

*На правах рукописи*



**Кутырло Ирина Эдуардовна**

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ИЗОЛИРОВАННЫХ И  
АССОЦИИРОВАННЫХ С ОРФАННЫМИ СИНДРОМАМИ  
ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ,  
ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ  
У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024 г.

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Савенкова Надежда Дмитриевна** – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Настаушева Татьяна Леонидовна** – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующая

**Зайкова Наталья Михайловна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО, профессор; обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева», приемное отделение, заведующая

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» мая 2024г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «\_\_\_» 2024г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, течения и исхода врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (ВАПМП)/ congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), высоким риском прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов в детском возрасте (Длин В.В. и др., 2017; Вялкова А.А. и др., 2019; Gabriele M.M., 2019; Зайкова Н.М., 2020; Chevalier R.L. et al., 2023).

В нефрологии в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002, 2003), ВАПМП у детей в возрасте более 2 лет считают к ХБП С1 с повреждением почек и нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), при сниженной СКФ стратифицируют тяжесть ХБП С2-5 (Hogg R.J. et al., 2003; Вялкова А.А. и др., 2019; Байко С.В., 2020; Li J. et al., 2020; Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л. и др., 2021).

Терминология и систематика ВАПМП введены в литературу A.J. Barakat и J.G. Drougas (1991), дополнены E. Winnicki и H. Copp (2019). ВАПМП выявляют по УЗИ в перинатальном периоде, у новорожденных, грудных и детей раннего возраста (Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 2008; Haddad M.N. et al., 2019; Умалатова М. И. и др., 2020; Li J., 2020;). При молекулярно-генетических исследованиях у детей установлены мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных ВАПМП при орфанных болезнях (Nicolaou N. et al., 2015; Sanna-Cherchi S. et al., 2018; Tomasi L. De et al., 2017; Adam M.P. et al., 2020; Goodier P. et al., 2022; Ganesan N. et al., 2023).

Почечный прогноз у детей с сочетанными ВАПМП (двусторонняя гипоплазия почек, уретерогидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и рефлюкс-нейропатия (РН)), неблагоприятный в связи с прогрессированием ХБП до С 4-5 и необходимостью заместительной почечной терапии (Зорин И.В., 2014; Ishikura K. et al., 2016; Зайкова Н.М., Длин В.В., 2017; Макарова Т.П. и др., 2021). В этиологической структуре ХБП у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек (Лысова Е.В., Савенкова Н.Д., 2017; Emma F. et al., 2022; Вялкова А.А. и др., 2021).

### **Степень разработанности темы исследования**

С момента введения терминологии и систематики сочетанных ВАПМП, их структура у педиатрических пациентов активно изучается. В отечественной и зарубежной литературе нам не встретилось работ по результатам сравнительного исследования особенностей структуры, фенотипа, почечной функции и выживаемости, прогрессирования ХБП у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП.

Мутации генов, ответственных за развитие ВАПМП у детей, выявляют в 10 – 16% (Игнатова М.С. и др., 2014; Brophy P.D. et al., 2017; Kohl S. et al., 2021; Emma F. et al., 2022; Goodier P. et al., 2022; Haffner D. et al., 2023). Представляется важным проведение анализа фенотипа, почечной функции и выживаемости у детей с сочетанными ВАПМП при орфанных синдромах, обусловленных мутациями генов.

В отечественной литературе не встретилось результатов сравнительных исследований почечной функции и выживаемости по методу E. L. Kaplan – P. Meier (1958) у педиатрических пациентов с изолированными ВАПМП и ассоциированными с орфанными синдромами.

### **Цель исследования**

Изучить особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечную функцию и выживаемость по методу E. Kaplan–P. Meier (1958) у педиатрических пациентов для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

## Задачи исследования

1. Оценить структуру изолированных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у педиатрических пациентов.
2. Выявить особенности клинического фенотипа, течения изолированных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, фенотипа и генотипа ассоциированных с орфанными наследственными синдромами вследствие мутации генов по результатам молекулярно-генетического исследования.
3. Провести сравнительное исследование функционального состояния почек и прогрессирования в хроническую болезнь почек С2–5 у педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.
4. Исследовать почечную выживаемость по методу E.Kaplan–P.Meier (1958) у педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами вследствие мутации генов врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

### Научная новизна работы

Получены новые данные, демонстрирующие особенности структуры, частоты сочетания клинического фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами, сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у педиатрических пациентов.

Впервые в структуре изолированных ВАПМП у детей установлено преобладание аномалий почек, ПМР, уретерогидронефроза/ гидронефроза (УГ/Г) и частота их сочетания.

Показано преобладание аномалий почек у детей и подростков в структуре ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами (CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs–Hoeijmakers, Dent 2, VACTERL ассоциация, Renal–Coloboma; Шерешевского–Тернера, Down/ Дауна), Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа;

Впервые в результате сравнительного исследования получены новые данные, демонстрирующие прогрессирование ХБП от С1 (с сохранной СКФ) до С2–5 при изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами ВАПМП у детей в возрасте более 2 лет.

Впервые исследована вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости по методу E.Kaplan–P.Mier у детей в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП. Приведена вероятность 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа и генотипа, почечной функции и выживаемости у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП. При сравнительном исследовании показаны у детей преобладание аномалий почек, ПМР, УГ/Г, частота их сочетания в структуре изолированных ВАПМП и преобладание аномалий почек при ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами.

Результаты диссертационной работы восполняют сведения о фенотипе, почечной функции и выживаемости у детей с сочетанными ВАПМП, изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами. Данные исследования почечной функции и 5-летней, 10-летней и 15-летней вероятности выживаемости расширяют представления педиатров и нефрологов о прогнозировании прогрессирования ХБП у детей с изолированными ВАПМП. Обосновано и предложено проводить педиатрическим пациентам с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП молекулярно-генетическое исследование по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в

соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» от 29.12.2022 №2497.

С целью оптимизации диагностики, определения стратегии консервативного и хирургического лечения детям с ВАПМП, выявленными по ультразвуковому скринингу в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей, рекомендована госпитализация в перинатальный центр или специализированные нефрологический и урологический стационары. Рекомендован междисциплинарный подход на амбулаторном этапе к ведению детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП педиатром-нефрологом, урологом, офтальмологом, сурдологом, неврологом, кардиологом. С учетом высокого риска прогрессирования ХБП у детей с ВАПМП показан динамический контроль функции почек.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы построена на основе изучения и обобщения данных отечественной и зарубежной литературы о структуре, почечной функции и выживаемости у детей с ВАПМП. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 31/17 от 18.10.2023). Применены анамнестический, клинический, лабораторный, функциональный, генеалогический методы исследования. Биоинформационический анализ секвенирования ДНК проведен в лабораториях «F:GENETICS», «GENETICO», «Геномед» (Россия), лаборатории молекулярной диагностики НИЦ и кафедры общей и молекулярной медицинской генетики СПбГПМУ. Визуализирующие методы исследования: УЗИ, экстреторная урография, мицционная цистоуретерография, КТ, МРТ, статическая нефросцинтиграфия.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Существуют особенности структуры и частоты сочетания клинического фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у педиатрических пациентов.
2. В структуре изолированных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей преобладают аномалии почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретерогидroneфроз/гидронефроз; ассоциированных с орфанными синдромами – аномалии почек.
3. Показатели прогрессирования хронической болезни почек от С1 (с нормальной СКФ) до С2 – С5 у педиатрических пациентов в возрасте более 2 лет с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, изолированными и ассоциированными с орфанными болезнями, имеют различия.
4. Существуют различия показателей вероятности 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков (2–17 лет 8 мес) с изолированными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей. Снижены 5-летняя и 10-летняя вероятность сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП и выполненного регистрационно-наблюдательного ретроспективного клинического исследования. В работе использованы известные и современные лабораторные, функциональные, молекулярно-генетические методы, исследование вероятности почечной

выживаемости по методу E.Kaplan–P.Mier (1958), современные методы статистической обработки результатов исследования.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на Российских и международных конгрессах: XVI Российский Конгресс «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва (2017); Конгресс «Здоровые дети–будущее страны» с международным участием, Санкт–Петербург (2017); 50<sup>th</sup> Annual the European Society for Pediatric Nephrology Meeting, Glasgow, Scotland (2017); Конгресс «Здоровые дети–будущее страны» с международным участием, Санкт–Петербург (2018); 51<sup>th</sup> Annual the European Society for Pediatric Nephrology Meeting, Antalya, Turkey (2018); Конгресс «Здоровые дети–будущее страны» с международным участием, Санкт–Петербург (2022); XXI Российский Конгресс «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва (2022); Международная конференция «Актуальные проблемы педиатрической нефрологии» в рамках конгресса «Здоровые дети–будущее страны» с международным участием, Санкт–Петербург (2023); XXII Российский Конгресс «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва (2023).

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и входящих в базу данных Scopus.

Результаты диссертационной работы используются в лечебном и учебном процессах в ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведены анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме изолированных и синдромальных ВАПМП у детей и подростков; обоснование цели и задач, составление дизайна исследования; формирование групп пациентов; анализ медицинской документации; математико-статистическая обработка и анализ результатов; написание глав, заключения, основных положений и выводов диссертационного исследования; написание статей; составление презентаций.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, трех глав с описанием результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 32 рисунками. Список литературы состоит из 186 источников, из которых 65 отечественных и 121 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В диссертационное исследование включено 127 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев. Все пациенты подразделены на группы: I группу составили 113 (89%) пациенты с ВАПМП, без ассоциации с орфанными синдромами (изолированные); II группу–14 (11%) пациентов с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами и числовыми хромосомными болезнями (синдромальные). Из 127 пациентов 18,9% детей в возрасте до 2 лет и 81,1% в возрасте более 2 лет; 57,5% мальчиков и 42,5% девочек.

Критерии включения в исследование – наличие ВАПМП; подписанное официальным представителем пациента информированное добровольное согласие на медицинское

вмешательство и участие в клинических исследованиях. Критерии исключения из исследования: отсутствие ВАПМП; отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Систематика ВАПМП проведена в соответствии с классификацией A.J.Barakat, J.G.Drougas (1991), дополненной E.Winnicki и H.Copp (2019). Определены I–V ст. ПМР в соответствии с радиологической классификацией R.L. Lebowitz et al. (1985); 1–4 типы РН по классификации I. Goldraich (1983); I–IV стадии УГ/Г по результатам УЗИ, экскреторной урографии (Папаян А.В. и соавт., 2008).

Диагноз ХБП у детей и подростков установлен в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI and R. Hogg et al., 2002; Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. (2003) на основании критериев: повреждение почек в течение 3 или более месяцев со структурными или функциональными нарушениями почек, со снижением или без снижения СКФ, манифестирующее одним или более из следующих признаков: нарушение в анализах крови или мочи, при визуализации почек, при биопсии почки; снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение  $\geq 3$  месяцев, с или без других признаков повреждения почек. В соответствии с определением по K/DOQI (2002) and R.Hogg et al. (2003), у педиатрических пациентов осуществлена стратификация стадий ХБП С1 СКФ $>90$ ; С2 СКФ 60-89; С3 СКФ 30-59; С4 СКФ 15-29; С5 СКФ $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по критериям СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина (мкмоль/л) в формуле G.J. Schwartz, и категории альбуминурии/протеинурии.

Исследование почечной выживаемости у пациентов с ВАПМП предусматривало построение таблиц дожития и моментный неинтервальный метод E.L.Kaplan–P.Meier (1958). Термин «выжившие» использован для детей с ВАПМП, имеющих сохранную СКФ или компенсированную ХБП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Особенности структуры и течения изолированных ВАПМП у детей

У 113 пациентов I группы средний возраст на момент выявления ВАПМП составил 1,06 года (1 месяц–17 лет 8 месяцев). У мальчиков изолированные ВАПМП диагностированы достоверно в более раннем возрасте, чем у девочек ( $p<0,05$ ).

Структура изолированных ВАПМП у 113 пациентов I группы:

**Гипоплазия почки/ почек (ГП)** выявлена у 34 (30%) детей, из них установлено сочетание ГП с аномалиями мочеточников (67,6%), другими аномалиями почек (26,5%), мочевого пузыря (14,7%), уретры (5,9%). У 34 детей с ГП диагностировано сочетание с ПМР в 61,8% (достоверно чаще) и УГ/Г в 23,5% случаев.

**Аномалии количества почек** выявлены у 28 (24,8%) детей: удвоение почек/ почки (УП) у 23 (82,1%), односторонняя агенезия почки у 5 (17,9%). Из 23 пациентов с УП диагностированы достоверно чаще неполное одностороннее (47,8%), полное одностороннее (39,1%), неполное двустороннее (8,7%), полное двустороннее (4,4%). У 23 детей с УП выявлено сочетание с аномалиями почек (60,9%), мочеточников (52,2%), мочевого пузыря (4,3%). Сочетание УП установлено с ПМР в 52,2%, УГ/Г в 39,1%. Сочетание односторонней агенезии почки у 5 детей: с тазовой дистопией почки (1), УГ/Г (1), дивертикулом мочевого пузыря (1). Из 28 детей чаще диагностировано сочетание аномалий количества почек с аномалиями мочеточников (60,7%), почек (50%), мочевого пузыря (3,6%).

**Аномалии взаиморасположения почек** диагностированы у 25 (22,1%) детей: подковообразная почка у 23 (92%), галетообразная почка у 1 (4%), L-образная почка у 1 (4%): достоверно чаще ( $p<0,05$ ) выявлена подковообразная почка. Сочетание аномалий взаиморасположения почек диагностировано с другими аномалиями почек (40%), мочеточников (44%), уретры (8%). Определено сочетание аномалий взаиморасположения почек с ПМР (36%), УГ/Г (36%).

**ПМР I–V ст.** диагностирован у 60 (53,1%) детей, из них в 51,7% выявлен односторонний (в 35,5% справа, в 64,5% слева), в 48,3% двусторонний. Степени ПМР в 89 мочеточников: I ст.

(7,9%), II ст. (19,1%), III ст. (33,7%), IV ст. (20,2%), V ст. (19,1%). Достоверно чаще при двустороннем ПМР выявлены III-V ст., чем при одностороннем ( $p<0,05$ ). Выявлено сочетание ПМР с аномалиями почек (80%), мочевого пузыря (10%), уретры (6,7%). Диагностирован сочетанный ПМР с УГ/Г (40%), ГП (33,3%), УП (20%).

УГ/Г диагностирован у 47 (41,6%) детей, из них в 66% односторонний (в 41,9% справа, в 58,1% слева), в 34% двусторонний. Статистически чаще диагностирован односторонний УГ/Г ( $p<0,05$ ). Стадии УГ/Г: I ст. (22,2%), II ст. (31,8%), III ст. (23,8%), IV ст. (22,2%). Выявлены сочетания УГ/Г с аномалиями почек (68,1%), мочеточников (59,6%), мочевого пузыря (14,9%), уретры (6,4%). Диагностирован у 47 детей сочетанный УГ/Г с ПМР (51,1%), подковообразной почкой, дистопией и ГП с одинаковой частотой (17%).

**Клапан задней уретры** диагностирован у 9 (8%) мальчиков. Диагностировано сочетание клапана задней уретры с подковообразной почкой (2), ГП (2), УГ/Г (3); ПМР (3); дивертикулом мочевого пузыря (1).

**Экстрофия мочевого пузыря** диагностирована у 6 (5,3%) детей. Из 6 у 5 пациентов диагностировано сочетание с УГ/Г, у 4 с ПМР, у 1 с двусторонней ГП.

У 113 пациентов с изолированными ВАПМП не проведены урологические операции в 49,6%, проведены в 50,4%, из них 2 и более в 16,8% (рисунок1).

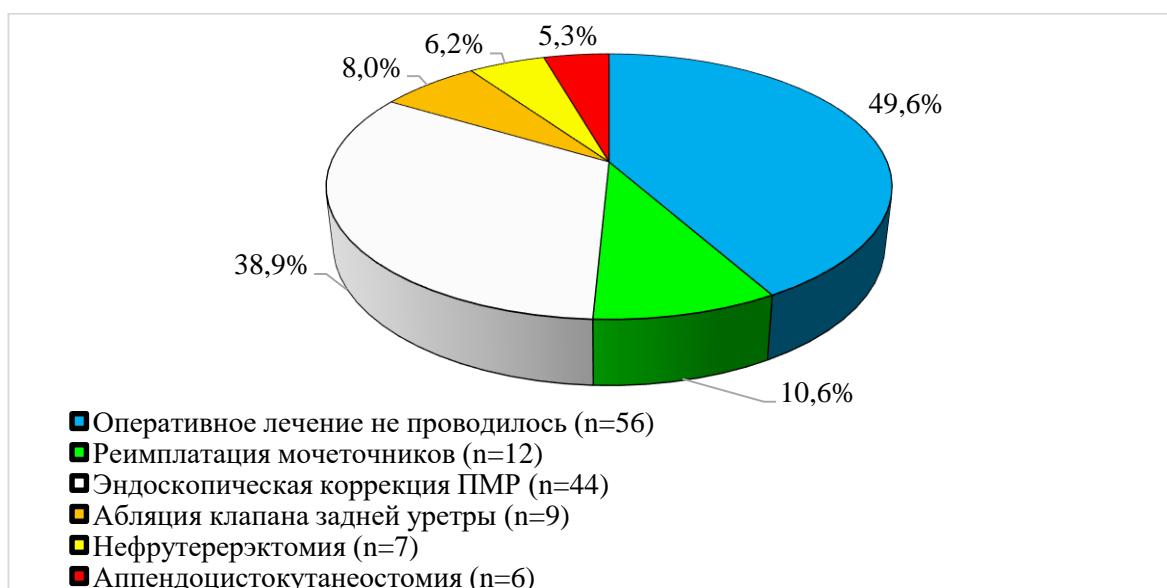


Рисунок 1 – Оперативные вмешательства на органы мочевой системы у 113 пациентов с изолированными ВАПМП

У 113 пациентов в структуре изолированных ВАПМП достоверно чаще установлены аномалии почек (76,9%).

### Особенности фенотипа синдромальных ВАПМП у 14 детей

**Renal – Coloboma синдром** у девочки: колобома дисков зрительных нервов, хориоидальный эпивульбарный дермоид, центральный и периферический хориоретинит, миопия обоих глаз, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие обоих глаз. ВАПМП: мультицистозная дисплазия правой почки по гипопластическому типу (при нефрэктомии). Стеноз устья левой почечной артерии.

**Fraser синдром тип 1** у мальчика: криптофталм, стеноз носослезного канала; гипоплазия ушных раковин, двусторонняя атрезия наружных слуховых проходов, сужение слуховых проходов в костных отделах, двусторонняя кондуктивная тугоухость; передняя межголосовая мембрана; синдактилия 3-4 пальцев кистей, ВАПМП (ГП левой почки, ПМР).

**Pierson синдром** у мальчика: врожденная катаракта, обструкционная амблиопия обоих глаз, нистагм, врожденный двусторонний стеноз носослезного протока; мышечная гипотония, смешанная гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста, ЗПМР. ВАПМП: УГ/Г, подковообразная почка.

**Lowe синдром** у мальчика (2 г 11 мес): двусторонняя катаракта и глаукома; мышечная гипотония, ЗПМР; синдром Фанкони, ВАПМП (двусторонняя ГП, УГ/Г справа).

**Lowe синдром** у мальчика (11 лет): микрофталмия, микрофакия, врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм; гипоплазия мозолистого тела, надцеребеллярная киста, внутренняя гидроцефалия, мышечная гипотония; синдром Фанкони), ВАПМП (двусторонние ПМР и УГ/Г).

**FOXP1 синдром** у мальчика: вторичное иммунодефицитное состояние, артериовенозная мальформация левого легкого, резидуально-органическое поражение головного мозга; ВАПМП (подковообразная почка, неполное удвоение ЧЛС).

**Schuurs – Hoeijmakers синдром** у девочки: сходящееся косоглазие, микрофталм, микрокорнея, колобома радужки и сосудистой оболочки; детский церебральный паралич, эпилептическая энцефалопатия, ЗПМР, гипоплазия срединных структур червя мозжечка, краинофациальные микроаномалии, нижний спастический парапарез; ВАПМП (двустороннее полное УП).

**Болезни Dent 2** у мальчика: врожденная катаракта обоих глаз, двусторонний буфталм, врожденная глаукома, афакия левого глаза; гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела, ретроцеребеллярная киста, нарушение интеллектуального развития; синдром Фанкони, медуллярный нефрокальциноз, ВАПМП (двусторонний УГ/Г).

**Синдром гипоплазии/ аплазии почек типа 3** у мальчика: ВАПМП (ГП правой почки, поясничная дистопия левой почки, УГ/Г), гидроцефалия, ЗПМР, деформация грудной клетки и нижних конечностей.

**Синдром Дауна** у мальчика: косой монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, маленькие уши, полуоткрытый рот с высунутым языком; маленькие кисти с поперечной бороздой на ладони, укорочение фаланг 5 пальца с обеих сторон, синдактилия, брахисиндактилия, плоскостопие; ВПС; резидуально – органическое поражение головного мозга, дизартрия, олигофрения; установлены ВАПМП (двусторонняя ГП, НДМП).

**Синдром Шерешевского-Тернера** у девочки: задержка роста, широкая и короткая шея, крыловидные складки кожи, косоглазие, птоз, эпикант, высокое готическое небо, низкий рост волос на затылке, вдавленная грудная клетка, широко расставленные втянутые соски, пигментные невусы, ЗПМР и ВАПМП (подковообразная почка, НДМП).

**CHARGE синдром** у мальчика (10 мес): «С» колобома хориоидией правого глаза, колобома диска зрительного нерва и хориоидией левого глаза, лагофтальм справа, резорбция преретинальных геморрагий правого глаза, кортикостероидная офтальмогипертензия правого глаза; «Н» ВПС; «Р» ЗПМР, речевого и физического развития; «Г» паховая дистопия правого яичка, водянка яичка слева, пахово-мошоночная грыжа слева; «Е» двусторонняя нейросенсорная тугоухость сочетались с ВАПМП (нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки, УГ/Г левой).

**CHARGE синдромом** у мальчика (3 г 7 мес): «С» колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, сходящееся косоглазие ОД, парез лицевого нерва, асимметрия лица; «Н» ВПС; «Р» дефицит роста, задержка физического развития; «Г» крипторхизм, отсутствие правого яичка, микропенис, фимоз, гипоспадия; «Е» аномальная форма ушных раковин, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, установлены ВАПМП (двусторонняя ГП, НДМП).

**VACTERL ассоциация** у девочки: «V» нарушение сегментации позвонков Th IV-XII и ребер, врожденный кифосколиоз позвоночника, гидромиелия, аплазия копчика, киста копчика; «С» декстрокардия; «Т» нижний трахеопищеводный свищ; «Е» атрезия пищевода; «Р» ВАПМП (перекрестная дистопия правой почки, УГ/Г, ПМР); «Л» варусная деформация нижних конечностей.

В таблице 1 представлены варианты мутации генов у 10 детей с синдромальными ВАПМП.

Таблица 1 – Варианты мутации генов у 10 детей с синдромальными ВАПМП

Название синдрома ORPHA	Ген, кариотип	Мутации гена
Renal – Coloboma ORPHA 1475	<i>PAX2</i>	Гетерозиготная мутация в 6 инtronе гена <i>PAX2</i> : IVS6-1-g->c. У отца и сибса probanda мутация в 6 инtronе гена <i>PAX2</i> (IVS6-1-g->c)
Fraser тип 1 ORPHA 2052	<i>FRAS1</i>	Ранее не описанный вариант мутации в 1 экзоне гена <i>FRAS1</i> (4:g.78979165T>C) c.2T>C; p.Met1
Pierson ORPHA 2670	<i>LAMB2</i>	Ранее не описанный вариант (rs143405268) гетерозиготной мутации (миссенс) в 18 экзоне гена <i>LAMB2</i> (chr3:g.49163473G>T),ENST00000418109.1:c.2271C>A, ENSP00000388325.1: p.Ser757Arg
Lowe (2г 11 мес) ORPHA 534	<i>OCRL</i>	Ранее не описанный вариант гетерозиготной мутации X:g.129562665; C>TENST00000371113.9:c. 1123C>T ENST00000360154.4: p.His375Tyr в 12 экзоне гена <i>OCRL</i>
Lowe (11 лет) ORPHA 534	<i>OCRL</i> , <i>ROBO2</i>	Новый вариант c.737delG (p.Gly246fs) мутации гена <i>OCRL</i> ; патогенная мутация c.738T>G (p.Cys246Trp) гена <i>ROBO2</i>
FOXP1 ORPHA391372	<i>FOXP1</i>	Гетерозиготное носительство нового варианта c.664+1G>C в гене <i>FOXP1</i>
Schuurs – Hoeijmakers ORPHA 329224	<i>PACSL</i>	Патогенный вариант мутации в гене <i>PACSL</i> (c.607C>T), p.(Arg203Trp)
Dent 2 ORPHA 93623	<i>OCRL</i>	Протяженная делеция участка хромосомы X с границами 129540739–129806486, 4 морбидными генами: <i>OCRL</i> , <i>ZDHHC9</i> , <i>SASH3</i> , <i>XPNPEP2</i>
Renal hypodysplasia/ aplasia типа 3 OMIM 617805	<i>GREB1L</i>	Ранее не описанный вариант (rs1435669398) гетерозиготной (миссенс) мутации в экзоне 27 гена <i>GREB1L</i> (chr18:g.19088490G>A: p.Arg1558His 617805
Синдром Дауна ORPHA 870	Кариотип 47,XY(+21) <i>WDR35</i>	Патогенный вариант гетерозиготной мутации гена <i>WDR35</i> (chr2:19941796A>C): p.Leu630
Синдром Шерешевского – Тернера ORPHA 881	Кариотип 45,X	

### Функция почек у детей с изолированными ВАПМП

Из 113 детей 81,4% были в возрасте более 2 лет и 18,6% до 2 лет. Из 21 ребенка в возрасте менее 2 лет установлены в 71,4% нормальная, в 28,6% сниженная СКФ.

Фенотипы изолированных ВАПМП у 6 детей со снижением СКФ: ПМР II-V ст. (6), УГ/Г III-IV ст. (4), полное УП(1), ГП (1), подковообразная почка (1), агенезия почки (1), дистопия почки (1), эктопия устья мочеточника (1).

Структура изолированных ВАПМП у 92 детей с ХБП С1–5 в возрасте более 2 лет (рисунок 2):

- С1 (27,2%) включала ПМР (60%), аномалии взаиморасположения почек (40%);
- С2 (8,7%) – ГП (62,5%), аномалии количества почек (50%);
- С3 (50%) – УГ/Г (46,7%), ПМР (36,9%);
- С4 (9,8%) – ПМР (77,8%), УГ/Г (55,6%);
- С5 (4,3%) на диализе – ПМР (100%), УГ/Г (50%), ГП (50%).

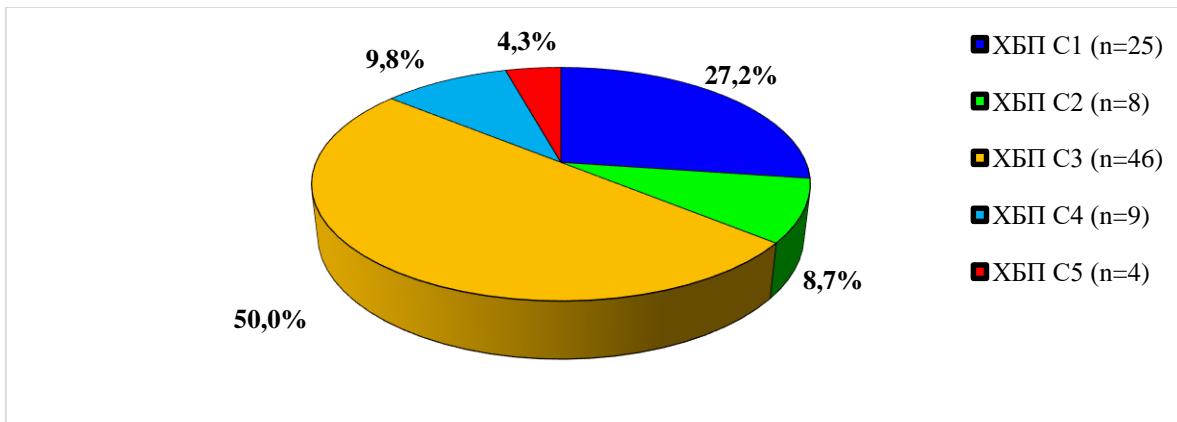


Рисунок 2– Стратификация ХБП по стадиям у 92 пациентов в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП

У 45 детей с ПМР в возрасте более 2 лет диагностированы стадии ХБП: С1 (33,3%); С2 (4,4%); С3 (37,8%); С4 (15,6%); С5 (8,9%).

Из 60 детей с ПМР I – V ст. в 41,7% у пациентов формирование РН: 1 тип (28%), 2 тип (24%), 3 тип (24%), 4 тип (24%).

Выявлены РН 1 и 2 типов с односторонним ПМР в 60%, при двустороннем в 46%; РН 3 и 4 типов при одностороннем ПМР в 40%, при двустороннем в 54%.

У 92 педиатрических пациентов с ВАПМП в 12% в возрасте 12 – 16 лет с ПМР и РН 3-4 типа диагностированы ХБП С4-5; в возрасте 13 – 16 лет с ПМР и РН 4 типа ХБП С5 в 4,3%.

У 37 детей с УГ/Г установлены стадии ХБП: С1 (18,9%); С2 (8,1%); С3 (54,1%); С4 (13,5%); С5 (5,4%); достоверно чаще ХБП С3; с односторонним УГ/Г достоверно чаще ХБП С1-2, при двустороннем С4.

У 30 пациентов в возрасте более 2 лет с ГП стратифицированы стадии ХБП: С1 (30%); С2 (16,7%); С3 (36,7%); С4 (10%); С5 (6,7%).

### Функция почек у детей с синдромальными ВАПМП

Установлены у 11 детей в возрасте более 2 лет стадии ХБП: С1 (45,5%), С2 (45,5%), С5 (9%); С3-4 (0%) (таблица 2), у 10 из 14 пациентов протеинурия.

Таблица 2 – СКФ и стадии ХБП С1-5 у 11 детей с синдромальными ВАПМП

Пациент №	Синдромы	Возраст	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Стадия ХБП по K/DOQI
1.	Renal – Coloboma	13 лет	12,0	C5
2.	CHARGE	3г 7 мес	68,8	C2
3.	Lowe	2г 1 мес	82,1	C2
4.	Lowe	11 лет	70,0	C2
5.	FOXP1	2г 11 мес	90,0	C1
6.	Schuurs – Hoeijmakers	4г 5 мес	134,0	C1
7.	Dent 2	11 лет	114,8	C1
8.	VACTERL	12 лет	80,0	C2
9.	Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа	4г 9 мес	106,0	C1
10.	Шерешевского-Тернера	5л 6 мес	108,0	C1
11.	Синдром Дауна	15 лет	70,2	C2

У пациентки (17 лет 11 мес) с Renal – Coloboma синдромом функционирующий почечный трансплантат. Из 14 у 3 детей в возрасте до 2 лет – нормальная СКФ.

### Почечная выживаемость у детей с изолированными ВАПМП

Рассчитанная по методу E. Kaplan – P. Meier у 92 пациентов в возрасте более 2 лет вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости составила 94,4%, 89,5% и 66,5%, соответственно (рисунок 3).

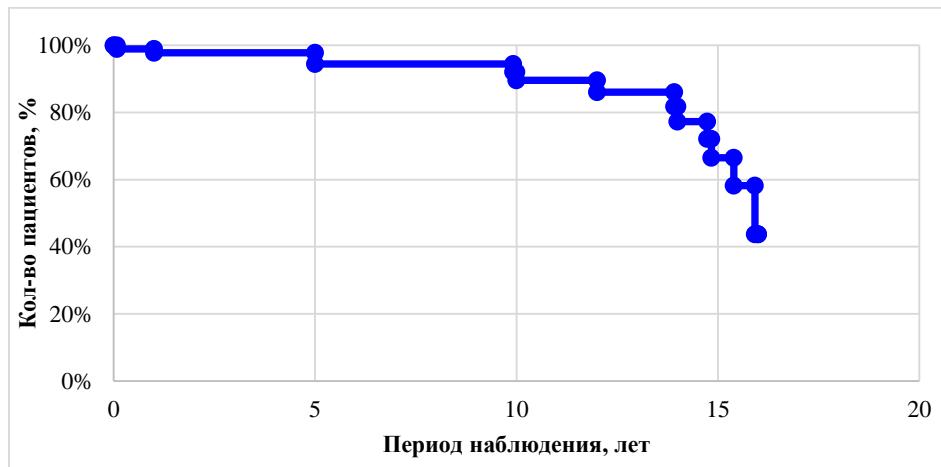


Рисунок 3 – Почечная выживаемость по методу E.Kaplan–P.Meier у 92 детей и подростков с изолированными ВАПМП

Сравнительное исследование 5-летней, 10-летней и 15-летней вероятности почечной выживаемости у 45 пациентов в возрасте более 2 лет с ПМР при ВАМПМ и у 69 с аномалиями почек при ВАМПМ по методу E.Kaplan–P.Meier демонстрируют различия: 100%, 90,5% и 84,0% (соответственно) и 100%, 100% и 98,6% (соответственно) (рисунок 4).

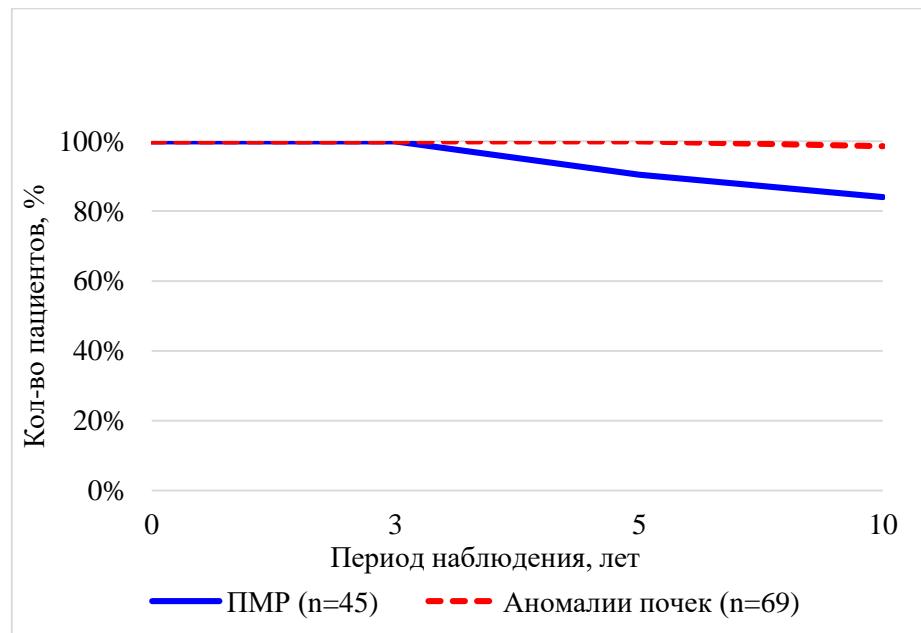


Рисунок 4 – Почечная выживаемость по методу E.Kaplan–P.Meier у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ПМР и с аномалиями почек при изолированных ВАМПМ

Вероятность 15-летней почечной выживаемости у детей в возрасте более 2 лет с ПМР и аномалиями почек при изолированных ВАПМП имеет достоверные различия ( $p<0,05$ ).

### **Вероятность сохранности функции почек у детей в возрасте более 2 лет с синдромальными ВАПМП**

На рисунке 5 показана вероятность 5-летняя и 10-летняя сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей.



Рисунок 5 – Вероятность сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей с синдромальными ВАПМП в возрасте более 2 лет

Вероятность 5-летней и 10-летней сохранности СКФ у 11 детей с синдромальными ВАПМП составляет 58,5% и 32,0% (соответственно).

## **ВЫВОДЫ**

1. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у 127 детей установлены изолированные фенотипы (89%) и ассоциированные с орфанными синдромами (11%). Средний возраст детей к моменту выявления изолированных ВАПМП составил 1,06 года (1 месяц – 17 лет 8 месяцев) и ассоциированных с орфанными наследственными синдромами – 4,2 года (1 месяц – 12 лет).
2. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей с изолированными фенотипами выявлено преобладание аномалий почек/ почки (76,9%), пузирно-мочеточникового рефлюкса (53,1%), уретерогидронефроза/ гидронефроза (41,6%). Изолированные ВАПМП выявлены при ультразвуковом исследовании в перинатальном периоде на 28-38 неделях гестации и у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев в более 50% случаев.
3. Выявлена частота сочетания пузирно – мочеточникового рефлюкса у 60 детей с другими фенотипами ВАПМП: в 80% с аномалиями почек (гипоплазия почек/ почки (33,3%), удвоение почек/ почки (20%), подковообразная почка (13,3%), агенезия почки (10%), L-образная и галетообразная почка (3,4%)); в 40% с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом; в 6,7% с экстрофией мочевого пузыря. У детей с ПМР диагностирована рефлюкс-нейропатия 1-4 типов в 41,7%.

4. Установлено сочетание уретерогидронефроза/ гидронефроза (одностороннего в 66% и двустороннего 34%) у 47 детей с другими фенотипами ВАПМП, из них в 68,1% с аномалиями почек (подковообразная почка (17%), поясничная дистопия (17%), гипоплазия (17%) и удвоение почки/ почек (12,8%), агенезия почки (4,3%)); в 51,1% с пузырно-мочеточниковым рефлюксом; в 10,6% с экстрофией мочевого пузыря; в 2,1% с дивертикулом мочевого пузыря.
5. Выявлено у 34 детей с гипоплазией почек (односторонней в 70,6%, двусторонней в 29,4%) сочетание с другими фенотипами ВАПМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (61,8%), уретерогидронефроз (23,5%), клапан задней уретры (5,9%), дистопия и удвоение почки (5,8%).
6. Показана частота сочетания аномалий количества почек (удвоение в 82,1%, агенезия в 17,9%) у 28 детей с другими фенотипами ВАПМП: ПМР (60,7%), уретерогидронефроз/ гидронефроз (39,3%), дивертикул мочевого пузыря (3,6%); аномалий взаиморасположения почек (подковообразная в 92%, галетообразная в 4%, L-образная в 4%) у 25 детей с другими фенотипами: ПМР (36%), уретерогидронефроз/ гидронефроз (36%), клапан задней уретры (8%).
7. Установлены у педиатрических пациентов особенности ВАПМП при орфанных синдромах вследствие мутаций генов: Fraser тип 1 (*FRAS1*), Pierson (*LAMB2*), Lowe (*OCLR*), *FOXP1* (*FOXP1*), Schuurs–Hoeijmakers (*PACSI*), Dent 2 (*OCLR*), Renal–Coloboma (*PAX2*) и хромосомных болезнях Шерешевского–Тернера (моносомия 45X), Down (трисомия по 21 хромосоме, мутация гена *WDR35*); при аутосомно-доминантном синдроме Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа (*GREB1L*).
8. Установлено прогрессирование ХБП у 92 детей в возрасте от 2 лет до 17 лет 8 месяцев с изолированными ВАПМП от С1 (27,2% с сохранной СКФ), до С2 (8,7%), С3 (50%), С4 (9,8%), С5 (4,3%). У 21 ребенка в возрасте до 2 лет снижена СКФ в 28,6%. У 11 детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП при орфанных синдромах стратифицированы стадии ХБП С1 у 5 при синдромах *FOXP1*, Schuurs–Hoeijmakers, Dent 2, Шерешевского–Тернера, Renal hypodysplasia/ aplasia; С2 у 5 с синдромами CHARGE, Lowe, VACTERL, Down; С5 у 1 с Renal–Coloboma синдромом. СКФ не снижена у 3 детей в возрасте до 2 лет с синдромами CHARGE, Fraser 1 тип, Pierson.
9. Вероятность 5- летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков (2 – 17 лет 8 мес) с изолированными ВАПМП составляет 94,4%, 89,5% и 66,5%, соответственно. Показатели вероятности 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромами, снижены (58,5% и 32,0%, соответственно).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации диагностики, оценки функции почек, консервативного и хирургического лечения детям с выявленными ВАПМП по ультразвуковому скринингу в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей показана госпитализация в перинатальный центр или в специализированный нефрологический/ урологический стационар.
2. Рекомендован междисциплинарный подход на амбулаторном этапе к ведению детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП педиатром-нефрологом, урологом, офтальмологом, сурдологом, неврологом, кардиологом. У педиатрических пациентов с ВАПМП показан динамический контроль функции почек с учетом высокого риска прогрессирования ХБП от С1 до С2-5.

3. Педиатрическим пациентам при установлении диагноза сочетанных ВАПМП рекомендовано молекулярно-генетическое исследование по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» от 29.12.2022 № 2497.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кутырло, И.Э.** САКУТ - синдром у детей / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2017. – Т. 21. – № 3. – С. 18 – 24.
2. Кутырло, И.Э. Структура САКУТ у 80 детей / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 182 – 183.
3. Кутырло, И.Э. Структура САКУТ-синдрома у детей и подростков / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № S1. – С. M182 – M183.
4. **Кутырло, И.Э.** Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре САКУТ-синдрома у детей / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 51 – 57.
5. Кутырло, И.Э. Состояние функции почек при сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей / congenital anomalies of the kidney and urinary tract (САКУТ) у 100 детей / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 188.
6. Кутырло, И.Э. Особенности течения САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) с пузырно-мочеточниковым рефлюксом у детей и подростков / И.Э.Кутырло, Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67. – №.4. – С.289 – 290.
7. **Кутырло, И.Э.** Катамнез детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевых путей – ВАПМП, ассоциированными с редкими наследственными синдромами у детей и подростков / И.Э.Кутырло, Ж.Г.Левиашвили, Д.Д.Батраков, Н.Д.Савенкова// **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2022. – Т. 67. – №. 6. – С. 68 – 75.
8. Кутырло, И.Э. Особенности фенотипа гипоплазии почек в структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей / И.Э.Кутырло, Н.Д.Савенкова, Ж.Г.Левиашвили//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т.68. – №.4. – С.266–264.
9. Особенности фенотипа Renal-Coloboma Syndrome (RCS) у детей с наследственными болезнями / Н.Д.Савенкова, Э.Ф. Андреева, Ж.Г.Левиашвили, В.В.Бжеский, Е.А.Романова, И.Э.Кутырло//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т.68. – №.4. – С.275.
10. **Кутырло, И.Э.** Почечный прогноз пузырно-мочеточникового рефлюкса при врожденных аномалиях почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) у детей/ И.Э.Кутырло, Н.Д.Савенкова, Ж. Г. Левиашвили// **Педиатрия. Восточная Европа**. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 187 – 193.
11. Кутырло, И.Э. Характеристика гидронефроза и функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) /Кутырло И.Э. // Сборник тезисов международной научно-практической конференции. Ташкент, Узбекистан – 2023. – С. 24.
12. Lysova, E.V.Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (САКУТ) in the etiological structure chronic kidney disease (CKD) in children and adolescents / E.V.Lysova, N.D.Savenkova, I.E. Kutyrllo// Pediatric nephrology. – 2017. – V. 32. – №. 9. – P. 1709.
13. Kutyrllo, I. Features of САKUT at the Rubinstein-Taybi syndrome / Kutyrllo I., Savenkova N., Leviashvili Z, Lyubimova O. // Pediatric nephrology. – 2018. – V. 33. – №. 10. – P. 1840.
14. Kutyrllo, I. Features of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in 100 children with САKUT / Kutyrllo I., Savenkova N. // Pediatric nephrology. – 2018. – V. 33. – №. 10. – P. 1860.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАПМП	– врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей
ВПС	– врожденный порок сердца
ГП	– гипоплазия почек/ почки
ЗПМР	– задержка психомоторного развития
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НДМП	– нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
РН	– рефлюкс-нефропатия
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УГ/Г	– уретерогидронефроз/ гидронефроз
УП	– удвоение почек/ почки
ХБП	– хроническая болезнь почек
CAKUT	– congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CKD	– chronic kidney disease
NKF-K/DOQI	– the national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative