

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт–Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Андреева Эльвира Фаатовна**

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК  
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ГЕНОТИП,  
ПОЧЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ,  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОСТЬ И ПРЕДИКТИВНОСТЬ  
В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Заслуженный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
Савенкова Надежда Дмитриевна

Санкт–Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	5
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	17
1.1 Терминология, классификация, критерии диагностики, лечение наследственных кистозных болезней почек в детском возрасте .....	17
1.2 Почечная функция у детей и подростков с наследственными кистозными болезнями почек .....	49
1.3 Ренальное маловодие и формирование синдрома Поттер при кистозных болезнях почек у детей .....	57
1.4 Кистозы почек при орфанных наследственных синдромах, хромосомных болезнях и туберозном склерозе .....	61
1.5 Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в педиатрии .....	70
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	75
2.1 Контингент обследованных пациентов с кистозами почек.....	75
2.2 Объем исследования клинического (почечного и внепочечного) фенотипа у детей .....	78
2.3 Генеалогический, цитогенетический и молекулярно – генетический методы исследования у детей с кистозами почек .....	84
2.4 Методы оценки вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с кистозами почек .....	86
2.5 Способы реализации персонализированности и предиктивности медицины при наследственных кистозных болезнях почек в детском возрасте .....	89
2.6 Методы статистической обработки полученных результатов .....	90
<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ГЕНОТИПА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КИСТОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ .....</b>	92
3.1 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования у детей .....	92

3.2 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования у детей .....	116
3.3 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанной гломерулокистозной болезни почек у детей .....	142
3.4 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанного нефронофтиза у детей .....	161
3.5 Результаты оценки клинического фенотипа односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей .....	178
3.6 Результаты оценки клинического фенотипа и генотипа кистозной болезни почек при орфанном туберозном склерозе у детей.....	190
<b>ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ГЕНОТИП КИСТОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК В СТРУКТУРЕ ОРФАННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ ПРИ ПАТОГЕННЫХ МУТАЦИЯХ В ГЕНАХ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....</b>	<b>198</b>
<b>ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МЕТОДУ KAPLAN–MEIER (1958) У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК .....</b>	<b>213</b>
5.1 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей при поликистозной болезни почек с аутосомно– доминантным типом наследования.....	213
5.2 Почечная функция, почечная выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей при орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно– рецессивным типом наследования .....	216
5.3 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанной гломерулокистозной болезнью почек .....	221
5.4 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанным нефронофтизом .....	223
5.5 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки .....	225

5.6 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с кистозной болезнью почек при орфанном туберозном склерозе .....	227
5.7 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанными наследственными синдромами при патогенной мутации в генах и хромосомной патологии.....	229
<b>ГЛАВА 6 ПРЕДИКТИВНОСТЬ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ .....</b>	234
<b>ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	248
7.1. Обсуждение результатов, полученных в главе 3. Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа наследственных кистозных болезней почек у детей и подростков .....	248
7.2 Обсуждение результатов, полученных в главе 4. Клинический фенотип и генотип кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у детей и подростков.....	257
7.3 Обсуждение результатов, полученных в главе 5. Результаты исследования почечной функции и выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с наследственными кистозными болезнями почек .....	259
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	264
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	270
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	272
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	275

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней почек у детей обусловлена распространностью, особенностями развития, почечных и внепочечных проявлений, течения с высоким риском прогрессирования в терминальную стадию хронической болезни почек, требующую заместительную почечную терапию методом диализа и трансплантации в детском возрасте [3, 14, 23, 66, 71, 78, 239]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал активность молекулярно-генетических исследований при кистозных болезнях почек у детей [7, 64, 104, 206, 229, 239]. Всемирные молекулярно-генетические исследования идентифицировали мутации генов, ответственных за развитие поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM 173900, 613095, 600666, 618061, 620056, 620903) и поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (ORPHA:731), гломерулокистозной болезни почек (ORPHA:93111), нефронофтиза (ORPHA:655), односторонней мультикистозной дисплазии почки (ORPHA:97363) у детей [90, 100, 119, 228, 264, 271, 279, 283, 292]. Результаты свидетельствуют о перспективности молекулярно-генетических исследований мутаций генов, обуславливающих особенности клинического фенотипа различных форм кистозных болезней почек у детей.

Важной и полностью нерешенной является проблема почечного прогноза у детей и взрослых с хронической болезнью почек [4, 60, 62, 71]. Нам не встретилось опубликованных результатов сравнительных исследований почечной функции и вероятности выживаемости у детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-доминантным и аутосомно – рецессивным типом наследования, гломерулокистозной болезнью почек, нефронофтизом, нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки, кистозной болезнью почек при туберозном склерозе.

В современной педиатрии утверждена концепция 4П/4Р – медицины, включающей предиктивность, превентивность, персонализированность и партисипативность [17, 32, 238, Приказ МЗ РФ от 24.04.2018г. №186], предложена 7П – педиатрия развития и програмирования здоровья ребенка [46].

Приоритетным направлением является персонализированный подход к ведению пациента с наследственной кистозной болезнью почек, основанный на анализе индивидуальных генетических особенностей и прогнозирование состояния здоровья в будущем.

Публикаций о прогнозировании состояния здоровья в будущем детей с наследственными кистозными болезнями почек по результатам исследования фенотипических и генетических особенностей, почечной функции и выживаемости по методу E.L.Kaplan – P.Meier не встретилось. Считаем обоснованным и актуальным исследование по проблеме наследственных кистозных болезней почек в детском возрасте.

### **Цель исследования**

Изучить клинический фенотип и генотип, почечную функцию и выживаемость у детей с наследственными кистозными болезнями почек для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек, обоснования персонализированного подхода к ведению пациентов и прогнозирования состояния здоровья в будущем.

### **Задачи исследования**

1. Оценить структуру наследственных кистозных болезней почек у детей, включенных в исследование.
2. Исследовать клинический фенотип и генотип при поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования и орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей.

3. Изучить клинический фенотип и генотип при орфанных кистозных болезнях почек, ассоциированных с мутациями гена *HNF1β* у детей.
4. Исследовать клинический фенотип и генотип при орфанном наследственном нефронофтизе и нефронофтиз–связанных синдромах с почечными кистами у детей.
5. Изучить клинический фенотип и генотип кистозов почек при орфанных туберозном склерозе и наследственных синдромах у детей.
6. Оценить у детей клинико–морфологический фенотип орфанной нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки и состояние контралатеральной.
7. Исследовать почечную функцию и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с наследственными кистозными болезнями почек.
8. По результатам исследования обосновать персонализированный подход к ведению педиатрических пациентов с наследственными кистозными болезнями почек и прогнозирование особенностей состояния их здоровья в будущем.

### **Научная новизна исследования**

По результатам исследования получены новые данные о структуре наследственных кистозных болезней почек у детей, в которой преобладает поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным и аутосомно – рецессивным типами наследования; реже встречаются нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, нефронофтиз, гломерулокистозная болезнь почек, кистозы почек при туберозном склерозе и синдромальные кистозные болезни почек.

Представлены данные о развитии ренального маловодия и синдрома Поттер, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с очень ранним началом поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования (с выявлением почечных кист в возрасте от 0 до 18 месяцев) и ранним началом (с выявлением почечных кист в возрасте от 18 месяцев до 17 лет

11 месяцев). Установлено преобладание патогенных вариантов гетерозиготных мутаций в гене *PKD1* у детей с очень ранним началом поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования.

Получены новые данные, демонстрирующие вариабельность почечного и печеночного фенотипа, частоты ренального маловодия и развития синдрома Поттер с ОПП и ДН у детей при классической и детской с фиброзом печени поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Впервые охарактеризованы частота и развитие ренального маловодия, нефромегалии, почечных кист, артериальной гипертензии, врожденного фиброза печени, расширения внутрипеченочных желчных протоков, кист печени, синдрома пртальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка с кровотечением, варианты патогенных мутаций гена *PKHD1*, лечение и ведение детской формы с фиброзом печени, преобладающей в структуре поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у педиатрических пациентов.

Показана вариабельность почечного фенотипа (субкортикальный гломерулокистоз почек, односторонняя МКДП и гломерулокистоз функционирующей контрлатеральной) при идентифицированных мутациях гена *HNF1b* и делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* у детей с орфанной гломерулокистозной болезнью почек.

Впервые выявлены у детей особенности синдромальной гломерулокистозной болезни почек при дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* с фенотипом ренального синдрома Fanconi при болезни Dent1, при трисомии хромосомы 9 с гетерогенным внепочечным фенотипом.

Получены новые данные о фенотипах инфантильной, ювенильной, поздней форм изолированного и синдромального орфанного нефронофтиза при del2q с захватом гена *NPHP1* и мутациями генов *CEP290*, *TMEM67*, *INVS* у детей.

Впервые описаны особенности инфантильного нефронофтиза с прогрессированием в терминальную ХБП у детей с синдромами Meckel–Gruber4 (*CEP290*) и Senior–Loken6 (del12q21 с захватом гена *CEP290*).

Впервые приведены особенности диагностики, течения, возрастной инволюции (уменьшение в объеме) нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Получены новые данные о вариабельности почечного фенотипа (субкортикальные и диффузные паренхиматозные кисты увеличенных в объеме почек, ангиомиолипомы, карцинома, артериальная гипертензия) и типичности внепочечных проявлений орфанного туберозного склероза вследствие мутаций генов *TSC2* и *TSC1* у детей.

Показаны особенности почечного и внепочечного фенотипа у детей при орфанных наследственных синдромах Papillo–Renal, CHARGE, Meckel–Gruber4 вследствие мутации генов и при хромосомной патологии Senior–Loken6 при делеции 12q21, синдроме делеции 17q12, делеции 12p, при трисомии хромосомы 9; при болезни Dent1; синдроме Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования *KvLQT (LIT1)*.

Впервые у детей в возрасте более 2 лет получены новые данные о прогрессировании хронической болезни почек от С1 (с сохранной СКФ) до С2–5 при наследственных кистозных болезнях почек, изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами.

Впервые установлена вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan – Meier (1958) у детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно–доминантным типом наследования, поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования, гломерулокистозной болезнью почек, нефронофтозом, кистозом почек при туберозном склерозе, наследственных синдромах; вероятность выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней контралатеральной почки при нефункционирующей мультикистозной дисплазии.

Научно обоснованы персонализированное ведение и предиктивность – прогнозирование состояния здоровья в будущем у детей с кистозными болезнями

почек с учетом индивидуальных генетических и фенотипических особенностей, вероятности почечной выживаемости.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа и генотипа, почечной функции и вероятности выживаемости у детей с наследственными и орфанными кистозами почек.

Результаты диссертационной работы расширяют представления педиатров и нефрологов о фенотипе и генотипе, почечной функции и выживаемости у детей с наследственными и орфанными кистозными болезнями почек.

Научно обосновано проведение педиатрическим пациентам с наследственными кистозными болезнями почек молекулярно – генетического исследования по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов» от 27.12.2024 № 1940.

Разработана и предложена в педиатрическую нефрологическую практику систематика мультикистозной дисплазии почки у детей с учетом клинико-морфологических фенотипов, возрастной инволюции, мутаций генов и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Обоснован междисциплинарный подход к ведению детей с наследственными кистозами почек педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом, отоларингологом/сурдологом, офтальмологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом.

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертации основана на данных фундаментальных исследований в области медицины, педиатрии и нефрологии и построена автором на основе изучения и обобщения данных отечественной и зарубежной литературы о терминологии, классификации, клинико-генетической диагностики, почечной функции и выживаемости у детей с наследственными кистозными болезнями почек.

Клиническое исследование проведено у 300 детей с наследственными кистозными болезнями почек. Настоящее исследование проводилось в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», одобрено решением локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10/8 от 19.10.2020). Законные представители пациентов с кистозными болезнями почек в возрасте менее 15 лет и пациенты в возрасте более 15 лет дали информированное согласие на участие в исследовании. Тип исследования: регистрационно-наблюдательное ретроспективное и проспективное клиническое исследование.

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

1. В структуре наследственных кистозных болезней почек вследствие мутаций генов и хромосомной патологии у детей преобладает поликистозная болезнь почек с аутосомно-домinantным и аутосомно-рецессивным типами

наследования, другие изолированные и синдромальные кистозы почек встречаются реже.

2. Различны возраст к моменту выявления кист, клинический фенотип, течение при АДПБП вследствие мутаций в генах *PKD1*, *PKD2* у детей.

3. Возраст к моменту выявления почечных кист, клинический почечный и печеночный фенотип, течение и прогноз имеют существенные различия при классической и детской с фиброзом печени АРПБП вследствие мутаций гена *PKHD1* у детей.

4. Характерна вариабельность клинического почечного и внепочечного фенотипа при изолированной и синдромальной гломерулокистозной болезни почек вследствие мутации гена *HNF1b* и делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b*, трисомии хромосомы 9 у детей.

5. Инфантильный, ювенильный и поздний нефронофтиз, нефронофтиз–связанные синдромы вследствие мутации генов *CEP290*, *TMEM67*, *INVS* и *del2q* с захватом гена *NPHP1*, *del12q* с захватом *CEP290* у детей имеют возрастные отличия манифестации, почечных и внепочечных проявлений.

6. Существуют особенности возрастной диагностики и инволюции (уменьшение объема), течения простой и осложненной нефункционирующей мультикистозной почки, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной у детей.

7. Гетерогенность фенотипа кистоза почек и внепочечных проявлений при орфанных: туберозном склерозе, наследственных синдромах Papillo– renal, CHARGE, Meckel– Gruber4, Senior – Loken6, синдроме Beckwith – Wiedemann, болезни Dent1, синдроме делеции 17q12, делеции 12p, трисомии хромосомы 9 у детей обусловлена патогенными мутациями в генах *TSC1*, *TSC2*, *PAX2*, *CHD7*, *CEP290*, дигенной мутацией *CLCN5* и *HNF1b*, нарушением метилирования KvLQT (LIT1), хромосомной патологией у детей.

8. Прогрессирование ХБП у детей от С1 (с нормальной СКФ) до С2–С4 и С5 стадии, требующей диализа и почечной трансплантации; вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней у детей с

АДПБП, АРПБП, ГКБП, односторонней МКДП, нефронофтизом, туберозным склерозом и синдромальными кистозами почек имеют различия.

9. Прогнозирование прогрессирования хронической болезни почек и особенностей состояния здоровья в будущем у детей с наследственными кистозными болезнями почек основано на оценке вариантов клинического фенотипа и генотипа, вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan – Meier.

### **Связь с планом научных работ**

Диссертационная работа выполнена по плану научно – исследовательской работы кафедры факультетской педиатрии СПБГПМУ «Диагностика и лечение врожденных наследственных и приобретенных заболеваний почек у детей и подростков» с 2018г. (номер гос.учета НИОКТР АААА–А18–118053190062–4 от 31.05.2018).

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

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена методологией, целью и задачами, достаточной выборкой пациентов с кистозными болезнями почек, высокоинформативными лаборатораторными, визуализирующими, функциональными, молекулярно–генетическими, цитогенетическими методами исследования в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов, исследованием почечной функции и вероятности выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958); современными методами статистической обработки результатов и интерпретации полученных данных, эффективным внедрением полученных результатов в образовательный процесс и клиническую практику.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на Российских и международных конгрессах и конференциях: 43rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, UK, Birmingham (2009); Всероссийский конгресс нефрологов, Санкт–Петербург (2009); Научно–практическая конференция «Высокотехнологическая медицинская помощь в клинике педиатрической академии. Особенности ведения новорожденных», Санкт–Петербург (2010); 44th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Cavtat–Dubrovnik, Croatia (2011); Российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», Санкт–Петербург (2011); X Российский конгресс по детской нефрологии, Ростов–на–Дону (2012); IV Российский форум «Педиатрия Санкт–Петербурга: опыт, инновации, достижения», Санкт–Петербург (2012); IV Конгресс ассоциации нефрологов новых независимых государств, Минск, Беларусь (2016); Научная конференция офтальмологов с международным участием «Невские горизонты–2018», Санкт–Петербург (2018); Российский конгресс «Педиатрия в Приволжском федеральном округе», Казань (2019); Всероссийская научно–практическая онлайн конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Санкт–Петербург (2020); 54th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Ljubljana, Slovenia (2022); XVIII, XXI, XXII, XXIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва (2019, 2022, 2023, 2024); III, V, VI, VII, VIII Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», Санкт–Петербург (2019, 2021, 2022, 2023, 2024).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведены: обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснование актуальности, определение цели, задач, организация исследования, анализ медицинской документации, формирование групп пациентов, математико – статистическая обработка и

анализирование результатов исследования, написание диссертации и автореферата, статей, учебных пособий, глав в руководствах, создание 4 баз данных педиатрических пациентов с кистозами почек (с государственной регистрацией в Реестре баз данных).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс дипломного образования студентов, в программу последипломного образования врачей – педиатров в ординатуре, на профессиональной переподготовке и курсах повышения квалификации по нефрологии (144 часа, 36 часов), «Наследственные кистозные болезни почек у детей и подростков» (18 часов) кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс педиатрического отделения №1 (нефрологии) и консультативно–диагностического центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; в лечебный процесс ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

На основании результатов исследования созданы 4 базы данных, которые зарегистрированы в государственном Реестре баз данных: «База данных ренального фенотипа редкой поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования (ORPHA:731) у детей» (RU 2024621893, 02.05.2024), «Печеночный фенотип при орфанной (ORPHA:731) аутосомно–рецессивной поликистозной болезни почек у педиатрических пациентов» (RU 2024622647, 19.06.2024), «Фенотип односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей 6 месяцев – 17 лет» (RU 2024622890. 02.07.2024), «Динамика УЗИ–метрического общего (суммарного) объема почек у детей с орфанной аутосомно–рецессивной поликистозной болезнью почек и аутосомно–доминантной поликистозной болезнью почек с очень ранним началом» (RU 2024623569, 14.08.2024).

## **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. «Педиатрия», конкретно пунктам 1, 3, 5, 6 направлений исследования.

## **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликована 71 печатная работа, в том числе 15 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации, из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 в ВАК «К1» и 13 в ВАК «К2»; 5 глав в руководствах; 3 учебных пособия для обучающихся; 4 свидетельства о государственной регистрации в Реестре баз данных.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы результатов исследования, обсуждение; выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы. Работа изложена на 310 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 69 таблицами. Библиографический список включает 310 источников литературы, из них 80 отечественных, 230 зарубежных.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Терминология, классификация, критерии диагностики, лечение наследственных кистозных болезней почек в детском возрасте**

Кистозные болезни (кистозы) почек представляют гетерогенную группу, которую объединяет только один общий признак – наличие заполненных жидкостью почечных кист [15, 23, 24, 50]. Киста почки – это закрытая полость с тонкой капсулой или сегмент нефрон, дилатированные до диаметра 200мкм и более. Происхождение кист в почках имеет различные причины (генетические и негенетические) [30].

Различают единичные и множественные, односторонние и двусторонние, диффузные и локальные, паренхиматозные (кортикальные, медуллярные, кортико-медуллярные) и непаренхиматозные, синусные (парапельвикальные, перипельвикальные), канальцевые и гломерулярные, ассоциированные с другими аномалиями почек, почечные кисты. Паренхиматозные почечные кисты могут быть частью наследственного синдрома, неопластического процесса или системной патологии.

Кистозы почек рассматривают в классах и подклассах Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, 10 пересмотр) [36]:

N28.1 – Киста почки, приобретенная. Киста (приобретенная) (множественная) (одиночная) почки приобретенная,

Q61 – Кистозная болезнь почек,

Q61.0 – Врожденная одиночная киста почки. Врожденная киста почки (одиночная),

Q61.1 – Поликистоз почки, детский тип,

Q61.2 – Поликистоз почки, тип взрослый,

Q61.3 – Поликистоз почки неуточненный,

Q61.4 – Дисплазия почки. Мультикистозная: диспластическая почка, почка (нарушение развития), болезнь почек, почечная дисплазия,

Q61.5 – Медуллярный кистоз почки. Губчатость почки без дополнительных уточнений,

Q61.8 – Другие кистозные болезни почек. Фиброкистоз: почки, почечная дегенерация или болезнь,

Q61.9 – Кистозная болезнь почек неуточненная. Синдром Меккеля – Грубера,

Q60.6 – Синдром Поттер.

Под термином «кистозная болезнь почек» или «кистоз почек» понимают клиническое или патологическое состояние, связанное с наличием кистозных почек, содержащих 3 кисты и более. Под «внепочечными кистами» при кистозах почек понимают кистозные образования других паренхиматозных органов, кисты в печени являются наиболее частой локализацией внепочечных кист при наследственных кистозных болезнях почек.

Наследственные кистозные болезни почек у детей систематизируют в зависимости от типа наследования [15, 23, 24, 50, 109, 127, 144, 181]: с аутосомно-рецессивным типом наследования (АРПБП, нефронофтиз, нефронофтиз-связанные синдромы), с аутосомно-доминантным типом наследования (АДПБП, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, в том числе семейная гипопластическая гломерулоцистозная болезнь почек ассоциированная с мутациями *HNF1 $\beta$*  гена).

В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология наследственных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным и аутосомно – доминантным типами наследования у детей (таблицы 1.1, 1.2).

Таблица 1.1 – Терминология наследственных кистозных болезней почек с аутосомно–рецессивным типом наследования у детей [15, 23, 48, 90, 109, 239, 247, 259, 292]

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Поликистозная болезнь почек с аутосомно–рецессивным типом наследования (аутосомно–рецессивный поликистоз почек, АРПБП)	Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)
Классическая АРПБП у новорожденных и детей грудного возраста / Детская АРПБП с фиброзом печени	ARPKD classic in neonates and infants / ARPKD childhood with hepatic fibrosis
Нефронофтиз	Nephronophthisis (NPHP), isolated nephronophthisis
Нефронофтиз–связанная цилиопатия / Нефронофтиз–ассоциированные цилиопатии	Nephronophthisis – related ciliopathy (NPHP–RC) / Nephronophthisis associated ciliopathies
Нефронофтиз и связанные с ним синдромы	Nephronophthisis and related syndromes
Инфантильный (или ранний) нефронофтиз	Infantile nephronophthisis, autosomal recessive infantile nephronophthisis (NPHP type 2)
Ювенильный нефронофтиз	Juvenile nephronophthisis (NPHP type 1)
Нефронофтиз с поздним началом (поздний нефронофтиз)	Late–onset nephronophthisis (adolescent/adult)

Термином «поликистоз почек» обозначают подгруппу кистозов с наличием множественных (poly – лат. и греч.: много, множество, многочисленный) диффузных кист в корковом и/или мозговом слое паренхимы почек, с наличием функционирующей паренхимы между кистами. Термин «поликистозная болезнь почек» – определяет более широкое понятие, которое принято использовать при

указании на наследственную природу множественных паренхиматозных кист обеих почек, приводящих к снижению почечной функции, и имеющих внепочечные проявления со стороны других органов в структуре цилиопатии [138, 139, 167, 172, 181, 207].

Таблица 1.2 – Терминология наследственных кистозных болезней почек с аутосомно–доминантным типом наследования у детей [15, 23, 48, 90, 109, 239, 247, 259, 292]

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Поликистозная болезнь почек с аутосомно–доминантным типом наследования (аутосомно–доминантный поликистоз почек, АДПБП)	Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
АДПБП классическая взрослая форма / АДПБП раннее начало детской формы	ADPKD classic adult form / ADPKD early onset childhood form
очень раннее начало АДПБП	«Very Early Onset» (VEO) ADPKD
раннее начало АДПБП	«Early Onset» ADPKD
не очень раннее начало АДПБП	«non Very Early Onset» (non–VEO) ADPKD
Гломерулокистозная болезнь почек	Glomerulocystic kidney disease (GCKD)
Гломерулокистоз почек	Glomerulocystic kidney (GCK)
Гиперурикемическая нефропатия; аутосомно–доминантная гломерулокистозная болезнь почек ассоциированная с мутациями уромодулина ( <i>UMOD</i> ); аутосомно–доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек 1 (АДТБП1, АДТБП– <i>UMOD</i> )	Hyperuricemic nephropathy; familial juvenile hyperuricemic nephropathy; familial glomerulocystic disease with hyperuricemia; glomerulocystic kidney disease with hyperuricemia and isosthenuria; familial juvenile medullary cystic kidney disease 2; MCKD2; <i>UMOD</i> –related autosomal dominant tubulointerstitial kidney

	disease (ADTKD1, ADTKD–UMOD)
Аутосомно–доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек 2 (АДТБП2, АДТБП– <i>MUC1</i> )	Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease 2 (ADTKD2); medullary cystic kidney disease 1 (MCKD1); autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD1); medullary type polycystic kidneys
Синдром почечных кист и диабета (RCAD); семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек ассоциированная с мутациями <i>HNF1<math>\beta</math></i> ( <i>TCF2</i> ) гена; аутосомно–доминантное тубулоинтестициальное заболевание почек 3; MODY диабет 5 типа (MODY5); семейный гипопластический гломерулокистоз почек; <i>HNF1<math>\beta</math></i> –ассоциированная аутосомно–доминантная тубулоинтестициальная болезнь почек (АДТБП3, АДТБП– <i>HNF1B</i> ),	Renal cysts and diabetes syndrome; RCAD, Maturity–Onset Diabetes of the Young TYPE5; MODY5; <i>HNF1<math>\beta</math></i> –related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease 3 (ADTKD3, ADTKD– <i>HNF1<math>\beta</math></i> , ADTKD– <i>HNF1<math>\beta</math></i> nephropathy ); MODY5 hyperuricemic nephropathy; autosomal dominant atypical tubulointerstitial kidney disease 3; glomerulocystic kidney disease; hypoplastic type glomerulocystic kidney; familial hypoplastic congenital anomalies of the kidney and urinary tract with diabetes cakut with diabetes
Очень раннее начало гломерулокистоза почек	«Very early onset» glomerulocystic kidney
Позднее начало гломерулокистоза почек	«Late onset» glomerulocystic kidney

Наследственные кистозные болезни почек, такие как АДПБП, АРПБП, нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь почек характеризуются поликистозной болезнью почек; кистозы почек в структуре некоторых наследственных синдромов, хромосомных аномалий, гломерулокистозная болезнь почек могут проявляться поликистозной болезнью почек и мультикистозной дисплазией почки.

Современные достижения молекулярно-генетических исследований, представленные в базе OMIM, позволяют систематизировать сведения о поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования у детей (таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Систематика поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием у детей по данным OMIM [90]

Название заболевания (MIM номер фенотипа)	Символ гена (номер MIM) / хромосома	Наследование
Поликистозная болезнь почек 1 с (или без) поликистозной болезнью печени (173900)	<i>PKD1</i> (601313) / 16p13.3	
Поликистозная болезнь почек 2 с (или без) поликистозной болезнью печени (613095)	<i>PKD2</i> (173910) / 4q22.1	AD
Поликистозная болезнь почек 3 с (или без) поликистозной болезнью печени (600666)	<i>GANAB</i> (104160) / 11q12.3	
Поликистозная болезнь почек 6 с (или без) поликистозной болезнью печени (618061)	<i>DNAJB11</i> (611341) / 3q27.3	
Поликистозная болезнь почек 7 (620056)	<i>ALG5</i> (604565) / 13q13.3	
Поликистозная болезнь почек 8 (620903)	<i>NEK8</i> (609799) / 17q11.2	
Поликистозная болезнь почек 4 с (или без) поликистозной болезнью печени (263200)	<i>PKHD1/FCYT</i> (606702) / 6p12.3–p12.2	AR
Поликистозная болезнь почек 5 (617610)	<i>DZIP1L</i> (617570) / 3q22.3	

АДПБП встречается с частотой 1:400–1:1000 новорожденных. В мире насчитывается более 12,5 млн человек с АДПБП.

К редкими (орфанным) наследственным кистозным болезням почек относятся: АРПБП (ORPHA:731) встречается с частотой 1:100000 новорожденных, нефронофтиз (ORPHA:655) с частотой 1:1000000 новорожденных, гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек ассоциированная с мутациями *HNF1 $\beta$*  гена (ORPHA:93111) с частотой 1–9:1000000 населения [292].

Наиболее частой причиной наследственных болезней почек являются мутации единственного гена или хромосомные аномалии, мутации нескольких генов (с их аддитивным влиянием или с одной доминирующей мутацией) встречаются в нефрологической практике реже [6, 7, 9, 17, 23 – 25, 33, 34, 244].

Термином «аутосомно–доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек» (АДТБП) обозначают группу заболеваний, для которых характерна диагностическая триада: аутосомно–доминантное наследование, отсутствие патологии в мочевом осадке, медленное прогрессирование ХБП при дисфункции канальцев и повреждении интерстиция. Признаки тубулоинтерстициального фиброза лежат в основе прогрессирования ХБП при кистозах почек [66, 265, 268, 269].

Одной из причин АДТБП являются мутации гена *HNF1 $b$*  с образованием гломерулярных и/или медуллярных кист. В группу так называемых, *HNF1 $b$*  – ассоциированных заболеваний или *HNF1 $b$*  – ассоциированных нефропатий входит патология, характеризующаяся разнообразием экстравенальных и ренальных проявлений, среди них интерстициальный фиброз с нарушением функции канальцев, кистозы (гломерулокистозная болезнь почек, мультикистозная дисплазия почки) и аномалии почек и мочевыводящих путей, прогрессирование ХБП [45, 186 – 190]. Под термином «гломерулокистоз почек» понимают группу наследственной и приобретенной патологии, характеризующейся кистозным расширением в 2–3 раза от нормы пространства капсулы Шумлянского–Боумена в 5% клубочков и более [91, 177, 239]. По результатам УЗИ гломерулокистоз

характеризуется увеличением почек в пренатальном, неонатальном и грудном периодах без изменения контура. У детей грудного и раннего возраста по результатам УЗИ при гломерулоцистозе почек нарастает гиперэхогенность коркового слоя и мозгового, характерна потеря КМД паренхимы и становятся различимы небольшие преимущественно кортикальные кисты почек, объем почек уменьшается в связи с нефросклерозом, нередко диагностируют асимметрию объема почек, аномалии ЧЛС, пузырно – мочеточниковый рефлюкс, мультицистозную дисплазию почки [91, 92, 107, 123, 187, 192].

Согласно МКБ10 гломерулоцистоз почек не имеет шифра, целесообразно его рассматривать в классе Q61 (цистозные болезни почек) подклассе Q61.8 (другие цистозные болезни) или в соответствующих классах и подклассах, указывающих на заболевания или наследственные синдромы, с которыми ассоциирован гломерулоцистоз почек [36].

Выделяют 5 фенотип/генотипов АДТБП, ренальный фенотип которых характеризуется наличием гиперурикемии и гломерулярных и/или медуллярных паренхиматозных кист: АДТБП–*UMOD*/ АДТБП1 (162000) вследствие мутаций гена *UMOD* (191845) картированного на 16p12.3 хромосоме, АДТБП–*MUC1*/ АДТБП2 (174100) вследствие мутаций гена *MUC1* (158340) на 1q22, АДТБП–*HNF1 $\beta$*  / АДТБП3 (137920) вследствие мутаций гена *HNF1 $\beta$*  (189907) на 17q12, АДТБП–*REN*/ АДТБП4 (613092) вследствие мутаций гена *REN* (179820) на 1q32.1, АДТБП–*SEC61A1*/ АДТБП5 (617056) вследствие мутаций гена *SEC61A1* (609213) на 3q21.3 [82, 94, 99, 172, 178, 179, 276].

По данным литературы у новорожденных и детей раннего возраста чаще встречается АДТБП3 – семейная гипопластическая гломерулярная болезнь почек, вследствие мутаций гена *HNF1 $b$* , у подростков и взрослых – гломерулоцистозная болезнь почек, вследствие мутаций гена *UMOD* с гиперурикемией (из-за снижения экскреции мочевой кислоты), артериальная гипертензия, уменьшение уромодулина в моче, тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулярные и медуллярные кисты, острое повреждение почек и прогрессирующие снижение функции почек в возрасте старше 30 лет [59, 66, 67, 72, 179].

Таблица 1.4 – Систематика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулоцистозом почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием у детей по данным литературы [82, 94, 99, 172, 178, 179, 276]

Название заболевания (MIM номер фенотипа)	Символ гена (номер MIM) / хромосома	Наследование
<b>Тип I. Гломерулоцистоз почек, ассоциированный с АДПБП/АРПБП</b>		
Гломерулоцистоз почек при АДПБП (173900, 613095, 600666)	<i>PKD1</i> (601313)/16p13.3 <i>PKD2</i> (173910)/4q22.1 <i>GANAB</i> (104160)/11q12.3	AD
Гломерулоцистоз почки при АРПБП (263200)	<i>PKHD1</i> / <i>FCYT</i> (606702)/6p12.3– p12.2	AR
<b>Тип II. Наследственная гломерулоцистозная болезнь почек (гломерулоцистозная болезнь почек)</b>		
Аутосомно-доминантная тубулоинтестициальная болезнь почек 1 (ADTKD1) / (162000)	<i>UMOD</i> (191845) /16p12.3	AD
Синдром почечных кист и диабета (RCAD) / Аутосомно-доминантная тубулоинтестициальная болезнь почек 3 (ADTKD3) / Семейная гипопластическая гломерулоцистозная болезнь почек / MODY диабет 5 типа (MODY5) / Семейный гипопластический гломерулоцистоз почек / <i>HNF1β</i> -ассоциированная аутосомно-доминантная тубулоинтестициальная болезнь почек (137920)	<i>HNF1β</i> или <i>TCF2</i> (189907) / (17q12)	AD
<b>Тип III. Синдромальный гломерулоцистоз почек (наследование соответствует синдрому)</b>		

Артрогрипозно–почечный дисфункциональный холестаз (208085)	Брахимезомелия–почечный синдром (113470)
Cornelia de Lange синдром (122470/ 300590)	Down синдром (190685)
Marden–Walker синдром (248700)	Meckel–Gruber синдром (249000)
Орофациодигитальный синдром–тип I (311200)	Robert синдром (269000)
Синдром коротких ребер–полидактилии (263530/ 263520)	Smith–Lemli–Opitz синдром (270400)
Туберозный склероз (191100)	Zellweger церебропатопочечный синдром (214100)
Трисомия 13 (Patau синдром)	Трисомия 9
Трисомия 18 (Edwards синдром)	Jeune синдром торакоасфиксической дистрофии (208500)
Von Hippel–Lindau синдром (193300)	Rizzoni синдром
Тип IV. Обструктивный гломерулокистоз почек (не наследуется)	
При САКУТ (может быть односторонним)	
Тип V. Спорадический гломерулокистоз почек (не наследуется)	
Ишемический гломерулокистоз почек (ишемия и склероз коркового слоя паренхимы по разным причинам, перенесенный гемолитико–уремический синдром, болезнь тонких базальных мембран)	
Гломерулокистоз почек, индуцированный приемом лекарств (литий)	

Представлена систематика 5 типов заболеваний, протекающих с гломерулокистозом почек (таблица 1.4) по данным литературы [82, 94, 99, 172, 178, 179, 276].

Синдромальный гломерулокистоз диагностируют у пациентов в структуре наследственных синдромов, хромосомных болезней (трисомии хромосомы 9, 13, 18), при туберозном склерозе. Синдром мозаичной трисомии хромосомы 9 (ORPHA:99776, Q92.1) – редкая хромосомная аномалия (до 50% среди всех случаев трисомии хромосомы 9) с разнообразием клинического фенотипа: задержка роста и развития, умственная отсталость, лицевой дисморфизм

(микрофтальмия, микрогнатия, глубокопосаженные глаза, низко-посаженные деформированные уши, выпуклый нос, высокое небо), пороки сердца, скелета, ЦНС (гидроцефалия, аномалии развития мозжечка (аплазия червя полная или частичная) и ликворных пространств – синдром Dandy-Walker), пигментация кожи вдоль линий Блашко (lines of Blaschko). Почечный фенотип трисомии хромосомы 9 представлен кистами и различными пороками развития почек и мочевыводящих путей [292].

Данные OMIM по систематике нефронофтиза представлены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Систематика нефронофтиза по данным OMIM [90]

№ по OMIM	Заболевание	Символ гена (локус по OMIM)	Хромосомная локализация	Наследование
256100	NPHP1	<i>NPHP1</i> (607100)	2q13	AR
602088	NPHP2	<i>INVS</i> (243305)	9q31.1	AR
604387	NPHP3	<i>NPHP3</i> (608002)	3q22.1	AR
606966	NPHP4	<i>NPHP4</i> (607215)	1p36.31	AR
609254	NPHP5	<i>IQCB1</i> (609237)	3q13.33	AR
611498	NPHP7	<i>GLIS2</i> (608539)	16p13.3	AR
613824	NPHP9	<i>NEK8</i> (609799)	17q11.2	
613550	NPHP11	<i>TMEM67</i> (609884)	8q22.1	AR
613820	NPHP12	<i>TTC21B</i> (612014)	2q24.3	AD, AR
614377	NPHP13	<i>WDR19</i> (608151)	4p14	AR
614844	NPHP14	<i>ZNF423</i> (604557)	16q12.1	AD, AR
614845	NPHP15	<i>CEP164</i> (614848)	11q23.3	AR
615382	NPHP16	<i>ANKS6</i> (615370)	9q22.33	AR
615862	NPHP18	<i>CEP83</i> (615847)	12q22	AR
616217	NPHP19	<i>DCDC2</i> (605755)	6p22.3	AR
617271	NPHP20	<i>MAPKBP1</i> (616786)	15q15.1	AR
613159	NPHPL1	<i>XPNPEP3</i> (613553)	22q13.2	AR

Нефронофтиз – орфанное тубулоинтерстициальное заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется наличием медуллярных кист, анемии и уменьшением объема почек, является самой частой причиной терминальной стадии ХБП у педиатрических пациентов с наследственными кистозными болезнями почек [111, 112, 228, 242, 292].

Принято выделять изолированный нефронофтиз и нефронофтиз – связанные синдромы (таблица 1.6), которые встречаются в 10–20% случаев среди всех пациентов с клиническим фенотипом нефронофтиза [112, 120, 228, 229, 232, 233].

Таблица 1.6 – Внепочечные клинические проявления нефронофтиз–связанных синдромов [112, 120, 228, 229, 232, 233]

Внепочечные проявления	Нефронофтиз–связанные синдромы
Глазные аномалии	
Пигментный ретинит	Senior–Loken синдром (SLSN)
	Arima синдром (церебро–окуло–гепато–почечный синдром)
	Alstrom синдром (пигментный ретинит, ожирение, сахарный диабет 2 типа, нарушения слуха)
	RHYNS синдром (пигментный ретинит, гипопитуитаризм, дисплазия скелета)
Глазодвигательные нарушения	Cogan синдром
Нистагм	Joubert синдром/Joubert синдром–ассоциированные расстройства
Колобома	Joubert синдром/Joubert синдром–ассоциированные расстройства
Повреждения скелета	
Короткие ребра	Jeune синдром/дистрофия грудной клетки, приводящая к асфиксии
Конусообразные эпифизы	Mainzer–Saldino синдром

Постаксиальная полидактилия (полидактилия мизинца)	Joubert синдром/Joubert синдром–ассоциированные расстройства
	Bardet–Biedl синдром (нефронофтиз, пигментный ретинит, ожирение, глухота)
	Ellis van Creveld синдром
Дисплазия скелета	Sensenbrenner синдром / черепно–эктодермальная дисплазия
	Ellis van Creveld синдром
Неврологические расстройства	
Энцефалоцеле	Meckel–Gruber синдром (затылочная энцефалоцеле, нефронофтиз)
Аплазия червя мозжечка	Joubert синдром/Joubert синдром–ассоциированные расстройства
Гипопитуитаризм	RHYS синдром (пигментный ретинит, гипопитуитаризм, дисплазия скелета)
Печеночные нарушения	
Фиброз печени	Boichis синдром
	Meckel–Gruber синдром (затылочная энцефалоцеле, нефронофтиз)
	Arima синдром (церебро–окуло–гепато–почечный синдром)
	Joubert синдром/Joubert синдром–ассоциированные расстройства
Другие расстройства	
Транспозиция внутренних органов (Situs inversus)	
Пороки сердца (ДМПП, ДМЖП)	
Бронхоэктазы	
Неспецифический язвенный колит	

Нефронофтиз – связанные синдромы (нефронофтиз – связанные цилиопатии, NPHP–RC) – термин, объединивший группу наследственных заболеваний (синдромов), которые, как и другие наследственные болезни почек (например, АДПБП, АРПБП, нефронофтиз) развиваются при мутациях в генах, кодирующих белки первичных ресничек (цилий), приводя к их дисфункции.

Разнообразие клинических фенотипов нефронофтиз – связанных синдромов объясняется ниличием первичных ресничек на эпителиальных клетках различных органов.

Нефронофтиз–связанные синдромы чаще имеют аутосомно–рецессивный тип наследования, генетически и клинически гетерогенны, характеризуются сочетанием атрофии и склероза почечной паренхимы с наличием преимущественно медуллярных кист обеих почек, фиброзом печени, пороками развития мозга, дегенерацией сетчатки, деформацией скелета, отставанием в росте и развитии, дисморфизмом лица, пороками сердца.

Синдром Meckel – Gruber (ORPHA:564, Q61.9) – орфанный нефронофтиз – связанный синдром с множественными пороками развития, характеризующийся пороками развития головного мозга (затылочное энцефалоцеле, гидроцефалия, анэнцефалия), увеличенных в объеме почек с множественными диффузными кистами паренхимы или агенезии почек, врожденным фиброзом печени, пороками сердца, половых органов, дисплазией костей, микрогнатией, расщелиной неба и губы, полидактилией, микрофтальмией; несовместим с жизнью, чаще диагностируется внутриутробно по УЗИ по наличию классической триады синдрома: затылочного энцефалоцеле, больших кистозных почек и врожденного фиброза печени и/или полидактилии. В настоящее время известно более 15 генов, мутации которых приводят к фенотипу синдрома Meckel – Gruber [90, 112, 212, 219, 292].

Синдром Senior–Loken (ORPHA:3156, Q61.5) – орфанская окулоренальная цилиопатия с клинической триадой, характеризующей фенотип (нефронофтиз, дегенерация или гипоплазия сетчатки, врожденный фиброз печени). При прогрессировании ХБП в детском возрасте у пациента с нарушением зрения (врожденная слепота, врожденный амавроз Лебера, быстро или медленно – прогрессирующее после рождения ограничение полей зрения) обосновано исключить синдром Senior–Loken. Клиническая гетерогенность синдрома Senior–Loken с разнообразием внепочечных проявлений (ожирение, неврологические расстройства) обусловлена разнообразием генов, обуславливающих развитие

синдрома. Известно 8 генов, являющихся причиной развития синдрома Senior–Loken [90, 228, 239, 242, 292].

В клинической практике выделяют инфантильный, ювенильный, с поздним началом (юношеский, взрослый) типы нефронофтиза, отличающиеся возрастом манифестации и исхода в терминальную стадию ХБП. Нефронофтиз – связанные синдромы чаще имеют клинический фенотип инфантильного типа.

Мультикистозная дисплазия почки/мультикистоз почки характеризуется отсутствием функции почки и является одной из тяжелых форм почечных дисплазий, при которой паренхима замещена конгломератом множественных, плотно прилегающих друг к другу тонкостенных кист разного размера, не имеющих кровотока и не сообщающихся между собой, при этом отсутствуют или аномально сформированы чашечно–лоханочная система и мочеточник [106, 196, 205, 241, 271]. Представлена терминология мультикистозной дисплазии почки (таблица 1.7), используемая в отечественной и зарубежной литературе [10, 26, 33 – 35, 106, 196, 200].

Таблица 1.7 – Терминология мультикистозной дисплазии почки, используемая в отечественной и зарубежной литературе [10, 26, 33 – 35, 106, 196, 200]

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Мультикистозная дисплазия почки (МКДП)	Multicystic dysplastic kidney (MCDK)
Мультикистоз почки (МКП)	Multicystic kidney (MCK)
Мультикистозные диспластичные почки (МКДП)	Multicystic dysplastic kidneys (MCDK)
Односторонняя мультикистозная почка (ОМКП)	Unilateral multicystic kidney (UMCK)
Мультикистозная почечная дисплазия (МКПД)	Multicystic renal dysplasia (MRD)

В результате всемирных молекулярно-генетических исследований установлены мутации генов, ответственных за развитие изолированной или синдромальной МКДП у детей. Опубликованы случаи полной делеции участка хромосомы 17q12, включающий ген *HNF1b*, при односторонней МКДП с нормальной функцией контралатеральной почки, Поттер последовательности при двусторонней МКДП с делецией хромосомы 17q12 [142, 199, 220, 252, 295].

Описаны особенности клинико-морфологического фенотипа и генотипа с указанием идентифицированных мутации генов, ответственных за развитие МКДП у детей [119, 221 – 224].

При односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки тяжесть клинического фенотипа обусловлена наличием врожденных аномалий контралатеральной почки и мочевых путей, снижением почечной функции [106, 239, 272]. Мультикистозная дисплазия почки (односторонняя или двусторонняя), гиперэхогенность паренхимы и кисты обеих почек (кортикальные, субкортикальные, кортико-медуллярные), агенезия, ПМР, другие аномалии, входящие в САКУТ, являются отличительной особенностью ренального фенотипа АДТБП-*HNF1β*, приводящего к прогрессированию ХБП в детском возрасте [35, 58, 65, 75, 76, 293].

По данным литературы мультикистозная дисплазия почки/почек встречается с частотой 1:1000–4300 новорожденных, у мальчиков в 55–60% случаев, у девочек – в 40–45%, в правой почке – в 53% случаев, в левой – в 47% [239]. На портале редких наследственных болезней [www.orpha.net](http://www.orpha.net) представлены односторонняя (ORPHA:97363) и двусторонняя (ORPHA:97364) мультикистозная дисплазия почки/почек, в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, десятый пересмотр), мультикистозная дисплазия почки/почек рассмотрена в классе Q61.4 – дисплазия почки [36, 292].

Среди более 20 классификаций кистозных болезней почек следует выделить безусловно прогрессивную и практически значимую в разрешении терминологической путаницы кистозов почек классификацию S.M. Bonsib (2010),

согласно которой все случаи диагностики АДПБП в детском возрасте относятся к «детской форме АДПБП с ранним началом» (таблица 1.8) [109].

Таблица 1.8 – Классификация кистозных болезней почек и врожденных аномалий почек и мочевых путей (Bonsib S.M., 2010) [109]

<b>I. ПОЛИКИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК</b>	
A. Поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным наследованием	
Классическая АРПБП у новорожденных и детей грудного возраста	
Детская АРПБП с фиброзом печени	
B. Поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным наследованием	
Классическая взрослая АДПБП	
Детская АДПБП с ранним началом	
C. Приобретенная кистозная болезнь почек	
D. Гломерулоцистозные болезни почек	
A. Семейная гломерулоцистозная болезнь почек	
Гипоплазия почек и мутация <i>UROM</i> гена	
Гломерулоцистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями <i>HNF1<math>\beta</math></i> гена	
B. Наследственная гломерулоцистозная болезнь почек	
Ассоциированная с АДПБП/АРПБП/туберозным склерозом	
C. Синдромальная гломерулоцистозная болезнь почек	
D. Сporадическая гломерулоцистозная болезнь почек	
E. Приобретенная гломерулоцистозная болезнь почек	
<b>II. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ</b>	
A. Агенезия и дисплазия почек	
Агенезия	
Спорадическая: односторонняя или двусторонняя	
Синдромальная	

Несиндромальная, синдромы с множественными пороками развития
Дисплазии почек
Сporадическая: односторонняя или двусторонняя
Синдромальная
Несиндромальная, синдромы с множественными пороками развития
Наследственная адисплазия
<b>В. Гипоплазии почек</b>
Простая гипоплазия: односторонняя или двусторонняя
Олигомеганефроническая гипоплазия
Снижение поколений нефронов («корковая гипоплазия»)
Снижение числа нефронов (недоношенные и рожденные с низкой массой – риск развития артериальной гипертензии)
<b>С. Аномалии формы, расположения и числа</b>
Ротационная аномалия
Эктопии почек
Сращения почек
Увеличение количества почек
В сочетании с А, В или D
<b>Д. Аномалии мочеточника и уретры</b>
Пиелоуретеральная обструкция
Удвоения / расщепления мочеточника
Пузирно-мочеточниковый рефлюкс
Первичный мегауретер
Эктопия мочеточника
Задние клапаны уретры
В сочетании с А, В или С
<b>III. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ +/- С КИСТОЗОМ ПОЧЕК</b>
<b>А. Дисгенез почечных канальцев</b>

Аутосомно-рецессивный
Вторичный
Индуцированный приемом ингибиторов АПФ (ангиотензин превращающего фермента)
В. Нефронофтиз (1–6 типы)
С. Медуллярные кистозные болезни:
1 типа
2 типа / семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия
D. Bardet–Biedl синдром (1–12 типы)
<b>IV. КИСТОЗНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И ОПУХОЛЕВЫЕ КИСТЫ</b>
A. Кистозная нефротома
В. Кистозная нефробластома с частичной дифференцировкой
С. Сочетанные эпителиально–стромальные опухоли
D. Мультилокуллярная кистозная почечно–клеточная карцинома
E. Канальцево–кистозная почечно–клеточная карцинома
F. Болезнь Von Hippel — Lindau
G. Лимфангиома / почечная гигрома
<b>V. ПРОЧИЕ КИСТЫ</b>
A. Простые кортикальные кисты
В. Медуллярная губчатая почка
С. Локализованная кистозная болезнь почек

В соответствии международным стандартам диагностики критериями диагностики АДПБП в детском возрасте являются: наличие 2 и более кист в паренхиме обеих почек (с односторонней или двусторонней локализацией); наличие 50% риска АДПБП в семье (АДПБП у родственников 1 степени родства – отец, мать, сибсы, дизиготные близнецы); нефромегалия по УЗИ/МРТ/КТ.

Если у родителей probanda моложе 30 лет не выявлены кистозные изменения почек по УЗИ, рекомендуется проводить УЗИ почек у более старших родственников по отцовской и материнской линиям (у бабушек и дедушек).

В отечественной и зарубежной литературе для случаев диагностики АДПБП у детей в возрасте до 18 месяцев используют термин «very early onset» (англ: «очень раннее начало») [2, 80, 189], предложенный A.Shamshirsaz с соавт. (2005).

Представлены диагностические критерии АДПБП в зависимости от возраста выявления почечных кист по УЗИ для детей и подростков из семей с 50% риском АДПБП, а также критерии АДПБП (мутация *de novo*) для детей из семей с отрицательным анамнезом по АДПБП (таблица 1.9) [239, 241, 245 – 247, 253].

Таблица 1.9 – Критерии УЗИ-диагностики АДПБП у детей и подростков [239, 241, 245 – 247, 253]

Возраст выявления почечных кист по УЗИ	Критерий диагностики АДПБП
0– 15 лет	1) ребенок из семьи с 50% риском АДПБП 2) 2 кисты в почках (даже при локализации в одной почке)
15–18 лет	1) ребенок из семьи с 50% риском АДПБП 2) 3 и более кист в почках (даже при локализации в одной почке)
более 3 лет	1) ребенок из семьи с отрицательным анамнезом по АДПБП 2) суммарно более 5 кист в почках (минимум одна из них более 1 см в диаметре) и увеличение объема почек 3) исключены другие кистозные заболевания почек

Впервые предложенные K.Zerres (1996) и модифицированные Jr.W.E Sweeney с соавт. (2016) критерии диагностики АРПБП в детском возрасте: наличие множественных диффузных кист в паренхиме обеих почек; выраженная нефромегалия, гиперэхогенность, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы с рождения по УЗИ/КТ/МРТ; сопровождающее

поражение печени (врожденный фиброз и/или поликистоз печени); отсутствие кистозов почек и печени у родителей в возрасте более 30 лет; наличие подтвержденного АРПБП у сибсов/дизиготных близнецов при аутопсии или молекулярно-генетическом исследовании в настоящее время сохраняют диагностически-значимую актуальность в педиатрической нефрологии [100, 101, 103, 104, 134, 136, 239, 261]. Клинический почечный и внепочечный фенотип АРПБП чаще диагностируют в неонатальном или грудном периодах [130].

В основе АРПБП вследствие мутаций гена *PKHD1* лежат структурные и функциональные изменения первичных ресничек (цилий) эпителия холангиоцитов и собирательных трубок нефронов, фиброз и кистоз почек и печени обусловлены нарушением дифференцировки эпителия нефронов и протоковой пластинки на этапе эмбрионального развития. Почечный фенотип АРПБП характеризуется расширением собирательных трубок, определяемым в виде мелких кист вытянутой формы диффузно в мозговом слое паренхимы в сочетании с прогрессирующим интерстициальным фиброзом. Фиброполикистозное поражение печени при данном заболевании представлено кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков и перибилиарным фиброзом паренхимы [18, 51, 81, 131 – 133, 207]. Печеночный фенотип АРПБП включает поликистоз и врожденный фиброз печени, болезнь или синдром Кароли, осложненные холестазом, гнойным холангитом и сепсисом, формированием синдрома портальной гипертензии [3, 43, 115, 134, 163, 168, 208, 211, 213, 298]. Разнообразие печеночного фенотипа при этом заболевании зависит от характера конкретной мутации гена *PKHD1* [86]. Минимальные проявления поликистозной болезни почек в печени и желчных протоках связывают с дефектом в зоне с 1838 по 2624 аминокислот белка фиброцистина, тяжелое течение печеночных проявлений – с 2625 по 4074 аминокислот [263].

Согласно классификации фиброзно-кистозных заболеваний печени по уровню и диаметру поврежденных желчных протоков при поражении междольковых и септальных протоков диаметром 20–50 мкм формируется врожденный фиброз и поликистоз печени, при фиброзно-кистозном изменении

крупных сегментарных протоков диаметром более 50 мкм – болезнь Кароли [197, 277].

Для обозначения поражения множественными кистами обеих долей печени применяют термин «поликистозная болезнь печени». При диагностике поликистозной болезни печени учитывают количество кист по результатам УЗИ / МРТ / КТ: 4 кисты служат критерием диагноза при положительном семейном анамнезе по кистозу печени, 20 кист – при отрицательном. В клинической практике применяют классификации поликистозной болезни печени J.F. Gigot и соавт. (1997) и T. Schnelldorfer и соавт. (2009) [277].

В каталоге OMIM представлены гены *PRKCSH* (177060), *SEC63* (608648), *ALG8* (608103), *LRP5* (603506), *PKD1* (601313), *PKD2* (173910), *GANAB* (104160), *DNAJB11* (611341), *ALG5* (604565), *PKHD1/ FCYT* (606702), *DZIP1L* (617570), мутации которых ответственны за развитие поликистозной болезни печени и почек [90].

Фиброз печени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек характеризуется ремоделированием внутрипеченочных желчных протоков и расширением связанных с ними разветвлений воротной вены с прогрессирующим разрастанием соединительной ткани в паренхиме печени. Выделяют инвазивные (биопсия), малоинвазивные (биохимические маркеры) и неинвазивные (эластография, эластометрия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография) методы диагностики фиброза печени. Шкала METAVIR применяется в клинической практике для оценки степени выраженности фиброза печени [18, 213].

Болезнь Кароли (OMIM 600643) – редкая (1:1 млн) болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся необструктивной врожденной кавернозной, мешковидной, кистозной эктазией крупных внутрипеченочных протоков при нормальном общем желчном протоке (V тип кист желчных протоков по Todani), отсутствием перипортального фиброза печени. Нередко у пациентов (чаще у подростков и взрослых) с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек с мутацией гена *PKHD1* выявляют болезнь Кароли

или ее осложнения (застой желчи, образование внутрипротоковых камней, бактериальный холангит, асцит, септицемия и печеночный абсцесс, внутрипеченочная холангиокарцинома). При сочетании болезни Кароли с фиброзом печени констатируют синдром Кароли [90, 115, 210, 211, 213].

Синдром портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек обусловлен повышенным давлением в системе воротной вены вследствие внутрипеченочного блока из-за затруднения кровотока в венах печени. Клинические проявления синдрома портальной гипертензии (гиперспленизм и панцитопения, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и верхней трети желудка) свидетельствуют о тяжести течения и определяют прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек.

Предотвращение пищеводных и желудочных кровотечений в большинстве случаев достигается лигированием варикозно-расширенных сосудов. Риск развития печеночной энцефалопатии и комы в послеоперационном периоде, особенно у пациентов, находящихся на заместительной терапии диализом, ограничивает применение портосистемного шунтирования [115, 207, 208, 211, 213, 239].

Классификация кистозных образований почек M.A.Bosniak (1986, пересмотр 2012) в модификации 2019 года [110, 137] широко применяется в клинической практике для описания и интерпритации результатов КТ и/или МРТ почек с контрастированием и определения степени риска озлокачествления кист почек с учетом класса I, II, IIIF, III, IV.

Кисты класса I и II относят к доброкачественным кистозным образованиям. Кисты класса IIIF по результатам КТ и МРТ подлежат наблюдению в динамике и проведению повторного обследования через 6 месяцев и 1 год, далее 1 раз в год в течение 5 лет так как характерна низкая вероятность (5-15%) малигнизации кист этого класса, относящихся к преимущественно доброкачественным. Авторы рекомендуют удаление кист класса III, IV из-за высокого риска (более 50%) неопластического процесса (таблица 1.10) [110].

Таблица 1.10 – Классификация кистозных образований почек М.А.Bosniak (1986, пересмотр 2012) и в модификации 2019 года [110]

Классы	Классификация М.А.Bosniak (1986) с пересмотром до 2019 года	Классификация М.А.Bosniak (1986), версия 2019 года	
		КТ	МРТ
I	тонкая стенка, однородное жидкостное содержимое, отсутствие перегородок, кальцификации, солидного компонента, отсутствие накопления к.в. содержимым и стенкой	тонкая ( $\leq 2$ мм) ровная стенка с четкими контурами, отсутствуют перегородки и кальцификации, солидного компонента, стенка может накапливать к.в.	однородное жидкостное содержимое (от - 9 до 20 HU)
II	1 тип: несколько перегородок без признаков накопления к.в., тонкие или ограниченные и несколько утолщенные кальцификации в стенке или септах, 2 тип: $\leq 3$ см в диаметре четко ограниченные не накапливающие к.в. однородным высокоплотным содержимым	кистозные образования с тонкими ( $\leq 2$ мм) ровными стенками с четкими контурами	1 тип: единичные (1-3) тонкие ( $\leq 2$ мм) перегородки, перегородки и стенки могут накапливать к.в., могут иметь кальцификаты, 2 тип: содержимое в виде однородных (плотностью $\geq 70$ HU) масс на нативных КТ, 3 тип: однородные не накапливающие контраст массы $>$ чем на 20 HU, могут иметь кальцификаты, 4 тип: однородные

		образования плотностью от - 9 до 20 HU на нативных КТ, 5 тип: однородные образования 21 – 30 HU в венозную фазу контрастирования, 6 тип: очень мелкие для того чтобы дать описание, однородные низко-накапливающие к.в. образования	образование с гиперинтенсивным сигналом на нативных Т1-ВИ (интенсивность сигнала в 2,5 раза > чем от паренхимы почки)
II	1 тип: минимальное утолщение или более 3 тонких перегородок с или без признаков накопления к.в., с возможными утолщенными или узловыми кальцификациями, 2 тип: внутрипочечные образования размером >3 см с высокоплотным содержимым, не накапливающие к.в.	кистозные образования с ровной минимально-утолщенной (3 мм) накапливающей к.в. стенкой или с 1 и более накапливающими к.в. перегородками или с множественными ( $\geq 4$ ) тонкими ( $\leq 2$ мм) перегородками накапливающими к.в.	1 тип: признаки с КТ одинаковые (см.выше) 2 тип: кистозные образования с неоднородным гиперинтенсивным сигналом на нативных Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани
III	утолщенные или неровные стенка или перегородки с заметным/измеримым накоплением к.в.	$\geq 1$ толстых ( $\geq 4$ мм) или неравномерно – утолщенных ( $\leq 3$ мм с тупым углом протрузий) стенок или перегородок накапливающих к.в.	

IV	мягкотканые компоненты (например, узлы) с измеримым накоплением к.в.	$\geq 1$ узла накапливающих к.в.: диаметром $\geq 4$ мм с тупым углом протрузии или любого размера с острым углом протрузии
----	--	---

Примечание: к.в. – контрастное вещество, СМЖ – спинномозговая жидкость, ВИ – взвешенные изображения

Особенности УЗИ картины почек при АДПБП и АРПБП в детском возрасте [97, 235, 243, 260, 275]:

1. при АДПБП: постепенное двустороннее или одностороннее (асимметричное) увеличение объема почек, смещение продольной оси почек, кисты круглые, несимметрично расположены в паренхиме обеих почек, размером от нескольких миллиметров до 10 см и более в диаметре, неровность контуров почек и деформация чашечно–лоханочной системы при больших размерах кист.
2. при АРПБП: гиперэхогенность, утрата/снижение кортико–медуллярной дифференцировки паренхимы и двустороннее резкое увеличение объема почек (нарастает после рождения в течение 1 месяца – 1 года) с двусторонними мелкими кистами (редко превышают 1 см в детском возрасте), диффузно в обеих почках.

Наиболее ранними считают ренальные проявления *HNF1 $\beta$* –ассоциированного заболевания, гиперэхогенность паренхимы почек с незначительным увеличением или нормальным объемом почек диагностируют в 53%пренатально (с 17 недели) по УЗИ [91, 107, 189, 303]. Различные варианты кистозов почек, ассоциированных с мутациями *HNF1 $\beta$*  гена, составляют 65–87%, среди них семейная гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек, солитарные кисты, мультикистозная дисплазия почки. Диагностическая тетрада семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями *HNF1 $\beta$*  (TCF2) гена включает уменьшение объема почек, расширение или аномалии чашечно–лоханочной системы, раннее (до 25 лет) начало сахарного диабета (MODY5) или нарушения толерантности к глюкозе, аутосомно–доминантный тип наследования [92, 95, 107, 117, 187, 189]. Выявление кист в корковом слое паренхимы – важный диагностический критерий гломерулокистоза

почек, однако методы УЗИ и компьютерной томографии (особенно без усиления контрастированием) редко подтверждают гломерулярные кисты, что затрудняет раннюю диагностику [91, 92, 99, 121, 123]. Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным и безопасным методом визуализации внепочечных и почечных кист, в том числе гломерулярных, у детей и взрослых [2, 56, 137, 179, 214].

В детском возрасте при *HNF1 $\beta$* -ассоциированном кистозе почек не выявлено значимого увеличения числа кист в 72% случаев. Встречаются гипоплазия почек, подковообразная почка, олигомеганефрония, гидронефроз, гидроуретер, канальцевые нарушения (гиперурикемия, повышенная экскреция магния с мочой, гипостенурия, полиурия), хромофобная почечная карцинома [123, 153, 166, 188, 189, 193, 217, 303, 310]. В большинстве случаев *HNF1 $\beta$* -ассоциированного заболевания почек у детей раннего возраста характеризуется сохранной функцией почек с медленным прогрессированием ХБП. При *HNF1 $\beta$* -ассоциированном заболевании почек с очень ранним началом (VEO-*HNF1 $\beta$* ) возможно прогрессирование до терминальной уремии на первом году жизни [91, 107, 189]. *HNF1 $\beta$*  влияет на внутриутробное формирование печени и на функцию гепатоцитов после рождения [153]. Описаны клинические случаи холестатической желтухи у новорожденных с атрезией внутрипеченочных протоков, атрофии желчного пузыря, перипортального фиброза печени. В 21% случаев при мутации *HNF1 $\beta$*  (TCF2) гена встречается бессимптомное повышение трансамина в крови [107, 153, 186–190, 282, 303].

Первые симптомы нефронофтиза неспецифичны: анемия, задержка роста, энурез, полиурия и полидипсия как проявления нарушения концентрационной функции почек. На ранних стадиях заболевания отсутствует артериальная гипертензия, не характерны изменения осадка мочи.

Клинические критерии нефронофтиза в детском возрасте [111, 112, 120, 242]: хроническая почечная недостаточность без видимой причины; первые клинические проявления: анемия, полиурия, никтурия, вторичный энурез, полидипсия (особенно в ночное время), гипостенурия развивающиеся

идиопатически, синдром хронической усталости, мышечные спазмы и судороги, задержка роста.

При инфантильном нефронофтизе во внутриутробном периоде или на первом году жизни обнаруживают кортикальные микрокисты, после рождения диагностируют артериальную гипертензию, быстрое прогрессирование ХБП до терминальной стадии к 1–3 годам и летальным исходом в среднем к возрасту 4–5 лет. Особенностью инфантильного варианта нефронофтиза является увеличение объема почек и наличие кист в медуллярной и в кортикальной зоне, частое развитие *situs viscerum inversus*, ДМЖП, аномалий гепатобилиарной системы [232]. Ювенильный нефронофтиз – составляет 15% причин терминальной уремии в детском возрасте, самая частая клиническая форма заболевания. Объем почек нормальный при рождении, уменьшается к 10–13 годам. Кисты мелкие (до 1 см) локализуются преимущественно в медуллярной зоне. Артериальной гипертензии нет. К 13 годам исход в терминальную почечную недостаточность. Поздний нефронофтиз – редкая форма, имеет клиническое сходство с ювенильной формой, но характерно более позднее (к 19–22 годам) прогрессирование почечной недостаточности до терминальной уремии. Редко диагностируют внепочечные проявления, среди них *situs viscerum inversus*, пороки сердца, окоушные свищи, полидактилия, аномалии ЦНС, аномалии мочевых путей [171, 232, 289, 299].

Учитывая генетическую гетерогенность и разнообразие внепочечных клинических проявлений, молекулярно-генетический метод является «золотым стандартом», основным методом окончательной диагностики нефронофтиза и нефронофтиз-связанных заболеваний [118, 289, 290, 299]. Генеалогический метод подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания.

Наиболее частые внепочечные проявления нефронофтиз-связанных синдромов (цилиопатий) описаны в таблице 1.9. Наличие у пациента внепочечных проявлений цилиопатии требует исключения нефронофтиза и регулярного контроля функции почек до достижения 30 летнего возраста [120].

УЗИ картина нефронофтиза [120, 228, 229, 242]: гиперэхогенность паренхимы почек; исчезновение кортикомедуллярной дифференцировки

паренхимы почек; объем почек в норме или уменьшен (при инфантильном увеличен); множественные диффузные мелкие (чаще 1–5мм, редко 10–15мм) почечные кисты, локализуются преимущественно на границе кортикальной и медуллярной зон, не увеличиваются в динамике, редко выявляются при УЗИ; не характерно внепочечное расположение кист.

Отсутствие почечных кист при УЗИ не исключает нефронофтиз, нередко кисты становятся различимы только в терминальную стадию ХБП.

Лечение наследственных кистозов почек в детском возрасте зависит от стадии ХБП, характера и выраженности ренальных и экстравенальных проявлений болезни [68, 69, 122, 124, 202, 216, 227, 229], обусловленных молекулярно – генетическими особенностями пациента [131, 152, 165, 169, 170].

Основу тактики ведения детей и подростков с наследственными кистозами почек составляет нефропротективный подход, консервативные методы лечения сводятся к купированию болевого синдрома (чаще при АДПБП), нефропротекции в соответствии со стадией ХБП, коррекции осложнений – пиелонефрита, артериальной гипертензии и нарушенных гомеостатических функций почек при прогрессировании почечной недостаточности и экстравенальных проявлений [8, 42, 51, 88, 98, 155, 156] с переводом пациента под наблюдение и лечение во взрослую нефрологическую службу в возрасте более 18 лет [14, 19, 49, 50, 60, 152, 158, 299].

В 10–20% случаев нефронофтиз сочетается с внепочечными проявлениями [41, 212, 228, 232]. Полиорганность поражения с разнообразием внепочечных проявлений при различных цилиопатиях объясняется широкой представленностью белков–нефроцистинов во многих органах и тканях (почки, печень, поджелудочная железа, центральная нервная система, глаза, орган слуха, сердце, костная ткань) [111, 112, 120, 236].

При АРПБП артериальная гипертензия, редко подтверждаемая гиперренинемией, присутствует у 80–100% детей и часто требует назначения нескольких гипотензивных препаратов с первых месяцев жизни. Однако препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у таких детей

являются ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II [124, 147, 164, 206, 207, 247, 301]. Назначение ингибиторов ангиотензин–превращающего фермента при АДПБП у подростков с сохранной функцией почек, приводит к снижению уровня микроальбуминурии, замедлению увеличения объема почек, индекса массы левого желудочка, прогрессирования ХБП и других осложнений [93, 113, 194, 273, 306, 309].

Нередко нефромегалия и гепатосplenомегалия приводят к нарушению функции желудочно–кишечного тракта, затруднению кормления, отставанию в росте и развитии детей с АРПБП. Учитывая нарушение всасывания жирорастворимых витаминов у детей с расширением внутрипеченочных желчных протоков, необходимо проводить соответствующую коррекцию. В связи с нарушением моторики желчного протока и снижением секреции солей желчи показано назначение желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота), которые способствуют улучшению пищеварения и обладают холеретическим и гепатопротекторным свойствами [207]. При прогрессировании портальной гипертензии регулярно (не реже 1 раза в год) должна проводиться эзофагогастродуоденоскопия с оценкой степени варикозного расширения вен пищевода и желудка, назначением неселективных бета–блокаторов [207], проведением лигирования вен для исключения возможности кровотечения. Предложен алгоритм ведения детей с острым повреждением почек, сочетающимся с хроническим заболеванием печени [100, 134, 162, 207, 267, 277].

Хирургическими методами лечения пользуются при больших размерах кист и/или при нарушении пассажа мочи под влиянием давления кисты и/или провоцирующих рефрактерную к проводимой консервативной терапии АГ, усиление болевого синдрома, инфицирование, разрыв кисты.

Кистозы почек, сопровождающиеся значительным увеличением объема почек (одной или обеих) нередко становятся поводом к решению вопроса о проведении нефрэктомии, который принимается при коллегиальном обсуждении (консилиум в составе неонатолога, педиатра нефролога, уролога, врача ЗПТ) и персонализированно.

Показаниями к нефрэктомии при кистозах почек рассматриваются: 1. тяжесть состояния пациента (тяжелая ДН, терминальная почечная недостаточность), 2. наличие осложнений нефромегалии – невозможность проведения ИВЛ, перitoneального диализа, неконтролируемая нефрогенная артериальная гипертензия, невозможность энтерального питания из-за компрессии органов брюшной полости (при АРПБП нефрэктомия дает сомнительный эффект), компрессия грудной клетки и проблемы с внешним дыханием (при АРПБП нефрэктомия дает сомнительный эффект) [134, 151, 278, 283, 284, 304].

К ожидаемым осложнениям двусторонней нефрэктомии относятся: 1. резкая гипотензия вследствие гипоренинемии, 2. необходимость в проведении ЗПТ после нефрэктомии (должен быть сформирован доступ и наложен процесс ЗПТ) [134, 151, 278, 304].

В работе авторов на 9 пациентах сравнили катамнез после нефрэктомии двусторонней (у 5 новорожденных) и односторонней (у 4 новорожденных) с АРПБП и получили выводы в пользу одномоментного удаления обеих почек, так как односторонняя нефрэктомия являлась фактором, стимулирующим прогрессивное увеличение в объеме контралатеральной почки и в среднем через 25,5 дней возникала необходимость ее удаления [129, 278, 304].

В настоящее время проводятся клинические испытания в поиске эффективного и безопасного способа патогенетического лечения поликистозной болезни почек у детей и подростков. Замедление прогрессирования кистозной болезни почек может быть достигнуто влиянием на основные патогенетические механизмы роста кист: 1) на уменьшение пролиферации эпителиальных клеток канальцев и секреции жидкости за счет снижения уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{++}$ ; 2) на подавление эпидермального фактора роста (EGFR), уменьшение уровня цАМФ и снижение активности cSrc (тиrozинкиназы, принимающей участие в процессе клеточного роста; cSrc является посредником в перекрестной связи EGFR и G-белка цАМФ); на восстановление клеточно-клеточных и клеточно-матриксных связей, угнетение прогрессирующего интерстициального фиброза,

связанного с повреждением макрофагов, и подавление пути mTOR (mammalian target of rapamycin – мишени рапамицина млекопитающих) [40, 68, 114, 215, 218, 246, 284]. Белки полицистины, ответственные за формирование АДПБП и АРПБП, находятся в сложном молекулярном взаимодействии. Считают, что методы лечения, разработанные для АДПБП, в соответствующих стадиях ХБП могут быть эффективными и при АРПБП [246, 284].

Детей с АРПБП включают в группы клинического испытания по безопасности и переносимости тесеватиниба; детей с АДПБП в группы международного клинического испытания по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики, переносимости толваптана, куркумина [85, 158, 246, 287, 291, 294]. Прием толваптана у новорожденного с тяжелым течением АДПБП позволил провести коррекцию гипонатриемии и замедлить увеличение объема почек [108, 176]. Ожидаемым является эффект снижения общего объема почек при АРПБП у детей на фоне приема толваптана [156, 176, 262, 294]. При гипонатриемии у детей с АРПБП, обусловленной тубулоинтерстициальными нарушениями, назначение антагониста рецептора вазопрессина 2 (V2R) не показано [134].

Созданы и активно работают международные рабочие группы, общественные организации по кистозным болезням почек у детей и взрослых (the ARegPKD Consortium, Polycystic Kidney Disease Outcomes Consortium, Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases, ERA–EDTA working groups on inherited kidney disorders and European renal best practice, Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease) [134, 229, 245, 261, 262].

Проводятся клинические испытания биомаркеров повреждения и характера цилиопатии при поликистозной болезни почек у детей [127, 247, 291]. С целью обобщения сведений по особенностям течения, результатам лечения и исхода наследственных кистозных болезней почек созданы Международный многоцентровой регистр по изучению АРПБП (AregPKD); регистр по

трансплантации почек, печени, поджелудочной железы; ресурс печеночно-почечных фиброкистозных заболеваний (UAB HRFD) [230, 245, 261, 291].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации антагонисты V2 рецептора вазопрессина (толваптан, ликсиваптан), ингибитор мультикиназы (тесеватиниб), аналог соматостатина (ланкреотид) не зарегистрированы [13].

При семейной гипопластической гломерулокистозной болезни почек, ассоциированной с мутациями *HNF1 $\beta$*  гена необходим контроль уровня гипергликемии. Сахарный диабет (MODY5), ассоциированный с *HNF1 $\beta$* , в отличие от других типов MODY, не чувствителен к лекарствам сульфонилмочевины и ранней инсулинотерапии [107]. Лечебные мероприятия должны быть направлены на замедление тубулоинтерстициального фиброза, коррекцию электролитных нарушений [40, 161, 188, 193, 217, 310].

## **1.2 Почечная функция у детей и подростков с наследственными кистозными болезнями почек**

Наследственные кистозные болезни почек со структурными кистозными изменениями паренхимы (канальцевые и/или гломерулярные кисты и тубуло-интерстициальный фиброз) у детей, в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI и R. Hogg и соавт. (2003) [201, 227], относят к ХБП без или со снижением СКФ. Скорость прогрессирования ХБП при наследственных кистозных болезнях почек зависит от генотипа, процента вовлеченных в кистозный процесс нефронов, количества и размера почечных кист, темпа увеличения суммарного объема почек, наличия сопутствующей уропатии и ренальной инфекции. Факторами риска прогрессирования ХБП признаны артериальная гипертензия и протеинурия. Кистозы почек со снижением или отсутствием функции обеих почек у плода являются причиной почечного (ренального) маловодия.

Считают, что скорость прогрессирования ХБП зависит от возраста первого выявления кист [23]. Публикаций, указывающих на значимые различия по

исходам в детском возрасте наследственных кистозных болезней почек с «очень ранним началом» не встретилось.

Нефронофтиз клинически остается незамеченным до исхода в терминальную стадию ХБП. АДПБП вследствие мутаций гена *PKD2* характеризуется медленным прогрессированием.

Согласно данным Консорциума по исходам поликистоза почек общий объем почек (total kidney volume – TKV) и темпы его увеличения признаны главными биомаркерами тяжести заболевания в связи с ухудшением самочувствия (болевой синдром, увеличение объема живота, нарушение функции дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем) и прогрессированием ХБП [229, 230, 239].

Нормальные значения общего объема почек у детей и подростков представлены в соответствии с ростом и полом пациента (таблица 1.11) по данным А.А. Трефилова с соавт. (2011) [70].

Таблица 1.11 – Объем почек (см<sup>3</sup>) в зависимости от роста и пола детей (M±2σ)[70]

Рост, см	n	Объем обеих почек		Объем левой почки		Объем правой почки	
		мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
45-49	31	23,0 ± 0,52	19,8 ± 0,86	11,4 ± 1,12	10,4 ± 1,04	11,6 ± 0,74	9,4 ± 0,364
50-59	410	25,9 ± 0,82	25,2 ± 0,56	12,6 ± 0,22	12,2 ± 0,72	13,2 ± 1,48	13,0 ± 0,86
60-69	237	39,1 ± 1,06	34,3 ± 1,80	19,5 ± 0,58	17,2 ± 1,48	19,7 ± 1,48	17,1 ± 0,82
70-79	135	45,6 ± 1,14	45,6 ± 1,80	23,1 ± 0,72	23,2 ± 1,16	22,6 ± 0,34	22,4 ± 0,58
80-89	156	54,2 ± 1,58	57,0 ± 1,00	27,4 ± 1,82	29,2 ± 0,70	26,8 ± 0,56	27,7 ± 1,60
90-99	141	66,3 ± 0,28	62,9 ± 1,20	33,4 ± 1,18	31,8 ± 1,80	32,9 ± 0,26	31,1 ± 0,68
100-109	149	75,1 ± 1,60	73,7 ± 1,84	38,6 ± 1,56	37,4 ± 1,44	36,4 ± 0,54	36,3 ± 1,00
110-119	207	89,9 ± 1,54	86,8 ± 0,50	45,3 ± 0,80	45,7 ± 1,06	44,6 ± 0,80	41,1 ± 1,58
120-129	261	101,1 ± 1,86	96,7 ± 1,66	52,8 ± 0,40	49,8 ± 0,76	48,2 ± 1,04	46,9 ± 1,60
130-139	301	113,9 ± 1,28	113,7 ± 1,10	59,0 ± 0,70	58,4 ± 1,70	54,9 ± 1,60	55,4 ± 0,54
140-149	319	131,7 ± 1,40	136,0 ± 1,82	68,0 ± 1,84	70,9 ± 1,40	63,0 ± 0,54	65,1 ± 0,74
150-159	551	159,7 ± 1,10	165,7 ± 1,50	82,2 ± 1,20	85,3 ± 0,52	77,5 ± 1,30	80,4 ± 0,74
160-169	542	190,7 ± 1,14	175,2 ± 1,80	99,6 ± 0,90	90,2 ± 0,42	91,1 ± 0,24	85,0 ± 0,40
От 170	64	213,5 ± 1,80	205,5 ± 0,40	111,0 ± 1,16	106,7 ± 1,6	102,4 ± 1,16	98,8 ± 0,92

По начальному значению общего объема почек и ежегодным темпам его изменения принимаются решения о тактике лечения. Эффективность большинства лекарственных средств, проходящих клинические испытания, оценивается по возможности влияния на уменьшение этого показателя (объективный критерий оценки подавления роста кист) [230, 239, 277, 281].

Общий (суммарный) объем почек (ООП, см<sup>3</sup>) – сумма объемов правой и левой почек.

Определение объема почек (см<sup>3</sup>) при проведении УЗИ у пациентов проводили по методу С.В. Капустина, С.И. Пиманова (1998), используя формулу [27]:

$$\text{Объем почки (см}^3\text{)} = \text{длина почки (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{толщина (см)} \times 0,523 \quad (1)$$

S.N. Ezeofor с соавт. (2020) предлагают формулу для расчета нормального значения объема правой и левой почек у детей в возрасте от 5 лет до 17 лет с учетом возраста, веса и роста:

$$\text{Объем правой почки (см}^3\text{)} =$$

$$30,67 + \text{Возраст (лет)} \times 0,64 - \text{Рост (см)} \times 0,003 + \text{Вес (кг)} \times 2,06 \quad (2)$$

$$\text{Объем левой почки (см}^3\text{)} =$$

$$33,91 + \text{Возраст (лет)} \times 0,079 + \text{Рост (см)} \times 0,02 + \text{Вес (кг)} \times 2,39 \quad (3)$$

Авторы указывают на отсутствие достоверных различий по полу ( $p>0,05$ ) [159].

Наличие диффузных множественных паренхиматозных кист почек, увеличение размера почечных кист являются частыми причинами нефрогенной паренхиматозной артериальной гипертензии [16, 29, 255].

Стратификация тяжести артериальной гипертензии амбулаторной (при регистрации вне медицинского учреждения, при самоконтроле дома) и офисной (при регистрации в условиях клиники или другого медицинского учреждения) по классификации J.T. Flynn с соавт. (2014) представлена в таблице 1.12 [301].

Таблица 1.12 – Классификация уровня амбулаторного артериального давления у детей (по J.T. Flynn с соавт., 2014) [301]

Классификация	Офисное АД	Среднее амбулаторное САД или ДАД	САД или ДАД нагрузки
Нормальное АД	<90-ой перцентили	<95-ой перцентили	<25
Гипертензия белого халата	≥95-ой перцентили	<95-ой перцентили	<25
Прегипертензия	≥90-ой перцентили или >120/80 мм.рт.ст.	<95-ой перцентили	≥25
Скрытая гипертензия	<95-ой перцентили	>95-ой перцентили	≥25
Амбулаторная артериальная гипертензия	>95-ой перцентили	>95-ой перцентили	25–50
Тяжелая амбулаторная артериальная гипертензия (с риском повреждения органов – мишеней)	>95-ой перцентили	>95-ой перцентили	>50

При оценке артериальной гипертензии у детей первого месяца жизни следует учитывать степень зрелости к рождению. Артериальное давление у здорового ребенка значительно повышаются в возрасте от 1 месяца до 3 – 6 месяцев и становится стабильным в возрасте 6 месяцев – 1 год [1, 16, 164, 301].

Быстрое увеличение общего объема почек служит маркером риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков с АДПБП и АРПБП. Авторы предлагают дополнительно к общему объему почек определять общий объем кист (total cyst volume) [148, 214, 247].

В 2017 году J.T. Flynn с соавт. [124] опубликованы обновленные критерии категории результатов измерения АД и стадий артериальной гипертензии (таблица 1.13).

Таблица 1.13 – Классификация артериальной гипертензии у детей и подростков (по J.T. Flynn с соавт., 2017) [124]

Классификация	Для детей от 1 года до 13 лет	В возрасте 13 лет и более
Нормальное АД	<90-ой перцентили	<120/<80 мм.рт.ст.
Повышенное АД	≥90-ой и <95-ой перцентили или >120/80 мм.рт.ст. <95-ой перцентили*	120/<80 мм.рт.ст. – 129/<80 мм.рт.ст.
1 стадия артериальной гипертензии	≥95-ой и <95-ой перцентили + 12 мм.рт.ст. или >130/80 и <139/89 мм.рт.ст.*	>130/80 и <139/89 мм.рт.ст.
2 стадия артериальной гипертензии	≥95-й перцентили + 12 мм.рт.ст. или ≥140/90 мм.рт.ст.*	≥140/90 мм рт. ст.

Примечание: \* в зависимости от того, что ниже

Выявление артериальной гипертензии у детей и подростков с наследственными кистозными болезнями почек является критерием тяжести и прогрессирования ХБП, требует подбора антигипертензивной терапии с применением лекарственных препаратов с минимальной нефротоксичностью и гепатотоксичностью [16, 24, 29, 62, 164].

В РФ рекомендована к использованию в клинической практике классификация 2020 года (таблица 1.14), в которой определены единые критерии диагностики артериальной гипертензии у детей (в возрасте более 1 месяца) и подростков [1].

Таблица 1.14 – Классификация артериальной гипертензии у детей и подростков (А.А. Александров с соавт., 2020) [1]

Категория	0–15 лет, процентили САД и/или ДАД	16 лет и более, САД и/или ДАД, мм рт. ст
Нормальное	<90-го процентиля	<130/85
Высокое нормальное	≥90-го до <95-го процентиля	130–139/85–89
Гипертензия	≥95-го процентиля	≥140/90
Гипертензия 1 степени	95–99-ый процентиль и 5 мм.рт.ст.	140–159/90–99
Гипертензия 2 степени	>99-го процентиля + 5 мм рт. ст.	≥160/100
Изолированная систолическая гипертензия	САД≥95-го процентиля и ДАД<90-го процентиля	≥140/<90

В соответствии с определением ХБП по NKF–K/DOQI и R. Hogg с соавт. (2003) [201, 227, 229], ХБП диагностируют, если у пациента присутствует один из следующих критериев:

1. повреждение почек в течение 3 месяцев или более со структурными и/или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков:
  - нарушения в составе крови или мочи,
  - нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки,
  - нарушения при визуализации почек;
2. снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 и более месяцев, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

В педиатрической нефрологии у детей раннего, дошкольного и школьного возраста принято определять СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанной по формуле Schwartz (G.J. Schwartz, 1976) с учетом роста, используя значение коэффициента (k) в зависимости от возраста с учетом креатинина (мг/дл или мкмоль/л) [4, 55, 62, 63].

Стратификацию тяжести хронической болезни почек по стадиям C1 – C5 (таблица 1.15) в соответствии с классификацией the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF–K/DOQI, 2002) и R. Hogg с соавт. (2003) [201, 229] у детей в возрасте более 2 лет проводили по СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина в формуле Shwartz, уровню альбуминурии и/или протеинурии.

Таблица 1.15 – Стадии ХБП в классификации NKF–K/DOQI (2002) [201, 229]

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
C1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
C2	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ	60–89
C3	Умеренное снижение СКФ	30–59
C4	Значительное снижение СКФ	15–29
C5	Почечная недостаточность	<15

Классификацию ХБП по K/DOQI (2002) адаптировали для детей R. J. Hogg с соавт. (2003) и предложили к использованию в педиатрической нефрологической практике. В соответствии с рекомендациями NKF–K/DOQI (2002) и R.J. Hogg с соавт. (2003), основными характеристиками тяжести и темпов прогрессирования ХБП у детей в возрасте более 2 лет являются одновременная оценка двух показателей: СКФ по клиренсу креатинина и уровня альбуминурии, протеинурии или индекса протеин / креатининового, альбумин / креатининового в разовой порции мочи [44, 62, 201, 229].

Классификация ХБП по K/DOQI (2002) предназначена для детей в возрасте более 2–х лет и взрослых, с учетом низкой СКФ не применима для пациентов в возрасте менее 2–х лет [4, 31, 62, 201, 229].

Ранняя диагностика с учетом предикторов и использование патогенетических маркеров прогрессирования ХБП у педиатрических нефрологических пациентов вызывает научный и практический интерес [76, 77].

Необходимо учитывать, что для детей младше 2 лет не приемлем второй критерий, так как СКФ у здоровых детей в возрасте до 2 лет снижена, а для детей младше 3 месяцев, не приемлем и первый критерий.

При терминальной (конечной) стадии ХБП у детей грудного и раннего возраста с АРПБП единственным долгосрочным методом заместительной почечной терапии остается перitoneальный диализ, который предпочтителен даже при нефромегалии и гепатосplenомегалии. Трансплантация почки повышает продолжительность и качество жизни пациентов. При терминальной почечной недостаточности в сочетании с печеночной недостаточностью у 10–30% детей с АРПБП может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и почки. Однако до настоящего времени нет единого мнения по срокам и стратегии ее проведения, в каждом случае решение принимается индивидуально с учетом рисков осложнений (сепсис, бактериальный холангит, острое повреждение почек) [100, 104, 126, 141, 181, 239, 246]. Описаны клинико–лабораторные факторы для последовательной и комбинированной почечно–печеночной трансплантации: тяжелое поражение печени с прогрессирующим нарушением функции в детском возрасте, с оценкой уровня альбумина, билирубина крови в сочетании с резистентной к лечению портальной гипертензией/восходящим холангитом/зудом; наличие осложнений портальной гипертензии; наличие осложнений со стороны желчных протоков (холангит); цирроз печени, подтвержденный по данным биопсии; хроническая болезнь почек С5; наличие донора печени и почки [83, 125, 128, 132, 133, 180].

При прогрессировании в терминальную почечную недостаточность в детском возрасте, характерном для *HNF1 $\beta$* –ассоциированной патологии почек (с кистами или без) с очень ранним началом, проводят заместительную почечную терапию [189, 190].

Начало нефронофтиза чаще остается незамеченным до наступления почечной недостаточности. Прогрессирование ХБП до терминальной стадии у всех пациентов с нефронофтизом отмечают в возрасте до 30 лет, с учетом которого выделяют клинические формы (инфантильный, ювенильный, поздний) заболевания.

Консервативное лечение нефронофтиза сводится к стандартам ведения пациента с ХБП. Риск рецидива нефронофтиза после трансплантации почки отсутствует, внепочечные симптомы прогрессируют независимо от трансплантации почки [83, 112, 297].

Поликистозная болезнь почек у плода занимает 3 место в структуре причин маловодия (10,5%) после множественных пороков развития и обструкций мочевыводящих путей [12, 28, 35].

Наличие маловодия в пренатальном периоде является неблагоприятным признаком снижения или отсутствия почечной функции у плода с наследственными кистозными болезнями почек, увеличивает риск ОПП после рождения с развитием фенотипа Поттер [20–22, 52, 79], высокую частоту мертворождений, летальных исходов при рождении, в грудном и раннем возрасте. ОПП в неонатальном периоде определяет исход основного заболевания, является фактором риска ХБП [61 – 63].

### **1.3 Ренальное маловодие и формирование синдрома Поттер при кистозных болезнях почек у детей**

При наследственных кистозных болезнях почек острое повреждение почек в неонатальном периоде является проявлением последовательности Поттер, определяющим исход.

E.L.Potter и V.Osathanondh опубликовали классификацию (1964), основанную на гистологической картине: почечные кисты типа Поттер I – расширение собирательных трубок обеих почек; типа Поттер II – ампулы собирательных трубок значительно изменены, что нарушает функционирование

нефронов; типа Поттер III – кисты собирательных трубок или любого сегмента нефрона, почти всегда двусторонний процесс; типа Поттер IV – присутствуют с рождения, образуются путем растяжения терминальной части нефрона [249, 250]. Поликистозная болезнь почек является абсолютным противопоказанием к проведению чрескожной функциональной биопсии почек. Принято считать синонимами клинических диагнозов четыре гистологических типа почечных кист E.L.Potter и V.Osathanondh (описанных по результатам аутопсии мертворожденных), которые включены в клинические классификации кистозных нарушений почек [109].

Маловодие занимает центральное место в патогенезе синдрома Поттер. Выделяют внепочечные (разрыв плодных оболочек, хронические потери из-за подтекания околоплодных вод, обезвоживание матери, подострый дистресс плода, плацентарная недостаточность, переношенность плода, прием индометацина, ингибиторов АПФ) и почечные причины маловодия [103, 175, 191, 280, 305, 307].

Учитывая разнообразие причин, приводящих к формированию фенотипа Поттер, при едином патогенезе, связанном с маловодием, широкое клиническое применение в зарубежной литературе получили термины «Potter sequence» (последовательность Поттер) или «Oligohydramnios sequence» (последовательность маловодия), которые отражают ряд событий, развивающихся на фоне внутриутробной компрессии плода [176, 308].

Формирование последовательности Поттер при кистозах почек у плода вследствие ренального маловодия является критерием тяжести основного заболевания и определяет прогноз выживаемости, свидетельствует о резком снижении или отсутствии функции почек [103, 165, 191, 305].

При АРПБП 30–50% новорожденных имеют проявления последовательности Поттер в результате ренального маловодия, которое диагностируют на 20–35 неделе гестации [191, 253, 254]. Продолжительность жизни младенцев с АРПБП зависит от клинической формы заболевания [24]. Маловодие при АРПБП и выраженная нефромегалия приводят к гипоплазии легких с асфиксиею, спонтанным пневмотораксом с показаниями к ИВЛ [101, 103,

165]. Высокая частота мертворождений и летальных исходов при рождении, на первом году жизни при АРПБП обусловлены ДН и ОПП при синдроме Поттер [103, 191, 206, 207].

До 30% выживших новорожденных при последовательности Поттер нуждаются в продолжении ЗПТ методом диализа в течение 4–6 недель [101, 207, 254, 281]. Выживаемость новорожденных с последовательностью Поттер повышает выхаживание в отделении интенсивной терапии с 4 уровнем оказания медицинской помощи [248, 280]. При дисгенезе почечных канальцев вследствие мутации гена *ACE* описан случай успешной терапии новорожденного с последовательностью Поттер [280].

Синдром Поттер (Potter syndrome, Q60.6) впервые описан E.L.Potter (1946) у мертворожденных и умерших новорожденных и определяет врожденную патологию плода с совокупностью характерных внешних признаков, которые формируются вследствие маловодия и внутриутробного сдавления плода маткой [191, 249].

Классический синдром Поттер диагностируют в неонатальном периоде при наличии характерных внешних признаков, развившихся из-за крайней степени маловодия по причине отсутствия функции обеих почек у плода, что приводит к летальному исходу [96, 250, 281]. Внешними признаками POTTER синдрома являются: Р (pulmonary hypoplasia) гипоплазия легких, О (oligohydramnios) маловодие, Т (twisted face) деформации лица, Т (twisted skin) дряблая складчатая (морщинистая, «старческая») кожа, Е (extremity defects) деформации конечностей, Р (renal failure) почечная недостаточность [207, 249].

При ренальной маловодии до 60% летальных исходов в период новорожденности и в грудном возрасте связано с гипоплазией легких плода и развитием ДН после рождения [101, 103, 165]. Гипоплазия легких развивается вторично из-за сдавления грудной клетки при маловодии.

В зарубежной и отечественной литературе используется следующая терминология синдрома / последовательности Поттер (таблица 1.16).

Таблица 1.16 – Терминология синдрома / последовательности Поттер [15, 175, 189, 207, 222, 248–250, 281]

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
синдром Поттер, лицевая почечная дисплазия, синдром Potter с агенезией почек	Potter syndrome
последовательность Поттер	Potter sequence
последовательность маловодия	oligohydramnios sequence
ренальное маловодие, почечное маловодие	renal oligohydramnios
маловодие Поттер	Potter oligohydramnios
лицо Поттер	Potter face

На ранних сроках гестации амниотическая жидкость секретируется амнионом, во второй половине беременности объем околоплодных вод зависит от состояния функции почек плода [305]. Маловодие, развившееся в результате снижения или отсутствия функции почек плода при наследственной кистозной болезни почек обозначают термином «почечное (ренальное) маловодие» / renal oligohydramnios (ROH) [96, 281]. По данным OMIM, причинами ренального маловодия с формированием Поттер последовательности являются: поликистоз почек 4 с поликистозом печени или без него (OMIM 263200), инфантильный нефронофтиз (OMIM 602088), поликистоз почек 1 с поликистозом печени или без него (OMIM 173900) [90]. Важным критерием прогноза Поттер последовательности считают срок гестации плода на момент формирования ренального маловодия, развитие маловодия на поздних сроках гестации (28–32 неделя) повышает выживаемость после рождения [101, 254, 280, 281].

Деформации лица или «лицо Поттер» (Potter face) встречаются у 82% детей при отсутствии функции почек, встречаются описания лица Поттер при кистозах почек с характерной асимметрией лица с выступающим лбом и запавшей

переносицей; нижней микрогенией и микрогнатией, ретрогнатией; мягкими большими низко–посаженными и прижатыми к голове ушами аномальной формы с большой мочкой, недоразвитыми завитками и козелком; уплощением и расширением корня носа; гипертелоризмом, двусторонним эпикантом, узкими глазными щелями, бороздой под нижним веком; «старческим» выражением лица [191, 250, 305].

Для синдрома Поттер характерны дряблая, морщинистая, складчатая кожа; кожная складка, переходящая со лба на внутренний край глаза и продолжающаяся на щеку; глубокая складка и впадина под нижней губой [249, 250].

Подвижность при маловодии ограничена, плод чаще имеет ягодичное предлежание. Из–за фиксированного положения в матке в связи с маловодием у плода формируются деформации конечностей: лопатообразные руки с крупными кистями и короткими пальцами; ноги согнуты, стопы подвернуты внутрь (косолапость), эквино–варусные деформации нижних конечностей; вывих бедра, артрогрипоз; синдактилии и симподии (сращение); сиреномелия – *symelia apus*: «аномалия русалки» или полное сращение костей и мягких тканей нижних конечностей, наличие 1 или 2rudиментарных стоп, отсутствие стоп; *symelia unipus*: сращение мягких тканей в одну нижнюю конечность при отсутствии сращения бедренных, большеберцовых, малоберцовых костей; *symelia dipus*: две нижние конечности с неправильным вращением («плавники») [89, 250, 305].

#### **1.4 Кистозы почек при орфанных наследственных синдромах, хромосомных болезнях и туберозном склерозе**

Кистозы почек при наследственных синдромах и хромосомных болезнях включены в классификации кистозных болезней почек, являются орфанными и имеют высокий риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности в детском возрасте и требуют мультидисциплинарного подхода в ведении пациента [95, 256, 292].

Хромосомные заболевания чаще возникают *de novo* и редко (3–5%) наследуются от родителей. Хромосомные нарушения у новорожденных встречаются с частотой 0,6–1%, в большинстве случаев приводят к внутриутробной гибели плода, выкидышам или мертворождению.

В МКБ–10 хромосомные болезни классифицированы под рубрикой «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения», под шифром Q00–Q99 [36].

Внешними признаками, указывающими на возможность наличия хромосомных нарушений, являются: отставание в психомоторном и физическом развитии, карликовость, черепно–лицевой дисморфизм, пороки развития внутренних органов. Для кистозных болезней почек при делециях хромосом с потерей генов, участвующих в эмбриогенезе нескольких систем организма, характерно разнообразие и тяжесть клинического фенотипа [90, 216].

### **Кистоз почек при аутосомно–доминантном Papillo–renal синдроме**

Глазные аномалии более характерны для кистозов почек у детей в структуре наследственных болезней и синдромов, являющихся цилиопатиями (нефронофтиз, Papillo–renal, Joubert, Senior–Loken, Bardet–Biedl, Meckel, Jeune синдромы) [212, 236]. Papillo–renal или Renal–coloboma синдром (ORPHA:1475) это аутосомно–доминантное заболевание, вызванное мутацией *PAX2* гена (MIM167409), которое характеризуется сочетанием почечных (92%) и глазных аномалий (77%), реже встречаются патология слуха, ЦНС, половых органов [33, 34, 167, 231].

Почечный фенотип при Papillo–renal синдроме проявляется гипоплазией, медуллярными кистами, мультикистозной дисплазией почек, САКУТ, аномалиями сращения, снижение почечной функции до терминальной (конечной) ХБП. Проявления Papillo–renal синдрома со стороны органа зрения характеризуются колобомой сетчатки и зрительного нерва, дисплазией диска, отсутствием головки, глиозом зрительного нерва, хориоретинальной дегенерацией, микрофтальмией, нистагм, косоглазие, реже – помутнение и вывих хрусталика, отслойкой сетчатки, приводящие к снижению остроты зрения. При мутации в *PAX2* гене, пороки глаз превышают 90%, а отклонения в морфогенезе функции почек примерно 65% [231,

236]. *PAX2* ген экспрессирован в примитивных клетках почек, мочеточников, глаза уха и ЦНС, играет важную роль в эмбриогенезе, влияет на дифференцировку клеток мезенхимы к мезанефросу [9, 33].

### **Кистоз почек при синдроме микроделеции 17q12 хромосомы с аутосомно–доминантным типом наследования**

До 50% случаев *HNF1β*–ассоциированных заболеваний связаны с полной делецией гена *HNF1β* в структуре синдрома делеции / хромосомной микроделеции 17q12, возникающей в результате частичной делеции длинного плеча 17 хромосомы с захватом нескольких соседних генов [107, 121, 252, 295]. Частота синдрома микроделеции 17q12 составляет 1,6:100000 человек (ORPHA:261265). Синдром микроделеции 17q12 характеризуется кистозом почек, MODY5 диабетом, нарушениями нервной системы, дисморфизмом лица (высокий лоб, глубоко-посаженные глаза, пухлые щеки), у девочек – аномалиями половых органов. Пациентам проводят оценку гломерулярных функций, снижение клубочковой фильтрации диагностируют нередко в раннем возрасте [143]. Наиболее характерными нервно–психическими, психоневрологическими, когнитивными расстройствами при синдроме микроделеции 17q12 являются задержка развития, особенно речевого, снижение интеллекта, памяти, трудности в обучении, синдром дефицита внимания, гиперактивные состояния, аутистичные черты, эпилепсия [199, 295]. При полной делеции 17q12 описаны пороки развития почек и мочевых путей (САКУТ), агенезия тела и хвоста поджелудочной железы [142, 199].

### **Кистоз почек при делеции короткого плеча 12 хромосомы**

Делеция 12p (del12p; partial deletion of the short arm of chromosome 12) относится к орфанным заболеваниям (ORPHA:316244) и характеризуется разнообразием фенотипических проявлений, редко с патологией почек [292]. С 1974 года описано около 50 случаев делеции del12p(11.1–13.3) в мире. По данным различных авторов, клинический фенотип del12p у детей включал отставание в психомоторном и физическом развитии, микроцефалию, гипоплазию зрительного нерва, косоглазие, лицевой дисморфизм (эпикант, широкая переносица,

гипоплазия ноздрей, маленькие уши), олигодонтию (уменьшение количества зубов, «неполнозубость»), брахидаактилию, гипоплазию полового члена, гемангиому, артериальную гипертензию, сердечно–сосудистые аномалии (ДМЖП, ДМПП), изменение структуры волос и ногтей (ломкие, тонкие), «втянутые» соски, у плода с *del12p* диагностированы кистозные почки с тазовой дистопией [237].

### **Кистоз почек при CHARGE синдроме**

CHARGE–синдром (ORPHA:138) имеет аутосомно – доминантный тип наследования и обусловлен мутациями в гене *CHD7* (ММ608892), являющегося регулятором транскрипции [34, 182, 302].

Чаще встречается спорадически как результат *de novo* мутаций, зарегистрированные случаи CHARGE–синдрома составляют 0,1–1:10000 живорожденных [302]. У 5–30% пациентов при молекулярно–генетическом исследовании диагноз не подтверждается, что указывает на важность этого исследования для дифференциального диагноза с фенотипически схожими наследственными синдромами (Abruzzo–Erickson, Kallmann, Kabuki, Papillo–renal, Joubert, BOR синдромы, VACTERL ассоциация, синдром кошачьего глаза).

Для удобства диагностики CHARGE–синдрома выделены клинические критерии: основные (большие) и дополнительные (второстепенные, малые).

Клинически диагноз CHARGE–синдрома устанавливают при наличии 4 основных критериев или 3 основных и 3 дополнительных, диагноз может быть заподозрен при наличии 1–2 основных и нескольких второстепенных [90, 182, 292, 302].

Перечень и необходимое количество для постановки диагноза неоднократно пересматривались (таблица 1.17). «Основными 4 C's критериями» CHARGE–синдрома являются: колобома, аномалии черепных нервов, атрезия хоан, «типовое CHARGE ухо» [33, 34, 90, 182, 292, 302].

Таблица 1.17 – Фенотип CHARGE–синдрома по данным литературы [33, 34, 90, 182, 292, 302]

Критерии (по Pagon et al, 1981)	Характеристика фенотипа	Частота
C, Coloboma (колобома)	колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки (хориоиди), диска зрительного нерва одно / двусторонняя, возможны микрофтальмия, нистагм, лагофтальм	80–90%
H, heart defects (пороки сердца)	тетрада Фалло, открытый артериальный проток, ДМЖП и другие врожденные пороки сердца и крупных сосудов	75–85%
A, atresia of choanae (атрезия хоан)	атрезия / стеноз хоан одно / двусторонняя	50–60%
R, retardation of growth and development (отставание в росте и развитии)	отставание в росте, психо–моторном и интеллектуальном развитии, гипоплазия и/или паралич черепно–мозгового нерва (I, VII–X) с нарушением глотания, обоняния, слуха до глухоты, зрения, асимметрией лица	70% (отставание в росте), 100% (отставание в развитии)
G, genital anomalies (аномалии гениталий)	аномалии (гипоплазия) наружных половых органов, гипоплазия яичек, гипогонадизм, крипторхизм	70–80% мальчики, 30% девочки
E, ear abnormalities and sensorineural hearing loss (аномалии уха, нейросенсорная туюухость)	Типичное CHARGE ухо: аномалии наружного, среднего и внутреннего уха (гипоплазия полукружных каналов, туюухость, короткая и широкая, «треугольная» ушная раковина, выраженный противозавиток, гипоплазия /отсутствие мочки	более 90%

К дополнительным (второстепенным) диагностическим критериям относятся: трахеопищеводный свищ, атрезия пищевода, орофациальные расщелины («заячья губа», «волчья пасть»), отсутствие тимуса, гипокальциемия при отсутствии паращитовидных желез, отсутствие 12 пары ребер, дополнительная 13 пара ребер, сколиоз, дисморфия лица: «квадратное» асимметричное лицо, изогнутые брови, большие глаза, птоз, выступающие широкая переносица и лоб, маленькие ноздри, выступающая колумелла носа, плоская средняя часть лица, маленькие рот и подбородок, микрогнатия (CHARGE лицо), аномалии кистей: полидактилия, полифалангия, эктродактилия (CHARGE кисть), аномалии стоп.

Поражение почек чаще является случайной находкой при CHARGE–синдроме и отсутствует в описании его аббревиатуры. Подковообразная почка, агенезия, гипоплазия, гидронефроз, пузырно–мочеточниковый рефлюкс, мультикистозная дисплазия почки описаны у 10–40% пациентов с CHARGE–синдромом [182, 302]. Прогрессирование ХБП до терминальной стадии при CHARGE–синдроме возможно уже в детском возрасте в связи с наличием аномалий почек и мочевыводящих путей. При мутации p.Arg157 гена *CHD7* у новорожденного подтверждена нефункционирующая мультикистозная почка, диагностированная пренатально на сроке гестации 24 недели. Угрозу жизни при CHARGE–синдроме в неонатальном периоде составляет ДН и сложности энтерального питания.

Наличие кистоза почек у пациента с множественными кистами почек и исходом в терминальную ХБП к 18 годам обнаружены 6 ранее неописанных вариантов гена *CHD7* в гетерозиготном состоянии, из них 2 миссенс–мутации (в том числе G744S: NP\_060250 в результате изменения нуклеотида c.2230G→A:NM–017780) [302].

### **Кистоз почек при синдроме Beckwith–Wiedemann**

Синдром Beckwith–Wiedemann относится к орфанным наследственным синдромам (OMIM 130650, Q87.3) с аутосомно–доминантным типом наследования, встречается с частотой 1:10500–13000 новорожденных,

характеризуется избыточным ростом, органомегалией и высоким риском эмбриональных опухолей в раннем возрасте.

Для диагностики синдрома Beckwith–Wiedemann достаточно 3 больших критериев (макросомия, макроглоссия, дефект передней брюшной стенки – омфалоцеле или пупочная грыжа, аномалии почек, эмбриональные опухоли) или 2 больших и 1 малого (многоводие, большая плацента, толстая пуповина, неонатальная гипогликемия).

Среди почечных проявлений синдрома описаны медуллярные и кортикальные кисты (типа Potter III), «губчатая» почка, аномалии почек и мочевыводящих путей, дисплазия паренхимы почек, нефрокальциноз и уролитиаз, нефромегалия. Среди внепочечных проявлений клинического фенотипа отмечают гигантизм с рождения ( $>97$  процентиля роста, гемигиперплазию, типичную исчерченность мочки уха, пламенеющий невус, грубые черты лица, опережение костного возраста, латентный гипотиреоз, генерализованный остеоартрит, разрастание наружных половых органов, расщелина неба), риск злокачественных опухолей после 14 лет минимальный. Заболевание мультигенное, комплексное, описаны генетические (делеций, дупликаций, транслокаций, трисомий, инверсий) и эпигенетические причины (метилирование ДНК), приводящие к нарушению транскрипции генов регуляции роста на хромосоме 11p15.5–11p15.4. Встречаются спорадические случаи в семье [90, 292]. Описаны случаи рождения детей с болезнями импринтинга после программы экстракорпорального оплодотворения [39].

### **Кистоз почек при туберозном склерозе и синдроме *TSC2/PKD1***

Туберозный склероз – орфанное системное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся образованием гамартом. Гамартомы – это доброкачественные, узловые опухолевидные образования, производных эктодермы (кожа, нервная система, сетчатка глаза) и мезодермы (почки, сердце, легкие).

Туберозный склероз (tuberous sclerosis, Pringle–Bourneville disease, Bourneville syndrome; OMIM 191100, 613254; Q85.1; ORPHA:805) [36, 47, 48, 90,

292] имеет синонимы: факоматоз, эпилойя, болезнь Прингла – Бурневилля, факоматоз Бурневелли – Ван дер Хеве, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости.

Частота туберозного склероза вариабельна и зависит от возраста. Распространенность в Европе составляет 1:6000–1:10000 у новорожденных, 1:25000 – 1:30000 у взрослого населения в возрасте 65 лет.

Аутосомно-доминантный тип наследования в семье пробанда подтверждается в 4–34% случаев туберозного склероза. Выявление мутации служит главным критерием, достаточным для постановки диагноза. Стандартом ДНК-диагностики заболевания является секвенирование кодирующей последовательности генов *TSC1* (на хромосоме 9q34.13), кодирующего белок гамартин и *TSC2* (на хромосоме 16p13.3), ответственного за белок туберин. Мутации в гене *TSC2* выявляются в 3 раза чаще, чем в гене *TSC1*. Однако в 17% случаев установить патогенную мутацию не удается даже, когда клинический диагноз не вызывает сомнений. Изучается роль мутаций гена *IFNG*, картированного на хромосоме 12q15 и кодирующего  $\gamma$ -интерферон ( $\text{IFN}\gamma$ , интерферон 2 типа), на частоту формирования ангиомиолипом при мутациях гена *TSC2* у пациентов с туберозным склерозом [47, 90].

Заподозрить заболевание у новорожденного ребенка можно при обнаружении рабдомиомы сердца и пятен гипопигментации на коже. Согласно международной консенсусной конференции по туберозному склерозу (Washington, DC; 2012 г.) несомненный диагноз «туберозный склероз» (Definite diagnosis) устанавливается на основании наличия 2 первичных (больших) признаков или 1 первичного и 2 (и более) вторичных (малых) признаков; возможный диагноз (Possible diagnosis) – при наличии 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков или 2 (и более) вторичных признаков (таблица 1.18) [37, 38, 47].

Таблица 1.18 – Большие и малые критерии диагностики туберозного склероза [37, 38, 47]

Большие критерии	Малые критерии
Гипопигментированные пятна ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм	Пятна типа конфетти на коже
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или бляшки на голове	Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )
Ногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )
Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамартомы сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ ): туберы и радиальные миграционные тракты	Непочечная гамартома
Субэндемимальные узлы ( $\geq 2$ )	
Субэндемимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	
Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )	

Примечание: сочетание двух больших критериев (ЛАМ и ангиомиолипомы) без других признаков недостаточно для диагноза.

Около 1 миллиона пациентов с туберозным склерозом в мире имеют нарушение функции почек. Почечный клинический фенотип туберозного склероза при рождении чаще отсутствует, проявляется в возрасте 6–9 лет. Изолированное поражение почек выявляют при манифестации туберозного склероза в 1–2% случаев. У педиатрических пациентов с туберозным склерозом почечный клинический фенотип диагностируют в 50–70%, у взрослых в 60–100% случаев. Наиболее часто у детей при туберозном склерозе встречаются ангиомиолипомы и кисты почек, почечно-клеточная карцинома, что осложняет течение и прогноз заболевания в связи ОПП индуцированное рабдомиолизисом, приемом противосудорожных препаратов, гипоксическим повреждением почек при длительных эпилептических припадках, при остром кровотечении в кисту или под капсулу почки и в связи с прогрессированием ХБП [8, 24, 47].

Ангиомиолипомы и кисты являются самыми частыми почечными проявлениями туберозного склероза у детей [105]. Ангиомиолипома представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из жировой ткани, гладких мышц и тонкостенных сосудов. При туберозном склерозе ангиомиолипомы почек обычно выявляют у детей в возрасте от 4–13 лет. Ангиомиолипомы при туберозном склерозе характеризуются быстрым темпом роста, они чаще двусторонние и множественные [37, 38, 47].

Кисты в почках при туберозном склерозе у детей чаще двусторонние и множественные (более 5 в каждой почке), размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров по УЗИ, КТ или МРТ, могут образовываться в структуре ангиомиолипом и как результат кровоизлияния с некрозом [8, 24, 37, 38, 47].

Ассоциация кистоза почек с туберозным склерозом объясняется близким расположением локусов генов *TSC2* (16p13.3) и *PKD1* (16p13.31–p13.12) на коротком плече хромосомы 16. Ген *PKD1* кодирует полицистин 1, мутации которого ответственны за развитие большинства случаев АДПБП. При протяженной делеции (5% случаев туберозного склероза) устанавливают одновременную мутацию соседних генов («синдром смежных генов»), синдром *TSC2/PKD1*. У детей с синдромом *TSC2/PKD1* чаще отсутствует семейный анамнез по АДПБП, причиной болезни чаще является мутация *de novo*. Для «синдрома смежных генов» *TSC2/PKD1* характерно сочетание клинических симптомов туберозного склероза и поликистозной болезни почек, нередко с ранней манифестацией ренальных симптомов болезни (в грудном или раннем возрасте) [90, 150, 195].

## **1.5 Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в педиатрии**

Впервые термин «персонализированная медицина» появился в публикации W.M. Gibson в 1971 году [174]. В первой монографии по персонализированной медицине профессора Kewal K. Jain (1998) описана необходимость

индивидуального подбора лекарственных средств для каждого пациента или группы пациентов с учетом генетических особенностей. В Российской Федерации на законодательном уровне закреплены основы современной медицины [5, 57, 73, 74, 78].

Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р «О стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» определило персонализированную медицину одним из приоритетных направлений по реорганизации российской медицинской науки [57].

24 апреля 2018 года Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» закреплены принципы обеспечения индивидуального подхода к пациенту (в том числе до появления клинических симптомов заболевания), учитывая выявленные на основе генетического анализа и иных биомаркеров предрасположенности к развитию заболевания, снизить риски влияние факторов окружающей среды [53].

Положениями Концепции закреплено использование профилактических мер, методов лечения с персонализированным применением лекарственных препаратов и мониторингом биомаркеров для контроля эффективности лечения.

Реализация принципов предиктивной медицины, в основе которой прогноз развития заболевания и (или) выбора метода и способа лечения у конкретного пациента, подобранных в соответствии с индивидуальными особенностями, отражаемых состоянием предикторов – биомаркеров.

Превентивная медицина направлена на предотвращение наступления заболевания или раннюю (досимптоматическую, доклиническую) минимизацию проявлений путем применения индивидуальных (по состоянию биомаркеров) профилактических мер.

Для достижения целей предиктивной, превентивной и персонализированной медицины необходимо проводить [53]:

1. профилактику заболевания после определения индивидуального риска его развития на основе молекулярно – генетических (особенности нуклеиновых кислот) или иных биомаркеров,
2. своевременную диагностику и коррекцию наследственных заболеваний,
3. персонализированную медикаментозную и немедикаментозную терапию заболевания с оценкой эффективности на основе мониторинга биомаркеров,
4. разработку новых методов профилактики, диагностики, лечения, реабилитации, основанных на индивидуальном подходе к пациенту,
5. применение индивидуально производимых и персонализированных продуктов для лечения.

С учетом достижений фундаментальной науки, возможностей ранней доклинической диагностики с применением методов визуализации и результатов молекулярно-генетических исследований, развития информационных технологий, начало 21 века связывают с переходом к «4П-медицине, P4-Medicine»: персонализированной, прогностической, профилактической и партисипативной медицине [32, 46, 174, 238].

Б.А. Кобринский с соавт. (2019) указывает на возможности медицины 4Р и лечебное воздействие еще до рождения ребенка на негативные процессы онтогенеза с учетом молекулярно-генетических особенностей у плода [32].

Персонализированная медицина с учетом возможных фенотипических последствий онтогенеза, должна учитывать индивидуальных реакций на внешние факторы с подбором медикаментозных средств, специфичных особенностей генома пациента.

Персонализированная педиатрия – сочетание знаний об особенностях генетических вариаций с этапами развития детей и воздействием окружающей среды [32].

Особую актуальность основы 4П-медицины имеют в группе орфанных наследственных болезней. В Российской Федерации заболевание относится к группе редких (орфанных) при распространенности не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [48].

Наследственные кистозные болезни почек относятся к цилиопатиям, большинство из них являются орфанными (АРПБП, гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями *HNF1 $\beta$*  гена, нефронофтиз). При отсутствии возможности молекулярно-генетического исследования, возникает трудность идентификации редких нозологических форм наследственных кистозных болезней почек, которые объединяет единственный признак (наличие кист в паренхиме обеих почек), что приводит к снижению качества оказания персонализированной и предиктивной помощи педиатром – нефрологом. Особенно разноречивые мнения среди педиатров по алгоритму ведения пациентов на доклиническом этапе болезни [185].

В 2020 г. под руководством профессора Л.С.Намазовой-Барановой инициирована и внедрена в практику концепция отечественной педиатрии, основанная на мультидисциплинарном ведении детей с различной патологией, «7П – педиатрия» [46]: программирующая развитие и здоровье ребенка, профилактическая, предиктивная, персонализированная, партисипативная, полипрофессиональная (плюриэкспертная), прогрессивная медицина для детей.

Внедрение методов предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в практическое здравоохранение приведет к снижению заболеваемости по наследственно-обусловленным нозологиям, улучшению качества медицинской помощи, снижению затрат на оказание медицинской помощи, стимуляции высокотехнологичных методов профилактики, диагностики, лечения.

Изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, учитывающей генетические особенности пациента [17].

Для оказания медицинской помощи детям с кистозами почек актуальны принципы персонализированного подхода ведения, предложенные для педиатрической нефрологии. Применение современных молекулярно-генетических методов позволит увеличить диагностические возможности в верификации нозологии наследственной кистозной болезни, позволит определиться с индивидуальной терапией для каждого конкретного ребенка, что повысит эффективность лечения, снизит частоту развития тяжелых побочных эффектов, улучшит качество жизни и прогноз [17].

Анализ обзора литературы показал, что приоритетным направлением в современной отечественной педиатрии является медицина 4П / 4Р в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» №186 от 24 апреля 2018 года [53].

## ГЛАВА 2

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**2.1 Контингент обследованных пациентов с кистозами почек**

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России. Клинической базой исследования являлось нефрологическое отделение клиники ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России.

В исследование включено 300 детей и подростков с наследственными кистозами почек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, из них 245 probандов. Сибсам probандов в возрасте 1 месяца – 17 лет 11 месяцев рекомендовано провести УЗИ почек по месту жительства, по результатам которого 55 (66%) из 83 сибсов с кистозом почек также включены в исследование.

Из 300 детей, 296 (245 probандов и 51 сибс) из 245 неродственных семей, которым проведено обследование за период с 2009 по 2024 годы и 4 сибса (умершие в грудном возрасте до момента обследования probанда) включены по анализу медицинской документации.

Из 300 пациентов 155 (52%) мальчиков и 145 (48%) девочек. Из 300 пациентов, 38 (12,7%) на момент исследования были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяца, 262 (87,3%) – в возрасте более 2 лет.

Структура кистозов почек у 300 обследованных пациентов с указанием нозологических форм и соотношения поликистозной болезни почек и других кистозов представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Структура наследственных кистозов почек у 300 обследованных пациентов по нозологическим формам

Нозологические формы	Количество детей	%
АДПБП, из них	200	66,7
АДПБП с очень ранним началом	40	
АРПБП, из них, классическая АРПБП	33	11
детская АРПБП с фиброзом печени	5	
	28	77,7
ГКБП, из них, с односторонней МКДП	12	
	3*	
Нефронофтиз из них, инфантильный	13	
ювенильный	6	
поздний	6	
	1	
Кистоз почек при <i>del12p</i>	1	
Кистоз почек при синдроме Beckwith– Wiedemann вследствие нарушения метилирования <i>KvLQt (LIT1)</i>	1	22,3
Односторонняя нефункционирующая МКДП, из них	37	
с гломерулокистозом контралатеральной	3*	
Кистозы почек при туберозном склерозе	6	
<b>Всего</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Примечание к таблице: \* 3 пациента с односторонней МКДП и гломерулокистозом контралатеральной имеют фенотип ГКБП вследствие мутации гена *HNF1b*, в связи с чем рассмотрены в главе 3.3 и учтены в математико – статистических расчетах в главе 3.5

Критериями включения переживших неонатальный период пациентов в исследование являлись: возраст пациента от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев; диагностика 2 и более почечных кист расположенных в паренхиме одной или обеих почек по результатам УЗИ или наличие 1 почечной кисты у пациента с признаками ХБП; соответствие почечных кист классам I\*, II\*, III\* согласно классификации М.А. Bosniak (1986, пересмотр 2012) в модификации 2019 г. (\* – в

случаях, когда по показаниям проведено КТ или МРТ); подписанное официальным представителем пациента (и/ или самим пациентом в возрасте 15 лет и более) информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и участие в клинических исследованиях, одобренное решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России. Во всех семьях с кистозом почек у probanda, рекомендовалось проведение УЗИ почек и печени родителям и сибсам.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие у пациента без признаков ХБП паренхиматозной кисты и / или внепаренхиматозное ее расположение; кистозные изменения почек сосудистой (мальформации), инфекционной (эхинококковые и др.), воспалительной этиологии; соответствие почечных кист классам III\*, IV\* согласно классификации M.A. Bosniak (1986, пересмотр 2012) в модификации 2019 г. (\* – в случаях, когда по показаниям проведено КТ или МРТ); отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Термином «внепочечные кисты» у пациентов с наследственными кистозами почек обозначали кистозные образования других паренхиматозных органов (в печени, поджелудочной и щитовидной железах, яичках и яичниках). У пациентов с наследственными кистозными болезнями почек были исключены иные возможные (сосудистые мальформации, эндокринные, инфекционные, воспалительные) причины внепочечных кистозных образований других паренхиматозных органов.

Термином «диффузные» описаны паренхиматозные множественные кисты почек, расположенные диффузно по всей толще паренхимы почки (в корковом и мозговом слоях).

Систематика кистозов почек проведена в соответствии с классификацией S.M. Bonsib (2010) [109], включены поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным типом наследования (АДПБП), орфанные: поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования (АРПБП),

гломерулокистозная болезнь почек (ГКБП), инфантильный, ювенильный и подростковый нефронофтиз и нефронофтиз–связанные синдромы при мутациях в гене *CEP290* (Meckel–Gruber4, Senior–Loken6), кистозы почек при наследственных синдромах и болезнях при патогенных мутациях в генах *PAX2*, *CHD7*, *HNF1b*, *CEP290*, *TSC1* и *TSC2* и делециях хромосом 2q, 12p, 12q, 17q12, трисомии хромосомы 9, односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, синдром Beckwith–Wiedemann вследствие мутации гена *KvLQt* (*LIT1*), болезнь Dent1.

Из 300 пациентов 137 (46%) госпитализированы в клинику неоднократно.

## **2.2 Объем исследования клинического (почечного и внепочечного) фенотипа у детей**

Объем исследования пациентов включал анамнестический, генеалогический, клинический, инструментальный, функциональный методы.

Проведено изучение унифицированных форм медицинской документации: выписка из истории развития новорожденного (выписка из формы № 097/у), история развития ребенка (форма № 112/у); медицинская карта пациента, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у); медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара (форма № 003/у). У 4 сибсов из 4 семей учтены заключения аутопсии.

При сборе анамнеза и анализе медицинской документации у всех пациентов оценено наличие перенесенного пренатально ренального маловодия, критериев фенотипа Поттер на момент рождения, учтены результаты осмотра новорожденного после рождения. Анализ результатов проведенного пренатально УЗИ включал получение сведений о перенесенном маловодии. Учитывались особенности течения перинатального, неонатального и грудного периода развития детей, сведения о гипоплазии легких по результатам рентгенографии органов грудной клетки. Ренальное (почечное) маловодие подтверждали после

исключения других (непочечных) причин. Ретроспективно у пациентов оценено состояние функции почек в неонатальном периоде с учетом возраста и срока гестации к моменту рождения. Диагностика ОПП у детей проведена в соответствии с классификациями pRIFLE, AKIN (2007), KDIGO (2012) [20 – 22].

Детям до 10 лет регистрация АД проводилась аускультативным методом (Коротков Н.С., 1905), более 10 лет – по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) диагностировали артериальную гипертензию. Учитывались результаты самостоятельного контроля АД (СКАД) в течение суток. Стратификацию тяжести нефрогенной артериальной гипертензии определяли в соответствии с классификацией 2020 года [1].

Нормальное АД – систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), уровень которого  $\geq$ 10-го и  $<$ 90-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Высокое нормальное АД – САД и/или ДАД, уровень которого  $\geq$ 90-го и  $<$ 95-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или  $\geq$ 120/80 мм рт. ст. (даже если это значение  $<$ 90-го процентиля), но  $<$ 95-го процентиля. Для подростков старше 16 лет могут быть использованы значения АД в диапазоне 130–139/85–90 мм рт. ст [1].

АГ определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений,  $\geq$ 95-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста, а у подростков старше 16 лет АД $>$ 140/90 мм рт. ст. [1, 29]. По СМАД оценивали среднесуточную величину АД за сутки, вариабельность АД, нагрузку временем, суточный ритм САД и ДАД.

Инструментальная диагностика кистозов почек включала результаты ультразвукового исследования почек с допплерографией сосудов и определением общего (суммарного) объема, симметричности отклонений от нормальных значений объема правой и левой почки; оценкой расположения, симметричности, количества, размеров почечных кист, состояния паренхимы (толщина, эхогенность, корково – медуллярная дифференцировка, кровоток. При повторных

исследованиях оценена динамика данных показателей. Эхогенность паренхимы почек сравнивали с эхогенностью печени, а при наличии фиброза печени, с селезенкой. Метод ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) использовался для оценки строения, диаметра, скорости кровотока сосудов почек.

Атипичным выявлением кист при АДПБП считали асимметричное (одностороннее) обнаружение или наличие единичных кист (1–2 кисты) в обеих почках.

По показаниям (для уточнения диагноза) проводились магнитно – резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ), экскреторная урография, мицционная цистоуретерография. Использование рентгеноконтрастных методов проводили с учетом стадии ХБП. Наличие ХБП стадии 3 считали ограничением для применения рентгеноконтрастного препарата с парентеральным (внутривенным) введением, стадии 4 – 5 считали противопоказанием к применению. Интерпретация результатов КТ и МРТ проводилась в соответствии с классификацией М.А. Bosniak (1986, 2012, в модификации 2019г.) [110].

Одностороннюю нефункционирующую мультикистозную дисплазию почки диагностировали при кистозном изменении паренхимы почки по УЗИ с допплерографией, КТ или МРТ почек, после подтверждения отсутствия функции почки по результатам динамической сцинтиграфии, внутривенной урографии и отсутствии кист в контралатеральной почке и других паренхиматозных органах [149, 200, 234, 251, 300].

Под «внепочечным» расположением кист понимали наличие кистоза других паренхиматозных органов. Для исключения внепочечного расположения кист проведено УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы, яичников/яичек.

Относительная функция правой и левой почек установлена по результатам динамической реносцинтиграфии.

Динамика УЗИ – метрического объема почек определена по анализу результатов УЗИ, проведенных до первой госпитализации в клинику (в том числе,

в пренатальном, неонатальном и грудном периодах), при каждой госпитализации и в межгоспитальный период. Определение объема почек ( $\text{см}^3$ ) при проведении УЗИ у пациентов проводили по методу С.В. Капустина, С.И. Пиманова (1998) [27].

Общий (суммарный) объем почек (ООП) (отдельно у мальчиков и девочек) получен сложением объемов правой и левой почек. ООП сравнивали для каждого пациента с нормами по росту и полу (Трефилов А.А. и соавт., 2011) [70].

Составлена сводная таблица значений общего (суммарного) объема почек ( $\text{см}^3$ ) по результатам УЗИ в динамике в соответствии с длиной тела / ростом пациента (см) у детей с АДПБП, АДПБП с очень ранним началом и АРПБП. С использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, отражающие динамику среднего значения ООП ( $\text{см}^3$ ). С целью повышения степени наглядности характера изменения ООП ( $\text{см}^3$ ) в зависимости от изменения длины тела / роста пациентов с АДПБП, АДПБП с очень ранним началом и АРПБП выстроены линии тренда значений средней ООП ( $\text{см}^3$ ).

У пациентов с АДПБП, АДПБП с очень ранним началом и АРПБП оценена динамика роста максимальной по размеру кисты, описанной по результатам УЗИ. Значения размера максимальной кисты (МК, мм) по УЗИ у пациентов с АДПБП, АДПБП с очень ранним началом и АРПБП занесены в таблицу в соответствии с возрастом пациента.

На основании полученных в динамике результатов, с использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, демонстрирующие характер изменения МК в почках (мм) при АДПБП и АРПП.

Получены значения средней размера МК (мм) у пациентов с АДПБП, АДПБП с очень ранним началом и АРПБП по возрасту. Выстроены линии тренда средней МК (жирная сплошная линия) в зависимости от изменения возраста пациентов с АДПБП, с очень ранним началом АДПБП и АРПБП.

Всем детям с кистозами почек проведены клинический и биохимический анализ крови с оценкой функции почек и печени, коагулограмма, оценка мочевого осадка, альбуминурии, суточной протеинурии. По результату отсутствия мочевого

синдрома и стерильных посевов мочи исключалось обострение ренальной инфекции [15, 54].

Для оценки функции почек проведены определение креатинина крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в формуле Schwartz (G.J. Schwartz, 1976) и по пробе Реберга (P.B. Rehberg, 1926) – Тареева (Е.М. Тареев, 1936), кислотно – основного состояния (КОС), электролитов, ренина, альдостерона в крови, альбуминурии, суточной протеинурии, пробы Зимницкого (С.С. Зимницкий, 1922) [4, 54, 55, 204].

В соответствии с определением the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF–K/DOQI, 2002) и R. Hogg с соавт. (2003), ХБП диагностируют, если у пациента присутствует один из следующих критериев:

1. повреждение почек в течение 3 месяцев или более со структурными и/или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков:
  - нарушения в составе крови или мочи,
  - нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки,
  - нарушения при визуализации почек;
2. снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 и более месяцев, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

В соответствии с классификацией NKF–K/DOQI (2002), наследственные кистозные болезни почек у детей относят к ХБП С1 (с нормальной СКФ) и при снижении СКФ к ХБПС2–5.

Стратификацию тяжести хронической болезни почек по стадиям С1 – С5 в соответствии с классификацией NKF–K/DOQI (2002) и R. Hogg с соавт. (2003) [201, 227] у детей в возрасте более 2 лет проводили по СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина в формуле Shwartz, уровню альбуминурии и/или протеинурии.

Фиброз, поликистоз печени и болезнь Кароли подтверждали при консультации с гепатологом, по результатам клинико – лабораторного метода,

УЗИ/ МРТ/ КТ органов брюшной полости, ультразвуковой эластографии, биопсии печени [18, 115, 128, 145, 213].

По показаниям (признаки портальной гипертензии по результатам УЗИ, наличие фиброза печени, гепатосplenомегалии и панцитопении) проводилась эзофагодуоденоскопия. Показания к проведению лigationания вен пищевода определяли при консультации с сосудистым хирургом по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Критериями диагностики синдрома портальной гипертензии считали наличие варикозного расширения вен пищевода и верхней трети желудка (по данным ЭГДС), желудочно – пищеводных кровотечений, гепатосplenомегалии, гиперспленизма с тромбоцитопенией (менее  $100*10^9/\text{л}$ ) и анемией, увеличение диаметра и извитость воротной и селезеночной вен, выявление коллатералей в системе воротной вены (по данным УЗИ).

Определение стадии фиброза печени осуществляли по шкале METAVIR, согласно которой F1 – расширение портальных трактов без формирования септ (перипортальный фиброз), F2 – портальный фиброз в сочетании с единичными портопортальными септами, F3 – портальный фиброз в сочетании со множественными порто–центральными септами без ложных долек, F4 – цирроз печени. У всех детей с кистозами почек исключены иные причины поражения печени, острая фаза других заболеваний.

Критериями спленомегалии считали увеличение длины селезенки по данным ультразвукового исследования более чем на 2 стандартных отклонения от нормы по возрасту.

Для оценки прогноза состояния функции печени и определения показаний к трансплантации детям 1 – 11 лет проведен расчет по формуле PELD (Pediatric for End–stage Liver Disease с учетом альбумина, билирубина, международного нормализованного отношения в крови, возраста, наличия задержки роста), у 6 подростков 14 – 17 лет применена формула MELD – Na (Model for End–Stage Liver Disease 2016 г. с учетом концентрации креатинина, билирубина, натрия, международного нормализованного отношения в крови, наличия факта

проведения диализа за последнюю неделю) [128].

Всем детям выполнено электрокардиографическое исследование, по показаниям – ультразвуковое исследование сердца.

Пациенты осмотрены офтальмологом, по показаниям – урологом, сосудистым хирургом, гастроэнтерологом, отоларингологом, неврологом, кардиологом, эндокринологом, гинекологом, генетиком.

### **2.3 Генеалогический, цитогенетический и молекулярно–генетический методы исследования у детей с кистозами почек**

Осуществлялся сбор семейного анамнеза не менее чем в 3 поколениях семьи probanda. Тип наследования кистоза почек в семьях определен по общепризнанным критериям генеалогического метода [167] и по результатам молекулярно – генетического метода исследования.

Пробандом считали пациента с кистозом почек, проявления которого вызвало необходимость генеалогического анализа семьи. Сибсами считали поколение одной пары родителей, полусибсами – сибсов, имеющих только одного общего родителя.

При анализе родословной семьи признаками аутосомно – доминантного типа наследования (AD) кистоза почек у probanda считали: члены семьи с кистозом почек встречаются в каждом поколении, болеют в равной степени мужчины и женщины; больной член семьи имеет больного родителя; если болен один из родителей вероятность рождения больного кистозом почек ребенка равна 50%; у здоровых родителей дети здоровы [167].

Признаками аутосомно – рецессивного типа наследования (AR) в родословной семьи с кистозом почек у probanda считали: заболевание в родословной встречается через поколение; у клинически здоровых родителей рождаются больные сибы; мужчины и женщины болеют одинаково часто.

При построении родословных семей применяли стандартные условные обозначения и методику построения [167]:

● И ■ - члены семьи с кистозной болезнью почек

● И ■ - гетерозиготные носители мутаций

○ ? И ? - недообследованные члены семей,  
имеющие риск наследования кистозной болезни почек  
или сходную клиническую симптоматику

→ ● И ■ - probанды

○ / И / - умершие члены семьи

▲ - выкидыш, мертворождение

● - аборт медицинский

○ И □ - члены семьи без кистозной болезни почек,  
(фенотипически здоровые)

Молекулярно – генетический анализ проводился 93 детям с кистозами почек в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов и медицинское оборудование, зарегистрированное в РФ: лаборатория молекулярной патологии медико – генетического центра ООО «Геномед», лаборатория молекулярно – генетической диагностики №1 МГЦ ФГБНУ «МГНЦ им.академика Н.П. Бочкова», лаборатория ООО «Генотек» (Genotek), лаборатория АО «Ферст Генетикс» / First Genetics (F – Genetics), лаборатория центра генетики и репродуктивной медицины «Генетико» (Genetico), лаборатория молекулярной

диагностики с расширенной группой по экогенетике НИЦ СПбГПМУ.

По результату молекулярно – генетического метода у 93 пациентов с кистозами почек, в 93,5% случаев (у 87 пациентов) диагноз подтвержден, из них у 49 пациентов при полноэкзонном секвенировании ДНК, у 38 при клиническом секвенировании экзома с поиском мутаций среди 3332 генов, ассоциированных с наследственными болезнями человека (IDP panel, Rpche), с последующим прямым ДНК секвенированием трио по методу Сенгера для уточнения патогенности.

У 6 (6,5%) из 93 пациентов, которым проводилось генетическое тестирование, при клиническом секвенировании экзома с поиском мутаций среди 3332 генов, ассоциированных с наследственными болезнями человека (IDP panel, Rpche) патогенные варианты не обнаружены, все 6 пациентов с односторонней (осложненной) нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки.

По результатам цитогенетических методов (FISH и сравнительной геномной гибридизации/CGH) проводили анализ кариотипа и подтверждали диагнозы, обусловленные хромосомной патологией.

Патогенность обнаруженных вариантов в генах, ее отношение к фенотипу пациента и исходным направительным диагнозам проверена по популяционным базам данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED, ClinVar), описаниям в биомедицинской литературе и подтверждена в заключении, выполнившей исследование лаборатории.

## **2.4 Методы оценки вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с кистозами почек**

Выживаемость  $S(t)$  – вероятность прожить более времени ( $t$ ) с момента начала наблюдения [11].

Под почечной выживаемостью понимают долю пациентов, переживших время ( $t$ ) до наступления любого из следующих событий [145, 184, 229, 253, 268]:

1) начало заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки),

- 2) снижение СКФ  $<15$  мл/мин\*1.73м<sup>2</sup> в любой момент наблюдения без возвращения к уровню  $>15$  мл/мин\*1.73м<sup>2</sup> в последующие моменты времени для детей с хронической болезнью почек в возрасте более 2 лет,
- 3) исход в терминальную почечную недостаточность у детей в возрасте менее 2 лет,
- 4) летальный исход при остром повреждении почек.

Термин «выжившие» использован для детей с кистозами почек, имеющих ХБП с нормальной СКФ или компенсированную ХБП, не требующей ЗПТ диализом. Исследование почечной выживаемости у пациентов с кистозами почек предусматривало использование построения таблиц дожития и моментного метода E. L. Kaplan – P. Meier (1958).

Моментный метод построения таблиц дожития учитывает точное время свершения исхода или другого критерия оценки (прогрессирование в ХБПС5 или в ХБПС4 в случаях додиализной трансплантации почки).

Почечная выживаемость для совокупности пациентов с кистозами почек выражается формулой:

$$S(t) = \text{Число переживших момент } t / \text{Объем совокупности} \quad (4)$$

Метод E. L. Kaplan – P. Meier (1958) является моментным и предполагает расчет выживаемости к определенному моменту (в нашем исследовании – к определенному возрасту), то есть отношение числа переживших («выживших») этот момент к числу наблюдавшихся к этому моменту.

Под «умершими» пациентами понимали тех, у кого к определенному моменту произошла почечная «смерть» - начало заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки) или снижение СКФ  $<15$  мл/мин\*1.73м<sup>2</sup> без возвращения к уровню  $>15$  мл/мин\*1.73м<sup>2</sup> в последующие моменты времени.

Математическое выражение моментного метода Kaplan – Meier:

$$S(t) = \prod (1 - d_t / n_t), \quad (5)$$

$d_t$  - число «умерших» в момент  $t$ ,

$n_t$  - число наблюдавшихся к моменту  $t$ ,

$\Pi$  – символ произведения, означающее произведение значений  $(1 - d_t / n_t)$  для всех моментов, когда произошла хотя бы одна «смерть».

Доля ( $f$ ) переживших момент времени ( $t$ ) вычисляется по формуле:

$$f(t) = 1 - d_t / n_t \quad (6)$$

где  $d$  – количество событий, произошедших к моменту времени  $t$ ,

$n$  – количество наблюдаемых к моменту времени.

По неинтервальному моментному методу E.L. Kaplan – P. Meier (1958) составлены таблицы расчета вероятности почечной выживаемости (таблица 2.2) у детей с кистозами почек.

Таблица 2.2 – Таблица расчета вероятности почечной выживаемости у пациентов с кистозами почек по методу E. L. Kaplan – P. Meier (1958)

ФИО пациента	( $t$ ) Момент времени	( $n$ ) Количество наблюдаемых пациентов к моменту времени	( $d$ ) Количество событий, произошедших к моменту времени	( $f_t$ ) Доля не достигших события к моменту времени	( $S_t$ ) Выживаемость

Таблицы имеют следующие графы:

Фамилия, имя, отчество (ФИО) пациента,

$t$  – момент времени,

$n$  – количество наблюдаемых пациентов к моменту времени,

$d$  – количество событий, произошедших к моменту времени,

$f_t$  – доля не достигших события к моменту времени,

$S_t$  – выживаемость к моменту времени.

При исследовании почечной выживаемости в совокупности педиатрических пациентов с кистозами почек соблюдены требования метода: для всех наблюдаемых известно время начала и окончания наблюдения, известны все случаи (умер или выбыл из исследования), в исследование не проводился предварительный отбор пациентов из совокупности (вошли все пациенты), то есть можно считать, что выбор наблюдаемых произведен случайно.

Показания к трансплантации печени определяли после консультации гастроэнтеролога, сосудистого хирурга у пациентов с циррозом печени (фиброз печени F4 по METAVIR) при наличии его осложнений и/или выраженной печеночно-клеточной недостаточности (с оценкой по шкале MELD/PELD  $>15$  баллов).

## **2.5 Способы реализации персонализированности и предиктивности педиатрии при наследственных кистозных болезнях почек в детском возрасте**

По совокупности полученных данных по течению кистоза почек у каждого пациента – возрасту первого выявления кист, особенностям кистозного изменения паренхимы почек (симметричности поражения, количеству и размеру почечных кист, особенностям кровотока паренхимы почек, УЗИ метрическому объему почек), стадии на момент диагностики и скорости прогрессирования ХБП в динамике, характеру внепочечных проявлений, результатам молекулярно-генетических методов с подтверждением мутаций в генах или хромосомной патологии, определялись персонализированные прогноз по основному заболеванию, его имеющимся и возможным осложнениям и тактика ведения пациента: показания, характер и объем проводимой консервативной терапии – антигипертензивной, коррекции нарушенных гомеостатических функций почек в соответствии со стадией ХБП, терапию внепочечных проявлений кистоза почек,

показания к трансплантации почки и / или печени.

В соответствии с возрастом первого выявления кист, индивидуальными особенностями течения кистоза почек (наличие АГ, альбуминурии / протеинурии, характера кровотока в паренхиме почек, УЗИ метрическому объему почек) в динамике, с учетом проводимого ранее лечения, в зависимости от типа наследования кистоза почек и результата молекулярно – генетического исследования определяли индивидуальные риски развития осложнений кистоза почек, проводили прогнозирование вероятности почечной выживаемости 1 – летней, 5 – летней, 10 – летней, 15 – летней, 17 – летней по методу Kaplan – Meier (1958), определяли способ лечения проявлений основного заболевания и его осложнений в случае их наступления.

С целью определения объема обследования для персонализированного мониторинга уже имеющихся симптомов нозологической формы кистоза почек и ранней диагностики возможных проявлений, выделены пациенты с наличием клинических проявлений и бессимптомным течением на момент первого выявления почечных кист по результатам УЗИ и при каждом обследовании в динамике.

## **2.6 Методы статистической обработки полученных результатов**

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с процессором 11th GenIntel (R) Core (TM) i5– 1135G7 с операционной системой Windows 11 и использованием пакета офисных приложений Microsoft Office, включая Word, Excel 2013 и при помощи программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, США) с использованием описательной статистики для организации и формирования матрицы данных, проведения автоматизированных табличных расчетов, подготовки графиков и диаграмм.

Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического ( $M$ ), средняя ошибка средней арифметической ( $m$ ) и

стандартное отклонение по выборке ( $\sigma$ ) для признаков, имеющих нормальное распределение, для признаков с дискретными значениями использованы частоты встречаемости [11, 183].

Статистическую значимость различий двух средних, представленных в виде среднего арифметического  $\pm$  отклонение средней определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента; при сравнении процентных долей в 2 группах использовали четырехпольные таблицы сопряженности и расчет критерия  $\chi^2$ -Пирсона (различия считали значимыми при  $< 0.05$ ),  $z$  – критерий Фишера (различия считали значимыми при уровне значимости  $\geq 90\%$ ). По коэффициенту корреляции Пирсона ( $r$ ) оценивали корреляционную связь (ее считали положительной при коэффициенте корреляции Пирсона 1, отрицательной при  $-1$ ) между количественными признаками.

Для статистической проверки достоверности полученных результатов, оценки значимости различий использовались непараметрические  $U$ -критерий Манна – Уитни. Проверку уровня достоверности проводили по таблицам критических значений  $U$ . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимался равным 0.05, достоверными и значимыми признавали различия сравниваемых показателей при  $p \leq 0.05$ .

## ГЛАВА 3

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ГЕНОТИПА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КИСТОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### **3.1 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования у детей**

Из 300 пациентов с кистозами почек у 200 (67%) установлен диагноз поликистозная болезнь почек с аутосомно–доминантным типом наследования, среди них 102 (51%) мальчика и 98 (49%) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев (средний возраст  $13,7 \pm 3,8$  лет).

У всех пациентов с АДПБП кисты в почках диагностированы при УЗИ пренатально или после рождения до 16 лет, средний возраст на момент первого выявления почечных кист составил  $7,8 \pm 3,1$  года. У детей с АДПБП установлены различия возраста к моменту первого выявления почечных кист по результатам УЗИ.

Из 200 детей и подростков с АДПБП с учетом возраста к моменту первого выявления кист по результатам УЗИ, выделены 2 группы: в 1 группу включены 40 (20%) с очень ранним началом АДПБП, при выявлении почечных кист по УЗИ пренатально или в возрасте до 18 месяцев, во 2 группу – 160 (80%) с ранним началом АДПБП, при выявлении почечных кист в возрасте более 18 месяцев (таблица 3.1). Достоверных различий по полу в 2 сравниваемых группах не получено ( $p < 0.90$ ).

До диагностики АДПБП у 184 (92%) из 200 детей известен отягощенный семейный анамнез в 2–5 поколениях: у 40 (100%) в 1 группе, у 144 (90%) из 160 во 2 группе. В 16 семьях АДПБП подтверждена у взрослых родственников первой

и/или второй линии после уточнения диагноза у probanda.

В исследование включены 2 поколения одной семьи (с отягощенным семейным анамнезом по АДПБП в 4 поколениях) – мать пациентки 1 года с очень ранним началом АДПБП обследована ранее в возрасте 13 лет с ранним началом АДПБП.

Таблица 3.1 – Характеристика 2 групп пациентов с АДПБП по возрасту к моменту первого выявления почечных кист

Критерии	1 группа n=40 (20%)	2 группа n=160 (80%)	Всего n=200
мальчиков	23 (57,5%)	79 (49%)	102 (51%)
девочек	17 (42,5%)	81 (51%)	98 (49%)
возраст первого выявления почечных кист:			
пренатально	14 (35%)	0	14 (7%)
0 – 1 месяц	16 (40%)	0	16 (8%)
более 1 месяца – 12 месяцев	8 (20%)	0	8 (4%)
более 12 месяцев – до 18 месяцев	2 (5%)	0	2 (1%)
более 18 месяцев – 15 лет	0	104 (65%)	104 (52%)
в возрасте более 15 лет – до 16 лет	0	56 (35%)	56 (28%)
средний возраст на момент первого выявления почечных кист после рождения	4,55±0,76мес	12,4±4,7 лет	7,8±3,1 года

Установлены достоверные различия среднего возраста на момент первого выявления почечных кист у детей с АДПБП 1 и 2 группы ( $p<0,05$ ). На рисунках 3.1 и 3.2 представлены схемы родословных на примере 2 семей с АДПБП.

Семья probanda K. (родословная на рисунке 3.1). Пробанд (III<sub>2</sub>) девочка 10 лет, диагноз: Поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным типом наследования. ХБПС1 (СКФ 121мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Кисты в почках выявлены по УЗИ в возрасте 7 лет.

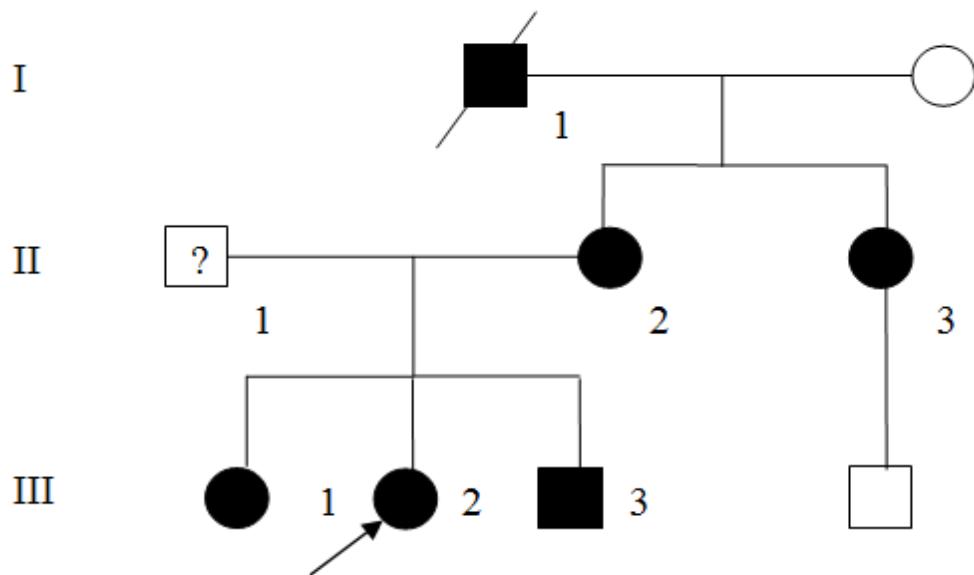


Рисунок 3.1 – Родословная семьи пробанда – девочки 10 лет с АДПБП

У 6 членов семьи К. в 3 поколениях выявлена АДПБП, из них 3 детей: пробанд (III<sub>2</sub>) и 2 сибса (III<sub>1</sub>, III<sub>3</sub>). У дедушки (I<sub>1</sub>) пробанда множественные кисты в увеличенных почках выявлены при аутопсии (летальный исход в возрасте 62 года от геморрагического инсульта на фоне АГ), по результатам которой подтвержден диагноз АДПБП; у матери пробанда (II<sub>2</sub>) и тети пробанда (II<sub>3</sub>) по материнской линии АДПБП – кисты в обеих почках и яичниках по УЗИ выявлены в возрасте 42 года и 38 лет (соответственно) после смерти их отца; у старшего сибса (III<sub>1</sub>) пробанда асимметричное выявление почечных кист (единичные кисты в одной почке) обнаружены по УЗИ в возрасте 14 лет при обследовании по поводу внутреннего кровотечения из-за разрыва кисты селезенки (после травмы), установлен диагноз АДПБП, к 17 годам двусторонние паренхиматозные кисты обеих почек по УЗИ, ХБПС1 без снижения СКФ (141 мл/мин/1,73 $m^2$ ); у младшего сибса (III<sub>3</sub>) 3 лет (обследован в связи с отягощенным семейным анамнезом) очень раннее начало АДПБП – кисты в обеих почках выявлены в возрасте 1 года.

Семья пробанда А. (родословная на рисунке 3.2). Пробанд (III<sub>2</sub>) мальчик 4 лет, диагноз: Поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным типом наследования, очень раннее начало. Нефрогенная артериальная гипертензия 1 ст.

ХБПС3 (54мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Кисты в обеих увеличенных почках впервые визуализированы по УЗИ пренатально, подтверждены после рождения.

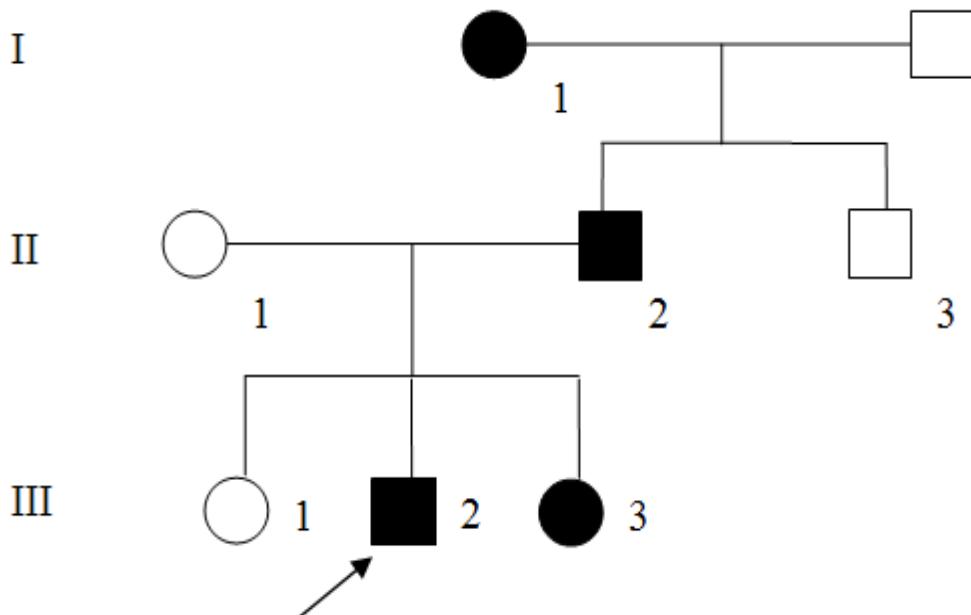


Рисунок 3.2 – Родословная семьи пробанда – мальчика 4 лет с АДПБП

У 4 членов семьи А. в 3 поколениях диагностирована АДПБП, из них у пробанда (III<sub>2</sub>) и сибса (III<sub>3</sub>) в детском возрасте. У сибса (8 месяцев) пренатально и при рождении отмечена гиперэхогенность паренхимы обеих резко увеличенных в объеме почек, в 1 месяц обнаружены мелкие кисты в обеих почках, эпизоды повышения АД, установлено очень раннее начало АДПБП.

Из анамнеза семьи А. известно, что у бабушки I (1) по отцовской линии в возрасте 60 лет бессимптомное течение АДПБП; у отца II(2) пробанда в возрасте 32 года по УЗИ выявлены двусторонние кисты в почках при обследовании по поводу гипертонического криза; у дяди II (3) по отцовской линии в возрасте 30 лет УЗИ почек и печени без патологии; у старшего сибса III (1) сестры пробанда в возрасте 16 лет кистозных изменений почек, печени не выявлено.

Семейные случаи (пробанда К. и пробанда А.) являются иллюстрацией внутрисемейной гетерогенности по возрасту к моменту первого выявления почечных кист по УЗИ, характеру течения, исходу, демонстрируют необходимость

использования генеалогического метода при выявлении кистоза почек у пациента детского возраста с изучением не менее 3 поколений семьи с проведением УЗИ сибсам probанда и взрослым членам семьи для уточнения типа наследования, доклинической диагностики раннего начала / очень раннего начала АДПБП у сибсов.

У 67 (33,5%) из 200 детей с АДПБП отмечено типичное (множественные, двусторонние) первое выявление почечных кист при УЗИ, у 133 (66,5%) – атипичное: у 22 (11%) односторонние (асимметричное выявление), у 111 (55,5%) единичные двусторонние. Получены значимые различия ( $z=99\%$ ) при сравнении долей типичного и атипичного первого выявления кист в почках при УЗИ при АДПБП у 200 детей.

У 14 (35%) из 40 детей 1 группы установлен атипичный характер первого обнаружения почечных кист; 8 (20%) имели асимметричное выявление, 6 (15%) единичные двусторонние.

У 119 (74,4%) из 160 детей 2 группы установлен атипичный характер первого обнаружения почечных кист; 14 (8,8%) имели асимметричное выявление, 105 (65,6%) единичные двусторонние.

Во 2 группе чаще установлено атипичное первое выявление почечных кист (асимметричное расположение, единичные) по результатам УЗИ, у пациентов из 1 группы (с очень ранним началом АДПБП) – чаще типичное с двусторонними множественными кистами по УЗИ при первом их выявлении ( $p<0,05$ ).

Не получены статистически значимые различия при сравнении асимметричного (одностороннего) расположения почечных кист при первом выявлении по УЗИ в 2 группах детей ( $p>0,05$ ). Единичные кисты в обеих почках чаще обнаруживаются по УЗИ при диагностике АДПБП в возрасте более 18 месяцев, чем при очень раннем начале АДПБП ( $p<0,05$ ).

При первом обнаружении почечных кист в возрасте более 15 лет (56 подростков) в 100% случаев кисты двусторонние, множественные.

У 32 (16%) из 200 детей с АДПБП кисты в почках по УЗИ диагностированы при обследовании по поводу жалоб: обострения ренальной инфекции (22),

артериальной гипертензии (15), болевого синдрома (7), головокружений (4), эпизодов потери сознания (3).

У 168 (84%) из 200 детей с АДПБП на момент первого выявления кист по УЗИ отсутствовали жалобы и клинические симптомы заболевания (артериальная гипертензия, болевой абдоминальный синдром); УЗИ проведено с учетом результатов пренатального УЗИ или семейного анамнеза или при профилактических осмотрах (диспансеризации).

У 11 (5,5%) из 200 детей с АДПБП пренатально по результатам УЗИ после 30 недели гестации выявлено ренальное маловодие: у 4 (2%) одновременно с выявлением кист почек на 30–31-й неделе гестации, у 7 (3,5%) о наличии почечных кист у плода известно до обнаружения по УЗИ на 36–38-й неделе маловодия. Детям с АДПБП, пренатально перенесшим ренальное маловодие (11), диагностировано очень раннее начало АДПБП. Таким образом, из 40 детей с очень ранним началом АДПБП ренальное маловодие диагностировано у 11 (27,5%), у 160 детей с ранним АДПБП ренальное маловодие не выявлено ( $p<0,05$ ).

Из 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие, 6 родились доношенными с массой  $3263\pm51$  г и длиной  $52,1\pm1,6$  см, 5 – недоношенными с массой  $2245\pm74$  г и длиной  $47,8\pm1,4$  см. Внепочечного расположения кист у 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие, не выявлено.

Гипоплазия легких в пренатальном периоде выявлена по результатам УЗИ на сроке 30 недель гестации и подтверждена по рентгенографии органов грудной клетки у 3 из 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие. В этих 3 случаях родоразрешение проведено путем кесарева сечения на сроке 34–36 нед в связи с нарушением фетоплацентарного кровотока и риском гипоксии плода. У 3 из 11 детей с АДПБП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, при рождении отмечены признаки ДН 2–3 степени тяжести, синдром дыхательных расстройств. После рождения оценка по шкале Апгар у 3 детей составила 4–5 баллов на 1-й минуте и 5–7 баллов на 5-й минуте. Кислородозависимость сохранялась у 3 из 11 новорожденных с АДПБП, которым

в раннем неонатальном периоде проводилась искусственная вентиляция легких.

У 3 из 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие, установлено развитие ОПП 1 стадии (легкая) с восстановлением функции почек в неонатальном периоде в результате проводимой консервативной терапии, в возрасте 2 – 3 месяцев зарегистрирована нефрогенная артериальная гипертензия с поражением органа мишени – гипертрофией миокарда левого желудочка. У 1 новорожденного, перенесшего ренальное маловодие, установлено развитие ОПП 3 стадии (тяжелая) с исходом в терминальную уремию; в возрасте 2 месяцев констатирован летальный исход по причине ДН и ОПП несмотря на проводимую с 9-го дня жизни заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом перitoneального диализа.

Развитие ОПП у новорожденных с АДПБП, перенесших ренальное маловодие, отмечено чаще, чем при отсутствии ренального маловодия пренатально ( $p<0,05$ ).

Синдром Поттер при типичном Поттер фенотипе (гипоплазия легких, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность) подтвержден у 3 из 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие, у 1 – с летальным исходом при персистировании ОПП в возрасте 2 месяцев. У 2 пациентов после перенесенного в неонатальном периоде ОПП в возрасте более 2 лет диагностировано прогрессирование в ХБПСЗ. Дети (3) с очень ранним началом АДПБП, синдромом Поттер при рождении унаследовали болезнь по материнской линии.

Увеличение ООП при рождении выявлено при УЗИ у 11 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших маловодие. У 5 из 11 новорожденных с АДПБП, перенесших маловодие, отмечено типичное лицо Поттер и дряблая складчатая кожа, у 3 – деформации конечностей (согнутые ноги с подворотом стоп внутрь, косолапость).

У 52 (26%) из 200 детей в возрасте  $12,8\pm5,3$  года диагностирован синдром артериальной гипертензии. Из 52 детей, у 3 (5,8%) повышение АД впервые установили в период новорожденности, у 2 (3,8%) – в возрасте 1 месяц – 1 год, у

2 (3,8%) – в возрасте 1 – 3 лет, у 2 (3,8%) – в возрасте 3 – 10 лет, у 16 (30,8%) – в возрасте 10 – 15 лет, у 27 (52%) – в возрасте 16 лет и более. Артериальная гипертензия выявлена у 10 (25%) из 40 детей с очень ранним началом АДПБП, из них у 9 в возрасте до 10 лет, у 1 в 11 лет.

У 52 детей с артериальной гипертензией максимальный размер почечных кист больше ( $3,9 \pm 1,1$  см), чем у 148 детей без артериальной гипертензии ( $2,2 \pm 0,4$  см) при АДПБП ( $p < 0,05$ ). Среди детей с артериальной гипертензией (52) и без артериальной гипертензии (148) не выявлено достоверных различий СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга – Тареева ( $98,7 \pm 8,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $118,2 \pm 8,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно) и рассчитанной по формуле Schwartz ( $119,8 \pm 9,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $121,9 \pm 4,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно) при АДПБП ( $p > 0,05$ ).

Из 52 детей с АГ при АДПБП 51 (98,1%) в возрасте более 1 года на момент исследования. Из 51 пациента в возрасте более 1 года с АГ при АДПБП, у 46 (90,2%) пациентов отмечена гипертензия 1 степени, из них 24 (52,2%) – в возрасте 1 – 15 лет, 22 (47,8%) – в возрасте 16 лет и более; гипертензия 2 степени – у 5 (9,8%) в возрасте 16 лет и более.

У 64 (32%) из 200 детей с АДПБП (26 мальчиков, 38 девочек) диагностирован пиелонефрит в среднем в возрасте  $9,3 \pm 1,2$  года. У 36 (56,3%) из 64 детей с АДПБП пиелонефрит имел часто рецидивирующее течение. Среди 64 детей с пиелонефритом (вне обострения) и 136 детей без пиелонефрита не выявлено достоверных различий СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга – Тареева ( $100,1 \pm 4,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $119,5 \pm 9,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно) и рассчитанной по формуле Schwartz ( $117,8 \pm 6,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $129,0 \pm 3,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при АДПБП ( $p > 0,05$ ).

У 6 (3%) из 200 детей с АДПБП диагностирован нефротический синдром с гематурией и артериальной гипертензией, по результатам биопсии почки, проведенной до выявления почечных кист по УЗИ, подтвержден гломерулонефрит мезангиопролиферативный (5), с фокально – сегментарным гломерулосклерозом, дистрофией канальцев, фиброзом интерстиция (1).

По результатам УЗИ отмечено непрерывное увеличение размера почечных паренхиматозных кист у 182 (91%) из 200 детей с АДПБП. У 18 (9%) детей с ранним началом АДПБП размер почечных кист не изменился по результатам УЗИ в возрасте 3 – 7 лет. Темпы роста кист в почках отличались у детей с АДПБП от 1–3мм/год до увеличения размера почечных кист в 2 раза/год по УЗИ. Рисунок 3.3. демонстрирует характер изменения средних значений максимальных по размеру почечных кист (МК, мм) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП в зависимости от возраста пациента.

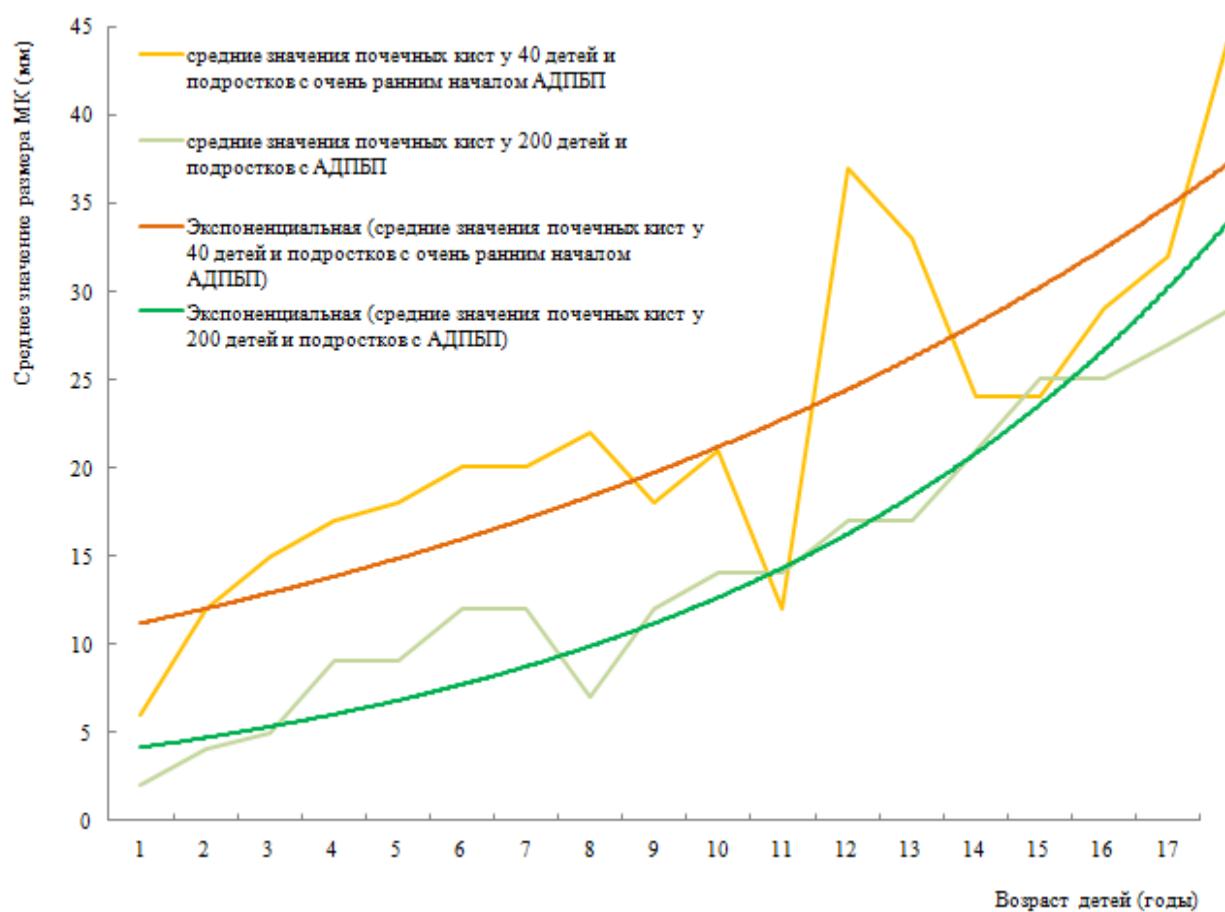


Рисунок 3.3 – Средние значения максимальных по размеру почечных кист (МК, мм) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП (с учетом возраста)

Линия тренда динамики среднего размера МК (мм) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП имеет экспоненциальный тип (рисунок 3.3). У 40 детей с очень ранним началом АДПБП среднее значение МК (мм) по УЗИ в

детском возрасте больше ( $p<0,05$ ), чем у детей с ранним началом АДПБП.

У 5 (2,5%) из 200 детей проведено хирургическое вмешательство по удалению крупных (5,5–6,5 см) кист, деформирующих контур почек, в связи с выраженным болевым синдромом (4), рефрактерной к проводимой терапии артериальной гипертензией (1), из них 2 – в возрасте 5 лет и 10 лет, 3 – в возрасте старше 15 лет. В среднем через  $2,1\pm0,8$  года после хирургического лечения диаметр максимальных по размеру почечных кист у 5 детей составил 2,5–3,7 см, что подтверждает непрерывный рост кист в почках при АДПБП.

У 82 (41%) из 200 детей с АДПБП общий объем почек соответствовал нормальным значениям за весь период наблюдения, у 118 (59%) установлено увеличение ООП (см<sup>3</sup>). Возраст к моменту выявления увеличения ООП (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ у 118 детей с АДПБП представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Частота и возраст 118 детей с АДПБП к моменту выявления увеличения ООП (см<sup>3</sup>) по УЗИ

Возраст к моменту выявления увеличения ООП (см <sup>3</sup> ) по УЗИ	Количество детей с увеличением ООП, см <sup>3</sup>		из 200 детей с АДПБП, %	
	n	%		
при рождении – 1 месяц	25	21,2	12,5	22,5
1 – 12 месяцев	20	16,9	10	
1 – 5 лет	15	12,8	7,5	
6 – 10 лет	13	11	6,5	
11 – 15 лет	21	17,8	10,5	22,5
16 лет и более	24	20,3	12	
всего	118	100	59	

У 118 детей с АДПБП наиболее часто увеличение ООП (см<sup>3</sup>) по УЗИ установлено в возрасте до 12 месяцев ( $n=45$ ; 38,1%) и в возрасте более 11 лет ( $n=45$ ; 38,1%), что составляет по 22,5% из 200 детей и подростков с АДПБП.

Средние значения УЗИ-метрического общего (суммарного) объема почек (ООП, см3) в зависимости от длины тела / роста (см) и пола у 200 детей с АДПБП представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. – Средние значения УЗИ-метрического общего объема почек (ООП, см3) у 200 детей с АДПБП ( $M \pm \sigma$ ) в зависимости от длины тела / роста (см) и пола

Длина тела/рост, см	Дети с АДПБП (n=200)			
	количество (n)	ООП, см3	ООП, см3 мальчики (n=102)	ООП, см3 девочки (n=98)
50–59	195	27,15±3,52	28,41±3,33	25,96±3,30
60–69	169	44,92±9,09	44,45±8,47	45,39±9,71
70–79	200	60,29±14,44	60,99±14,79	59,61±14,14
80–89	200	76,22±19,68	72,64±17,11	79,66±21,39
90–99	198	83,29±19,31	80,44±18,09	85,97±20,12
100–109	179	101,78±28,15	95,96±20,04	106,93±33,00
110–119	172	121,28±33,35	113,05±30,35	127,90±34,32
120–129	168	136,23±33,96	125,62±31,96	145,37±33,14
130–139	154	156,86±34,97	144,50±35,80	165,56±31,83
140–149	132	182,55±33,72	169,73±38,31	192,51±25,87
150–159	112	211,95±22,83	205,39±22,68	216,75±21,90
160–169	56	233,09±17,95	230,26±15,78	235,47±19,52
170 см и выше	50	260,84±16,61	268,56±20,16	253,12±5,72

Не получено статистически достоверных различий ( $p>0,05$ ) между средними значениями общего объема почек (ООП, см3) по УЗИ у мальчиков и девочек с АДПБП при одинаковой длине тела / росте (см).

У 200 детей с АДПБП средние значения УЗИ-метрического общего (суммарного) объема почек (ООП, см3) выше при сравнении со средним ООП (см3) у здоровых детей и подростков. Достоверные различия с нормальными значениями получены со средним ООП (см3) при росте более 80 см (таблица 3.4) у детей с очень ранним началом АДПБП ( $p<0,05$ ).

Таблица 3.4. – Средние значения УЗИ–метрического общего объема почек (ООП, см<sup>3</sup>) у 40 детей с очень ранним началом АДПБП ( $M \pm \sigma$ ) в зависимости от длины тела / роста (см) и пола

Длина тела/рост, см	Дети с очень ранним началом АДПБП (n=40)			
	количество (n)	ООП, см <sup>3</sup>	ООП, см <sup>3</sup> мальчики (n=23)	ООП, см <sup>3</sup> девочки (n=17)
50–59	40	31,22±5,59	31,45±4,27	30,46±6,68
60–69	40	46,21±8,40	46,00±7,42	46,77±9,21
70–79	40	63,81±12,93	65,73±13,96	62,08±12,76
80–89	40	80,71±17,89	79,60±16,57	81,54±19,71
90–99	35	85,48±18,85	83,10±18,17	87,31±19,87
100–109	33	104,04±27,82	99,5±19,77	107,54±31,65
110–119	27	123,03±33,85	116,56±36,58	127,69±32,59
120–129	27	136,83±35,64	126,00±36,17	145,5±34,52
130–139	27	153,34±36,44	137,0±37,59	165,89±33,42
140–149	27	182,93±34,89	169,5±41,63	193,00±27,54
150–159	26	214,18±24,01	208,4±24,00	217,75±24,18
160–169	25	235,36±17,79	230,8±15,22	239,17±20,57
170 см и выше	25	262,54±18,40	272,33±23,59	252,67±6,43

Представлена динамика изменения средних значений ООП (см<sup>3</sup>) у 200 детей и подростков с АДПБП в зависимости от длины тела / роста, см (рисунок 3.4).

Для 40 детей с очень ранним началом АДПБП на рисунке 3.4 выстроена линия, которая демонстрирует схожую динамику средних значений ООП (см<sup>3</sup>). Для сравнения средних значений ООП (см<sup>3</sup>) на рисунке 3.4 представлены нормальные значения ООП (см<sup>3</sup>) для здоровых мальчиков и девочек в зависимости от длины тела / роста (см).

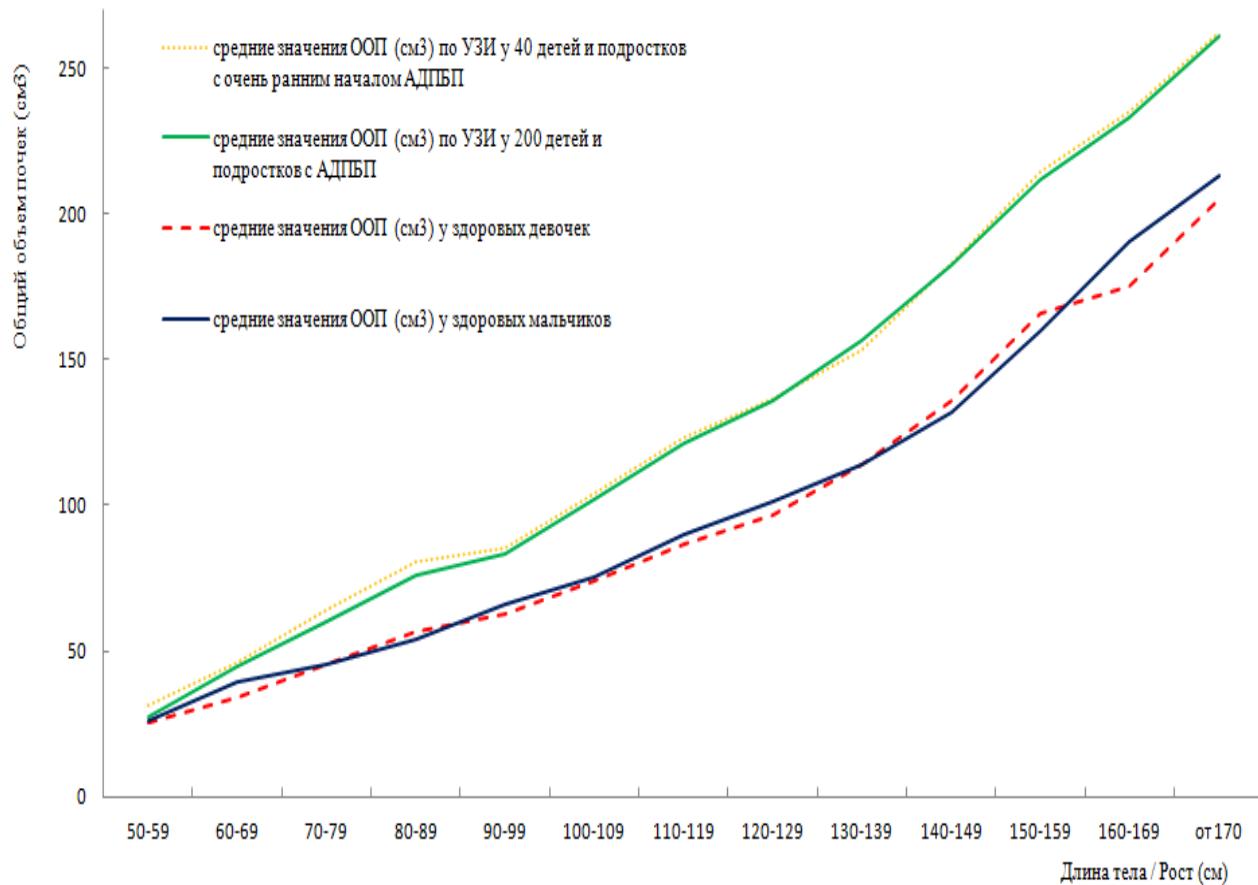


Рисунок 3.4 – Характер увеличения среднего значения общего объема почек (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП (с учетом роста)

По результатам средних значений ООП (см<sup>3</sup>) у 200 детей и подростков с АДПБП выстроена линия тренда средней ООП в зависимости от длины тела/роста (см), демонстрирующая характер увеличения ООП (рисунок 3.5). Для 40 детей с очень ранним началом АДПБП выстроена линия тренда, которая демонстрирует схожую тенденцию увеличения ООП (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ.

Кривые тренда имеют характер экспоненциального распределения, что свидетельствует о непрерывно прогрессирующем с ростом пациента увеличении ООП у 200 детей и подростков с АДПБП. Для сравнения средних значений ООП (см<sup>3</sup>) по УЗИ у детей с АДПБП, на рисунке 3.5 представлены значения ООП (см<sup>3</sup>) здоровых мальчиков и девочек.

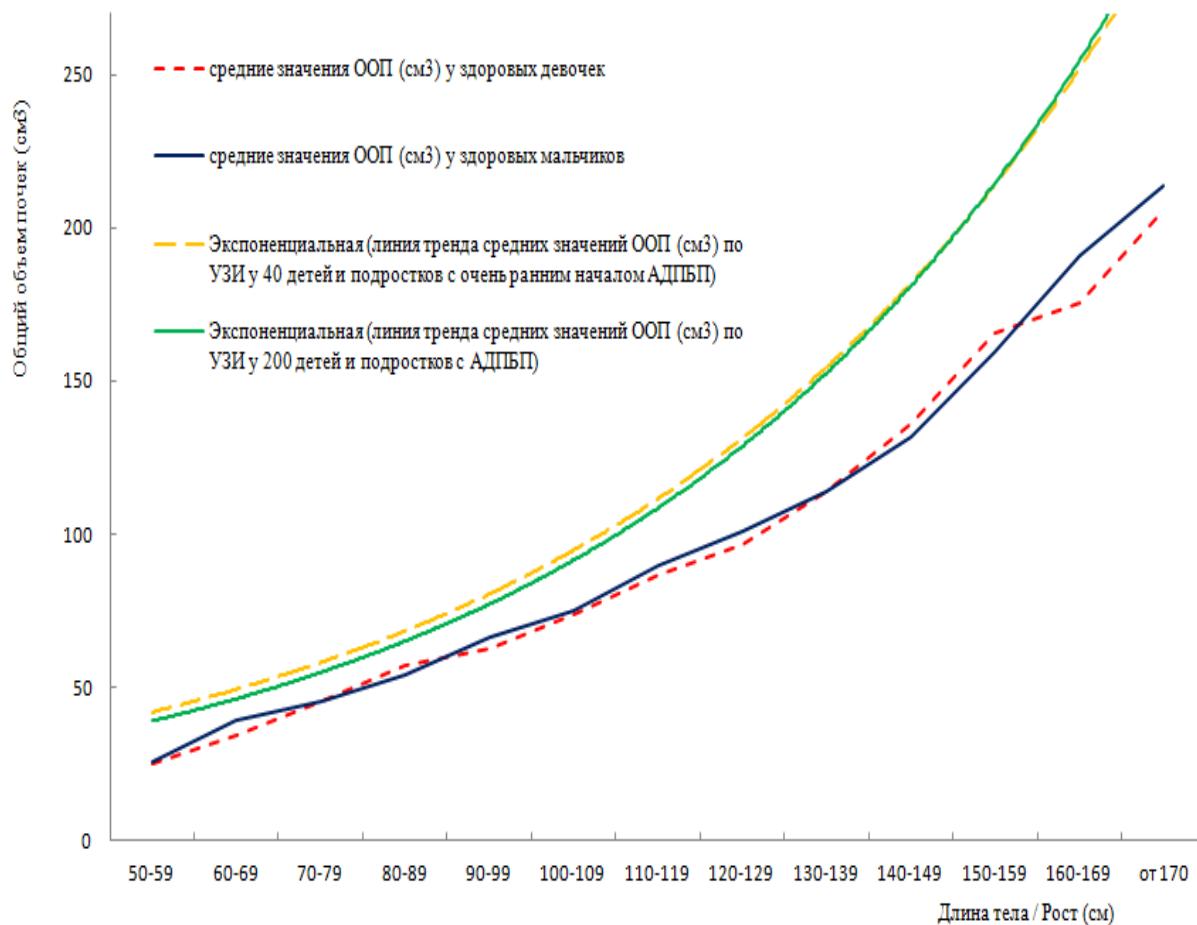


Рисунок 3.5 – Кривые линий тренда средних значений общего объема почек (см³) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП (с учетом роста)

У 19 (9,5%) из 200 детей с АДПБП по результатам УЗИ диагностированы кисты в других паренхиматозных органах. Локализация и частота внепочечных кист у детей и подростков с АДПБП представлены в таблице 3.5.

У 19 детей и подростков с АДПБП внепочечные кисты имели единичный характер – не более 3 в одном органе.

Отмечены различия по частоте выявления внепочечных кист в 2 группах детей с АДПБП: в 1-ой группе у 1 (3%) из 40, во 2 группе у 18 (11%) из 160 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.5 – Особенности внепочечного расположения кист у 200 детей с АДПБП

Характеристика выявления внепочечных кист у детей и подростков с АДПБП	Количество детей с АДПБП	
	n	%
Внепочечные кисты по УЗИ не выявлены	181	90,5
Единичные внепочечные кисты по УЗИ выявлены:	19	9,5
в печени	4	2
в поджелудочной железе	4	2
в щитовидной железе	2	1
яичниках	2	1
яичках	2	1
селезенке	2	1
поджелудочная железа, щитовидная железа, яичники	1	0,5
печень и поджелудочная железа	1	0,5
печень и щитовидная железа	1	0,5

У 200 детей с АДПБП внепочечные единичные кисты (в печени, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках, яичках, селезенке) чаще диагностировали по УЗИ в возрасте более 18 месяцев ( $p<0,05$ ).

У 1 (0,5%) из 200 детей с АДПБП диагностирован врожденный фиброз печени с синдромом портальной гипертензии.

У 200 детей и подростков с АДПБП исключены врожденные пороки сердца и сосудов, органическая патология ЦНС, аномалии органа зрения и слуха, эндокринные нарушения, уропатии с нарушением уродинамики.

У 42 из 200 детей с АДПБП проведено молекулярно – генетическое исследование, идентифицированы варианты мутаций в генах *PKD1* (36/85,7%) и *PKD2* (6/14,3%).

У 26 из 42 детей с проведенной идентификацией мутаций в генах диагностировано очень раннее начало АДПБП, из них у 23 (88,5%) подтверждены мутации гена *PKD1*, у 3 (11,5%) – гена *PKD2* (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Варианты мутаций в генах у 42 детей с АДПБП

Пациент	Ген	Характеристика вариантов мутаций в генах <i>PKD1</i> и <i>PKD2</i>	очень раннее начало АДПБП
1	<i>PKD1</i>	16:2160371G>T, c.4797C>A описанный ранее патогенный вариант в 15 экзоне приводящий к образованию стоп-кодона p.Tyr1599Ter, в гетерозиготном состоянии	+
2	<i>PKD1</i>	16:NM_000296.4 описанный ранее патогенный вариант c.5976_5978 del приводящий к замене p.Phe1992_Thr1993delins Leu, в гетерозиготном состоянии	-
3	<i>PKD1</i>	16:2169121CTTAAA>C, описанный ранее патогенный вариант в 3 экзоне c.348_352 del (p.Asn116Lysfs*2) с образованием стоп-кодона, в гетерозиготном состоянии	-
4	<i>PKD1</i>	16:2106800C>T, ранее не описанный вариант влияет на сплайсинг гена ENST00000262304, c.7209+5G>A, в гетерозиготном состоянии	-
5	<i>PKD1</i>	16:g.2168304 C>G ENST00000262304 ENSP00000262304, описанный ранее патогенный вариант c.689G>C в 5 экзоне приводящий к миссенс замене p.Cys230Ser, в гетерозиготном состоянии	-
6	<i>PKD1</i>	16:2102845G>C ENST00000262304, ранее не описанный вариант c.8917C>G приводящий к p.His2973Asp, в гетерозиготном состоянии	+
7	<i>PKD1</i>	16:2149923TGAG>T, описанный ранее как патогенный вариант экзона 29, в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции (NM_001009944.3: c.9859_9861del (p.Leu3287del)	+
8	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3 известная патогенная мутация c.4070del приводящая к p.Leu1357fs, в гетерозиготном состоянии	+

9	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3, новый вариант с.5659A>T приводящий к р.Ile1887Phe, в гетерозиготном состоянии	+
10	<i>PKD1</i>	16:2160064 T/C ранее не описанный вариант с.5104A>G в 15 экзоне приводящий к миссенс замене р.Met1702Val, в гетерозиготном состоянии	+
11	<i>PKD1</i>	16:2143104G>T описанный ранее патогенный вариант с.11017-10C>A в 37 экзоне приводящий к сплайсинг мутации, в гетерозиготном состоянии	+
12	<i>PKD1</i>	16:NM_000296.4 вариант с.8293C>T вероятно является гипоморфным аллелем приводящим к р.Arg2765Cys, в гетерозиготном состоянии	+
	<i>SCRIB</i>	8:NM_182706.5 идентифицирован описанный ранее вариант мутации с.3224T>C (р.Val1075Ala) обладающий <i>PKD1</i> -модифицирующим эффектом	
	<i>SCRIB</i>	8:NM_182706.5 новый вариант делеции с.1377_1386del (р.Asp459_Glu461del) с неизвестным значением	
13	<i>PKD1</i>	16:g.2093609C>T ENST00000262304.9 ENSP00000262304.4 описанный ранее патогенный вариант в 37 экзоне с.10951G>A (р.Gly3651Ser), в гетерозиготном состоянии	—
14 (пробанд)	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3, новый вероятно-патогенный вариант с.10942C>T (р.Pro3648Ser), в гетерозиготном состоянии	—
15 (сибс)	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3, новый вероятно-патогенный вариант с.10942C>T (р.Pro3648Ser), в гетерозиготном состоянии	—
16	<i>PKD1</i>	16:g.2100303C>A ENST00000262304.9 ENSP00000262304.4 ранее не описанный вариант в экзоне 28 с.9575G>T приводящий к замене р.Ser3192Ile, в гетерозиготном состоянии	+
17 (пробанд)	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 новая патогенная мутация с.11613dupC приводящая к замене р.Glu3872fs, в гетерозиготном состоянии	+
18	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 новая патогенная мутация	+

(сибс)		c.11613dupC приводящая к замене p.Glu3872fs, в гетерозиготном состоянии	
19	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3 патогенная мутация c.8311 G>A (p.Glu2771Lys) rs1057518897, в гетерозиготном состоянии	+
20	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3 патогенный вариант c.12608_12635del (p.Arg4203Profs*146), в гетерозиготном состоянии	+
21	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3 вероятно патогенный c.6684 C>G (p.Tyr2228*), в гетерозиготном состоянии	-
22	<i>PKD1</i>	16:2103691TCCGAGCGCTTGCC>T ENST00000262304 патогенная делеция c.8353_8365delGGCAAGCGCTCGG (p.Gly2785fs), в гетерозиготном состоянии	-
23	<i>PKD1</i>	16:NM_001009944.3 вероятно патогенный вариант c.12182_12186del (p.Ala4061Valfs*94), в гетерозиготном состоянии	+
24	<i>PKD1</i>	16:NM_000296.4 вероятно патогенный ранее описанный вариант c.971G>T (p.Arg324Leu), в гетерозиготном состоянии	+
25	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 вероятно патогенный вариант c.465_469del (p.Cys155Trpfs*22), в гетерозиготном состоянии	+
26	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 вероятно патогенный вариант c.11257C>G (p.Arg3753Gly), в гетерозиготном состоянии	-
27	<i>PKD1</i>	16: новый вероятно патогенный вариант c.3785A>C (p.His1262Pro), в гетерозиготном состоянии	-
28	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 патогенный вариант c.3753del (p.Val1252Cysfs*21), в гетерозиготном состоянии	-
29	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 ранее не описанный вариант c.11713-3C>G rs754015180, в гетерозиготном состоянии	+
30	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 патогенный вариант c.11457C>A (p.Tyr3819*) rs199476098	+

31	<i>PKD1</i>	16: патогенный вариант c.5014_5015delAG (p.Arg1672fs), в гетерозиготном состоянии	+
32	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 вероятно патогенный вариант c.12182_12186del (p.Ala4061Valfs*94), в гетерозиготном состоянии	+
33	<i>PKD1</i>	16:2091792C>G ENST00000262304 c.11526G>C новый вариант p.Trp3842Cys	+
34	<i>PKD1</i>	16: NM_000296.4 ранее описанный патогенный вариант c.9412 G>A (p.Val3138Met), в гетерозиготном состоянии	+
35	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 не описанный ранее вариант c.2141T>C (p.Leu714Pro), в гетерозиготном состоянии	+
36	<i>PKD1</i>	16: NM_001009944.3 вероятно патогенный вариант c.6341A>G (p.Tyr2114Cys), в гетерозиготном состоянии	-
37	<i>PKD2</i>	4:NM_000297.4 вероятно патогенный вариант c.843+1G>T, в гетерозиготном состоянии	-
38	<i>PKD2</i>	4:88968008G>T ранее описанный патогенный вариант c.1534G>T экзона 6 приводящий к миссенс-замене p.Val512Phe, в гетерозиготном состоянии	+
39	<i>PKD2</i>	4:NM_000297.4 патогенный вариант c.958C>T (p.Arg320*) rs749004212, в гетерозиготном состоянии	+
40	<i>PKD2</i>	4: вероятно патогенный вариант c.764A>C (p.Gln255Pro), в гетерозиготном состоянии	+
41	<i>PKD2</i>	4: вероятно патогенный исключительно редкий вариант c.1043A>G (p.Tyr348Cys), в гетерозиготном состоянии	-
42	<i>PKD2</i>	4: NM_000297.4 вероятно патогенный вариант c.1476_1477del(p.Leu493Glyfs*32), в гетерозиготном состоянии	-

У 26 пациентов с очень ранним началом АДПБП вследствие мутаций генов *PKD1* (23) и *PKD2* (3) отмечено увеличение объема почек в возрасте до 1 года.

В одном случае (у пробанда 12 из таблицы 3.6), в сочетании с вариантом гена *PKD1*, который является гипоморфным аллелем и может быть причиной поликистозной болезни только при дополнительном влиянии средовых и конституциональных факторов, обнаружены 2 новых варианта в гене *SCRIB*, один из которых (p.Val1075Ala) обладает описанными ранее признаками влияния с *PKD1*-модифицирующим эффектом.

Идентичные патогенные варианты выявлены у пробандов и их сибсов в 2 семьях. Пациенты 14 и 15 (таблица 3.6) с выявленными новыми вероятно патогенными вариантами гена *PKD1* являются пробандом (8 лет) и сибсом (11 лет) с выявлением АДПБП в возрасте более 18 месяцев. Пациенты 17 и 18 гена *PKD1* являются пробандом (2 лет) и сибсом (4 лет) с очень ранним началом АДПБП.

Демонстрацией особенностей фенотипа и генотипа кистозной болезни с аутосомно – доминантным наследованием у ребенка грудного возраста с очень ранним началом АДПБП вследствие делеции (NM\_001009944.3: c.9859\_9861del p.Leu3287del) гена *PKD1* является описание пробанда (пациент 7 в таблице 3.6).

Пробанд (IV<sub>2</sub>): мальчик, 1 год (рост 73см, масса тела 10кг), артериальное давление 82/52 мм.рт.ст. Родился доношенным, по Апгар 8–9 баллов. Выписан из родильного дома на 4 сутки. Пренатально и при рождении по результатам УЗИ почек без особенностей.

У пробанда в возрасте 1 месяц при УЗИ впервые выявлены множественные кисты в левой почке 3–9 мм, объем почек не увеличен. В возрасте 1 год по результатам УЗИ почек: общий объем почек (60см<sup>3</sup>) увеличен (объем правой 31см<sup>3</sup>, объем левой 29см<sup>3</sup>), в паренхиме почек по 5–6 кист; размеры кист справа 3 – 9мм, максимальная 20мм, слева 2 – 10мм. Внепочечного расположения кист у пробанда и его родственников по результатам УЗИ не выявлено.

Родословная семьи пробанда с очень ранним началом АДПБП представлена на рисунке 3.6.

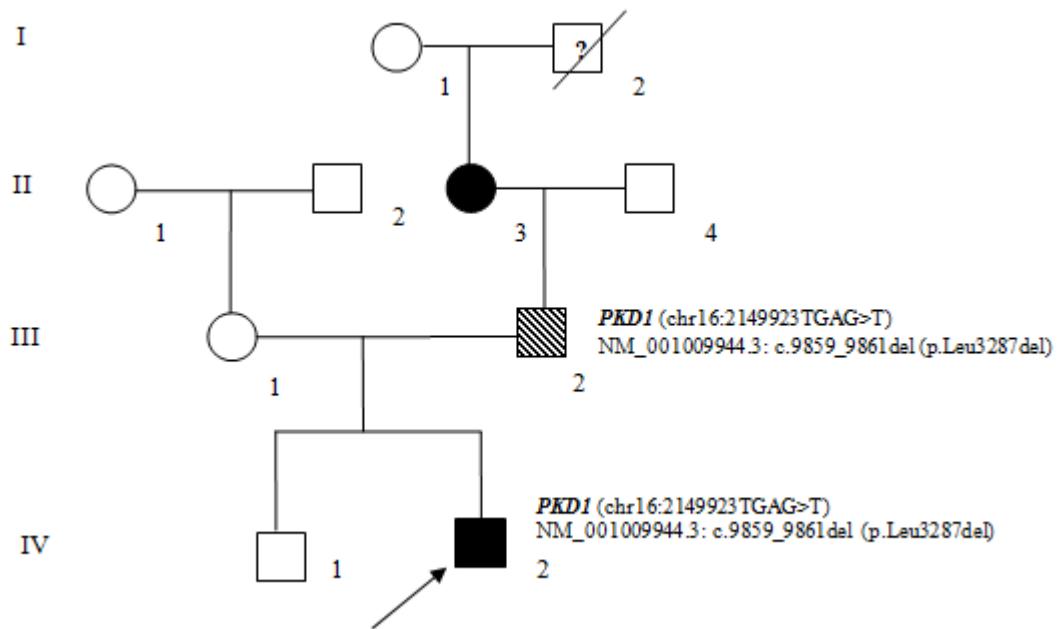


Рисунок 3.6 – Родословная семьи пробанда – мальчика в возрасте 1 год с АДПБП вследствие мутации гена *PKD1*, идентифицированной у пробанда и его отца

Из семейного анамнеза известно, что прадедушка (I<sub>2</sub>) умер в 65 лет после перенесенного инсульта, у бабушки (II<sub>3</sub>) 66 лет – кисты 3–6 см в обеих увеличенных почках, пиелонефрит, грыжа передней брюшной стенки, артериальная гипертензия, у отца (III<sub>2</sub>) 29 лет – артериальная гипертензия, по результатам УЗИ отмечена гиперэхогенность паренхимы обеих почек; кист не обнаружено, почки не увеличены.

По результату секвенирования ДНК у пробанда (IV<sub>2</sub>) в возрасте 1 год выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD\_ID CD044796) вариант нуклеотидной последовательности экзона 29 гена *PKD1* (Chr16:2149923TGAG>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции (NM\_001009944.3: c.9859\_9861del (p.Leu3287del)). В базе данных по вариантам в гене *PKD1* данный вариант описан как вероятно патогенный.

Для подтверждения обнаруженных у пробанда изменений в ДНК, уточнения их происхождения пробанду, родителям и сибсу пробанда проведено секвенирование ДНК по Сенгеру; патогенный вариант подтвержден у пробанда и у его отца (III<sub>2</sub>); у матери пробанда (III<sub>1</sub>) и у сибса 5 лет (IV<sub>1</sub>) не обнаружен.

Данное клиническое наблюдение семейного случая поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным наследованием в 4 поколениях демонстрирует гетерогенность клинической картины АДПБП-*PKD1* при выявленной идентичной мутации у probanda с атипичным односторонним выявлением почечных кист в неонатальном периоде и подтверждением по УЗИ двусторонних кист в грудном возрасте (очень раннее выявление) и отца в возрасте 29 лет, имеющего признаки АГ при отсутствии визуализации кист в почках по УЗИ. Практическая значимость описания семейного случая подчеркивает необходимость обследования родственников probanda с кистозом почек с проведением УЗИ почек не менее чем в 3 поколениях семьи, особенно в тех случаях, когда родители probanda моложе 30 лет.

В семье с аутосомно-доминантным наследованием поликистозной болезни почек и печени в 3 поколениях у probanda (девочка 6 лет – proband 29 в таблице 3.6) с АДПБП с очень ранним началом вследствие мутации гена *PKD1* (c.11713-3C>G) в возрасте 7 месяцев диагностированы анемия, тромбоцитопения, в 1 год подтвержден врожденный фиброз печени, поликистозная болезнь почек, в 4 года кавернозная трансформация воротной вены, синдром порталой гипертензии.

Научный и практический интерес представляет описание probanda с очень ранним началом АДПБ единственной почки и агенезией контралатеральной вследствие патогенного варианта c.1534G>T экзона 6 гена *PKD2* (Chr4:88968008G>T), приводящего к миссенс-замене p.Val512Phe.

По данным отечественной и зарубежной литературы, АДПБП вследствие мутаций гена *PKD2* принято считать редким вариантом у педиатрических пациентов, данное клиническое наблюдение демонстрирует случай атипичного (поликистозная болезнь единственной почки вследствие агенезии контралатеральной).

Пробанд (III<sub>2</sub>): девочка, 2 года (рост 86 см, масса тела 13 кг), артериальное давление 79/50 мм.рт.ст. (пациент 38 в таблице 3.6). Родилась в семье с 50% риска наследования АДПБП, доношенной. Пренатально по УЗИ диагностирована агенезия почки и увеличение объема единственной почки, гиперэхогенность

паренхимы, в возрасте 6 месяцев по УЗИ диагностированы в полюсах единственной увеличенной в объеме почки 3 подкапсульные кисты (3–5мм).

Из семейного анамнеза известно, что у отца probanda (II<sub>2</sub>) в возрасте 32 лет выявлены кисты (размером 8–17мм) в паренхиме обеих почек, СКФ в пределах нормы; у дедушки (I<sub>4</sub>) – артериальная гипертензия, УЗИ почек не предоставлены; у матери probanda (I<sub>1</sub>) 29 лет и у сибса probanda (III<sub>1</sub>) 7 лет по УЗИ патологии в почках и печени не выявлено. Родословная семьи probanda представлена на рисунке 3.7.

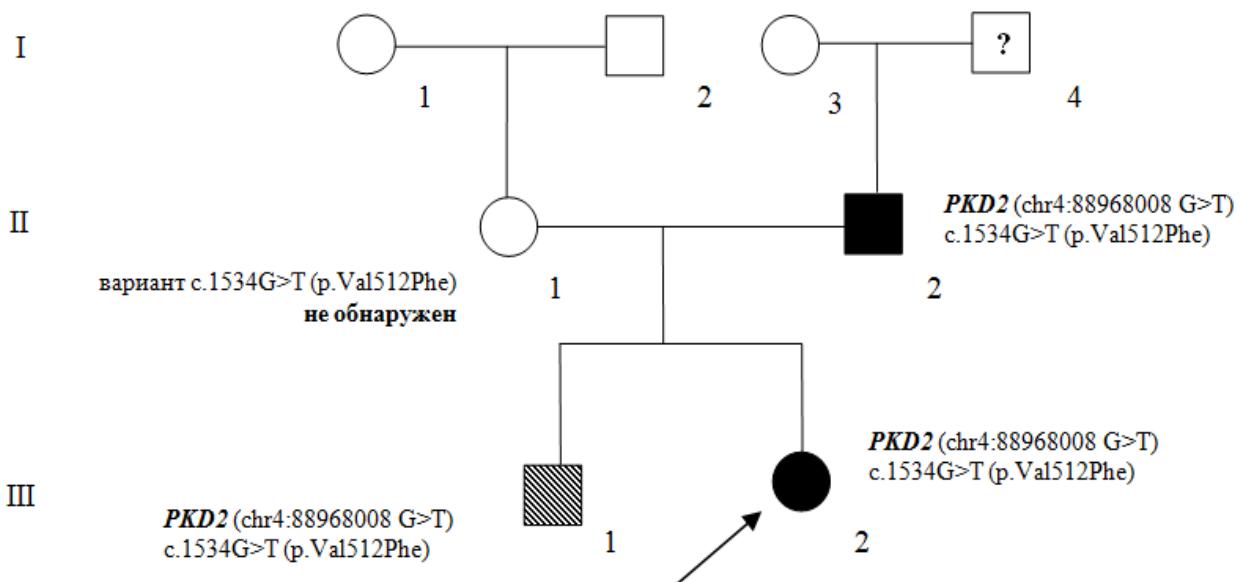


Рисунок 3.7 – Родословная семьи probanda – девочки 2 лет с АДПБ единственной почки и агенезия контралатеральной вследствие мутации гена *PKD2*

Пробанд девочка обследована в возрасте 1 года, диагноз очень раннее начало АДПБ единственной почки подтвержден. В возрасте 2 лет состояние почечной функции соответствует ХБПС1 с нормальной СКФ (108мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

С целью подтверждения в экзоне 6 гена *PKD2* (NM\_000297.3) варианта c.1534G>T (p.Val512Phe) и анализа происхождения выявленного варианта проведено исследование образцов ДНК probanda, родителей и сибса probanda методом прямого секвенирования по Сенгеру. Вариант нуклеотидной последовательности c.1534G>T (p.Val512Phe) выявлен в гетерозиготном

состоянии у пробанда, сибса и отца пробанда. У матери пробанда данный вариант не обнаружен. Сибс в возрасте 7 лет является бессимптомным носителем гетерозиготной мутации с необходимостью контроля УЗИ почек и почечной функции в динамике.

Нами установлены особенности поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования по возрасту к моменту выявления почечных кист по УЗИ в детском возрасте. АДПБП диагностируют у детей пренатально в 7%, в возрасте до 18 месяцев в 20% случаев. При первом УЗИ выявлении почечных кист в возрасте до 18 месяцев (40 детей, 20%) и более 15 лет (56 детей, 28%) достоверно чаще описана типичная УЗИ картина кист почек – множественные, двусторонние; в возрасте от 18 месяцев до 15 лет (104 пациента, 52%) достоверно чаще встречается атипичное выявление. В детском возрасте продолжается непрерывный рост размера кист по кривой тренда экспоненциального типа. У детей с очень ранним началом АДПБП диаметр почечных кист по результатам УЗИ больше, чем у детей с ранним началом. У 84% детей с АДПБП при наличии кист в почках, визуализируемых при проведении УЗИ, отсутствуют жалобы. Редко (5,5%) диагностируют ренальное маловодие при АДПБП у плода. У 40 детей с очень ранним началом АДПБП пренатально в 27,5% случаев установлено ренальное маловодие и отсутствовало у 160 детей с ранним началом АДПБП. Синдром Поттер при рождении имели 3 (1,5%) из 200 детей с АДПБП. Увеличение ООП (см<sup>3</sup>) по УЗИ у детей с АДПБП установлено в 59% случаев, у 41% детей с АДПБП ООП в норме. Достоверно чаще у 118 детей с АДПБП увеличение ООП (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ диагностировано в возрасте до 12 месяцев и в возрасте более 11 лет (по 38%), что составило по 22,5% из 200 детей с АДПБП, в сравнении с возрастом 1 – 10 лет ( $p < 0,05$ ). Для кривой тренда по увеличению общего объема почек (см<sup>3</sup>) по УЗИ при АДПБП характерен экспоненциальный тип. У 83% детей синдром АГ при АДПБП диагностируют впервые в возрасте более 10 лет. Кисты в других паренхиматозных органах при АДПБП встречаются редко (9,5%).

### **3.2 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей**

Из 300 пациентов с кистозами почек, у 33 (11%) из 26 семей установлен диагноз поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, среди них 15 (45,5%) мальчиков и 18 (54,5%) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев (средний возраст  $7,2 \pm 5,4$  лет).

В 25 (96%) семьях при оценке результатов генеалогического метода, установлены признаки, характерные для аутосомно-рецессивного наследования. Из 26 семей в 1 (4%) выявлен кистоз печени у матери и кисты почек у бабушки по отцовской линии, клинический фенотип АРПБП у probanda подтвержден результатами молекулярно – генетического исследования. Из 33 пациентов с АРПБП в исследование включено 26 probандов и 7 сибсов (старших детей в семьях), у которых диагноз АРПБП известен до обследования probanda (таблица 3.7). Из 26 семей в двух АРПБП диагностирована у 3 детей; в трех – у 2 детей, в 21 – у 1 ребенка.

Таблица 3.7 – Пациенты с АРПБП из 26 семей

Семьи, имеющие детей с АРПБП	Пробанды	Сибсы
21 семья с 1 ребенком	21	0
3 семьи с 2 сибсами	3	3
2 семьи с 3 сибсами	2	4
Всего	26	7

Установлена внутрисемейная гетерогенность начальных проявлений, почечного и печеночного фенотипа и прогноза АРПБП у probanda и сибсов, которые описаны на примере 2 семей. Схемы родословных семей представлены на рисунках 3.8 – 3.9.

На момент рождения probanda семьи Б. известно об отягощенном семейном анамнезе (рисунок 3.8) по АРПБП, диагностированного у сибса probanda (III3). Из 3 детей от фенотипически здоровых родителей семьи старшая дочь (III2) здорова. Сибс, девочка (III3), родилась доношенной, по Апгар 7/ 7 баллов, 3340г / 50см. Из анамнеза известно, что беременность матери протекала на фоне маловодия и изменения структуры паренхимы (гиперэхогенность) почек плода, диагностированных при УЗИ в 32 недели, увеличение живота плода при УЗИ на 38 неделе. При рождении состояние тяжелое за счет ДН, СДР, гипоплазии легких, ОПП 2ст.

По УЗИ диагностированы множественные мелкие (2–3 мм) кисты обеих почек, увеличенных в объеме (ООП=57см3), печень без особенностей. В 1 месяц – АГ, пиелонефрит, ООП увеличился до 110 см3, почечная функция снижена (креатинин крови 84 мкмоль/л). В 4 месяца – АГ, метаболический ацидоз, гипонатриемия, СКФ (45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), гепатомегалия.

Трактовка диагноза у сибса (в возрасте 11 месяцев): Поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования, врожденным фиброзом печени. Хроническая болезнь почек в исходе ОПП. Терминальная почечная недостаточность.

В возрасте 12 месяцев – летальный исход, диагноз АРПБП подтвержден по результатам гистологического исследования почек и печени при аутопсии. Внепочечного расположения кист по результатам аутопсии не выявлено.

Пробанд 17 лет (III4), родился через 1 год после смерти сибса (III3). Перинатальный период протекал без особенностей. Рост и развивался по возрасту. В 1 год по УЗИ почек выявлена гиперэхогенность паренхимы и увеличение обеих почек, гепатомегалия. В 3 года с учетом семейного анамнеза и клинических проявлений кистоза почек, результатов УЗИ почек (множественные мелкие кисты в увеличенных почках), МРТ и биопсии печени, у probanda диагностирована АРПБП с врожденным фиброзом печени, синдромом Кароли, ХБПС3 (СКФ58мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), в 10 лет ХБПС5, проведена трансплантация трупной почки. В 17 лет proband является кандидатом для комбинированной

трансплантации печени и почки в связи с диагностированной дисфункцией трансплантата (СКФ 23мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), врожденным фиброзом печени, синдром Кароли, холангит, синдром порталой гипертензии, снижения функции печени (20 баллов по шкале MELD – Na).

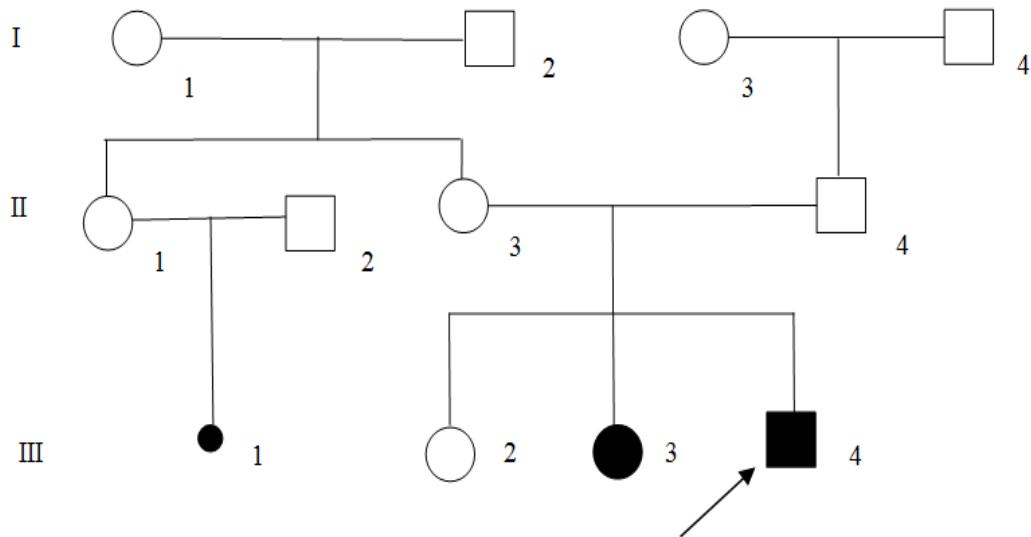


Рисунок 3.8 – Родословная семьи пробанда – мальчика 17 лет с АРПБП

Заключение по гетерогенности течения АРПБП на примере детей семьи пробанда – мальчика 17 лет: клиническая картина поликистозной болезни почек у сибса (III3) со снижением почечной функции пренатально (с учетом маловодия, диагностированного в 32 недели) и после рождения соответствует орфанной классической АРПБП (в соответствии с классификацией S.M. Bonsib, 2010) с летальным исходом в грудном возрасте. Пробанд (III4) с детской АРПБП с фиброзом печени в возрасте 17 лет является реципиентом трупной почки в течение 7 лет, имеет показания к трансплантации печени, учитывая дисфункцию почечного трансплантата будет рассмотрен вопрос комбинированной трансплантации печени и почки. Старшая сестра (III2) здоровая, что не противоречит данному семейному случаю аутосомно-рецессивного типа наследования кистоза почек у ее младших сестры (III3) и брата (III4). Молекулярно – генетическое исследование пробанда (III4) не проводилось, так как

общепризнанные критерии диагностики АРПБП, представленные K.Zerres (1996) в модификации Jr.W.E Sweeney с соавт. (2016) предусматривают наличие подтвержденного АРПБП у сибсов/дизиготных близнецов при аутопсии.

Внутрисемейную гетерогенность клинических проявлений АРПБП демонстрируют случаи АРПБП в семье Н (родословная семьи Н. представлена на рисунке 3.9).

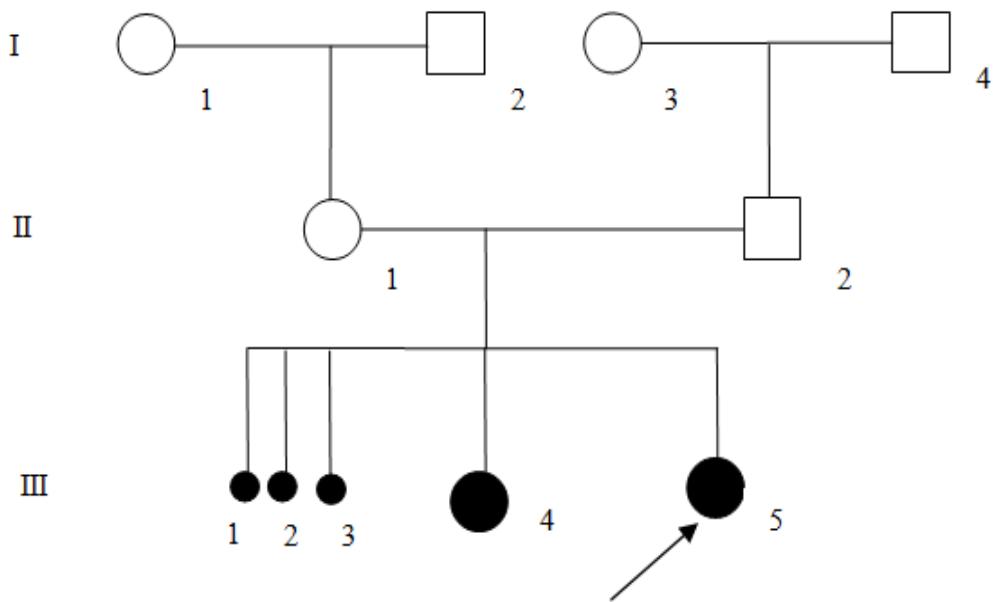


Рисунок 3.9 – Родословная семьи пробанда – девочки 14 лет с АРПБП

У сибса (III4) – старшей сестры пробанда от фенотипически здоровых родителей, внутриутробно развивающейся на фоне маловодия, неонатальный период без особенностей. В возрасте 1 года при обследовании по поводу увеличения живота, гепатосplenомегалии, тромбоцитопении и носовых кровотечений по УЗИ выявлены кистозные изменения и очаги фиброза печени, множественные мелкие (2 мм) кисты значительно увеличенных почек, признаки синдрома портальной гипертензии, по биопсии печени подтвержден врожденный фиброз. В возрасте 17 лет 11 месяцев – данных за артериальную гипертензию не установлено, ХБПС2 со снижением СКФ (87 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), по результатам УЗИ резко увеличен ООП (450 см<sup>3</sup>), сохраняются признаки синдрома портальной

гипертензии при фиброзе (F4 по METAVIR) и кистозе печени, признаки гиперспленизма, диагностирован синдром Крювелье–Баумгартина (реканализация пупочной вены), планируется проведение трансплантации печени.

У probanda (III5) с рождения анемия, в 6 месяцев диагностирован фиброз печени (F3 по METAVIR) с синдромом портальной гипертензии, в возрасте 1 год 3 месяца впервые отмечено увеличение почек, в 6 лет констатировано прогрессирование ХБП в C3 (СКФ 42мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, гиперпаратиреоз), по УЗИ – множественные кисты в увеличенных почках (ООП по УЗИ 222 см3), АД в норме, в 11 лет СКФ соответствовала ХБПС3 (33мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) со снижением в динамике за 5 лет. В 13 лет proband (III5) перенесла ОПП (недостаточность) на фоне вирусной инфекции. В возрасте 14 лет фиброз печени (F4 по METAVIR) с синдромом портальной гипертензии, ХБПС4 (СКФ 21мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), по результатам молекулярно–генетического исследования у probanda выявлены два варианта (патогенный и вероятно патогенный) гена *PKHD1* в гетерозиготном состоянии. Пробанду планируется проведение комбинированной трансплантации печени и почки в додиализную стадию.

Заключение по гетерогенности прогрессирования ХБП при АРПБП на примере детей из семьи probanda – девочки 14 лет: у сибса и probanda отмечен схожий печеночный фенотип орфанной АРПБП и различия в почечном – у probanda с ХБПС3 в 6 лет отмечено прогрессирование ХБП в C4 в возрасте 14 лет, у сибса в возрасте 17 лет 11 месяцев почечная функция соответствует 1 стадии ХБП без снижения СКФ.

Родословная семьи probanda K. 7 лет., представленная на рисунке 3.10 демонстрирует особенности семейного анамнеза у probanda с подтвержденными при молекулярно–генетическом исследовании патогенными вариантами гена *PKHD1*.

Пробанд – мальчик (III1), родился от матери с кистозом печени, у бабушки (I<sub>3</sub>) по линии отца probanda 3 кисты в почках по результатам УЗИ. Внутриутробно по УЗИ отмечена гиперэхогенность паренхимы почек, после рождения подтверждены множественные диффузные мелкие (1-2мм) кисты обеих резко

увеличенных в объеме почек, к 2 годам ХБПС1 с нормальной СКФ (115мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), гепатомегалия, признаки холестаза, ООП резко увеличен (700см<sup>3</sup>) с нарастанием в динамике после рождения, кровоток достаточный, равномерный, паренхиматозные кисты почек мелкие (2-3мм) множественные диффузные. В возрасте 7 лет у probanda с АРПБП диагностирована артериальная гипертензия 1 степени, ХБПС1 (СКФ 101мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), при обследовании признаки фиброза и/или кистоза печени, синдрома портальной гипертензии не выявлены.

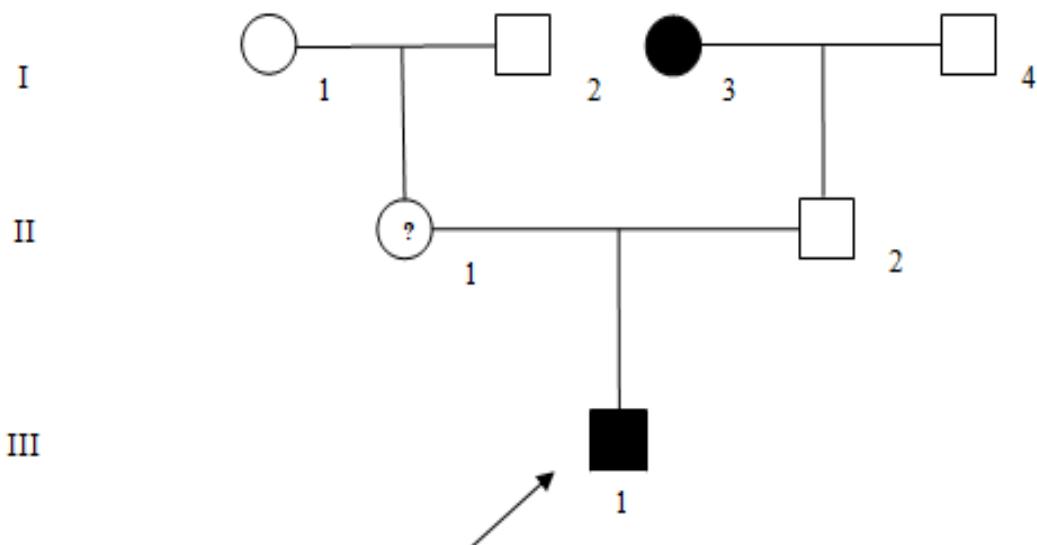


Рисунок 3.10 – Родословная семьи probanda – мальчика 7 лет с АРПБП вследствие мутаций гена *PKHD1*

Заключение по особенностям выявления АРПБП на примере probanda в семье probanda – мальчика 7 лет с отягощенным семейным анамнезом по кистозам почек и печени: данный клинический случай из семьи К. демонстрирует необходимость молекулярно – генетического исследования при орфанных кистозах почек, особенно в случаях несоответствия предполагаемой нозологии с учетом типу наследования по анализу родословной и особенностям фенотипа кистоза почек у probanda.

Пренатально из 33 пациентов с АРПБП у 18 (54,5%) почечные кисты не визуализированы, в 17 (51,5%) случаях диагностировано маловодие во внутриутробном периоде.

Из 17 детей с АРПБП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, у 4 уменьшение количества ОПВ отмечено с 22–26 недели гестации (с нарастанием степени тяжести маловодия к моменту родов), у 13 – на 30–38 неделе гестации. Ренальное маловодие диагностировано одновременно с выявлением кистоза почек у 3 из 17 пациентов.

Выявлены особенности течения беременности матери у 17 детей с АРПБП перенесших пренатально маловодие: у 10 – настоящая беременность матери протекала на фоне анемии, у 9 – на фоне угрозы прерывания на 32–35 неделе, у 1 – преэклампсии. Из 17 пациентов, перенесших ренальное маловодие при АРПБП, 9 родились доношенными с массой  $3024 \pm 63$  г и длиной  $47,1 \pm 2,9$  см и 8 – недоношенными с массой  $2070 \pm 57$  г и длиной  $46,2 \pm 1,4$  см.

У 5 из 17 детей с АРПБП, пренатально развивавшихся в условиях маловодия, при рождении диагностированы признаки ДН II–III степени тяжести, из них у 3 по результатам рентгенографии органов грудной клетки подтверждена гипоплазия легких, у 1 – осложненная спонтанным пневмотораксом. Из 5 пациентов с АРПБП у 1 гипоплазия легких диагностирована пренатально по УЗИ на сроке 30 недель.

После рождения оценка по шкале Апгар у 5 детей с гипоплазией легких составила 3–5 баллов на 1 минуте и 4–6 баллов на 5 минуте. Кислородозависимость сохранялась у 4 пациентов с АРПБП, в неонатальном периоде проводилась искусственная вентиляция легких. У 17 новорожденных с АРПБП, перенесших ренальное маловодие, пренатально по УЗИ на 20–22 неделе гестации отмечены гиперэхогенность паренхимы обеих почек и снижение корково-мозговой дифференцировки паренхимы почек.

Из 17 пациентов, перенесших ренальное маловодие, у 12 установлено увеличение ООП (см<sup>3</sup>) пренатально при УЗИ на 30–34 неделе, ООП при рождении у 5 мальчиков, составляет  $62,3 \pm 19,6$  см<sup>3</sup> (норма –  $25,9 \pm 0,82$  см<sup>3</sup>), у 7

девочек –  $83,1 \pm 43,2$  см<sup>3</sup> (норма –  $25,2 \pm 0,56$  см<sup>3</sup>) и не имеет статистически незначимых различий с нормой ( $p=NaN$ ). Из 17 новорожденных с АРПП, перенесших ренальное маловодие, у 8 отмечены типичное лицо Поттер и дряблая складчатая кожа, у 3 – деформации конечностей (согнутые ноги с подворотом стоп внутрь, косолапость).

Первые выявляемые изменения в почках по УЗИ у пациентов с АРПП в 100% имели двусторонний диффузный характер.

У всех детей после рождения по УЗИ установлено увеличение объема почек, почечные кисты отмечены в 84,8% случаев. Из 33 детей у 5 (15%) детей кисты не визуализированы на ранних этапах диагностики при УЗИ.

У 33 пациентов выявлены различия в возрасте диагностики АРПП (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Возраст к моменту диагностики АРПП у 33 детей

Возраст	Количество пациентов	
	n	%
при рождении или в возрасте до 3 лет	27	82
4 – 6 лет	4	12
7 лет	1	3
10 лет	1	3

Диагноз АРПП верифицирован из 33 детей у 31 (94%) при рождении или в возрасте до 6 лет, у 2 (6%) в 7 лет и 10 лет, когда впервые выявлены кистозные образования в обеих увеличенных почках.

Установлен характер диагностированных изменений в почках пренатально и после рождения по УЗИ у 33 детей с АРПБП (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Первые выявляемые изменения в почках по УЗИ у 33 детей с АРПБП

Характер изменений по результатам УЗИ почек	Количество пациентов	
	n	%
Пренатально		
гиперэхогенность паренхимы	22	66,7
увеличение почек	22	66,7
двусторонние множественные диффузные мелкие (1-2мм) кисты в паренхиме	15	45,5
После рождения до 6 лет		
увеличение объема почек (см <sup>3</sup> )	33	100
гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы	30	90,9
двусторонние множественные диффузные мелкие (2–8мм) кисты в паренхиме	28	84,8

В неонатальном периоде у 5 (15%) из 33 детей диагностирован синдром Поттер с персистированием ОПП более 4 недель.

У детей с АРПБП установлена положительная корреляция между частотой пренатального маловодия и острым повреждением почек после рождения (коэффициент корреляции Пирсона = 1).

Установлены наиболее частые клинические проявления АРПБП, которые встретились у 33 детей в 45,5% случаев и более, увеличение живота, пальпируемые почки, артериальная гипертензия, запоры.

За период наблюдения у 33 пациентов с АРПБП диагностированы клинические проявления почечного и внепочечного фенотипа (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Клинические проявления АРПБП у 33 детей

Клинические проявления	Количество пациентов	
	n	%
увеличение живота	28	84,8
пальпируемые почки	20	60,6
артериальная гипертензия	20	60,6
запоры	15	45,5
гепатомегалия	14	42,4
обострения ренальной инфекции в анамнезе	10	30,3
спленомегалия	8	24,2
болевой абдоминальный синдром	7	21,2
острое повреждение почек в неонатальном и грудном периодах	5	15,2
дыхательная недостаточность в неонатальном и грудном периодах	5	15,2
гипоплазия легких в неонатальном и грудном периодах	3	9,1
пищеводно – желудочное кровотечение	2	6,1
носовое кровотечение	1	3,0
обострение холангита	1	3,0

Пациенты с АРПБП разделены на 2 группы в зависимости от наличия ОПП персистирующего в неонатальном и грудном периодах в структуре синдрома Поттер.

В 1 группу включены 5 (15%) детей в возрасте 1–12 месяцев с Поттер–синдромом при рождении и ОПП персистирующим более 4 недель после рождения, во 2 группу – 28 (85%) пациентов в возрасте 2 лет – 17 лет 11 месяцев ( $9,9 \pm 3,6$  года), у которых отсутствовал синдром Поттер при рождении и ОПП в неонатальном и грудном периодах. Достоверных различий по полу в 2 сравниваемых группах не получено ( $z < 90\%$ ). Между 2 группами проведено сравнительное исследование.

Представлена характеристика 2 групп пациентов с АРПБП и указанием различий по возрасту к моменту первого выявления почечных кист (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Характеристика 2 групп детей с АРПБП

Критерии	1 группа n=5 (15%)	2 группа n=28 (85%)	Всего n=33
мальчиков	2	13	15 (45%)
девочек	3	15	18 (55%)
возраст первого выявления почечных кист:			
пренатально	2	3	5 (15%)
0 – 1 месяц	3	7	10 (30%)
более 1 месяца – 3 лет	0	12	12 (36%)
4 – 6 лет	0	4	4 (12%)
7 – 10 лет	0	2	2 (6%)
средний возраст на момент первого выявления почечных кист после рождения	1,6±0,45 недели	1,44±0,5 лет	1,25±0,4 лет

В 2 сравниваемых группах установлены различия в первых клинических и УЗИ проявлениях АРПБП. В 1 группе из 5 детей, перенесших маловодие, у 4 впервые уменьшение ОПВ отмечено по УЗИ пренатально с 22–26 недели, во 2 группе у 12 на 30–38 неделе, гипоплазия легких при рождении диагностирована у 3 детей из 1 группы.

У всех детей 1 группы состояние тяжелое при рождении, живот увеличен за счет нефромегалии / гепатомегалии, почки при пальпации плотные, при УЗИ гиперэхогенность паренхимы почек с утратой КМД, у 2 кисты в почках по УЗИ диагностированы в первые сутки после рождения, у 3 почечные кисты визуализированы на 2 – 3 недели неонатального периода. Во 2 группе детей гепатомегалия по данным УЗИ и запор чаще служили первым проявлением АРПБП.

В 2 сравниваемых группах установлены особенности фенотипа АРПБП, определена частота характерных клинических проявлений, выявленных изменений по лабораторным и инструментальным методам исследования у 33 пациентов в возрасте 1 месяц – 17 лет 11 месяцев (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Проявления клинического фенотипа АРПБП у 33 детей в возрасте 1 месяц – 17 лет 11 месяцев

Проявления фенотипа АРПБП	1 группа n=5	2 группа n=28
маловодие в пренатальном периоде	5	12 (42,9%)
ДН в неонатальном и грудном периодах	5	0
гипоплазия легких в неонатальном и грудном периодах	3	0
ОПП в неонатальном и грудном периодах	5	0
увеличение живота	5	23 (82%)
пальпируемые почки	5	15 (53,6%)
гепатомегалия (пальпаторно)	4*	10* (35,7%)
спленомегалия (пальпаторно)	0	8 (28,6%)
артериальная гипертензия	4	16 (57,1%)
синдром портальной гипертензии	4	16 (57,1%)
запоры	3	12 (42,9%)
обострения ренальной инфекции в анамнезе	4*	6*(21,4%)
болевой абдоминальный синдром	0	7 (25%)
пищеводно – желудочное кровотечение	0	2 (7,1%)
обострение холангита	0	1 (3,6%)
носовые кровотечения	0	1 (3,6%)

Примечание: \* – значимые различия в группах (сравнение не проводилось при значениях 0% и 100% в одной из групп)

При сравнении в группах значимые различия выявлены по наличию обострений ренальной инфекции ( $z=99\%$ ) и гепатомегалии, определяемой пальпаторно при осмотре пациента ( $z=90\%$ ). Ренальная инфекция у 10 пациентов сопутствовала АРПБП, из них у 6 из 2 группы впервые почечные кисты выявлены при обследовании по поводу рецидивирующего течения пиелонефрита.

Увеличение живота, диагностированное у 28 (84,8%) случаев при АРПБП у 33 пациентов детского возраста, связано с нефромегалией, гепатомегалией и/или спленомегалией.

Артериальную гипертензию диагостиравали у 20 (60,6%) пациентов с АРПБП, из них у 4 – в 1 группе и у 16 – во 2 группе. У 4 детей 1 группы АГ диагностирована в неонатальном периоде. Из 28 пациентов с АРПБП во 2 группе в возрасте более 1 года гипертензия 1 степени отмечена у 12 пациентов, из них у 9 – в возрасте 1 – 5 лет и у 3 – в возрасте 6 – 15 лет; гипертензия 2 степени – у 4 пациентов в возрасте 3 – 7 лет (3) и в 10 лет (1).

Анемия отмечена у 11 (33%) из 33 детей с АРПБП, тромбоцитопения у 7 (21%).

У 33 пациентов врожденный фиброз, поликистоз печени и расширение желчных протоков по результатам УЗИ пренатально не установлены. Характерные для АРПБП изменения печени и ВПЖП выявлены у 33 пациентов по результатам УЗИ: у 21 (63,6%) – гепатомегалия, у 17 (51,5%) – спленомегалия, у 15 (45,5%) – кистоз печени, у 12 (36,4%) – гиперэхогенность / фиброз паренхимы печени, у 5 (15,2%) – признаки холангита.

По результатам эластографии печени, МРТ/КТ органов брюшной полости и/или гистологии в возрасте более 1 года у пациентов 2 группы с АРПБП диагностированы: у 24 (85,7%) – фиброз печени F3–4, у 22 (78,6%) – расширение протоков печени, у 17 (60,7%) – кистоз печени, у 1 (3,6%) – кисты в поджелудочной железе.

Из 28 пациентов 2 группы с АРПБП у 3 (10,7%) по результатам исследования подтвержден синдром Кароли, у 2 (7,1%) – синдром Крювелье–Баумгартина, у 1 (3,6%) – афункция желчного пузыря, у 1 (3,6%) – кавернома воротной вены.

Представлена сравнительная характеристика результатов инструментальной и лабораторной диагностики фенотипа в 2 группах детей с АРПБП (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Характеристика полученных результатов диагностики АРПБП у 33 детей в возрасте 1 месяц – 17 лет 11 месяцев

Критерии диагностики АРПБП	1 группа n=5	2 группа n=28
увеличение почек (УЗИ)	5	28 (100%)
гиперэхогенность паренхимы и/или снижение/утрата корково–мозговой дифференцировки паренхимы почек (УЗИ)	5	25
кисты в обеих почках (УЗИ)	5	28 (100%)
признаки портальной гипертензии (УЗИ)	0	17 (60,7%)
варикозное расширение вен пищевода и желудка (ЭГДС)	–	17
гепатомегалия (УЗИ)	4	17
спленомегалия (УЗИ)	0	17
гиперэхогенность /фиброз паренхимы печени (УЗИ)	2	10
фиброз печени (эластография)	1	10
кистоз печени (УЗИ)	0	15
признаки холангита (УЗИ)	0	5
кистоз печени (МРТ/КТ)	–	17 (60,7%)
кисты в поджелудочной железе (КТ)	0	1
фиброз печени (МРТ/КТ, биопсия)	–	24 (85,7%)
расширение ВПЖП (МРТ/КТ)	–	22 (78,6%)
синдром Кароли (МРТ/КТ, биопсия)	–	3 (10,7%)
синдром Крювелье–Баумгартина (МРТ)	–	2
афункция желчного пузыря (МРТ)	–	1
кавернома воротной вены (МРТ)	–	1
анемия	2	9
тромбоцитопения	0	7

Примечание: значимых различий в группах не получено (сравнение не проводилось при значениях 0% и 100% в одной из групп); в случаях, когда данные исследования не проводились в 1 группе детей в графе отмечено знаком «–»

У 17 (60,7%) пациентов из 2 группы с АРПБП в возрасте от 5 месяцев до 6 лет ( $3,1 \pm 1,8$  лет) диагностирован синдром портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка.

У 11 из 28 детей 2 группы признаков СПГ не выявлено.

Тромбоцитопения установлена у 7 (25%) пациентов с АРПБП из 2 группы. При сравнении частоты тромбоцитопении у детей из 2 группы с СПГ (n=17) и без СПГ (n=11) получены значимые различия ( $p<0,05$ ).

Сplenомегалия выявлена при УЗИ у 17 (60,7%) детей с синдромом портальной гипертензии из 2 группы, из них у 8 – определяемая пальпаторно, и отсутствовала у детей 1 группы. У 7 детей с тромбоцитопенией из 2-й группы спленомегалия определялась пальпаторно, в отличие от пациентов этой группы без тромбоцитопении ( $p<0,05$ ).

Лигирование флегматазий пищевода и верхней трети желудка 2–3 степени проведено 9 (52,9%) из 17 детей с синдромом портальной гипертензии, из них у 5 – повторно. Среди 33 детей отсутствуют пациенты после шунтирования системы воротной вены и/или после трансплантации печени.

По результатам расчета показателя PELD у детей с АРПБП в возрасте младше 11 лет не выявлено показаний к трансплантации печени. У 19 из 21 детей с АРПБП в возрасте 1–11 лет  $PELD = 0$ , у 2 девочек в возрасте 7 и 12 лет отмечены максимальные показатели PELD (9 и 8 баллов, соответственно).

По результатам расчета показателя MELD–Na и/или в связи с наличием осложнений цирроза печени у 4 из 7 подростков определены показания к трансплантации печени: у 17-летнего подростка с исходом в ХБПС4 показатель составил 22 балла, у 17-летнего реципиента почки с дисфункцией трансплантата (СКФ 23мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 20 баллов, у подростка 14 лет с исходом в ХБП С4 – 20 баллов и у его сибса – подростка 17 лет 11 месяцев с прогрессированием в ХБПС2 – 22 балла.

Во 2 группе при сравнении 39 средних значений показателей клинического и биохимического анализа крови, включая протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты, креатинин, трансаминазы, билирубин, электролиты у 11 детей с АРПБП без портальной гипертензии и у 17

детей с признаками портальной гипертензии различий не установлено.

Средние уровни  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и С-реактивного белка имеют отрицательную корреляцию во 2 группе (коэффициент корреляции Пирсона = -1). На момент исследования тромбоцитопения  $(47-84) \cdot 10^9/\text{л}$  установлена у 7 из 28 детей 2 группы, у всех детей с тромбоцитопенией диагностирован синдром портальной гипертензии.

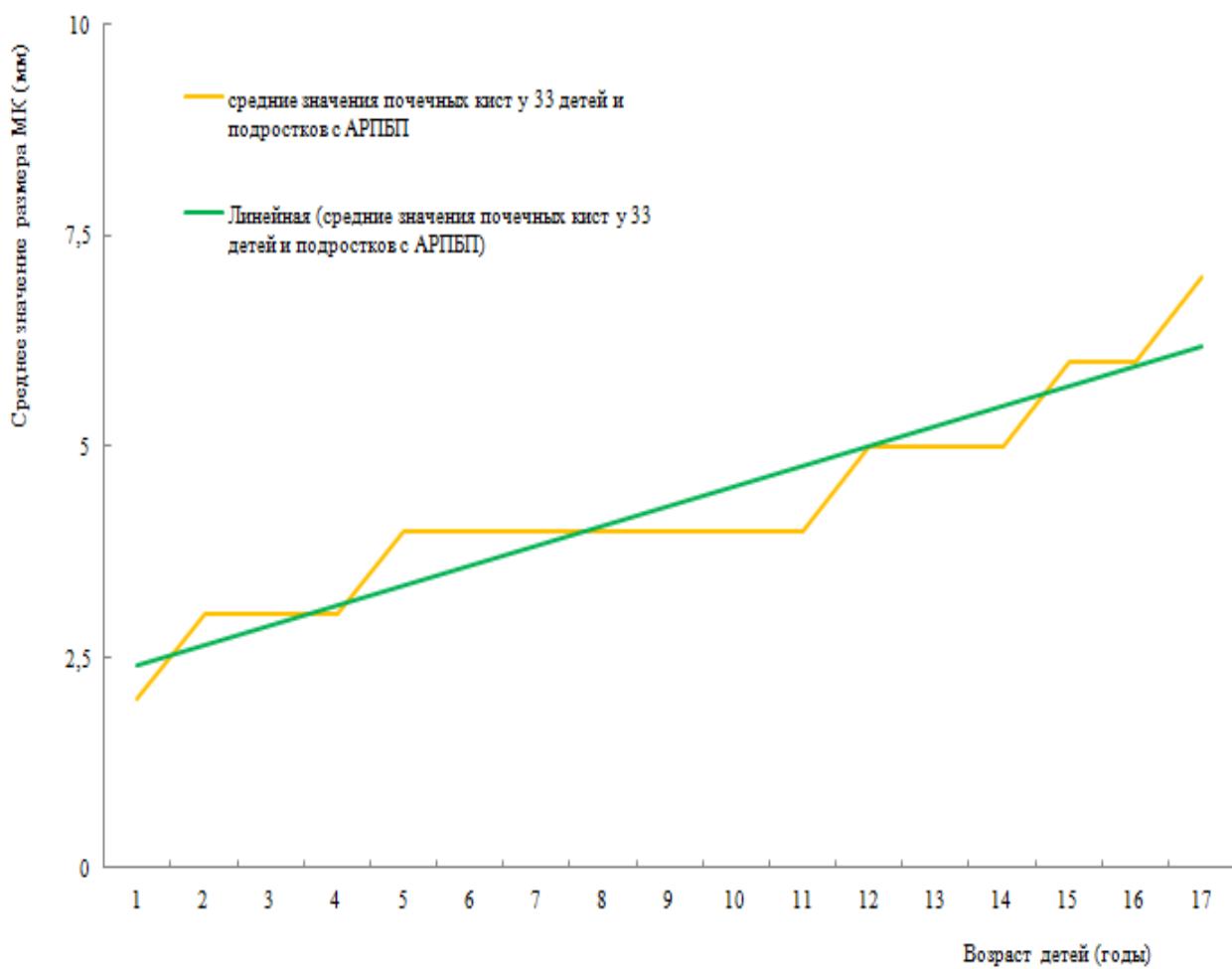


Рисунок 3.11 – Увеличение среднего значения максимальной по размеру почечной кисты (МК) по результатам УЗИ у 33 детей и подростков с АРПБП (с учетом возраста)

При проведении УЗИ почек в динамике у 33 детей с АРПБП отсутствует значимый рост почечных кист, за период наблюдения среднее значение максимальной кисты в паренхиме почек не более 7,5мм (рисунок 3.11). Линейного

типа кривая тренда выстроена по средним значениям максимальной по размеру почечной кисты (МК) и демонстрирует отсутствие значимой динамики МК (мм) у 33 пациентов с АРПБП за период наблюдения. Не выявлено различий по динамике среднего размера максимальной по размеру почечной кисты по результатам УЗИ в 2 сравниваемых группах.

У 33 (100%) детей с АРПБП на момент первого выявления почечных кист (средний возраст  $1,25\pm0,4$  года) и постановки диагноза отмечено при УЗИ двустороннее симметричное увеличение ООП (см<sup>3</sup>), у 20 (60,6%) увеличение почек при пальпации. Средние значения УЗИ-метрического ООП (см<sup>3</sup>) у 33 детей с АРПБП в зависимости от длины тела / роста пациента (см) представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Средние значения УЗИ-метрического общего (суммарного) объема почек (ООП) у 33 пациентов с АРПБП ( $M\pm\sigma$ ) в зависимости от длины тела / роста пациента (см)

Длина тела/рост пациента, см	Пациенты с АРПБП			
	количество пациентов (n)	ООП, см <sup>3</sup> (n=33)	ООП, см <sup>3</sup> мальчики (n=15)	ООП, см <sup>3</sup> девочки (n=18)
50–59	33	$80,45\pm37,64$	$65,13\pm18,63$	$93,22\pm44,74$
60–69	29	$128,76\pm57,57$	$104,69\pm25,21$	$148,31\pm69,06$
70–79	29	$191,97\pm79,60$	$161,69\pm53,02$	$216,56\pm90,22$
80–89	25	$248,08\pm144,59$	$205,92\pm53,58$	$287,00\pm189,10$
90–99	22	$292,67\pm163,21$	$244,60\pm71,92$	$336,36\pm210,27$
100–109	18	$307,39\pm111,61$	$292,33\pm65,21$	$322,44\pm147,34$
110–119	15	$382,53\pm119,22$	$396,17\pm53,07$	$373,44\pm151,27$
120–129	10	$415,2\pm125,24$	$394,50\pm42,85$	$429,00\pm162,97$
130–139	8	$440,75\pm141,93$	$420,33\pm54,22$	$453,00\pm182,43$
140–149	8	$463,13\pm143,46$	$447,67\pm50,81$	$472,40\pm185,57$
150–159	7	$460,29\pm50,77$	$497,33\pm17,79$	$432,50\pm50,43$
160–169	6	$569,17\pm78,38$	$588,33\pm65,26$	$550,00\pm100,00$
170 см и выше	2	$705,00\pm21,21$	$705,00\pm21,21$	–

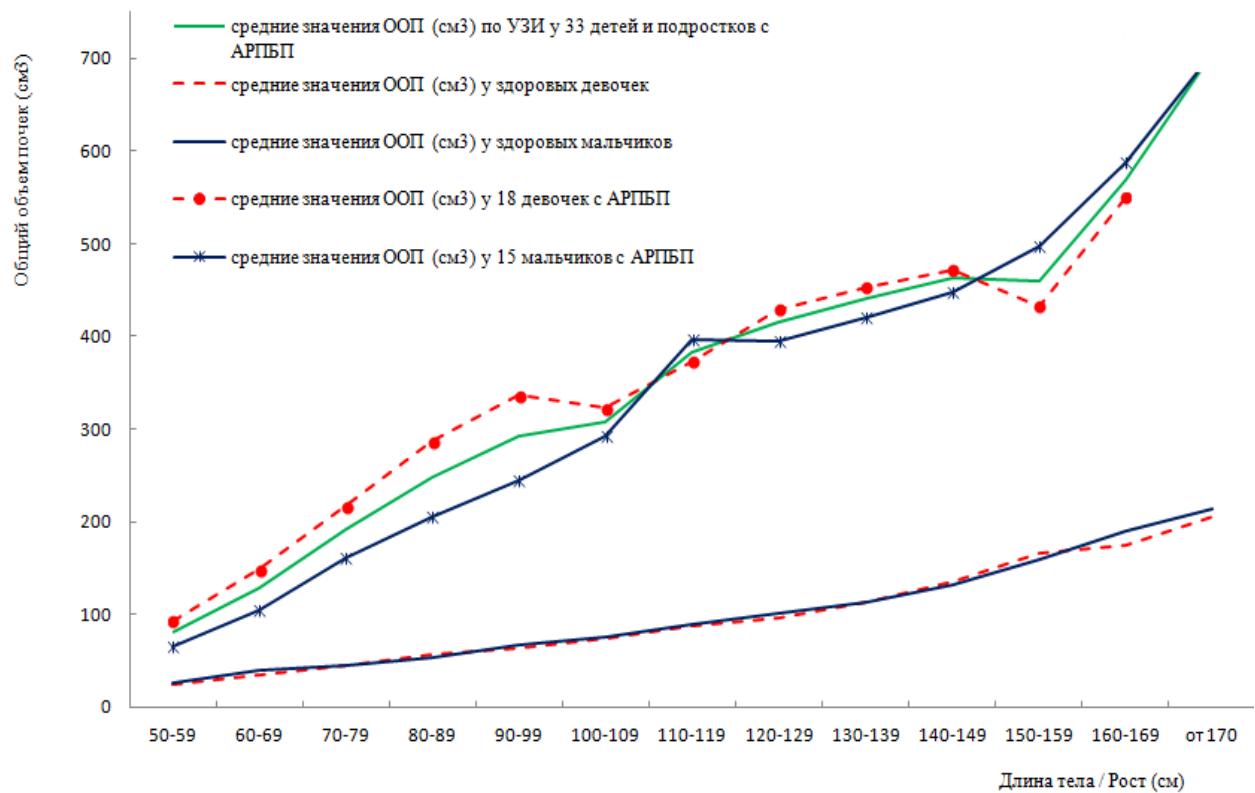


Рисунок 3.12 – Характер увеличения среднего значения общего объема почек (см³) по результатам УЗИ у 33 детей и подростков с АРПБП (с учетом роста)

Отмечено непрерывное увеличение ООП (см³) у детей с АРПБП по мере их роста. Представлена динамика изменения средних значений ООП (см³) у 33 детей с АРПБП в зависимости от роста. Для сравнения средних значений ООП (см³) на рисунке 3.12 представлены нормальные значения ООП (см³) для здоровых мальчиков и девочек.

Между значениями ООП (см³) у мальчиков и девочек с АРПБП и здоровых детей установлены статистически значимые различия с рождения ( $p<0,05$ ), прогрессирующие с ростом.

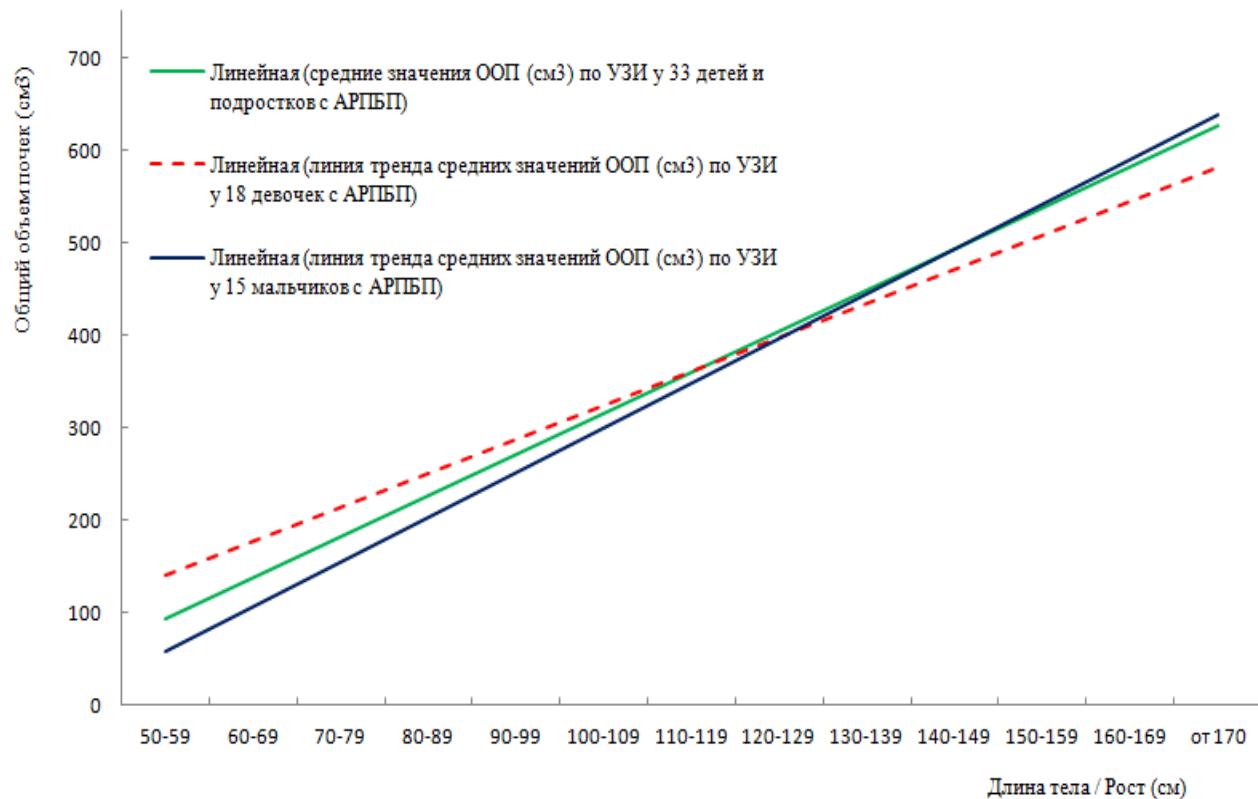


Рисунок 3.13 – Кривые линий тренда средних значений общего объема почек (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ у 33 детей и подростков с АРПБП (с учетом роста)

По полученным средним значениям ООП (см<sup>3</sup>) по результатам УЗИ у пациентов одного роста выстроена линия тренда средней ООП (линейного типа) у 33 детей с АРПБП, отдельно у 15 мальчиков и у 18 девочек, демонстрирующая характер увеличения ООП (рисунок 3.13). Кривые тренда имеют характер линейного распределения и подчеркивают непрерывное и интенсивное увеличение ООП (см<sup>3</sup>) у 33 детей с АРПБП при отсутствии значимого изменения размера почечных кист по рисунку 3.11.

Результаты оценки объема почек по УЗИ демонстрируют, что дети с АРПБП имеют с рождения значительное увеличение ООП (см<sup>3</sup>), в несколько раз превышающие нормальные значения ( $p<0,05$ ). Например, ООП (см<sup>3</sup>) у девочек при росте 70–79 см и у мальчиков при росте 80–89 см при АРПБП сопоставимы с показателям ООП (см<sup>3</sup>) у здоровых детей при росте более 170 см ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.15 – Особенности выявления внепочечного расположения кист у 33 детей и подростков с АРПБП при УЗИ и МРТ/КТ

Характеристика выявления внепочечных кист при АРПБП	Количество пациентов	
	n	%
Внепочечные кисты по результатам УЗИ не выявлены	18	54,5
Кисты в печени по УЗИ	15	45,5
Внепочечные кисты по результатам МРТ / КТ не выявлены	15	45,5
Кисты в печени по МРТ / КТ	17	51,5
Кисты в поджелудочной железе по МРТ / КТ	1	3

Кисты в других паренхиматозных органах из 33 пациентов с АРПБП диагностированы у пациентов 2 группы. Из 28 детей 2 группы с АРПБП по результатам УЗИ выявлены у 15 (53,6%) детей – кисты в печени; по результатам МРТ или КТ у 17 (60,7%) выявлены множественные кисты в печени, у 1 (3,6%) – 3 кисты в поджелудочной железе (таблица 3.15).

У 1 девочки диагностирован врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан. У пациентов с АРПБП исключены органическая патология ЦНС, аномалии органа зрения и слуха, эндокринные нарушения, уропатии с нарушением уродинамики. Показаний к хирургическому удалению почечных и внепочечных кист у 33 пациентов с АРПБП не установлено.

Молекулярно – генетическое исследование проведено 16 детям с АРПБП из 2 группы, у которых идентифицирован 31 вариант в гене *PKHD1* (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Варианты мутаций в гене *PKHD1* у 16 детей и подростков с АРПБП

Пациент	Характеристика обнаруженных вариантов мутаций в гене <i>PKHD1</i>
1	6:51947999G>A описанный ранее патогенный вариант c.107C>T в 3 экзоне приводящий к миссенс замене p.Thr36Met, в гетерозиготном состоянии 6:51887734 C>A ранее не описанный вероятно патогенный вариант c.5245G>T в 33 экзоне приводящий к миссенс замене p.Gly1749Cys, в гетерозиготном состоянии
2	6:51923147G>G/A ENST00000371117 описанный ранее патогенный вариант c.1486C>C/T в 16 экзоне приводящий к нонсенс мутации p.R496Ter с образованием стоп-кодона, в гетерозиготном состоянии 6:51889479G>G/A ENST00000371117 ранее не описанный вероятно патогенный вариант c.5129C>C/T в 32 экзоне приводящий к миссенс замене p.Pro1710Lei, в гетерозиготном состоянии
3	6:52083201G>A ENST00000371117 описанный ранее патогенный вариант c.107C>T приводящий к p.Thr36Met, в гетерозиготном состоянии 6:51775870C>T ENST00000371117 описанный ранее патогенный вариант c.8492G>A приводящий к p.Arg2831Lys, в гетерозиготном состоянии
4	6:51947999G>A NM_138694.3 известный патогенный вариант c.107C>T приводящий к .Thr36Met, в гетерозиготном состоянии 6:51923171G>A NM_138694.3 ранее не описанный вероятно патогенный вариант c.1462C>T приводящий к p.Arg488Trp, в гетерозиготном состоянии
5	6:51867879G>A ENST00000371117 ENSP00000360158 описанный ранее патогенный вариант c.7717C>T в 48 экзоне приводящий к p.Arg2573Cys, в гомозиготном состоянии

6	6:NM_138694.4 описанный ранее патогенный вариант с.107C>T приводящий к p.Thr36Met, в гетерозиготном состоянии 6:NM_138694.4 описанный ранее патогенный вариант с.6992T>A приводящий к p.Ile2331Lys, в гетерозиготном состоянии
7	6:51659682G>A ENST00000371117 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.10444C>T приводящий к p.Arg3482Cys, в гетерозиготном состоянии 6:52083205C>T ENST00000371117 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.103G>A приводящий к p.Gly35Arg, в гетерозиготном состоянии
8	6:51947999G>A описанный ранее патогенный вариант с.107C>T приводящий к p.Thr36Met, в гетерозиготном состоянии 6:51935807T>C описанный ранее патогенный вариант с.664A>G приводящий к p.Ile222Val
9 (пробанд)	6:51771090A>T NM_138694.3 описанный ранее патогенный вариант с.6731T>A в 41 экзоне приводящий к p.Leu2244His, в гетерозиготном состоянии 6:51924794T>G NM_138694.3 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.1165A>C в 15 экзоне приводящий к p.Thr389Pro, в гетерозиготном состоянии
10 (сибс)	6:51771090A>T NM_138694.3 описанный ранее патогенный вариант с.6731T>A в 41 экзоне приводящий к p.Leu2244His, в гетерозиготном состоянии 6:51924794T>G NM_138694.3 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.1165A>C в 15 экзоне приводящий к p.Thr389Pro, в гетерозиготном состоянии
11	6:NM_138694.4 новый вариант с.8247G>C вероятно патогенный, приводящий к p.Trp2749Cys, в гетерозиготном состоянии 6:NM_138694.4 крайне редкий вариант с.9071G>A описанный ранее как вероятно патогенный, приводящий к p.Cys3024Tyr, в гетерозиготном состоянии

12	<p>6:NM_138694.4 описанный ранее патогенный вариант с.8114del приводящий к p.Gly2705Valfs*11 (rs774050795), в гетерозиготном состоянии</p> <p>6:NM_138694.4 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.2978A&gt;G приводящий к p.His993Arg (rs786205582), в гетерозиготном состоянии</p>
13	<p>6:NM_138694.4 описанный ранее патогенный вариант с.107C&gt;T приводящий к p.Thr36Met (rs137852944), в гетерозиготном состоянии</p> <p>6:NM_138694.3 описанный ранее патогенный вариант с.6731T&gt;A в 41 экзоне приводящий к p.Leu2244His, в гетерозиготном состоянии</p>
14	<p>6:NM_138694.4 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.6997–1G&gt;A, в гетерозиготном состоянии</p> <p>6:NM_138694.4 ранее не описанный с неизвестной патогенностью вариант с.6731T&gt;A приводящий к p.Leu2244His (rs766291874), в гетерозиготном состоянии</p>
15	<p>6:NM_138694.4 описанный ранее патогенный вариант с.664A&gt;G (p.Ile222Val), в гетерозиготном состоянии</p> <p>6:NM_138694.4 ранее не описанный вероятно патогенный вариант с.10444C&gt;T приводящий к p.Arg3482Cys, в гетерозиготном состоянии</p>
16	<p>6:c.7264T&gt;G (p.Cys2422Gly) редкий, патогенный вариант, описанный ранее</p> <p>6:c.275G&gt;A (p.Arg92Gln) относительно редкий описанный ранее вероятно патогенный вариант</p>

Представлена характеристика вариантов гена *PKHD1* у 16 пациентов с АРПБП (таблица 3.16). Количество гетерозигот составило 96,8% (30/31), гомозигот 3,2% (1/31). Из 31 идентифицированного варианта мутаций в гене *PKHD1*, 19 – с известной патогенностью описанной ранее. Частыми вариантами гетерозиготных мутаций гена *PKHD1* являлись с.107C>T (p.Thr36Met) у 6 детей, с.6731T>A (p.Leu2244His) у 4 детей, в 19,4% (6/31) и в 12,9% (4/31), соответственно; в 6,5% (по 2/31) у детей с АРПБП выявлены варианты гетерозиготных мутаций в гене *PKHD1* с.1165A>C(p.Thr389Pro), с.10444C>T(p.Arg3482Cys) и с.664A>G(p.Ile222Val).

Вариант гетерозиготной мутации *c.107C>T (p.Thr36Met)* идентифицирован в одной копии гена *PKHD1* у 6 из 16 детей с «детской» АРПБП. У пробандов (1, 3, 4, 6, 8, 13) с врожденным фиброзом печени пренатально по УЗИ почечные кисты не визуализированы, отсутствовали синдром Поттера и ОПП при рождении, кисты выявлены в грудном периоде, функция почек сохранна (с нормальной СКФ) в возрасте до 3 лет (2), до 7 лет (1), до 10 лет у (2), до 15 лет (1), у подростка в возрасте 17 лет установлены показания к трансплантации печени.

У пробанда 3 лет и сибса 7 лет (9 и 10, соответственно, в таблице 3.16), имеющих одинаковый ранее описанный патогенный вариант *c.6731T>A (p.Leu2244His)* мутации в 41 экзоне гена *PKHD1* и ранее не описанный вариант *c.1165A>C (p.Thr389Pro)* мутации в 15 экзоне гена *PKHD1* установлены особенности почечного и печеночного фенотипа. У пробанда с пренатально выявленными по УЗИ изменениями в паренхиме увеличенных почек (гиперэхогенность и диффузные кисты) с рождения диагностирована артериальная гипертензия, отставание в физическом развитии, врожденный фиброз и поликистоз печени, к 3 годам с прогрессированием ХБП до 3 стадии и формированием синдрома портальной гипертензии с эзофагеальным варикозом 2 степени, необходимостью лигирования варикозно – расширенных вен пищевода. У сибса (старшей сестры пробанда) поликистозная болезнь почек и печени, врожденный фиброз печени диагностированы в возрасте 4 лет после уточнения диагноза у младшего брата (пробанда). К 7 годам отсутствует артериальная гипертензия и признаки синдрома портальной гипертензии, состояние почечной функции соответствует ХБПС2.

Демонстрацией особенностей фенотипа и генотипа кистозной болезни с аутосомно – рецессивным наследованием у пробанда с орфанной АРПБП вследствие обнаруженных двух вероятно патогенных вариантов в гене *PKHD1* (один из которых крайне редкий, а второй – новый, вероятно патогенный) является описание пробанда (пациент 11 в таблице 3.7). Родословная семьи представлена на рисунке 3.14.

Пробанд (III<sub>1</sub>): девочка 11 лет, артериальное давление до 135/83 мм.рт.ст.

Родилась доношенной с массой тела 3200г, длиной тела 52см, по Апгар 8/8 баллов. В 1,5 года отмечено увеличение объема живота, гепатомегалия, спленомегалия, впервые проведено УЗИ почек – выявлено увеличение объема почек. С 2 лет (масса тела 9300г, рост 85см) диагностированы врожденный фиброз печени (F4 по METAVIR), кистовидное расширение внутрипеченочных желчных протоков (синдром Кароли), киста 8 сегмента правой доли печени 4мм, синдром портальной гипертензии, эзофагеальный варикоз 2 степени (эндоскопически проведено лигирование вен пищевода), реканализация пупочной вены. В 4 года впервые по УЗИ множественные диффузные паренхиматозные кисты размером до 2 мм в почках, запоры, повышение АД до 120/69мм.рт.ст. В возрасте 11 лет у probanda АД 105/70 – 118/78 мм.рт.ст., СКФ 154мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, протеинурия 0,24г/сутки, по результатам расчета показатель PELD составил 0 баллов, по ЭГДС – эзофагеальный варикоз 1 степени.

Семейный анамнез не отягощен: по УЗИ почек и печени патологии у родственников не выявлено. По результатам молекулярно – генетического исследования обнаружено гетерозиготное носительство двух вероятно патогенных вариантов в гене *PKHD1* – Chr6:NM\_138694.4 крайне редкий вариант c.9071G>A (p.Cys3024Tyr) описанный ранее у российских пациентов с АРПБП и новый вариант Chr6:NM\_138694.4 c.8247G>C (p.Trp2749Cys), в гетерозиготном состоянии. Для подтверждения происхождения и локализации обнаруженных вариантов проведено прямое секвенирование по Сенгеру у probanda и его родителей: вариант c.9071G>A (p.Cys3024Tyr) обнаружен у probanda и матери probanda в гетерозиготном состоянии, вариант c.8247G>C (p.Trp2749Cys) обнаружен у probanda и отца probanda.

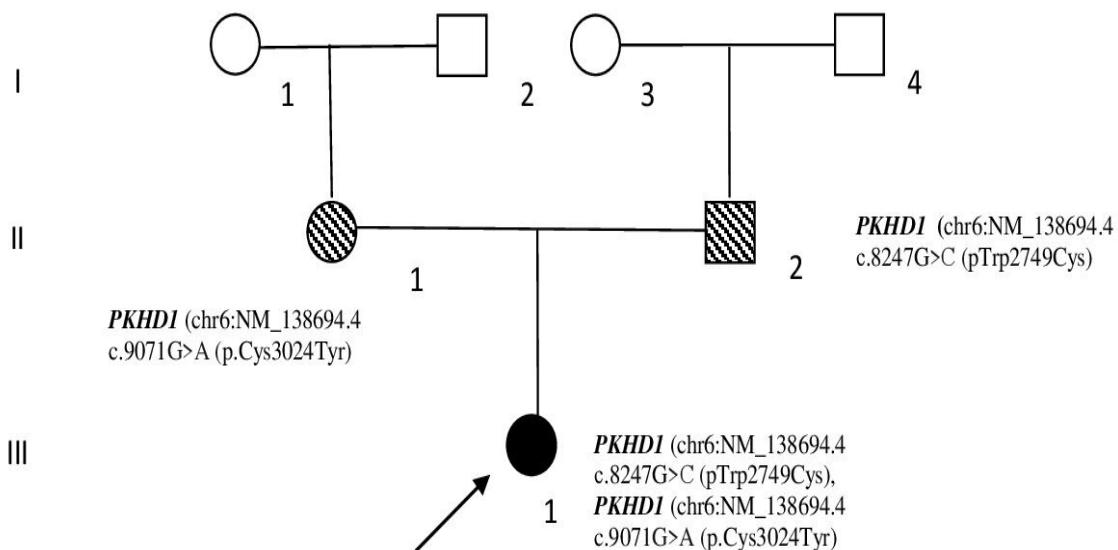


Рисунок 3.14 – Родословная семьи – пробанда – девочки 11 лет с АРПБП вследствие мутации гена *PKHD1*

Трактовка диагноза у пробанда: Поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования с синдромом Кароли (фиброз печени F4 по METAVIR и кистовидное расширение внутрипеченочных желчных протоков), кистой печени в 8 сегменте правой доли, вследствие мутаций гена *PKHD1* (c.9071G>A (p.Cys3024Tyr) и c.8247G>C (p.Trp2749Cys)). Осложнения: ХБПС1. Синдром портальной гипертензии. Эзофагеальный варикоз 1 степени (состояние после эндоскопического лigation в анамнезе).

Нами установлены особенности клинического фенотипа 2 форм орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 33 детей: у 5 (15%) детей с классической АРПБП, у 28 (85%) с детской АРПБП с фиброзом печени.

Дети с АРПБП, пережившие неонатальный и грудной период, имеют детскую форму с фиброзом печени. Летальный исход при классической АРПБП у 5 новорожденных и детей 1 года жизни с синдромом Поттер при рождении констатируют по причине тяжелой дыхательной и/или почечной недостаточности.

Детская АРПБП характеризуется увеличением объема почек, диффузными мелкие (не более 12мм) паренхиматозными кистами почек по УЗИ, артериальной гипертензией и наличием печеночного фенотипа с врожденным фиброзом и/или кистозом печени, расширением внутрипеченочных протоков, синдромом Кароли, синдромом портальной гипертензии риском кровотечения из варикозно – расширенных вен пищевода и желудка.

В нашем исследовании у 4 подростков с детской АРПБП с фиброзом печени определены показания к трансплантации печени, из них у 2 с исходом в ХБПС4 в возрасте 14 лет и 17 лет – к комбинированной трансплантации почки и печени.

### **3.3 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанной гломерулокистозной болезни почек у детей**

Из 300 пациентов с кистозами почек, у 12 (4%) детей (5 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 2,5 месяцев до 17 лет (средний возраст  $5,52\pm1,82$  года) установлен диагноз гломерулокистозной болезни почек (ГКБП), из них 8 в возрасте 2,5месяцев – 4 года, 4 в возрасте 9 – 17 лет.

Из 12 семей пробандов с ГКБП отягощенный анамнез по кистозу почек известен в 2–3 поколениях в 4, по сахарному диабету в 2.

У 5 из 12 пациентов с ГКБП пренатально по УЗИ почек плода патологии не выявлено, 1 из 12 – многоводия, 2 из 12 пациентов развивались в условиях маловодия, из них в 2 случаях на фоне гестационного сахарного диабета у матери.

Средний возраст на момент первого выявления почечных кист у 12 детей составил  $2,07\pm1,41$  года. У 10 детей диагностирована ГКБП с очень ранним началом, из них у 9 детей кисты в почках по УЗИ подтверждены в возрасте до 3 месяцев, у 1 в 1,5года.

У 10 детей с ГКБП кисты в почках диагностированы по УЗИ в возрасте до 1,5 лет, у 2 в возрасте 8 лет и 15 лет (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Возраст диагностики по результатам УЗИ и симметричность почечных кист на момент первого выявления у 12 детей с ГКБП

Возраст к моменту первого выявления почечных кист по УЗИ	Симметричность почечных кист по УЗИ на момент первого выявления	Количество пациентов (n=12)
пренатально	двусторонние	3
	односторонняя МКДП	2
при рождении	двусторонние	2
1 месяц	двусторонние	1
3 месяца		1
1,5 года		1
8 лет	односторонние	1
15 лет	двусторонние	1

У 12 детей с ГКБП в возрасте 2,5месяцев – 17 лет по результатам УЗИ установлено увеличение объема почек (4), уменьшение объема почек (3), асимметрия размеров почек (4), у пациента после нефрэктомии МКДП объем функционирующей контралатеральной в пределах нормы (1).

У 1 пациента первыми клиническими проявлениями ГКБП явился ренальный синдром Фанкони, двусторонние паренхиматозные почечные кисты диагностированы в возрасте 15 лет.

У 3 из 12 пробандов диагностирована осложненная МКДП в связи с выявлением кистоза единственной функционирующей контралатеральной почки.

Особенности диагностики ГКБП у 12 пациентов в пренатальном, неонатальном и грудном периодах указаны в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Особенности диагностики гломерулокистозной болезни почек у 12 детей в пренатальном, неонатальном и грудном периодах

Критерии диагностики ГКБП	Количество пациентов
Пренатальный (внутриутробный) период (n=12)	
маловодие	2
многоводие	1
гиперэхогенность паренхимы почек	3
двусторонние кисты в паренхиме почек	3
увеличение почек	1
почки плода без патологии	6
односторонняя МКДП	2
0–1месяц (n=12)	
ОПП	3
синдром Поттер	1
гиперэхогенность паренхимы почек	6
двусторонние мелкие (1–3мм) кисты в паренхиме почек по УЗИ	6
увеличение объема обеих почек (см3) по УЗИ	3
гипоплазия почки односторонняя по УЗИ	3
односторонние мелкие кисты в почечной паренхиме по УЗИ	1
гипоплазия обеих почек (двусторонняя) по УЗИ	2
1 месяц – 1 год (n=12)	
осложненная односторонняя нефункционирующая МКДП	3
двусторонние мелкие (3–15мм) кисты преимущественно в корковом слое паренхимы почек	5
снижение/обеднение кровотока в паренхиме почек по УЗИ	7
гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы (по УЗИ)	6
анемия	4
асимметрия УЗИ–метрического объема почек	4
гипоплазия обеих почек	2
увеличение ООП (см3)	4

терминальная стадия ХБП, терапия диализом	1
ренальный синдром Фанкони	1
гипомагниемия и повышенная суточная экскреция магния	1
гипергликемия	1
1 – 2 года (n=9)	
гипоинсулинемия	2
гипомагниемия и повышенная суточная экскреция магния	1
двусторонние мелкие (3–15мм) кисты преимущественно в корковом слое паренхимы почек	4
3 – 17 лет (n=7)	
гипоинсулинемия	3
гипергликемия	1
гипомагниемия	5
повышенная суточная экскреция магния	1
гипостенурия, полиурия	1
гиперурикемия	3
повышенная суточная экскреция мочевой кислоты	3
снижение/обеднение кровотока в паренхиме почек по УЗИ	11

Установлено, что у 8 из 12 детей с ГКБП отсутствовало значимое увеличение диаметра (мм) максимальной почечной кисты и ООП (см3) по УЗИ; размер максимальной почечной кисты не более 10мм. У двух probандов 2 лет и 4 лет размер почечной кисты составил 11мм и 15 мм, соответственно. У probанда (девочка, 10 лет) при ГКБП в структуре трисомии хромосомы 9 выявлены при УЗИ односторонние подкапсульные почечные кисты до 20-22мм; у probанда (мальчик, 17 лет) с ГКБП и болезни Dent1 вследствие дигенной мутации – почечные кисты в обеих почках до 24-26мм.

Особенности клинического фенотипа ГКБП у 12 probандов представлены в таблице 3.19, из них у 6 – вследствие мутации гена *HNF1b* (у 1 – дигенная мутация), у 4 – при делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдроме делеции хромосомы 17q12), у 1 – при мозаичной трисомии хромосомы 9.

Таблица 3.19 – Фенотип гломерулокистозной болезни почек у 12 детей

Диагноз, пол и возраст probанда	Анамнез	Клинический фенотип, функция почек
Девочка, 2,5 месяца Гломерулокистозная болезнь почек вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП (нормальная СКФ).	Семейный анамнез не отягощен. Пренатально – маловодие, ЗВУР плода, гиперэхогенность и мелкие кисты коркового слоя паренхимы увеличенных почек плода, у матери – гестационный сахарный диабет с 28 недели. При рождении незрелость, малый вес к сроку гестации, протеинурия, патологическая потеря массы тела на 3 сутки жизни; по УЗИ – кисты множественные в паренхиме, гиперэхогенность коркового слоя обеих увеличенных почек.	Физическое развитие в норме. Паренхиматозные мелкие кисты увеличенных почек, преимущественно в корковом слое паренхимы, кровоток снижен. Анемия легкой степени. АД в норме. СКФ 63 мл/мин.
Девочка, 5 мес Гломерулокистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП, терминальная стадия. ЗПТ:ПД.	Семейный анамнез не отягощен. Пренатально – маловодие. При рождении Поттер фенотип, незрелость, недоношенность, РДС тяжелое течение, ДН2ст, пастозность, мышечная гипотония, тургор снижен, ОПП 3ст, персистирующее более 3 мес (ЗПТ:ПД). По УЗИ – ОПП увеличен, множественные кисты (2-3мм) в паренхиме почек.	В возрасте 5 месяцев, отстает в физическом развитии. Анемия. АД в норме. Относительная плотность мочи 1004–1006. СКФ на ЗПТ снижена (24 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ). По УЗИ ОПП увеличен (43см3), кисты в паренхиме диффузные множественные мелкие 3-5мм, кровоток снижен.

<p>Девочка, 7мес Мультикистозная дисплазия левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз единственной функционирующей контралатеральной почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i>, очень раннее начало. ХБП (СКФ снижена).</p>	<p>Семейный анамнез отягощен (у матери поликистоз почек, кисты 6-7мм, правая почка уменьшена, у бабушки по материнской линии – заболевание почек, у двоюродного брата – нефрэктомия односторонняя). Беременность матери на фоне гестационного сахарного диабета, многоводия. Пренатально – кисты в почках. После рождения ЗВУР, ОПП Зст неолигурическое, по УЗИ – гипоплазия левой почки, гиперэхогенность и кисты в паренхиме правой почки. В 3,5мес – МКДП слева, кистоз правой почки. ОПП персистирующее более 3 мес. Гипостенурия.</p>	<p>АД в норме. Относительная плотность мочи 1003-1004. СКФ снижена 20–28мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, альбуминурия. По УЗИ ООП (43см<sup>3</sup>, увеличен) за счет правой почки (объем 37см<sup>3</sup>, гиперэхогенность Зст, КМД отсутствует, кровоток резко снижен, аваскулярное корковое вещество с кистами 2-5мм); левая почка уменьшена в объеме (6см<sup>3</sup>), аваскулярна, не имеет внутренней дифференцировки, представлена аваскулярными кистами 3–13 мм, плохо дифференцируется из окружающих тканей.</p>
<p>Девочка, 1г2мес Гломерулокистозная болезнь почек, кистоз левой доли щитовидной железы вследствие мутации мутации гена <i>HNF1b</i>, очень раннее начало. ХБП (СКФ снижена).</p>	<p>Семейный анамнез отягощен (у матери кисты до 5-8мм обеих уменьшенных почек). Пренатально: гиперэхогенность паренхимы почек, мелкие кисты. После рождения - транзиторное повышение креатинина крови, в 1 месяц – мелкие кисты обеих почек.</p>	<p>Физическое развитие соответствует норме. Мелкие кисты 3-8мм, гиперэхогенность паренхимы в обеих увеличенных почках, преимущественно в корковом слое паренхимы, кровоток снижен. Гиперренинемия,</p>

		протеинурия (1,2г/сут). Метаболический ацидоз. СКФ 53мл/мин.
Девочка, 2 года Гломерулоцистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС2.	Семейный анамнез отягощен (у отца в 26 лет кисты в почках, мочекаменная болезнь, АГ, гипомагниемия, гипоинсулинемия, у дедушки по отцовской линии в 34 года - сахарный диабет, в 53 года ХБП). Пренатально по УЗИ: гиперэхогенность паренхимы почек плода. Родилась недоношенной на 32 неделе, по Апгар 7/7 баллов, по УЗИ единичные двусторонние кисты 1–2мм в паренхиме увеличенных почек, с 14 дней – ОПП 1ст. с восстановлением почечной функции, В 1,5 месяца объем почек по УЗИ увеличен, гиперэхогенность паренхимы почек, множественные паренхиматозные кисты в обеих почках до 3мм, кровоток снижен. В 3 месяца – АД норма, анемия легкой степени, СКФ 76мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (норма), ПТГ и 25(ОН)Д <sub>3</sub> – норма, по УЗИ – гиперэхогенность коркового слоя паренхимы, КМД сглажена.	В возрасте 2 лет, физическое развитие соответствует возрасту. АД в норме. ПТГ крови в норме. Относительная плотность мочи 1002-1006. СКФ 87мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . По УЗИ ОПП увеличен (68см3), паренхима утолщена, гиперэхогенность коркового слоя, множественные кисты в корковом слое паренхиме: слева до 1,1см, справа до 0,7см, кровоток ослаблен.

<p>Девочка, 3 года Гломерулоцистозная болезнь, гипоплазия почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> очень раннее начало. ХБПС2.</p>	<p>Семейный анамнез не отягощен. Пренатально по УЗИ без особенностей. В возрасте 1 месяц по УЗИ – гиперэхогенность паренхимы гипоплазированных почек, кровоток ослаблен, в возрасте 1,5 года – гиперэхогенность утолщенной паренхимы, впервые единичные кисты в уменьшенных почках 2 мм справа, 5мм слева, кровоток ослаблен; в 2,5 года СКФ 72мл/мин, по УЗИ – почки уменьшены ООП (45см<sup>3</sup>), паренхима гиперэхогенна и истончена, единичные кисты 2–5мм с обеих сторон.</p>	<p>В возрасте 3 лет, физическое развитие соответствует возрасту. АД в норме. Уровень ПТГ в норме. Относительная плотность мочи 1008–1010. СКФ 73мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. По УЗИ почки уменьшены (ООП 50см<sup>3</sup>), КМД паренхимы слажена, паренхима истончена и гиперэхогенна, единичные кисты в корковом слое обеих почках 2–7мм, кровоток незначительно снижен.</p>
<p>Мальчик, 3 года Гломерулоцистоз единственной функционирующей левой почки вследствие мутации гена <i>HNF1b</i>, очень раннее начало. Состояние после нефрэктомии нефункционирующей контралатеральной почки мультицистозной дисплазией. ХБПС2.</p>	<p>Семейный анамнез по кистозам почек не отягощен, у дедушки сахарный диабет. Пренатально – МКДП справа. Родился недоношенным, СДР, ретинопатия, гипоксия плода, гемангиома левого плеча, резидуальная энцефалопатия. В 2 года: проведена нефрэктомия справа (МКДП), выявлены множественные мелкие кисты единственной функционирующей увеличенной (42см<sup>3</sup> по КТ) почки.</p>	<p>Физическое развитие соответствует возрасту. АД в норме. Метаболический ацидоз, суточная протеинурия 0,17г/сут, уровень ПТГ и магния крови в норме, СКФ 85мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Относительная плотность мочи 1013–1020. Объем левой кистозной (множественные кортикальные мелкие 2–5мм кисты) почки через 1 год после</p>

		нефрэктомии в пределах нормы по УЗИ (30см3).
Девочка, 4 года Гломерулокистозная болезнь почек и кистоз печени, гипоплазия левой почки вследствие микроделеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС2.	Семейный анамнез не отягощен. Родилась доношенной. Пренатально – без патологии. В возрасте 1 месяц по УЗИ впервые гиперэхогенность почек, гипоплазия левой почки; в 3 месяца двусторонние подкапсулевые кисты 3–5мм, в 1 год – гиперэхогенность и утолщение паренхимы, двусторонние кисты 3–8мм, КМД паренхимы снижена, кровоток ослаблен; гиперкальциемия, гипомагниемия, ООП увеличен (55см3) за счет правой почки (43см3), левая почка уменьшена (12см3), суточная экскреция магния повышенна (2,9ммоль), в 2 года множественные кисты в паренхиме обеих почек до 0,6см слева и до 1,3см справа.	Физическое развитие соответствует возрасту. АД в норме. Магний крови в норме, ПТГ 110пг/мл, повышение щелочной фосфатазы, дефицит 25(ОН)Д <sub>3</sub> . Гиперурикемия 453мкмоль/л (норма 130–360мкмоль/л). Относительная плотность мочи 1001–1007. СКФ 71мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . По УЗИ: гиперэхогенность паренхимы почек, снижена КМД, ООП уменьшен (60см3) за счет левой почки (24см3), объем правой почки в норме (36см3), множественные подкапсулевые почечные кисты: слева до 1см, справа до 1,5см, кровоток в паренхиме обеднен.
Мальчик, 9 лет Гломерулокистозная болезнь почек и гипоплазия поджелудочной железы вследствие делеции хромосомы	Семейный анамнез отягощен – у бабушки (по материнской линии) киста в почке. Пренатально – без патологии. В возрасте 1 месяц у ребенка по УЗИ кисты в обеих уменьшенных почках,	АД в норме. Анемии не выявлено. Гипомагниемия 0,55ммоль/л. Относительная плотность мочи 1010–1020.

17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС1.	гиперэхогенность коркового слоя, в 1 год по УЗИ и КТ почек с контрастированием – по 3-4 кисты (3-7мм) в почках нормального размера.	СКФ 107мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . По УЗИ – ООП ниже нормы (95см3), киста в нижнем полюсе правой почки 10*8мм, кровоток снижен. По МРТ 2 кисты в почке (субкортикально в нижней 1/3 размером 7*6мм и в средней 1/3 размером 3мм), размеры почек уменьшены (объем левой 48см3, правой 45см3).
Девочка 10 лет Гломерулоцистозная болезнь почек при мозаичной трисомии хромосомы 9. ХБПС2.	Семейный анамнез не отягощен. Пренатально – без патологии. Впервые в 8 лет гиперэхогенность паренхимы правой увеличенной почки, множественные мелкие кисты уменьшенной левой почки, через 1 год в динамике уменьшение объема левой почки. По КТ и МРТ с контрастированием признаки подкапсулевых кист левой почки, контур, эхогенность и размеры органов брюшной полости не изменены.	Физическое развитие соответствует возрасту. АД в норме. Анемии нет. Относительная плотность мочи 1008–1016. СКФ 110мл/мин. По УЗИ, правая почка увеличена, паренхима гиперэхогенна; левая резко уменьшена, контур неровный, КМД отсутствует, кровоток резко снижен, подкапсулевые множественные кисты «цепочкой» по контуру всей почки 7-18мм, единичные 20-22мм.
Мальчик, 16 лет Гломерулоцистоз единственной	Семейный анамнез отягощен по СД по линии отца. Пренатально – МКДП левой	Гипомагниемия. Уровень мочевой кислоты крови в норме.

<p>функционирующей правой почки и инволюция нефункционирующей мультикистозной контралатеральной, кистоз правой доли щитовидной железы, очень раннее начало. ХБПС2.</p>	<p>почки. При рождении – по УЗИ и КТ с контрастом: уменьшение объема левой нефункционирующей мультикистозной почки, гиперэхогенность паренхимы, КМД отсутствует, множественные кисты 1-6мм по контуру правой увеличенной почки. В 13 лет гипергликемия; по УЗИ – гипотония мочеточника и пиелоэктазия справа, гиперэхогенность паренхимы поджелудочной железы, признаки холангита; по цистографии ПМР нет; гипостенурия; СКФ 70-85мл/мин.</p>	<p>СКФ 82мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, протеинурия, альбуминурия, полиурия, гипостенурия, уратурия. По СКАД эпизоды повышения АД до 144/91мм.рт.ст., по СМАД без признаков АГ. УЗИ гиперэхогенность 2 ст, кортикальные кисты 4-12мм по контуру правой увеличенной почки, в паренхиме кровоток ослаблен.</p>
<p>Мальчик, 17 лет Гломерулоцистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> у пациента с болезнью Dent1 вследствие мутации гена <i>CLCN5</i>. ХБПС4.</p>	<p>Семейный анамнез не отягощен. Пренатально – без патологии. С 2 месяцев – ренальный синдром Фанкони (протеинурия, фосфатурия, кальциурия, глюкозурия, аминоацидурия, лихорадки без признаков инфекции и рецидивирующие рвоты, вальгусная деформация нижних конечностей, задержка физического развития). В 15 лет – двусторонние паренхиматозные кисты почек.</p>	<p>Низкорослость, ожирение 4ст, прогрессирующее. Полидипсия. АД в норме. Метаболический ацидоз. Гиперпаратиреоз. Гиперурикемия, гиперинсулинемия, гипомагниемия (0,62ммоль/л), гипофосфатемия, гипокалиемия. По УЗИ – ООП ниже нормы (105см<sup>3</sup>), в паренхиме преимущественно</p>

		коркового слоя обеих почек резко снижен кровоток, множественные кисты, максимальная справа 24мм, слева 26мм. СКФ 27мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , протеинурия, полиурия, фосфатурия, гипостенурия.
--	--	---

Повышение экскреции уратов при ГКБП отмечено у 2 пациентов: девочки 3 лет и у мальчика 16 лет при нормальном уровне мочевой кислоты в крови; гиперурикемия у 2 пациентов: девочки 4 лет (при нормальной экскреции уратов с мочой) и у мальчика 17 лет (при повышенной экскреции уратов с мочой).

Из 3 детей с ОПП в неонатальном периоде, одному младенцу в возрасте 5 месяцев с синдромом Поттер с неонатального периода продолжена ЗПТ ПД.

У 12 пациентов в возрасте 2,5месяцев – 17 лет с ГКБП не установлены признаки фиброза печени и синдрома портальной гипертензии.

У 4 детей с ГКБП в возрасте 2–9 лет диагностирована гипоинсулинемия при нормальном уровне глюкозы и гликированного гемоглобина в крови и отсутствии глюкозурии, у пациента 16 лет диагностирована гипергликемия и гипомагниемия, у пациента 17 лет – гиперинсулинемия и нормогликемия при прогрессирующем ожирении 4 степени. Гипоплазия поджелудочной железы установлена у 3 из 12 пациентов: по результатам УЗИ у девочки 2,5месяцев, по КТ у мальчика 3 лет, по МРТ у мальчика 9 лет.

У 12 пациентов с ГКБП в возрасте 2,5 месяцев – 17 лет отсутствовала АГ. Анемия диагностирована у 4 детей грудного возраста.

Представлен внепочечный фенотип у 12 детей с гломерулокистозной болезнью почек (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Внепочечный фенотип у 12 детей с гломерулокистозной болезнью почек

Диагноз, пол и возраст probанда	Клинические проявления внепочечного фенотипа
Девочка, 2,5 месяца Гломерулокистозная болезнь почек вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП (нормальная СКФ).	ЭХО-КГ: открытое овальное окно 3,5мм. Врожденный дакриоцистит. Гипергликемия однократно. Уровень мочевой кислоты, магния и инсулина крови в норме. По УЗИ – агенезия хвоста поджелудочной железы.
Девочка, 5 мес Гломерулокистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП, терминальная стадия. ЗПТ:ПД.	Не установлены
Девочка, 7мес Мультикистозная дисплазия левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз единственной функционирующей контралатеральной почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП (СКФ снижена).	В возрасте 7 месяцев, отстает в физическом развитии. Анемия легкой степени. Кисты в яичнике.
Девочка, 1г2мес Гломерулокистозная болезнь почек, кистоз левой доли щитовидной железы вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБП (СКФ снижена).	По УЗИ – кисты в левой доле щитовидной железы. Эутиреоз.
Девочка, 2 года Гломерулокистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС2.	Уровень глюкозы крови в норме. Гипоинсулинемия 1,89мМЕ/мл, гликированный HbA <sub>1c</sub> 5,0%. Магний, мочевая кислота крови в норме.

	По УЗИ неоднородность паренхимы печени.
Девочка, 3 года Гломерулоцистозная болезнь, гипоплазия почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> очень раннее начало. ХБПС2.	В 2,5 года гипоинсулинемия 3,9мМЕ/мл, гиперэхогенность паренхимы печени и поджелудочной железы. В 3 года уровень глюкозы крови в норме. Гипоинсулинемия 3мМЕ/мл. Уровень мочевой кислоты, магния крови в норме. Повышена суточная экскреция уратов (4,45ммоль/л).
Мальчик, 3 года Гломерулоцистоз единственной функционирующей левой почки вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. Состояние после нефрэктомии нефункционирующей контралатеральной почки с мультицистозной дисплазией. ХБПС2.	Однократно в анамнезе эпизоды обмякания, судорожный синдром. В 2 года по КТ гипоплазия (агенезия дорсальных отделов) поджелудочной железы. Замедлено речевое развитие. В 3 года уровень глюкозы крови, магния в норме.
Девочка, 4 года Гломерулоцистозная болезнь почек и кистоз печени, гипоплазия левой почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС2	Гипоинсулинемия (1,9мМЕ/мл), глюкоза и магний крови в норме, гликированный HbA <sub>1c</sub> 5,2%. Гиперурикемия. По УЗИ выявлены единичные кисты печени, неоднородность структуры поджелудочной железы.
Мальчик, 9 лет Гломерулоцистозная болезнь почек и гипоплазия поджелудочной железы вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> , очень раннее начало. ХБПС1.	В возрасте 1 год по КТ в печени без патологии. По УЗИ гиперэхогенность паренхимы поджелудочной железы, кисты в обеих долях щитовидной железы. В 2 года обследован у невролога по поводу задержки речевого развития. В 9 лет глюкоза крови в норме, гипоинсулинемия, гипомагниемия. По УЗИ – кисты в щитовидной

	железе, по МРТ – гипоплазия поджелудочной железы.
Девочка 10 лет Гломерулоцистозная болезнь почек при мозаичной трисомии хромосомы 9. ХБПС2.	Микроцефалия. Интеллектуальное недоразвитие. Синдром ДЦП, атонически-атаксическая форма. Задержка роста. Эктопия зрачка левого глаза, врожденная. Расходящееся косоглазие содружественное. ЧАЗН слева. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость слева 2 степени, справа 1 степени. Грудо-поясничный левосторонний сколиоз. Аневризма межпредсердной перегородки. Асимметрия ветвей воротной вены. Инсулин, глюкоза, магний крови в норме.
Мальчик, 16 лет Гломерулоцистоз единственной функционирующей правой почки и инволюция нефункционирующей мультицистозной контралатеральной, кистоз правой доли щитовидной железы, очень раннее начало. ХБПС2.	Гипергликемия. Гипомагниемия. Уровень мочевой кислоты крови в норме. По УЗИ – кисты в правой доле щитовидной железы. Миопия слабой степени слева.
Мальчик, 17 лет Гломерулоцистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> у пациента с болезнью Dent1 вследствие мутации гена <i>CLCN5</i> . ХБПС4.	С 10 лет прогрессирующее ожирение, гиперинсулинемия, гипотиреоз. Низкорослость. Гиперурикемия, гипомагниемия. Уратурия. В 13 лет перелом голеней. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

У 12 детей с ГКБП внепочечное расположение кист диагностировано по результатам УЗИ в яичнике в возрасте 7 месяцев (1), в печени в возрасте 4 лет (1), в щитовидной железе в возрасте 1г2месяцев (1), в 16 лет (1).

Таблица 3.21 – Генная и хромосомная патология у 11 детей с гломерулокистозной болезнью почек

Пациент	Ген	Характеристика вариантов мутаций
Пробанд – девочка 2,5месяца	<i>HNF1b</i>	17q12del (1258684п.н.) с захватом 24 генов, в том числе гена <i>HNF1b</i>
Пробанд – девочка 5 месяцев	<i>HNF1b</i>	17:g.37739611T>A ранее не описанный вариант ENST00000617811.5: c.373A>T во 2 экзоне ENSP00000480291.1:p.Ile125Phe, в гетерозиготном состоянии
	<i>PKD2</i>	4:g.88007877G>C ранее не описанный предсказанный как не оказывающий патогенный эффект вариант в экзоне 1 ENST00000237596.7:c.144G>C ENSP00000237596.2: p.Glu48Asp, в гетерозиготном состоянии
	<i>PKHD1</i>	6:g.52082456G>A ранее не описанный вариант ENST00000371117 c.217C>T в экзоне 4 ENSP00000360158:p.Arg73Trp, в гетерозиготном состоянии
Пробанд – девочка 7 месяцев	<i>HNF1b</i>	17q12del (~1258684п.н.):36486450-37745134, с предсказанный патогенностью ранее не описанная
Пробанд – девочка 1г2мес	<i>HNF1b</i>	17:37733618A>C ENST00000617811 c.748T>G (p.Tyr250Asp), в гетерозиготном состоянии
Пробанд – девочка 2года	<i>HNF1b</i>	17:36104713C>A rs747360527 не описанный ранее вариант c.163G>T (p.Glu55Ter) в 1 экзоне, в гетерозиготном состоянии
Пробанд – девочка 3года	<i>HNF1b</i>	17:g.36099603A>G ранее описанный вариант c.374T>C(p.Ile125Thr) во 2 экзоне, предсказан оказывать патогенный эффект на белок, в гетерозиготном состоянии
Пробанд – мальчик 3 года	<i>HNF1b</i>	17: NM_000458.4 патогенный вариант c.3G>A (p.Met1?), в гетерозиготном состоянии

Пробанд – девочка 4 года	<i>HNF1b</i>	17q12del (18п.н.):36099415–36099432, ранее не описанная
Пробанд – мальчик 9 лет	<i>HNF1b</i>	17q12del (~1.6Mb) с захватом 27 генов:36486698–38136480, ранее описанная патогенная
Пробанд – девочка 10 лет		Трисомия хромосомы 9, мозаичная форма (уровень мозаицизма 30%). Кариотип: mos 47, XX, +9 [4]/46,XX[46] FISH - трисомия хромосомы 9
Пробанд – мальчик 17 лет	<i>HNF1b</i>	17: новый вариант c.1646G>A (p.Ser549Asn), в гетерозиготном состоянии
	<i>CLCN5</i>	новый вероятно патогенный вариант c.941C>G (p.Ser314Trp), гемизигота, X-сцепленный рецессивный тип наследования; в кодоне 314 гена – известная патогенная мутация p.Ser314Leu.

Результаты молекулярно – генетического исследования 11 детей с ГКБП представлены в таблице 3.21.

У 4 из 12 пациентов идентифицированы делеции хромосомы 17q12, охватывающие несколько генов, в том числе ген *HNF1b*, из них у 3 детей установлены протяженные делеции с захватом области более 1Mb (более 1млн. пар нуклеотидов) ДНК. У пациента с синдромом делеции 17q12 (из семьи с отягощенным анамнезом по кистозам почек в 3 поколениях) тяжесть состояния обусловлена ОПП Зст в неонатальном периоде без восстановления почечной функции в возрасте 7 месяцев. У девочки 2,5 месяцев и мальчика 9 лет идентифицированы делеции хромосомы 17q12 с захватом 24 и 27 генов, соответственно.

Молекулярно-генетическое исследование у пациента 5 месяцев с синдромом Поттер и ОПП без восстановления функции в неонатальном периоде выявило ранее не описанные варианты в гетерозиготном состоянии в генах *HNF1b*, *PKD2* и *PKHD1*. Мутация гена *PKHD1* в гетерозиготном состоянии расценены как носительство без влияния на фенотип. Мутация гена *PKD2*

предсказана не оказывающей патогенный эффект. Семья неполная, что затрудняет проведение прямого анализа нуклеотидной последовательности ДНК по Сенгеру у отца probanda. У матери патогенных вариантов генов *HNF1b*, *PKD2* и *PKHD1* не выявлено.

У 6 из 12 пациентов установлена синдромальная форма гломерулокистозной болезни почек, из них у 5 с кистозом почек при хромосомной патологии – синдроме делеции хромосомы 17q12 (4), трисомии хромосомы 9 (1); при болезни Dent1 вследствие дигенной мутации (1).

Научный и практический интерес представляет клиническое наблюдение пациентов с синдромальными формами ГКБП – у probanda (мальчик 17 лет) с гломерулокистозной болезнью почек вследствие мутации гена *HNF1b* при болезни Dent1 вследствие мутации гена *CLCN5* (дигенная мутация), у probanda (девочка 10 лет) с гломерулокистозной болезнью почек при мозаичной трисомии хромосомы 9. Пациенты с синдромальной формой гломерулокистозной болезни почек (6) включены в описание синдромальных кистозов почек в главе 4.

Демонстрацией особенностей клинического фенотипа и результатов генеалогического, молекулярно-генетического методов исследования является семейный случай гломерулокистозной болезни вследствие ранее неописанного варианта мутации гена *HNF1b* c.163G>T (p.Glu55Ter).

Особенности семейного анамнеза и клинический фенотип кистозной болезни у probanda B. (девочка 2 лет) представлены в таблице 3.19 – 3.21.

У probanda раннего возраста с ОПП в неонатальном периоде диагностирован двусторонний кистоз увеличенных почек; к 2 годам констатировано прогрессирование ХБП в С2, по УЗИ отмечена гиперэхогенность и утолщение паренхимы, множественные кисты до 7-11мм коркового слоя почек.

В семье установлен аутосомно-доминантный тип наследования по линии отца. У отца probanda с кистозом почек подтвержден вариант c.163G>T (p.Glu55Ter) гена *HNF1b*. Родословная семьи probanda – девочки 2 лет с аутосомно – доминантным наследованием гломерулокистозной болезни почек вследствие мутации гена *HNF1b* представлена на рисунке 3.15.

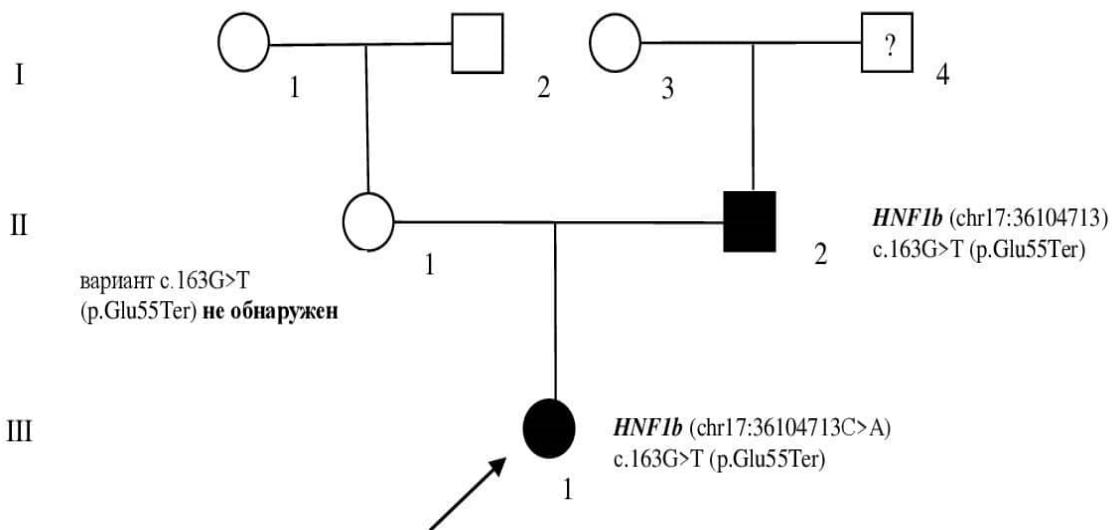


Рисунок 3.15 – Родословная семьи пробанда – девочки 2 лет с гломерулокистозной болезнью почек вследствие мутации гена *HNF1b*

Нами установлена гетерогенность почечного фенотипа орфанной гломерулокистозной болезни почек у 12 детей – гипоплазия почек (3), асимметрия объема почек (4), увеличение объема почек (4), повышенная суточная экскреция мочевой кислоты (3), повышенная суточная экскреция магния (2), гипостенурия и полиурия (2), нефункционирующая мультицистозная дисплазия почки (3), и внепочечного – гипоплазия/агенезия дорсальных отделов поджелудочной железы (3), гипергликемия (2), гипоинсулинемия (4), гипомагниемия (5), гиперурикемия (3), внепочечное расположение кист (4). У 11 из 12 детей кисты локализованы вдоль контура почки, в корковом слое паренхимы. Артериальная гипертензия у пациентов с ГКБП в возрасте 2,5 месяцев – 17 лет не выявлена. Отсутствуют значимое увеличение размера почечных кист по УЗИ, признаки фиброза печени и синдром портальной гипертензии у детей с гломерулокистозной болезнью почек вследствие мутаций гена *HNF1b*. Обеднение кровотока в паренхиме почек по УЗИ выявлено у 11 из 12 пациентов с ГКБП, из них у 7 на первом году жизни. В неонатальном периоде диагностированы ОПП (3) и синдром Поттер (1); в грудном – анемия (4).

### 3.4 Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа орфанного нефронофтиза у детей

Из 300 пациентов с кистозами почек у 13 (4,3%) установлен диагноз нефронофтиз, среди них 1 (7,7%) мальчик и 12 (92,3%) девочек в возрасте от 4 месяцев до 17 лет 11 месяцев (средний возраст  $7,98 \pm 1,9$  лет). Из 13 детей с нефронофтизом 12 probандов и 1 сибс. Отягощенный семейный анамнез по солитарным кистам почек известен в 2–3 поколениях в семье probанда – девочки 9 месяцев и в семье с нефронофтизом у сибса до верификации диагноза у probанда.

У 11 из 13 детей с нефронофтизом почечные кисты (единичные, односторонние, множественные) визуализированы по УЗИ в возрасте менее 7 лет.

Особенностями анамнеза у 6 пациентов с ювенильным нефронофтизом является отсутствие визуализации множественных диффузных кист при проведении УЗИ почек в возрасте 4–6 лет, из них у 3 в этом возрасте по УЗИ визуализирована одна киста 3–6–8мм в почке, у 2 – единичные мелкие кисты 3 – 5мм в обеих почках, у 1 пациентки (УЗИ ежегодно в связи с отягощенным семейным анамнезом по нефронофтизу) в возрасте с 4 лет до 9 лет отсутствовали структурные изменения паренхимы. Средний возраст 13 детей на момент первого выявления почечных кист составил  $4,77 \pm 1,84$  года, на момент диагностики нефронофтиза  $6,58 \pm 1,66$  лет (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Возраст 13 пациентов к моменту диагностики нефронофтиза

Возраст	Количество пациентов, n
от 0 до 3 лет	6
6 – 11 лет	6
17,5 лет	1
всего	13

С учетом возраста к моменту выявления почечных кист, особенностям почечного фенотипа и к моменту выявления ХБПС3–5, исхода в терминальную стадию ХБП, из 13 детей у 6 установлен инфантильный нефронофтиз, у 6 ювенильный, у 1 поздний; особенности анамнеза у детей с нефронофтизом изложены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Особенности анамнеза у 13 детей с нефронофтизом

Пациент	Клинический тип нефронофтиза	Анамнез
Пробанд – девочка 4 месяца	инфантальный	Пренатально: маловодие, гиперэхогенность паренхимы увеличенных почек. Объем почек по УЗИ значительно увеличен, множество диффузных кист 1-3мм. АД в норме. По УЗИ органов брюшной полости без особенностей. Анемии нет. ОПП без восстановления функции. ЗПТ (ПД). Семейный анамнез по кистозам почек не отягощен.
Пробанд – девочка 6 месяцев	инфантальный	Пренатально и при рождении: гиперэхогенность паренхимы обеих увеличенных в объеме почек. В возрасте 1 месяц по УЗИ: множественные кисты 1-2мм, объем почек увеличен. Анемия. Ренальная инфекция в 3 месяца, по УЗИ объем почек в пределах нормы, множественные кисты в паренхиме диффузно по 1-3мм, органы брюшной полости по УЗИ без особенностей. АД в норме. ХБП с сохранной функцией почек.
Пробанд – девочка 9 месяцев	инфантальный	Пренатально и после рождения: гиперэхогенность и кисты 2-3мм в паренхиме обеих увеличенных почек. Из семьи с солитарными кистами у отца и матери, бабушки по материнской линии. В 1 месяц: ренальная инфекция, по УЗИ кровоток снижен, КМД паренхимы почек не прослеживается, диффузно в паренхиме

		кисты до 5-6мм. АД в норме. Анемия. ХБП с сохранной функцией почек. По УЗИ органов брюшной полости без особенностей.
Пробанд – девочка 3 года	инфантильный	Пренатально по УЗИ гиперэхогенность паренхимы и увеличение обеих почек. В 1 месяц по УЗИ: почки увеличены, гиперэхогенность паренхимы, КМД слажена, кровоток равномерный. В 1 год: анемия, по УЗИ гиперэхогенность почек, кисты множественные мелкие. АД в норме. СКФ в пределах нормы. В 3 года по УЗИ органов брюшной полости без особенностей.
Пробанд – мальчик 4 года	инфантильный	Пренатально в 3 триместре множественные кисты обеих почек плода. После рождения по УЗИ: гиперэхогенность паренхимы обеих увеличенных в объеме почек, КМД отсутствует, губчатая структура паренхимы почек представлена множеством кист 1-3 мм, кровоток ослаблен. На 3 сутки диагностирована АГ, гиперренинемия, гипонатриемия, функция почек сохранна. Анемии нет. По УЗИ органов брюшной полости без особенностей. В 6 месяцев ХБП с сохранной функцией почек.
Пробанд – девочка 4 года	инфантильный	Пренатально: многоводие, гиперэхогенность паренхимы обеих почек плода. В возрасте 1 месяц по УЗИ: гиперэхогенность паренхимы, множественные кисты диффузно в паренхиме обеих почек, ХБП с сохранной функцией почек. В 2 месяца по УЗИ: увеличение почек, с 4 месяцев – анемия. В 2 года по УЗИ: увеличение обеих почек, гиперэхогенность паренхимы почек, киста 5 мм, ХБПС2.
Пробанд – девочка 7 лет	ювенильный	Пренатально по УЗИ без особенностей. Впервые в возрасте 6 лет (при подготовке к аденоотомии) выявлены: дефицит массы тела, анемия, повышение креатинина крови, снижение СКФ (42мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ).

		Диагностированы гиперпаратиреоз, гиперренинемия, протеинурия, полиурия, гипостенурия. АД в норме. По УЗИ: объем почек незначительно увеличен, гиперэхогенность и единичные кисты 3-5мм паренхимы почек; органы брюшной полости без особенностей. ХБПС3.
Пробанд – девочка 8 лет	ювенильный	Пренатально по УЗИ без особенностей. В возрасте 4-5 лет обследованы по месту жительства по поводу энуреза, отмечены полидипсия, полиурия. В связи с сохранением жалоб, в 7 лет повторно обследована по месту жительства, диагностирована ХБПС4: анемия, снижение СКФ (17мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), гипостенурия и никтурия, по УЗИ гиперэхогенность и снижение КМД паренхимы уменьшенных в объеме почек, по КТ перегиб правого мочеточника и киста 3мм.
Пробанд – девочка 13 лет	ювенильный	Пренатально по УЗИ без особенностей. По обследованиям в возрасте 4-5 лет (спорт секция) креатинин крови в норме. По УЗИ почек в возрасте 6 лет выявлена одна киста в паренхиме правой почки 8мм, без динамики роста при контроле УЗИ через 2 года. Контроль почечной функции не проводился. В 13 лет ХБПС5: анемия тяжелой степени тяжести, артериальная гипертензия, снижение СКФ (7мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), гиперпаратиреоз, гипостенурия впервые диагностированы в возрасте 12,5 лет, начата ЗПТ (ГД). При УЗИ – гиперэхогенность и отсутствие КМД паренхимы, мелкие кисты (менее 1 мм) диффузно в паренхиме обеих уменьшенных в объеме почек.
Пробанд – девочка 11 лет	ювенильный	Пренатально по УЗИ без особенностей. В возрасте 4 лет проведено обследование в связи с отягощенным семейным анамнезом (у сибса ХБПС5 в исходе ювенильного нефронофтиза), по результатам: функция почек сохранна (СКФ 123мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), по УЗИ паренхима почек без изменений, незначительное уменьшение объема почек.

		<p>По месту жительства ежегодно проводился контроль почечной функции и УЗИ. В возрасте 10 лет повторно обследована в клинике по поводу ХБПС3: отставание в физическом развитии, анемия, полиурия, полидипсия, снижение СКФ (52мл/мин/1,73<math>m^2</math>), гипостенурия, по УЗИ – гиперэхогенность паренхимы, кисты менее 1мм, увеличение объема почек; органы брюшной полости без особенностей. АД в норме.</p>
Сибс – девочка 17 лет	ювенильный	<p>Пренатально по УЗИ без особенностей. Впервые в возрасте 6 лет выявлена киста 6мм, размеры почек в пределах нормы. В возрасте 12 лет при обследовании в клинике по поводу анемии средней степени тяжести, диагностирована ХБПС5: повышение креатинина крови, снижение СКФ (8-14мл/мин/1,73<math>m^2</math>), гиперпаратиреоз, протеинурия, гипостенурия. АД в норме. По результатам УЗИ: почки уменьшены, гиперэхогенность и отсутствие КМД паренхимы, по МРТ множественные кисты 3-8мм в верхних полюсах и в центральных отделах почек, органы брюшной полости без патологических изменений. Начата ЗПТ (ГД). В возрасте 12 лет (через 2,5месяца от начала ЗПТ методом гемодиализа) проведена аллогенная трансплантация трупной почки в правую подвздошную область, на 11 сутки трансплантатэктомия в связи с тромбозом почечной вены и острым повреждением трансплантата и повторная трансплантация трупной почки в левую подвздошную область. Через 1 месяц после повторной трансплантации установлены повышение креатинина крови, по результатам биопсии почечного трансплантата диагностирован острый канальцевый некроз. При повторной биопсии в 13 лет выявлены нефрокальциноз, артериосклероз, нефросклероза. В 17 лет – дисфункция трансплантата (СКФ 52мл/мин/1,73<math>m^2</math>).</p>

Пробанд – девочка 17 лет	ювенильный	<p>Пренатально по УЗИ без патологии.</p> <p>В возрасте 4 лет обследована по поводу энуреза, выявлены полидипсия и полиурия, по УЗИ почек – гиперэхогенность и единичные мелкие (до 4мм) кисты паренхимы обеих почек, имеющих нормальную длину и ширину.</p> <p>В возрасте 11 лет в связи с тошнотой, сохранением полидипсии, энуреза и полиурии, обследована повторно, выявлены анемия, повышение уровня креатинина крови (СКФ 37мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и мелкие (до 10мм) кисты в почках по УЗИ, объем почек в пределах нормы.</p> <p>В возрасте 12 лет впервые обследована в клинике, диагностированы анемия, полиурия, гипостенурия, протеинурия, гиперпаратиреоз, снижение СКФ (26мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), по МРТ кисты в обеих уменьшенных в объеме почках 2-15мм.</p> <p>Контатировано прогрессирование ХБП до 3 стадии, рекомендована консервативная коррекция.</p> <p>В 13 лет при обследовании по месту жительства СКФ снижена (13мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), АД в норме.</p> <p>В 13 лет пациентке с ХБПС5 проведена родственная трансплантация почки.</p> <p>В 17 лет функция трансплантата сохранна (СКФ 101мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).</p>
Пробанд – девочка 17 лет 11мес	поздний	<p>В возрасте 17,5 лет при обследовании по поводу запора, впервые выявлены анемия, полиурия, увеличение креатинина сыворотки (СКФ 30мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), гиперпаратиреоз, по УЗИ почек мелкие кисты в паренхиме, объем почек увеличен.</p> <p>Отмечены эпизоды повышения АД.</p>

Приведены особенности клинического фенотипа в зависимости от возраста 13 пациентов с нефронофтозом (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Особенности фенотипа инфантильного, ювенильного и позднего нефронофтиза в различные периоды детского возраста у 13 пациентов

Особенности фенотипа / Средний возраст пациентов	инфантальный (n=6) 2,13±0,77года	ювенильный (n=6) 12,17±1,93года	поздний (n=1) 17лет11мес
В пренатальном и неонатальном периодах			
маловодие (УЗИ)	1	0	0
многоводие (УЗИ)	1	0	0
гиперэхогенность паренхимы (УЗИ)	6	0	0
утрата/снижение/ослабление КМД (УЗИ)	3		
увеличение ООП (см3) -УЗИ	5	0	0
двусторонние множественные диффузные мелкие (1-6мм) кисты в паренхиме (УЗИ)	5	0	0
ОПП, ЗПТ (ПД)	1		
синдром Поттер	1	0	0
анемия	2	0	0
артериальная гипертензия	1	0	0
В возрасте более 1 месяца до 3 лет			
анемия	4	0	0
артериальная гипертензия	1	0	0
ОПП, ЗПТ (ПД)	1	0	0
увеличение ООП (см3) -УЗИ	5	0	0
уменьшение ООП (см3)- УЗИ	1	0	0
гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы (УЗИ)	6	0	0
двусторонние множественные диффузные мелкие (2–8мм) кисты в	6	0	0

паренхиме (УЗИ)			
терминальная стадия ХБП	1	0	0
летальный исход	1	0	0
В возрасте более 3 лет			
количество детей (n)	3	6	1
возраст, лет	$3,67 \pm 0,41$	$12,17 \pm 1,93$	17 лет 11 мес
анемия	3	6	1
артериальная гипертензия	2	1	1
полиурия	0	5	1
энурез	0	2	0
гипостенурия	0	6	1
полидипсия	0	2	1
увеличение ООП (см3) -УЗИ	3	2	1
уменьшение ООП (см3)- УЗИ	0	4	0
гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы почек (УЗИ)	3	6	1
двусторонние множественные диффузные мелкие (2–8мм) кисты в паренхиме (УЗИ)	3	6	1
ЗПТ (ГД / трансплантация почки)	0	3 / 2	0

Множественные двусторонние паренхиматозные почечные кисты у 13 пациентов с нефронофтизом на момент установки диагноза имели диффузный характер с размером не более 10 мм (по УЗИ) – 15 мм (по МРТ), не имели роста за весь период наблюдения. У 13 детей с нефронофтизом диагностировано снижение СКФ на момент визуализации двусторонних множественных диффузных мелких (3 – 8мм) почечных кист по УЗИ (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Нозологический диагноз, состояние почечной функции и характеристика внепочечного фенотипа у 13 детей с нефронофтизом

Диагноз, пол и возраст probанда Почечная функция	Клинические проявления внепочечного фенотипа
Девочка, 4 месяца Нефронофтиз-связанный синдром Meckel-Gruber4 вследствие мутации гена <i>CEP290</i> . ХБП, терминальная стадия. ЗПТ:ПД.	В неонатальном периоде: Поттер фенотип (гипоплазия легких, ДНЗст, лицо Поттер, вальгус стоп, ОПП), затылочное менингомиелоцеле, аплазия 12 пары ребер, гипоплазия мозжечка с аплазией червя.
Девочка, 6 месяцев Нефронофтиз инфантильный (синдромальный?) вследствие мутации гена <i>CEP290</i> . ХБП со сниженной СКФ 58мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Не установлены
Девочка, 9 месяцев Нефронофтиз инфантильный вследствие мутации гена <i>INVS</i> . ХБП со сниженной СКФ 46мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Не установлены
Девочка, 3 года Нефронофтиз инфантильный. ХБПС3. СКФ 40мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Двусторонняя сенсоневральная тugoухость 4 ст, состояние после кохлеарной имплантации справа
Мальчик, 4 года Нефронофтиз инфантильный вследствие мутации гена <i>TMEM67</i> . ХБПС2. СКФ 88мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Врожденный фиброз печени (F4 по METAVIR).
Девочка, 4 года Нефронофтиз-связанный синдром Senior-Loken6 вследствие делеции 12q21 с захватом гена <i>CEP290</i> . ХБПС4. СКФ 25мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	После рождения диагностированы поликистоз печени, кавернозная трансформация воротной вены, признаки портокавального анастомоза. В 2 месяца отсутствие фиксации взгляда, в 4 месяца – задержка психомоторного развития,

	горизонтальный нистагм, частичная атрофия диска зрительного нерва. В 2 года признаки холангита, диагностированы гидроцефалия и краниостеноз, врожденный амавроз Лебера.
Девочка, 7 лет Нефронофтиз ювенильный. ХБПС3. СКФ 33мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Не установлены
Девочка, 8 лет Нефронофтиз ювенильный вследствие делеции хромосомы 2q с захватом гена <i>NPHP1</i> . ХБПС3. СКФ 36мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	Гипоплазия 12 пар ребер, неполная правосторонняя сакрализация L5, аномалия прикуса. Гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм прямого типа. Постоянное расходящееся косоглазие. Горизонтальный нистагм обоих глаз.
Девочка, 13 лет Нефронофтиз ювенильный. ХБПС5. СКФ 7мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . Начата ЗПТ (гемодиализ).	Не установлены
Девочка, 11 лет (пробанд) Нефронофтиз ювенильный вследствие делеции хромосомы 2q с захватом гена <i>NPHP1</i> . ХБПС3. СКФ 52мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	ВПС: открытый артериальный проток. Простой миопический астигматизм прямого типа обоих глаз.
Девочка, 17 лет (сибс) Нефронофтиз ювенильный вследствие делеции хромосомы 2q с захватом гена <i>NPHP1</i> . ХБПС5. ЗПТ (гемодиализ, повторная трупная трансплантация). Хроническая трансплантационная недостаточность (СКФ 52мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ).	ВПС: открытый артериальный проток. Патология органа зрения не выявлена.

Девочка, 17 лет Нефронофтоз ювенильный. ХБПС5. ЗПТ (гемодиализ, родственная трансплантация). Функция трансплантата сохранна (СКФ 101 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ).	Расходящееся косоглазие, макулодистрофия сетчатки обоих глаз.
Девочка, 17 лет 11 месяцев Нефронофтоз поздний. ХБПС4. СКФ 30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	На учете у психиатра (диагноз: F31.6, F31.1). Точечные кальцинаты в подкорковых ядрах головного мозга по КТ. Аномалия прикуса. Сколиоз. Дорсальная протрузия L5-S1 с компрессией на дуральный мешок и корешки. Гипотония мочевого пузыря (слабый позыв на 2000 мл).

У 13 пациентов в возрасте 4 месяцев – 17 лет 11 месяцев по УЗИ внепочечные кисты не визуализированы.

При оценке анамнеза у 13 детей установлены ранние симптомы нефронофтиза: анемия (13), полиурия (6), полидипсия (3), гипостенурия (7); паренхиматозные почечные кисты выявлены по УЗИ/МРТ в возрасте менее 3 лет (6), в 3 – 7 лет (4), в возрасте более 7 лет (3).

У 4 из 8 детей с почечным фенотипом нефронофтиза выявлены хромосомные мутации – делеции длинного плеча хромосомы 2 (3), делеция длинного плеча хромосомы 12 (1); у 4 – генные мутации, из них компаунд гетерозиготные мутации гена *CEP290* (2), гена *INVS* (1), гена *TMEM67* (1).

У 9 из 13 пациентов отмечены внепочечные проявления, в связи с чем проводилась диагностика нефронофтоз – связанных синдромов.

Результаты молекулярно – генетического исследования у 8 детей, из них 7 пробандов и 1 сибс с нефронофтозом представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Варианты генных и хромосомных мутаций у 8 детей с нефронофтизом и нефронофтиз–связанными синдромами

Пациент	Характеристика обнаруженных мутаций
Пробанд – девочка 4 месяцев	12: c.2978dupT (p.Leu993fs) 12: c.4159dupA (p.Ser1387fs) новый и известный ранее патогенные варианты гена <i>CEP290</i> в компаунд–гетерозиготном состоянии
Пробанд – девочка 6 месяцев	12: c.760A>T (p.Thr254Ser) 12: c.4237G>C (p.Asp1413His)  редкие варианты гена <i>CEP290</i> в компаунд–гетерозиготном состоянии
Пробанд – девочка 9 месяцев	9:g.100246787G>C, c.1078G>C (p.Ala360Pro) 9:g.100246489A>C, c.907–127A>C  ранее не описанные варианты гена <i>INVS</i> в компаунд–гетерозиготном состоянии
Пробанд – мальчик, 4 года	8:g.93795970; T>C ENST00000453321 8: c.1843 T>C ENSP00000389998.3: p.Cys615Arg  гомозиготная мутация в 18 экзоне гена <i>TMEM67</i> ранее описанная
Пробанд – девочка 4 года	делеция 12q21 с захватом <i>CEP290</i> , ранее не описанная, в гомозиготном состоянии
Пробанд – девочка 8 лет	протяженная делеция 2q с вовлечением гена <i>NPHP1</i> в гомозиготном состоянии
Пробанд – девочка 11 лет	протяженная делеция 2q с вовлечением гена <i>NPHP1</i> в гомозиготном состоянии
Сибс – девочка 17 лет	2qdel (~115Kb): 110097497–110212771, гомозиготная делеция с захватом гена <i>NPHP1</i>

По результатам молекулярно – генетических исследований у 2 детей с клиническим фенотипом инфантильного нефронофтиза и внепочечными проявлениями диагностированы нефронофтиз–связанные синдромы Meckel–Gruber4 (1) вследствие мутаций гена *CEP290* и Senior–Loken6 (1) вследствие делеции 12q21 с захватом гена *CEP290*, у 3 (из них 2 – probанд и сибс) – ювенильный нефронофтиз вследствие хромосомной мутации (делеции) длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1*.

Продемонстрированы установленный нозологический диагноз, состояние почечной функции и характеристика внепочечного фенотипа у детей с нефронофтизом (13), из них с нефронофтиз – связанными синдромами (3).

У probанда (девочка) с почечным фенотипом инфантильного нефронофтиза, ХБП со снижением СКФ (58мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) идентифицирована редкая компаунд – гетерозиготная мутация гена *CEP290*, ответственная за развитие синдромальных форм нефронофтиза (нефронофтиз – связанных синдромов Joubert5, Bardet–Biedl14, Meckel–Gruber4, congenital amaurosis Leber10, Senior–Loken6), на момент исследования отсутствуют внепочечные проявления клинического фенотипа, в связи с чем пациентке в возрасте 6 месяцев не удалось верифицировать синдромальную нозологию инфантильного нефронофтиза.

У мальчика 4 лет с инфантильным нефронофтизом вследствие мутации гена *TMEM67* в возрасте 2 лет подтвержден врожденный фиброз печени (F4 по METAVIR); у девочки 4 лет с нефронофтиз – связанным синдромом Senior–Loken6 вследствие делеции 12q21 с захватом гена *CEP290* при рождении диагностирован поликистоз печени, кавернозная трансформация воротной вены, признаки портокавального анастомоза с холангитом к 2 годам.

Патология глаз установлена у 4 из 13 детей в виде амавроза Лебера (1), макулодистрофия сетчатки (1), расходящееся косоглазие (2), горизонтальный нистагм (2), астигматизм (2).

Врожденный порок сердца (открытый артериальный проток) диагностированы у probанда 11 лет и сибса probанда 17 лет с ювенильным нефронофтизом вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2.

У девочки 3 лет выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 4 степени, проведена кохлеарная имплантация.

Патология ЦНС диагностирована у 3 детей: затылочное менингомиелоцеле, гипоплазия мозжечка с аплазией червя (1), гидроцефалия (1); пациентка 17 лет 11 месяцев с поздним нефронофтизом находится под наблюдением психиатра.

У 4 из 13 детей с нефронофтизом отмечена патология костной системы: краниостеноз (1), аплазия (1) и гипоплазия (1) 12 пар ребер, сакрализация L5 (1), сколиоз (1), аномалия прикуса (2).

У 2 из 13 детей установлена синдромальная форма нефронофтиза: нефронофтиз–связанные синдромы Senior–Loken6 (1) и Meckel–Gruber4 (1). Пациенты с синдромальной формой нефронофтиза (2) включены в описание синдромальных кистозов почек в главе 4.

Демонстрацией особенностей клинического фенотипа и результатов генеалогического, молекулярно–генетического методов исследования является семейный случай ювенильного нефронофтиза вследствии протяженной делеции длинного плеча хромосомы 2 у сестер – probanda 11 лет и сибса 17 лет (таблицы 3.23 – 3.26).

Родословная семьи probanda и сибса представлена на рисунке 3.16. Родители двух дочерей, уроженцы Казахстана, здоровы, не являются кровными родственниками. Девочки росли и развивались по возрасту, без признаков отставания в психомоторном и физическом развитии.

У старшей сестры в возрасте 6 лет по результатам УЗИ диагностирована киста 6мм подкапсульно в почке (объем почек в норме), через 2 года при контроле УЗИ без отрицательной динамики, в возрасте 12 лет констатирован исход в терминальную стадию ХБП (снижение СКФ по формуле Schwartz 14мл/мин/1.73м<sup>2</sup>; по пробе Реберга 8мл/мин, анемия средней степени тяжести, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, протеинурия 0.4г/сутки, гипостенурия). При УЗИ почки уменьшены, гиперэхогенность паренхимы и отсутствие корково–мозговой дифференцировки паренхимы, по результатам МРТ почек множественные кисты (3–8мм) в паренхиме обеих почек преимущественно

в верхних полюсах и центральных отделах. При ЭХО-КГ обнаружен врожденный порок сердца – открытый артериальный проток (1.2мм) с незначительным лево-правым сбросом. По результатам молекулярно-генетического исследования подтверждена гомозиготная мутация: делеция участка длинного плеча хромосомы 2 размером ~115Kb с захватом *NPHP1* гена. Пациентке установлен диагноз: Нефронофтиз 1 (ювенильный тип) вследствие гомозиготной мутации (делеции) длинного плеча хромосомы 2 в захватом гена *NPHP1* гена. Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток. В 12 лет начата ЗПТ методом гемодиализа с последующей (через 2,5 месяца) трансплантацией трупной почки, осложнившейся тромбозом почечной вены и острым повреждением трансплантата, трансплантатэктомией, ретрансплантацией трупной почки. В 17 лет у пациентки констатирована нефрогенная артериальная гипертензия, состояние трупного ретрансплантата почки оценивается как хроническая трансплантационная нефропатия с дисфункцией трансплантата (СКФ 52мл/мин/1.73м<sup>2</sup>).

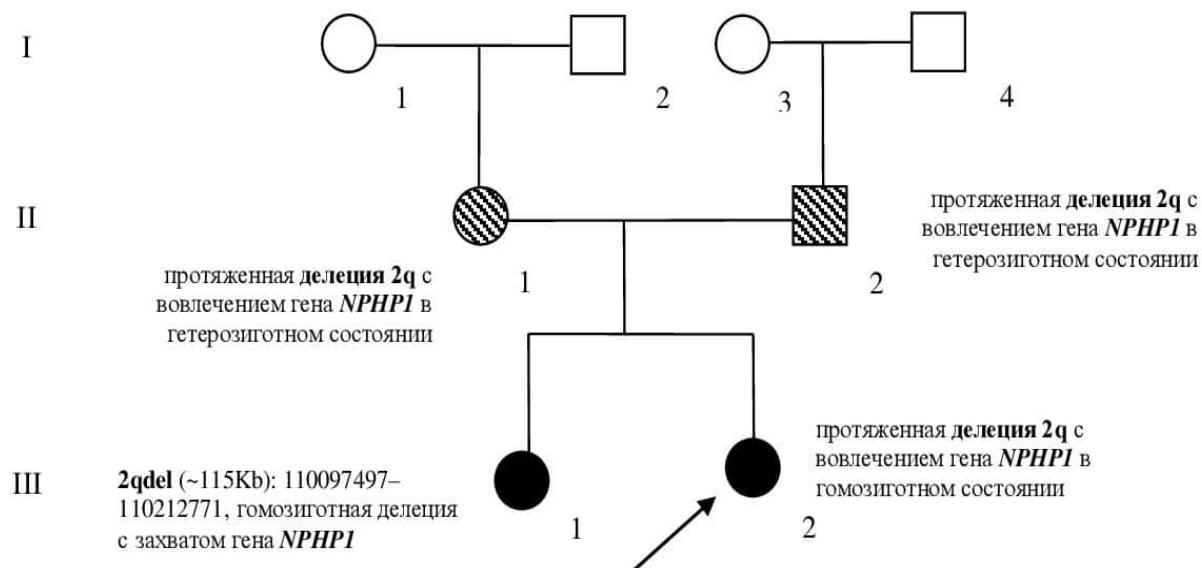


Рисунок 3.16 – Родословная семьи пробанда – девочки 11 лет и сибса пробанда – девочки 17 лет с семейным случаем ювенильной формы нефронофтиза вследствие протяженной делеции хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1*

В связи с отягощенным семейным анамнезом, проведено обследование младшей сестры в возрасте 4 лет, по результатам которого почечная функция соответствует норме (СКФ по формуле Schwartz 123мл/мин/1.73м<sup>2</sup>), дисфункции почечных канальцев не выявлено, по результатам УЗИ изменений паренхимы не выявлено, общий объем почек ниже нормы за счет уменьшения левой почки. В возрасте 10 лет в связи с нарастанием уровня креатинина крови проведено обследование, констатировано прогрессирование ХБП до 3 стадии (СКФ по формуле Schwartz 53мл/мин/1.73м<sup>2</sup>). При ЭХО-КГ диагностирован открытый артериальный проток с незначительным лево-правым сбросом (проведена эндоваскулярная эмболизация). В возрасте 11 лет состояние почечной функции соответствует ХБПС3 (СКФ по формуле Schwartz 49–52мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, анемия легкой степени, компенсированный метаболический ацидоз, гиперпаратиреоз, полидипсия, гипостенурия, полиурия), отстает в развитии, по УЗИ общий объем почек увеличен, кист в почках, печени, поджелудочной железе, щитовидной железе, селезенке не выявлено. Данных за ренальный синдром Фанкони не получено. Осмотрена офтальмологом, данных за патологию сетчатки, дисков зрительных нервов, глазодвигательные нарушения не получено. Младшей сестре начата консервативная коррекция почечной функции в соответствии со стадией ХБП.

По результатам молекулярно-генетического исследования у младшей сестры подтверждена протяженная делеция длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* в гомозиготном состоянии, у матери и отца сибсов установлена протяженная делеция длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* в гетерозиготном состоянии (носительство).

Нами описан семейный случай ювенильного нефронофтиза с аутосомно-рецессивным типом наследования у 2 сибсов. Клинический диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом исследования, диагностирована протяженная делеция длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* у двух сестер 17 лет и 11 лет (в гомозиготном состоянии) и их родителей (в гетерозиготном состоянии, носительство). Особенностью клинического наблюдения пробанда и сибса

является внутрисемейная идентичность фенотипа поражения почек и сердца при протяженной делеции длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1*.

Нами установлены особенности клинического фенотипа орфанного нефронофтиза у 13 детей: начальными проявлениями ювенильной формы нефронофтиза у 6 детей явились анемия (6), гипостенурия (6), полиурия (5), гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы почек (6), уменьшение объема почек (4), увеличение объема почек (2); инфантильной формы нефронофтиза у 6 детей в возрасте до 3 лет явились синдром Поттер (1), гиперэхогенность и/или снижение/отсутствие корково – мозговой дифференцировки паренхимы по УЗИ (6), увеличение объема почек (5), уменьшение размеров почек (1), анемия (4); поздней формы нефронофтиза у 1 пациентки с ХБПС4 в возрасте 17 лет 11 месяцев. У 6 детей с инфантильной формой нефронофтиза почечный фенотип верифицирован по УЗИ пренатально и/или при рождении, у 6 детей с ювенильным нефронофтизом пренатально патология почек по УЗИ не отмечена, в возрасте менее 6 лет по УЗИ визуализированы единичные односторонние или двусторонние почечные мелкие (3–8мм) кисты. У 1 из 13 пациентов с нефронофтизом диагностирован поликистоз печени в структуре нефронофтиз-связанного синдрома Senior-Loken6 вследствие делеции 12q21 с захватом гена *CEP290*, у 1 из 13 пациентов врожденный фиброз печени в структуре инфантильного нефронофтиза вследствие мутации гена *TMEM67*.

У 13 пациентов с нефронофтизом на момент постановки диагноза паренхиматозные почечные кисты по УЗИ имели диффузный двусторонний характер и не превышали размер 10мм по УЗИ и 15 мм по МРТ и не имели роста за весь период наблюдения. Всем пациентам с нефронофтизом диагностировано снижение почечной функции на момент верификации диагноза в связи с визуализацией диффузных двусторонних почечных кист по УЗИ.

Установлена гетерогенность внепочечного клинического фенотипа у 9 из 13 детей с нефронофтизом установлены внепочечные проявления в виде косоглазия (2), нистагм (2), врожденного порока сердца (2), гипоплазия/аплазия 12 пары ребер

(2), врожденный амавроз Лебера (1), менингоцеле (1), гипоплазия мозжечка с аплазией червя (1), двусторонняя тугоухость (1), врожденного фиброза печени (1), поликистоз печени (1), гидроцефалия и краниостеноз (1).

Рецидива нефронофтиза в трансплантате в катамнезе 5 лет у 2 пациенток не отмечено.

### **3.5 Результаты оценки клинического фенотипа односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей**

Из 300 пациентов с кистозами почек у 37 (12,3%) в возрасте от 4 месяцев до 17 лет (средний возраст  $5,43\pm0,8$  лет) диагностирована нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, из них у 3 (8,1%) с геморуолокистозной болезнью контралатеральной (почечный и внепочечный фенотип у 3 детей, результаты молекулярно-генетического исследования описаны в главе 3.3).

Средний возраст на момент первого выявления односторонних почечных кист при УЗИ составил  $2,04\pm0,72$  месяца. У 37 детей нефункционирующая МКП диагностирована в возрасте до 1 года. Средний возраст 37 пациентов на момент диагностики односторонней МКДП соответствовал  $3,89\pm0,59$  месяцев.

У 34 (91,9%) из 37 детей односторонние кисты в паренхиме почки выявлены при УЗИ пренатально (таблица 3.27), из них у 30 (88,2%) МКП представлена множественными кистами размером от 3 мм до 3 см, у 4 (11,8%) – единственной доминирующей кистой размером 2,8–4 см.

Таблица 3.27 – Возраст к моменту диагностики МКДП у 37 детей

Возраст выявления почечных кист по УЗИ / диагностики односторонней МКДП	Количество пациентов, n
пренатально	34
в возрасте до 1 года	3

У 37 детей с односторонней МКДП получены статистически значимые различия по полу, среди них 29 (78,4%) мальчиков и 8 (21,6%) девочек (уровень значимости различий 99%).

В условиях маловодия, диагностированного после 30 недели гестации, развивались 3 пациента с МКДП. При рождении у детей с МКДП не выявлены признаки синдрома Поттер, ОПП диагностировано у 1 новорожденного.

У 6 (16,2%) из 37 пациентов пренатально по УЗИ изменения в паренхиме почки трактовались ошибочно как гидронефроз почки (2), единичные кисты почки (2), солитарная киста почки (2), диагноз МКДП верифицирован у новорожденных и грудных детей.

Из 37, у 18 (48,6%) пациентов диагностирована левая, у 19 (51,4%) правая МКП.

У 37 детей по результатам УЗИ в МКП отсутствует ЧЛС, у 33 (89,2%) отсутствует кровоток. У 4 (10,8%) пациентов при УЗИ в возрасте до 2 лет между кистами в МКП выявлены локально единичные участки паренхимы, имеющие резко ослабленный хаотичный кровоток.

По УЗИ после рождения у 37 детей паренхима МКП замещена кистами диаметром от 2–3мм до 4см. Значимого изменения размера почечных кист в МКП за время наблюдения не получено.

Из 37 семей в 12 (32,4%) анамнез отягощен по патологии почек: в 7 (18,9%) по кистозам почек, в 3 (8,1%) – аномалиями развития почек (агенезия, гидронефроз, удвоение, гипоплазия), в 2 (5,4%) – ХБП с летальным исходом.

Артериальная гипертензия установлена у 4 (10,8%) из 37 детей с односторонней МКДП.

Кисты в других паренхиматозных органах из 37 детей с МКДП по результатам УЗИ выявлены у 1 (2,7%) в щитовидной железе, у 1 (2,7%) в легких по результатам КТ.

37 пациентов с МКДП разделены на 2 группы сравнения.

В 1 группу включены 8 (21,6%) из 37 детей с односторонней МКДП, которым ранее (в возрасте менее 2 лет) проведена нефроуретерэктомия мультикистозной почки. У 8 детей из 1 группы с момента нефроуретерэктомии прошло более 1,5 лет. Возраст детей 1 группы составил от 4 до 12 лет. Показаниями к проведенной ранее односторонней нефроуретерэктомии нефункционирующей мультикистозной почки у 8 детей из 1 группы явились: неконтролируемая артериальная гипертензия (3), солидная форма МКДП с увеличением объема мультикистозной почки и наличием хаотичного кровотока (2), отсутствие функции МКП (3).

Во 2 группу включены 29 (78,4%) из 37 детей в возрасте 4 месяца – 17 лет, которым на момент обследования не проводилась нефроуретерэктомия нефункционирующей мультикистозной почки. У 29 детей 2 группы функция МКП отсутствует по результатам УЗИ с оценкой кровотока, экскреторной урографии, динамической нефросцинтиграфии.

У 8 (21,6%) из 37 детей с МКДП в возрасте менее 6 лет по УЗИ визуализированы единичные мелкие (менее 10мм) кисты в паренхиме КП (4 из 1 группы и у 4 из 2 группы).

Увеличение объема контралатеральной почки по результатам УЗИ диагностировано у 3 из 8 детей из 1 группы при рождении, у 5 в возрасте 2 лет, из них у 1 с паренхиматозными кистами.

У 2 из 8 детей с МКДП из 1 группы в возрасте 5 лет и 6 лет отмечены уменьшение объема, гиперэхогенность паренхимы, признаки нефросклероза, паренхиматозные кисты функционирующей контралатеральной почки по результатам УЗИ.

Во 2 группе (без нефроуретерэктомии МКП) установлено увеличение объема КП по результатам УЗИ в 3,5% случаев у 29 детей при рождении, в 45,5% случаев у 22 детей к 2 годам.

Таблица 3.28 – Объем (см<sup>3</sup>) контралатеральной почки по УЗИ у 29 детей с односторонней МКДП (без нефроуретерэктомии)

Возраст пациентов	Общее количество пациентов	Объем КП (см <sup>3</sup> ) по результатам УЗИ		
		увеличен	в пределах нормальных значений	уменьшен
при рождении	29	1 (3,5%)	9 (31%)	19 (65,5%)
1 год	28	4 (14,3%)	9 (32,1%)	15 (53,6%)
2 года	22	10 (45,5%)	5 (22,7%)	7 (31,8%)
5 лет	14	7 (50%)	4 (29%)	3 (21%)
10 лет	14	10 (71,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)
15 лет	4	4 (100%)	0	0
17 лет	2	2 (100%)	0	0

Выявлены возрастные особенности изменения объема контралатеральной почки у 29 детей с МКДП из 2 группы (таблица 3.28).

К 10 годам у 2 пациентов объем КП уменьшен (отсутствует компенсаторная гипертрофия КП), кровоток по результатам УЗИ в КП ослаблен, выявлены признаки нефросклероза.

Установлено уменьшение объема МКП по результатам УЗИ (инволюция) к 2 годам в 59,1% случаев.

Представлены результаты оценки объема МКП (таблица 3.29) у 29 детей из 2 группы.

Таблица 3.29 – Объем (см<sup>3</sup>) мультикистозной почки по УЗИ у 29 детей с односторонней МКДП (без нефроуретерэктомии)

Возраст пациентов, лет	Общее количество пациентов, n	Объем МКП (см <sup>3</sup> ) по результатам УЗИ		
		увеличен	в пределах нормальных значений	уменьшен
при рождении	29	19 (65,5%)	9 (31%)	1 (3,5%)
1 год	28	15 (53,6%)	9 (32,1%)	4 (14,3%)
2 года	22	4 (18,2%)	5 (22,7%)	13 (59,1%)
5 лет	14	1 (7%)	4 (29%)	9 (64%)
10 лет	14	0	0	14 (100%)
15 лет	4	0	0	4 (100%)
17 лет	2	0	0	2 (100%)

У 37 пациентов с МКДП не установлены признаки фиброза печени и синдрома портальной гипертензии.

У 15 из 37 пациентов с МКДП диагностированы: патология органа зрения – косоглазие (2), горизонтальный нистагм (2), колобома дисков зрительных нервов (2), хориоретинит (1), прогрессирующая миопия (1), гиперметропия высокой степени (1), Spina bifida (2), врожденные пороки сердца (2), гипоплазия a.vertebralis (1), тугоухость (2), аномалии половых органов (1), отставание в психо-моторном развитии (3), дистопия ячеек решетчатой кости и двустороннее сужение носовых ходов (1).

Из 19 детей с простой МКДП по результатам УЗИ отсутствует патология КП, из них у 7 отмечен равномерный кровоток, у 12 кровоток ослаблен. У 6 из 19 детей с простой МКДП отягощен семейный анамнез по кистозам.

У 18 (48,6%) из 37 пациентов по результатам УЗИ в возрасте менее 6 лет выявлена патология КП, характер которой представлен в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Характер патологии контралатеральной почки по результатам УЗИ у 18 детей с односторонней нефункционирующей МКДП

Патология контралатеральной почки по УЗИ	у 4 из 8 пациентов 1 группы	у 14 из 29 пациентов 2 группы
гидронефроз, уретерогидронефроз	0	5
пузырно–мочеточниково– лоханочный рефлюкс	0	3
паренхиматозные кисты из них, через 6-12 месяцев после нефрэктомии МКП	4	4
	3	–
дисплазия ЧЛС и мегауретер	0	1
гипоплазия	0	1
гиперэхогенность паренхимы	2	8
обеднение кровотока в корковом слое паренхимы	2	2
стеноз почечной артерии	1	–

С учетом наличия патологии контралатеральной почки, других органов и систем, из 37 пациентов с односторонней МКДП у 19 (51,4%) установлена простая МКДП, у 18 (48,6%) с односторонней МКДП и патологией КП и/или с экстраверенальными аномалиями – осложненная.

У 3 детей с осложненной МКДП, отсутствием кист в контралатеральной почке по результатам молекулярно–генетического исследования подтверждены синдромальные формы: CHARGE вследствие мутации гена *CHD7* (пробанд – мальчик 1 год); Papillo–renal вследствие мутации гена *PAX2* (пробанд – девочка 17 лет); делеции 17q12 с гломерулокистозом контралатеральной (пробанд – девочка 7 месяцев описана в главе 3.3).

**Клиническое наблюдение.** Мультикистозная дисплазия правой почки. CHARGE синдром вследствие мутации гена *CHD7* у пациента с единственной функционирующей левой почкой.

Пробанд – мальчик, 1 год. Пренатально на сроке гестации 23 недели при УЗИ диагностировано многоводие, у плода обнаружены мультикистозная правая почка, абсолютно короткая пуповина. Родился доношенным, через 10 часов отмечено нарастание ДН, 7 суток проводилась ИВЛ, затем респираторная кислородная поддержка. Из-за сложностей с дыханием и кормлением, проведены трахеостомия и пункционная гастростомия.

Семейный анамнез по кистозам почек не отягощен, пробанд является единственным ребенком в семье.

В возрасте 5 месяцев установлен клинический диагноз «CHARGE синдром» на основании характерного фенотипа с наличием основных критериев:

«**C**» двусторонняя колобома сосудистой оболочки (хориоидей) глаза, колобома диска зрительного нерва слева, лагофтальм, установочный нистагм;

«**H**» врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки;

«**A**» двустороннее сужение передних отделов носовых ходов, Coacha bullosa средней носовой раковины с дистопией ячеек решетчатой кости;

«**R**» органическое поражение головного мозга, отставание в физическом, психомоторном, речевом развитии, парез лицевого нерва справа с асимметрией лица, нарушением глотания, снижением слуха;

«**G**» микропенис, крипторхизм справа;

«**E**» двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3–4 степени

Дополнительными критериями CHARGE синдрома у пациента являлись: локальный стеноз долевого бронха и ателектаз нижней доли правого легкого, ларингомаляция 3 типа (в просвет гортани одновременно западают надгортанник и черпаловидные хрящи) со стридорозным дыханием, гиперметропия высокой степени, нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки, паховая грыжа. При молекулярно-генетическом исследовании идентифицирована мутация гена *CHD7* c.469C>T (pArg157\*) картированного на 8q12.2 хромосоме.

У ребенка в возрасте 1 года МКП уменьшена в объеме, кровоток в ней отсутствует функционирующая контралатеральная (левая) почка компенсаторно гипертрофирована по результатам УЗИ, СКФ снижена (58 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>).

**Клиническое наблюдение.** Мультикистозная дисплазия правой почки и стеноз левой почечной артерии. Papillo–renal синдроме вследствие мутации гена *PAX2*.

Пробанд – девочка, 17 лет. Родилась доношенной в семье с отягощенным семейным анамнезом по отцовской линии (рисунок 3.17): у бабушки – колобома диска зрительного нерва, тугоухость, в 38 лет терминальная почечная недостаточность с летальным исходом; у отца – артериальная гипертензия. Пренатально при УЗИ патологии почек плода и маловодия не выявлено.

В периоде новорожденности диагностированы двусторонняя колобома дисков зрительных нервов, хориоретинит; в возрасте 3 лет – хориоидальный эпибульбарный дермоид слева, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие и прогрессирующая миопия обоих глаз. В возрасте 5 лет впервые выявлены лейкоцитурия, протеинурия, гематурия, снижение СКФ (63мл/мин/1.73м<sup>2</sup>), нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки по результатам УЗИ, уменьшение размеров контралатеральной почки (отсутствует компенсаторная гипертрофия).

Диагностирована стабильная тяжелая реноваскулярная артериальная гипертензия вследствие стеноза левой почечной артерии и гипоплазия правой позвоночной артерии. Пациентке в 8 лет проведена правосторонняя нефрэктомия, морфологические исследования подтвердили аномальное строение мочеточника и артерии, инволюцию почки (размеры 5\*2.5\*1.5см) с мультикистозной дисплазией. У девочки идентифицирована сплайсинг–мутация в гетерозиготном состоянии (нуклеотидная замена в 6 инtronе IVS6-1G>C) гена *PAX2*, картированного на 10q24.31 хромосоме с аутосомно–доминантным наследованием (аналогичная мутация обнаружена у отца и сибса).

У пробанда в 12 лет констатирована терминальная стадия ХБП, в 13 лет проведена родственная (от матери) трансплантация почки, в 17 лет функция почечного трансплантата сохранна (СКФ 92мл/мин/1.73м<sup>2</sup>), кровоток по УЗИ достаточный.

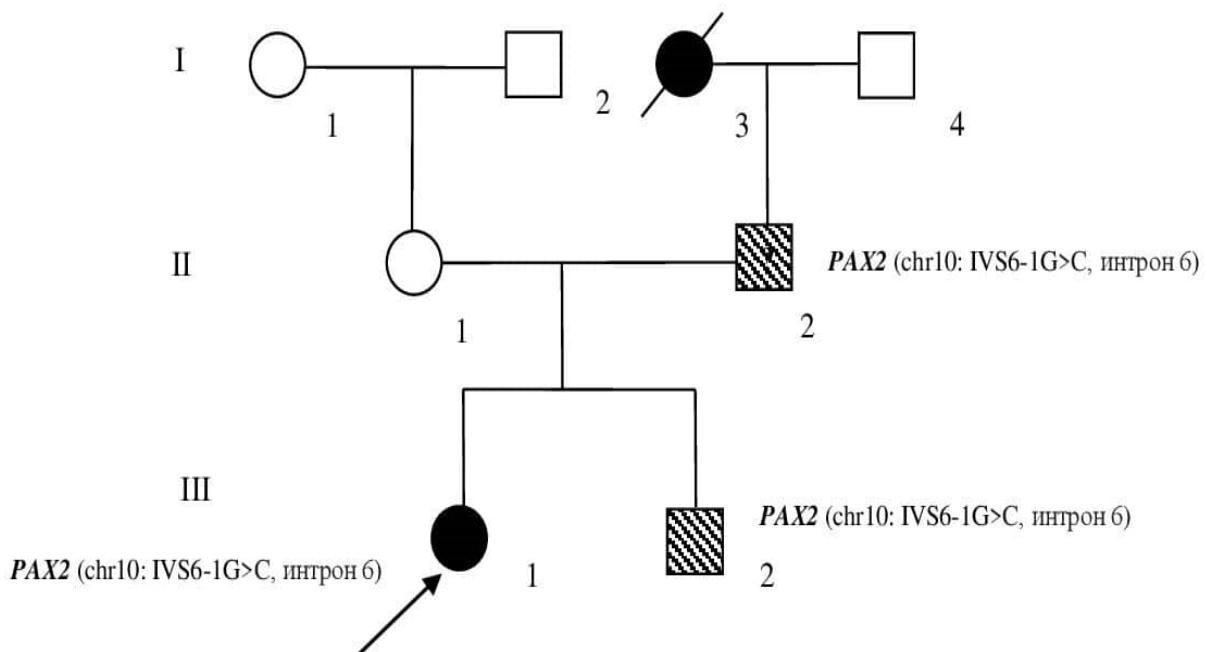


Рисунок 3.17 – Родословная семьи пробанда – девочки 17 лет с синдромом Papillo-renal вследствие мутации гена *PAX2*

Особенностью случая односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки (с инволюцией по результатам морфологического исследования после нефрэктомии) является наличие у пробанда 17 лет аномалий глаз (двусторонняя колобома дисков зрительных нервов, хориоидальный эпибульбарный дермоид слева, хориоретинит в рубцовой стадии, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие и прогрессирующая миопия обоих глаз), стабильной тяжелой реноваскулярной гипертензии вследствие стеноза артерии контролатеральной гипоплазированной почки при аутосомно-доминантном типе наследования патогенной мутации в гене *PAX2* по линии отца, исход в терминальную стадию ХБП в 12 лет, требующей проведение ЗПТ методом диализа и трансплантации почки в 13 лет. У пациентки функционирующий почечный трансплантат в течение 4 лет.

Нами установлены особенности диагностики, течения, инволюции мультикистозной почки и компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки. Выделены простая и осложненная, синдромальная МКДП. Проведено сравнение клинических особенностей МКДП среди групп пациентов, имеющих и не имеющих в анамнезе нефрэктомию МКП.

В главе 4 особенности почечного и внепочечного фенотипа и молекулярно-генетические особенности кистоза почек у 3 детей с синдромальной МКДП описаны в таблице 4.1. В главе 3.3 описаны 3 детей с осложненной МКДП и гломерулокистозом единственной функционирующей контралатеральной почки, из них у 2 идентифицированы: синдром делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* у девочки 7 месяцев, мутация гена *HNF1b* у мальчика 3 лет.

Односторонняя мультикистозная дисплазия почки диагностирована и описана нами у 37 (12,3%) из 300 педиатрических пациентов с кистозами почек.

Из 37 детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки выделены: у 19 (51,4%) – простая, у 18 (48,6%) – осложненная, у 34 (91,9%) – изолированная, у 3 (8,1%) – синдромальная формы.

В учебном пособии «Мультикистозная дисплазия почки у детей: терминология, классификация, диагностика и лечение» (2023) опубликована разработанная нами систематика мультикистозной дисплазии почки у детей.

С учетом результатов исследования, систематика клинико – морфологических форм односторонней (ORPHA:97363) мультикистозной дисплазии почки пересмотрена и дополнена частотой ее инволюции, развития компенсаторной гипертрофии и состоянием функции контралатеральной почки.

Представлены простая и осложненная клинико – морфологические формы односторонней мультикистозной дисплазии почки с оценкой функции контралатеральной у 37 детей:

- 1) односторонняя (37),
- 2) простая (19) – односторонняя без аномалий развития контралатеральной почки и мочевых путей, половых органов, осложненная (18) – односторонняя с аномалиями контралатеральной почки и/или половых органов или двусторонняя с экстраваренальными аномалиями;
- 3) изолированная (34),  
синдромальная (3);
- 4) типичная (35) – паренхима полностью замещена кистами, между которыми отсутствует кровоток,  
солидная (2) – в диспластичной паренхиме между мелкими кистами присутствует редуцированный кровоток,
- 5) с инволюцией мультикистозной почки (к 2 годам у 13 из 22) – уменьшение размеров до полного склерозирования, Potter II В тип,  
без инволюции мультикистозной почки (к 2 годам у 9 из 22) Potter II А тип;
- 6) с развитием компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки (к 2 годам у 10 из 22),  
без компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки (к 2 годам у 12 из 22);
- 7) по функции контралатеральной почки:  
острое повреждение почек (1),  
хроническая болезнь почек с нормальной СКФ контралатеральной почки (23), со сниженной СКФ контралатеральной почки (14).

С учетом описанных в отечественной и зарубежной литературе данных и на основе результатов собственного исследования представляем систематику нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей (таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Систематика нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей

Клинико-морфологические фенотипы мультикистозной дисплазии почки	
односторонняя	
двусторонняя	
сегментарная – сегмент удвоенной или подковообразной почки	
простая – односторонняя без аномалий развития контралатеральной почки и мочевых путей, половых органов	
осложненная – односторонняя с аномалиями половых органов, контралатеральной почки или двусторонняя с экстраваренальными аномалиями	
изолированная	
синдромальная	
типичная – паренхима полностью замещена кистами, между которыми отсутствует кровоток	
солидная – в диспластичной паренхиме между мелкими кистами присутствует редуцированный кровоток	
гидронефротическая – визуализируется значительное расширение лоханки с инволюцией мультикистозной почки (Potter II В тип) – уменьшение размеров до полного склерозирования, без инволюции мультикистозной почки (Potter II А тип)	
с развитием компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки без компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки	
по функции контралатеральной почки:	
острое повреждение почек	
хроническая болезнь почек с нормальной скоростью клубочковой фильтрации контралатеральной почки, со сниженной скоростью клубочковой фильтрации контралатеральной почки	
Идентифицированные мутации генов при мультикистозной дисплазии почки: <i>PAX2</i> (chr:10q24.31), <i>HNF1b</i> (chr:17q12), <i>CHD7</i> (chr:8q12.2), <i>LHX1</i> (chr:17q12), <i>CDC5L</i> (chr:6p21.1), <i>USF2</i> (chr:19q13.12), <i>UPK3A</i> (chr:22q13.31), <i>NPHP3</i> (chr:3q22.1), <i>TP63</i> (3q28), <i>SALL1</i> (chr:16q12.1)	

### 3.6 Результаты оценки клинического фенотипа и генотипа кистозной болезни почек при орфанном туберозном склерозе у детей

Из 300 пациентов с кистозами почек у 6 (2%) в возрасте 1 – 14 лет (средний возраст  $7,5 \pm 2,4$  лет) установлен диагноз туберозный склероз.

Все пациенты (3 мальчика и 3 девочки) имели клинико-генетически верифицированный диагноз туберозный склероз вследствие мутаций в генах *TSC1*(1) и *TSC2* (5) на момент выявления кистоза почек по УЗИ в возрасте 1 месяц – 8 лет.

Семейный анамнез кистозу почек отягощен в 2 из 6 семей.

На момент установки диагноза у probanda, отсутствовали сведения о туберозном склерозе в семье, в 1 семье у матери probanda выявлены пятна гипопигментации.

В 5 из 6 семей идентифицирована мутация *de novo* у probanda, в 1 семье подтверждено наследование мутации гена *TSC2* probandом от отца, имеющего кисту почки.

У пациентов с кистозом почек при туберозном склерозе отсутствовали признаки маловодия пренатально и острое повреждение почек после рождения.

У 6 пациентов с туберозным склерозом диагностированы множественные почечные кисты при первом выявлении по УЗИ:

диффузные у 5 пациентов с мутациями гена *TSC2*;

субкортикальные – у девочки 10 лет с гломерулокистозом и ангиомолипомами при туберозном склерозе вследствие мутации гена *TSC1*.

Характеристика почечного и внепочечного фенотипа 6 пациентов с кистозом почек при туберозном склерозе представлена в таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Характеристика почечного и внепочечного фенотипа кистоза почек при туберозном склерозе у 6 пациентов

Пробанд, возраст	Почечный фенотип	Внепочечный фенотип
Мальчик, 1 год Кистоз почек при туберозном склерозе вследствие <i>de novo</i> мутации гена <i>TSC2</i> . ХБП без снижения СКФ (94мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Пренатально: без особенностей. Семейный анамнез: у матери на коже пятна гипопигментации. С 2 мес – кисты (до 20-22мм) обеих увеличенных в объеме почек по УЗИ. В возрасте 1 год: АД до 100/60мм.рт.ст. Живот резко увеличен в объеме, за счет нефромегалии. По УЗИ и МРТ: ООП значительно увеличен (302см <sup>3</sup> ), контуры неровные, бугристые за множественных крупных кист в паренхиме (справа до 30мм, слева до 34мм), КМД паренхимы нарушена.	С 2 месяцев – судорожный синдром, гипертонус мышц конечностей, частые моргания глаз. Отставание в развитии, к 1 году не переворачивается, не сидит. ЭХО-КГ – рабдомиома сердца. Симптоматическая фокальная (затылочная) эпилепсия. По МРТ головного мозга – субэпендимальные множественные узелки и гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков, корковые туберы. Гамартома диска зрительного нерва справа. Расходящееся косоглазие. Гипопигментированные пятна на коже. По УЗИ и МРТ кист в паренхиме печени, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы не выявлено.
Мальчик, 2 года Кистоз почек и ангиомолипомы при туберозном	Пренатально: киста левой почки 17мм, в возрасте 1 месяц АД до 160/100мм.рт.ст., по УЗИ – множественные кисты (до	Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, эпилептические спазмы. ЭХО-КГ множественные

<p>склерозе вследствие de novo делеции гена <i>TSC2</i>. ХБПС1 (СКФ 105мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)</p>	<p>20мм) обеих увеличенных почек. Семейный анамнез отягощен: у матери и дяди (м) кисты в почках. В 2 года - артериальная гипертензия 2 степени. Живот резко увеличен в объеме, за счет нефромегалии. По УЗИ и МРТ: ООП значительно увеличен (643см3), контуры неровные, бугристые за счет узловатых образований. КМД паренхимы нарушена. В обеих почках множество кистозных и ангиолипоматозных образований. В правой почке наиболее крупная ангиомиолипома 21*15мм в нижнем полюсе, киста 47*39мм в верхнем полюсе; в левой почке киста в верхнем полюсе 32*22мм, ангиомиолипома 17*11мм в средних отделах. Нижний полюс почек прикрыт костями таза.</p>	<p>рабдомиомы в левом желудочке. Нейросонография в 1 месяц - «обрубленность» передних рогов боковых желудочков мозга. По МРТ головного мозга – гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков, корковые туберы до 20мм с признаками кальцинирования. Гипопигментированные пятна на коже, пятна гиперпигментации. Расходящееся косоглазие. Множественные гамартомы сетчатки. По УЗИ и МРТ кист в паренхиме печени, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы не выявлено.</p>
<p>Девочка, 6 лет Кистозная болезнь единственной правой почки вследствие нефрэктомии</p>	<p>Пренатально – без патологии. Семейный анамнез не отягощен. В 2,5 года диагностирована карцинома левой почки,</p>	<p>В грудном возрасте обследована у невролога по поводу судорожного синдрома. По МРТ головного мозга: субэпендимальная</p>

<p>левой почки по поводу прозрачноклеточной карциномы при туберозном склерозе вследствие de novo делеции гена <i>TSC2</i>. ХБПС2 (СКФ 82мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).</p>	<p>проведена нефрэктомия. В 4 года острый пиелонефрит единственной почки, выявлены по УЗИ кисты (10-12мм) в паренхиме увеличенной почки. АД в норме. По УЗИ в паренхиме единственной увеличенной правой почки (45см<sup>3</sup>) множественные кисты размером до 15мм. Протеинурия, гипостенурия.</p>	<p>гигантоклеточная астроцитома. Множественные гамартомы сетчатки. Ногтевые фибромы. Задержка развития.</p>
<p>Девочка, 10 лет Гломерулокистоз и ангиомиолипомы почек при туберозном склерозе вследствие de novo мутации гена <i>TSC1</i>. ХБПС1 (СКФ 120мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).</p>	<p>Пренатально – рабдомиома сердца. Семейный анамнез не отягощен. АД в норме. Кисты (10мм) в увеличенных почках по УЗИ выявлены впервые в возрасте 8 лет. По УЗИ и МРТ – в увеличенных почках (ООП 200см<sup>3</sup>) субкортикальные кисты 10-12мм, ангиомиолипомы 2-5мм.</p>	<p>При рождении по ЭХО-КГ – рабдомиома сердца. Задержка развития. Структурная фокальная эпилепсия. Тревожно-фобические расстройства. Сколиоз. Ногтевые фибромы. Расходящееся косоглазие.</p>
<p>Мальчик, 12 лет Кистоз и ангиомиолипомы почек при туберозном склерозе вследствие de novo делеции гена <i>TSC2</i>. ХБПС1 (СКФ</p>	<p>Пренатально – без патологии. Семейный анамнез не отягощен. По УЗИ в возрасте 5 лет – множественные мелкие кисты и ангиомиолипомы обеих увеличенных почек. АД в норме. По УЗИ – увеличение ООП (305см<sup>3</sup>), КМД снижена,</p>	<p>С рождения – рабдомиомы сердца, задержка развития, с 3 месяцев – эпиприступы: структурная фокальная эпилепсия. По МРТ – субэпендимальные узлы в правом боковом желудочке, множественные кортикальные и субкортикальные туберы в</p>

209мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ).	гиперэхогенность коркового слоя; в паренхиме обеих почек множественные гиперэхогенные образования неправильной и правильной округлой формы размером 2-29мм и округлые гипоэхогенные а васкулярные образования (кисты) множественные до 10-16мм.	полушариях головного мозга. В 2 года – оперативное лечение по поводу образования мягких тканей и IX ребра справа. Атрофия дисков зрительных нервов обоих глаз; расходящееся косоглазие и гамартома сетчатки справа; гамартома хиазмы/ гигантоклеточная астроцитома головного мозга, оперативное лечение («гамма-нож») осложненное отслойкой сетчатки слева, афакия, авитрия, амавроз слева. Участки «шагреневой» кожи, гипопигментные пятна, околоногтевые фибромы, ангиофибромы лица, фибромы десен. Когнитивные нарушения.
Девочка, 14 лет Кистоз почек при туберозном склерозе Вследствие мутации гена TSC2. ХБПС2 (СКФ 88мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ).	Пренатально – без патологии. Семейный анамнез не отягощен: у отца с кистой почки идентифицирована мутация в гене <i>TSC2</i> . В возрасте 6 лет впервые по УЗИ выявлены кисты до 12-16мм в обеих увеличенных почках. В возрасте 14 лет объем почек увеличен, множественные кисты в паренхиме до 20мм в диаметре. АД в норме.	Внутриутробно по УЗИ – рабдомиома сердца у плода. После рождения – отставание в ПМР, доречевом и речевом развитии. С 1 года – судорожный синдром. Обследована у невролога. В 14 лет – структурная фокальная эпилепсия, корковые туберы головного мозга, ногтевые фибромы, множественные гамартомы сетчатки.

Результаты молекулярно-генетического исследования 6 пациентов с кистозом почек при туберозной склерозе описаны в таблице 3.33.

Таблица 3.33 – Варианты мутаций в генах *TSC1* и *TSC2* у 6 детей с кистозом почек при туберозной склерозе

Пациент	Ген	Характеристика вариантов мутаций в генах <i>TSC1</i> и <i>TSC2</i>	Наличие ангиом и олипом почек
Пробанд – мальчик 1 год	<i>TSC2</i>	16: c.138+1G>A, ранее описанная патогенная, в гетерозиготном состоянии, <i>de novo</i>	–
Пробанд – мальчик 2 года	<i>TSC2</i>	16:c.5136_5141del6, в гетерозиготном состоянии, <i>de novo</i> ( <i>del TSC2</i> )	+
Пробанд – девочка 6 лет	<i>TSC2</i>	16: c. 5138_5142del5, в гетерозиготном состоянии, <i>de novo</i> ( <i>del TSC2</i> )	Карцинома
Пробанд – девочка 10 лет	<i>TSC1</i>	9: 135772990: NM_000368: exon21: c.2632_2633 insT:p.E878fs, ранее не описанная патогенная, в гетерозиготном состоянии, <i>de novo</i>	+
Пробанд – мальчик 12 лет	<i>TSC2</i>	16: крупная делеция c. 5130_5141del12, в гетерозиготном состоянии <i>de novo</i> ( <i>del TSC2</i> )	+
Пробанд – девочка 14 лет	<i>TSC2</i>	16: ранее не описанная c.1052A>G (p.Lys351Arg), в гетерозиготном состоянии	–

При туберозном склерозе у 6 пациентов отсутствовали кисты в других паренхиматозных органах. Представлены особенности кистоза почек при туберозном склерозе у 6 пациентов по результатам УЗИ (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Особенности кистоза почек при туберозном склерозе у 6 пациентов по результатам УЗИ

Возраст первого выявления почечных кист	
в возрасте до 1 года	3
в возрасте 4 – 8 лет	3
Симметричность первого выявления кист	
односторонние (из них у 1 пациента – единственная почка)	2
двустворонние	4
Увеличение объема почек	
	5
Размер кист при первом выявлении	
10–20мм	4
более 20мм	2
Наличие ангиомиолипом / карциномы почки	
	3 / 1

Нами установлена гетерогенность клинического почечного фенотипа при орфанном туберозном склерозе 6 детей в возрасте 1 – 14 лет с мутациями генов *TSC2* (5) и *TSC1* (1): кистоз почек в сочетании с ангиомиолипомами (3), с единственной почкой вследствие нефрэктомии контралатеральной по поводу карциномы (1); субкортикальными (1) и диффузными паренхиматозными (5) кистами увеличенных в объеме почек. Почечные кисты 10мм – более 40мм и ангиомиолипомы 2 – 29мм при туберозном склерозе у 6 детей диагностированы по результатам УЗИ.

У 5 пациентов с диффузными почечными кистами подтверждены мутации в гене *TSC2*, из них у 3 делеция участка хромосомы 16р, у 1 пациентки 10 лет с субкортикальными кистами установлен субкортикальный гломерулокистоз и ангиомиолипомы вследствие мутации гена *TSC1*.

У 1 пациента односторонняя кистозная почка выявлена пренатально, двусторонний характер подтвержден в возрасте 1 месяц.

У пациентки 6 лет кисты единственной почки диагностированы через 1,5 года после нефрэктомии контралатеральной по поводу карциномы. Для кистоза почек при туберозном склерозе характерно увеличение объема почек (6) и кисты более 10мм при первом выявлении в возрасте менее 8 лет.

Артериальная гипертензия выявлена у 2 пациентов в грудном возрасте. Кист в других паренхиматозных органах у пациентов с туберозным склерозом не отмечено.

У всех детей до выявления почечных кист по УЗИ диагностирован туберозный склероз с типичными проявлениями (фокальной затылочной эпилепсией и судорожным синдромом, корковыми туберами и субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, ангиофибромами лица, фибромами оклоногтевыми и десневыми).

## ГЛАВА 4

**КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ГЕНОТИП КИСТОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
ПОЧЕК В СТРУКТУРЕ ОРФАННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ  
ПРИ ПАТОГЕННЫХ МУТАЦИЯХ В ГЕНАХ И ХРОМОСОМНОЙ  
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Из 300 пациентов у 12 (4%) в возрасте 4 месяцев – 17 лет идентифицированы кистозные болезни почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии.

У 12 пробандов установлена гетерогенность почечного и внепочечного фенотипов. Гетерогенность почечного фенотипа у 12 детей с синдромальной формой наследственных кистозных болезней почек отличается вариабельностью расположения и размера почечных кист, объема почек, состоянию почечной функции; кисты печени, гипоплазия поджелудочной железы, патология нервной системы, органов зрения и слуха, носовых ходов и гортани, костной системы, пороки сердца и сосудов, половых органов и мочевыводящих путей характеризует внепочечный фенотип.

Из 12 пациентов синдромальные кистозные болезни почек диагностированы, у 3 в структуре орфанных наследственных синдромов вследствие патогенных мутаций в генах:

- (1) нефронофтиз–связанный синдром Meckel–Gruber4 вследствие мутации гена *CEP290* у девочки 4 месяцев;
- (2) мультикистозная дисплазия правой почки. Единственная функционирующая левая почка при CHARGE синдроме вследствие мутации гена *CHD7* у мальчика в возрасте 1 года;
- (3) мультикистозная дисплазия правой почки и стеноз левой почечной артерии при Papillo–renal синдроме вследствие мутации гена *PAX2* у девочки 17 лет;

у 7 в структуре орфанных наследственных синдромов при хромосомной патологии:

- 1) гломерулокистозная болезнь почек вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12) у девочки 2,5 месяцев;
- 2) мультикистозная дисплазия левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз единственной функционирующей контралатеральной почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12) у девочки 7 месяцев;
- 3) гломерулокистозная болезнь почек и кистоз печени, гипоплазия левой почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12) у девочки 4 лет;
- 4) нефронофтиз-связанный синдром Senior-Loken6 вследствие делеции 12q21 с захватом гена *CEP290* у девочки 4 лет;
- 5) кистоз почек вследствие *de novo* делеции короткого плеча хромосомы 12 у мальчика 7 лет;
- 6) гломерулокистозная болезнь почек и гипоплазия поджелудочной железы вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12) у мальчика 9 лет;
- 7) гломерулокистозная болезнь почек при мозаичной трисомии хромосомы 9 у девочки 10 лет;

у пациента 17 лет идентифицирована дигенная мутация и установлен диагноз гломерулокистозная болезнь почек вследствие гетерозиготной мутации гена *HNF1b* с аутосомно – доминантным типом наследования и патогенной гемизиготной мутации гена *CLCN5* с X-сцепленным рецессивным типом наследования при болезни Dent1;

у пациентки 14 лет установлен диагноз кистоза почек при синдроме Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования KvLQT (LIT1).

Характеристика почечного и внепочечного фенотипа кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у 12 детей представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика почечного и внепочечного фенотипа кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у 12 детей

Пробанд, возраст Диагноз Характеристика мутации в гене	Почечный фенотип	Внепочечный фенотип
Девочка*, 2,5 месяца Гломерулокистозная болезнь почек вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> (синдром делеции 17q12). ХБП (нормальная СКФ).  ORPHA:261265 17q12del (1258684п.н.) с захватом 24 генов, в том числе гена <i>HNF1b</i>	паренхиматозные мелкие кисты увеличенных почек, преимущественно в корковом слое паренхимы, кровоток снижен. АД в норме. СКФ 63мл/мин/1,73м <sup>2</sup> .	физическое развитие в норме. Анемия легкой степени. ЭХО-КГ: открытое овальное окно 3,5мм. Врожденный дакриоцистит. гипергликемия однократно, по УЗИ – агенезия хвоста поджелудочной железы.
Девочка*, 4 месяцев Нефронофтиз– связанный синдром Meckel–Gruber4. ХБП, терминальная стадия. ЗПТ:ПД.  ORPHA:564 ген <i>CEP290</i> , 12q21.32 компаунд– гетерозиготная мутация	нефронофтиз инфантильный, ООП (см3) по УЗИ значительно увеличен, множество диффузных кист 1–3мм. АД в норме. Анемии нет. ОПП без восстановления функции. ЗПТ (ПД).	Поттер фенотип (гипоплазия легких, ДНЗст, лицо Поттер, вальгус стоп, ОПП), затылочное менингомиелоцеле, аплазия 12 пары ребер, гипоплазия мозжечка с аплазией червя. По УЗИ органов брюшной полости без особенностей.

<p>Девочка*, 7 месяцев Мультикистозная дисплазия левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз единственной функционирующей контралатеральной почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> (синдром делеции 17q12). ХБП (СКФ снижена).  ORPHA:261265 17q12del (~1258684п.н.):36486450 -37745134 с захватом гена <i>HNF1b</i></p>	<p>гипостенурия, АД в норме, СКФ 20мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, альбуминурия, по УЗИ ООП увеличен за счет правой почки (асимметрия объема почек, левая уменьшена), гиперэхогенность Зст, КМД отсутствует, кровоток резко снижен, аваскулярное корковое вещество с кистами 2-5мм); левая почка аваскулярна, не имеет внутренней дифференцировки, представлена аваскулярными кистами 3–13 мм, плохо дифференцируется из окружающих тканей.</p>	<p>в возрасте 7 месяцев, отстает в физическом развитии. Анемия легкой степени.</p>
<p>Мальчик*, 1 год CHARGE синдром. ХБП, СКФ снижена.  ORPHA:138 ген <i>CHD7</i>, 8q12.2 с.469C&gt;T (pArg157*)</p>	<p>мультикистозная дисплазия правой почки, единственная функционирующая левая почка. СКФ снижена 58мл/мин/1.73м<sup>2</sup></p>	<p>колобома хориоидей, диска зрительного нерва, парез лицевого нерва, лагофтальм, нистагм, гиперметропия высокой степени, ДМПП, Coacha bullosa средней носовой раковины с дистопией ячеек решетчатой кости, сужение передних отделов</p>

		носовых ходов, ларингомаляция 3 типа, органическое поражение головного мозга, отставание в росте, дефицит массы, микропенис, крипторхизм, паховая дистопия яичка, паховая грыжа, нейросенсорная тугоухость 3-4степени
Девочка*, 4 года Гломерулокистозная болезнь почек и кистоз печени, гипоплазия левой почки вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> (синдром делеции 17q12). ХБПС2.  ORPHA:261265 17q12del (18п.н.):36099415–36099432 с захватом гена <i>HNF1b</i>	гиперурикемия, гипостенурия, СКФ 71мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . по УЗИ: ООП уменьшен (асимметрия объема почек, левая уменьшена, гиперэхогенность паренхимы, снижена КМД, множественные подкапсулевые почечные кисты: слева до 1см, справа до 1,5см, кровоток в паренхиме обеднен.	гипоинсулинемия, гиперурикемия, по УЗИ выявлены единичные кисты печени, неоднородность структуры поджелудочной железы.
Девочка*, 4 года Нефронофтиз-связанный синдром Senior-Lokenb вследствие делеции 12q21 с захватом гена <i>CEP290</i> . ХБПС4.  ORPHA:3156	нефронофтиз инфантильный, почки увеличены в объеме, мелкие диффузные кисты 2-5мм, гиперэхогенность паренхимы, утрата КМД, СКФ	поликистоз печени, кавернозная трансформация воротной вены, признаки портокавального анастомоза; отсутствие фиксации взгляда; задержка психомоторного развития, горизонтальный

<i>CEP290</i> гомозиготная делеция 12q21 с захватом гена <i>CEP290</i>	25мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	нистагм, частичная атрофия диска зрительного нерва; признаки холангита, диагностированы гидроцефалия и краниostenоз, врожденный амавроз Лебера
Мальчик, 7 лет Кистоз почек вследствие de novo делеции короткого плеча хромосомы 12. ХБПС3.  ORPHA:316244 46,XY,der(12)denovo. FISH: der(12) de novo, del(12)(p)ish12psubtel(8 M16/SP6X2),12qsubtel(V IJyRM2196X2)del(12)(p)ish12(wep12++)	гипоплазия почек с рождения, диффузно мелкие (3-7мм) кисты, СКФ 33мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	ДМПП, порок гортани (ларингомаляция), микроглоссия, микрогнатия, сходящееся косоглазие, кривошея, отставание в физическом (микросомия, гипотрофия II степени) и психомоторном развитии, синдром рахита
Мальчик*, 9 лет Гломерулокистозная болезнь почек и гипоплазия поджелудочной железы вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i> (синдром делеции 17q12). ХБПС1.  ORPHA:261265 17q12del (~1.6Mb) с захватом 27 генов:36486698– 38136480	гипоплазия почек в 1 месяц по УЗИ, СКФ 107мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , по УЗИ – ООП ниже нормы (95см <sup>3</sup> ), киста в нижнем полюсе правой почки 10*8мм, кровоток снижен. По МРТ 2 кисты в правой почке (субкортикально в нижней 1/3 размером 7*6мм и в средней 1/3 размером 3мм), размеры почек	гипоинсулинемия, гипомагниемия, по УЗИ – кисты в щитовидной железе, по МРТ – гипоплазия поджелудочной железы.

с захватом гена <i>HNF1b</i>	уменьшены (объем левой 48см <sup>3</sup> , правой 45см <sup>3</sup> ).	
Девочка*, 10 лет Гломерулоцистозная болезнь почек при мозаичной трисомии хромосомы 9. ХБПС2.  ORPHA:99776 mos 47, XX, +9 [4]/46,XX[46] FISH:трисомия хромосомы 9 уровень мозаичизма 30%	по УЗИ асимметрия объема почек, гиперэхогенность паренхимы правой увеличенной почки, множественные мелкие кисты левой уменьшенной почки; по КТ и МРТ с контрастированием подкапсулевые кисты левой почки. СКФ 110мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	микроцефалия, интеллектуальное недоразвитие, синдром ДЦП, атонически-атаксическая форма, задержка роста; эктопия зрачка левого глаза, врожденная, расходящаяся косоглазие содружественное, ЧАЗН слева; двусторонняя сенсоневральная тугоухость слева 2 степени, справа 1 степени; грудо-поясничный левосторонний сколиоз; аневризма межпредсердной перегородки, асимметрия ветвей воротной вены
Девочка, 14 лет Кистоз почек при синдроме Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования <i>KvLQT</i> ( <i>LIT1</i> ). ХБПС1.  ORPHA:116 46,XX нарушения метилирования <i>KvLQT</i> ( <i>LIT1</i> )	полиурия, паренхиматозные множественные кисты обеих увеличенных почек, по КТ до 20*23мм, Bosniak I. Синдром Fraley с обеих сторон. СКФ 127мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	с рождения (вторая из двойни): кривошея, асимметрия лица с гипоплазией правой половины, макроглоссия (редуцирующая резекция в анамнезе), макрогнатия, пупочная грыжа (оперирована); высокорослость (181см), стрии на коже груди, бедер, ягодиц; аплазия 12 пар ребер, спленомегалия, гиперваскуляризация щитовидной железы, артрит, киста Бейкера

		справа, дисплазия мениска коленного сустава, анемия, нейроангиопатия; сходящееся монолатеральное косоглазие, нистагм
Девочка*, 17 лет Papillo-renal синдром. Реципиент родственного трансплантата почки в связи с исходом в ХБПС5 (в 12 лет). Функция трансплантата сохранна (СКФ 92мл/мин/1.73м <sup>2</sup> ).  ORPHA:1475 ген <i>PAX2</i> , 10q24.31 IVS6-1G>C, гетерозиготная сплайсинг-мутация в 6 инtronе	мультикистозная дисплазия правой почки, состояние после нефрэктомии, стеноз левой почечной артерии, реноваскулярная артериальная гипертензия, родственная трансплантация почки в 13 лет	двусторонняя колобома дисков зрительных нервов, хориоидальный эпивульбарный дермоид слева, хориоретинит в рубцовой стадии, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие и прогрессирующая миопия обоих глаз, гипоплазии правой позвоночной артерии
Мальчик*, 17 лет Гломерулокистозная болезнь почек вследствие мутации гена <i>HNF1b</i> у пациента с болезнью Dent1 вследствие мутации гена <i>CLCN5</i> . ХБПС4.  ORPHA:93622 новый вариант с.1646G>A (p.Ser549Asn) мутации гена <i>HNF1b</i> в гетерозиготном	рениальный синдром Фанкони, метаболический ацидоз, по УЗИ объем почек ниже нормы, в паренхиме преимущественно коркового слоя обеих почек резко снижен кровоток и множественные кисты, максимальная справа 2,4см, слева 2,6см. СКФ 27мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ,	лихорадки без признаков инфекции и рецидивирующие рвоты, вальгусная деформация и перелом нижних конечностей, низкорослость, прогрессирующее ожирение 4ст, гиперурикемия, гиперинсулинемия, гипомагниемия, гипотиреоз, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

состоянии, в гене <i>CLCN5</i> новый вероятно патогенный вариант с.941C>G (p.Ser314Trp), гемизигота, X-сцепленный рецессивный тип наследования и известная патогенная мутация p.Ser314Leu в кодоне 314	гипостенурия, уратурия. АД в норме.	
--	-------------------------------------	--

Примечания к таблице: \* почечный и внепочечный фенотип, результаты молекулярно-генетического исследования описаны также в соответствующих разделах главы 3

Научный и практический интерес представляет клиническое наблюдение probанда 17 лет с гломерулокистозной болезнью почек вследствие мутации гена *HNF1b* у пациента с болезнью Dent1 вследствие мутации гена *CLCN5* (дигенная мутация) с ХБПС4 (СКФ 27мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), ренальным синдромом Фанкони в дебюте с грудного возраста, с 10 лет с прогрессирующим ожирением 4 степени с гиперинсулинемией, гиперурикемией и в 15 лет с впервые диагностированными по УЗИ множественными кистами (максимальный размер до 2,4 – 2,6см) паренхимы почек, у которого идентифицированы новые варианты гена *HNF1b* (c.1646G>A; p.Ser549Asn) с аутосомно-домinantным типом наследования в гетерозиготном состоянии, гена *CLCN5* (c.941C>G; p.Ser314Trp) с X-сцепленный рецессивный тип наследования в гемизиготном состоянии. В качестве случайных находок у пациента выявлено гетерозиготное носительство патогенных/вероятно патогенных вариантов с аутосомно-рецессивным типом наследования: гена *STRC* (p.Val724fs), ответственного за нейросенсорную тугоухость и гена *PAH* (p.Arg408Trp), ответственного за фенилкетонурию.

У пациентки 10 лет при мозаичной трисомии хромосомы 9 (ORPHA:99776) диагностирован почечный фенотип синдромальной гломерулокистозной болезни почек и гетерогенный внепочечный фенотип с поражением ЦНС, скелета, сердца и сосудов, глаз, тугоухостью. Мутации в гене *CEP290* выявлены у 3 пациентов

(девочки 4 месяцев и девочки 4 лет) с различным внепочечным фенотипом инфантильного нефронофтиза в структуре нефронофтиз – связанных синдромов (синдромальный нефронофтиз, инфантильная клиническая форма).

Представляет научный и практический интерес клинический случай пациентки 14 лет с кистозом почек при синдроме Beckwith – Wiedemann, рожденной второй из двойни после применения программы экстракорпорального оплодотворения. Синдром Beckwith – Wiedemann подтвержден молекулярно – генетическим методом пробанду в возрасте 3 лет, у сибса (дизиготного близнеца – мальчика) пробанда в возрасте 14 лет клинические критерии синдрома Beckwith – Wiedemann отсутствуют, патологии почек не выявлено.

Клиническое наблюдение мальчика 7 лет с ХБПСЗ при кистозе почек вследствие *de novo* делеции короткого плеча хромосомы 12 вызывает клинический интерес. Пробанд, мальчик 7 лет поступил в клинику нефрологии в возрасте 2 мес. Мама предъявила жалобы на низкие прибавки в массе тела, беспокойство, плач, отсутствие самостоятельного сосания, беспокойство во сне, срыгивания после каждого кормления. Из анамнеза известно, что беременность матери протекала на фоне маловодия, острой респираторной вирусной инфекции, задержки внутриутробного развития плода с 32-й недели. Роды 3, путем кесарева сечения на 41 неделе, меконий в околоплодных водах. Масса при рождении 2300 г, длина тела 49 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Кисты в почках и других органах пренатально и сразу после рождения не выявлены. У родителей пробанда и сибсов кистозных почек, кист в печени, поджелудочной железе, селезенке, щитовидной железе по результатам УЗИ не выявлено.

В связи с отсутствием прибавок в массе тела ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. По данным ЭХО–КГ выявлен дефект межпредсердной перегородки, по рентгенограмме костей черепа – лакунарный остеопороз. Внутриутробные инфекции не подтверждены.

На 24-й день жизни отмечена клиника пиелонефрита: повышение температуры тела до фебрильных цифр, беспокойство, ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СРБ, лейкоцитурия, бактериурия.

Диагностировано ОПП – снижение почасового диуреза (менее 0,5 мл/кг/ч), скорости клубочковой фильтрации (11,6 мл/мин), повышение уровня креатинина (0,171 ммоль/л), мочевины (21,8 ммоль/л), гиперкалиемия (6,0 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,69 ммоль/л), метаболический ацидоз).

При УЗИ впервые в возрасте 1 мес выявлены множественные мелкие кисты (справа до 3,5 мм; слева до 2 мм в диаметре) в паренхиме обеих гипоплазированных почек. Восстановления функции почек у ребенка с ОПП не достигнуто.

В связи с выявлением у ребенка врожденного порока развития сердца (дефект межпредсердной перегородки), врожденного порока развития гортани (ларингомаляция), микроглоссии, микрогнатии, отставания в физическом (микросомия, гипотрофия II степени) и психомоторном развитии, мышечной гипотонии, сходящегося косоглазия, кривошееи, признаков ра�ахита пробанд и родители обследованы в городском диагностическом (медико-генетическом) центре (Санкт-Петербург).

У ребенка выявлена структурная перестройка короткого плеча хромосомы 12, возникшая *de novo*. Кариотип аномальный мужской: 46,XY,der(12)*de novo*.

При проведении молекулярно-цитогенетического исследования (FISH) уточнен характер структурной аномалии, подтверждена интерстициальная делеция в коротком плече хромосомы 12. По результату цитогенетического метода (FISH): *del(12)(p)ish12p<sub>subtel(8M16/ SP6X2),12q<sub>subtel(VIJyRM2196X2)del(12)(p)ish12(wep12++)</sub></sub>*. По представленному заключению генетика цитогенетической лаборатории городского диагностического (медико-генетического) центра, аберрантная хромосома 12 состоит из материала, специфичного хромосоме 12, и содержит по одной копии последовательностей, гомологичных соответствующим областям: субтеломерной области короткого плеча хромосомы 12 (локализована в субтеломерной области короткого плеча хромосомы 12), субтеломерной области длинного плеча хромосомы 12 (локализована в субтеломерной области длинного плеча хромосомы 12) и содержит интерстициальную делецию в коротком плече.

К 2 годам масса тела ребенка составляет 7400 г, рост 76 см. Артериальное давление 80/45–85/50 мм рт. ст. Сохраняются повышение креатинина и мочевины крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, анемия легкой степени тяжести, протеинурия, гиперпаратиреоз. В посеве мочи значимой бактериурии нет. По результатам УЗИ почек объем почек составил 9,3 см<sup>3</sup> (правая) и 3,9 см<sup>3</sup> (левая), в паренхиме обеих почек множественные кисты до 5–7 мм в диаметре.

В таблице 4.2 представлены клинико-лабораторные характеристики у мальчика А. (2016 г.р.) в возрасте 2 лет и 7 лет.

Таблица 4.2 – Характеристика почечного и внепочечного фенотипа, функция почек при делеции короткого плеча хромосомы 12 у мальчика 7 лет

Характеристика	Показатели			Норма
	24дня	2года	7 лет	
Физическое развитие	гипотрофия 2ст	БЭН 3ст	БЭН 2 ст, низкорослость (83см)	
Артериальное давление, мм.рт.ст.	65/45	85/50 (лабильная)	96/58	80/40-94/62
Функция почек	ОПП	ХБП С3	ХБПС3	
По результатам анализа крови				
Гемоглобин, г/л	98	101	100	110-120
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	2,7	4,73	4,56	
Ретикулоциты, %	16	3	3	1-8
Железо, мкмоль/л	6,2	7,7	8,2	7,1- 17,9
pH крови	7,242	7,36	7,35	7,37-7,45
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	31	32,9	33	32-45
pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	72	58,4	84	83-108
BE, ммоль/л	-21,0	-5,1	-7	-2,3+2,3

НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	11,3	18,8	19	24-28
Креатинин, ммоль/л	0,171	0,094	0,102	0,027 – 0,062
Мочевина, ммоль/л	21,8	17,60	20,5	1,8– 6,0
СКФ (Schwartz), мл/мин	11,6	39,3	39,5	2-8недель: 66±25; 2-12лет: 133±27
Калий, ммоль/л	6,0	4,6	4,2	3,5-5,3
Натрий, ммоль/л	135	138	136	136-146
Кальций, ммоль/л	2,0	2,33	2,41	2,25-2,75
Фосфор, ммоль/л	2,69	1,83	1,85	1,3-2,3
Паратиреоидный гормон, пг/мл	-	195,1	190	12 — 95
Активный ренин, пг/мл	-	43,1	45	3,3-31,71
По результатам анализа мочи				
Протеинурия, г/сут	0,15	0,11	0,24	отрицат
Глюкозурия, ммоль/л	2,8	отрицат	отрицат	отрицат
Гематурия	отрицат	+	отрицат	отрицат
По результатам УЗИ				
Размеры почек уменьшены	S(RD)=6,12см <sup>2</sup>	V(RD)=9,3см <sup>3</sup>	V(RD)=8,4см <sup>3</sup>	
	S(RS)=5,0см <sup>2</sup>	V(RS)=3,9см <sup>3</sup>	V(RS)=1,7см <sup>3</sup>	
Почечные кисты	диффузно в паренхиме, двусторонние			
Размер, мм	2-3,5	5-7	4-8	
Внепочечные кисты	нет	нет	нет	

В данном клиническом наблюдении мы представили случай кистоза обеих почек в сочетании с врожденным пороком развития сердца (дефект межпредсердной перегородки), врожденным пороком развития гортани (ларингомаляцией), микроглоссией, микрогнатией, отставанием в физическом (микросомия, белковоэнергетическая недостаточность III степени) и психомоторном развитии, мышечной гипотонией, сходящимся косоглазием, кривошееей, признаками рахита в возрасте 2 лет при подтвержденной хромосомной мутации – делеции короткого плеча хромосомы 12.

Нами представлено клиническое наблюдение кистоза почек в сочетании с врожденными пороками развития сердца, гортани, лицевым дисморфизмом, отставанием в физическом и психомоторном развитии, кривошееей, мышечной гипотонией в структуре редкого хромосомного нарушения, возникшего *de novo*, интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 12.

В нашем клиническом наблюдении, согласно критериям классификации ОПП, у ребенка в неонатальном периоде развилось острое повреждение почек. Ренальными причинами развития ОПП явились кистоз обеих гипоплазированных почек, острый пиелонефрит. Особенностью кистоза почек у данного пациента являются отрицательный семейный анамнез, отсутствие внепочечного расположения кист, мелкие кисты в почках по всей паренхиме в сочетании с уменьшением объема обеих почек (а не с увеличением как при аутосомно-рецессивном поликистозе почек) при сравнении с нормами объема почек.

У пациента с хромосомной мутацией (del12p), сочетанным дефектом межпредсердной перегородки, ларингомаляцией, микроглоссией, микрогнатией, кривошееей, мышечной гипотонией и кистозом обеих гипоплазированных почек констатирован исход ОПП в ХБП С3 к 2 годам без прогрессирования к возрасту 7 лет. Констатирован исход ОПП в ХБПС3 (повышение креатинина крови, снижение СКФ по расчетной формуле Schwartz, почечный канальцевый ацидоз, гиперпаратиреоз, лабильная артериальная гипертензия, анемия, отставание в росте и развитии.

Пациентка 17 лет с Papillo–renal синдромом вследствие мутации гена *PAX2* является реципиентом почечного трансплантата в связи с исходом в терминальную почечную недостаточность в возрасте 12 лет, проведена родственная трансплантация в возрасте 13 лет, функция родственного трансплантата сохранна к 17 годам.

Среди 12 детей с орфанными наследственными синдромами при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии летальный исход констатирован у пациентки 4 месяцев с нефронофтиз-связанным синдромом Meckel-Gruber4 вследствие мутации гена *CEP290*.

Клинический фенотип кистоза в структуре орфанных наследственных синдромов вследствие мутаций в генах и хромосомной патологии у 12 детей характеризовался вариабельностью: *CEP290* при синдроме Meckel–Gruber4 (1), *CHD7* при синдроме CHARGE (1), *PAX2* при синдроме Papillo–renal (1), делеция 17q12 с захватом гена *HNF1b* при синдроме делеции 17q12 (4), делеция 12q21 с захватом гена *CEP290* при синдроме Senior-Loken6 (1), *de novo* делеция короткого плеча хромосомы 12 (1), мозаичная трисомия хромосомы 9 (1), дигенная мутация *CLCN5* и *HNF1b* при болезни Dent1 (1), нарушение метилирования KvLQT / LIT1 при синдроме Beckwith – Wiedemann (1).

## ГЛАВА 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И  
ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МЕТОДУ KAPLAN-MEIER (1958) У ДЕТЕЙ С  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК**

**5.1 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan-Meier (1958)  
у детей при поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным  
типов наследования**

Стратификация тяжести ХБП (таблица 5.1) проведена у 190 детей с АДПБП в возрасте более 2 лет (средний возраст  $14,2 \pm 3,7$  лет).

Таблица 5.1 – Стратификация ХБП у 190 детей с АДПБП в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с АДПБП	
	n	%
C1 (>90)	175	92
C2 (60 – 89)	9	5
C3 (30 – 59)	4	2
C4 (15 – 29)	1	0,5
C5 (<15)	1	0,5
Всего	190	100

Из 200 пациентов с АДПБП в 92% случаев отмечена ХБПС1 с нормальной СКФ. У 35 из 190 детей в возрасте более 2 лет диагностировано очень раннее начало АДПБП. Проведена стратификация тяжести ХБП (таблица 5.2) в возрасте более 2 лет (средний возраст  $7,4 \pm 4,1$  лет) 35 детям с очень ранним началом АДПБП.

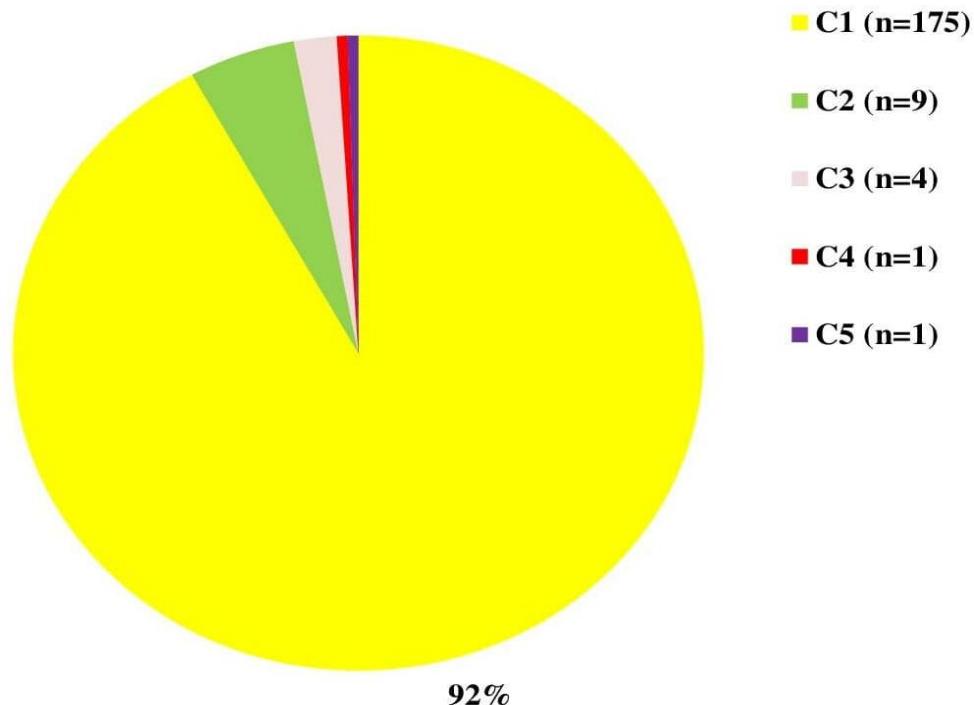


Рисунок 5.1 – Стратификация тяжести ХБП у 190 детей в возрасте более 2 лет с АДПБП

Из 10 детей в возрасте менее 2 лет с АДПБП у 9 констатирована ХБП с нормальной СКФ, у 1 с очень ранним началом АДПБП диагностировано ОПП (недостаточность) в структуре синдрома Поттер с рождения.

Таблица 5.2 – Стратификация тяжести ХБП у 35 детей с очень ранним началом АДПБП в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с очень ранним началом АДПБП	
	n	%
C1 (>90)	28	80
C2 (60 – 89)	4	11,4
C3 (30 – 59)	3	8,6
C4 (15 – 29)	0	0
C5 (<15)	0	0
Всего	35	100

Среди 35 детей с очень ранним началом АДПБП в 80% случаев установлена ХБП с нормальной СКФ, в 20% – прогрессирование ХБП в С2–3 в возрасте  $7,4 \pm 4,1$  лет. Проведен анализ прогрессирования ХБП у детей в возрасте более 2 лет с АДПБП вследствие мутаций гена *PKD1* (36) и *PKD2* (6). Стратификация тяжести ХБП у 42 детей в возрасте более 2 лет с АДПБП вследствие мутации генов *PKD1* и *PKD2* представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Стратификация тяжести ХБП в возрасте более 2 лет у 36 детей с АДПБП вследствие мутации гена *PKD1* и у 6 с АДПБП вследствие мутации гена *PKD2*

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с АДПБП– <i>PKD1</i>		пациенты с АДПБП– <i>PKD2</i>	
	n	%	n	%
C1 (>90)	29	80,6	6	100
C2 (60 – 89)	5	13,8	0	–
C3 (30 – 59)	2	5,6	0	–
C4 (15 – 29)	0	–	0	–
C5 (<15)	0	–	0	–
Всего	36	100	6	100

Из 200 детей констатировано 2 (1%) летальных исхода: в возрасте 2 месяцев при АДПБП с ОПП в структуре синдрома Поттер (1), в возрасте 17 лет исход в терминальную почечную недостаточность при АДПБП и гломерулонефритом с ФСГС.

Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 200 педиатрических пациентов с АДПБП представлены на рисунке 5.2.

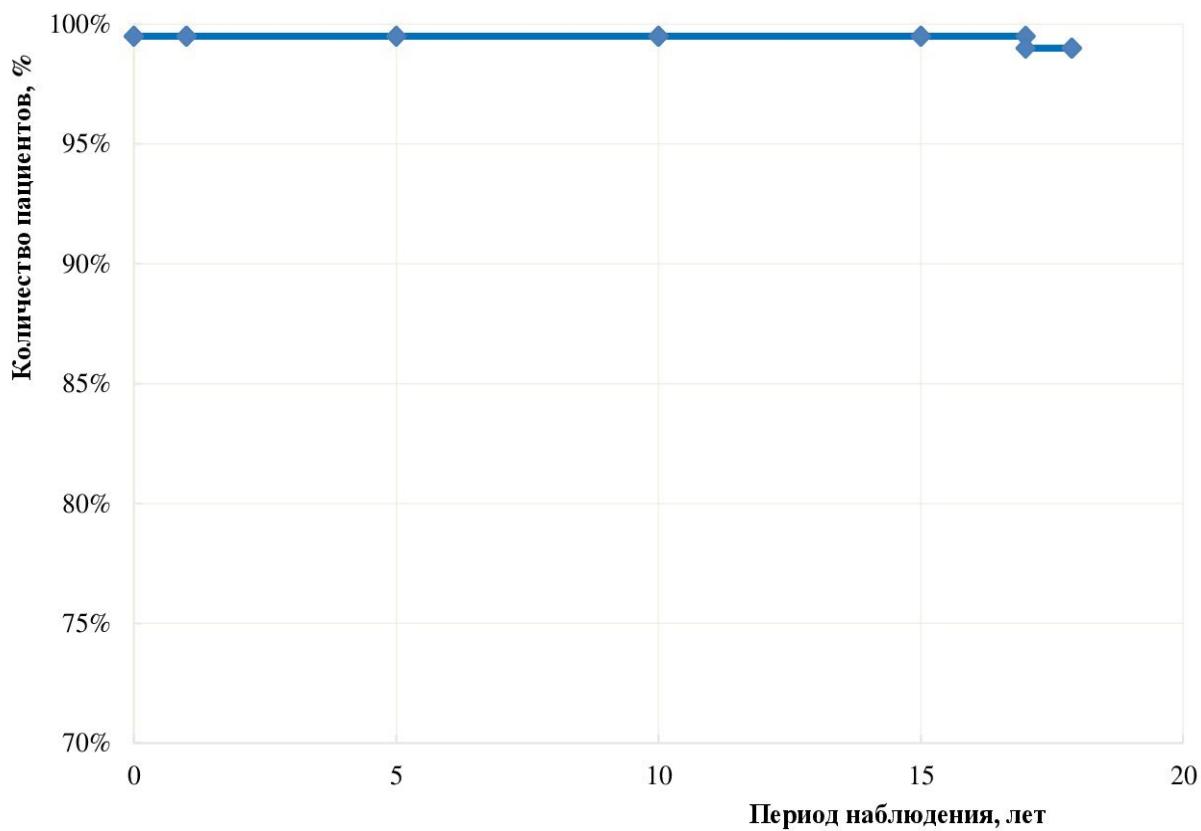


Рисунок 5.2 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 200 детей и подростков с АДПБП

Вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней у детей с АДПБП составила 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99%, соответственно.

**5.2 Почечная функция, почечная выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей при орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования**

У 6 из 33 детей с АРПБП диагностировано ОПП, из них у 5 с классической АРПБП и Поттер–фенотипом – почечная недостаточность персистирующая более 4 недель с рождения. У пациентки с детской АРПБП в возрасте 13 лет установлено ОПП на фоне вирусной инфекции с прогрессированием ХБП в С4 к 14 годам.

Стратификация стадий ХБП (таблица 5.4) проведена у 28 детей с детской АРПБП в возрасте более 2 лет (средний возраст  $8,3 \pm 4,9$  лет).

Таблица 5.4 – Стратификация ХБП у 28 детей с АРПБП в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с АРПБП	
	n	%
C1 (>90)	3	10,7
C2 (60 – 89)	12	42,86
C3 (30 – 59)	8	28,57
C4 (15 – 29)	4	14,3
C5 (<15)	1	3,57
Всего	28	100

Из 28 детей с АРПБП в 10,7% случаев диагностировано ХБП С1 с нормальной СКФ, в 89,3% в возрасте  $7,2 \pm 5,4$  лет констатировано прогрессирование в ХБП С2–5.

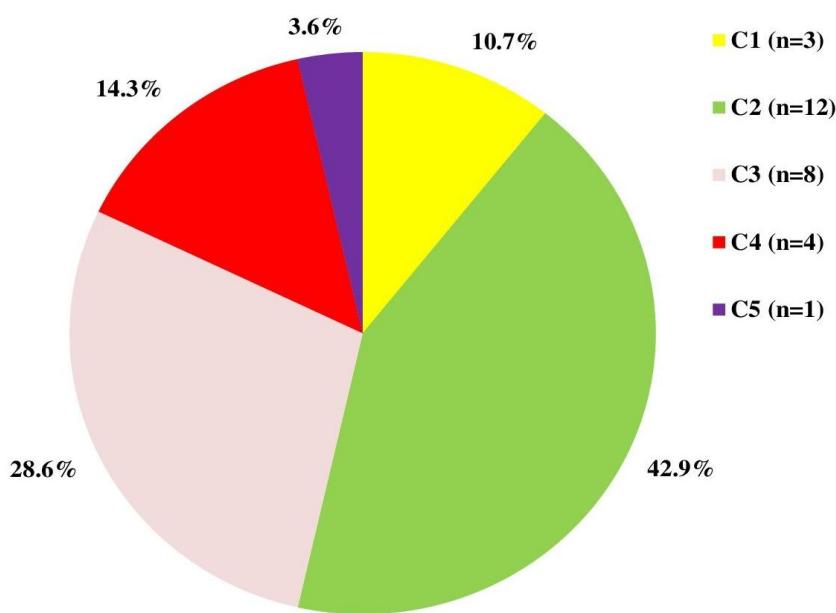


Рисунок 5.3 – Стратификация тяжести ХБП у 28 детей с АРПБП в возрасте более 2 лет

Пренатально развивались в условиях маловодия, не имели ОПП в неонатальном и грудном периодах 11 из 13 детей с детской АРПБП с фиброзом печени и прогрессированием в ХБПС3–5 в возрасте более 2 лет.

У 5 (15%) из 33 детей с АРПБП констатирован летальный исход в грудном возрасте. Все пациенты с летальным исходом имели классическую АРПБП с синдромом Поттер при рождении, персистированием ОПП (недостаточность), исходом в терминальную почечную недостаточность в 1,5 – 3 месяца (4), в возрасте 12 месяцев (1).

У 5 детей с летальным исходом при классической АРПБП диагноз подтвержден по результатам аутопсии; не выявлено внепочечного расположения кист по результатам аутопсии. У 28 детей с детской АРПБП с фиброзом печени в неонатальном и грудном периодах отсутствовало ОПП и летальные исходы.

Представлена стратификация ХБП у 16 детей с АРПБП вследствие мутаций гена *PKHD1* в возрасте более 2 лет (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Стратификация ХБП у 16 детей с детской АРПБП вследствие мутации гена *PKHD1* в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Пациенты с детской АРПБП вследствие мутации гена <i>PKHD1</i>	
	n	%
C1 (>90)	3	18,75
C2 (60 – 89)	6	37,5
C3 (30 – 59)	5	31,25
C4 (15 – 29)	2	12,5
C5 (<15)	-	-
всего	16	100

Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 33 педиатрических пациентов с орфанной АРПБП представлены на рисунке 5.4.

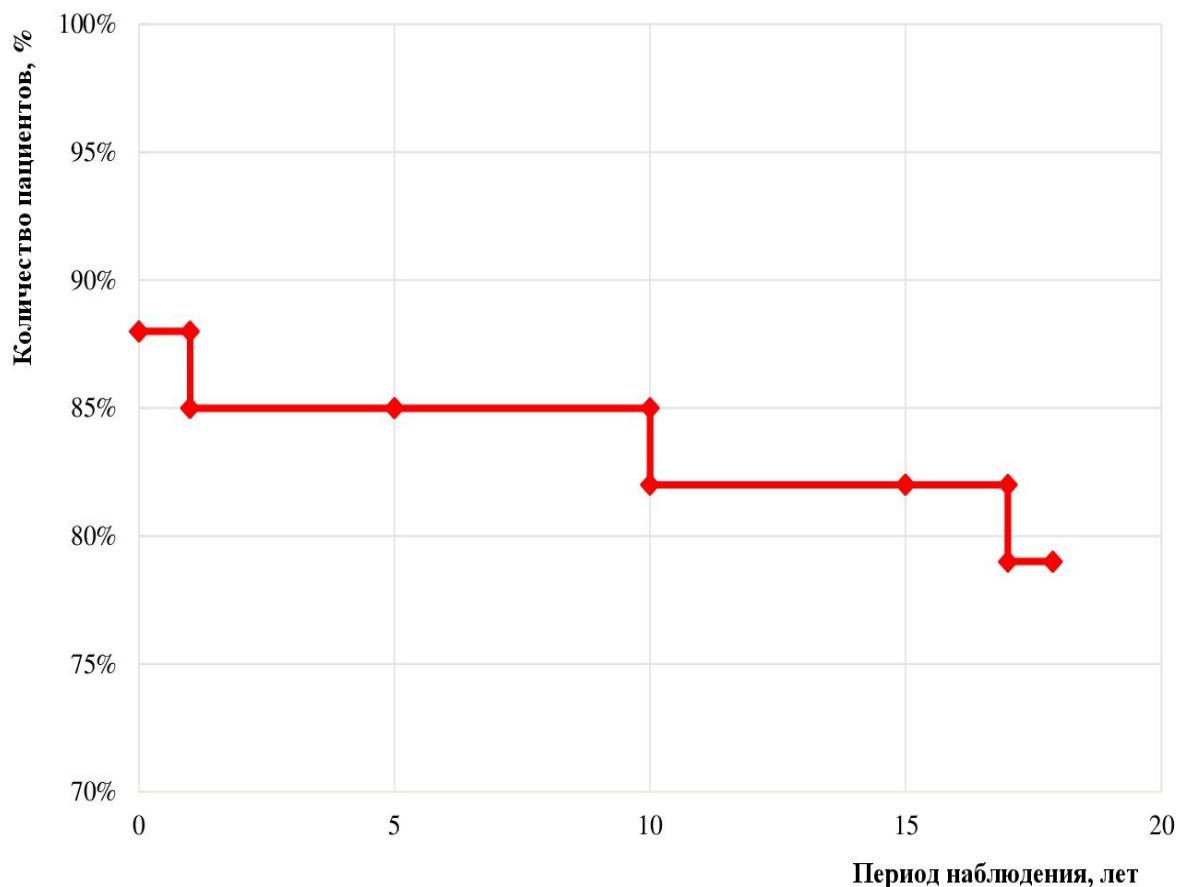


Рисунок 5.4 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 33 детей с АРПБП

Отмечен неблагоприятный прогноз почечной выживаемости у 33 детей с АРПБП.

Вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней у детей с АРПБП составила 85%, 85%, 82%, 82%, 79%, соответственно.

Проведено сравнение вероятности почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 200 детей с АДПБП и у 33 детей с АРПБП (рисунок 5.5), установлены достоверные различия.

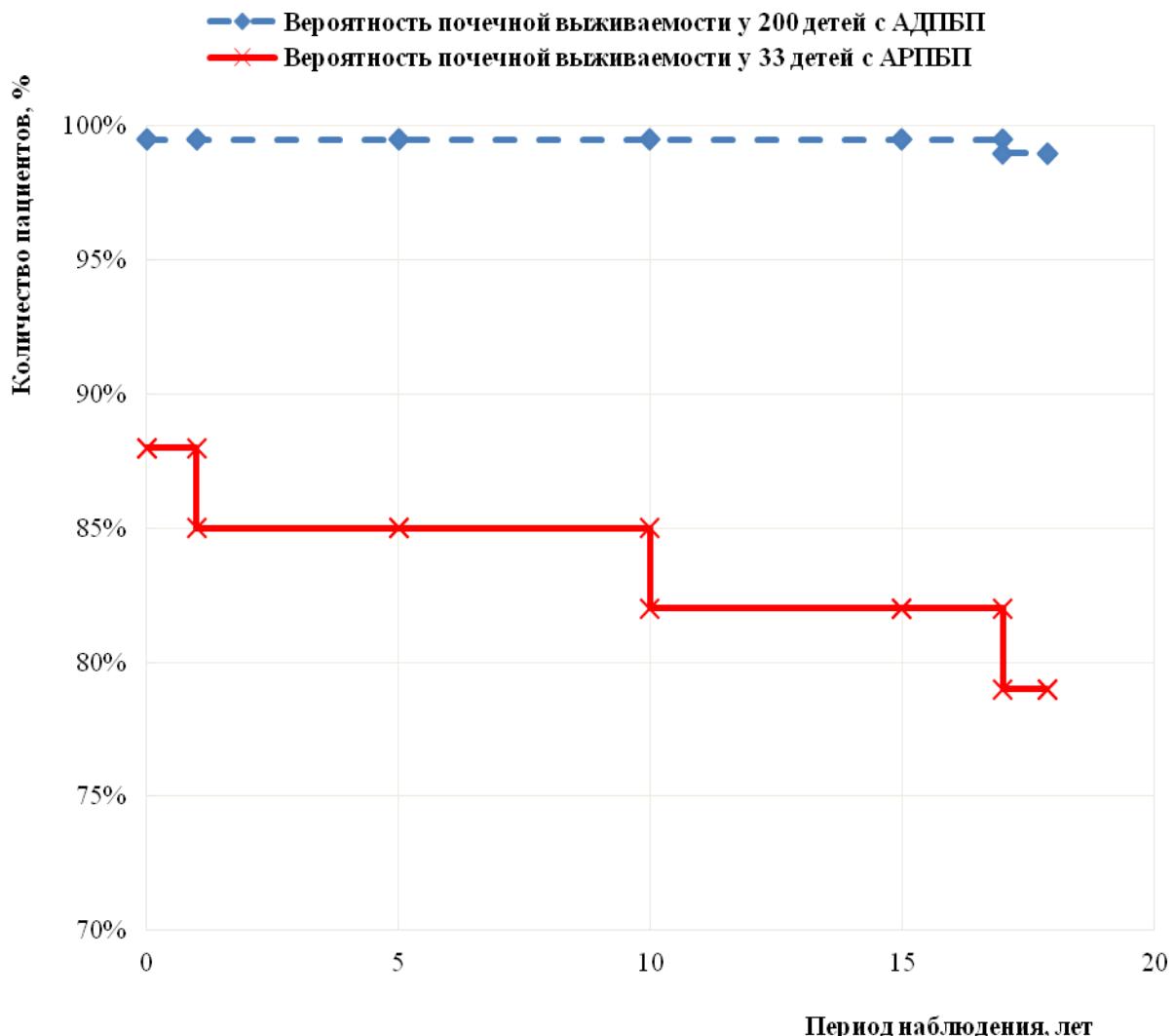


Рисунок 5.5 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 33 детей с АРПБП и 200 детей с АДПБП

При АРПБП вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу E. Kaplan – P. Meier в возрасте до 17 лет ниже, чем при АДПБП ( $p<0,05$ ).

### 5.3 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанной гломерулокистозной болезнью почек

Выявлены особенности прогрессирования ХБП у 12 детей с ГКБП, из них в возрасте менее 2 лет (4), в возрасте более 2 лет (8).

У 3 из 4 детей в возрасте менее 2 лет отмечено снижение СКФ, из них у пациентки 5 месяцев с ГКБП вследствие мутации гена *HNF1b* и синдромом Поттер с ОПП при рождении проводилась ЗПТ терминальной почечной недостаточности. У пациентки 2,5 месяцев с ГКБП вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* – нормальное значение СКФ (63 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Проведена стратификация ХБП (таблица 5.6) у 8 детей с гломерулокистозной болезнью почек в возрасте более 2 лет ( $8,0 \pm 2,27$  лет); констатирована ХБП с нормальной СКФ (1), прогрессирование ХБП в С2 (6), в С4 (1).

Таблица 5.6 – Стратификация тяжести ХБП у 8 детей в возрасте более 2 лет с гломерулокистозной болезнью почек

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Пациенты с ГКБП			
	вследствие мутации гена <i>HNF1b</i>	вследствие делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i>	при мозаичной трисомии хромосомы 9	пациент 16 лет
C1 (>90)	0	1	0	0
C2 (60 – 89)	3	1	1	1
C3 (30 – 59)	0	0	0	0
C4 (15 – 29)	1*	0	0	0
C5 (<15)	0	0	0	0
всего	4	2	1	1

Примечание к таблице: \* ХБП С4 у пациента с болезнью Dent1 (дигенная мутация)

У 8 детей с гломерулокистозной болезнью почек в возрасте более 2 лет представлена стратификация тяжести ХБП, из них у 4 идентифицированы мутации в гене *HNF1b*, у 2 – делеция хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b*, у 1 пациентки мозаичная трисомия хромосомы 9. У пациента 16 лет с ХБПС2 идентификация генотипа не проводилась. Летальные исходы среди пациентов с ГКБП за период наблюдения отсутствовали.

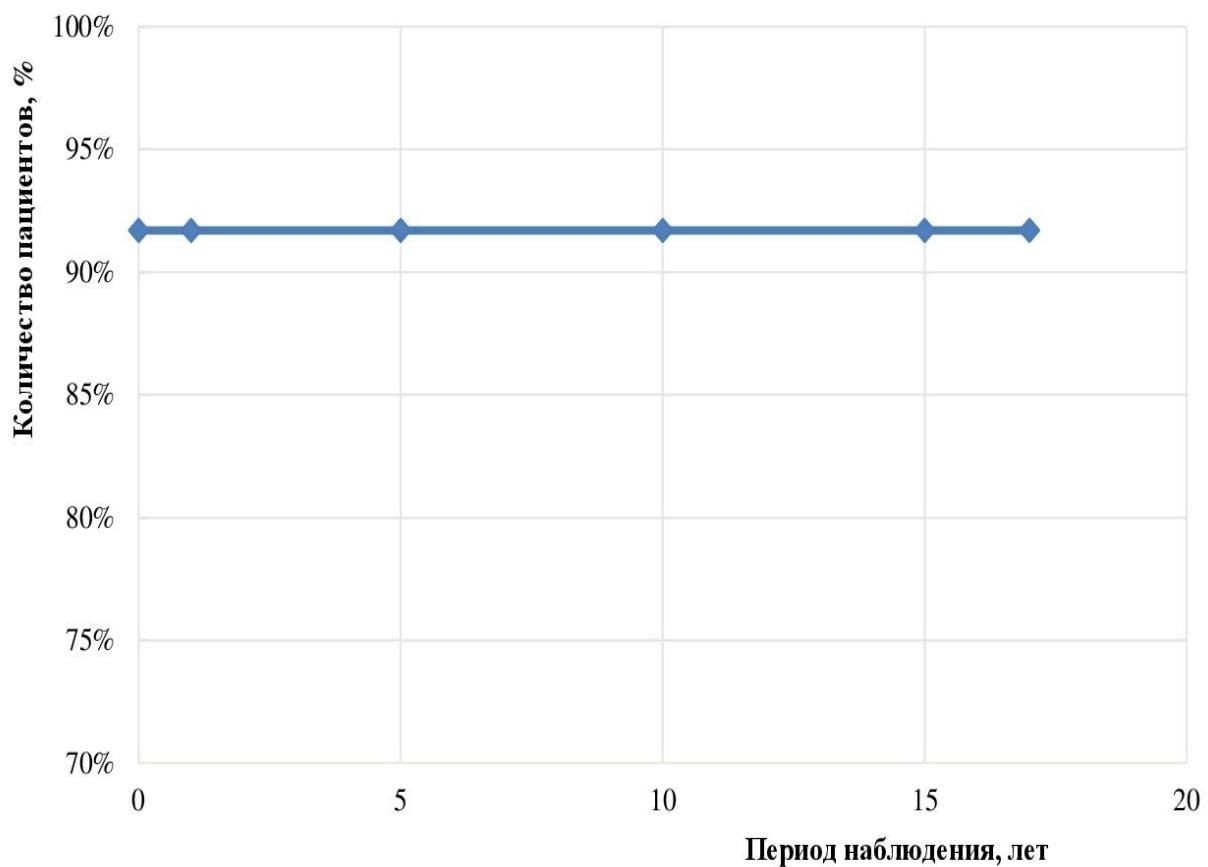


Рисунок 5.6 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 12 пациентов с гломерулокистозной болезнью почек

Для оценки вероятности почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 12 детей с ГКБП построена кривая почечной выживаемости (рисунок 5.6). Вероятность почечной выживаемости 1-летней при ГКБП составила 91,7% в связи с тем, что у 1 из 12 новорожденных диагностировано ОПП с исходом в терминальную почечную недостаточность к 5 месяцам.

Вероятность почечной выживаемости 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у пациентов с ГКБП составила 91,7%.

#### **5.4 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанным нефронофтизом**

Из 13 пациентов с нефронофтизом, у 3 детей в возрасте менее 2 лет констатирована ХБП со сниженной СКФ, из них у новорожденной диагностирован синдром Поттер, ОПП, начата ЗПТ (перитонеальный диализ), диагностирована терминальная стадия ХБП и летальный исход в возрасте 4,5 месяцев. У probanda с инфантильным нефронофтизом вследствие мутации гена *CEP290* установлено снижение СКФ до 58мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в возрасте 6 месяцев, у probanda с инфантильным нефронофтизом вследствие мутации гена *INVS* – снижение СКФ до 46мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в возрасте 9 месяцев.

Проведена стратификация ХБП в возрасте более 2 лет (средний возраст 10,19±1,94 лет) у 10 из 13 детей с нефронофтизом (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Стратификация тяжести ХБП у 10 детей в возрасте более 2 лет с нефронофтизом

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с нефронофтизом, n
C1 (>90)	0
C2 (60 – 89)	1
C3 (30 – 59)	4
C4 (15 – 29)	2
C5 (<15)	3
всего	10

У 9 из 10 детей с нефронофтизом в возрасте более 2 лет отмечено прогрессирование ХБП в С3–5 в возрасте  $7,41 \pm 1,83$  лет.

У 3 пациенток в возрасте 12–13 лет ( $12,5 \pm 0,35$  лет) начата ЗПТ методом гемодиализа в связи с прогрессированием в ХБПС5, из них у 2 с последующей трансплантацией почки: в возрасте 12 лет (трупная) и в возрасте 13 лет (родственная), соответственно. В возрасте 17 лет у 2 реципиентов почечного трансплантата рецидива нефронофтиза в катамнезе 5 лет и 4 лет не отмечено; диагностирована хроническая трансплантационная нефропатия с дисфункцией трупного ретрансплантата, сохранная функция родственного почечного трансплантата, соответственно.

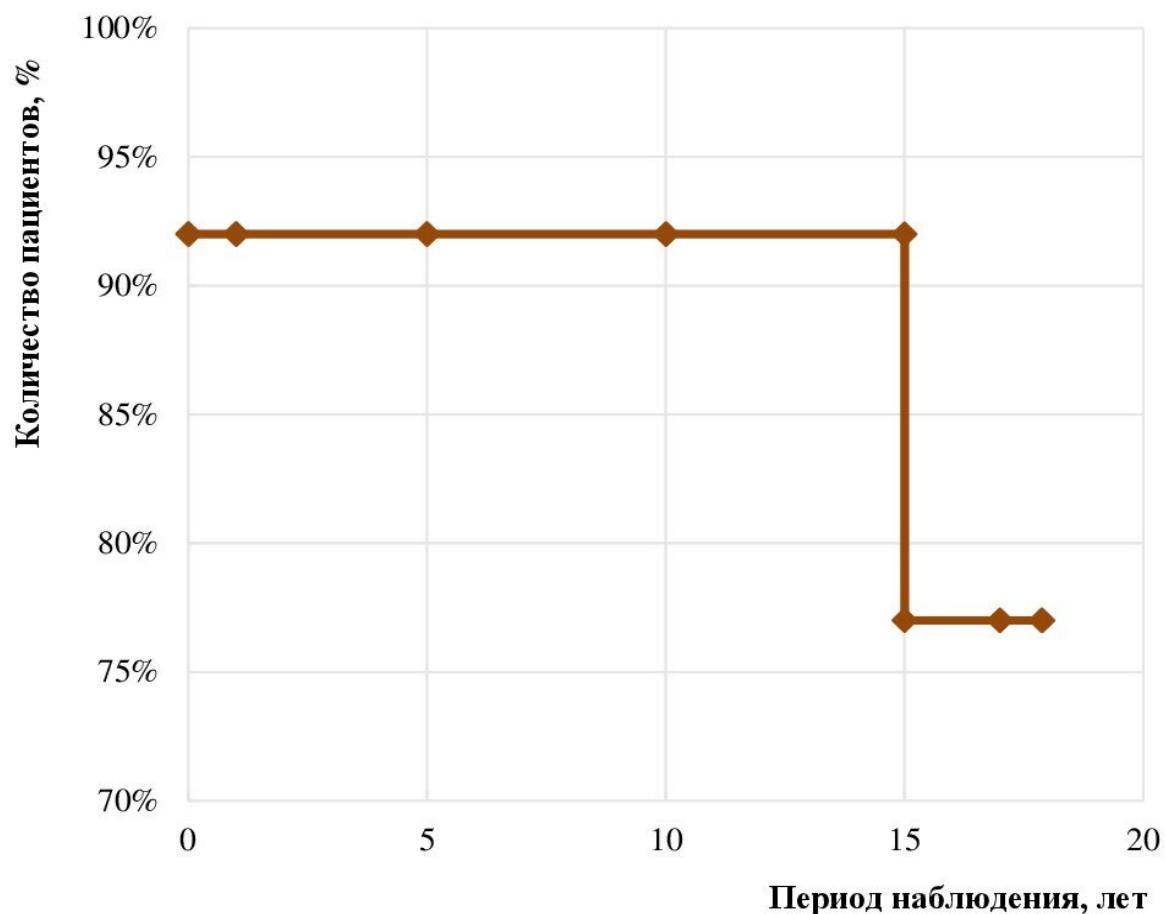


Рисунок 5.7 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 13 пациентов с нефронофтизом

Отмечен неблагоприятный прогноз почечной выживаемости для пациентов с нефронофтизом в возрасте от 15 лет. Вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней у пациентов с нефронофтизом составила 92%, 92%, 92%, 77%, 77%, соответственно (рисунок 5.7).

## 5.5 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки

Почечная функция и выживаемость оценена у 37 детей с МКДП, из них 34 с изолированной формой и 3 с синдромальной (синдром делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b*, CHARGE вследствие мутации гена *CHD7*, Papillo–renal вследствие мутации гена *PAX2*).

У 37 детей по результатам исследования подтверждена нефункционирующая мультикистозная почка, почечная функция осуществляется функционирующей контралатеральной почкой, которая в 48,6% случаев имеет патологию (осложненная МКДП).

Таблица 5.8 – Стратификация ХБП у 21 пациента в возрасте более 2 лет с односторонней мультикистозной дисплазией почки

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с односторонней МКДП в возрасте более 2 лет	%
C1 (>90)	9	42,9
C2 (60 – 89)	6	28,6
C3 (30 – 59)	5	23,8
C4 (15 – 29)	0	0
C5 (<15)	1	4,7
всего	21	100

Стратификация тяжести ХБП (таблица 5.8) проведена у 21 пациента с МКДП в возрасте более 2 лет (средний возраст  $7,72\pm0,45$  лет), из них у 9 (42,9%) отмечена ХБПС1 (с нормальной СКФ).

У 12 (57,1%) из 21 пациента в возрасте более 2 лет при односторонней нефункционирующей МКДП функция контралатеральной почки соответствовала ХБПС2 (6), ХБПС3 (5), ХБПС5 (1). Не выявлено значимых различий в стратификации стадий ХБП в 2 группах детей с МКДП после проведенной ранее нефроуретерэктомии и без нее ( $p>0,05$ ).

Из 37 детей (16 в возрасте менее 2 лет, 21 в возрасте более 2 лет) с МКДП, имели нормальную СКФ 23 (62,2%), из них 14 в возрасте менее 2 лет, 9 в возрасте более 2 лет; снижение СКФ 14 (37,8%), из них 2 в возрасте менее 2 лет, 12 в возрасте более 2 лет.

Дети (14) со снижением СКФ имели осложненную МКДП с патологией контралатеральной почки.

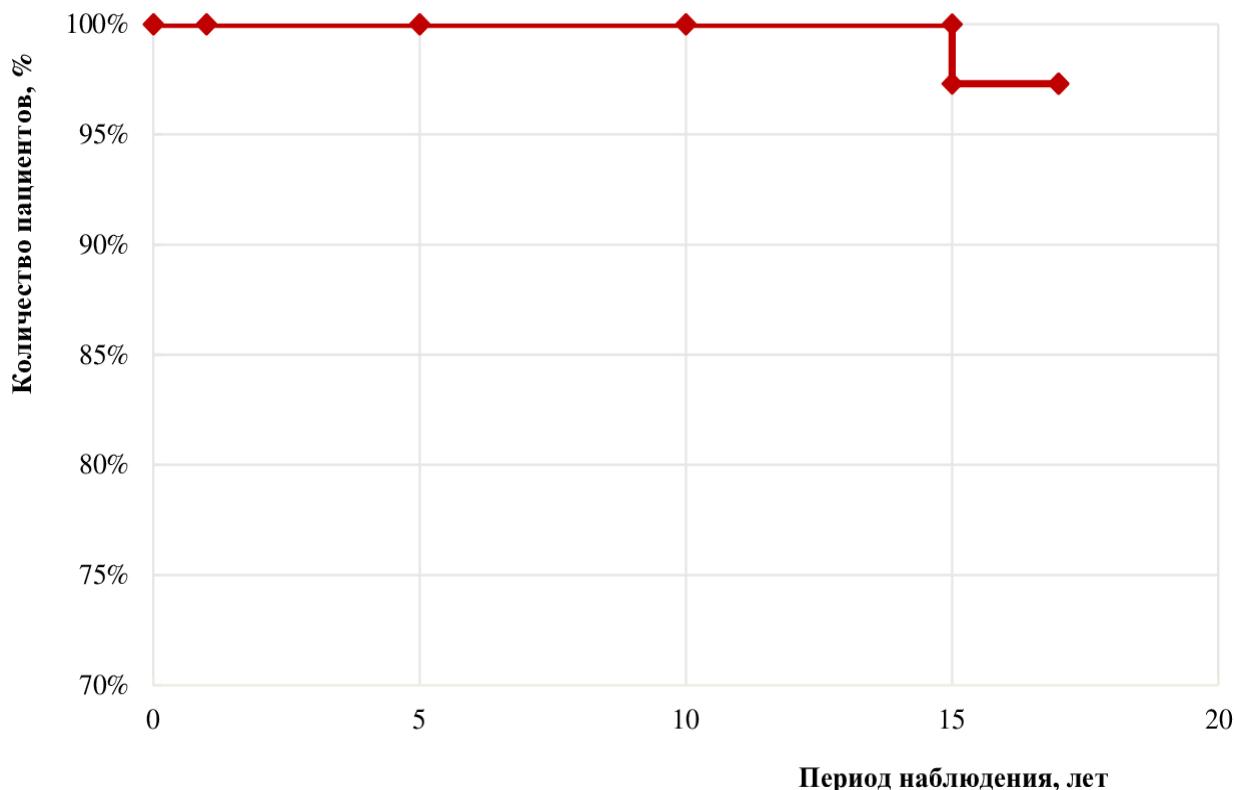


Рисунок 5.8 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 37 детей с односторонней мультицистозной дисплазией почки

Вероятность выживаемости контралатеральной почки 1-летней, 5-летней, 10-летней у 37 пациентов с односторонней нефункционирующей МКДП составила 100% (рисунок 5.8).

Одной пациентке с исходом в ХБПС5 при синдроме Papillo-renal (Мультикистозная дисплазия правой почки, состояние после нефрэктомии; стеноз левой почечной артерии, реноваскулярная артериальная гипертензия) проведена трансплантация почки в возрасте 13 лет, рецидива кистозной болезни в трансплантах в катамнезе за 4 года не выявлено. Вероятность выживаемости контралатеральной почки 15-летней у детей с односторонней нефункционирующей МКДП составила 97,3%.

Отсутствовали летальные исходы у 37 детей с односторонней МКДП.

### **5.6 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с кистозной болезнью почек при орфанном туберозном склерозе**

У 1 из 6 детей с туберозным склерозом в возрасте 1 года диагностирована ХБП с нормальной СКФ (94мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). У 5 детей в возрасте 2 – 14 лет (средний возраст 8,8±2,41лет) с кистозом почек при туберозном склерозе проведена стратификация тяжести ХБП.

У детей с кистозом почек при туберозной склерозе в возрасте более 2 лет (таблица 5.9) состояние почечной функции соответствовало ХБПС1 (3), ХБПС2 (2).

Из 5 детей с туберозным склерозом в возрасте более 2 лет, трое с ХБПС1 имели кистоз почек в сочетании с ангиомиолипомами (из них у 1 - гломерулокистоз и ангиомиолипомы почек), один с ХБПС2 кистоз единственной почки вследствие нефрэктомии контралатеральной по поводу прозрачноклеточной карциномы. У пациентки с кистозом почек (без ангиомиолипом) при туберозном склерозе диагностирована ХБПС2 в возрасте 14 лет.

Таблица 5.9 – Стратификация тяжести ХБП у 5 детей в возрасте более 2 лет с кистозом почек при туберозной склерозе

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с кистозом почек при туберозном склерозе в возрасте более 2 лет
C1 (>90)	3
C2 (60 – 89)	2
C3 (30 – 59)	0
C4 (15 – 29)	0
C5 (<15)	0
всего	5

Вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней и 14 летней у пациентов с кистозной болезнью почек при туберозном склерозе составила 100% (рисунок 5.9).

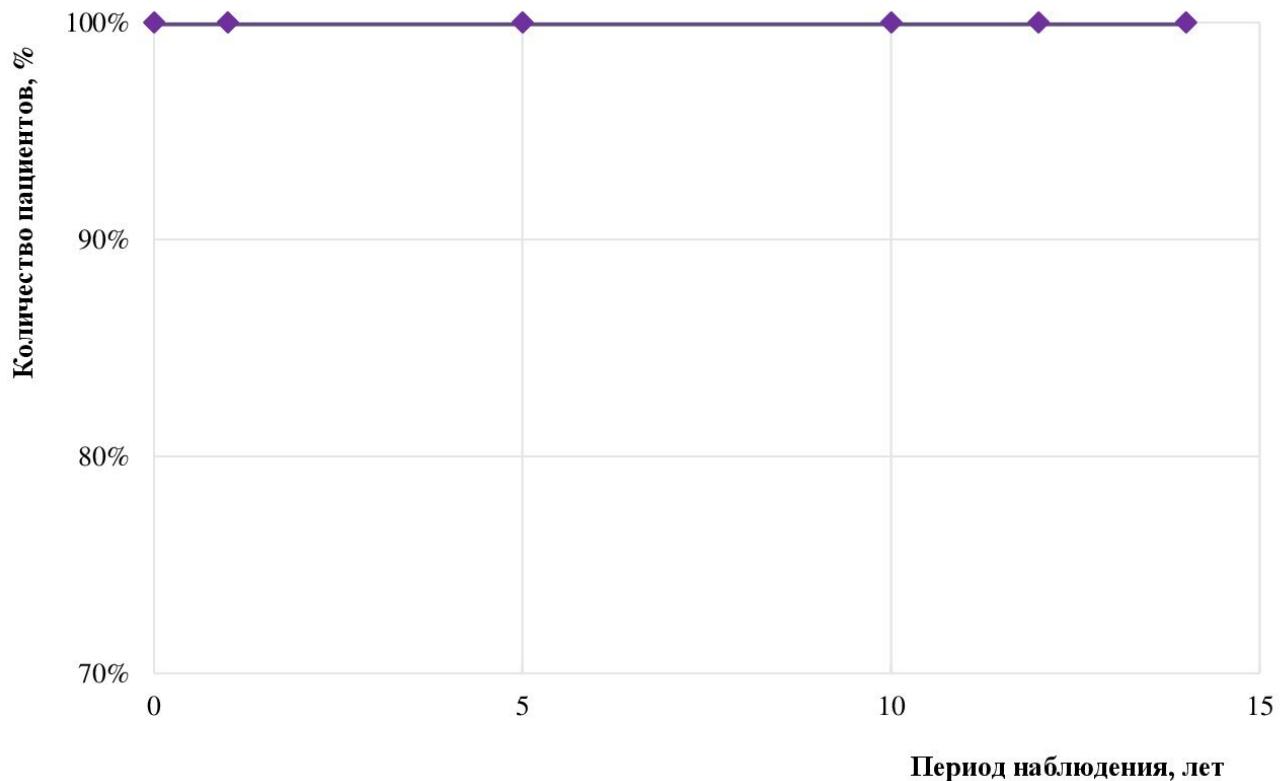


Рисунок 5.9 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 6 детей с кистозной болезнью почек при туберозном склерозе

## 5.7 Почечная функция и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с орфанными наследственными синдромами при патогенной мутации в генах и хромосомной патологии

Из 12 детей в возрасте от 2,5 месяцев до 17 лет с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии на момент исследования 8 – в возрасте более 2 лет, 4 – в возрасте менее 2 лет.

У 4 детей в возрасте менее 2 лет диагностировано ХБП, из них:

у probanda (девочка) 2,5 месяцев и probanda (девочка) 7 месяцев с синдромом делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b*, с нормальной СКФ (63мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и со сниженной СКФ (20мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), соответственно;

у probanda (девочка) 4 месяцев с синдромом Meckel-Gruber4 – терминальная стадия ХБП в исходе ОПП (в неонатальном периоде), с летальным исходом в возрасте 4,5 месяцев;

у probanda (мальчик) с синдромом CHARGE – ХБП со снижением СКФ (58мл/мин/1.73м<sup>2</sup>) в возрасте 1 года.

У 8 из 12 пациентов с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии в возрасте более 2 лет (средний возраст 10,25±2,0 лет) проведена стратификация тяжести ХБП (таблица 5.10).

Из 8 детей в возрасте более 2 лет proband (девочка) с синдромом Papillo-renal является реципиентом родственного трансплантата почки (с 13 лет) в связи с исходом в ХБПС5 (в 12 лет) с сохранной функцией трансплантата в возрасте 17 лет.

Таблица 5.10 – Стратификация тяжести ХБП у 8 детей с орфанными наследственными синдромами при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с орфанными наследственными синдромами		Всего
	при патогенных мутациях в генах	при хромосомной патологии	
C1 (>90)	1 *	1	2
C2 (60 – 89)	0	2	2
C3 (30 – 59)	0	1	1
C4 (15 – 29)	1 **	1	2
C5 (<15)	1	0	1
всего	3	5	8

Примечание к таблице: \* ХБПС1 у пациентки с синдроме Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования *KvLQT (LIT1)*, \*\* ХБПС4 у пациента с болезнью Dent1 (дигенная мутация)

Для оценки вероятности почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 12 пациентов с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии построена кривая почечной выживаемости.

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней у детей с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии составила 91,6%, вероятность почечной выживаемости 15–летней и 17–летней 83,3% (рисунок 5.10).

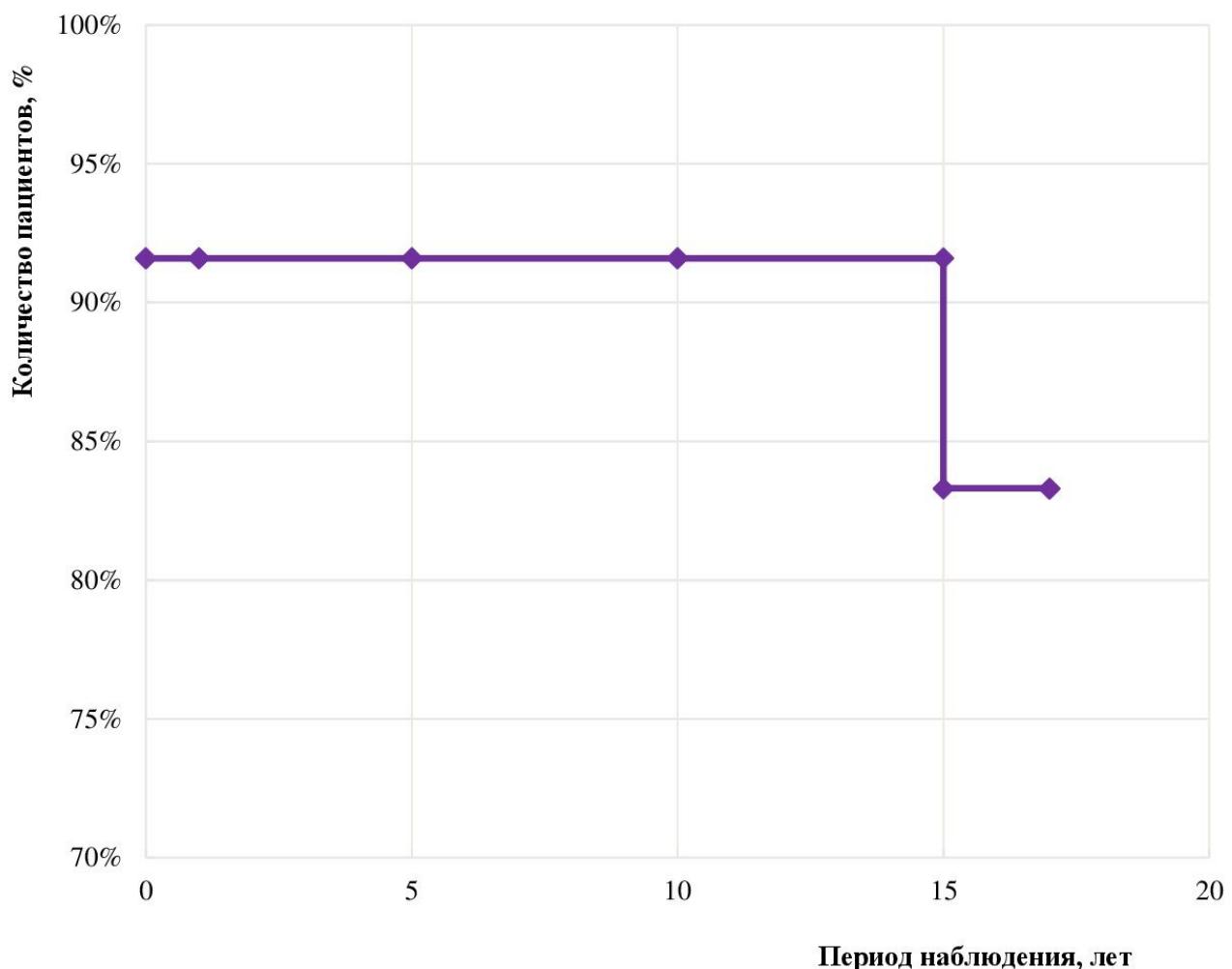


Рисунок 5.10 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 12 детей с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии

Из 300 пациентов с наследственными кистозными болезнями почек, 38 – в возрасте менее 2 лет, 262 – в возрасте более 2 лет, из них 254 – без ассоциации с орфанными наследственными синдромами, 8 - при ассоциации с орфанными наследственными синдромами.

Проведено сравнение тяжести ХБП у 262 детей с наследственными кистозными болезнями почек в возрасте более 2 лет в 2 группах: в 1 группе – без ассоциации с наследственными синдромами (254), во 2 группе – при ассоциации с орфанными наследственными синдромами (8) при патогенных мутациях в генах и

хромосомной патологии (таблица 5.11).

Распределение пациентов по тяжести ХБП в 2 сравниваемых группах по критерию  $\chi^2$  с вероятностью 99,9% различное.

Таблица 5.11 – Стратификация тяжести ХБП у 262 пациентов в возрасте более 2 лет с кистозными болезнями почек при ассоциации с орфанными наследственными синдромами при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии и без ассоциации с орфанными наследственными синдромами.

Стадия ХБП, (СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	пациенты с кистозными болезнями почек в возрасте более 2 лет		Всего	
	1 группа без ассоциации с орфанными наследственными и синдромами	2 группа при ассоциации с орфанными наследственными синдромами	n	%
C1 (>90)	190 (74,8%)	2	192	73,3
C2 (60 – 89)	33 (12,9%)	2	35	13,4
C3 (30 – 59)	20 (7,9%)	1	21	8
C4 (15 – 29)	6 (2,4%)	2	8	3
C5 (<15)	5 (2%)	1	6	2,3
всего	254 (100%)	8	262	100

Проведена оценка вероятности почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 300 детей и подростков при наследственных кистозных болезнях почек, из них у 288 с кистозной болезнью почек без ассоциации с орфанными наследственными синдромами и у 12 с кистозной болезнью почек с орфанными наследственными синдромами и заболеваниями при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии (рисунок 5.11).

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней у детей при наследственных кистозных болезнях почек без ассоциации с орфанными наследственными синдромами составила 98,3%, 97,9%, 97,9%, 96,9%, 96,5%, в сравнении с 91,6%, 91,6%, 91,6%, 83,3%, 83,3%,

соответственно у детей с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах и заболеваниях при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии (рисунок 5.11).

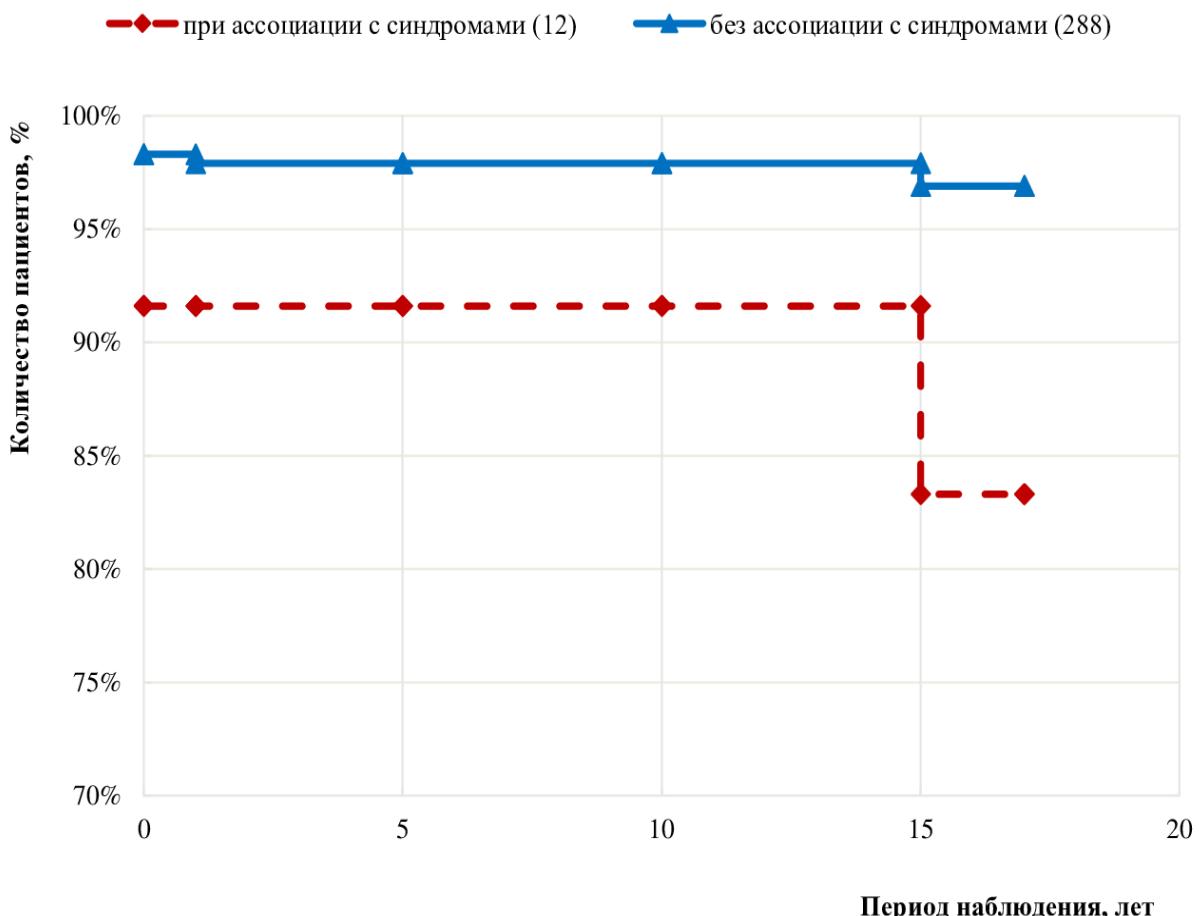


Рисунок 5.11 – Вероятность почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у 12 детей с кистозной болезнью почек при ассоциации с орфанными наследственными синдромами и у 288 детей с кистозной болезнью почек без ассоциации с наследственными синдромами

Установлено, что у детей с наследственными кистозами почек: при ассоциации с наследственными синдромами вероятность почечной выживаемости 15–летней и 17–летней ниже, чем при кистозах почек без ассоциации с наследственными синдромами ( $p<0,05$ ).

## ГЛАВА 6

**ПРЕДИКТИВНОСТЬ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К  
ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КИСТОЗНЫМИ  
БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

В целях обеспечения индивидуального подхода, в том числе до появления клинических симптомов, ведение пациентов детского возраста с кистозной болезнью почек необходимо осуществлять на основе принципов медицины 4П/4Р [238]. Л.С.Намазовой–Барановой и соавторами в 2020 году внедрена в практику отечественной педиатрии концепция «7П – педиатрии», основанная на мультидисциплинарном ведении детей с различной патологией [46].

В этой главе нами обсуждаются персонализированность медицины, указывающей на выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных генетических особенностей у конкретного пациента с наследственным кистозом почек и предиктивность, направленную на профилактические мероприятия до манифестации первых проявлений и обеспечивающей прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем.

Нами описаны особенности клинического почечного и внепочечного фенотипа с результатами молекулярно–генетического исследования у 87 детей с наследственными кистозными болезнями почек, из них у 75 с изолированным, у 12 с синдромальным наследственным кистозным болезнями почек.

Персонализированный подход к ведению 87 детей с наследственными кистозными болезнями почек (поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования, поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования, гломерулокистозной болезни почек, нефронофтизом, односторонней мультикистозной дисплазии почки, кистозе почек при туберозной склерозе и при орфанных наследственных синдромах) основывался на индивидуальной вариабельности генетических особенностей,

идентификации патогенных вариантов мутации генов или хромосомной патологии; клинического почечного и внепочечного фенотипов; прогрессирования хронической болезни почек от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5; выборе консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5.

С учетом проведенного исследования особенностей клинического почечного и внепочечного фенотипа с учетом полученных результатов молекулярно – генетических исследований у 87 из 300 детей с наследственными кистозными болезнями почек обосновано прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей и подростков с поликистозной болезнью почек с аутосомно–доминантным и с аутосомно–рецессивным типом наследования, с гломерулокистозной болезнью почек, с нефронофтизом, при односторонней мультикистозной дисплазии почки, с кистозом почек при туберозной склерозе, с кистозом почек при орфанных наследственных синдромах (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Персонализированный подход к ведению детей и подростков с наследственными кистозными болезнями почек

**Персонализированный подход к ведению детей и подростков с поликистозной болезнью почек с аутосомно–доминантным типом наследования и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

- при отягощенном семейном анамнезе по АДПБП, типичном или атипичном первом выявлении почечных кист по результатам УЗИ почек в возрасте до 18 месяцев трактовать как «очень раннее начало», в возрасте более 18 месяцев трактовать как «раннее начало»
- наблюдение педиатра, нефролога с контролем почечной функции

(креатинин крови с расчетом СКФ по формуле Schwartz, альбуминурии, протеинурии)

- показано проведение молекулярно-генетического исследования (идентификация мутаций генов *PKD1*, *PKD2*), особенно у детей с очень ранним началом АДПБП для оптимизации диагностики и персонализированного подхода к ведению
- оценка общего объема почек по УЗИ
- контроль артериального давления (особенно у детей с очень ранним началом АДПБП)
- выявление внепочечного расположения кист по УЗИ/МРТ/КТ печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, селезенки, яичников/яичек
- при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа. Подготовка пациента к трансплантации почки при ХБП С4, С5
- прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с АДПБП основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)

**Персонализированный подход к ведению детей и подростков с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

- сбор семейного анамнеза с анализом УЗИ почек и печени у родственников в 3 поколениях
- гиперэхогенность с утратой/снижением корково-мозговой дифференцировки паренхимы значительно увеличенных почек при рождении требует контроля УЗИ почек и печени

- при выявлении кист в обеих увеличенных почках у плода по УЗИ и ангиодраммиона или прогрессировании ренального маловодия - родоразрешение матери и выхаживание новорожденного в перинатальном центре высокого уровня оказания специализированной медицинской помощи реанимационной, хирургической; обоснование проведения ЗПТ диализом у новорожденных с классической АРПБП и синдромом Поттер с ОПП, ДН с учетом высокого риска летального исхода в неонатальном периоде
- при маловодии с увеличенными почками с гиперэхогенностью паренхимы и/или снижением, утратой корково-мозговой дифференцировки паренхимы обеих почек/ мелкими диффузными почечными кистами и гипоплазией легких у плода, проводить у новорожденного оценку почечной функции по нарастанию креатинина крови и снижения почасового диуреза для оптимизации диагностики ОПП и определения показаний к перitoneальному диализу
- по клиническому почечному и внепочечному фенотипу установить классическую или детскую с фиброзом печени АРПБП
- показано проведение молекулярно-генетического исследования (идентификация мутаций гена *PKHD1*) для оптимизации диагностики и персонализированного подхода к ведению
- междисциплинарное ведение, наблюдение педиатра, нефролога, гастроэнтеролога, сосудистого хирурга
- контроль почечной функции (креатинин крови, СКФ по формуле Schwartz, альбуминурия, протеинурия) для установления прогрессирования ХБП
- контроль артериального давления, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов
- оценка общего объема почек по УЗИ ежегодно
- УЗИ печени и желчных протоков ежегодно, с определением показаний к

проводению ЭГДС, эластографии и МРТ/КТ печени, консультация сосудистого хирурга для определения показаний к лигированию флебоэктазий пищевода и желудка

- при детской АРПБП с фиброзом печени оценка печеночной функции
- при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5
- прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с АРПБП основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)

#### **Персонализированный подход к ведению детей и подростков с гломерулоцистозной болезнью почек и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

- сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек и сахарному диабету
- наличие кортикальных кист, асимметрия характера кистоза и размеров почек, аваскулярный корковый слой паренхимы, односторонняя мультицистозная дисплазия по УЗИ
- показано проведение генетического исследования (идентификация мутаций гена *HNF1b* или делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b*) для оптимизации диагностики гломерулоцистозной болезни почек и персонализированного ведения с учетом генетических особенностей
- наблюдение педиатра, нефролога
- контроль артериального давления
- оценка общего объема почек (см3) по УЗИ ежегодно
- контроль почечной функции (креатинин крови, СКФ по формуле

Schwartz, альбуминурия, протеинурия)

-контроль в моче суточной экскреции магния и уратов

-УЗИ поджелудочной железы с оценкой размеров по УЗИ или МРТ/КТ, по показаниям – консультация эндокринолога

-при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5

-прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с гломерулоцистозом почек основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1 – летней, 5 – летней, 10 – летней, 15 – летней, 17 – летней по методу Kaplan–Meier (1958)

**Персонализированный подход к ведению детей и подростков с нефронофтизом и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

-сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек

-установить инфантильную, ювенильную, позднюю форму нефронофтиза по возрасту манифестации клинических симптомов, выявления почечных кист, общего объема почек по УЗИ, прогрессирования ХБП до терминальной стадии

-ранние клинические симптомы нефронофтиза: анемия, отставание в росте, полиурия и гипостенурия, полидипсия

-пациенту с единичными односторонними почечными кистами и анемией и/или отставанием в росте, полиурией, полидипсией, энурезом, гипостенурией показан контроль почечной функции и УЗИ почек 1 раз в год, при уменьшении объема почек в динамике и/или снижении почечной функции необходимо проведение МРТ почек (исключить двусторонний

кистоз почек)

-показано проведение генетического исследования для идентификации мутаций генов и делеций хромосом

-выявление у пациента с нефронофтозом внепочечного фенотипа (патология глаз, реже – пороки сердца и сосудов, ЦНС, скелета, врожденный фиброз печени, тугоухость) требует проведение генетического исследования для верификации нефронофтоз–связанных синдромов и обосновывает междисциплинарный подход ведения

-при идентификации мутаций генов или хромосомной патологии у детей показан контроль почечной функции, УЗИ с определением общего объема почек

-при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5

-прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с нефронофтозом основано на оценке клинического почечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1 –летней, 5 – летней, 10 – летней, 15 – летней, 17 – летней по методу Kaplan–Meier (1958)

#### **Персонализированный подход к ведению детей и подростков с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

-сбор семейного анамнеза, анализ результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях

-одностороннюю нефункционирующую мультикистозную дисплазию почки выявляют чаще в пренатальном периоде (94,1%) или в возрасте до 1 года (100%)

-показано проведение молекулярно-генетического исследования

(идентификация мутаций генов *PAX2*, *HNF1b*, *CHD7*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NPHP3*, *TP63*, *SALL1*)

-с возрастом ребенка нефункционирующая мультикистозная почка подвергается инволюции (уменьшению в объеме) до полного склерозирования в детском возрасте, что обосновывает контроль объема мультикистозной почки и контралатеральной по УЗИ

-отсутствие функции мультикистозной почки не следует рассматривать показанием к нефрэктомии

-показания к нефрэктомии нефункционирующей мультикистозной почки: рефрактерная к проводимой антигипертензивной терапии артериальная гипертензия, малигнизация, значительное увеличение УЗИ-метрического объема в динамике

-монитор УЗИ и функции контралатеральной почки в динамике

-при отсутствии компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки исключать её патологию

-установить клинико-морфологические формы односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки

-при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций контралатеральной почки, ЗПТ методом диализа; планирование трансплантации контралатеральной почки пациенту с ХБП С4, С5

-прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией основано на оценке состояния и функции контралатеральной функционирующей почки, исследования вероятности выживаемости контралатеральной почки 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней, 17-летней по методу Kaplan–Meier (1958)

**Персонализированный подход к ведению детей и подростков с кистозной болезнью почек при туберозном склерозе и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

- сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек, туберозному склерозу
- проведение УЗИ почек и/или МРТ/КТ для выявления почечного фенотипа (увеличение объема почек, субкортикальные или диффузные кисты, ангиомиолипомы, карцинома) при манифестации внепочечного фенотипа туберозного склероза
- с учетом характера внепочечного фенотипа туберозного склероза с фокальной затылочной эпилепсией, судорожным синдромом, корковыми туберами и субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, ангиофибромами лица, фибромами оклоногтевыми и десневыми обосновано междисциплинарное ведение пациента с участием педиатра, невролога/эпилептолога, нефролога, офтальмолога, кардиолога, дерматолога
- показано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций генов *TSC1* и *TSC2*
- при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5
- прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с кистозом почек при туберозном склерозе основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипа, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)

**Персонализированный подход к ведению детей и подростков с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем**

- сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек
- проведение УЗИ почек и/или МРТ/КТ для выявления почечного фенотипа (диффузные почечные кисты, субкортикальные кисты, односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки)
- с учетом характера внепочечного фенотипа с поражением ЦНС, сердца и сосудов, скелета, органа зрения и слуха; пороки гортани, половых органов, гипоплазией поджелудочной железы, кистами в печени, щитовидной железе, микроглоссией и макроглоссией, задержкой роста и развития обосновано междисциплинарное ведение пациента с участием педиатра, невролога, нефролога, офтальмолога, кардиолога, отоларинголога/сурдолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, уролога, ортопеда
- показано проведение генетического исследования для идентификации мутаций генов или хромосомной патологии
- при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5
- прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с кистозом почек при орфанном наследственном синдроме основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипа, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)

Принцип предиктивности медицины, обеспечивающей прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем, реализован по результатам молекулярно – генетического исследования и фенотипа кистоза почек, динамического контроля увеличения общего объема почек.

**При АДПБП у пациентов детского возраста прогнозируется:**

–непрерывный рост общего объема почек по результатам УЗИ в 59% случаев (таблицы 3.3, 3.4);

–увеличение объема почек в 38,1% пациентов диагностируется в возрасте до 1 года;

–ренальное маловодие отмечено пренатально у 5,5% плодов с АДПБП, наличие ренального маловодия выше (27,5%) у детей с очень ранним началом АДПБП;

–артериальная гипертензия при АДПБП диагностируется в 26% случаев, из них в возрасте до 15 лет в 48%, в возрасте 16 лет и более в 52% случаев;

–хроническая болезнь почек С1 констатирована в 92% случаев у педиатрических пациентов в возрасте более 2 лет.

**При АРПБП у пациентов детского возраста прогнозируется:**

–значительное увеличение объема почек с рождения (таблица 3.14);

–ренальное маловодие встречается пренатально у 51,5% плодов с АРПБП;

–артериальная гипертензия при АРПБП диагностируется в 60,6% случаев, из них у всех в возрасте до 15 лет;

–хроническая болезнь почек С1 констатирована в 10,7% случаев у педиатрических пациентов в возрасте более 2 лет, в 89,3% прогрессирование ХБП до С2–5;

–у всех пациентов диагностируют изменения печени и/или внутрипеченочных желчных протоков в детском возрасте, из них в 60,7% случаев с развитием синдрома портальной гипертензии в возрасте до 6 лет и риском пищеводно – желудочных кровотечений;

**При гломерулокистозной болезни почек у пациентов детского возраста прогнозируется:**

–гетерогенность почечного фенотипа по УЗИ–метрическому объему почек (увеличение обеих, уменьшение одностороннее в связи с инволюцией мультикистозной почки, компенсаторная гипертрофия контралатеральной, увеличение, уменьшение контралатеральной почки имеющей патологию), по характеру кистоза (двусторонний субкортикальный кистоз, нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки и субкортикальный кистоз контралатеральной).

**При нефронофтизе у пациентов детского возраста прогнозируется:**

–начальные проявления в виде анемии, полиурии, полидипсии, гипостенурии;

–вариабельность почечного фенотипа по объему почек (при инфантильной форме – увеличен, при ювенильной – не увеличен) при отсутствии значительного роста кист по УЗИ;

–вариабельность внепочечного фенотипа (с поражением глаз, скелета, сердца, ЦНС, органа слуха);

–визуализация двусторонних диффузных почечных кист одновременно с прогрессированием ХБП (на момент установки диагноза ХБПС2–5 у всех пациентов).

**При односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у пациентов детского возраста прогнозируется:**

–визуализация мультикистозной почки пренатально в большинстве случаев (91,9%);

–вариабельность почечного фенотипа и функции контралатеральной почки при односторонней нефункционирующей МКДП;

–инволюция (уменьшение объема) нефункционирующей мультикистозной почки;

–ХБП с нормальной СКФ в 42,9% случаев при односторонней МКДП в детском возрасте;

–наличие патологии контралатеральной почки в случае прогрессирования

ХБП у пациента детского возраста с односторонней МКДП.

**При туберозном склерозе у пациентов детского возраста с кистозом почек прогнозируется:**

- гетерогенность клинического почечного фенотипа: кистоз в сочетании с ангиомиолипомами, карциномой; почечные кисты диффузные, субкортикальные;
- увеличение объема кистозных почек при туберозном склерозе при первом выявлении в возрасте менее 8 лет;
- размер почечных кист более 10-30мм;
- отсутствие внепочечных кист.

**При синдромальной форме кистоза почек у пациентов с врожденной патологией (пороками и аномалиями, снижением функции) других органов прогнозируется:**

- широкая вариабельность клинического почечного (диффузные почечные кисты, субкортикальные кисты при гломерулокистозе почек, мультикистозная дисплазия почки) и внепочечного фенотипа с поражением ЦНС, сердца и сосудов, скелета, органа зрения и слуха; пороки гортани, половых органов, гипоплазией поджелудочной железы, кистами в печени, щитовидной железе, микроглоссией и макроглоссией, задержкой роста и развития;
- вероятность почечной выживаемости 91,6% в возрасте до 10 лет.

Прогнозирование состояния здоровья в будущем у детей с наследственными кистозными болезнями почек определяется исследованием вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan – Meier (1958).

Обсуждать приведенные данные о предиктивности и персонализированном подходе при наследственных кистозных болезнях почек у детей трудно, так как в педиатрической литературе нам не встретилось результатов аналогичных исследований.

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней у детей с наследственными кистозными болезнями почек (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Вероятность почечной выживаемости по методу Kaplan – Meier (1958) у 300 детей с наследственными кистозами почек

Кистоз почек (количество детей, n)	Вероятность почечной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958)				
	1– летняя	5– летняя	10– летняя	15– летняя	17– летняя
АДПБП (200)	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%	99,0%
АРПБП (33)	85%	85%	82%	82%	79%
ГКБП (12*)	91,7%	91,7%	91,7%	91,7%	91,7%
Нефронофтиз (13)	92%	92%	92%	77%	77%
МКДП (37*)	100%	100%	100%	97,3%	97,3
Туберозный склероз (6)	100%	100%	100%	-	-
КБП при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии (12)	91,6%,	91,6%,	91,6%,	83,3%	83,3%
КБП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами (288)	98,3%	97,9%	97,9%	96,9%	96,5%

Примечание к таблице: 2 пациента с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией и кистозом контралатеральной почки имеют фенотип гломерулокистозной болезни почек

Педиатрическим пациентам с наследственными кистозами почек при наличии внепочечных проявлений показан междисциплинарный подход к ведению детей педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом, офтальмологом, отоларингологом (сурдологом), неврологом, кардиологом, эндокринологом, сосудистым хирургом.

## ГЛАВА 7

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 7.1. Обсуждение результатов, полученных в главе 3. Результаты исследования клинического фенотипа и генотипа наследственных кистозных болезней почек у детей и подростков

Мы представили результаты исследования пациентов с кистозами почек за период с 2009 по 2024 годы в клинике СПбГПМУ. Нами выявлена вариабельность клинического фенотипа наследственных кистозных болезней почек у 300 детей: АДПБП, АРПБП, гломерулокистозной болезни почек, нефронофтиз, односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки, туберозном склерозе и наследственных синдромах с кистозами почек, которая обусловлена особенностями вариантов мутаций генов и хромосомной патологии.

У 300 детей с наследственными кистозами почек выявлено преобладание поликистозной болезни почек – 233 (77,7%), с аутосомно-доминантным типом наследования – 200 (66,7%) и с аутосомно-рецессивным типом наследования – 33 (11%); другие изолированные и синдромальные кистозы почек (односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, нефронофтиз, гломерулокистозная болезнь почек, кистозы почек при туберозном склерозе и других наследственных болезнях и синдромах, при хромосомной патологии) – 67 (22,3%).

Обсуждать полученные результаты трудно, так как нам встретилась только одна публикация S. Grlić с соавт. (2024) одноцентрового исследования структуры кистоза почек у детей в Хорватии, в котором преобладала мультикистозная дисплазия почки у 50% из 112 детей с кистозами почек. В исследовании проведено молекулярно – генетическое исследование у 17,9% пациентов, из них в 75% диагноз подтвержден идентифицированными мутациями в генах [275].

В международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра, АДПБП имеет шифр Q61.2 с названием «Поликистоз почки, взрослый тип», однако в клинической практике. В отечественной и зарубежной педиатрической литературе введена терминология «очень раннее начало» АДПБП у детей с выявлением почечных кист в возрасте менее 18 месяцев, «раннее начало» АДПБП с выявлением почечных кист в возрасте более 18 месяцев [80, 103].

Нами диагностировано очень раннее начало (в возрасте до 18 месяцев) у 40 (20%) из 200 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев с АДПБП по УЗИ, у 160 (80%) раннее начало – в возрасте более 18 месяцев. По данным литературы «очень раннее начало/very early onset» АДПБП встречается в 15 – 20%, имеет более тяжелый фенотип кистоза почек с увеличением общего объема почек [2, 80, 190].

Нами установлено очень раннее начало в 20% случаев у 200 пациентов с АДПБП, что согласуется в результатами других работ [103, 113, 255, 309]. Пренатальная диагностика почечных кист составила 7% у 200 детей с АДПБП в нашем исследовании.

Из 200 педиатрических пациентов с АДПБП у 42 проведено молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций генов *PKD1* у 36, *PKD2* у 6, что согласуется с данными литературы, описывающими фенотип–генотип корреляции у детей с АДПБП [87, 126, 253, 260]. Нам не встретились пациенты с мутациями генов *GANAB*, *DNAJB11*, *ALG5*, *NEK8*, являющихся редкими причинами фенотипа АДПБП у детей [90].

Результаты, полученные нами, совпадают с данными авторов, что очень раннее выявление (по УЗИ) АДПБП чаще встречается при мутациях гена *PKD1*, мутации *PKD2* характеризуются более поздним началом у взрослых и медленным прогрессированием заболевания [113]. В исследовании установлено преобладание мутаций *PKD1* у детей с очень ранним началом АДПБП в отличие от пациентов с установленными мутациями гена *PKD2*.

Мы проследили внутрисемейную вариабельность фенотипа в 2 – 3 поколениях семей с АДПБП. В публикациях авторы описывают внутрисемейную гетерогенность клинических проявлений АДПБП [239, 241, 243, 309].

Из 11 детей с АДПБП, перенесших ренальное маловодие, у 3 с очень ранним началом диагностирован синдром Поттер (гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность), что согласуется с данными литературы [80, 249, 250].

Клинический фенотип АДПБП у 200 детей характеризовался почечными кистами, артериальной гипертензией, внепочечным расположением кист, врожденным фиброзом печени, пиелонефритом. Увеличение общего объема почек по УЗИ выявлено в 59% из 200 детей с АДПБП. По результатам средних значений общего объема почек (см<sup>3</sup>) выстроены кривые тренда, свидетельствующие о непрерывном увеличении объема почек по мере роста (см) пациента с АДПБП. Наши результаты подтверждают данные авторов, что общий объем почек является общепризнанным маркером неблагоприятного прогноза [214, 247].

Поликистозная болезнь почек, преобладающая в структуре наследственных кистозов почек в нашем исследовании, в случае выявления пренатально или при рождении, может иметь сложности дифференциальной диагностики между нозологиями АДПБП и АРПБП и их фенокопиями [81, 103, 229, 255].

Отличительными особенностями АДПБП являются: положительный семейный анамнез; редкое выявление маловодия, гипоплазии легких, врожденного фиброза и поликистоза печени; незначительное превышение нормальных значений объема почек при рождении, медленное увеличение объема почек в возрасте до 1 – 3 лет; характерное увеличение диаметра почечных кист при контроле по УЗИ.

Результаты нашего исследования у 200 детей с АДПБП соответствуют описанию дифференциально-диагностических особенностей АДПБП и АРПБП в работах других авторов [229, 235, 239, 241].

При АДПБП у детей возможно атипичное первое выявление почечных кист (односторонние единичные) по УЗИ, в то же время признаком быстрого прогрессирования структурных изменений паренхимы при АДПБП считают наличие множественных диффузных кист у детей в грудном и раннем возрасте,

приводящих к тубулоинтерстициальному фиброзу паренхимы, увеличению скорости прогрессирования ХБП [23, 76, 77, 80, 94, 103, 113].

При выявлении множественных кист обеих почек по результатам УЗИ у детей с отрицательным семейным анамнезом молекулярно-генетическое исследование упрощает верификацию диагноза, позволяет определить персонализированную тактику ведения пациентов с детского возраста с применением предиктивности в педиатрической нефрологии [17, 32, 100].

Научный и практический интерес вызывают работы по изучению особенностей генотипа кистозов почек в когорте пациентов [102]. Нами оценены результаты молекулярно – генетического исследования у 87 пациентов с кистозами почек, из них в 47,1% случаев семейный анамнез по кистозам почек не отягощен.

В связи с диффузным характером мелких почечных кист, локализованных преимущественно в мозговом слое паренхимы увеличенных почек, с вовлечением более 60% нефронов в патологический процесс для АРПБП характерны утрата или снижение корково–мозговой дифференцировки паренхимы почек [144, 148, 207, 246]. Гиперэхогенность, утрата/снижение корково–мозговой дифференцировки, значительное увеличение в объеме почек с визуализацией почечных кист при УЗИ являлась признаком повреждения паренхимы у 33 пациентов при АРПБП в нашем исследовании.

Вопросы показаний и доступности широкого применения генетических методов диагностики, выбор наиболее достоверной методики рекомендованной для педиатрических пациентов с кистозными болезнями почек широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [9, 23, 25, 54, 266, 279, 286]. В литературе, посвященной кистозам почек с аутосомно – доминантным типом наследования неоднократно поднимался вопрос о необходимости и показаниях к проведению молекулярно-генетического исследования фенотипически здоровым детям из семей с риском АДПБП?» [103, 185].

Согласно рекомендациям KDIGO (2014) [97, 127], до появления симптомов заболевания и выявления кист по УЗИ детям из группы риска по АДПБП не

показано проведение молекулярно-генетических тестов, детям с подтвержденным по УЗИ АДПБП следует проводить молекулярно-генетическое тестирование только в случаях, когда результат может изменить тактику лечения. Во всех случаях молекулярно-генетическое исследование проводится после получения согласия родителей пациента младше 15 лет или самого пациента старше 15 лет [73, 74].

Молекулярно – генетические исследования способствуют пониманию основ патогенеза кистоза почек, что особенно значимо при гетерогенности почечного и внепочечного фенотипа у конкретного пациента [116, 198, 203, 288].

Нами диагностирована прозрачноклеточная карцинома почки при туберозном склерозе у девочки в возрасте 2,5 лет, проведена нефрэктомия у пациентки с прогрессированием хронической болезни контралатеральной почки в С2 в возрасте 6 лет; у пациентки с АДПБП и гломерулонефритом с ФСГС констатирован исход в терминальную почечную недостаточность в возрасте 17 лет. В нашем исследовании отсутствовали пациенты с нефробластомой и синдромом Альпорта при АДПБП.

Из 33 пациентов с АРПБП в нашем исследовании развивались в условиях маловодия 51,5% плодов, почечные кисты визуализированы пренатально в 45,5% случаев. Мы выделили 2 группы пациентов с АРПБП, отличающихся по почечному прогнозу и внепочечному фенотипу – классическую и детскую с фиброзом печени, представленные в классификации S.M.Bonsib (2010).

Ренальное маловодие занимает центральное место в развитии синдрома Поттер [249, 250]. Синдром Поттер с острым повреждением почек установлен у 5 детей с классической (15%) из 33 с АРПБП и у 3 (7,5%) из 40 детей с очень ранним началом АДПБП, перенесших ренальное маловодие во внутриутробном периоде.

Летальный исход у 5 детей с синдромом Поттер при классической АРПБП и у 1 при очень раннем выявлении АДПБП констатирован на первом году жизни, что подтверждает опубликованные данные авторов о неблагоприятном прогнозе развития синдрома Поттер [3, 80, 103, 165, 191, 239, 305].

Нам не встретилось в литературе сведений о различиях в частоте развития синдрома Поттер при классической и детской с фиброзом печени АРПБП.

Нами отмечено, что маловодие при АРПБП диагностировано у плодов до или одновременно с обнаружением почечных кист в отличие от более позднего выявления маловодия (после 30-й недели гестации) при АДПБП у плода, когда на момент подтверждения маловодия известно о наличии почечных кист; развитие ОПП в неонатальном периоде у детей, перенесших маловодие встретилось при АДПБП чаще, чем при его отсутствии.

Авторы указывают на то, что у детей, переживших неонатальный период, тяжесть и прогноз АРПБП определяют кистоз и фиброз печени, синдром портальной гипертензии [86, 207, 208, 211, 239, 263].

Детская АРПБП с фиброзом печени у 28 детей, переживших неонатальный период проявлялась: ренальным маловодием, кистами в обеих почках и нефромегалией, увеличением живота, артериальной гипертензией с неонатального периода, врожденным фиброзом печени, расширением внутрипеченочных желчных протоков, кистозом печени, синдромом Кароли, синдромом портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка, пищеводно-желудочным кровотечением, что согласуется с результатами международного регистра АРПБП у детей (AregPKD) [261].

Лигирование флебэкстазий пищевода из 17 детей с синдромом портальной гипертензии при АРПБП проведено у 9 (53%) детей, из них у 5 – повторно. Обоснованы показания к трансплантации печени при АРПБП по шкале MELD–Na у 4 из 7 пациентов подросткового возраста. Наши результаты согласуются с данными других авторов по печеночному фенотипу АРПБП [145, 207].

Международные эксперты при подозрении на развитие синдрома портальной гипертензии и/или наличии аномалий желчных протоков у детей и подростков с АРПБП рекомендуют проводить их дальнейшее лечение с применением стандартных подходов [207].

Идентифицированы у 16 детей с детской АРПБП с фиброзом печени 31 патогенный вариант мутации гена *PKHD1* в гетерозиготном (30) и в гомозиготном

(1) состояниях, обуславливающие вариабельность почечного и печеночного фенотипа, отсутствовали мутации гена *DZIP1L*, описанного H.Lu с соавт. (2017) как причина фенотипа АРПБП [225].

R. Ajirі и соавт. (2022) [243] указывают на выраженную вариабельность генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у сибсов в 15% семей. По нашим данным, в семье с АРПБП у 2 детей (пробанд и сибс пробанда) при идентичном генотипе по гену *PKHD1* установлены значительные клинические различия с тяжелым почечным и печеночным фенотипами и быстрым прогрессированием хронической болезни почек у младшего брата.

В нашем исследовании вариант с.107C>T (p.Thr36Met) является распространенным среди детей с идентифицированными вариантами гена *PKHD1* при АРПБП; варианты с.664A>G (p.Ile222Val), с.6992T>A (p.Ile2331Lys), с.10444C>T (p.Arg3482Cys) встречались в единичных случаях, что согласуется с результатами крупного исследования генотип–фенотип корреляций у 304 детей с АРПБП. Авторы описали 5 наиболее частых из 563 диагностированных вариантов гена *PKHD1*, среди них с.107C>T (p.Thr36Met) составил 13,1%, с.4870C>T (p.Arg1624Trp) — 3,6%, с.664A>G (p.Ile222Val) — 3,2%, с.6992T>A (p.Ile2331Lys) — 2,7%, с.10444C>T (p.Arg3482Cys) — 2,3% [263].

Дискуссия по поводу показаний к проведению и осложнений изолированной и комбинированной трансплантации почки и печени при АРПБП и других кистозах почек присутствует в литературе последних лет [83, 84, 125, 170, 180, 208, 240, 257, 273].

В нашем исследовании отсутствовали пациенты с проведенной трансплантацией печени, у 4 подростков с детской АРПБП с фиброзом печени определены показания к трансплантации печени, из них у 2 с исходом в ХБПС4 в возрасте 14 лет и 17 лет – к комбинированной трансплантации почки и печени.

В нашем исследовании установлена гетерогенность почечного и внепочечного фенотипа гломерулокистозной болезни почек, диагностирована нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, асимметрия объема

почек, субкортикальные и диффузные паренхиматозные кисты почек, гипостенурия и полиурия, гипоплазия/агенезия дорсальных отделов поджелудочной железы, гипергликемия, гипоинсулинемия, гипомагниемия, гиперурикемия, внепочечное расположение кист у детей вследствие мутаций гена *HNF1b*.

По данным M. I. Alvelos с соавт. (2015), D. Bockenhauer и G. Jaureguiberry (2016), E. Carrillo с соавт (2017), T. Kato с соавт. (2018) описаны схожие результаты оценки почечного и внепочечного фенотипа при патогенных мутациях гена *HNF1b*, объясняющих их патогенез [91, 92, 107, 160, 209].

При кистозных болезнях почек описаны клинические случаи острого панкреатита [285], в нашем исследовании не встретилось острого воспаления поджелудочной железы, MODY5 у 12 пациентов с гломерулокистозной болезнью почек.

Нами описаны особенности клинического фенотипа, частых первых неспецифических симптомов повреждения почечной функции орфанного нефронофтиза у 13 пациентов. Проведению корреляции между фенотипом и генотипом нефронофтиза и нефронофтиз – связанных синдромов у детей посвящены работы Y. J. Choi с соавт (2019), Y. Watanabe с соавт (2019), M. Abdelwahed с соавт. (2021), H. Tong с соавт. (2023) [135, 226, 258, 270], в том числе у dizиготных близнецов в публикации Y. Oki с соавт (2023) [146].

В нашем исследовании установлена вариабельность внепочечного генотипа у 13 детей с инфантильным (6), из них с нефронофтиз – связанными синдромами Meckel-Gruber4 (1) и Senior-Loken6 (1), ювенильным (6) и поздним (1) нефронофтизом при идентифицированных мутациях в генах *CEP290* (3), *TMEM67* (1), *INVS* (1) и делеции длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* (3) из 12 неродственных семей.

Нами описан семейный случай ювенильного нефронофтиза у пробанда 11 лет и сибса пробанда 17 лет имеющих сходства клинического почечного и внепочечного фенотипа вследствие идентифицированной гомозиготной протяженной делецией длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* и

подтвержденным бессимптомным гетерозиготным носительством идентичной делеции у их родителей.

При односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у 3 детей диагностировано маловодие в пренатальном периоде, у 1 – с синдромальной МКДП – ОПП при рождении.

Наши результаты подтверждают необходимость исследования патологии и функции контралатеральной почки, проведение молекулярно – генетического исследования пациентам с осложненной односторонней МКДП, особенно при выявлении маловодия в пренатальном периоде [140, 149, 154, 157, 173, 234, 251].

Научный интерес представляет описание Y. Вао с соавт. (2022) увеличенной мультикистозной почки при маловодии у плода вследствие мутации гена *NPHP3* [154], что говорит о возможной вариабельности фенотипа и необходимости дальнейшего изучения корреляций фенотипа и генотипа у пациентов с кистозами почек.

I. Friedmann с соавт. (2020) описали синдромом Поттер у мертворожденного плода с ангидрамнионом и двусторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почек вследствие мутации гена *TP63* [296].

Кистоз почек, диагностированный нами у 6 детей с идентифицированными мутациями генов *TSC1* (1) и *TSC2* (5) является одним из частых проявлений клинического почечного фенотипа при туберозном склерозе [8, 24, 33, 47, 105], нередко в сочетании с ангиомиолипомами [37, 38, 47], что согласуется с нашими результатами.

Особенностью кистоза почек при туберозном склерозе в исследовании является гетерогенность локализации почечных кист, так субкортикальные у пациентки 10 лет с *de novo* мутацией гена *TSC1*(exon21: c.2632\_2633 insT:p.E878fs) и диффузные по всей паренхиме почек у 5 пациентов с мутациями гена *TSC2*.

## **7.2 Обсуждение результатов, полученных в главе 4. Клинический фенотип и генотип кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у детей и подростков**

В нашем исследовании представлена структура наследственных кистозных болезней почек, в которой кистозные болезни почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии диагностированы у 12 (4%) из 300 педиатрических пациентов. Представлен случай односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки при CHARGE (1), Papillo–Renal (1) синдромах у детей.

В литературе представлены особенности клинических проявлений кистозов почек у педиатрических пациентов с синдромом делеции 17q12 [142, 199, 252, 295], который имеет разнообразный почечный фенотип. В нашем исследовании клинический почечный фенотип синдрома делеции 17q12 проявлялся у 4 детей кистами не имеющими динамики роста, с преимущественно субкортикальной локализацией, односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией, гипоплазией.

Нами представлен клинический почечный и внепочечный фенотип синдромальной гломерулокистозной болезни почек у probанда – мальчика 17 лет с болезнью Dent1 вследствие дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b*.

Интерес для науки и практики представляет клиническое наблюдение пациентки 10 лет с синдромальной гломерулокистозной болезнью почек при мозаичной трисомии хромосомы 9 с гетерогенным внепочечным фенотипом (микроцефалией, задержкой развития, врожденной эктопией зрачка и частичной атрофией зрительного нерва слева, двусторонней тугоухостью, сколиозом, атонически–атоксической формой детского церебрального паралича).

Нам не встретилось в отечественной и зарубежной литературе описания синдромальной гломерулокистозной болезни при болезни Dent1 и при хромосомной патологии – трисомии хромосомы 9.

В литературе приведены данные о фенотипе кистозов почек при мутациях гена *CEP290* [90, 229, 292]. Нами охарактеризован фенотип двусторонних кистозов почек у детей при орфанных наследственных синдромах Meckel–Gruber4 вследствие мутации гена *CEP290* (1), Senior–Loken6 (1) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 12 с захватом гена *CEP290*; при делеции длинного плеча хромосомы 2 (2), синдроме микроделеции 17q12 (1).

В литературе нам не встретилось описания двустороннего кистоза почек в сочетании с множественными пороками развития (врожденными пороками развития сердца, гортани, лицевым дисморфизмом, отставанием в физическом и психомоторном развитии, кривошеей, мышечной гипотонией) с двусторонним кистозом почек в структуре редкого хромосомного нарушения, возникшего *de novo*, интерстициальной делеции короткого плеча 12-й хромосомы.

J.M. Forero–Delgadillo с соавт. (2021) идентифицировали патогенный *de novo* вариант c.94C>T (p.Pro32Ser) мутации гена *PAX2*, который обусловил тяжелое течение кистоза почек с Поттер фенотипом и ОПП без восстановления функции почек у новорожденного ребенка [231].

В нашем исследовании у probanda – девочки 17 лет с нефункционирующей мультикистозной правой почкой и стенозом почечной артерии контралатеральной диагностирована терминальная ХБП при Papillo–Renal синдроме вследствие гетерозиготной мутации гена *PAX2* (IVS6-2G>C в 6 инtronе), описана сохранная функция трансплантата в течение 4 лет после родственной трансплантации почки.

Нами описан клинический случай кистоза почек при орфанном синдроме Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования *KvLQT (LIT1)* у probanda – девочки 14 лет, рожденной с применением программы экстракорпорального оплодотворения, что представляет клинический и научный интерес, но редко обсуждается в литературе.

Почечный фенотип с манифестацией кистоза почек в возрасте 7 лет характеризовался увеличением объема почек в структуре характерной для синдрома Beckwith – Wiedemann висцеромегалии. Аномалии почек, почечные кисты относят к большим диагностическим критериям синдрома Beckwith – Wiedemann [39, 90, 292].

Т.А. Назаренко, Н.А. Зыряева (2014) представили описание клинического случая синдрома Beckwith – Wiedemann после применения программы экстракорпорального оплодотворения почечными проявлениями клинического фенотипа (уретерогидронефрозом, пузырно – мочеточниковый рефлюкс) при отсутствии почечных кист [39].

### **7.3 Обсуждение результатов, полученных в главе 5. Результаты исследования почечной функции и выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с наследственными кистозными болезнями почек**

При проведении данного исследования, одной из задач являлось исследовать почечную функцию и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с наследственными кистозными болезнями почек: поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования (200) и с аутосомно–рецессивным типом наследования (33), гломерулокистозной болезни почек (12), нефронофтизом (13), односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки (34), кистозы почек при туберозном склерозе (6) и других наследственных болезнях и синдромах (2).

У детей с наследственными кистозами установлена хроническая болезнь почек С1 (с нормальной СКФ) с прогрессированием до С2–С5.

Стратифицированы стадии хронической болезни почек из 200 у 190 детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно – доминантным типом наследования в возрасте более 2 лет: С1 (92% с нормальной СКФ), С2 (5%), С3 (2%), С4 (0,5%), С5 (0,5%). Из 10 детей в возрасте менее 2 лет с поликистозной болезнью почек с аутосомно – доминантным типом наследования у 9 нормальная СКФ, у 1 снижена.

Наши результаты соответствуют данным, полученным другими авторами [2, 88, 97, 98, 113, 245].

Стратифицированы стадии хронической болезни почек из 33 у 28 детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования в возрасте более 2 лет: С1 (10,7% с нормальной СКФ), С2 (42,86%), С3 (28,57%), С4 (14,3%), С5 (3,57%). У 5 детей с классической АРПБП констатирован летальный исход на первом году жизни.

Полученные нами результаты соответствуют данным литературы по почечному прогнозу поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования у детей [100, 101, 103, 104, 207, 208].

Стратифицированы стадии хронической болезни почек у 8 детей с гломерулокистозной болезнью почек в возрасте более 2 лет: С1 (1 с нормальной СКФ), С2 (6), С4 (1). У 4 детей в возрасте менее 2 лет СКФ нормальная (1), сниженная (3). Обсуждать полученные нами результаты с опубликованными в литературе трудно по причине малой выборки пациентов.

Констатировано прогрессирование хронической болезни почек у 10 детей с нефронофтизом в возрасте более 2 лет до С2 (1), С3 (4), С4 (2), С5 (3). Снижение СКФ у 3 детей с нефронофтизом в возрасте менее 2 лет, с летальным исходом (1).

J. C. König с соавт. (2022) опубликованы результаты анализа среднего возраста к моменту исхода в терминальную стадию ХБП у 383 детей при нефронофтизме с идентифицированными мутациями в генах *NPHP1*, *NPHP3*, *NPHP4*, *TMEM67*, полученные при анализе литературы и баз данных организаций NEOCYST и ERKnet Syrvey [264].

У наблюдавшей нами пациентки 17 лет с гомозиготной делецией хромосомы 2 протяженностью ~115Kb с захватом гена *NPHP1* установлены клинические проявления изолированного нефронофтиза с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в 12 лет, что потребовало трансплантации трупной почки.

Аналогичные наблюдения приводят другие авторы. Y. Liu и соавт. (2023) [83] указывают на преобладание при нефронофтизме и связанных с ним

заболеваниях мутаций гена *NPHP1* (31%), из которых гомозиготные делеции всего гена идентифицированы в 89% случаев, в отсутствие внепочечных проявлений фенотипа и исходом в терминальную стадию ХБП в возрасте  $12,4 \pm 0,6$  года [83].

С нашими результатами согласуются данные X. Tang и соавт. (2022) [118], которые отметили при мутациях гена *NPHP1* в 90% у пациентов с фенотипом изолированного нефронофтиза исход в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте  $12,9 \pm 0,5$  года.

Авторами другого исследования J. Li с соавт. (2023) рекомендовано проведение изолированной трансплантации почки детям с нефронофтизом вследствие мутаций гена *NPHP1* в связи с редким развитием фиброза печени [170].

У 21 пациента из 37 с односторонней мультикистозной дисплазией почек в возрасте более 2 лет выявлены сохранная функция (ХБПС1 с нормальной скоростью клубочковой фильтрации) контралатеральной почки 42,9% и сниженная до ХБПС2 (28,6%), ХБПС3 (23,8%), ХБПС5 (4,7%).

Из 16 детей в возрасте менее 2 лет с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией у 14 нормальная СКФ контралатеральной почки, у 2 снижена.

Нами выявлена патология контралатеральной почки у 18 из 37 пациентов с односторонней нефункционирующей МКДП, приводящая к прогрессированию ХБП, что согласуется с работами других авторов [300, 307, 308].

Полученные нами результаты по патологии контралатеральной почки при односторонней МКДП согласуются с мнением авторов нескольких наблюдений, в которых отмечено, что при односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки прогрессирующее снижение функции обусловлено наличием врожденных патологий контралатеральной почки и мочевых путей (пузырно – мочеточниковый рефлюкс, уретерогидронефроз, кортикальные, субкортикальные, кортико–медуллярные кисты) [35, 58, 65, 75, 76, 106, 239, 272, 293].

В нашем исследовании не выявлено различий в прогнозе функции контралатеральной почки при нефункционирующей односторонней МКДП, между пациентами с проведенной нефроуретерэктомией и без нее.

Другие авторы показаниями к нефрэктомии при односторонней МКДП считают рефрактерную к антигипертензивной терапии артериальную гипертензию, значительное увеличение объема мультикистозной почки по результатам УЗИ при первом выявлении и в динамике, малигнизацию (0,07% случаев) мультикистозной почки, авторами отмечено, что артериальное давление нормализуется после нефрэктомии при односторонней МКДП [106, 119, 224, 271].

По данным G. Turkyilmaz и соавт. (2021), нефрэктомия мультикистозной почки при одностороннем поражении проведена у 8% из 112 пациентов, по данным C.S. Jorgensen и соавт. (2023) — у 4% из 96 детей. Авторы указывают, что сдавление увеличенной мультикистозной почкой соседних тканей и органов с нарушением их функции может являться показанием к нефрэктомии при односторонней МКДП [173, 251].

Нами отмечено отсутствие признаков почечной недостаточности у пациентов с кистозом почек при туберозном склерозе в возрасте 1 год – 14 лет, из них у probanda 1 года диагностирована ХБП с нормальной СКФ (94мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), у 5 детей в возрасте более 2 лет – ХБПС1 с нормальной СКФ (3) и ХБПС2 (2). Полученные результаты обсуждать с данными литературы затруднительно из-за малого количества обследованных пациентов.

Нами рассчитана вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу Kaplan – Meier (1958) у пациентов с поликистозной болезнью почек с аутосомно-доминантным типом наследования, которая составила 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99%, соответственно, в отличие от сниженнных показателей вероятности почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней, 17-летней у пациентов с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, которая составила 85%, 85%, 82%, 82%, 79%, соответственно.

Констатировано 2 летальных исхода детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-доминантным типом наследования и 5 детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Результатов аналогичных исследований по расчету вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan – Meier (1958) у детей с поликистозной болезнью почек нам не встретилось, однако в литературе широко обсуждаются факторы, способствующие прогрессированию хронической болезни почек и снижению почечной выживаемости при поликистозной болезни у детей [23, 103, 113, 130, 134, 138, 139, 274, 307].

Нами впервые продемонстрирована достоверность различий вероятности почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней в возрасте до 17 лет у детей с АДПБП и с АРПБП.

По результатам нашего исследования вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу Kaplan – Meier (1958) у пациентов с гломерулоцистозной болезнью почек составила 91,7% в отличие от показателей у пациентов с нефронофтизом: 92%, 92%, 92%, 77%, 77%, соответственно. Полученные результаты обсуждать затруднительно, так как нам не встретилось аналогичных исследований.

Нам не встретилось результатов исследований демонстрирующих вероятность выживаемости контралатеральной почки 1-летней, 5-летней, 10-летней у пациентов с односторонней мультицистозной дисплазией по методу Kaplan – Meier (1958), в нашем исследовании она составила 100%.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования в структуре наследственных кистозов почек у 300 детей установлено преобладание поликистозной болезни почек у 233 (77,7%) – с аутосомно – доминантным типом наследования у 200 (66,7%), с аутосомно – рецессивным типом наследования у 33 (11%). Орфанные односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, нефронофтиз, гломерулокистозная болезнь почек, кистозная болезнь почек при туберозном склерозе, наследственных болезнях и синдромах, при хромосомной патологии диагностированы у 67 (22,3%) детей.
2. Установлено из 200 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев с поликистозной болезнью почек с аутосомно – доминантным типом наследования у 40 (20%) по УЗИ очень раннее начало (в возрасте до 18 месяцев), у 160 (80%) детей ранее начало в возрасте более 18 месяцев. Ренальное маловодие отмечено из 40 у 11 (27,5%) детей с очень ранним выявлением почечных кист и увеличением общего объема почек по УЗИ, у 3 с синдромом Поттер (гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность). Клинический фенотип характеризовался почечными кистами (100%), увеличением общего объема почек по УЗИ (59%), артериальной гипертензией (26%), внепочечным расположением кист (9,5%), врожденным фиброзом печени (0,5%), пиелонефритом (32%). У 42 детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно – доминантным типом наследования идентифицированы патогенные варианты гетерозиготных мутаций в генах *PKD1* (36/85,7%) и *PKD2* (6/14,3%). У 26 из 42 детей установлено очень раннее начало поликистозной болезни почек с аутосомно – доминантным типом наследования, из них у 23 (88,5%) с мутацией гена *PKD1* и у 3 (11,5%) с мутацией гена *PKD2*.

3. Установлены у 33 детей с орфанной поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования клинические формы: классическая в 15% и детская с фиброзом печени в 85% случаев. Ренальное маловодие выявлено у 17 (51,5%) из 33 детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования, из них у 5 с синдромом Поттер. Классическая поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования у 5 детей с ренальным маловодием характеризовалась тяжелым синдромом Поттер с острым повреждением почек в неонатальном и грудном периодах, кистами в почках и нефромегалией, увеличением живота и гепатомегалией, артериальной гипертензией. Детская поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования с фиброзом печени у 28 детей проявлялась ренальным маловодием (42,9%), кистами в почках и нефромегалией (100%), увеличением живота (82%), артериальной гипертензией (57,1%), врожденным фиброзом печени (85,7%), расширением внутрипеченочных желчных протоков (78,6%), кистозом печени (60,7%), синдромом Кароли (10,7%), синдромом портальной гипертензии (60,7%) с варикозным расширением вен пищевода и желудка, пищеводно–желудочным кровотечением. Лигирование флебэкстазий пищевода из 17 детей с синдромом портальной гипертензии при поликистозной болезни почек с аутосомно – рецессивным типом наследования проведено у 9 (52,9%). Идентифицированы у 16 детей с детской поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования с фиброзом печени 31 патогенный вариант мутации гена *PKHD1* в гетерозиготном (30) и в гомозиготном (1) состоянии.
4. Идентифицированы у 11 из 12 детей с орфанным гломерулокистозом почек мутации гена *HNF1b* (5), делеция хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (4), дигенная мутация генов *CLCN5* и *HNF1b* (1), трисомия хромосомы 9 (1). У 4 детей с делецией хромосомы 17q12 вариабельный почечный фенотип: субкортикальный гломерулокистоз почек (3), мультикистозная дисплазия

левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз функционирующей контралатеральной (1); у 5 детей с патогенной мутацией гена *HNF1b*: субкортикальный гломерулокистоз почек (4), мультикистозная дисплазия правой нефункционирующей почки и гломерулокистоз функционирующей контралатеральной (1). Внепочечный фенотип у 12 пациентов с гломерулокистозной болезнью почек включал уменьшение размеров поджелудочной железы (3), гипоинсулинемию (4), гипергликемию (2), гиперэхогенность паренхимы (2) и кисты печени (1).

Синдромальная гломерулокистозная болезнь почек установлена у 6 пациентов при дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* при болезни Dent1 (1), трисомии хромосомы 9 с фенотипом гломерулокистоза обеих почек, микроцефалией, задержкой развития, врожденной эктопией зрачка и частичной атрофией зрительного нерва слева, двусторонней тугоухостью, сколиозом, атонически–атоксической формой детского церебрального паралича (1), синдроме делеции 17q12 (4).

5. Диагностированы у 13 детей с нефронофтозом клинические формы: инфантильная – ORPHA:93591 (6) с выявлением в раннем возрасте почечных кист, анемии, полиурии, снижения функции почек; ювенильная – ORPHA:93592 (6) с обнаружением в школьном возрасте почечных кист, анемии, ХБПС3–5; поздняя – ORPHA:93589 (1) с манифестацией анемии, ХБПС4 и почечных кист в возрасте 17,5 лет. При генетическом исследовании идентифицированы у 8 детей с нефронофтозом делеция хромосомы 2q с захватом гена *NPHP1* (3), делеция хромосомы 12q с захватом гена *CEP290* (1), мутации генов *CEP290* (2), *TMEM67* (1), *INVS* (1). Синдромальный нефронофтоз установлен у 2 детей с Meckel–Gruber4 при мутации гена *CEP290* (1) и Senior–Loken6 вследствие del12q с захватом гена *CEP290* (1).
6. Выявлена односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки (ORPHA:97363) у 37 детей по УЗИ в пренатальном периоде (34) и в грудном возрасте (3). Нефроуретерэктомия мультикистозной почки проведена из 37 детей у 8 (21,6%). Инволюция нефункционирующей

мультикистозной почки у 29 пациентов установлена по УЗИ при рождении (3,5%), в возрасте 2 лет (59,1%). У 29 детей с мультикистозной дисплазией почки выявлена компенсаторная гипертрофия функционирующей контралатеральной почки по УЗИ при рождении (3,5%), в возрасте 2 лет (45,5%). У 18 (48,6%) детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки диагностирована патология контралатеральной почки (гидронефроз, уретерогидронефроз, пузырно – мочеточниковый рефлюкс, гипоплазия, кистоз, стеноз почечной артерии).

7. С целью оптимизации диагностики и ведения пациентов разработана систематика нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки с учетом клинико-морфологических форм, инволюции, мутации генов, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной.
8. Почечный фенотип при туберозном склерозе (ORPHA:805) у 6 детей с мутациями генов *TSC2* (5) и *TSC1* (1) характеризовался субкортикальными и диффузными паренхиматозными кистами увеличенных в объеме почек, аngиомиолипомами, карциномой, артериальной гипертензией с внепочечными проявлениями (фокальной затылочной эпилепсией и судорожным синдромом, корковыми туберами и субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, ангиофибромами лица, фибромами оклоногтевыми и десневыми).
9. Описаны особенности кистоза почек у 12 детей в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах: *PAX2* (Papillo – Renal); *CHD7* (CHARGE); *CEP290* (Meckel – Gruber4); дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* (Dent1) и при хромосомной патологии: *del12q* с захватом гена *CEP290* (Senior – Loken6); *del17q* (синдром делеции 17q12); *del12p*; трисомии хромосомы 9; вследствие нарушения метилирования KvLQT/LIT1 (Beckwith – Wiedemann).

10. У детей с наследственными кистозами установлена ХБПС1 (с нормальной СКФ) с прогрессированием до С2–С5. Стратифицирована тяжесть ХБП из 200 у 190 детей с АДПБП в возрасте более 2 лет: С1 с нормальной СКФ (92%), С2 (5%), С3 (2%), С4 (0,5%), С5 (0,5%). Из 10 детей с ХБП в возрасте менее 2 лет с АДПБП у 9 нормальная СКФ, у 1 снижена. Стратифицирована тяжесть ХБП из 33 у 28 детей с АРПБП в возрасте более 2 лет: С1 с нормальной СКФ (10,7%), С2 (42,86%), С3 (28,57%), С4 (14,3%), С5 (3,57%). У 5 детей с классической АРПБП диагностирован синдром Поттер с ОПП, летальным исходом на первом году жизни.
11. Стратифицирована тяжесть ХБП у 8 детей с гломерулокистозной болезнью почек в возрасте более 2 лет: С1 (1 с нормальной СКФ), С2 (6), С4 (1). У 4 детей в возрасте менее 2 лет СКФ нормальная (1), сниженная (3). Установлено прогрессирование ХБП у 10 детей с нефронофтизом в возрасте более 2 лет до С2 (1), С3 (4), С4 (2), С5 (3). Снижение СКФ у 3 детей с нефронофтизом в возрасте менее 2 лет, с летальным исходом (1).
12. Стратифицирована тяжесть ХБП из 37 у 21 пациента с односторонней мультикистозной дисплазией почки в возрасте более 2 лет – С1 сохранившая функция контралатеральной почки (42,9%), сниженная до С2 (28,6%), С3 (23,8%), С5 (4,7%). Из 16 детей в возрасте менее 2 лет с односторонней мультикистозной дисплазией почки у 14 нормальная СКФ контралатеральной почки, у 2 снижена. Стратифицирована тяжесть ХБП при туберозном склерозе из 6 у 5 пациентов в возрасте более 2 лет: С1 (3), С2 (2).
13. Рассчитанная по методу Kaplan – Meier (1958) вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у детей с АДПБП составила 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99%, у детей с АРПБП 85%, 85%, 82%, 82%, 79%, соответственно. Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у

детей с гломерулокистозной болезнью почек составила 91,7%, у детей с нефронофтизом 92%, 92%, 92%, 77%, 77%, соответственно. Вероятность выживаемости контралатеральной почки 1-летней, 5-летней, 10-летней у детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки составила 100%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации диагностики наследственных кистозных болезней почек и персонализированного ведения детей в соответствии с утвержденной Концепцией предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (Приказ МЗ РФ от 24.04.2018г. №186) 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 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов» от 27.12.2024 № 1940.
2. У педиатрических пациентов с наследственными кистозными болезнями почек показан контроль почечной функции с учетом высокого риска прогрессирования хронической болезни почек от С1 (с нормальной скоростью клубочковой фильтрации) до С2–5.
3. Персонализированный подход к ведению пациентов с наследственными кистозными болезнями почек основан на анализе индивидуальных генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантах мутаций в генах и хромосомной патологии, почечного и внепочечного фенотипа, состояния функции почек: при прогрессировании ХБПС1 (с нормальной СКФ) до ХБПС2–5; на выборе консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа и при ХБПС4, С5 трансплантации почки.
4. Прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с наследственными кистозными болезнями почек требует проведения оценки клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958).

5. Для педиатрической практики предложена систематика мультикистозной дисплазии у детей с учетом клинико-морфологических форм, инволюции мультикистозной почки, мутации генов, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной.
6. У детей с наследственными кистозными болезнями почек推薦ован междисциплинарный подход к ведению детей педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом (гепатологом), офтальмологом, отоларингологом (сурдологом), неврологом, кардиологом, эндокринологом, сосудистым хирургом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДПБП – поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным типом наследования

АДТБП – аутосомно–доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

АПФ – ангиотензин – превращающий фермент

АРПБП – поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования

БЭН – белково – энергетическая недостаточность

ВПЖП – внутрипеченочные желчные протоки

ВПС – врожденный порок сердца

ГД – гемодиализ

ГКБП – гломерулокистозная болезнь почек

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КМД – корково – мозговая дифференцировка

КП – контралатеральная почка

КТ – компьютерная томография

МК – максимальная киста

МКДП – мультикистозная дисплазия почки

МКП – мультикистозная почка

МРТ – магнитно – резонансная терапия

ООП – общий (суммарный) объем почек

ОПП – острое повреждение почек

ПД – перitoneальный диализ

ПМР – пузырно – мочеточниковый рефлюкс

ПТГ – паратиреоидный гормон

САД – систолическое артериальное давление

СДР – синдром дыхательных расстройств (респираторный дистресс – синдром)

СКАД – самостоятельный контроль артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточный монитор артериального давления

СПГ – синдром портальной гипертензии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГС – фокально – сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

цАМФ – циклический аденоzinмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ЧЛС – чашечно – лоханочная система

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭХО – КГ – эхокардиография

ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease

AD – аутосомно – доминантный тип наследования

ADTKD – autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease

AR – аутосомно – рецессивный тип наследования

ARPKD – autosomal recessive polycystic kidney disease

CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract

FISH – fluorescence in-situ hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)

MELD – model for end–stage liver disease

METAVIR – meta – analysis of histological data in viral hepatitis

MODY – maturity onset diabetes of the young

mTOR – mechanistic target of rapamycin

NPHP – nephronophthisis

NPHP-RC – nephronophthisis – related ciliopathy

PELD – pediatric for end–stage liver disease

RCAD – renal cysts and diabetes syndrome

TKV – total kidney volume

VEO – very early onset

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, А. А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А. А. Александров, О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 7 – 35.
2. Арутюнян, С. С. Особенности течения аутосомно–доминантного поликистоза почек у детей и взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Арутюнян Сона Самволовна. – Санкт–Петербург, 2012. – 24 с.
3. Аутосомно – рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей / Т. П. Макарова, В. П. Булатов, Н. В. Самойлова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 172 – 176.
4. Байко, С. В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика / С. В. Байко // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22. – №. 1. – С. 53 – 70.
5. Баранов, А. А. Состояние и задачи совершенствования медико – социальной помощи детскому населению / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Н. В. Устинова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 184 – 189.
6. Белькевич, А. Г. Наследственные болезни почек у детей: генеалогические, клинические и лабораторно – инструментальные особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Белькевич Анна Геннадьевна. – Гродно, 2022. – 26 с.
7. Белькевич, А. Г. Полиморфизм генов *STAT4*, *PTPN22*, *VEGF*, *TGF–B*, *PDCD1* и *PD–L1* у детей с наследственным нефритом и поликистозом почек / А. Г. Белькевич, А. В. Сукало, И. А. Козыро [и др.] // Медицинский журнал. – 2021. – Т.76. – № 2. – С. 49 – 55.
8. Болезни почек у подростков, классифицированные в соответствии с номенклатурой функций и болезней почек (KDIGO 2019): одномоментное

- исследование регионального реестра 2013–2022 г.г. / Е. Н. Кулакова, А. П. Савченко, Т. Л. Настаушева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 350 – 365.
9. Генетические аспекты развития врожденных аномалий почек и мочевых путей / Т. С. Курсова, С. Л. Морозов, С. В. Байко, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 6. – С. 15 – 23.
  10. Гидронефротическая форма мультикистозной дисплазии почки / А. К. Абдуллин, С. Е. Строчкова, Т. В. Дауталинова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 90 – 95.
  11. Гланц, С. Медико – биологическая статистика / С. Гланц. – пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
  12. Говоруха, И. Т. Маловодие при беременности. Клинический случай синдрома Поттер I у плода / И. Т. Говоруха, О. Г. Белоусов, Т. Е. Баштовенко // Медико – социальные проблемы семьи. – 2023. – Т. 28. – № 2. – С. 105 – 110.
  13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.minsdrav.gov.ru/Default.aspx>.
  14. Готовность к переходу во взрослую службу здравоохранения подростков с хронической болезнью почек: описательный обзор международной литературы / Е. Н. Кулакова, Т. Л. Настаушева, А. П. Савченко, Т. Г. Звягина // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 62 – 71.
  15. Детская нефрология. Учебник / под ред. П. В. Шумилова, Э. К. Петросян, О. Л. Чугуновой. – М. : МЕДпресс –информ, 2021. – 616 с.
  16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у новорожденных и детей раннего возраста / О. Л. Чугунова, М. В. Шумихина, О. И. Ярошевская [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 5. – С. 185 – 194.
  17. Длин, В. В. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы / В. В. Длин, С. Л. Морозов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 2. – С. 6 – 12.

18. Ефремова, Н. А. Современные методы диагностики фиброза печени у детей / Н. А. Ефремова, Л. Г. Горячева, И. А. Карабак // Педиатр. – 2020. – Т. 11 – № 4. – С. 43 – 54.
19. Земченков, А. Ю. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт – Петербургского регистра) / А. Ю. Земченков, А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 58 – 68.
20. Иванов, Д. О. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология / Д. О. Иванов, Н. Д. Савенкова // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 9 – 16.
21. Иванов, Д. О. Острое повреждение почек у новорожденных: определение, классификации, этиология и эпидемиология / Д. О. Иванов, Н. Д. Савенкова // Руководство по перинатологии: в 2 томах.; под ред. Д. О. Иванова – Т. 2. – 2–ое изд. – СПб. : Информ – навигатор, 2019. – С. 1502 – 1509.
22. Иванов, Д. О. Острое повреждение почек у новорожденных: патофизиология, диагностика и тактика ведения / Д. О. Иванов, Е. М. Козлова, Н. Д. Савенкова // Руководство по перинатологии: в 2 томах.; под ред. Д. О. Иванова – Т. 2. – 2–ое изд. – СПб. : Информ – навигатор, 2019. – С. 1510 – 1520.
23. Игнатьева, М. С. Наследственная патология с кистозными изменениями почек / Генетика и заболевания органов мочевой системы у детей: монография // под ред. М. С. Игнатьевой, Г. А. Маковецкой, Л. И. Мазур; авт. кол. : В. Н. Баринов, С. С. Терёхин, И. В. Баринов, О. А. Седашкина. – Самара: ООО «Научно – технический центр», 2017. – С. 70 – 76.
24. Игнатьева, М. С. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей : Руководство для врачей / М. С. Игнатьева, В. В. Длин, П. В. Новиков. – М. : Оверлей, 2014. – 348 с.
25. Игнатьева, М. С. Роль генетики в развитии детской нефрологии / М. С. Игнатьева, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 6 – 9.

26. Каплунов, С. В. Дифференциальная диагностика мультикистозной дисплазии почки и нефробластомы / С. В. Каплунов, И. В. Иващенко, А. В. Третьяков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 4. – С. 84 – 87.
27. Капустин, С. В. Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии. Монография / С. В. Капустин, Р. Оуен, С. И. Пиманов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : Умный доктор, 2023. – 176 с.
28. Карбанович, В. О. Наследственные и врожденные заболевания плода при беременности, осложненной маловодием / В. О. Карбанович, О. В. Прибушена // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2022. – № 15. – С. 523 –533.
29. Каримджанов, И. А. Диагностика, мониторинг и лечение артериальной гипертензии у детей / И. А. Каримджанов, Г. Х. Исканова, Н. А. Исраилова // Нефрология. – 2023. – Т. 27. – № 1. – С. 31 – 40.
30. Клинические рекомендации. Киста почки у детей [Электронный ресурс] / год утверждения: 2024. – Режим доступа: [https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/836\\_1](https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/836_1)
31. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек [Электронный ресурс] / год утверждения: 2022. – Режим доступа: [https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/713\\_1](https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/713_1)
32. Кобринский, Б. А. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии / Б. А. Кобринский, Я. И. Жаков, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 5–12.
33. Левиашвили, Ж. Г. Синдромы сочетанного поражения почек и других систем / Ж. Г. Левиашвили, А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова // Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей.; под ред. А. В. Папаян, Н. Д. Савенковой – СПб. : «Левша. Санкт – Петербург», 2008. – С. 149 – 191.

34. Левиашвили, Ж. Г. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова. Под ред. Н. Д. Савенковой // СПб. : «Левша. Санкт – Петербург», 2015. – 104 с.
35. Лысова, Е. В. САКУТ – синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков / Е. В. Лысова, Н. Д. Савенкова // Нефрология. – 2017. – Т. 21. – №. 3. – С. 69 – 74.
36. Международная классификация болезней 10– го пересмотра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/index.php?pid=16627>.
37. Морозов, С. Л. Ангиомиолипомы почек у детей при туберозном склерозе – современное состояние проблемы / С. Л. Морозов, О. Р. Пирузиева, М. Ю. Дорофеева [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20. – № 2. – С. 45 – 49.
38. Морозов, С. Л. Проблемы поликистоза почек у детей с туберозным склерозом на современном этапе / С. Л. Морозов, О. Р. Пирузиева, М. Ю. Дорофеева [и др.] // Медицинский оппонент. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 45 – 50.
39. Назаренко, Т. А. Рождение ребенка с синдромом Видемана—Беквита у пациентки после применения программы ЭКО/ИКСИ (клинический случай) / Т. А. Назаренко, Н. А. Зыряева // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 58 – 61.
40. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, Л. В. Васина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 29 – 34.
41. Нефронофтиз – ассоциированная цилиопатия в рамках синдрома Сенсенбриннера: клиническое наблюдение и обзор литературы / С. В. Папиж, А. В. Топчий, Т. В. Маркова, Т. С. Нагорнова // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 216 – 228.
42. Николаева, Е. А. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей / Е. А. Николаева, А. Н. Семячкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 6 – 14.

43. Нормурадова, Н. М. Пренатальная ультразвуковая диагностика аутосомно – рецессивного типа поликистоза почек у внутриутробного ребенка: клиническое наблюдение / Н. М. Нормурадова, М. А. Пардаев // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 113–117.
44. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков: теоретические и практические аспекты / С. В. Байко, Е. Н. Кулакова, М. Е. Аксёнова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 186 – 203.
45. Папиж, С. В. Ядерный фактор гепатоцитов 1  $\beta$  (*HNF1b*) – ассоциированное заболевание. Клиника, диагностика, лечение (литературный обзор и клиническое наблюдение) / С. В. Папиж, О. Р. Пирузиева // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 2. – С. 100 – 108.
46. 7П– педиатрия – медицина развития и программирования здоровья / Л. С. Намазова – Баранова, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 6. – С. 622 – 634.
47. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом / М. Ю. Дорофеева, Е. Д. Белоусова, А. М. Пивоварова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 113 – 120.
48. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9774-perechen-redkih-orfanniy-zabolevaniy>.
49. Подростки с заболеваниями органов мочевой системы на этапе завершения наблюдения в детской нефрологической службе: одномоментное исследование на основе 10–летней базы областного стационара / Е. Н. Кулакова, А. П. Савченко, Т. Л. Настаушева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – №4. – С. 28 – 39.
50. Поликистозная болезнь почек / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. А. Кисина [и др.] // Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – С. 517 – 527.

51. Поликистозная болезнь почек у новорожденных и детей раннего возраста: проблемы диагностики, ведения и лечения / О. Л. Чугунова, С. В. Черкасова, Е. Л. Туманова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – № 3. – С. 88 – 95.
52. Поттер – последовательность у новорожденного с поликистозной болезнью почек / Н. С. Аверкин, Т. В. Пряженцева, А. П. Столяров [и др.] // Архив патологии. – 2024. – Т. 86. – № 1. – С. 49 – 51.
53. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>
54. Приходина, Л. С. Лабораторные гематологические, гистологические и генетические исследования / Методы исследования органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей // под ред. И. Н. Захаровой, Н. Б. Гусевой. М. : «Мастерская Печати Идей», 2023. – С. 190 – 254.
55. Проблемы оценки скорости клубочковой фильтрации у подростков и молодых взрослых: описательный обзор литературы и примеры из практики / Е. Н. Кулакова, Т. Л. Настаушева, Т. Г. Звягина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 472 – 488.
56. Пятченков, М. О. Безопасность магнитно – резонансных контрастных исследований у пациентов с нарушением выделительной функции почек / М. О. Пятченков, А. Ш. Румянцев, М. В. Захаров // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 19 – 31.
57. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580 – р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70192396/>
58. Расширение собирательной системы почек у детей в практике врача – педиатра / Е. И. Слободян, Л. И. Мурадосилова, А. Л. Говдалюк, З. Э. Эсатова // Таврический медико – биологический вестник. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 40 – 54.

59. Роль тучных клеток в формировании тубулоинтерстициального фиброза в результате хронического почечного повреждения: клинический случай / Д. А. Атякишин, С. Л. Морозов, В. В. Длин, С. В. Байко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 153 – 174.
60. Румянцев, А. Ш. Методы оценки функционального резерва почек / А. Ш. Румянцев, А. Г. Кучер, М. Х. Хасун // Нефрология. – 2022. – Т. 26. – № 4. – С. 127 – 131.
61. Савенкова, Н. Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек / Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 36 – 42.
62. Савенкова, Н. Д. Педиатрические проблемы стратификации тяжести стадий, сердечно – сосудистых осложнений и почечного прогноза хронической болезни почек по классификациям NKF–K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) / Н. Д. Савенкова, О. П. Григорьева // Нефрология. – 2021. – Т. 25. – № 3. – С. 9 – 19.
63. Савенкова, Н. Д. Прогноз сердечно – сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности у педиатрических пациентов с хронической болезнью почек в соответствии с классификациями NKF–K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) / Н. Д. Савенкова, О. П. Григорьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 12 – 19.
64. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания / Н. М. Зайкова, С. Л. Морозов, С. Е. Рябова, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 2. – С. 86 – 92.
65. Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей / О. В. Комарова, А. Н. Цыгин, Л. С. Намазова – Баранова, А. А. Баранов // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 53 – 58.
66. Слободян, Е. И. Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей: фокус на мультидисциплинарный подход / Е. И. Слободян, З. Э. Эсатова, А. Л. Говдалюк

- // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 59 – 71.
67. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. Часть I (проект, 2019 г.) / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 67 – 95.
68. Способ лечения детей с поликистозной болезнью почек. Патентный поиск в РФ: новые патенты, заявки на патент библиотека патентов на изобретения [Электронный ресурс] / М. С. Игнатова, С. А. Кирилина, В. В. Длин [и др.] – Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2316322>.
69. Терминальная хроническая почечная недостаточность на фоне двухстороннего обструктивного уретрогидронефроза и поликистоза обеих почек / С. Б. Дюсенова, Н. Б. Бектурганова, З. К. Кавкенова [и др.] // Медицина и экология. – 2022. – Т. 104. – № 3 – С. 78 – 81.
70. Трефилов, А. А. Ультразвуковые нормативы размеров почек у детей Чувашской республики / А. А. Трефилов, И. Е. Иванова, В. А. Родионов // Здравоохранение Чувашии. – 2011. – № 4. – С. 86 – 91.
71. Тубулоинтерстициальная болезнь и хроническая болезнь почек у детей в работе врача первичного звена здравоохранения. Монография / А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова [и др.]; под ред. А. А. Вялковой. – Оренбург: ОрГМУ, 2021. – 256 с.
72. Уромодулин мочи и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: есть ли взаимосвязь? / М. Х. Хасун, А. Ш. Румянцев, О. В. Галкина, Н. Ю. Коростелева // Нефрология. – 2022. – Т. 26. – № 1. – С. 69 – 74.
73. Федеральный закон от 21.11.2011г. №323– ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" ст 44. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.
74. Федеральный закон от 21.11.2011г. №323– ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" ст 54. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.

75. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – №. 5. – С. 29 – 46.
76. Чеснокова, С. А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 62 – 69.
77. Чеснокова, С. А. Предикторы и ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20. – № 5. – С. 61 – 67.
78. Чугунова, О.Л. Врожденные и наследственно обусловленные заболевания почек у детей / О. Л. Чугунова, А. И. Сафина, М. В. Шумихина // Детская нефрология; под ред. П.В. Шумилова, Э.К.Петросян, О.Л. Чугуновой. – М. : МЕДпресс –информ, 2018. – С. 171 – 189.
79. Шидаков, И. Х. Клинический случай синдрома Поттера у новорожденного / И. Х. Шидаков, А. Т. Шавтикова, Ф. А. Джабабова // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 242 – 245.
80. Шумихина, М. В. Аутосомно – доминантная поликистозная болезнь почек с очень ранним началом / М. В. Шумихина, О. Л. Чугунова, А. И. Гуревич // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 4. – С. 177 – 185.
81. A case of diffuse kidney hyperechogenicity in early childhood associated with biallelic *PKHD1* / P. Krall, V. Faundes, C. Gálvez, F. Cavagnaro // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2633 – 2636.
82. A case report of thin basement membrane nephropathy accompanied by sporadic glomerulocystic kidney disease [Электронный ресурс] / H. Hashimoto, N. Ohashi, N. Tsuji [et al.] // BMC Nephrology. – 2019. – V. 20. – № 1. – 248. – Режим доступа: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1451-6>

83. A case report of two Chinese monozygotic twins with *NPHP1* gene–associated nephronophthisis undergoing kidney transplantation from a related living–donor [Электронный ресурс] / Y. Liu, T. Qiu, Z. Chen // Transpl Immunol. – 2023. – V. 78. – № 3. – 101828. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948406/>
84. Acharya, R. Short – term outcome of isolated kidney transplantation in children with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case series and literature review / R. Acharya, K. Upadhyay // Clin Pract. – 2023. – V. 14. – № 1. – P. 24 – 30.
85. Acute pulmonary thromboembolism occurring during treatment with tolvaptan in a patient with autosomal – dominant polycystic kidney disease / K. Morimoto, Y. Akai, M. Matsui [et al.] // CEN Case Reports. – 2017. – V. 6. – № 1. – P. 61 – 65.
86. A deep intronic *PKHD1* variant identified by SpliceAI in a deceased neonate with autosomal recessive polycystic kidney disease / F. Richter, K. D. Rutherford, A. J. Cooke [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2024. – V. 83. – № 6. – P. 829 – 833.
87. A de novo *PKD1* mutation in a Chinese family with autosomal dominant polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / T. Wei, B. Zhang, W. Tang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2024. – V. 103. – № 13. – e27853. – Режим доступа: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/03290/a\\_de\\_novo\\_pkd1\\_mutation\\_in\\_a\\_chinese\\_family\\_with\\_13.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/03290/a_de_novo_pkd1_mutation_in_a_chinese_family_with_13.aspx)
88. ADPEDKD: a global online platform on the management of children with ADPKD / S. De Rechter, D. Mekahli, D. Bockenhauer [et al.] // Kidney International Reports. – 2019. – V. 4. – № 9. – P. 1271 – 1284.
89. An Amish founder variant consolidates disruption of *CEP55* as a cause of hydranencephaly and renal dysplasia / L. E. Rawlins, H. Jones, O. Wenger [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2019. – V. 27. – № 4. – P. 657 – 662.
90. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://omim.org>.
91. A novel mutation of the *HNF1B* gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure [Электронный ресурс] / M. I. Alvelos, M.

Rodrigues, L. Lobo [et al.] // Medicine. – 2015. – V. 94. – № 7. – e469. – Режим доступа: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/02030/a\\_novel\\_mutation\\_of\\_the\\_hnf1b\\_gene\\_associated\\_with\\_7.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/02030/a_novel_mutation_of_the_hnf1b_gene_associated_with_7.aspx)

92. A novel p.L145Q mutation in the *HNF1B* gene in a case of maturity–onset diabetes of the young type 5 (MODY5) / T. Kato, D. Tanaka, S. Muro [et al.] // Internal Medicine. – 2018. – V. 57. – № 14. – P. 2035 – 2039.
93. Aortic dilatation in children and young people with ADPKD / A. Savis, E. Haseler, H. Beardsley [et al.] // Kidney Int Rep. – 2024. – V. 9. – № 5. – P. 1210 – 1219.
94. A role for genetic modifiers in tubulointerstitial kidney diseases [Электронный ресурс] / G. P. Leggatt, E. G. Seaby, K. Veighey [et al.] // Genes (Basel). – 2023. – V. 14. – № 8. – 1582. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/8/1582>
95. A step – by – step, multidisciplinary strategy to maximize the yield of genetic testing in pediatric patients with chronic kidney diseases / A. Caliment, O. Van Reeth, Ch. Hougardy [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2733 – 2740.
96. Aulbert, W. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach / W. Aulbert, M. J. Kemper // Pediatric Nephrology. – 2015. – V. 31. – № 4. – P. 563 – 574.
97. Autosomal – dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / A. B. Chapman, O. Devuyst, K–U. Eckardt [et al.] // Kidney International. – 2015. – V. 88. – № 1. – P. 17 – 27.
98. Autosomal dominant polycystic kidney disease: epidemiological, clinical aspects and predictive factors of poor renal prognosis (about 300 cases) / R. Dkhissi, N. El Kadiri, T. Bouattar [et al.] // (2024). Open Journal of Nephrology. – 2024. – V. 14. – P. 275 – 293.

99. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just *HNF1β* / A. J. Bleyer, M. T. Wolf, K. O. Kidd [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2022. – V. 37. – № 5. – P. 933 – 946.
100. Autosomal recessive polycystic kidney disease – *PKHD1* [Электронный ресурс] / K. Burgmaier, Ch. Gimpel, F. Schaefer, M. Liebau // GeneReviews. – 2024. – Режим доступа: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/#\\_NBK1326\\_dtls\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/#_NBK1326_dtls_)
101. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in a Nigerian newborn: a case report [Электронный ресурс] / O. Bolaji, O. Erinomo, O. Adebara [et al.] // The Pan African Medical Journal. – 2018. – V. 30. – 172. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235478/>
102. Baseline characteristics of the Korean genetic cohort of inherited cystic kidney disease / J. M. Cho, H. C. Park, J. W. Lee [et al.] // Kidney Res Clin Pract. – 2023. – V. 42. – № 5. – P. 617 – 627.
103. Bergmann, C. Early and severe polycystic kidney disease and related ciliopathies: an emerging field of interest / C. Bergmann // Nephron. – 2019. – V. 141. – № 1. – P. 50 – 60.
104. Bergmann, C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses / C. Bergmann // Frontiers in Pediatrics. – 2018. – V. 5. – P. 221 – 234.
105. Bissler, J. J. Renal involvement in tuberous sclerosis complex / J. J. Bissler, D. Batchelor // Pediatric Nephrology 8-th ed. Editors F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2022. – P. 1213 – 1224.
106. Bleich, A. T. Multicystic dysplastic kidney / A. T. Bleich, J. S. Dashe // Obstetric imaging: fetal diagnosis and care. – 2nd ed. – Philadelphia : Elsevier. Inc., 2018. – P. 58 – 62.
107. Bockenhauer, D. *HNF1B* – associated clinical phenotypes: the kidney and beyond / D. Bockenhauer, G. Jaureguiberry // Pediatric Nephrology. – 2016. – V. 31. – P. 707 – 714.

108. Bockenhauer, D. Hyponatremia and cyst growth in neonatal polycystic kidney disease: a case for aquaretics? / D. Bockenhauer // Pediatric Nephrology. – 2017. – V. 32. – P. 721 – 723.
109. Bonsib, S. M. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract / S. M. Bonsib // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2010. – V. 134. – № 4. – P. 554 – 568.
110. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment / S. G. Silverman, I. Pedrosa, J. H. Ellis [et al.] // Radiology. – 2019. – V. 292. – № 2. – P. 475 – 488.
111. Braun, D. A. Ciliopathies [Электронный ресурс] / D. A. Braun, F. Hildebrandt // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – V. 9. – № 3. – a028191. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793968/>
112. Braun, D. A. Nephronophthisis and related ciliopathies / D. A. Braun, F. Hildebrandt // Pediatric Nephrology 8-th ed. Editors F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2022. – P. 1225 – 1252.
113. Cadnapaphornchai, M. A. Autosomal – dominant polycystic kidney disease / M. A. Cadnapaphornchai, D. Mekahli // Pediatric Nephrology 8-th ed. Editors F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2022. – P. 1171 – 1196.
114. Calcium signalling and transport in the kidney [Электронный ресурс] / A. Staruschenko, R. T. Alexander, M. J. Caplan, D. V. Ilatovskaya // Nat Rev Nephrol. – 2024. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41581-024-00835-z>
115. Caroli's syndrome: an early presentation [Электронный ресурс] / E. Acevedo, S. S. Laínez, P. A. Cáceres Cano, D. Vivar // Cureus. – 2020. – V. 12. – № 10. – e11029. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214957/>
116. Case report: autosomal dominant polycystic kidney disease and Wilms' tumor in infancy and childhood [Электронный ресурс] / D. Zina, K. Rosita, Z. Kristina [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – V. 12. – 1322142. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1322142/full>

117. Case report: identification of an *HNF1B* p.Arg527Gln mutation in a Maltese patient with atypical early onset diabetes and diabetic nephropathy [Электронный ресурс] / N. P. Pace, J. Craus, A. Felice, J. Vassallo // BMC Endocrine Disorders. – 2018. – V. 18. – 28. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764441/>
118. Chinese children genetic kidney disease database (CCGKDD); «Internet Plus» nephrology alliance of the National center for children's care. Phenotype and genotype spectra of a Chinese cohort with nephronophthisis – related ciliopathy / X. Tang, C. Liu, X. Liu [et al.] // Jmed Genet. – 2022. – V. 59. – № 2. – P. 147 – 154.
119. Classifying and evaluating fetuses with multicystic dysplastic kidney in etiologic studies / M. Cai, C. Guo, X. Wang [et al.] // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2023. – V. 248. – № 10. – P. 858 – 865.
120. Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis– related ciliopathy / M. F. Stokman, B. van der Zwaag, N. C. A. J. van de Kar [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2018. – V. 33. – № 10. – P. 1701 – 1712.
121. Clinical characteristics of *HNF1B*– related disorders in a Japanese population / Ch. Nagano, N. Morisada, K. Nozu [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. – 2019. – V. 23. – № 9. – P. 1119 – 1129.
122. Clinical characteristics of Slovenian pediatric patients with autosomal recessive polycystic kidney disease / A. Fon Gabršček, A. Meglič, G. Novljan [et al.] // Clin nephrol. – 2021. – V. 96. – № 1. – P. 56 – 61.
123. Clinical phenotypes of hepatocyte nuclear factor 1 homeobox b – associated disease / F. Wang, Y. Yao, H. X. Yang [et al.] // Chinese Journal of Pediatrics (Zhonghua Er Ke Za Zhi). – 2017. – V. 55. – № 9. – P. 658 – 662.
124. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents [Электронный ресурс] / J. T. Flynn, D. C. Kaelber, C. M. Baker-Smith [et al.] // Pediatrics. – 2017. – V. 140. – № 3. – e20171904. – Режим доступа: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/3/e20171904/38358/Clinical-Practice-Guideline-for-Screening-and>

125. Combined liver – kidney transplantation in pediatric patients [Электронный ресурс] / N. J. Yi, J. Kim, S. Y. Hong, H. G. Kang // Pediatr Transplant. – 2024. – V. 28. – № 1. – e14666. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.14666>
126. Combining genotype with height – adjusted kidney length predicts rapid progression of ADPKD / E. W. C. Chen, J. Chong, M. K. Valluru [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2024. – V. 39. – № 6. – P. 956 – 966.
127. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference / S. Aymé, D. Bauerenhauer, S. Day [et al.] // Kidney International. – 2017. – V. 92. – № 4. – P. 796 – 808.
128. Comparison of lymphocyte – to – monocyte ratio with Child– Pugh and PELD / MELD scores to predict the outcome of children with cirrhosis / A. Salehi, S. M. Dehghani, H. M. Vardenjani [et al.] // Clin Exp Hepatol. – 2021. – V. 7. – № 4. – P. 351 – 357.
129. Compensatory renal hypertrophy following nephrectomy– when and how? / D. M. Rojas– Canales, J. Y. Li, L. Makuei, J. M. Gleadle // Nephrology. – 2019. – V. 24. – № 12. – P. 1225 – 1232.
130. Complications and prognosis of patients diagnosed with autosomal recessive polycystic kidney disease in neonatal period / Y. Inoki, K. Nishi, K. Osaka [et al.] // CEN Case Rep. – 2024. – V. 13. – № 3. – P. 181 – 187.
131. Comprehensive genetic testing in children with a clinical diagnosis of ARPKD identifies phenocopies / T. Szabó, P. Orosz, E. Balogh [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2018. – V. 33. – P. 1713 – 1721.
132. Congenital hepatic fibrosis: a case report with review of the literature [Электронный ресурс] / F. Z. Boubakr, A. Snoussi, Y. Hnach [et al.] // Open Access Library Journal. – 2023. – V. 10. – № 12. – e11021. – Режим доступа: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=130335>

133. Congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature [Электронный ресурс] / B. E. Hasbaoui, Z. Rifai, S. Saghir [et al.] // Pan Afr Med J. – 2021. – V. 38. – 188. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33995794/>
134. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference / L. M. Guay-Woodford, J. J. Bissler, M. C. Braun [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2014. – V. 165. – № 3. – P. 611 – 617.
135. Copy – number variation of the *NPHP1* gene in patients with juvenile nephronophthisis / M. Abdelwahed, I. Maaloul, V. Benoit [et al.] // Acta Clinica Belgica. – 2021. – V. 76. – № 1. – P. 16 – 24.
136. Cramer, M. T. Cystic kidney disease: a primer / M. T. Cramer, L. M. Guay-Woodford // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2015. – V. 22. – № 4. – P. 297 – 305.
137. CT and MR Imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases / C. G. Wood, L. J. Stromberg, C. B. Harmath [et al.] // Radiographics. – 2015. – V. 35. – № 1. – P. 125 – 141.
138. Cystic diseases of the kidneys: from bench to bedside / R. Raina, F. Lomanta, S. Singh [et al.] // Indian J Nephrol. – 2023. – V. 33. – № 2. – P. 83 – 92.
139. Cystic kidney diseases in children / J. De Groof, A. Dachy, L. Breysem, D. Mekahli // Arch Pediatr. – 2023. – V. 30. – № 4. – P. 240 – 246.
140. Cytogenomic aberrations in isolated multicystic dysplastic kidney in children / T-J. Chen, R. Song, A. Janssen, I. V. Yosypiv // Pediatric Research. – 2022. – V. 91. – № 3. – P. 659 – 664.
141. Deep, A. Acute kidney injury in children with chronic liver disease / A. Deep, R. Saxena, B. Jose // Pediatric Nephrology. – 2019. – V. 34. – № 1. – P. 45 – 59.
142. 17q12 deletion syndrome as a rare cause for diabetes mellitus type MODY5 / N. Roehlen, H. Hilger, F. Stock [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2018. – V. 103. – № 10. – P. 3601 – 3610.

143. Developmental renal glomerular defects at the origin of glomerulocystic disease [Электронный ресурс] / A. Fiorentino, A. Christophorou, F. Massa [et al.] // Cell Reports. – 2020. – V. 33. – № 4. – 108304. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113370/>
144. Diagnosis and management of renal cystic disease of the newborn: core curriculum 2021 / R. Raina, R. Chakraborty, S. K. Sethi [et al.] // American Journal of Kidney Disease. – 2021. – V. 78. – № 1. – P. 125 – 141.
145. Diefendorf, C. M. Possible hepatic torsion, a pediatric patient with polycystic kidney disease / C. M. Diefendorf, A. S. Phelps, H. C. Lin // Clin Pediatr (Phila). – 2024. – V. 63. – № 4. – P. 568 – 572.
146. Different clinical courses of nephronophthisis in dizygotic twins / Y. Oki, A. Katsuma, M. Okabe [et al.] // Intern Med. – 2023. – V. 62. – № 1. – P. 87 – 90.
147. Dionne, J. M. Neonatal and infant hypertension / J. M. Dionne // Pediatric hypertension. Eds.: J. T. Flynn, J. R. Ingelfinger, T. M. Brady. – 5th ed. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – P. 573 – 599.
148. Early childhood height – adjusted total kidney volume as a risk marker of kidney survival in ARPKD [Электронный ресурс] / K. Burgmaier, L. T. Weber, J. Dötsch [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – № 1. – 21677. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-00523-z>
149. Early diagnosis of solitary functioning kidney: comparing the prognosis of kidney agenesis and multicystic dysplastic kidney / H. Flogelova, K. Bouchalova, O. Smakal [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2645 – 2654.
150. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex / L. Malaga – Dieguez, R. Spencer, L. J. Pehrson [et al.] // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2017. – V. 10. – P. 91 – 95.
151. Early nephrectomy in neonates with symptomatic autosomal recessive polycystic kidney disease / R. E. Overman, C. N. Criss, Z. J. Modi, S. K. Gadepalli // J Pediatr Surg. – 2021. – V. 56. – № 2. – P. 328 – 331.
152. Editorial: cystic kidney diseases in children and adults: from diagnosis to etiology and back [Электронный ресурс] / L. Lamot, I. Vuković Brinar, M. Fištrek Prlić, B.

- Beck // Front Pediatr. – 2024. – V. 12. – 1401593. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1401593/full>
153. El-Khairi, R. The role of hepatocyte nuclear factor 1 in disease and development / R. El-Khairi, L. Vallier // Diabetes obesity and metabolism. – 2016. – V. 18. – Suppl. 1. – P. 23 – 32.
154. Enlarged multicystic dysplastic kidneys with oligohydramnios during infancy caused by *NPHP3* gene mutation / Y. Bao, X. Pan, S. Pan [et al.] // Chinese Journal of Medical Genetics (Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi). – 2022. – V. 39. – № 5. – P. 510 – 513.
155. Estimating patient survival and risk of end-stage kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Iran / T. Malakoutian, S. Izadi, P. Honarpisheh [et al.] / Iran J Kidney Dis. – 2023. – V. 17. – № 3. – P. 141 – 149.
156. Estimating risk of rapid disease progression in pediatric patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a randomized trial of tolvaptan / D. Mekahli, L. M. Guay-Woodford, M. A. Cadnapaphornchai [et al.] / Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 5. – P. 1481 – 1490.
157. Evidence – based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review / A. Chang, D. Sivananthan, R. M. Nataraja [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2018. – V. 14. – № 6. – P. 510 – 519.
158. Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: From adults to children? / P. Janssens, C. Weydert, S. De Rechter [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2018. – V. 33. – № 3. – P. 395 – 408.
159. Ezeofor, S. N. Reference indices for evaluating kidney dimensions in children using anthropometric measurements [Электронный ресурс] / S. N. Ezeofor, G. E. Anyanwu, E. N. Obikili // SA Journal of Radiology. – 2020. – V. 24. – № 1. – 1882. – Режим доступа: <https://sajr.org.za/index.php/sajr/article/view/1882/2531>
160. Ferrè, S. New insights into the role of *HNF-1 $\beta$*  in kidney (patho)physiology / S. Ferrè, P. Igarashi // Pediatric Nephrology. – 2019. – V. 34. – № 8. – P. 1325 – 1335.

161. Fetal hyperechoic kidneys: diagnostic considerations and genetic testing strategies / C. B. Hertenstein, K. A. Miller, J. A. Estroff, K. J. Blakemore // *Prenat Diagn.* – 2024. – V. 44. – № 2. – P. 222 – 236.
162. Fetal renal cystic disease and post-natal follow up – a single center experience [Электронный ресурс] / L. Botero-Calderon, A. Lawrence, N. O'Toole, L. M. Guay – Woodford // *Front Pediatr.* – 2023. – V. 11. – 1243504. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1243504/full>
163. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives [Электронный ресурс] / A. Lasagni, M. Cadamuro, G. Morana [et al.] // *Transl Gastroent Hepatol.* – 2021. – V. 6. – 26. – Режим доступа: <https://tgh.amegroups.org/article/view/6186/html>
164. Flynn, J. T. *Pediatric hypertension: fifth edition* / Eds.: J. T. Flynn, J. R. Ingelfinger, T. M. Brady. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – 980 p.
165. Gall, E. C–L. *Classical polycystic kidney disease: gene structures and mutations and protein structures and functions* / E. C– L. Gall, P. C. Harris // *Polycystic kidney disease. Translating mechanisms into therapy*. Eds.: B. D. Cowley, J. J. Bissler. – USA : Springer, 2018. – P. 3 – 26.
166. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview / D. H. H. M. Viering, J. H. F. de Baaij, S. B. Walsh [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2017. – V. 32. – P. 1123 – 1135.
167. Genetic diseases of the kidney / R. P. Lifton, S. Somlo, G. H. Giebisch, D. W. Seldin // Philadelphia: Elsevier Inc. – 2009. – 848 p.
168. Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease / P. Olaizola, P. M. Rodrigues, F. J. Caballero – Camino [et al.] // *Nat Rev Gastroent Hepatol.* – 2022. – V. 19. – № 9. – P. 585 – 604.
169. Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicentre registration system / J. Rao, X. Liu, J. Mao [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2019. – V. 96. – № 5. – P. 402 – 410.

170. Genotype and phenotype analysis and transplantation strategy in children with kidney failure caused by NPHP / J. Li, X. Su, H. Zhang [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2023. – V. 38. – № 5. – P. 1609 – 1620.
171. Genotype – phenotype correlation in 440 patients with *NPHP*– related ciliopathies / M. Chaki, J. Hoefele, S. J. Allen [et al.] // *Kidney International*. – 2011. – V. 80. – P. 1239 – 1245.
172. Germino, G. G. Polycystic Kidney Disease / G. G. Germino, L. M. Guay–Woodford // *Chronic renal disease*. Eds.: P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. – 2nd ed. – Philadelphia: Elsevier Inc, 2020. – P. 771 – 797.
173. GFR measurements and ultrasound findings in 154 children with a congenital solitary functioning kidney [Электронный ресурс] / C. S. Jorgensen, R. Carstensen, H. Awneh [et al.] // *Journal of Pediatric Urology*. – 2023. – V. 19. – № 5. – P. 624e1 – 624e7. – Режим доступа: [https://www.jpurol.com/article/S1477-5131\(23\)00225-5/fulltext](https://www.jpurol.com/article/S1477-5131(23)00225-5/fulltext)
174. Gibson, W. M. Can personalized medicine survive? / W. M. Gibson // *Can Fam Physician*. – 1971. – V. 17. – № 8. – P. 29 – 88.
175. Gilbert – Barness, E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child* / E. Gilbert–Barness. – 2nd ed. – Philadelphia : Mosby Elsevier, 2007. – P. 69 – 72.
176. Gilbert, R. D. Tolvaptan treatment for severe neonatal autosomal– dominant polycystic kidney disease / R. D. Gilbert, H. Evans, K. Olalekan // *Pediatric Nephrology*. – 2017. – V. 32. – P. 893 – 896.
177. Glomerulocystic disease, a rare cause of renal cysts in infants: A series of three cases / N. Islam, B. Mandal, G. Bera [et al.] // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2019. – V. 62. – P. 95 – 98.
178. Glomerulocystic kidney disease and hepatoblastoma in an infant: a rare presentation / R. Zaman, A. Maggi, S. K. Rajpoot, D. D. Joshi // *Case Reports in Nephrology and Dialysis*. – 2015. – V. 5. – № 3. – P. 200 – 203.
179. Glomerulocystic kidney identified in older patients by magnetic resonance imaging [Электронный ресурс] / Y. Amano, Y. Omori, F. Yanagisawa, R. Takagi //

- Medicine. – 2019. – V. 98. – № 17. – e15350. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027115/>
180. Grenda, R. Combined and sequential liver – kidney transplantation in children / R. Grenda, P. Kaliciński // Pediatric Nephrology. – 2018. – V. 33. – № 12. – P. 2227 – 2237.
181. Guay-Woodford, L. M. Other cystic kidney diseases / L. M. Guay-Woodford // Comprehensive Clinical Nephrology. Eds.: J. Feehally, J. Floege, M. Tonelli, R. J. Johnson. – 6th ed. – Philadelphia : Elsevier Inc, 2019. – P. 545 – 559.
182. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging / C. M. de Geus, R. H. Free, B. M. Verbist [et al.] // American Journal of Medical Genetics Part C. – 2017. – V. 175. – № 4. – P. 450 – 464.
183. Guo, X. Textbook of medical statistics for medical students / X. Guo, F. Xue – Singapore : Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2024. – 220 p.
184. Haddad, M. N. Adolescents with chronic kidney disease: from diagnosis to end – stage disease / Eds.: M. N. Haddad, E. Winnicki, S. Nguyen – Cham : Springer Nature Switzerland. – AG. : 2019. – 283 p.
185. Harris, T. Is it ethical to test apparently «healthy» children for autosomal dominant polycystic kidney disease and risk medicalizing thousands? [Электронный ресурс] / T. Harris // Frontiers in Pediatrics. – 2018. – V. 5. – 291. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404310/>
186. Hepatic phenotypes of *HNF1B* gene mutations: a case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review / R. Kotalova, P. Dusatkova, O. Cinek [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – V. 21. – № 8. – P. 2550 – 2557.
187. Hepatocyte Nuclear Factor 1– associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes / J. C. Verhave, A. P. Bech, J. F. M. Wetzels, T. Nijenhuis // Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – V. 27. – № 2. – P. 345 – 353.

188. *HNF1B* mutations are associated with a Gitelman– like tubulopathy that develops during childhood / Sh. Adalat, W. N. Hayes, W. A. Bryant [et al.] // Kidney International Reports. – 2019. – V. 4. – № 9. – P. 1304 – 1311.
189. *HNF1B* nephropathy has a slow– progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German multicenter *HNF1B* childhood registry / C. Okorn, A. Goertz, U. Vester [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2019. – V. 34. – № 6. – P. 1065 – 1075.
190. *HNF1B* – related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=93111](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93111)
191. Husain, A. N. The kidney and lower urinary tract / A. N. Husain, Th. J. Pysher // Stocker and Dehner's pediatric pathology. Eds.: A. N. Husain, J. Th. Stocker, L. P. Dehner. – 4th ed. – Philadelphia : LWW, 2016. – P. 780 – 836.
192. Hyperechogenic kidneys and polyhydramnios associated with *HNF1B* gene mutation / L. Gondra, S. Décrimer, G. E. Chalouhi [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2016. – V. 31. – № 10. – P. 1705 – 1708.
193. Hypomagnesemia as first clinical manifestation of ADTKD– *HNF1B*: a case series and literature review / C. I. Van der Made, E. J. Hoorn, R. de la Faille [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2015. – V. 42. – № 1. – P. 85 – 90.
194. Identification of known and unknown genes associated with mitral valve prolapse using an exome slice methodology / A. L. Van Wijngaarden, Y. L. Hiemstra, T. T. Koopmann [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2020. – V. 57. – № 12. – P. 843 – 850.
195. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal– dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome / S. J. Back, S. Andronikou, T. Kilborn [et al.] // Pediatric Radiology. – 2015. – V. 45. – № 3. – P. 386 – 395.
196. Imaging of fetal cystic kidney disease: multicystic dysplastic kidney versus renal cystic dysplasia / M. L. Meyers, A. L. Treece, B. P. Brown, V. M. Vemulakonda // Pediatric Radiology. – 2020. – V. 50. – № 13. – P. 1921 – 1933.

197. Imaging of fibropolycystic liver disease / K. Sharbidre, M. Zahid, S. K. Venkatesh [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2022. – V. 47. – № 7. – P. 2356 – 2370.
198. Incidental finding of acquired cystic kidney disease associated renal cell carcinoma in an adolescent with kidney failure / A. Mj. Chuah, E. Yh. Chan, P. Tong, A. Lt. Ma // *Pediatr Nephrol*. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2641 – 2643.
199. Japanese 17q12 deletion syndrome with complex clinical manifestations / Y. Hasegawa, Y. Takahashi, K. Nagasawa [et al.] // *Intern Med*. – 2024. – V. 63. – № 5. – P. 687 – 692.
200. Ji, H. Magnetic resonance imaging for evaluation of foetal multicystic dysplastic kidney / H. Ji, S. Z. Dong // *European Journal of Radiology*. – 2018. – V. 108. – P. 128 – 132.
201. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *American Journal of Kidney diseases*. – 2002. – V. 39. – № 2. – P. 1 – 266.
202. Khin, E. Variable clinical presentations and renal outcome in neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / E. Khin, D. Ramdas // *Cureus*. – 2024. – V. 16. – № 5. – e59993. – Режим доступа: <https://www.cureus.com/articles/245999-variable-clinical-presentations-and-renal-outcome-in-neonates-with-autosomal-recessive-polycystic-kidney-disease#!/>
203. Kidney cysts in children with Alport syndrome: a report of 3 cases [Электронный ресурс] / Y. W. Chang, D. Y. Hwang, T. Y. Chen [et al.] // *Kidney Med*. – 2024. – V. 6. – № 5. – 100815. – Режим доступа: [https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595\(24\)00026-8/pdf](https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595(24)00026-8/pdf)
204. Kidney measurement and glomerular filtration rate evolution in children with polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / R. Stroescu, M. Gafencu, R. M. Steflea, F. Chisavu // *Children (Basel)*. – 2024. – V. 11. – № 5. – 575. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/5/575>
205. Kopač, M. Associated anomalies and complications of multicystic dysplastic kidney / M. Kopač, R. Kordič // *Pediatric Reports*. – 2022. – V. 14. – № 3. – P. 375 –

206. Li, X. Polycystic Kidney Disease / Eds.: X. Li. – Brisbane, Australia : Codon Publications, 2015. – 488 p.
207. Liebau, M. Ch. Autosomal recessive polycystic kidney disease / M. Ch. Liebau, L. M. Guay – Woodford // Pediatric Nephrology 8-th ed. Editors F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2022. – P. 1197 – 1212.
208. Liver transplantation for congenital hepatic fibrosis / W. K. Wu, I. A. Ziogas, M. Izzy [et al.] // Transpl Int. – 2021. – V. 34. – № 7. – P. 1281 – 1292.
209. Long – lasting response to oral therapy in a young male with monogenic diabetes as part of *HNF1B*– related disease / E. Carrillo, A. Lomas, P. J. Pinés, C. Lamas / Endocrinology diabetes metabolism case reports. – 2017. – V. 1. – P. 17 – 52.
210. Long – term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease / A. Pisani, M. Sabbatini, M. Imbriaco [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – V. 14. – № 7. – P. 1022 – 1030.
211. Long – term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease / G. Dorval, O. Boyer, A. Couderc [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2021. – V. 36. – № 5. – P. 1165 – 1173.
212. Luo, F. Nephronophthisis: A review of genotype– phenotype correlation / F. Luo, Y.-H. Tao // Nephrology. – 2018. – V. 23. – № 10. – P. 904 – 911.
213. Magnetic resonance elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease / E. A. Hartung, J. S. Calle-Toro, C. M. Lopera [et al.] // Abdom Radiol (NY). – 2021. – V. 46. – № 2. – P. 570 – 580.
214. Magnetic resonance imaging based kidney volume assessment for risk stratification in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / K. Yilmaz, S. Saygili, N. Canpolat [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – V. 12. – 1357365. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10920221/>
215. Mangolini, A. Role of calcium in polycystic kidney disease: From signaling to

- pathology / A. Mangolini, L. Stephanis, G. Aguiari // World Journal of Nephrology. – 2016. – V. 5. – № 1. – P. 76 – 83.
216. Matsell, D.G. Predicting outcomes in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / D. G. Matsell, M. Catapang, B. Becknell // Pediatr Nephrol. – 2023. – V. 38. – № 10. – P. 3407 – 3415.
217. Mechanism of fibrosis in *HNF1B*– related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease / S. C. Chan, Y. Zhang, A. Shao [et al.] // Journal of the American Society Nephrology. – 2018. – V. 29. – № 10. – P. 2493 – 2509.
218. Metabolism and mitochondria in polycystic kidney disease research and therapy / V. Padovano, C. Podrini, A. Boletta, M. J. Caplan // Nature Reviews Nephrology. – 2018. – V. 14. – № 11. – P. 678 – 687.
219. Meckel – Gruber syndrome together with Dandy – Walker malformation: an atypical case report of a 2nd recurrence in a consanguine marriage / M. Alsamal, O. A. Zitoun, E. A. Abdulghani, I. Sula // Childs Nerv Syst. – 2024. – V. 40. – № 1. – P. 257 – 261.
220. Molina, L. M. Potter deformation sequence caused by 17q12 deletion: a lethal constellation / L. M. Molina, C. M. Salgado, M. Reyes–Múgica // Pediatr Dev Pathol. – 2023. – V. 26. – № 2. – P. 144 – 148.
221. Multicystic dysplastic kidney disease: an in – utero diagnosis [Электронный ресурс] / R. Chaubal, S. C. Pokhriyal, A. Deshmukh [et al.] // Cureus. – 2023. – V. 15. – № 4. – e37786. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37214047/>
222. Multicystic dysplastic kidney: prenatal compensatory renal growth pattern / N. Gilad, A. Weissmann – Brenner, Y. Gilboa [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2021. – V. 40. – № 10. – P. 2165 – 2171.
223. Multicystic renal dysplasia, a histomorphological spectrum: Seven years experience from a tertiary care hospital / K. Gupta, S. Mandal, V. Mallya [et al.] // Indian J Pathol Microbiol. – 2024. – V. 67. – № 2. – P. 385 – 389.

224. Mushtaq, I. Multicystic dysplastic kidney disease / I. Mushtaq, M. Asimakidou, V. Stavrinides // Pediatric surgery. Eds.: P. Puri. – Berlin Heidelberg : Springer – Verlag, 2023. – P. 209 – 217.
225. Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary – transition – zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease / H. Lu, M. C. R. Galeano, E. Ott [et al.] // Nature Genetics. – 2017. – V. 49. – № 7. – P. 1025 – 1034.
226. Mutations of *ADAMTS9* cause nephronophthisis – related ciliopathy / Y. J. Choi, J. Halbritter, D. A. Braun [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2019. – V. 104. – № 1. – P. 45 – 54.
227. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification / R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemley [et al.] // Pediatrics. – 2003. – V. 111. – № 6. – P. 1416 – 1421.
228. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective / M. T. F. Wolf, S. M. Bonsib, C. P. Larsen, F. Hildebrandt // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 7. – P. 1977 – 2000.
229. Network for early onset cystic kidney diseases – a comprehensive multidisciplinary approach to hereditary cystic kidney diseases in childhood [Электронный ресурс] / J. Ch. König, A. Titieni, M. Konrad, NEOCYST Consortium // Frontiers in Pediatrics. – 2018. – V. 6. – 24. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497606/>
230. New insights into cystic kidney diseases / T. Mochizuki, S. Makabe, Y. Aoyama [et al.] // Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. Contrib Nephrol. Eds.: K. Nitta. – Basel : Karger, 2018. – V. 195 – P. 31 – 41.
231. New *PAX2* mutation associated with polycystic kidney disease: a case report [Электронный ресурс] / J. M. Forero – Delgadillo, V. Ochoa, N. Duque [et al.] // Clin Med Insights Pediatr. – 2021. – V. 15. – 1179556521992354. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746522/>

232. *NPHP1* full deletion causes nephronophthisis and a cone – rod dystrophy / Z. Tauqeer, E. C. O'Neil, A. J. Brucker, T. S. Aleman // Retin cases brief rep. – 2023. – V. 17. – № 4. – P. 352 – 358.
233. *NPHP3* splice acceptor site variant is associated with infantile nephronophthisis and asphyxiating thoracic dystrophy; a rare combination [Электронный ресурс] / A. Ijaz, F. Alfadhli, A. Alharbi [et al.] // European Journal of Medical Genetics. – 2022. – V. 65. – № 10. – 104578. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987473/>
234. Nugraha, H. G. Unilateral multicystic dysplastic kidney disease associated with ipsilateral ureteric bud remnant and contralateral duplex collecting system / H. G. Nugraha, A. S. P. Adibrata // Radiology Case Reports. – 2023. – V. 18. – № 6. – P. 2289 – 2292.
235. Occurrence of portal hypertension and its clinical course in patients with molecularly confirmed autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) [Электронный ресурс] / D. Wicher, R. Grenda, M. Teisseyre [et al.] // Front Pediatr. – 2020. – V. 8. – 591379. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282801/>
236. Ocular manifestations of renal ciliopathies / O. Salehi, H. Mack, D. Colville [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2024. – V. 39. – № 5. – P. 1327 – 1346.
237. 12p deletion spectrum syndrome: a new case report reinforces the evidence regarding the potential relationship to autism spectrum disorder and related developmental impairments / M. Leyser, B. L. Dias, A. L. Coelho [et al.] // Mol Cytogenet. – 2016. – V. 9. – P. 75–87.
238. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society / M. Flores, G. Glusman, K. Brogaard [et al.] // Per Med. – 2013. – V. 10. – № 6. – P. 565 – 576.
239. Pediatric Nephrology: eighth edition / Eds.: F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2022. – 2134 p.

240. Peltz, T. Use of a donor kidney with known autosomal dominant polycystic kidney disease in a highly sensitised paediatric recipient / T. Peltz, V. Shumeyko, B. Reynolds // *Pediatr Nephrol.* – 2024. – V. 39. – № 6. – P. 1775 – 1777.
241. Perinatal diagnosis, management, and follow– up of cystic renal diseases / C. Gimpel, F. E. Avni, C. Bergmann [et al.] // *JAMA Pediatrics.* – 2018. – V. 172. – № 1. – P. 74 – 86.
242. Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies / J. König, B. Kranz, S. König [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2017. – V. 12. – № 12. – P. 1974 – 1983.
243. Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease / R. Ajiri, K. Burgmaier, N. Akinci [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2022. – V. 7. – № 7. – P. 1643 – 1652.
244. *PKD1* mutation may epistatically ameliorate nephronophthisis progression in patients with *NPHP1* deletion / S. Watanabe, J. Ino, T. Fujimaru [et al.] // *Clinical Case Reports.* – 2019. – V. 7. – № 2. – P. 336 – 339.
245. Polycystic kidney disease foundation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pkdcure.org>
246. Polycystic kidney disease / C. Bergmann, L. M. Guay– Woodford, P. C. Harris [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2018. – V. 4. – № 1. – P. 50 – 74.
247. Polycystic kidney disease outcomes consortium. Qualification of total kidney volume as a prognostic biomarker for use in clinical trials evaluating patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Final Briefing Book [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu>.
248. Pomajzl, A. J. Prune belly syndrome [Электронный ресурс] / A. J. Pomajzl, S. Sankararaman // Treasure Island (FL). – StatPearls Publishing, 2024. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544248/>
249. Potter, E. L. Bilateral renal agenesis / E. L. Potter // *The Journal of Pediatrics.* – 1946. – V. 29. – № 1. – P. 68 – 76.
250. Potter's sequence: a story of the rare, rarer and the rarest / S. Sarkar, S. DasGupta, M. Barua [et al.] // *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* – 2015. – V. 58.

- № 1. – P. 102 – 104.
251. Prenatal diagnosis and outcome of unilateral multicystic kidney / G. Turkyilmaz, B. Cetin, E. Erturk [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology. – 2021. – V. 41. – № 7. – P. 1071 – 1075.
252. Prenatal diagnosis and perinatal findings of 17q12 microdeletion encompassing *HNF1B* in a fetus with bilateral hyperechogenic kidneys on fetal ultrasound and mild renal abnormality after birth, and a review of the literature of prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion / Ch–P. Chen, F. T. Wu, Y. T. Pan [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2024. – V. 63. – № 1. – P. 77 – 80.
253. Prenatal diagnosis of polycystic renal diseases: diagnostic yield, novel disease–causing variants, and genotype – phenotype correlations [Электронный ресурс] / R. Huang, F. Fu, F. Guo [et al.] // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2024. – V. 6. – № 1. – 101228. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37984685/>
254. Prenatal parental decision – making and postnatal outcome in renal oligohydramnios / K. Mehler, I. Gottschalk, K. Burgmaier [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2017. – V. 33. – № 4. – P. 651 – 659.
255. Prevalence of hypertension in children with early– stage ADPKD / L. Massella, F. Emma, D. Mekahli [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – V. 13. – № 6. – P. 874 – 883.
256. Primary URECs: a source to better understand the pathology of renal tubular epithelia in pediatric hereditary cystic kidney diseases [Электронный ресурс] / W. H. Ziegler, S. Lüdiger, F. Hassan [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2022. – V. 17. – № 1. – 122. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35264234/>
257. Ranawaka, R. Combined liver and kidney transplantation in children and long – term outcome / R. Ranawaka, K. Dayasiri, M. Gamage // World J Transplant. – 2020. – V. 10. – № 10. – P. 283 – 290.
258. Rapidly progressive nephronophthisis in a 2– year– old boy with a homozygous *SDCCAG8* mutation / Y. Watanabe, S. Fujinaga, K. Sakuraya [et al.] // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2019. – V. 249. – № 1. – P. 29 – 32.

259. Rare Kidney Disease Foundation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rarekidney.org/>
260. Reddy, B. V. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents / B. V. Reddy, A. B. Chapman // Pediatric Nephrology. – 2016. – V. 32. – № 1. – P. 31 – 42.
261. Recent progress of the ARegPKD registry study on autosomal recessive polycystic kidney disease / K. Ebner, F. Schaefer, M. Ch. Liebau, the ARegPKD Consortium // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – V. 5. – P. 18 – 23.
262. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA – EDTA working groups on inherited kidney disorders and European renal best practice / R. T. Gansevoort, M. Arici, T. Benzing [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2016. – V. 31. – P. 337 – 348.
263. Refining genotype – phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants / K. Burgmaier, L. Brinker, F. Erger [et al.] // Kidney Int. – 2021. – V. 100. – № 3. – P. 650 – 659.
264. Refining kidney survival in 383 genetically characterized patients with nephronophthisis / J. C. König, R. Karsay, J. Gerß [et al.] // Kidney Int Rep. – 2022. – V. 7. – № 9. – P. 2016 – 2028.
265. Reprogramming of energy metabolism in human *PKD1* polycystic kidney disease: a systems biology analysis [Электронный ресурс] / X. Song, L. Pickel, H. K. Sung [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – V. 25. – № 13. – 7173. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7173>
266. Results of targeted next – generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis [Электронный ресурс] / L. Obeidova, T. Seeman, F. Fencl [et al.] // PLoS One. – 2020. – V. 15. – № 6. – e0235071. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574212/>
267. Risk factors for early dialysis dependency in autosomal recessive polycystic kidney disease / K. Burgmaier, L. T. Weber, J. Dötsch [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2018. – V. 199. – P. 22 – 28.

268. Salman, M. A. Epidemiology and outcomes of pediatric autosomal recessive polycystic kidney disease in the Middle East and North Africa / M. A. Salman, A. Elgebaly, N. A. Soliman // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2569 – 2578.
269. Satariano, M. The pathophysiology of inherited renal cystic diseases [Электронный ресурс] / M. Satariano, S. Ghose, R. Raina / Genes (Basel). – 2024. – V. 15. – № 1. – 91. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2073-4425/15/1/91>
270. Scalp tumor and hydroureteronephrosis in patients with nephronophthisis and homozygous *NPHP1* deletion / H. Tong, F. Zhao, Y. Yang [et al.] // Clin pediatr (Phila). – 2023. – V. 62. – № 12. – P. 1508 – 1512.
271. Schaefer, F. Pediatric kidney disease / Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum. – 3rd ed. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – 2072 p.
272. Searching for mutations in the *HNF1B* gene in a Brazilian cohort with renal cysts and hyperglycemia / R. P. Dotto, L. S. de Santana, S. C. Lindsey [et al.] // Archives of Endocrinology and Metabolism. – 2019. – V. 63. – № 3. – P. 250 – 257.
273. Selen, T. Relationship between liver function tests and cardiovascular risk factors in stage 3 – 5 pre – dialysis chronic kidney disease / T. Selen, H. Akoglu, K. Agbaht // Indian J Med Res. – 2022. – V. 155. – № 3. – P. 397 – 402.
274. Serum gamma – glutamyltransferase, daily alcohol consumption and the risk of chronic kidney disease: the Kansai healthcare study / M. Shibata, K. K. Sato, S. Uehara [et al.] // J Epidemiol. – 2020. – V. 30. – № 4. – P. 163 – 169.
275. Single – center experience of pediatric cystic kidney disease and literature review [Электронный ресурс] / S. Grlić, V. Gregurović, M. Martinić [et al.] // Children (Basel). – 2024. – V. 11. – № 4. – 392. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38671609>
276. Shao, A. Role of transcription factor hepatocyte nuclear factor– 1 $\beta$  in polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / A. Shao, S. C. Chan, P. Igarashi // Cellular Signalling. – 2020. – V. 71. – 109568. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068086/>

277. Shejul, Dh. D. Overview of polycystic liver and kidney disease / Dh. D. Shejul, A. A. Shaikh, S. J. Anbhule // IJNRD. – 2022. – V. 7. – № 11. – P. b321 – b328.
278. Shift from severe hypotension to salt – dependent hypertension in a child with autosomal recessive polycystic kidney disease after bilateral nephrectomies: a case report [Электронный ресурс] / D. Ruzgiene, L. Abraityte, K. Azukaitis [et al.] // BMC Nephrol. – 2023. – V. 24. – № 1. – 86. – Режим доступа: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-023-03140-2>
279. State of the science and ethical considerations for preimplantation genetic testing for monogenic cystic kidney diseases and ciliopathies / W. S. Thompson, S. N. Babayev, M. L. McGowan [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2024. – V. 35. – № 2. – P. 235 – 248.
280. Successful treatment of severe arterial hypotension and anuria in a preterm infant with renal tubular dysgenesis – a case report [Электронный ресурс] / K. Ruf, J. Wirbelauer, A. Beissert, E. Frieauff // Maternal Health, neonatology and perinatology. – 2018. – V. 4. – № 1. – 27. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598831/>
281. Survival of a very low- birthweight infant with Potter sequence on long- term hemodialysis / J. Miyahara, M. Yamamoto, K. Motoshige [et al.] // Pediatrics International. – 2016. – V. 58. – № 7. – P. 604 – 606.
282. Syndromic paucity of interlobular bile ducts secondary to *HNF1β* deficiency: a case report and literature review / M. Pinon, M. Carboni, D. Colavito [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2019. – V. 45. – № 1. – P. 27 – 35.
283. Systematic evaluation of olfaction in patients with hereditary cystic kidney diseases/renal ciliopathies / M. Dahmer- Heath, V. Schriever, S. Kollmann [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2020. – V. 58. – № 9. – P. 629 – 639.
284. Sweeney, Jr. W. E. Emerging therapies for childhood polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / Jr. W. E. Sweeney, E. D. Avner // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – V. 5. – 77. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2017.00077/full>

285. Takekawa, K. Acute pancreatitis in a pediatric patient with polycystic kidney disease [Электронный ресурс] / K. Takekawa, K. Tomari, T. Matsuoka // Pediatr Int. – 2024. – V. 66. – № 1. – e15719. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.15719>
286. Targeted gene sequencing and whole- exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies / M. Rasmussen, L. Sunde, M. L. Nielsen [et al.] // Clinical Genetics. – 2018. – V. 93. – № 4. – P. 860 – 869.
287. The clinical manifestation and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in China / C. Xue, C.-C. Zhou, M. Wu, C.-L. Mei // Kidney diseases. – 2016. – V. 2. – № 3. – P. 111 – 119.
288. The emerging role of clinical genetics in pediatric patients with chronic kidney disease / R. Dai, C. Wang, Q. Shen, H. Xu // Pediatr Nephrol. – 2024. – V. 39. – № 9. – P. 2549 – 2553.
289. The genetic landscape and clinical spectrum of nephronophthisis and related ciliopathies / F. Petzold, K. Billot, X. Chen [et al.] // Kidney Int. – 2023. – V. 104. – № 2. – P. 378 – 387.
290. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and nextgeneration sequencing studies / P. D. Stenson, M. Mort, E. V. Ball [et al.] // Human Genetics. – 2017. – V. 136. – № 6. – P. 665 – 677.
291. The National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov>
292. The portal for rare diseases and orphan drugs [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.orpha.net>
293. The VUS challenge in cystic kidney disease: a case – based review / A. M. Aklilu, A. Gulati, K. J. Kolber [et al.] // Kidney 360. – 2024. – V. 5. – № 1. – P. 152 – 159.
294. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial / N. F. Casteleijn, J. D. Blais, A. B. Chapman [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2017. – V. 69. – № 2. – P. 210 – 219.

295. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome / F. Laffargue, S. Bourthoumieu, B. Llanas [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2015. – V. 100. – № 3. – P. 259 – 264.
296. TP63 – mutation as a cause of prenatal lethal multicystic dysplastic kidneys [Электронный ресурс] / I. Friedmann, C. Campagnolo, N. Chan [et al.] // Molecular Genetics and Genomic Medicine. – 2020. – V. 8. – № 11. – e1486. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1486>
297. Transplantation for infantile nephronophthisis with loss – of – function mutation in *NPHP3*: Lesson from a case [Электронный ресурс] / H. Zhang, J. Luo, L. Liu [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2018. – V. 22. – № 6. – e13233. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.13233>
298. Twodimensional (2D) morphologic measurements can quantify the severity of liver disease in children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) / A. Ghosh, S. D. Serai, Sh. S. B. Venkatakrishna [et al.] // Abdom Radiol. – 2021. – V. 46. – № 10. – P. 4709 – 4719.
299. Two novel homozygous mutations in *NPHP1* lead to late onset end– stage renal disease: a case report of an adult nephronophthisis in a Chinese intermarriage family [Электронный ресурс] / Y. Wang, F. Chen, J. Wang [et al.] // BMC Nephrology. – 2019. – V. 20. – № 1. – 173. – Режим доступа: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1372-4>
300. Unilateral multicystic dysplastic kidney management: a national survey / M. J. Harmer, D. J. Stewart, P. Prasad [et al.] // Clinical Pediatrics. – 2023. – V. 63. – № 4. – P. 482 – 487.
301. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association / J. T. Flynn, S. R. Daniels, L. L. Hayman [et al.] // Hypertension. – 2014. – V. 63. – № 5. – P. 1116 – 1135.
302. van Ravenswaaij–Arts, C. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries / C. van Ravenswaaij–

- Arts, D. M. Martin // American Journal of Medical Genetics Part C. – 2017. – V. 175. – № 4. – P. 397 – 406.
303. Variable phenotype in *HNF1B* mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / L. Madariaga, A. García–Castaño, G. Ariceta [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2018. – V. 12. – № 3. – P. 373 – 379.
304. Vidal, E. Unilateral or bilateral early nephrectomy in infants with autosomal recessive polycystic kidney disease ? Weighing risks and benefits // E. Vidal, M. Parolin, P. Gamba // J Pediatr Surg. – 2021. – V. 56. – № 2. – P. 435 – 436.
305. Vogt, B. A. The kidney and urinary tract of the neonate / B. A. Vogt, T. Springel // Fanaroff and Martin's neonatal – perinatal medicine diseases of the fetus and infant. Eds.: R. J. Martin, A. A. Fanaroff, M. C. Walsh. – 11th ed. – Philadelphia : Elsevier Inc, 2019. – P. 1871 – 1895.
306. Walker, E. Y. X. Should we screen for intracranial aneurysms in children with autosomal dominant polycystic kidney disease? / E. Y. X. Walker, M. Marlais // Pediatr Nephrol. – 2023. – V. 38. – № 1. – P. 77 – 85.
307. Welling, L. W. Cystic diseases of the kidney / L. W. Welling, J. J. Grantbam // Renal pathology with clinical and functional correlations. Eds.: C. C. Tisher, B. M. Brenner. – 2nd ed. – Philadelphia : J. B. Lippincott company, 1994. – P. 1312 – 1386.
308. When should we offer antenatal sequencing for urinary tract malformations? A systematic review, cohort study and meta – analysis / S. Sonner, K. Reilly, A. S. Woolf [et al.] // Prenat Diagn. – 2024. – V. 44. – № 2. – P. 187 – 195.
309. Wolf, M. T. F. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease / M. T. F. Wolf, G. Ariceta // Pediatric Nephrology 8–th ed. Editors F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga [et al.]. Cham, Springer Nature Switzerland, 2022. – P. 1253 – 1291.
310. Wolf, M. T. F. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis / M. T. F. Wolf // Current Opinion in Pediatrics. – 2017. – V. 29. – № 2. – P. 187 – 198.