за $p = 0,028$. Намалена GFR на следење незначајно почесто имаа пациентите со агенезија споредено со пациентите без – 10,81% (4/37) наспроти 5,59% (20/358); $p = 0,36$.

За одредување на прогностичките фактори за неповолен исход на болните со САКУТ се користеше методот на Мултиваријантната анализа (logistic Binary regression), преку која се одредуваше односот на веројатност на изложеност (OR) како приближна вредност на вистинскиот ризик (RR). Статистичката прецизност на OR се доби преку пресметување на границите на доверба околу проценетите вредности - Confidence intervals (CI). Униваријантната логистичка регресиона анализа како конгенитални аномалии сигнификантно асоцирани со намалена GFR на следење ги потврди валвула на задна уретра ($p = 0,001$) и хиподисплазии ($p = 0,014$), додека агенезија како конгенитална аномалија беше несигнификантно асоцирана со намалена GFR на следење ($p = 0,2$).

Овие две конгенитални аномалии се потврдија како независни сигнификантни предиктори за намалена GFR на следење и со Мултиваријантната логистичка регресиона анализа ($p < 0,001$, $p = 0,014$ консеквентно). Децата со конгенитална валвула на задна уретра имаат за околу 18 пати поголема шанса од децата без оваа аномалија да имаат намалена GFR на следење – OR = 18.346 95% CI (3.717-50.541). Децата со конгенитална хиподисплазија се со околу 6 пати поголема шанса од децата без хиподисплазија за намалена GFR на следење – OR = 6.115 95% CI (1.791-20.881).

Глобалниот товар од третманот на хронична бубрежна болест и понатаму се зголемува и покрај напредокот во третманот. Хроничната бубрежна болест афектира милиони луѓе низ светот, вклучително и многу деца од различна возрастна група. Неопходно е поголемо знаење за критичниот прозорец за репрограмирање. Идните истражувања во областа на програмирањето треба да ја пополнат празнината помеѓу анималните модели и клиничките студии. Истражувања за превенција и третман на хронична бубрежна болест кои почнуваат рано во животот

имаат долгорочно влијание и заштеда на финансиите и товарот што оваа состојба го носи за семејството и за општеството (202).

6.7.4 ДИЈАЛИЗА/ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

За секој пациент се анализирани податоците за потребата за започнување на ренална заместителна терапија од типот на дијализа или трансплантација. Клинички критериуми за започнување со ренална заместителна терапија на Одделот за нефрологија, Клиниката за детски болести, Скопје, се постоење на метаболна ацидоза, хиперкалемија, пораст на телесна тежина од повеќе од 10% во текот на една недела, олигурија, хипертензија, наузеја и проблеми во растот. Во нашата студија, во периодот на следење 4 (1,0%) деца со САКУТ беа на дијализа, а од нив едно дете беше пренатално дијагностицирано. Тоа се испитаници со паренхимни ренални болести, хиподисплазија, аплазија и агенезија со дисплазија и опструкција. Трансплантација на бубрег беше направена кај 2 (0,5%) деца со САКУТ во периодот на следење, од кои две претходно имаа потреба од дијализа, ниту едно од овие 4 деца немаше пренатално поставена дијагноза. Овие испитаници имаа комплексен фенотип на тежок САКУТ. Првиот пациент имаше примарен ренален фенотип билатерална дисплазија, дополнителен ренален фенотип беше везикоуретрален рефлукс. Присутни беа екстраренални аномалии, пациентот беше класифициран дизморфолошки, а потоа потврден со мутациона и Sanger анализа како Tricho-rhino-phalangeal-ен синдром. Вториот пациент беше пациент со левострана агенезија, дисплазија и UVO. Пациентот имаше екстраренални, мајорни малформации, урогенитален синус, хипотонија и застој во растот.

Ултрасонографски антенатални наоди асоцирани со можност за перспективна детериорација на ренална функција се: (а) солитарен бубрег, кој кај 1/3 од испитаниците е асоциран со САКУТ (203, 204) хидронефроза асоцирана со други малформации зголемува ризик за СКД кај 15% во однос на 2% кај изолирана хидронефроза (13) и (в) билатерална хидронефроза, која го зголемува ризикот за детериорација на ренална функција за 9,4 пати (205). Други ултразвучни наоди кои може да се земат предвид се дилатација на уретер, која е присутна кај состојби на

мегауретер, стеноза на уретровезикалната спојка и кај валвула на задна уретра; големината на бубрегот што може да е афектирана кај ренална хипо/дисплазија; потоа големината на мочниот меур и дебелина на сидот со и без постоење на трабекули, што може да оди во прилог на хипертрофична или хипотонична бешика и слично (206).

6.7.5 РЕЗОЛУЦИЈА НА ХИДРОНЕФРОЗА

Пациентите со пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите и на уринарниот тракт треба постнатално да се евалуираат. Овој ран постнатален преглед со ултразвук е со нормален наод кај околу 40% од случаите (207, 132).

Постнаталното следење на пациентите кај кои пренатално е дијагностицирана хидронефроза покажа резолуција кај 50% од испитаниците, кај 15% од испитаниците со проширување на реналните каликси, 11% кај стеноза на уретеропелвилната спојка, 9% кај везикуоретрален рефлукс, 4% кај мултицистична дисплазија, 2% кај обични солитарни цисти (208, 142, 209).

Во периодот на следење, кој беше најмалку една година, повлекување на хидронефрозата имаше кај 60% од испитаниците кои имаа блага, изолирана хидронефроза. Од вкупниот број испитаници во нашата студија, резолуција на хидронефроза имаше кај 64 испитаници (18%). Од вкупниот број пациенти со бенигна изолирана хидронефроза, која во текот на периодот на следење имаше резолуција, најголем процент на испитаниците се во групата на пренатално дијагностицирани хидронефрози. Анализата на нашиот материјал наметнува заклучок дека хидронефроза, која е еднострана, изолирана и од мал степен, а која е видена пренатално, најчесто има бениген тек и тенденција кон комплетна резолуција. Оваа констатација е важна во пристапот и во разговорот со родителите на овие пациенти во однос на прогнозата. Овие резултати соодветствуваат со резултатите од студијата која претходно ја објавивме (210, 211). На материјал од 100 испитаници со рана дијагноза на САКУТ е дилатација на горните уринарни патишта, најдена кај 27% од вкупниот број испитаници.

Клиничкиот тек на болеста кај децата со изолирана хидронефроза беше со бениген тек; 20% од испитаниците во оваа студија имаа изолирана хидронефроза со резолуција во периодот на следење. Една мета-анализа на идиопатски пренатални хидронефрози индицираше дека спонтанa резолуција има кај повеќето хидронефрози кога антерио постериорниот дијаметар е под 12 mm.

Кај 65 (16,29%) од вкупниот број деца со САКУТ беше регистрирана повлечена хидронефроза. Но, во групата на изолирани хидронефрози, резолуција имаше кај 63,10% (65/103). Во групата на испитаници со повлечена хидронефроза, кај дури 90,77% деца (59/65) дијагнозата на САКУТ беше пренатално поставена. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу децата со и без повлечена хидронефроза, а во однос на времето на поставена дијагноза на САКУТ ($p = 0,83$). Направивме анализа на групата испитаници со хидронефроза. Во групата од 122 деца со хидронефроза на хемопрофилакса се ставени 34 (27,87%) деца. Во групата од 34 деца кои примаа хемопрофилакса, оперативна интервенција беше извршена кај 11 (32,35%) деца, а инфекции на уринарните патишта во текот на следењето беа дијагностицирани кај 18 (52,94%) деца. Овој висок процент на инфекции кај испитаниците со хидронефроза кои примаат антибиотска профилакса оди сепак во прилог на школата за поголема профилактичка употреба на антибиотици кај испитаниците со хидронефроза од голем степен, кај билатерална хидронефроза или кај комплексен САКУТ. Оваа профилакса треба да се спроведува до реализирање на микциона уретроцистографија. Сè уште постојат контрадикторни ставови и резултати објавени во студиите во однос на профилактична употреба на антибиотици и реализација на микциона уретроцистографија (212). Оваа голема студија со систематски преглед на литературата и мета-анализа сугерира дека континуирана антибиотска профилакса во доенечкиот период е оправдана за пациенти со висок степен на хидронефроза. Направен е обид да се идентификуваат деца со ризик за рекурентни уроинфекции со цел да се ревидираат упатствата за клиничка практика. Сепак, со оглед на хетерогеноста на оваа група пациенти, останува препораката за индивидуален пристап во третманот на секое дете (213).

Во групата од 122 (30,58%) деца со хидронефроза, хемопрофилакса примаа 27,87% (34/122), инфекции во текот на следењето имаа 16,39% (20/122), оперативно беа лекувани 9,02% (11/122) деца, цистографски наод имаа 13,11% деца (16/122), намалена гломеруларна филтрација на следење имаа 2,46% деца (3/122).

Хемопрофилакса сигнификантно поретко примаа децата со хидронефроза споредено со децата без ваков тип на конгенитална аномалија – 28,33% наспроти 38,69%; $p = 0,048$. Ова се должи на фактот што дел од овие хидронефрози се унилатерални и од лесен степен, поради што не е спроведена антибиотска профилакса.

За вредност на $p = 0,0098$ се потврди статистички сигнификантно поретко лекување на децата со хидронефроза со оперативна интервенција споредено со децата од другите ентитети на САКУТ – 9,09% vs 19,49%. Децата со хидронефроза сигнификантно почесто од децата без хидронефроза имаа наод на цистографија – 13,11% наспроти 1,44%, во текот на евалуација за исклучување на VUR. Исто така, намалена гломеруларна филтрација на следење сигнификантно поретко беше регистрирана кај децата со хидронефроза споредено со другите дијагностички ентитети на САКУТ – 2,48% наспроти 7,66%.

Една третина од децата со САКУТ имаат одлична прогноза со нормализирање на ултразвучниот наод. Тоа се деца кај кои пренатално со фетална ултрасонографија е видена уни или билатерална дилатација на канален систем. Постнаталниот ултразвук најчесто беше со наод на унилатерална или билатерална хидронефроза, UJPO, UVO, VUR и валвула на задна уретра. Времето до нормализација на наодот во текот на следењето во студиите изнесува од неколку месеци до 9 години (143).

Она што иднината ќе го донесе, најверојатно, сепак ќе биде индивидуализирана стратегија. Деталното разбирање на нефрогенезата и генетиката на САКУТ ќе доведе до рана дијагноза и индивидуално испланиран третман, со што ќе се подобри квалитетот на животот на пациентите со САКУТ. Пренаталната дијагноза, феталната хирургија, подобрените хируршки техники и

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*

трансплантацијата на органите ќе ги подобрат прогнозата и животниот век и ќе ја намалат стапката на морбидитет кај овие пациенти. Дали уринарниот протеом или WES применет како рутина за пренатална дијагностика на САКУТ ќе помогнат во поставување рана дијагноза и персонализиран третман, ќе покажат времето и идните истражувања.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Најголем процент од испитаниците (98,01%) кај кои пренатално е поставено сомнение за САКУТ се рано дијагностицирани, благодарение на воспоставениот протокол за рано упатување на овие пациенти од родилиштата, за додијагностика на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје.
2. Најчеста пренатална дијагноза во нашата студија е пренатална хидронефроза, застапена кај 97% од испитаниците со пренатална дијагноза. Се наметнува заклучок дека пренаталната дијагноза на САКУТ е нестандардизирана во описот кој го добиваме од акушерите во однос на аномалиите од овој спектар. Неопходна е стандардизација на пренаталната дијагностика по однос на описот на степенот на застој и димензиите на пиелонот во различен период од бременоста, податоците за проширен уретер, големина на бубрезите, големина на бешиката, унилатерална наспроти билатерална пилелектација и слично.
3. Во однос на етничката припадност, анализата на нашиот материјал покажа сигнификантно поголем процент на пренатално дијагностицирани испитаници од македонската етничка група во однос на албанската и ромската популација. Се наметнува заклучок од потреба на подобра пренатална дијагностика на малформации на бубрезите и на уринарниот тракт кај албанската и ромската етничка припадност.
4. Ран скрининг на новородените со позитивна фамилна анамнеза за САКУТ е неопходен за рана детекција на овие аномалии со оглед на фактот дека речиси $\frac{1}{4}$ од испитаниците во оваа студија имаат позитивна фамилна анамнеза, двојно почесто во групата на доцна дијагностициран САКУТ. Податок даден пренатално за фамилна анамнеза ќе води до детален и фокусиран опис на феталниот уринарен тракт.
5. Една четвртина од испитаниците во нашата студија имаат екстраренални малформации. Мајорни дизморфични стигмати се почести во групата со доцна дијагноза. Се наметнува заклучок дека е неопходен детален преглед по дизморфолошки критериуми по органи и системи, како и ултрасонографски

скрининг по системи во неонаталниот период, за рана дијагноза на мултиорганска афекција.

6. Во групата со рана дијагноза најчесто се дијагностицираат аномалии на канален систем. Рано се дијагностицирани испитаници со хидронефроза, уретропелвична опструкција, везикоуретрален рефлукс, цистична дисплазија и валвула на задна уретра. Тие се почесто левострани, позастапени кај машкиот пол и почесто се во групата на изолиран САКУТ.
7. Во групата со доцна дијагноза, каде што доминира групата на аномалии на канален систем, тие се доминантно левострани. Доцна се дијагностицираат агенезија на бубрег, везикоуретрален рефлукс, хипоплазија, ектопија, аркуатен бубрег. Аномалиите од оваа група почесто се од типот на комплексен САКУТ.
8. Машки доенчиња со инфекции на уринарен тракт, посебно кај оние со пиелонефрит за кој е неопходен хоспитален третман и за инфекции на уринарен тракт кои не се предизвикани од *E. coli*, треба да се скринираат за САКУТ.
9. Кај испитаниците од групата на изолиран, лесен САКУТ, исходот е пресметан во однос на резолуција на хидронефрозата. Големиот процент на резолуција на хидронефроза кај некомплицирани, изолирани САКУТ со хидронефроза од мал степен има добра прогноза по однос на комплетна резолуција. Адекватна стратификација со пренатални мерења по протоколите од Здружението за фетална урологија даваат можност за прогноза за добар исход и за адекватно планирање на редуцирана нефролошка обработка и следење кај овие пациенти.
10. Кај сите останати испитаници, исходот е евалуиран преку инфекциите на уринарниот тракт, третманот (конзервативен или оперативен), гломеруларната филтрациона рата во текот на следењето на испитаниците, потребата од ренозаместителна терапија (дијализа или трансплантација) и смрт како исход по периодот на следење. Сите овие симптоми се значително почесто застапени во групата со доцна дијагноза.
11. Испитаниците со комплициран САКУТ имаат беневит од антибиотска профилакса за намалување на веројатноста за фебрилни инфекции на уринарен тракт.

12. Оперативно лекување кај испитаниците во нашата студија има подеднакво често во групата на рано и доцна дијагностициран САКУТ.
13. Нашата студија покажа детериорација на бубрежната функција кај 6% од испитаниците, значително почесто во групата со доцна дијагноза. Останува фактот дека за појава на лабораториски параметри на бубрежна оштета кај некои ентитети од САКУТ групата потребно е подолгорочно следење.
14. Во нашата студија валвула на задна уретра и хиподсиплазија беа најзначајни предиктори за намалена гломеруларна филтрациона рата на следење, за разлика од агенезија. Повторно, за да се изведе глобален заклучок за предиктори за лоша бубрежна функција, потребно е подолгорочно следење.
15. Неопходна е тесна соработка меѓу акушер, неонатолог, нефролог и уролог за рана прецизна дијагноза, адекватно следење и подобар долгорочен исход кај овие пациенти.

The opportunity is here; should we start earlier?

7. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Arch Gynecol Obstet. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). 2002;266(3):163
2. Song R, Yosypiv I.V, Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatric Nephrology. 2011;26(3)353–364
3. Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. Kidney Int. 2000; 58(2):500–512.
4. Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(9):2018–2028.
5. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 1995;172:479-86
6. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, et al. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. BMJ 1989;298(6685):1421-3
7. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, et al. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17:191-6
8. Scott JE, Renwick M. Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract. Results from the Northern Region Fetal Abnormality Survey. Br J Urol. 1988;62(4):295-300.
9. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). Fetal Pediatr Pathol. 2014;33(5-6): 293-320.
10. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal

- ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131
11. Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeijer MF. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies by ultrasound. *PediatrNephrol.* 1987;1(3):546
 12. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC et al. Early risk factors for neonatal mortality in САКУТ: analysis of 524 affected newborns. *PediatrNephrol* 2012; 27(6):965–972.
 13. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC et al. Clinical Course of 822 Children with Prenatally Detected Nephrouropathies. *Clin J Am SocNephrol.* 2012;7(3):444-451.
 14. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *Urology.* 2011;78(5):1156-61
 15. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *ObstetGynecol.* 2006;108:644e50
 16. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *SeminFetalNeonatalMed.* 2008;13:142–151
 17. Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: *Pediatric Nephrology*, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.93
 18. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteric reflux. *British Journal of Urology.*1990;65(4):403-406.
 19. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J. The response of the fetal kidney to obstruction. *J. Urol.*1992; 148, 503–509.
 20. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: developmental defects of the urinary tracts. *ClinGenet* 2009; 75: 307–317
 21. Rumballe B, Georgas K, Wilkinson L et al. Molecular anatomy of the kidney: what have we learned from gene expression and functional genomics? *PediatrNephrol* 2010; 25: 1005–1016
 22. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *NatRevGenet* 2007; 8: 791–802

23. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Seminars in Nephrology*. 2009; 29(4):321–337.
24. Faa G, Gerosa C, Fanni D et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *Journal of Cellular Physiology*. 2012; 227(3):1257–1268.
25. Schreuder FM. Unilateral anomalies of kidney development: why is left not right? *Kidney International*. 2011;80:740–745.
26. Potter EL. *Normal and Abnormal Development of the Kidney*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago;1972.
27. Thorner P et al. Kidneys and lower urinary tract. In *Diseases of the Fetus and Newborn*, 609–661 (Eds Reed GB et al.) London: Cajpman and Hall Medical,1995.
28. Decter RM. Renal duplication and fusion anomalies. *PediatrClin North Am*. 1997;44(5):1323-41.
29. Rosborough AD, Luger AM, Nolph KD. Familial unilateral renal agenesis and focal and segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1993;21(6): 663–668
30. Murugasu B, Cole RB, Hawkins EP, Blanton SH, Conley SB, Portman RJ. Familial renal adysplasia. *American Journal of Kidney Diseases*, 1991;18(4): 490– 494
31. Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. *Human Molecular Genetics*. 1996;5:1425–1429
32. GribouvalO, Gonzales M, Neuhaus T et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nature Genetics* 2005;37(9):964–968
33. McPherson E Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med*. 2007;9:298–302
34. Nie X, Sun J, Gordon RE, Cai CL, Xu PX. SIX1 acts synergistically with TBX18 in mediating ureteral smooth muscle formation. *Development*. 2010;137(5) 755– 765

35. Marini M, Giacopelli F, Seri M, Ravazzolo R. Interaction of the LMX1B and PAX2 gene products suggests possible molecular basis of differential phenotypes in Nail-Patella syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13(6):789–792
36. Fain PR, McFann KK, Taylor MRG et al. Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. *Kidney International*, 2005;67(4):1256–1267
37. Hiesberger T, Shao X, Gourley E, Reimann A, Pontoglio M, Igarashi P. Role of the hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) C-terminal domain in Pkhd1(ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(11):10578–10586.
38. Garcia-Gonzalez MA, Menezes LF, Piontek KB et al. Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(6):1940–1950.
39. Kim I, Fu Y, Hui K. et al. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(3):455–468
40. Welham SJM, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression. *Physiological Genomics*. 2005; 22(1):48–56
41. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ et al. Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. *Kidney Int*. 2016;89(2):476-86.
42. Patel SR, Kim D, Levitan I, Dressler GR. The BRCT domain containing protein PTIP links PAX2 to a histone H3, lysine 4 methyltransferase complex. *Developmental Cell*. 2007;13(4);580–592.
43. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics*. 2011;6(7):838–842.
44. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001;98:168e75

45. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet*. 2001;358(9277):241
46. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2000;106:358e61.
47. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, et al. Prenatal cocaine exposure. Renal revision: from lobulation to duplication--what is normal? *Williams H. Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92(5):ep152.
48. Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ. Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65(5):684-91.
49. Gray SP, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, Moritz KM. Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid? *ClinExpPharmacol Physiol*. 2012;39(9):807-13.
50. Sekine T, Miura K, Takahashi K, Igarashi T. Children's toxicology from bench to bed-Drug-induced renal injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci*. 2009;34 Suppl2:SP245-50.
51. Morgan TM, Jones DP, Cooper WO. Renal teratogens. *ClinPerinatol*. 2014;41(3):619-32
52. Plazenet C, Arrondel C, Chavant F, Gubler MC. Fetal renin-angiotensin-system blockade syndrome: renal lesions. *PediatrNephrol*. 2014;29(7):1221-30.
53. Smithells RW. Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J*. 1973;1(5848):269-72.
54. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Yapici S. Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(3):521-4.
55. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of

- epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11:CD010224.
56. Carta M, Cimador M, Giuffrè M et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney in infants exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *PediatrNephrol.* 2007 Jul;22(7):1054-7.
57. Akar M, Dilli D, Yilmaz Y et al. A case of fetal carbamazepine syndrome with right hemihypoplasia of the entire body. *Genet Couns.* 2012;23(1):19-24.
58. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016 Sep 14. pii: S1769-7212(16)30318-4.
59. Groen In 't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):596-603.
60. Morse RP, Rawnsley E, Crowe HC, Marin-Padilla M, Graham JM Jr. Bilateral renal agenesis in three consecutive siblings. *PrenatDiagn.* 1987;7(8):573-9.
61. Monn E, Nordshus T. Hereditary renal adysplasia. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(2):278-80.
62. Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM, McBride KL. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *PediatrNephrol.* 2007;22(1):52-6.
63. Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl J Med.* 1984;310(21):1341-5.
64. Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *PediatrNephrol.* 2013;28(11):2143-7.

65. Kobayashi M, Kaplan BS, Bellah RD et al. Infundibulopelvic stenosis, multicystic kidney, and calyectasis in akindred: clinical observations and genetic analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 1995;59(2):218–224
66. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-Gene Causes of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in Humans. *PediatrNephrol*. 2014; 29(4): 695–704.
67. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *International Journal of Nephrology*. 2012; Article ID 909083, 10 page.
68. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9: 358–364
69. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC, Hwang DY, Yung Gee H, Dworschak GC, Tasic V, Pennimpede T, Natarajan S, Sperry E, Matassa DS, Stajić N, Bogdanovic R, de Blaauw I, Marcelis CL, Wijers CH, Bartels E, Schmiedeke E, Schmidt D, Märzheuser S, Grasshoff-Derr S, Holland-Cunz S, Ludwig M, Nöthen MM, Draaken M, Brosens E, Heij H, Tibboel D, Herrmann BG, Solomon BD, de Klein A, van Rooij IA, Esposito F, Reutter HM, Hildebrandt F. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1310-7. Epub 2013 Oct 23.
70. Krug P, Morinière V, Marlin S, Koubi V, Gabriel HD, Colin E, Bonneau D, Salomon R, Antignac C, Heidet L. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat*. 2011;32(2):18
71. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *PediatrNephrol* 2007; 22: 1675–1684
72. Kottgen A. Genome-wide association studies in nephrology – research. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(4):743–758
73. Bamshad MJ, Ng, Bigham AW et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nature Reviews Genetics* 2011;12(11): 745–755

74. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P et al. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):113-23.
75. van Eerde AM, Koeleman BP, van de Kamp JM, de Jong TP, Wijmenga C, Giltay JC. Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Dutch families with vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007 Aug;22(8):1129-33.
76. Weber S, Moriniere V, Knüppel T et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2864-70.
77. Decramer S, Parant O, Beaufils S et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):923-33.
78. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int.* 2012;81(2):196-200.
79. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1917-22.
80. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S et al. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2014;85(6):1429-33.
81. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ et al. Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. *Kidney Int.* 2016;89(2):476-86.
82. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N et al. Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med.* 2013;369(7):621-9.

83. Westland R, Verbitsky M, Vukojevic K et al. Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney. *Kidney Int.* 2015;88(6):1402-1410.
84. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012 7;91(6):987-97.
85. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am SocNephrol.* 2013;24(8):1313-22.
86. Elahi S, Homstad A, Vaidya H et al. Rare variants in tenascin genes in a cohort of children with primary vesicoureteric reflux. *PediatrNephrol.* 2016;31(2):247-53.
87. Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C et al. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet.* 2016 Jan;135(1):69-87.
88. Kosfeld A, Brand F, Weiss AC et al. Mutations in the leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) gene and Lifr deficiency cause urinary tract malformations. *Hum Mol Genet.* 2017;26(9):1716-1731
89. Vivante A, Mann N, Yonath H et al. A Dominant Mutation in Nuclear Receptor Interacting Protein 1 Causes Urinary Tract Malformations via Dysregulation of Retinoic Acid Signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 5. pii: ASN.2016060694. doi: 10.1681/ASN.2016060694. [Epub ahead of print]
90. Le Tanno P, Breton J, Bidart M et al. PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *J Med Genet.* 2017;54(7):502-510.
91. Heidet L, Morinière V, Henry C et al. Targeted Exome Sequencing Identifies PBX1 as Involved in Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May 31. pii: ASN.2017010043. doi: 10.1681/ASN.2017010043. [Epub ahead of print]

92. Kohl S, Chen J, Vivante A et al. Targeted sequencing of 96 renal developmental microRNAs in 1213 individuals from 980 families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1280-3.
93. Nakai H, Asanuma H, Shishido S, Kitahara S, and Yasuda K. Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. *Pediatrics International*. 2003;45(5):634–641.
94. Sanghvi KP, Merchant RH, Gondhalekar A, Lulla CP, Mehta AA, Mehta KP. Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. *J Trop Pediatr*. 1998;44:235–40
95. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, ClarisAppiani A, Taioli E, MarraG, Edefonti A, Sereni F, ItalKid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111; e382–e387
96. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2007;22;1014–1020
97. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009;76;528–533
98. Epelman M, Daneman A, Donnelly LF, Averill LW, Chauvin NA. Neonatal imaging evaluation of common prenatally diagnosed genitourinary abnormalities. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35(6):528-54.
99. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010;6(3):212-31.
100. Sinha A, Bagga A, Krishna A et al I. Revised guidelines on Management of Antenatal Hydronephrosis. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):2015-231.

101. Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *J Urol.*2002;168:1826-9.
102. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ: Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.*1993; 23(6): 478–480
103. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):218–224.
104. Cheng AM, Phan V, Geary DF, Rosenblum ND: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(1):38–40.
105. Ismaili K, Hall M, Donner Cet al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):242-6
106. Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 1):1518-21.
107. Tsuchiya M, Hayashida M, Yanagihara T et al. Ultrasound screening for renal and urinary tract anomalies in healthy infants. *Pediatrics International.* 2003;45(5):617-623.
108. Tabel Y, Haskologlu ZS, Karakas HM, Yakinc C. Ultrasonographic Screening of Newborns for Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tracts. *Urol J.* 2010;7(3):161-7.
109. Becker AM. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):207-13.
110. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E et al. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(1): 67–74.

111. Arlen AM, Cooper CS. Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Curr Urol Rep.* 2015;16(9):64.
112. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiologic Clinics of North America* 1991;29(2):51–363
113. Lewis MA, Shaw J, Sinha M, Adalat S, Hussain F, and Inward C. UK renal registry 11th annual report (December 2008): chapter 13 demography of the UK paediatric renal replacement therapy population. *Nephron Clinical Practice*, 2009; 111(1):257–267
114. Hattori S, Yosioka K, Honda M, and Ito H. The 1998 report of Japanese National Registry data on pediatric endstage renal disease patients. *Pediatric Nephrology.* 2002;17(6): 456–461
115. Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, and Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation—a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Nephrology.* 1994;8(5):570–573
116. Lei TY, Fu F, Li R et al. Whole-exome sequencing for prenatal diagnosis of fetuses with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant.* 2017. Apr 6. doi: 10.1093/ndt/gfx031. [Epub ahead of print]
117. Klein J, Lacroix C, Caubet C et al. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV). *Sci Transl Med.* 2013;5(198):198.
118. Drube J, Schiffer E, Lau E et al. Urinary proteome analysis to exclude severe vesicoureteral reflux. *Pediatrics.* 2012;129(2):e356-63
119. Sananes N, Favre R, Koh CJ et al.. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):183-189.
120. Hariharan K, Kurtz A, Schmidt Ott. Assembling Kidney Tissues from cells: The long road from organoids to organs. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3-70.

121. Baskin LS, Ozcan T. Overview of antenatal hydronephrosis. UpToDate [online serial]. Waltham, MA: UpToDate; reviewed February 2014.
122. Ristoska N. Kongenitalni anomalii na bubrežite I urinarniot trakt (CAKUT) – klinicko-genetska studija so poseben osvrt na E469G varijantata na TSHZ3 genot. Doktorska teza. Medicinski Fakultet, Univerzitet sv. Kiril i Metodij, Skopje. 2015
123. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaske IF, Warady BA, Furth SL New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20:629–637
124. van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol 2018; 29: ccc–ccc, ISSN: 1046-6673/2901-ccc
125. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Pediatr Int. 2003; 45:610–616
126. Noronha L, Adriane Martins V, Sampaio G, Cat I, Serapião MJ. Study of urinary tract congenital malformations: Data for early diagnosis of urinary tract malformations S63 analysis of 6,245 pediatric autopsies. J Bras Patol Med Lab. 2003;39:237---43.
127. Ristoska N, Lozanovski V, Gucev Z, Tasic V. et al. Copy number variation analysis in Macedonian children with renal hypodysplasia and agenesis. Pediatric Nephrology 27(9):1651-165
128. Janchevska A, Gucev Z, Tasevska-Rmus L, Tasic V. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Children Born Small for Gestational Age Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2017 Mar 1;38(1):53-57
129. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Eurocat Working Group. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. J Pediatr Urol. 2009;5(1):47-52.
130. Coelho GM, Bouzada MC, Lemos GS, Pereira AK, Lima BP, Oliveira EA Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. J Urol 2008;179:284– 289

131. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE Insights into the pathogenesis and natural. *European Urology* 2005;48:207–214
132. Hindryckx A, De Catte L. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011;3: 165-74.
133. Bakker MK, van Kammen JM, Fleurke-Rozema H, Streefland E, Gracchi V, Bilardo CM, De Walle HE. Prenatal diagnosis of urinary tract anomalies, a cohort study in the Northern Netherlands *Prenat Diagn.* 2017 Dec 14. doi: 10.1002/pd.5200.
134. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med.* 2002;47:27- 32.
135. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int.* 1999;55:1486-90
136. Morris RK, Tonks A, Kilby Md et al. Fetal lower urinary tract obstruction: an epidemiological population based study for outcome. *Reprod Sci.* 2011;18:366
137. Biard JM, Johnson MP, Carr MC, Wilson RD, Hedrick HL, Pavlock C, Adzick NS. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3):503-8.
138. Goebel J. New Nephrological Frontiers. Opportunities and Challenges created by Fetal Care Centers. *Advances in Pediatrics.* 2017;64 73–86
139. Sebire nJ, Von Kaisenberg C, Rubio C et al. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:387-90
140. Liao AW, Sebire nJ, Geerts L et al. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:338-41.
141. Lee KH, Gee HY, Shin JI. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol* 2017;58 Suppl 1:S4-13.
142. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002;89:149--56.

143. Nef S, Neuhaus TJ, Sparta G, Weitz M, Buder K, Wisser J, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr* 2016 May;175(5):667-676.
144. Konstantyner T, Sesso R, de Camargo MF, de Santis Feltran L, Koch-Nogueira PC. Pediatric chronic dialysis in Brazil: epidemiology and regional inequalities. *PLoS ONE*. 2015;10:e0135649.
145. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levtchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, Weber S, Salomon R, Antignac C, Vainio S, Schedl A, Schaefer F, Knoers NV, Bongers EM, EUCAKUT consortium Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3843–3851
146. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:363-73
147. Choi HA, Lee DJ, Shin SM, Lee YK, Sun Young Ko SY, Park SW. The Prenatal and Postnatal Incidence of Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract (CAKUT) Detected by Ultrasound. *Child Kidney Dis* 2016; 20(1): 29-32.
148. Tomat, A.L.; Salazar, F.J. Mechanisms involved in developmental programming of hypertension and renal diseases. Gender differences. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2014, 18, 63–77.
149. Ojeda, N.B.; Intapad, S.; Alexander, B.T. Sex differences in the developmental programming of hypertension. *Acta Physiol.* 2014, 210, 307–316.
150. Hilliard L.M; Sampson A.K.; Brown R.D; Denton K.M. The “his and hers” of the renin-angiotensin system. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013, 15, 71–79
151. Vina, J, Gambini, J, Lopez-Grueso R, Abdelaziz K.M, Jove M, Borrás C. Females live longer than males: Role of oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 2011, 17, 3959–3965
152. Woolf A, Price K, Scambler P, Winyard P. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 998–1007.

153. Census of Population, Households and Dwellings in the Republic of Macedonia, 2002 – Book XIII, Skopje, 2005. (PDF). State Statistical Office of the Republic of Macedonia.
154. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):212–218
155. Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl J Med* 1984;310:1341–1345
156. Belk RA, Thomas DF, Mueller RF, Godbole P, Markham AF, Weston MJ A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002;167:666–669
157. Anderson NG, Fischer J, Leighton D, Hector-Taylor J, McEwing RL Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2010;25:477– 483.
158. Hothi DK, Wade AS, Gilbert R, Winyard PJ Mild fetal renal pelvis dilatation: much ado about nothing? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:168–177
159. Mallik M, Watson AR Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:897–904
160. Mami C, Palmara A, Paolata A, Marrone T, Marseglia L, Berte LF, Arena F Outcome and management of isolated severe renal pelvis dilatation detected at postnatal screening. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2093–2097
161. Winding L, Loane M, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Bakker MK, et al. Prenatal diagnosis and epidemiology of multicystic kidney dysplasia in Europe. *Prenat Diagn* 2014 Nov;34(11):1093-1098
162. Hiraoka, M.; Tsukahara, H.; Ohshima, Y.; Kasuga, K.; Ishihara, Y.; Mayumi, M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int*. 2002, 61, 1840–1844.
163. Delmas HL, Kohler M, Doray B, Lemery D, Francannet C, Quistrebert J, Marie C, Perthus I. Congenital Unilateral Renal Agenesis: Prevalence, Prenatal Diagnosis, Associated Anomalies. Data from Two Birth-Defect Registries. *Birth Defects Research* 2017;00:000–00

164. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 2004;350:151–164
165. Kim EK, Song TB. A study on fetal urinary tract anomaly: antenatal ultrasonographic diagnosis and postnatal follow-up. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22: 569-73.
166. Lim G, Lee JH, Park YS, Kim KS, Won HS. Incidence and outcome of congenital anomalies of the urinary tract detected by prenatal ultrasonography: a single center study. *KoreanJPediatr.*2009;52:464-70.
167. Ramayani OR, Ritarwan K, Eyanoe PC, Siregar R, Ramayati R. Renal survival analysis of CAKUT and outcomes in chronic kidney diseases. *Curr Pediatr Res* 2017; 21 (4): 691-695
168. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet.* 2014;57:322---8.
169. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract *J Clin Invest.* 2018;128(1):4–15.
170. Polenakovic M, Gucev Z, Tasic V. Kidney disease in children- early diagnosis and prevention. *ПРИЛОЗИ. Одд. за мед. науки, XXXVII 1, 2016*
171. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Genetic Knochers NV. environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:720-31.
172. Clissold R.L., Hamilton A.J., Hattersley A.T., Ellard S., Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum *Nat Rev Nephrol*, 11 (2015), pp. 102-11
173. Yoshida Y, Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Imaizumi T, Yoshimura K, et al. Increased levels of pigment epithelium-derived factor in aqueous humor of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:149-50.
174. van der Ven A, Shril S, Ityel H, Vivante A, Chen J, Hwang DY, Laricchia KM, Lek M, Tasic V, Hildebrandt F. Whole-Exome Sequencing Reveals FAT4

- Mutations in a Clinically Unrecognizable Patient with Syndromic CAKUT: A Case Report. *Mol Syndromol* 2017;8:272–277
175. Caruana G, Wong MN, Walker A, Heloury Y, Webb N, Johnstone L, James PA, Burgess T and Bertram JF: Copy-number variation associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 30: 487-495, 2015
176. Prato AP, Musso M, Ceccherini I, Mattioli G, Giunta C, Ghiggeri GM, Jasonni V. Hirschsprung Disease and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). 2009.*Medicine* 88 (2), 83
177. Niamien-Attai C. et al. Renal abnormalities and Down syndrome: A Review. *Archives De Pédiatrie* 2017;24:1013-1018
178. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, Volume 58, Issue 12, December 2015, Pages 674-680
179. Altug-Teber O et al. Specific transcriptional changes in human fetuses with autosomal trisomies. *Cytogenet Genome Res.* 2007;119:171–184.
180. Warthen, D., Moore, E., Kamath, B., Morrissette, J., Sanchez, P., Piccoli, D., Krantz, I. and Spinner, N. Jagged1 (*JAG1*) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. 2006 *Hum. Mutat.*, 27: 436–443
181. Botto LD, et al. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet.* 1997;71:8-15.
182. Plank TL, Yeung RS, Henske EP Hamartin, the product of the tuberous sclerosis 1 (TSC1) gene, interacts with tuberin and appears to be localized to cytoplasmic vesicles. *Cancer Res.* 1998;58:4766–4770
183. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345–1356.
184. Rakowski SK et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70:1777–1782.
185. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, De Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2105---11.

186. Oliveira EA, Cabral AC, Pereira AK, Machado IN, Diniz JS, Lana AM, Cunha LK. Outcome of fetal urinary tract anomalies. *Pediatr Nephrol* 2012;27:965–972
971
187. Wang Y, Hu J, Druschel CM A retrospective cohort study of mortality among children with birth defects in New York State, 1983-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1023–1031
188. Montini G., Tullus K., Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children *N Engl J Med*, 365 2011, pp. 239-250
189. Palacios LoroM.L., Segura Ramírez D.K., Ordoñez Álvarez F.A., Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *Anales de Pediatría (Barce)* 2015 Dec;83(6):442
190. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicourethral reflux. *NEW Engl J Med*. 2014;370(25)2367-76
191. Rasmussen M, Sunde L, Andersen RF, Petersen OB. Infants with prenatally diagnosed kidney anomalies have an increased risk of urinary tract infections. 2018 doi: 10.1111/apa.14014
192. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416–21
193. Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2016; 41: 211–7
194. Heikkilä J, Holmberg C, Kyllönen L, Rintala R, Taskinen S. Longterm risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. *J Urol* 2011;186(6):2392–2396
195. Pulido JE, Furth SL, Zderic SA, Canning DA, Tasian GE. Renal parenchymal area and risk of ESRD in boys with posterior urethral valves. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(3): 499–505
196. Eckardt KU et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382 (9887):158 - 169

197. Danziger, DR Berman, K Luckritz, K Arbour, N Laventhal. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *Journal of Perinatology* 2016;00, 1–6
198. Lantos JD, Warady BA. The evolving ethics of infant dialysis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(10): 1943–1947
199. Shooter M, Watson A. The ethics of withholding and withdrawing dialysis therapy in infants. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(4): 347–351
200. Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, et al. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:272-78
201. Marzuillo P, Guarino S, Grandone A, Di Somma A, Della Vecchia N, Esposito T, Macchini G, Marotta R, Apicella A, Diplomatico M, Rambaldi PF, Perrone L, del Giudice EM, La Manna A, Polito C. Outcomes of a cohort of prenatally diagnosed and early-enrolled patients with congenital solitary functioning kidney, *The Journal of Urology*® 2017; doi: 10.1016/j.juro.2017.05.076.
202. Tain YL, Hsu CN, Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 381
203. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1844---55.
204. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JA. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:978---86
205. Quirino IG, Dias CS, Vasconcelos MA, Poggiali IV, Gouvea KC, Pereira AK, et al. A predictive model of chronic kidney disease in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2357---64.
206. Yamac,ake KG, Nguyen HT. Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:237---43.
207. Ozcan T. Ultrasonography for fetal hydronephrosis. *Ultracound Clin.* 2013;2013: 69-77.

208. Timberlake MD, Herndon CD. Mild to moderate postnatal hydronephrosis --- grading systems and management. *Nat Rev Urol.* 2013;10:649---56.
209. Shokeir AA, Nijman RJ. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU Int.* 2000;85:987---94
210. Aluloska N, Kirovski I, Cherepnalkovski AP, Palchevska S, Mandzukovska BH, Trenchevska GK, Tasic V. Clinical course and outcome in patients with early diagnosed CAKUT *Arch Pub Health* 2017;9 (2):5-11[Macedonian]
211. Aluloska N, Sofijanovska A, Kirovski I, Papazovska Cherepnalkovski A, Palcevska S, Kiteva- Trenchevska G, Tasic V. Malformation spectrum in early diagnosed congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Medical Journal - MEDICUS* 2017; 61(22):50-75
212. Easterbrook B, Capolicchio J-P, Braga LH. Antibiotic prophylaxis for prevention of urinary tract infections in prenatal hydronephrosis: An updated systematic review. *Canadian Urological Association Journal.* 2017;11(1-2Suppl1):S3-S11.
213. Wong NC, Koyle MA, Braga LH. Continuous antibiotic prophylaxis in the setting of prenatal hydronephrosis and vesicoureteral reflux. *Canadian Urological Association Journal.* 2017;11(1-2Suppl1): S20–S24

*Наташа Најдановска Алулоска, докторска дисертација:
Клинички, генетски и прогностички фактори на рано дијагностициран САКУТ*