

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кутырло Ирина Эдуардовна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Савенкова Надежда Дмитриевна
Заслуженный врач Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Клинические особенности врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей и подростков	13
1.2 Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.....	27
1.3 Почечная функция и прогрессирование хронической болезни почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Контингент обследованных пациентов и объем исследования	48
2.2 Генеалогический и молекулярно-генетический методы исследования у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах	50
2.3 Методы исследования анатомо-функционального состояния органов мочевыделительной системы	51
2.4 Оценка функции почек.....	55
2.5 Методы статистической обработки полученных результатов.....	59
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЗ АССОЦИИ С ОРФАННЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	62
3.1 Особенности гипоплазии почки/ почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	66
3.2 Особенности аномалий количества почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	68
3.3 Особенности аномалий взаиморасположения почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	71
3.4 Особенности пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	73

3.5 Особенности уретерогидронефроза/ гидронефроза у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	76
3.6 Особенности клапана задней уретры у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	79
3.7 Особенности экстрофии мочевого пузыря у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	80
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ОРФАННЫХ СИНДРОМАХ И ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	83
4.1 Особенности ВАПМП при орфанном Renal – Coloboma синдроме	91
4.2 Особенности ВАПМП при орфанном CHARGE синдроме	93
4.3 Особенности ВАПМП при орфанном CHARGE синдроме	95
4.4 Особенности ВАПМП при орфанном Fraser синдроме тип 1	96
4.5 Особенности ВАПМП при орфанном Pierson синдроме.....	98
4.6 Особенности ВАПМП при орфанном Lowe синдроме	100
4.7 Особенности ВАПМП при орфанном Lowe синдроме	101
4.8 Особенности ВАПМП при орфанном FOXP1 синдроме	103
4.9 Особенности ВАПМП при орфанном Schuurs – Hoeijmakers синдроме	104
4.10 Особенности ВАПМП при орфанной болезни Dent 2	106
4.11 Особенности ВАПМП при орфанной VACTERL ассоциации	108
4.12 Особенности ВАПМП при наследственном синдроме гипоплазии/ аплазии почек 3 типа / Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа	110
4.13 Особенности ВАПМП при хромосомной орфанной болезни – синдроме Шерешевского-Тернера	111
4.14 Особенности ВАПМП при хромосомной орфанной болезни – синдроме Down/ Дауна	113
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МЕТОДУ E. KAPLAN – P. MEIER У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	116

5.1 Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	116
5.2 Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах	133
5.3 Результаты исследования показателей почечной выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами	137
5.4 Результаты исследования вероятности сохранности функции почек по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах	140
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	143
6.1 Обсуждение результатов, полученных в главе 3. Особенности структуры и течения ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами у детей и подростков.....	143
6.2 Обсуждение результатов, полученных в главе 4. Особенности фенотипа врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей при наследственных синдромах и хромосомных болезнях у детей и подростков	148
6.3 Обсуждение результатов, полученных в главе 5. Результаты исследования почечной функции и выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей	153
ВЫВОДЫ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, диагностики, течения и исхода врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (ВАПМП)/ congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), высоким риском прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов в детском возрасте [9, 29, 35, 51, 52, 74, 92].

В педиатрической нефрологии в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002, 2003) [108, 114], ВАПМП у детей в возрасте более 2 лет считают к ХБП С1 с повреждением почек и нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), при сниженной СКФ стратифицируют тяжесть ХБП С2-5 [5, 25, 66, 74, 92, 102, 138].

Терминология ВАПМП/ CAKUT и систематика сочетанных аномалий почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры введены в литературу А. J. Barakat и J. G. Drougas (1991), дополнены Е. Winnicki и Н. Copp (2019) [69, 185]. ВАПМП чаще выявляют в перинатальном периоде, у новорожденных, грудных и детей раннего возраста [25, 34, 38, 47, 52, 53, 66, 102, 112].

В результате всемирных молекулярно-генетических исследований выявлены мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных ВАПМП при орфанных наследственных болезнях [18, 65, 73, 81, 88, 93, 94, 95, 102, 135, 146, 165].

Почечный прогноз у детей с сочетанными ВАПМП, проявляющимися двусторонней гипоплазией почек, обструктивными уропатиями, пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) с формированием рефлюкс-нефропатии (РН), неблагоприятный в связи с прогрессированием ХБП до С 4-5 и необходимостью заместительной почечной терапии уже в детском возрасте [12, 14, 36, 102, 107, 112]. В исследованиях показано, что в этиологической структуре ХБП у детей

преобладают врожденные и наследственные заболевания почек (42,5% – 75%) [13, 25, 29, 50, 54, 74].

Степень разработанности темы исследования

С момента введения терминологии и систематики сочетанных ВАПМП [69,185], их структура у педиатрических пациентов активно изучается. В отечественной и зарубежной литературе нам не встретилось работ по результатам сравнительного исследования особенностей структуры, фенотипа, прогрессирования ХБП, почечной функции и выживаемости у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП.

Мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных ВАПМП у детей и подростков, выявлены в 10 – 16% случаев [20, 63, 81, 102, 131, 149]. Представляется важным проведение анализа фенотипа, почечной функции и выживаемости у детей с сочетанными ВАПМП при орфанных синдромах, обусловленных мутациями генов.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна работы

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

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

Показано преобладание аномалий почек у детей и подростков в структуре ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами (CHARGE, VACTERL, Fraser 1 типа, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs – Hoesjmakers, Renal-Coloboma, Down, Шерешевского-Тернера) и Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа.

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

Впервые исследована вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Mier (1958) у детей в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП.

Приведена вероятность 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Результаты диссертационной работы восполняют сведения о фенотипе, почечной функции и выживаемости у детей с сочетанными ВАПМП, изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами.

Данные исследования почечной функции и 5-летней, 10-летней и 15-летней вероятности выживаемости расширяют представления педиатров и нефрологов о прогнозировании прогрессирования ХБП у детей с изолированными ВАПМП.

Обосновано и предложено проводить педиатрическим пациентам с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП молекулярно-генетическое исследование по виду высокотехнологичной

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

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

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы построена на основе изучения и обобщения данных отечественной и зарубежной литературы о структуре, почечной функции и выживаемости при сочетанных ВАПМП у педиатрических пациентов. Диссертационное исследование проведено 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 этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 31/17 от 18.10.2023). Законные представители педиатрических пациентов давали информированное

согласие на участие в исследовании. Тип исследования: регистрационно-наблюдательное ретроспективное клиническое исследование. Применены анамнестический, клинический, лабораторный, функциональный, генеалогический методы исследования. Биоинформатический анализ секвенирования ДНК проведен в лабораториях «F:GENETICS», «GENETICO», «Геномед» (Россия) и лаборатории молекулярной диагностики НИЦ и кафедры общей и молекулярной медицинской генетики СПбГПМУ. Визуализирующие методы исследования: УЗИ, экстреторная урография, микционная цистоуретерография, КТ, МРТ, статическая нефросцинтиграфия.

Положения, выносимые на защиту

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП и выполненного регистрационно-наблюдательного ретроспективного клинического исследования. В работе использованы известные и современные лабораторные, функциональные, молекулярно-генетические методы, исследование вероятности почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Mier (1958). Применены современные методы статистической обработки результатов исследования.

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

Публикации по теме диссертации

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

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме сочетанных врожденных аномалий почек и мочевых путей изолированных и ассоциированных с редкими наследственными синдромами ВАПМП у детей и подростков; обоснование цели и задач, составление дизайна исследования; формирование групп пациентов; работа с медицинскими документами (карты амбулаторного и стационарного больного); математико-статистическая обработка и анализ результатов исследования; написание глав, заключения, основных положений и выводов диссертационного исследования; написание статей; составление презентаций.

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинические особенности врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей и подростков

Термин ВАПМП включает сочетанную врожденную аномалию почки и мочевыводящих путей (Barakat A. J., 1991) [69]. ВАПМП – это гетерогенная группа сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, которые часто диагностируют пренатально и у новорожденных детей [14, 18, 29, 74].

В зарубежной литературе используется терминология Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) [65, 69, 185].

С учетом современных данных, ВАПМП – это группа односторонних или двусторонних врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, характеризующихся фенотипической и генетической гетерогенностью с различной степенью выраженности клинических проявлений и тяжести [159].

Впервые А. J. Barakat и J. G. Drougas (1991) [69] систематизировали сочетанные ВАПМП/ CAKUT, выделив аномалии почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры:

I. Врожденные аномалии развития почек:

Агенезия/ аплазия почки

Дисплазия почки: мультикистозная почка, кистозная почка, гипоплазия почки

Гидронефроз

Эктопия почки

Аномалии взаиморасположения почек

II. Врожденные аномалии развития мочеточников:

Мегауретер

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)

Удвоение мочеточников

Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента

Стеноз прилоханочного отдела мочеточника

III. Врожденные аномалии развития мочевого пузыря:

Экстрофия мочевого пузыря

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП)

Дивертикул мочевого пузыря

IV. Врожденные аномалии развития уретры:

Клапан задней уретры

Обструкция передней уретры.

В 2019 году E. Winnicki и H. Copp [185] дополнили классификацию A. J. Barakat и J. G. Drougas (1991) [69] ВАПМП/ САКУТ:

1) Врожденные аномалии развития почек

Удвоение почки (одностороннее и двустороннее, полное и неполное)

Удвоение собирательной системы почки

2) Врожденные аномалии развития мочеточников

Уретероцеле

Эктопия устья мочеточника.

ВАПМП у педиатрических пациентов рассматривают как изолированные (сочетание врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей) и синдромальные (сочетание врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей с аномалиями развития других органов и систем) [65, 74, 95, 163].

N. Ganesan. и соавт. (2023) в исследовании 255 пациентов у 45 выявили САКУТ/ ВАПМП: изолированные (27%), синдромальные (51%) и ВАПМП с врожденными аномалиями других органов и систем (22%) [65].

I. Врожденные аномалии развития почек

Аномалии количества почек

Двусторонняя агенезия почек или POTTER-синдром – это врожденный порок развития, несовместимый с жизнью. Частота встречаемости 1:10 000 новорожденных [34, 149]. Для пациентов с POTTER-синдромом характерны «Р» – pulmonary hypoplasia – гипоплазия легких, «О» – oligohydramnios – маловодие, «Т» – twisted face – деформации лица, «Т» – twisted skin – складчатая «старческая» кожа, «Е» – extremity defects – деформации конечностей, «R» – renal failure – отсутствия функции обеих почек у плода чаще вследствие двусторонней агенезии почек [2, 3].

При односторонней агенезии почки одна из почек вместе с мочеточником полностью отсутствует. Частота встречаемости: 1:2000 – 1:5000 живорожденных новорожденных. Чаще встречается у мальчиков и в 59% случаев диагностируют агенезию левой почки [149]. Может сочетаться с другими пороками мочевыделительной системы (отсутствием половины мочепузырного треугольника, отсутствием одного из мочеточниковых устьев и/или слепое заканчивающимся мочеточником при нормальной локализации его устья в мочевом пузыре) и пороками развития других органов и систем (атрезией пищевода, пороками сердца, пороками развития половых желез у девочек и гипоплазией яичка у мальчиков) [28]. У пациентов с односторонней агенезией почек выявили микроальбуминурию в 21%, ренальную артериальную гипертензию в 16% и ХБП СЗ – 5 в 10% случаев [185].

S. G. Woud и соавт. (2023) представили результаты 20-летнего когортного исследования 944 пациентов с единственной почкой, из них в 75% случаев вследствие агенезии контрлатеральной почки и в 25% - вследствие нефрэктомии контрлатеральной почки по различным причинам. Пациенты с сочетанием односторонней агенезии почки с другими ВАПМП или пороками развития других органов и систем в данное исследование не включались. Авторами установлено, что у 6% пациентов с односторонней агенезией почки диагностировано значительное снижение СКФ к 15 годам и у 30% к 30 годам [175].

При аплазии почки макроскопически почка отсутствует, но гистологически идентифицируют зародышевые ткани в мезенхиме с зачаточным мочеточником. Аплазию подразделяют на одностороннюю и двустороннюю [28, 34]. Односторонняя аплазия не влияет на продолжительность жизни. В отличие от гипоплазии при аплазии почки имеется рудиментарный зачаток органа без лоханки и сосудистой ножки [59, 149]. Частота встречаемости: 1:1000 новорожденных [28, 60].

Удвоение почки – это разделение почки на два сегмента: основной (нижний) и добавочный (верхний), при этом паренхима почки одна, отмечается её увеличение в продольном размере. Частота встречаемости 1:150 новорождённых. Удвоение почки подразделяют на одностороннее и двустороннее, полное и неполное [28, 34]. При полном удвоении обе лоханки и оба мочеточника открываются в мочевом пузыре двумя устьями. Основное устье открывается в углу треугольника Льюто. Добавочное устье может быть эктопировано в область шейки мочевого пузыря или внепузырно: у девочек дистальнее внутреннего отверстия уретры (в уретру, половые органы и производные урогенитального синуса), у мальчиков – всегда выше наружного сфинктера уретры (в семенной пузырек, семенной бугорок). При неполном удвоении два мочеточника соединяются на различном уровне: от ворот почки до интрамурального отдела мочеточника [59, 60, 149]. Удвоение почки часто приводит к развитию пузырно-мочеточникового и уретеро-уретеральный рефлюксов [60, 149].

Мультикистозная дисплазия почек (нефункционирующая) является тяжелой формой почечной дисплазии, при которой паренхима отсутствует и полностью замещена конгломератом множественных, плотно прилегающих друг к другу тонкостенных кист разного размера, не имеющих кровотока и не сообщающихся между собой, аномально сформированы или отсутствуют ЧЛС и мочеточник [2, 3, 4, 59, 79, 121]. Частота встречаемости односторонней мультикистозной дисплазии почки составляет 1:3000–5 000, двухсторонней – 1:10 000 [93, 149].

Типичная форма мультикистозной дисплазии почек –паренхима отсутствует или практически полностью замещена множественными кистами разного размера, не имеющими кровотока и не сообщающимися между собой [19, 34].

Солидная форма мультикистозной дисплазии почек – в диспластичной паренхиме между мелкими кистами определяется редуцированный кровоток, который относится к факторам риска развития малигнизации [2, 79, 121].

Гидронефротическая форма мультикистозной дисплазии почек отличается значительным увеличением почечной лоханки [28, 80, 133].

Мультикистозную дисплазию почки рассматривают как на одностороннюю и двустороннюю; изолированную и в структуре редких синдромов (Renal-Coloboma и других) [2, 28, 34, 156]. Двусторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почек не совместима с жизнью [3, 121].

По данным литературы, мультикистозная дисплазия почек является наиболее частой кистозной болезнью почек, в большинстве случаев диагностируется антенатально и имеет хороший прогноз [2, 124]. В исследовании М. Корац и R. Kordič (2022) [121] участвовало 80 детей с мультикистозной дисплазией почки. Из 80 детей у 43,8% диагностированы другие ВАПМП, чаще ПМР. У детей в 98,7% скорость клубочковой фильтрации соответствовала возрастной норме и у одного ребенка с дисплазией контралатеральной почки отмечено снижение.

Аномалии величины почек

В отечественной литературе к **дисплазии почки** относят рудиментарную и карликовую почки [19, 34, 59]. Частота встречаемости дисплазии почек 1:4 000 – 1:4 500 живорожденных новорожденных [115, 185].

Рудиментарная почка представляет собой орган, развитие которого остановилось на раннем этапе эмбрионального периода [19, 149].

Карликовая почка значительно уменьшена в размере (до 2 – 5 см) и в ее паренхиме количество клубочков резко уменьшено, а интерстициальная фиброзная ткань развита избыточно [28, 34]. Количество почечных сосудов и их калибр также значительно уменьшены, мочеточник иногда облитерирован. Такая

форма дисплазии почки нередко осложняется нефрогенной артериальной гипертензией [19, 20, 149].

Гипоплазия почки относится к врожденным аномалиям величины и представляет собой уменьшение почки в размерах более, чем на 2 сигмальных отклонения от нормы [59]. Выделяют одностороннюю и двустороннюю гипоплазию почек [19, 34, 149]. Гипоплазированная почка имеет ровный наружный контур, уменьшенный УЗИ-метрический объём почки в сравнении с возрастной нормой, равномерно истонченную паренхиму с нормальной эхогенностью, меньше долей и пирамид, визуализируется менее 5 чашечек [21, 59]. Гипоплазия почек является частой причиной паренхиматозной артериальной гипертензии, прогрессирования ХБП до стадии С5 [20, 92, 115].

Аномалии расположения почек

Дистопия (эктопия) почки характеризуется неправильным расположением почки. Частота встречаемости 1:900 живорожденных новорожденных. По месту расположения дистопия подразделяется на грудную (торакальную), поясничную, подвздошную, тазовую и перекрёстную [19, 59, 115].

Торакальная дистопия почки часто сочетается с врожденной диафрагмальной грыжей и при первичном выявлении требуется проведение дифференциальной диагностики с опухолями средостения [19, 28].

Пояснично дистопированная почка остается в поясничной области, но располагается ниже обычного. Часто увеличена в длину [34, 115].

При подвздошной дистопии почка визуализируется у входа в большой таз. Поясничная и подвздошная дистопия у детей часто проявляется болевым абдоминальным синдромом и дизурическими явлениями [60, 149].

При тазовой дистопии почка визуализируется за мочевым пузырем у мужчин и за маткой у женщин. Тазовая дистопия составляет 40% от всех эктопий почек, при первичном выявлении требуется проведение дифференциальной диагностики с опухолями органов малого таза [19, 115].

При перекрёстной дистопии одна почка смещена на противоположную сторону, таким образом обе почки располагаются, с одной стороны. Чаще

протекает бессимптомно. В 50% случаев перекрёстная дистопия почки сочетается с аномалиями развития половой системы (крипторхизм или отсутствие семявыводящих протоков у мужчин и атрезия влагалища или пороки матки у женщин) [34, 115, 149].

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) почек всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику между нефроптозом и дистопией почки. При нефроптозе в горизонтальном положении пациента на УЗИ расположение почек будет стандартное, а в вертикальном положении пациента почка будет опускаться [21, 59].

К аномалиям взаиморасположения почек относят сращения почек, которые составляют 15-20% всех почечных аномалий. Различают симметричные (подковообразная, галетообразная) и асимметричные сращения (S, I- и L-образная почка) [19, 28, 34, 149].

Подковообразная почка развивается при сращении почек одноименными полюсами, чаще нижними (90%) и крайне редко верхними полюсами. Составляет 90% всех аномалий взаиморасположения почек и 10 – 15% всех врожденных аномалий почек. Перешеек подковообразной почки может располагаться по средней линии или латерально, что приводит к асимметричной подковообразной почке, 70% которой остается доминирующей. Перешеек в 80% случаев состоит из почечной паренхимы (функционирующий), в 20% из фиброзного тяжа (нефункционирующий) и располагается кпереди от аорты и нижней полой вены, в основном на уровне L3 – L4 позвонков. Частота встречаемости 1:400 – 1:500 новорожденных, чаще у мальчиков [109, 119].

Подковообразная почка часто является причиной нефрогенной артериальной гипертензии и венозной гипертензии нижней половины тела вследствие сдавления перешейком нижней полой вены [28, 34].

Подковообразная почка без присоединения других ВАПМП или хронического микробно-воспалительного процесса органов мочевыделительной системы обычно протекает бессимптомно и не диагностируется в раннем детском возрасте [173].

По данным литературы, у детей с подковообразной почкой в 50% диагностируют ПМР и рецидивирующие инфекции органов мочевыделительной системы, в 5% аномалии развития половых органов, в 3% VACTERL-ассоциацию [100, 142].

Галетообразная почка – это симметричное сращение почек по их медиальной поверхности в эмбриональном периоде, еще до завершения ротации с нарушением последующего продвижения вверх и образования атипичного ложа [19, 28].

S-образная почка характеризуется асимметричным сращением почек верхним полюсом одной почки с нижним полюсом другой, при этом почка напоминает латинскую букву «S». Частота встречаемости составляет 1:4 000 новорожденных [34, 185].

L-образная почка – асимметричное сращение почек, при котором длинные оси почек перпендикулярны друг к другу на уровне позвоночника или крестца, полостная система атипична и не имеет определенной характерной формы. Частота встречаемости составляет 1:4 000 новорожденных [28, 34].

I-образная почка – асимметричное сращение почек нижним полюсом одной почки и верхним полюсом другой, при этом продольные оси почек совпадают [34, 149].

II. Врожденные аномалии развития мочеточников

Мегауретер (нейромышечная дисплазия мочеточника) является собирательным понятием, включающим в себя различные виды расширения мочеточника. Мегауретер формируется в результате дилатации коллекторной системы почки и мочеточника при ПМР III – V. У женщин встречается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [34, 60].

Гидронефроз – стойкое, прогрессирующее расширение полостной системы почки, приводящее к нарушению оттока мочи [34]. Гидронефроз с расширением мочеточника считают уретерогидронефрозом [19, 28]. А. В. Папаяном и Э. Н. Столовой (1999) разработана классификация органических и функциональных обструкций и обструктивных нефропатий в детском возрасте [34].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) разделяют на пассивный или активный ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути, приводящий к повреждению тканей почки и мочеточника, постоянному инфицированию мочевыделительной системы, развитию рефлюкс-нефропатии, нефрогенной артериальной гипертензии, ХБП [19, 36, 38, 52, 127].

ПМР рассматривают как первичный и вторичный. Под первичным рефлюксом понимают изолированную аномалию развития, характеризующуюся наличием различных типов дисплазий пузырно-мочеточникового соустья. Вторичным рефлюксом считают его проявление при других аномалиях развития или нарушениях мочевыводящих путей, с дисфункцией пузырно-мочеточникового соустья. ПМР разделяют на пассивный, возникающий в покое, активный – во время мочеиспускания и пассивно-активный (смешанный) [37, 84, 125, 174].

Степень ПМР I–V определяется согласно международной радиологической классификации R.L. Lebowitz, H. Olbing, K.V. Parkkulainen et al. (1985) по степени регургитации мочи и изменению мочеточников и полостных систем почек [28, 34, 113].

ПМР в детском возрасте часто характеризуется стертой или малосимптомной формой [13, 139]. По данным И. М. Умалатовой и Г. М. Летинова (2018) частота встречаемости ПМР составляет 1-3% популяции [52].

Н. Miyakita и соавт. (2020) предоставили результаты метаанализа 770 детей и сообщили, что частота встречаемости ПМР в структуре заболеваний почек и мочевыделительной системы составляет 0,4–1,8%. По их данным ПМР диагностируют при обследовании пациента с частыми ИМВП (88%), с дисфункциями мочевого пузыря и кишечника (4%), с отсутствием клинических проявлений, но при наличии отягощенной наследственности по ПМР (7,4%) и обследование новорожденного с подозрением на гидронефроз по результатам антенатального УЗИ (1%) [100].

Н. М. Зайкова и соавт. (2017) диагностировали в 57-77% ПМР III-IV степени при ВАПМП у детей раннего возраста [13, 37].

Данные о преобладании одностороннего или двустороннего ПМР у детей с ВАПМП неоднозначны. Н.М. Зайковой и соавт. (2018) [31] выявлены односторонний ПМР в 55%, двусторонний в 45% случаев.

У подростков с ПМР после эндоскопической коррекции в 85% случаев не диагностируют рецидивов, в 42% формируется рефлюкс-нефропатия (РН) и хроническая болезнь почек [41, 42, 127, 174].

Удвоение мочеточника классифицируют как полное и неполное. При полном удвоении оба мочеточника идут отдельно до мочевого пузыря. При неполном удвоении, мочеточники сливаются между собой, не доходя до мочевого пузыря на различном уровне.

Удвоение мочеточника чаще бывает односторонним, сочетается с удвоением почки, при этом каждый мочеточник исходит из отдельной лоханки [19, 34, 149].

Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента является частой причиной гидронефроза, диагностируемого при УЗИ во время беременности [28, 59]. У детей в 60% случаев обструкция локализуется слева, у мальчиков встречается в два раза чаще, чем у девочек. В 10% случаев обструкция двусторонняя [34, 99]. Вследствие высокого внутрипочечного давления стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента приводит к гидронефрозу и значительному ухудшению функции почки [19, 99].

Стеноз прилоханочного отдела мочеточника заключается в сужении мочеточника на его границе с почечной лоханкой, что препятствует оттоку мочи из лоханки, различают функциональные и органические стенозы прилоханочного отдела мочеточника [28, 34].

Уретероцеле формируется при внутрипузырном грыжеподобном выпячивании всех слоев интрамурального отдела мочеточника. Различают эктопическое (всегда сопровождается удвоением почки и поражает ее добавочный сегмент) и ортотопическое (редко достигает больших размеров и почти не встречается) уретероцеле [28, 34].

В зависимости от уровня эктопии устья добавочного мочеточника и степени его стеноза выделяют три стадии эктопического уретероцеле:

- I стадия* сопровождается уретерогидронефрозом верхней половины удвоенной почки;
- II стадия* приводит к тотальному уретерогидронефрозу на стороне поражения;
- III стадия* сопровождается двусторонним уретерогидронефрозом, при этом иногда бывают выпадения эктопического уретероцеле из наружного отверстия уретры у девочек.

Эктопия устья мочеточника характеризуется аномальным расположением устья мочеточника в задней части мочеиспускательного канала, своде влагалища, вульве, редко в прямой кишке. Основным клиническим проявлением является недержание мочи. Почка и мочеточник с эктопированным устьем подвергаются частому инфицированию [28, 34, 149].

III. Врожденные аномалии развития мочевого пузыря

Экстрофия мочевого пузыря – отсутствие передней стенки мочевого пузыря и предлежащего отдела передней брюшной стенки. Лоно отсутствует, мочевой пузырь вывернут задней стенкой наружу. Частота встречаемости 1:40000 новорожденных, в три раза чаще у мальчиков. Часто сочетается с расщеплением уретры и наружных половых органов [19, 28, 34, 149].

Дивертикул мочевого пузыря – это мешковидное выпячивание стенки мочевого пузыря. Выделяют истинные и ложные дивертикулы:

Истинный дивертикул состоит из всех слоев стенки мочевого пузыря.

Ложный дивертикул – это выпячивание слизистой оболочки между мышечными пучками детрузора, возникающие при затруднении опорожнения мочевого пузыря. Дивертикул мочевого пузыря чаще располагается на заднебоковых стенках и в области устьев мочеточников [19, 28, 34, 149].

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – это разнообразные по форме нарушения резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря, развивающиеся вследствие поражения механизмов регуляции мочеиспускания различного генеза и на различном уровне (корковые, спинальные центры,

периферическая иннервация) [28, 34, 149]. Выделяют два типа нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [28, 149]:

Гиперрефлекторный тип – отмечается поллакиурия, императивные позывы, императивное неудержание мочи, усиление позыва на мочеиспускание, ночной энурез неоднократно за ночь, дети, обмочившись, просыпаются; патологические позы для купирования императивных позывов (сжатие головки полового члена руками, сведение бедер). Недержание мочи происходит в результате резкого повышения внутрибрюшного давления (при кашле, смехе, физической нагрузке).

Гипорефлекторный тип – отмечаются редкие мочеиспускания, ослабление или отсутствие позыва на мочеиспускание, нарушение струи мочи, большой объем мочи за мочеиспускание, возможно недержание мочи по типу *ischuria paradoxa* (парадоксальное недержание мочи) – выделение мочи по каплям.

IV. Врожденные аномалии развития уретры

Клапан задней уретры – это гиперплазированные складки слизистой оболочки, расположенные в задней уретре [19, 28, 149]. Частота встречаемости 9,34 на 100000 новорожденных мальчиков [53].

В зависимости от расположения, выделяют три типа клапанов задней уретры:

- I тип* ниже семенного бугорка, чаще чашеобразной формы;
- II тип* от семенного бугорка к шейке мочевого пузыря, чаще множественные и имеют воронкообразную форму;
- III тип* поперечная диафрагма выше или ниже семенного бугорка.

Клапаны задней уретры приводят к инфравезикулярной обструкции у мальчиков. Задний клапан уретры рассматривается как одна из причин развития вторичного несахарного диабета у детей [19, 28, 34].

У детей с клапаном задней уретры в подавляющем большинстве случаев диагностируют сочетание с ПМР III – V степени и гидронефрозом [53].

Стеноз уретры – сужение просвета уретры с нарушением оттока мочи. Частота встречаемости Стеноз уретры подразделяют на стеноз простатической части (чаще встречается у мальчиков) и дистальной части (чаще встречается у

девочек) уретры. Клинические проявления: недержание мочи, частые мочеиспускания, мочеиспускание по каплям [60, 149, 185].

Обструкция почек и мочевыводящих путей – нарушение оттока мочи вследствие различных причин. В зарубежной литературе используется термин urinary tract obstruction и указывается уровень обструкции (пиелоуретральная, мочеточниковая, пузырно-мочеточниковая, инфравезикальная) [34, 144, 149, 153].

Нарушение уродинамики при обструкции, присутствующее длительно и нарушающее отток мочи из почечной лоханки, приводит к поражению почечной паренхимы и развитию обструктивной нефропатии. Основными клиническими проявлениями обструктивной нефропатии являются инфекции мочевого тракта и тубулоинтерстициальный нефрит [7, 9, 153].

Обструктивная уропатия (obstructive uropathy) характеризуется структурными и функциональными изменениями мочевыводящих путей из-за нарушения оттока мочи вследствие обструкции. Часто диагностируют пиелюктазию, обусловленную в 70% случаев незрелостью мочевыделительной системы плода [7, 12, 153]. У детей с ХБП С5 в более, чем 40% случаев диагностируют врожденную обструктивную уропатию [12].

Обструктивная уропатия может быть острой (уролитиаз) и хронической (ВАПМП). Острая обструктивная уропатия в основном обратима. По локализации выделяют обструкцию верхних мочевыводящих путей (обструкция почечных лоханок, верхних отделов мочеточников и лоханочно-мочеточникового соединения) и нижних мочевыводящих путей (обструкция нижних отделов мочеточников, мочевого пузыря и уретры) [19, 34]. При обструкции нижних мочевыводящих путей процесс чаще всего двусторонний, тогда как при обструкции верхних мочевыводящих путей патологический процесс чаще односторонний. Обструкция нижних мочевыводящих путей часто связана с ПМР [61, 144].

Обструктивная уропатия в некоторых случаях протекает бессимптомно, но при этом является одной из основных причин прогрессирования ХБП у детей раннего возраста. Пациенты с бессимптомным течением обструктивной уропатии

должны динамически наблюдаться нефрологом и урологом для контроля артериального давления, функции почек и протеинурии [12, 153].

В. D. Chiodini и соавт. (2023) считают, что обструктивная уропатия является наиболее частой причиной терминальной стадии ХБП у детей [144].

По результатам исследования Зайковой Н. М. и соавт. (2017) [13] рефлюкс-нефропатия (РН) 1 типа формируется у 7,6% пациентов с ПМР, РН 2 типа – у 20,3%, РН 3 типа – у 32,9% и РН 4 типа – у 27,8%.

По данным И. В. Зорина и А. А. Вялковой (2016), нарушение уродинамики является значимым фактором в развитии РН: интерстициальный фиброз наблюдается у 25% детей с рецидивирующим пиелонефритом, из которых 30–50% имеют ПМР. Факторами риска развития интерстициального фиброза являются: III–V степень ПМР, двусторонний ПМР, интратеренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, генетические факторы [16].

Врожденная обструктивная уропатия, по данным О. Л. Чугуновой и М. В. Шумихиной (2021) приводит к прогрессированию ХБП до стадии С5 в 41% случаев [58].

В структуре болезней почек у детей ВАПМП диагностируют в 5,4 – 32,5% случаев. Частота врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей по данным литературы в среднем составляет 1,6 на 1000 живорожденных детей. В 30% случаев ВАПМП сочетаются с врожденными аномалиями развития других органов и систем, наиболее часто с пороками развития опорно-двигательного аппарата, пищеварительной системы (например, анальная атрезия), пороки сердца и аномалии центральной нервной системы (например, spina bifida) [115, 149, 185]. ВАПМП является одной из причин ХБП С5 у детей, получающих заместительную почечную терапию [5, 9, 185].

М. Richter-Rodier и соавт. (2012) и С. Policiano и соавт. (2015) доказали, что при проведении планового УЗИ во втором триместре беременности можно поставить предварительный диагноз ВАПМП у плода в 73 – 88% случаев. Материнские факторы, связанные с развитием ВАПМП у ребенка, включают диабет, пожилой возраст, белую расу, различные заболевания почек и

рецидивирующие инфекции мочеполовой системы [18, 65, 74, 95]. L. Jadresić. и соавт. (2021) провели метаанализ и показали, что ожирение у матери до беременности является фактором риска САКУТ [151]. По данным Chien-Ning Hsu и You-Lin Tain (2021) дефицит фолиевой кислоты и витамина А у беременной женщины, а также низкоуглеводная диета во время беременности могут привести к формированию ВАПМП [75].

Ю. Ю. Чеботарева и соавт. (2021) доказали, что девочкам-подросткам с ВАПМП в сочетании с аномалиями развития матки и влагалища требуется углубленное обследование для своевременной оценки состояния их репродуктивного здоровья [55].

Ежегодно растет количество пациентов с ВАПМП. Среди всех видов уропатий у детей часто встречается ПМР [11, 12, 144]. У детей с хронической инфекцией органов мочевой системы ПМР выявляют в 15 – 64,5% случаев [1, 13, 149].

Н. Cordell и соавт. (2016) указывают на высокую частоту ПМР (62%) в структуре ВАПМП [183].

По данным Н. М. Зайковой (2020), ПМР в структуре ВАПМП встречается в 33,6% случаев [14].

Н. Miyakita и соавт. (2020) указывают, что ПМР в структуре ВАПМП встречается в 46% случаев. У детей с отягощенной наследственностью (ПМР у матери в анамнезе) в 40% случаев диагностируют ПМР на первом году жизни [100].

1.2 Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей

Молекулярно-генетическое исследование имеет важное клиническое значение для принятия решений о тактике дальнейшего лечения и обследования пациентов, включая трансплантацию почки нефрологическим больным.

Сочетание ВАПМП с врожденными пороками развития других органов и систем и хромосомными аномалиями в 70 – 76% случаев является причиной неонатальной смертности [65, 76, 120].

Разрабатываются методики прогнозирования ВАПМП у детей [77].

М. Harris и соавт. (2022) отметили, что благодаря УЗИ-скринингу беременных женщин около 50% ВАПМП выявляются между 18 и 22 неделями беременности. Молекулярно-генетическое исследование с использованием полноэкзомного секвенирования (WES) позволило выявить более 40 моногенных мутаций, ответственных за развитие ВАПМП в 20% случаев [180].

По данным одних авторов, ВАПМП являются следствием мутации различных генов в 10%-16% случаев [32, 49, 76, 118].

Наследственные формы ВАПМП составляют от 10% до 20% всех случаев ВАПМП, чаще подтверждается аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью генов [4, 145, 146].

Частые выявления семейных наследственных случаев ВАПМП свидетельствуют о значимости мутации генов в патогенезе [33, 118, 149]. Проведён анализ данных литературы о взаимосвязи формирования ВАПМП с мутациями определенных генов – в настоящее время установлена связь между развитием ВАПМП и мутациями в более чем 75 генах [128, 141, 143, 166, 167, 168, 186].

По данным F.P.E.Vairo и соавт. (2021), этиология ХБП у части пациентов остается неизвестной. Авторами доказано наличие мутаций в различных генах у 33% пациентов с бессимптомным течением ВАПМП и прогрессирующим снижением СКФ [96].

В каталоге ORPHA.net Fraser синдром описан как редкий врожденный порок развития, характеризующийся преимущественно односторонним или двусторонним криптофтальмом, синдактилией и урогенитальными аномалиями. Распространённость Fraser синдрома в Европе составляет 1/500 000 новорожденных. Орфанный Fraser синдром обусловлен мутациями в генах: *FRAS1* (4q21.21) – Fraser синдром тип 1, *FREM2* (13q13.3) – Fraser синдром тип 2, *GRIP1*

(12q14.3) – Fraser синдром тип 3. Перечисленные гены кодируют белки внеклеточного матрикса, необходимые для адгезии между базальной мембраной эпидермиса и соединительными тканями в период эмбрионального развития. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. I. T. Thomas и соавт. (1986) предложили критерии диагностики Fraser синдрома, разделив его проявления на основные критерии (криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной системы, гениталий, семейного анамнеза, указывающего на близкородственный брак) и второстепенные критерии (врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенение черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа [24, 91, 130, 148].

H. Cordell и соавт. (2010) изучили наличие мутаций в генах *AGTR2*, *HNF1B*, *PAX2*, *RET* и *UPK34* у пациентов с ПМР. Из полученных данных авторы сделали вывод, что мутации в перечисленных генах к развитию других ВАПМП не приводят [183].

По результатам исследования S. K. Boualia и соавт. (2011), одной из причин развития ВАПМП является одновременная мутация *PAX2* (MIM: 167409) и *EMX2* (MIM: 600035) [178].

По данным обзора литературы, опубликованным S. Kohl и соавт. (2021), описано более 50 «CAKUT-генов». Наиболее часто выявляют мутации в генах *HNF1B* и *PAX2* [131].

L. Lusk и соавт. (2023) выявили у пациентов с Schuurs – Hoeijmakers синдромом вследствие мутации в гене *PACSL1* (MIM: 607492) врожденные пороки развития мочеполовой системы: крипторхизм, удвоение почек, гидронефроз, патологическое недержание мочи, агенезия почек, терминальная стадия ХБП, ПМР, тестикулярный микролитиаз, гипоспадия, искривление полового члена и двурогая матка [147].

I. Friedmann и соавт. (2020) описали случай преждевременного прерывания беременности на 22 неделе гестации по медицинским показаниям. У плода мужского пола антенатально выявлены поликистозная дисплазия почки,

ангидрамнион, односторонняя полидактилия и двусторонняя синдактилия вследствие мутации *de novo* в 5 экзоне гена *TP63* [171].

Y. Вao и соавт. (2021) указывают на то, что мутация в гене *NRHP3* приводит к развитию мультикистозной дисплазии почек, которую можно диагностировать с 19 недели гестации [68].

S. Negrisola и E. Benetti (2023) отмечают, за последние 28 лет по результатам большого количества когортных исследований доказана взаимосвязь между мутациями в гене *PAX2* (MIM: 167409) и развитием различных пороков развития почек и глаз. Данный фенотип описывается в литературе как «расстройства, связанные с *PAX2*». В своем исследовании авторы доказали, что несмотря на то, что мутации в гене *PAX2* имеют более высокую частоту у пациентов с Papillorrenal синдромом, они также встречаются у пациентов с несиндромальной гипоплазией почек без глазного фенотипа [140].

В исследовании H. Sawaf и соавт. (2023) показано, что мутации в генах *HNF1B* (MIM: 189907) и *PAX2* (MIM: 167409) приводят к формированию ВАПМП у 5–15% пациентов [160].

Данные литературы указывают на мутацию генов *PAX2*, *HNF1b*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NRHP3*, *TP63*, *SALL1*, ответственных за развитие мультикистозной дисплазии почек у детей [2].

Н. М. Зайкова и соавт. (2023) сообщают о двух пробандах с синдромом Бараката и выявленной мутацией в 4 экзоне гена *GATA3*. У первого пациента ВАПМП при синдроме Бараката проявлялись кистозной дисплазией обеих почек, ХБП С2. У второго мальчика ВАПМП при синдроме Бараката характеризовались кистозной дисплазией обеих почек, ПМР III степени двусторонним и быстрым прогрессированием ХБП до С4 [46].

Мутации в гене *CLCN5* приводят к развитию орфанной наследственной болезни Dent 1 (ORPHA 93622). Характеризуется протеинурией (100%), гиперкальциурией (90-95%), нефролитиазом (30-50%), нефрокальцинозом (40-50%), синдромом Фанкони (аминоацидурия, фосфатурия, глюкозурия), осложненным рахитом или остеомалацией. Прогрессирование до терминальной

стадии ХБП у мужчин в возрасте 30–50 лет диагностируют в 35–40%, в возрасте от 50 до 60 лет – 75%. Внепочечные проявления встречаются крайне редко [145, 146].

S. Ramadesikan и соавт. (2021) описывают генетическое заболевание – синдром Lowe, вызванное миссенс-мутациями в гене *OCRL1*, характеризующееся триадой симптомов: двусторонней катарактой, неврологическими нарушениями и ВАПМП с быстрым прогрессированием ХБП до терминальной стадии и смертью пациентов в раннем возрасте. Авторы отмечают, что корреляция между наличием конкретных мутаций в гене *OCRL1* (MIM: 300535) и фенотипом синдрома Lowe не установлена [97].

По данным N. Murdock и E. Chou (2023), мутации *de novo* в гене *OCRL* могут возникать у пациентов без семейного анамнеза [134].

Y. Motoyoshi и соавт. (2022) сообщают, что болезни Dent и синдром Lowe развиваются вследствие мутации в гене *OCRL1* (MIM: 300535). Так как достаточного количества сведений о взаимосвязи между мутацией гена *OCRL1* и фенотипическими проявлениями, у пациента диагноз болезнь Dent и синдром Lowe устанавливают на основании клинического фенотипа [62].

Мутации в гене *OCRL1* (MIM: 300535) приводят к развитию орфанной наследственной болезни Dent 2 (ORPHA 93623), который встречается только у мужчин, в 4 раза чаще болезни Dent 1. Клинические симптомы поражения почек и мочевыделительной системы те же, что и при болезни Dent 1. Внепочечные проявления диагностируют почти у всех пациентов, включают интеллектуальные нарушения (20-25%), катаракту (10%) пациентов и задержку физического развития. У большинства пациентов диагностируют повышение уровня креатинфосфокиназы и/или лактатдегидрогеназы [145, 146].

CHARGE синдром, впервые описанный B. D. Hall и H. M. Hittner (1979), характеризуется сочетанием атрезии хоан и пороками развития других органов и систем. В 1998 году K. D. Blake и соавт. опубликовали клинические критерии CHARGE синдрома, представляющего собой аббревиатуру 6 основных признаков: «С» *coloboma* — колобома сосудистой оболочки, диска зрительного

нерва, «H» heart defects — сердечно-сосудистые аномалии, «A» atresia of choanae — атрезия или стеноз хоан, «R» retardation of growth and development — дефицит роста, отставание в развитии, «G» genital anomalies — аномалии половых органов, «E» ear abnormalities and sensorineural hearing loss — аномалии органа слуха. C. L. Hale и соавт. (2016) предложили включить в обязательные клинические критерии диагностики CHARGE синдрома молекулярно-генетическое типирование гена *CHD7* (MIM: 608892) [67]. Пациенты с тяжелыми проявлениями CHARGE синдрома чаще имеют мутации в гене *CHD7*, чем пациенты с легким течением заболевания. У пациентов с CHARGE синдромом и наличием подтвержденной мутации в гене *CHD7* диагностируют ВАПМП, как дополнительные критерии, в 55% случаев [72, 82, 111].

CHARGE синдром является орфанным синдромом с множественными пороками развития и широкой фенотипической изменчивостью, развивающееся вследствие мутаций в генах *CHD7* (MIM: 608892) и, реже, *SEMA3E* (MIM: 608166) [72, 111]. Частота встречаемости CHARGE синдрома у детей 1: 12 000. Диагноз CHARGE синдром может быть поставлен при наличии у пациента не менее 4 основных диагностических критериев без молекулярно-генетического исследования [72].

A. Brockschmidt и соавт. (2012) исследовали мутации в гене *SIX1* (MIM: 601205), как причину развития ВАПМП. Они доказали, что мутации в гене *SIX1* приводят к развитию branchiootorenal или branchiootic синдромов, одно- или двусторонней агенезии почек и к развитию мегауретера и гидронефроза [73].

В исследовании S. Negrisolo и соавт. (2014) приведены данные о 50 пациентах (13-21 лет) с изолированным САКУТ. Обследование проводилось путем количественного сравнения в режиме реального времени ПЦР для выявления наличия делеции гена *SIX1* (MIM: 601205). Эти результаты свидетельствуют о том, что изменения в этих последовательностях вряд ли могут быть одной из основных причин изолированного ВАПМП [165].

A. Vivante и соавт. (2014) описали рецессивные мутации в генах *FRASER*, *MOTA*, *BNAR* ответственных за развитие изолированного ВАПМП в 2,5% из 590 обследуемых семей [164].

S. Sanna-Cherchi и соавт. (2017) по результатам исследования 612 пациентов с агенезией и гиподисплазией почек и контрольной группы (6905 здоровых человек) доказали, что мутации в генах *SLIT3* (MIM: 603745) и *GREB1L* (MIM: 617782) являются причиной развития ВАПМП. Также были выявлены мутации в гене *GREB1L* de novo: у пациента от здоровых родителей с изолированной односторонней агенезией почки и у пациента с односторонней мультикистозной дисплазией почки от матери с гиподисплазией почек [88].

L. De Tomasi и соавт. (2017) выявили мутации в гене *GREB1L* (MIM: 617782), ответственные за двустороннюю агенезию почек. Авторы у 183 пациентов с ВАПМП, из них у 54 плодов, диагностировали двустороннюю агенезию почек и 16 гетерозиготных вариантов мутаций гена *GREB1L* [135].

A. Jacquinet и соавт. (2020) сообщают о проведенном молекулярно-генетическом исследовании у 9 пациентов с Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser синдромом (маточно-влагалищная аплазия, первичная аменорея, короткая шея, деформация Клиппеля-Фейля шейного отдела позвоночника) и ВАПМП (одно- или двусторонняя агенезия почек). У 4 пациентов диагностирована мутация в гене *GREB1L* (MIM: 617782) с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью гена. Авторы пришли к выводу, что мутации в гене *GREB1L* приводят к порокам развития матки и почек [98].

По данным P. D. Brophy и соавт. (2017), ген *GREB1L* (MIM: 617782) экспрессируется преимущественно в ранних проксимальных канальцах, а также в метанефральной мезенхиме и зачатке мочеточника. Мутации в указанном гене могут приводить к одно- или двусторонней агенезии почек [63].

M. K. Herlin и соавт. (2019) описывают Renal hypodysplasia/ aplasia 3 type (RHDA3) синдром вследствие мутации в гене *GREB1L* (MIM: 617782) как аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся ВАПМП. Фенотип RHDA3 синдрома у пациентов гетерогенен: диагностируют двустороннюю

агенезию почек, которая приводит к летальному исходу внутриутробно или в перинатальном периоде; одностороннюю агенезию, совместимую с жизнью или пузырно-мочеточниковый рефлюкс. У женщин-носителей мутации обнаруживают врожденные аномалии развития матки или яичников, включая маточно-влагалищную агенезию и агенезию яичников [181].

В каталоге OMIM выделен Renal hypodysplasia/ aplasia синдром 1, 2 и 4 типов. Renal hypodysplasia/ aplasia синдром 1 типа (OMIM: 191830) развивается вследствие мутации в гене *ITGA8*. У пациентов с данным синдром диагностируют лицо Potter (уплощенный нос, скошенный подбородок, большие, низко посаженные уши, широко расставленные глаза), гипоплазию легких, агенезию/ дисплазию почек, аплазию мочеточника, аномалии развития мочевого пузыря, кисти в форме лопаты, эквиноварусные стопы, косолапость [145].

Renal hypodysplasia/ aplasia синдром 2 типа (OMIM: 615721) вследствие мутации в гене *FGF20*, характеризуется синдромом Potter, гипоплазией легких, двусторонней аплазией почек, двусторонней аплазией мочеточников, варусной деформацией нижних конечностей, большим количеством лишней кожи [145].

Вследствие мутации в гене *GFRA1* Renal hypodysplasia/ aplasia синдром 4 типа (OMIM: 619887), проявляющийся длительное время не закрывающимся большим родничком, лицом Potter, гипоплазией легких, двусторонней агенезией почек, агенезией мочевого пузыря, контрактуры локтевых суставов, врожденным вывихом бедра [145, 146].

Н. М. Зайкова и соавт. (2023) представили клиническое наблюдение пациентки с САКУТ (гиподисплазия/аплазия почки 3 типа), стероидрезистентным нефротическим синдромом и ХБП С4 вследствие мутации гена *GREB1L* [39].

М. R. Bekheirnia и соавт. (2017) в исследовании 112 пациентов с клиническим диагнозом ВАПМП по результатам молекулярно-генетического исследования выявили мутации в гене *FOXP1* (MIM: 605515). У пациентов, участвующих в исследовании, диагностированы врожденные аномалии развития: нервной (гидроцефалия, мальформация головного мозга, когнитивные нарушения) системы, зрительного нерва, развития верхних мочевыводящих путей

(ПМП) и нижних отделов мочеполовой системы (неопущение яичка, гипоспадия, нейрогенный мочевой пузырь) и сердечно-сосудистой системы [182].

А. Myers и соавт. (2017) описали четырехлетнего пациента с мутацией в гене *FOXP1* (MIM: 605515) и клиническими проявлениями: подковообразная почка, гипоспадия, дефекты мочевыводящих путей, рецидивирующая лихорадка, дисморфические признаки, общая задержка развития, задержка речи, аутизм, укорочение длинных костей верхних и нижних конечностей [89].

Т. В. Johnson и соавт. (2018) описали ребенка в возрасте 2 лет 11 месяцев с клиническими проявлениями мутации в гене *FOXP1* (MIM: 605515): подковообразная почка с гидронефрозом правой почки, двустороннее неопущение яичек, сагиттальный краниосиностоз, макроцефалия, широкий высокий лоб с выступающим заостренным подбородком, уши низко посажены и задержкой психомоторного развития [71].

D. M. Connaughton и соавт. (2020) включили в исследование 551 пациента с ВАПМП и доказали взаимосвязь между ВАПМП и мутациями в генах *FOXP1* (MIM: 605515) и *ZMYM2* (MIM: 602221). По мнению авторов, эти данные дают новые направления в исследованиях патогенеза ВАПМП [136].

R. Lozano и соавт. (2021) описали синдром *FOXP1* (MIM: 605515), который проявляется умственной отсталостью, задержкой речевого развития, расстройством аутистического спектра, гипотонией и врожденными аномалиями развития головного мозга, сердца и мочеполовой системы. По мнению авторов, для лечения пациентов с синдромом *FOXP1* необходимо привлекать междисциплинарную группу специалистов [90].

М. R. Bekheirnia и соавт. (2017) указывают на вариабельность фенотипа Pierson синдрома, вследствие мутации в гене *LAMB2* (MIM: 150325). Pierson синдром клинически характеризуется врожденным нефротическим синдромом и двусторонней микрокорией и впервые описан М. Pierson и соавт. (1963) на примере 2 сестер с тяжелым нефротическим синдромом, приведшем к развитию терминальной стадии ХБП и смерти обеих девочек в первые 2 недели

жизни. Врожденные аномалии глаз включали микрокорию, аномалии хрусталика, атрофией цилиарной мышцы, изменениями роговицы и сетчатки [182].

S. Guler и соавт. (2017) описал пациента с мутацией в гене *LAMB2* (MIM: 150325) и Pierson синдромом, которому в возрасте 2 лет провели успешную трансплантацию почки от умершего донора. Авторы пришли к выводу, что дети с Pierson синдромом должны быть оценены с точки зрения необходимости трансплантации почки в будущем, как только им будет поставлен диагноз [101].

Впервые VACTER ассоциация описана в 1972 D. Smith и L. Quan как обозначение множественных врожденных пороков развития: «V» (vertebral) – дефекты позвоночника и ребер; «A» (anal atresia) – атрезия заднего прохода; «T» (tracheoesophageal fistula) – трахеоезофагальные фистулы; «E» (esophageal atresia) – атрезия пищевода; «R» (radial dysplasia and renal) – дисплазия лучевой кости и почек; «C» (cardiac) – пороки сердца; «L» (limb anomalies) – дефекты конечностей [142, 177]. Частота встречаемости VACTERL ассоциации составляет 1:10 000 – 1:40 000 новорожденных. Во время беременности часто диагностируют алкогольную фетопатию и гестационный сахарный диабет. Выделяют 3 генетических варианта VACTERL ассоциации – вследствие мутации в гене *HOXD13*; VACTERL-H ассоциация – вследствие мутации в гене *FANCB* гене и VACTERL-H ассоциация с гидроцефалией мутацией в 10q23.31 [142, 177].

T. Kotani и соавт. (2023) представили клиническое наблюдение пациентки с VACTERL ассоциацией и мутацией в гене *EFBN2*. ВАПМП (дисплазия почек, удвоение почек, уретерогидронефроз, ПМР, эктопированная подковообразная почка, односторонняя агенезия почки) при VACTERL ассоциации у детей диагностируют в 50%. Диагноз VACTERL ассоциации можно поставить без молекулярно-генетического исследования, но при наличии 3 из 7 основных вышеперечисленных критериев [150].

S. Y. Hong и соавт. (2023) описали пациентку с VACTERL ассоциацией, у которой ВАПМП проявлялись односторонней агенезией почки и гипоплазией коллатеральной. Авторы указывают, что диагноз VACTERL ассоциация может быть установлен без молекулярно-генетического исследования [142].

N. Ganesan и соавт. (2023) представили исследование 255 пациентов, из которых у 45 выявлен САКУТ. Наиболее часто были диагностированы ВАПМП – прогрессирующий гидронефроз и агенезия почки. Среди синдромных ВАПМП часто диагностированы пороки развития уроректальной перегородки, VACTERL ассоциация и акроуренальный синдром. В 60% случаев диагноз VACTERL ассоциация был установлен во время беременности [65].

Y. Izumita и соавт. (2020) диагностировали у 122 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с синдромом Шерешевского-Тернера в 13,5% ВАПМП (подковообразная почка, почечная гиподисплазия и мультикистозная диспластическая почка). Авторы сообщают, что у 8 из 9 пациентов с подковообразной почкой СКФ была в пределах возрастной нормы и у 1 пациента снижена [157].

По данным Т. Ogawa и соавт. (2021), из 63 пациентов в возрасте от 2,8 до 39,3 лет с синдромом Шерешевского-Тернера у 22 (35%) диагностированы ВАПМП: подковообразная почка у 7 (11,1%); гидронефроз у 11 (17,5%); неполное удвоение почки у 3 (4,8%); агенезия почки односторонняя у 1 (1,6%). В течение периода наблюдения (медиана 7,9 года) СКФ у всех пациентов постепенно снижалась, но минимальное значение было ≥ 60 мл/мин/1,73м² [154].

I. A. Schierz и соавт. (2022) сообщают о клиническом наблюдении мальчика с ВАПМП при синдроме Шерешевского-Тернера. Фенотип ВАПМП у пациента проявлялся гипоплазией левой почки, дисплазией правой почки, гидронефрозом и ПМР IV степени. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене *STS* [110].

В исследование L. Postolache и соавт. (2022) было включено 49 детей с синдромом Дауна. По результатам УЗИ почек у всех детей УЗИ-метрический объём почек ниже нормы, выявлена гипоплазия почек. Из 49 пациентов с синдромом Дауна и гипоплазией почек у всех пациентов СКФ снижена относительно возрастной нормы, при этом у 21 ребенка (42%) СКФ <90 мл/мин/1,73м², у 5 (10 %) СКФ <75 мл/мин/1,73м² [184].

R. L. Chevalier (2023) выявил среди ВАПМП при хромосомных болезнях преобладание ПМР и обструкции нижних мочевыводящих путей [74].

В. Ranchin и соавт. (2023) пришли к выводу, что врожденные аномалии нижних мочевыводящих путей у пациентов с синдромом Дауна диагностируют в 27–77% случаев. Авторы установили, что уровень сывороточного креатинина у детей с синдромом Дауна выше, чем в общей популяции, а бессимптомная гиперурикемия наблюдается у 12–33% этих пациентов [116].

Гомозиготная или сложная гетерозиготная мутация в гене *WDR35* приводит к развитию Short-rib thoracic dysplasia 7 with or without polydactyly синдрома, включающего ВАПМП (поликистоз почек, гипоплазию почек) и прогрессирование ХБП [145].

Данные литературы указывают на различную частоту встречаемости фенотипа ВАПМП при орфанных синдромах вследствие мутации многих генов и хромосомных болезнях с прогрессированием ХБП С1 до С5, что подтверждает актуальность и важность исследований генотипа и фенотипа ВАПМП у педиатрических пациентов.

1.3 Почечная функция и прогрессирование хронической болезни почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей

Классификация ХБП по K/DOQI (2002) предназначена для взрослых и детей в возрасте старше 2-х лет с учетом низкой СКФ в возрасте менее 2-х лет [114]. R. J. Hogg et al, NKF K/DOQI (2003) адаптировали у детей классификацию ХБП по K/DOQI (2002) и предложили к использованию в педиатрической нефрологической практике [108]. В соответствии с классификацией NKF-K/DOQI and R. Hogg и соавт. (2003) [108, 114], ВАПМП у детей относят к ХБП со структурными нарушениями, без или со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5, 23, 44, 45, 117, 138].

ХБП диагностирована примерно у 10% населения нашей планеты и приводит к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний и

ранней смертности [7, 87, 172]. Артериальная гипертензия и протеинурия являются независимыми факторами риска прогрессирования ХБП [104, 122].

R. L. Chevalier (2023) указывает, распространенность ХБП резко возрастает с возрастом: у детей она составляет около 1%, а у взрослых старше 40 лет более 40%. Последствия односторонних аномалий, таких как односторонняя обструкция лоханочно-мочеточникового соединения или ПМР, обычно менее серьезны, чем последствия двусторонних аномалий [74].

A. Urisarri и соавт. (2018) доказали, что детям с бессимптомным течением ВАПМП, диагностированным с помощью неонатального ультразвукового скрининга, необходимо динамически оценивать наличие альбуминурии и артериальной гипертензии, как первых проявлений ХБП у таких пациентов [158].

A. A. Вялкова и соавт. (2021) разработали алгоритм ранней диагностики ХБП у детей, основанный на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выявления универсальных структурно-морфологических и клинических маркеров почечного повреждения [50, 56].

ВАПМП и наследственные нефропатии, являются причиной 60 – 70% всех случаев ХБП в развитых странах, а приобретенные причины преобладают в развивающихся странах. Заместительную почечную терапию детям младшего возраста предпочтительно начинать с перитонеального диализа, детям старшего возраста – с гемодиализа [107].

У пациентов с ВАПМП часто диагностируют пороки развития других органов и систем. Дети с ХБП С2–4 относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений, дети с ХБП С4–5 — к группе очень высокого риска [45].

М. И. Умалатова и соавт. (2020) выявили в 15% у детей с ВАПМП врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, из них в 39% случаев выявлена ложная хорда левого желудочка и в 34% — пролапс митрального клапана. Авторы пришли к выводу, что всем пациентам с ВАПМП требуется консультация кардиолога 1 – 2 раза в год [51].

О. В. Комарова и соавт. (2016) показали, что скорость прогрессирования ХБП до стадии С3 у пациентов с артериальной гипертензией II степени значительно выше, чем у пациентов без артериальной гипертензии или с артериальной гипертензией I степени [47].

В публикациях авторы анализируют причины формирования и прогрессирования ХБП. В этиологической структуре ХБП у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек в отличие от взрослых пациентов с ХБП [5, 19, 36]. Среди причин ХБП у детей ВАПМП составляют 56,5% [25].

Из наиболее частых причин ХБП у педиатрических пациентов выявляют: ВАПМП (36,4%), гломерулонефриты (19,9%), кистозные болезни почек (10,1%), метаболические и тубулоинтерстициальные нарушения (4,7%), токсическая / ишемическая почечная недостаточность (2,2%), гемолитико-уремический синдром (4,9%), васкулиты (1,8%), сочетанные причины (18,1%) [85].

По данным Е. В. Лысовой и Н. Д. Савенковой (2016), в этиологической структуре ХБП установлены в 42,5% ВАПМП (гидронефроз, ПМР с РН, мегацистис, мегауретер, интравезикулярная обструкция, клапан задней уретры; экстрофия мочевого пузыря, удвоение почки, гипоплазия и дисплазия почек, поликистоз почек) [30]. В структуре ХБП у детей и подростков в 75% случаев устанавливают врожденные и наследственные заболевания почек, среди которых ВАПМП составляет 56,5 % [29].

С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова (2021) отнесли ВАПМП к основным факторам риска развития ХБП по результатам проведенного исследования [56].

С. А. Чеснокова и А. А. Вялкова (2022) установили в структуре ХБП у детей преобладание тубуло-интерстициальной болезни почек (80%), ассоциированной с ВАПМП (63,3%), рефлюкс-уропатии (25,6%) и уролитиаза (11,1%) [57].

Н. М. Зайкова и В. В. Длин (2017) доказали, что ВАПМП является основным этиологическим фактором ХБП у детей младшего возраста: их распространенность составляет 48–59%, и в 43% случаев ВАПМП приводит к развитию терминальной стадии ХБП [48].

Е. Н. Кулакова и соавт. (2023) показали, что у подростков в возрасте 15 – 17 лет наиболее часто регистрируют по МКБ-10 тубулоинтерстициальные болезни почек (N 10 – N16), с основным диагнозом ХБП (N18 – N19). В литературе на обсуждение вынесен вопрос готовности подростков с ХБП к переходу из детской во взрослую нефрологическую службу [9, 35].

В отечественной и зарубежной литературе для стратификации стадии ХБП у детей старше 2 лет используется классификация по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI (2003) и R. Hogg et al. [5,44, 45, 46, 102, 114]. У детей в возрасте от 0 до 2 лет, имеющих низкую величину СКФ, стратификация тяжести ХБП не проводится [5, 44, 45, 47, 50, 54, 102, 114]. У детей для стратификации стадии ХБП СКФ рассчитывается по клиренсу креатинина в формуле Schwartz [5,64, 162].

В 79% случаев причиной формирования и прогрессирования ХБП является ВАПМП [6]. ВАПМП в структуре ХБП составляет 40 – 50% [164].

По данным М. Мохеу-Mims (2019), недоношенные дети имеют более высокий риск развития ХБП, чем доношенные. По мнению автора, такая закономерность связана с низким весом при рождении и связанным с ним снижением количества нефронов, частое применение у недоношенных детей нефротоксических препаратов и повышенный риск инфекций [132].

Е. Wühl и соавт. (2013) включили в исследование 212 930 пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, в 2,2% случаев диагностирован ВАПМП. Медиана возраста в начале заместительной почечной терапии гемодиализом составила 31 год в когорте ВАПМП и 61 год в когорте без ВАПМП ($p<0,001$) [170].

По данным М. М. Gabriele и Р. С. К. Nogueira (2019), ВАПМП являются основной причиной терминальной ХБП у детей, получающих заместительную почечную терапию [92]. В исследовании Р. D. Imani и соавт. (2021) включен 71 ребенок с ХБП. ВАПМП выявили у пациентов в 39% и ХБП С3 – 5, гиповитаминоз D и анемия средней степени тяжести в 63% [78].

Ж. Masalskienė и соавт. (2021) диагностировали ВАПМП у 79% детей с ХБП С2 – 5 [123].

R. M. Lombel и соавт. (2022) сообщают, что ВАПМП являются причиной прогрессирования ХБП до терминальной стадии в 30% случаев. У 10 – 19% детей с терминальной стадией ХБП диагностированы кистозные или наследственные заболевания почек [176].

Исследование R. L. Chevalier (2023) демонстрирует, что большой сложностью в ведении новорожденного с ВАПМП, диагностированными внутриутробно, является определение прогноза и прогрессирования функции почек. ВАПМП составляют более 50% случаев ХБП у педиатрических пациентов, из них более 50% не требуют заместительной почечной терапии гемодиализом до четвертого десятилетия жизни [74].

J. Narambat и D. Morin (2023) показали, что ВАПМП и наследственные нефропатии, составляют от 50% до 60% случаев ХБП у детей в странах с высоким уровнем дохода, тогда как приобретенные нефропатии преобладают в развивающихся странах. ХБП прогрессирует медленнее у детей с ВАПМП, чем у детей с другими заболеваниями почек [105].

Реже предметом специального исследования был прогноз ефункционирующей мультикистозной дисплазии почек у детей. В исследовании D. G. Matsell и соавт. (2023) участвовало 452 пациента с мультикистозной дисплазией почек, односторонней агенезией почки, гипоплазией почки и клапаном задней уретры. Авторы установили, что ВАПМП являются наиболее частой причиной ХБП у детей [126].

По данным H. Sawaf и соавт. (2023), ВАПМП диагностированы более чем у 40% детей и подростков, начинающих заместительную почечную терапию гемодиализом. Большинство односторонних ВАПМП у детей протекают бессимптомно. У детей с дисплазией почек, подковообразной почкой, тазовой дистопией почки, врожденным гидронефрозом, обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения, ПМР, экстрофией мочевого пузыря и клапаном задней уретры высокий риск развития тяжелой артериальной гипертензии, протеинурии, присоединения хронического микробно-воспалительного процесса и прогрессирования ХБП до терминальной стадии в подростковом возрасте [160].

При проведении УЗИ почек у пациентов с ПМР можно заподозрить развитие РН: в 70% случаев уменьшена толщина паренхимы в области полюсов и в средней части почки, в 65% – изменение дифференцировки коркового и мозгового слоев почки, в 55% – уменьшение площади почки на 10% и более и в 52% – бугристость контуров почки [16].

Н. Miyakita и соавт. (2020) показали, что РН является причиной формирования ХБП у детей в 12 – 21% случаев, в 7 – 17% терминальной стадии [100]. По данным Р. Danziger и соавт. (2016), САКУТ у пациентов с ХБП выявлен в 48-59% случаев [163].

Данные двух когортных исследований свидетельствуют, ВАПМП является причиной прогрессирования ХБП до стадии С5 в 40 – 50% случаев. Указывают, что в 15 – 25% у пациентов с РН и ХБП в стадии С5, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом, нуждаются в трансплантации почки [36, 54]. Ежегодно увеличивается диагностика ХБП С5. По данным регистра ERA-EDTA: в 2015 г. в Европе частота встречаемости ХБП С5 составляла – 25 случаев, в 2019 г. – 40 случаев, в 2020 г. – 48 случаев на 1 млн детей [85].

РН в 25–60% случаев формируется у детей с сочетанием ПМР и рецидивирующей хронической инфекции органов мочевыделительной системы [13, 17, 115, 161]. РН формируется при ПМР в 19,8% случаев у детей младше 2 лет, в 9,8%– в возрасте 2–4 лет, в 4,6%– в возрасте старше 5 лет [52, 84].

Выявлена зависимость развития РН от степени ПМР: при ПМР I степени РН – в 68,4%, при ПМР II степени РН – в 87,5%, при ПМР III степени РН – в 93,4% и при ПМР IV степени РН – в 100% [14].

Международный комитет по изучению ПМР сообщает, что частота формирования РН у детей с ПМР, проживающих в разных странах, имеет статистические различия: у детей с ПМР, проживающих на территории Европы РН формируется в 48% случаев, на территории Латинской Америки в 54% и на территории Российской Федерации в 60% случаев. [86, 113, 137, 148, 153].

Н. Matsuoka и соавт. (2019) указывают, возраст пациента, степень ПМР и тип РН являются факторами, влияющими на долгосрочный послеоперационный прогноз прогрессирования РН. У пациентов с ПМР высокой степени и 3 – 4 типом РН более вероятно повышение СКФ и снижение стадии ХБП через 10 лет после антирефлюксной операции [169].

К. Ishikura и соавт. (2016) пришли к выводу, что наличие ПМР не является безусловным фактором прогрессирования ХБП до стадии С3-5 у детей по результатам исследования 447 детей с ВАПМП, из которых 42,4% дети с ПМР [112].

У. Okuda и соавт. (2020) включили в исследование 25 761 пациента в возрасте от 0 до 21 года, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, и изучили риск ранней смерти у пациентов с ХБП, имеющими и не имеющими САКУТ. Авторы пришли к выводу, что пациенты в возрасте до 18 лет с САКУТ этиологией ХБП имеют меньший риск ранней смерти, чем пациенты с ХБП, не имеющих в этиологической структуре САКУТ. По мнению У. Okuda и соавт., этиологию ХБП следует учитывать при составлении долгосрочного прогноза прогрессирования ХБП [152].

По данным А. R. Narothama и К. М. Baradhi (2022), РН чаще всего формируется у пациентов с ПМР и в 1 – 3% случаев вследствие рецидивирующего течения хронического пиелонефрита. РН занимает второе место среди причин развития хронических тубулоинтерстициальных болезней почек и четвертое место среди причин ХБП у детей после фокально-сегментарного гломерулосклероза, дисплазии почек и обструктивной уропатии. РН является причиной прогрессирования ХБП до терминальной стадии в 7 – 17% у детей. РН чаще диагностируют у девочек в подростковом возрасте. У пациентов с 3 – 4 типом РН и ХБП С5, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, долгосрочный прогноз хуже, чем у таких же пациентов после трансплантации почки [137].

Т. К. Mattoo и D. Mohammad (2022) пришли к выводу, ПМР высокой степени, рецидивирующий пиелонефрит и отсроченное начало лечения антибиотиками являются факторами риска развития РН [127].

РН является второй по частоте причиной развития хронических тубулоинтерстициальных заболеваний почек и четвертой причиной терминальной стадии ХБП у детей. ПМР – это наиболее частая причина рецидивирующих инфекций почек и мочевыводящих путей и развития РН у детей [153].

Прогнозирование прогрессирования РН у пациентов с ВАПМП должно проводиться по результатам динамической оценки клинико-лабораторных данных и не должно основываться только на проявлениях ВАПМП [15].

М. Esteghamati и соавт. (2022) по результатам исследования 199 детей в возрасте $4,71 \pm 4,24$ года с односторонней агенезией почки в 23% диагностировали ПМР, в 7,5% развитие РН [86].

J. W. Stanifer и соавт. (2018) делают заключение, в национальных клинических руководствах по ХБП по всему миру необходимо акцентировать внимание на профилактике прогрессирования ХБП до терминальной стадии [77].

S. Sanna-Cherchi и соавт. (2009) в исследовании 312 пациентов с ВАПМП показали, что единственная почка является риском прогрессирования ХБП до терминальной стадии и потребности в начале заместительной почечной терапии гемодиализом к 30 годам [155].

У 20 – 30% пациентов с ВАПМП с началом заместительной почечной терапии гемодиализом в детском возрасте к 30 годам развиваются осложнения. Эти пациенты имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований; плоскоклеточный рак кожи чрезвычайно распространен среди пациентов, перенесших трансплантацию почки в детском или подростковом возрасте [99].

Считают, что трансплантация почки в течении 1 года от начала диализа является признанным методом лечения детей с терминальной почечной недостаточностью (тХБП), поскольку она связана с лучшей выживаемостью пациентов по сравнению с любым длительным диализом [185].

Дети младше 12 лет с ВАПМП с ХБП С5, которым не проводилась трансплантация почки, имеют 95% выживаемость через 3 года от начала заместительной почечной терапии гемодиализом, а у детей младше 4 лет – 82% в течение одного года [83].

Пациенты с ВАПМП с ХБП С5 нуждаются в трансплантации почки. По данным литературы, описана успешная трансплантация подковообразной почки. Существует два хирургических метода трансплантации: единым блоком и после разделения почки. Исследования показывают, что трансплантация подковообразной почки единым блоком и после разделения даёт те же результаты, что и трансплантация обычной почки [109, 173].

А. М. McKay и соавт. (2019) в исследовании 1099 пациентов с ВАПМП в возрасте до 30 лет и трансплантацией почки в период с 1985 по 2015 год установлена 10-летняя выживаемость трансплантата в 76%, а 20-летняя выживаемость трансплантата в 53% [129]. Эти данные согласуются с результатами, полученными I. V. Vosypiv (2012) [179].

М. L. Monteverde и соавт. (2020) сравнили выживаемость трансплантата и функцию почек у пациентов имеющих и не имеющих ВАМПМ. Из 923 пациентов 52% имели ВАМПМ и 48% не-САКУТ хроническую болезнь почек. Пациенты с ВАМПМ чаще были мальчиками, которым трансплантацию проводили чаще упреждающе, но с более длительным временем на хроническом диализе. У них была меньшая отсроченная функция трансплантата и выше расчетная СКФ, но более высокая частота инфекций мочевыводящих путей через 1 год после трансплантации. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов была одинаковой, но выживаемость трансплантата была выше у реципиентов с ВАМПМ по сравнению с пациентами с гломерулярными заболеваниями [118].

О.В. Райкевич-Ляховская и соавт. (2023) считают, что подростки должны находиться под наблюдением педиатров-нефрологов не менее 1 года после трансплантации почки, даже если на этот период приходится возраст перехода во взрослую сеть [40].

Считают, что после трансплантации почки подросткам для предотвращения ятрогенных нарушений полового созревания необходимо назначать эффективную иммуносупрессивную терапию в минимально возможных дозах для оптимизации функции трансплантата, с учетом посттрансплантационных инфекций и развития ОПП [103, 106].

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы указывает на актуальность проведения сравнительного исследования особенностей фенотипа, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей. Молекулярно-генетическое исследование у детей с ВАПМП, изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами, представляется нам важным и своевременным.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Контингент обследованных пациентов и объем исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской педиатрии и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Основной клинической базой настоящего исследования явилось нефрологическое отделение клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России.

Проведено изучение унифицированных форм медицинской документации: истории развития ребенка (форма № 112/у); медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у); медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара (форма № 003/у).

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев; подписанное официальным представителем пациента информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и участие в клинических исследованиях, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие у пациента сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей; отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Систематика ВАПМП проведена в соответствии с классификацией А. J. Barakat, J. G. Drougas (1991) [69], дополненной Е. Winnicki и Н. Copp (2019) [185]. Включены врожденные аномалии развития почек (удвоение почки: одностороннее и двустороннее, полное и неполное; удвоение собирательной системы почки) и врожденные аномалии развития мочеточников (уретероцеле, эктопия устья мочеточника).

В диссертационное исследование включено 127 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев. Все пациенты разделены на 2 группы (рисунок 2.1):

- I. Пациенты с ВАПМП, без ассоциации с орфанными синдромами – 113 (89%) из 127 пациентов;
- II. Пациенты с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами и числовыми хромосомными орфанными болезнями – 14 (11%) из 127 пациентов.

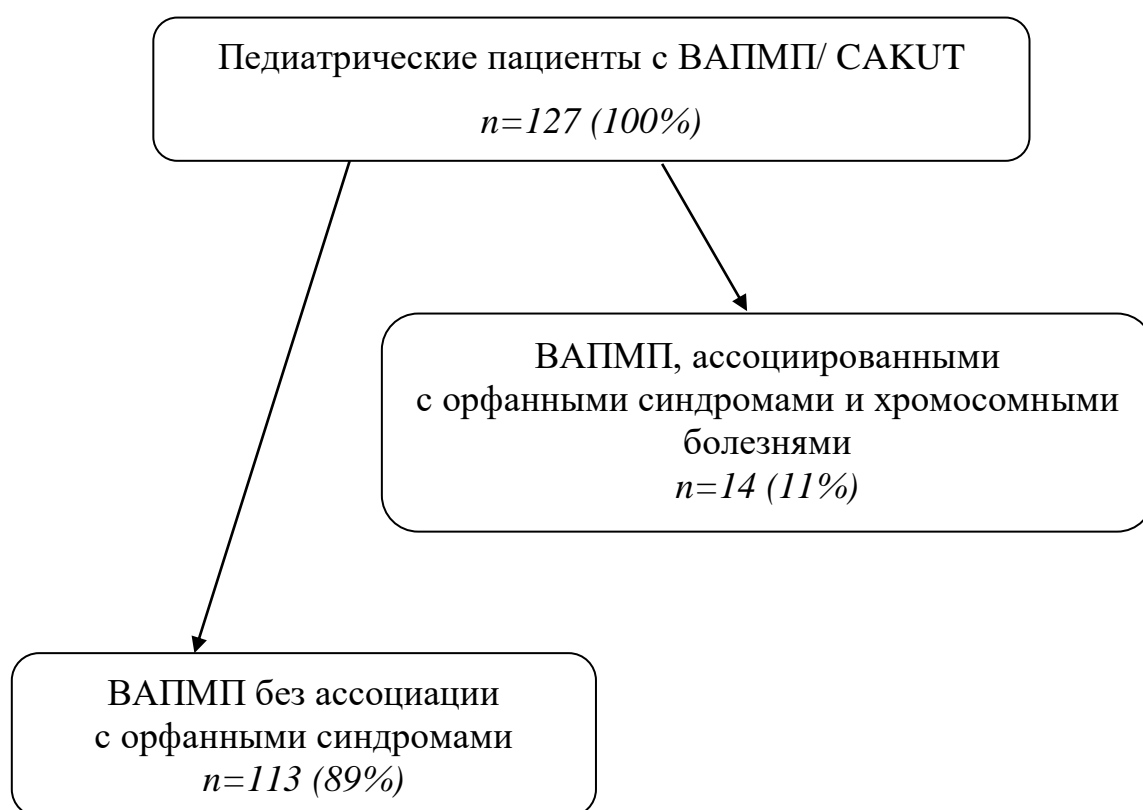


Рисунок 2.1 – Распределение обследованных детей по группам

Из 127 педиатрических пациентов с ВАПМП 24 (18,9%) ребенка было в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев и 103 (81,1%) в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев; 73 (57,5%) мальчика и 54 (42,5%) девочек.

2.2 Генеалогический и молекулярно-генетический методы исследования у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах

При проведении генеалогического анализа в семьях с ВАПМП было выделено несколько этапов – сбор семейного анамнеза, составление родословной, клиническое обследование пробанда и генеалогический анализ.

Сбор семейного анамнеза проводился последовательно и включал в себя подробный сбор сведений о пробанде, сибсах (при наличии) и родственниках по материнской и отцовской линиям.

Графическое оформление родословных проводилось с использованием стандартных символов, условных обозначений и заносилось в карту обследования пробанда [6].

При генеалогическом анализе полученных родословных особое внимание обращалось на наличие характерных признаков при каждом типе наследования. Тип наследования у пациентов с ВАПМП, ассоциированными с редкими наследственными синдромами, устанавливают по генеалогическому анализу и результатам молекулярно-генетического исследования [6].

При аутосомно-доминантном типе наследования (AD) родословная имеет характерные признаки: больными могут быть и мужчины, и женщины в равной степени, поскольку ген локализуется в аутосоме (неполовая хромосома); больные встречаются в каждом поколении; каждый больной член семьи обычно имеет больного родителя; вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%; у здоровых родителей дети будут здоровы [6].

При аутосомно-рецессивном типе наследования (AR) родословная имеет следующие отличительные признаки: мужчины и женщины болеют одинаково

часто; заболевание в родословной встречается через поколение; у здоровых родителей рождаются больные дети. Наиболее частый тип браков – это брак между гетерозиготными носителями ($Aa \times Aa$), когда оба родителя здоровы, но у них могут быть дети с гомозиготным генотипом, поэтому у гетерозиготных носителей вероятность рождения больного ребенка равна 25%; у больного родителя рождаются здоровые дети. В браке лица с рецессивной болезнью со здоровым человеком ($AA \times aa$) все дети будут здоровы; болеют в основном сибсы, а не родители; все дети больных родителей являются гетерозиготными носителями патологического гена; дети с AR заболеваниями часто рождаются в кровнородственных браках [6].

Для X-сцепленного рецессивного наследования (XLR) характерны: болеют преимущественно лица мужского пола; больные мужчины наследуют патологический ген от матери, которая является здоровой носительницей этого аллеля; сын никогда не наследует заболевание отца; если больная женщина, ее отец обязательно болен, а мать – гетерозиготная носительница и болеют все ее сыновья; в браке больных мужчин и здоровых гомозиготных женщин все дети будут здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья (с вероятностью 50%); в браке здорового мужчины и гетерозиготной женщины вероятность рождения больного сына составит 50%, а все девочки будут здоровыми [6].

Молекулярно-генетический биоинформатический анализ секвенирования ДНК проводился в лабораториях «F:GENETICS», «GENETICO», «Геномед» (Россия), лаборатории молекулярной диагностики НИЦ СПбГПМУ и на кафедре общей и молекулярной медицинской генетики СПбГПМУ.

2.3 Методы исследования анатомо-функционального состояния органов мочевыделительной системы

Диагностика врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей основана на результатах ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографии, микционной

цистоуретерографии, статической реносцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии [19, 28, 34, 59, 60, 149, 185].

Методом ультразвукового исследования (УЗИ) оценивалось положение, форма, контуры, размеры почек и мочевого пузыря, узиметрический объём почек. Во время исследования оценивалось состояние паренхимы (эхоструктура), чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), измерялись размеры почек, объём мочевого пузыря и остаточной мочи после микции. Почки оцениваются в положении ребёнка на соответствующем боку, на спине и стоя. Эхогенность паренхимы почки сравнивалась с эхогенностью печени, а при наличии заболеваний печени, приводящих к повышению её эхогенности, с селезенкой. Сравнительная оценка эхогенности проводилась в соответствии с классификацией Н. Hricak (1982).

Размеры почек у детей впервые оценивают при проведении профилактического медицинского осмотра в 1 месяц (проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних») по результатам ультразвукового исследования почек. Объём почек (см³) (V) у детей рассчитывается по формуле [21, 59, 60]:

$$V (см^3) = A * B * C * 0,53 \quad (1)$$

где А – длина, В – ширина, С – толщина почки

Метод ультразвуковой доплерографии сосудов почек (УЗДГ) использовался для обследования кровеносных сосудов и особенностей их работы: диаметра, строения, скорости кровотока в них. Показания для ультразвуковой доплерографии сосудов почек: почечная колика; болевой абдоминальный синдром неясной этиологии; подозрении на ПМР; подозрение на гипоплазию или агенезию почки; травмы живота и поясницы; выраженная протеинурия; подозрении на новообразования в почках; артериальная гипертензия; подготовка к операциям на почках, трансплантации органа.

Рентгенологический метод экскреторной урографии применялся для оценки анатомо-функционального состояния почек и мочевыводящих путей: определялись размеры и положение почек, состояние чашечно-лоханочной системы, ширина коркового слоя почек и просвета мочеточников.

Показания для проведения экскреторной урографии: стойкие изменения в анализах мочи неясной этиологии; почечная колика или болевой абдоминальный синдром неясной этиологии; ренальная артериальная гипертензия; врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей или подозрение на них; опухоли в брюшной полости или подозрение на них; подозрение на нефроуролитиаз; длительные нарушения функции мочеиспускания неясной этиологии; патологические изменения почек или мочевыводящих путей, выявленные при других исследованиях.

По результатам экскреторной урографии определялась I-IV стадия гидронефроза по радиологической классификации [34]:

- I стадия* прегидронефроз, пиелэктазия или интермитирующий гидронефроз;
- II и III стадии* гидронефроз с большим или меньшим расширением полостей почки;
- IV стадия* гидронефроз с резким истончением ткани паренхимы.

Микционная цистоуретерография проводилась пациентам для диагностики ПМР, ВАПМП, обструкции мочевого пузыря и уретры.

Степень пузырно-мочеточникового рефлюкса определялась по результатам микционной цистоуретерографии согласно международной радиологической классификации R. L. Lebowitz, H. Olbing, K. V. Parkkulainen et al. (1985) по степени регургитации мочи и изменению мочеточников и полостных систем почек [113]:

- I степень* дистальный участок мочеточника;
- II степень* мочеточник, лоханка и чашки; дилатации нет; нормальные форниксы;

- III степень* легкое и умеренное расширение и (или) извитость мочеточников; легкое или умеренное расширение почечной лоханки; нет или легкая сглаженность форниксов;
- IV степень* умеренное расширение и (или) извитость мочеточников; умеренное расширение почечной лоханки и чашек. Полная облитерация острых краев форниксов, но поддерживается папиллярное давление в большинстве чашек;
- V степень* большое расширение и извитость мочеточников; большое расширение лоханок и чашек; большинство чашек неразличимы.

В зарубежной литературе используются термины: low-grade reflux для обозначения 1 и 2 степени ПМР и high-grade reflux для обозначения 4 и 5 степени ПМР [149, 185].

Статическая реносцинтиграфия проводилась пациентам для оценки почечного кровотока, функционального состояния паренхимы почек, функции почечных канальцев.

Тип рефлюкс – нефропатии определялся по результатам статической реносцинтиграфии согласно классификации I. Goldraich (1983) [28, 34, 149]:

- 1 тип* выявлено не более двух очагов нефросклероза;
- 2 тип* выявлено более двух очагов нефросклероза при сохранении участков неизменной почечной ткани;
- 3 тип* back-pressure type: генерализованное поражение почечной паренхимы, сопровождающееся уменьшением размеров почек;
- 4 тип* конечная стадия рефлюкс-нефропатии с сохранением не более 10% функционирующей паренхимы.

Магнитно-резонансная томография почек применялась для диагностики аномалий развития, новообразований и кист почек, для уточнения уровня и типа обструкции мочевыводящих путей, при ренальной артериальной гипертензии.

Мультиспиральная компьютерная томография почек применялась для диагностики опухолей почек, мочекаменной болезни, поликистоза и аномалий развития, после нефруретерэктомии – для выявления гематомы в почечном ложе

и оценки её размеров, после пересадки почки – для оценки размера и положения пересаженной почки относительно мочевого пузыря.

2.4 Оценка функции почек

В отечественной и зарубежной литературе используются термины: хроническая болезнь почек (ХБП)/ Chronic Kidney Disease (CKD).

Оценка стадий ХБП C1-C5 проводилась в соответствии с определением ХБП по K/DOQI (2002), The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) (2002) and R. Hogg et al. (2003), основанной на критериях скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Schwartz, и категории альбуминурии/ протеинурии. Стратификация 5 стадий ХБП представлена в таблице 2.1.

Классификация ХБП по K/DOQI (2002) предназначена для взрослых и детей в возрасте старше 2-х лет с учетом низкой СКФ в возрасте менее 2-х лет [5, 23, 44, 45, 108, 114]. R. J. Hogg et al, NKF K/DOQI (2003) адаптировали у детей классификацию ХБП по K/DOQI (2002) и предложили к использованию в педиатрической нефрологической практике [108, 114].

В соответствии с определением ХБП по NKF-K/DOQI и R. Hogg et al. (2003) [108, 114], пациенты имеют ХБП, если присутствует один из следующих критериев:

Повреждение почек в течение 3 или более месяцев со структурными 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;

Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

Таблица 2.1 – Стадии ХБП в классификации NKF-K/DOQI (2002) [108, 114]

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
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

Первый критерий «Повреждение почек в течение 3 или более месяцев со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ продолжительности более 3 месяцев» не приемлем для детей до 3 месяцев. Второй критерий «Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² в течение 3-х и более месяцев» не применим для детей от 0 до 2 лет потому, что у детей до 2-х лет СКФ снижена, у детей от 2 до 12 лет СКФ составляет $133,0 \pm 27,0$ мл/мин/1,73м² [44, 45, 138].

Стратификация тяжести стадий C1-5 ХБП по классификации NKF-K/DOQI (2002) основана на критериях снижения СКФ, оцененной по клиренсу креатинина [9, 10]. В педиатрической нефрологии у детей раннего, дошкольного и школьного возраста принято определять СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанной по формуле Schwartz с учетом роста [64, 162].

Существуют различия в расчете СКФ у педиатрических и взрослых пациентов с ХБП. Во взрослой нефрологической практике определение СКФ (мл/мин/1,73м²) проводится по нескольким методикам: по клиренсу креатинина в формулах MDRD (1999), CKD-EPICr (2009, 2011), с использованием цистатина С сыворотки крови (формула Hoek, CKD-EPICysC 2012), так и их комбинации (CKD-EPICr-CysC 2012) [44, 45, 149]. Чтобы рассчитать СКФ по клиренсу

креатинина в формуле СКД-EPI (2011) достаточно знать уровень креатинина, пол, возраст и расу пациента. В педиатрической практике используют значение К-коэффициента в зависимости от возраста с учетом креатинина mg/dL или мкмоль/л (таблица 2.2).

Расчетная СКФ по клиренсу креатинина в формуле G. J. Schwartz (1976) является стандартизированным показателем у педиатрических пациентов с ХБП [64, 162]:

$$\text{Формула Schwartz: } Scr \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \frac{L}{Scr} \times K \quad (2)$$

где Scr – креатинин сыворотки mg/dL (1 mg/dL равен 88 мкмоль/л);

L – рост (см); K – коэффициент.

Таблица 2.2 – Значение К-коэффициента для формулы Schwartz [64, 162]

Возраст детей (годы)	Креатинин крови	
	mg/dL	мкмоль/л
для недоношенных до 1 года	0,33	29,2
для доношенных до 1 года	0,45	39,8
дети от 2 - 12 лет	0,55	48,6
девочки 13 – 21	0,55	48,6
мальчики 13 – 21	0,70	61,9

В таблице 2.3 представлены нормальные показатели СКФ у детей младше 2 лет [44, 45, 149].

Нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков: недоношенные мальчики и девочки 29-34 неделя гестации: 1-я неделя жизни – $15,3 \pm 5,6$ мл/мин/1,73м², 2 – 8-я неделя жизни $28,7 \pm 13,8$ мл/мин/1,73м², > 8-я недели жизни $51,4$ мл/мин/1,73м²; доношенные мальчики и девочки: 1-я неделя жизни – $40,6 \pm 14,8$ мл/мин/1,73м², 2 – 8-я неделя жизни $65,8 \pm 24,8$ мл/мин/1,73 м², > 8-я недели жизни $95,7 \pm 21,7$ мл/мин/1,73м²; мальчики и девочки 2 – 12 лет –

133,0 ± 27,0 мл/мин/1,73м²; мальчики-подростки 13-21 год – 140,0 ± 30,0 мл/мин/1,73м²; девочки-подростки 13 – 21 год 126,0 ± 26,0 мл/мин/1,73м² [45].

Таблица 2.3 – Нормальные показатели СКФ у детей до 2 лет

Возраст	Средняя СКФ ± SD, мл/мин/1,73 м ²
Недоношенные дети	
1 – 3 день жизни	14,0 ± 5,0
1 – 7 день жизни	18,7 ± 5,5
4 – 8 день жизни	44,3 ± 9,3
3 – 13 день жизни	47,8 ± 10,7
8 – 14 день жизни	35,4 ± 13,4
1,5 – 4 месяц жизни	67,4 ± 16,6
Доношенные дети	
1 – 3 день жизни	20,8 ± 5,0
3 – 4 день жизни	39,0 ± 15,1
4 – 14 день жизни	36,8 ± 7,2
6 – 14 день жизни	54,6 ± 7,6
15 – 19 день жизни	46,9 ± 12,5
1 – 3 месяца	85,3 ± 35,1
Дети	
4 – 6 месяцев	87,4 ± 22,3
7 – 12 месяцев	96,2 ± 12,2
1 – 2 года	105,2 ± 17,3

В соответствии с рекомендациями NKF-K/DOQI (2002), R.J. Hogg et al. [44, 108, 138], одновременная оценка двух показателей СКФ по клиренсу креатинина и альбуминурия/ протеинурия или протеин/ креатининового, альбумин/ креатининового индекса (в разовой порции мочи) являются основными

характеристиками стратификации тяжести и темпов прогрессирования ХБП С1-5 у детей старше 2 лет (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Референтные мочевой экскреции белка и альбуминов, протеин/креатининового индекса у детей [Langlois V. Laboratory Evalution at Different Ages. In: Geary D.F., Schaefer F., eds. Comprehensive pediatric nephrology. Mosby, 2008]

	Экскреция белка, мг/м ² /час	Протеин/ креатининовый индекс, мг/мл (мг/ммоль)	Альбумин/ креатинин, мг/мл (мг/ммоль)
Нормальные значения у детей			
6 – 24 месяца	Менее 4	Менее 0,5 (менее 50)	Менее 30 (менее 3)
Более 24 месяцев	Менее 4	Менее 0,2 (менее 20)	
Нефротическая стадия	Более 40	Более 2,0 (более 200)	

NKF-K/DOQI (2002), R.J. Hogg et al. приводят значения мочевого протеин/креатининового индекса Pr/Cr mg/mg в норме менее 0,5 у детей в возрасте 6 – 24 месяцев и менее 0,2 у детей 2 лет и более [108, 114].

Термин рефлюкс-нефропатия (РН) был предложен R. R. Bailey в 1973г. РН формируется вследствие ПМР и характеризуется развитием необратимых процессов в почечной ткани в виде фокального склероза, определяемого по результатам статической нефросцинтиграфии [16, 17, 149].

2.5 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 для организации и

формирования матрицы данных, проведения автоматизированных табличных расчетов, подготовки графиков и диаграмм.

Исследование почечной выживаемости у пациентов с ВАПМП предусматривало использование построения таблиц дожития и моментного не интервального метода Е. L. Kaplan – Р. Meier (1958). Метод исследования выживаемости предусматривал использование построения таблиц дожития и неинтервального метода Е. L. Kaplan – Р. Meier (1958). Моментальный метод построения таблиц дожития учитывает точное время свершения исхода или другого критерия оценки (прогрессирование в ХБП С4-С5). Средние ошибки табличных показателей выживаемости, определяемой моментальным методом, вычислялись по формуле:

$$S(t) = \frac{\text{Число переживших момент времени } t}{\text{Объем совокупности}} \quad (3)$$

Доля переживших момент времени (t) по формуле:

$$f(t) = 1 - \frac{d}{n} \quad (4)$$

где d – количество событий, произошедших к моменту времени,

n – количество наблюдаемых к моменту времени

Были составлены таблицы расчета выживаемости больных (таблица 2.5) по методу Е.Л. Kaplan – Р. Meier (1958): ФИО пациента, момент времени (t), количество наблюдаемых пациентов к моменту времени (n), количество событий, произошедших к моменту времени (d), долю не достигших события к моменту времени $f(t)$ и расчет выживаемости $S(t)$.

Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения для признаков, имеющих нормальное распределение.

Таблица 2.5 – Таблица расчета выживаемости больных по методу
Е. L. Kaplan – P. Meier (1958)

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

Для статистической проверки достоверности полученных результатов использовались непараметрические U-критерий Манна-Уитни и критерий согласия Пирсона (χ^2), параметрический t-критерий Стьюдента с проверкой уровня достоверности (p) по таблицам критических значений.

Достоверными считались различия сравниваемых показателей, если вероятность их отсутствия была меньше 0,05 ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЗ АССОЦИИ С ОРФАННЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В исследование включено 127 (100%) пациентов, из них у 113 (89%) диагностирован ВАПМП без ассоциации с редкими наследственными синдромами и у 14 (11%) ВАПМП, ассоциированный с орфанными наследственными синдромами в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев.

Проанализирован средний возраст выявления и обследования детей с каждой патологией, разделение по половому признаку, сочетание с другими ВАПМП, хроническим микробно-воспалительным процессом, проведение оперативных вмешательств в анамнезе, наличие отягощенной наследственности по нефропатологии у родственников 1-2 линии, течение беременности у матерей, наличие протеинурии, артериальной гипертензии и патологии со стороны других органов и систем.

Из 113 пациентов с сочетанными ВАПМП без ассоциации с редкими наследственными синдромами 63 (55,8%) мальчика и 50 (44,2%) девочек.

У 113 пациентов средний возраст выявления ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами составил 1,06 года (1 месяц – 17 лет 8 месяцев), при этом в среднем раньше всего диагностировалась экстрофия мочевого пузыря – в 1,5 месяца жизни, позже всего – гипоплазия почки/ почек в 1,59 года.

Средний возраст пациентов на момент обследования составил 7,72 года (1 месяц – 17 лет 8 месяцев), при этом ниже всего он был у пациентов с клапаном задней уретры – 3,75 года, а выше всего у пациентов с экстрофией мочевого пузыря – 12,65 лет (рисунок 3.1).

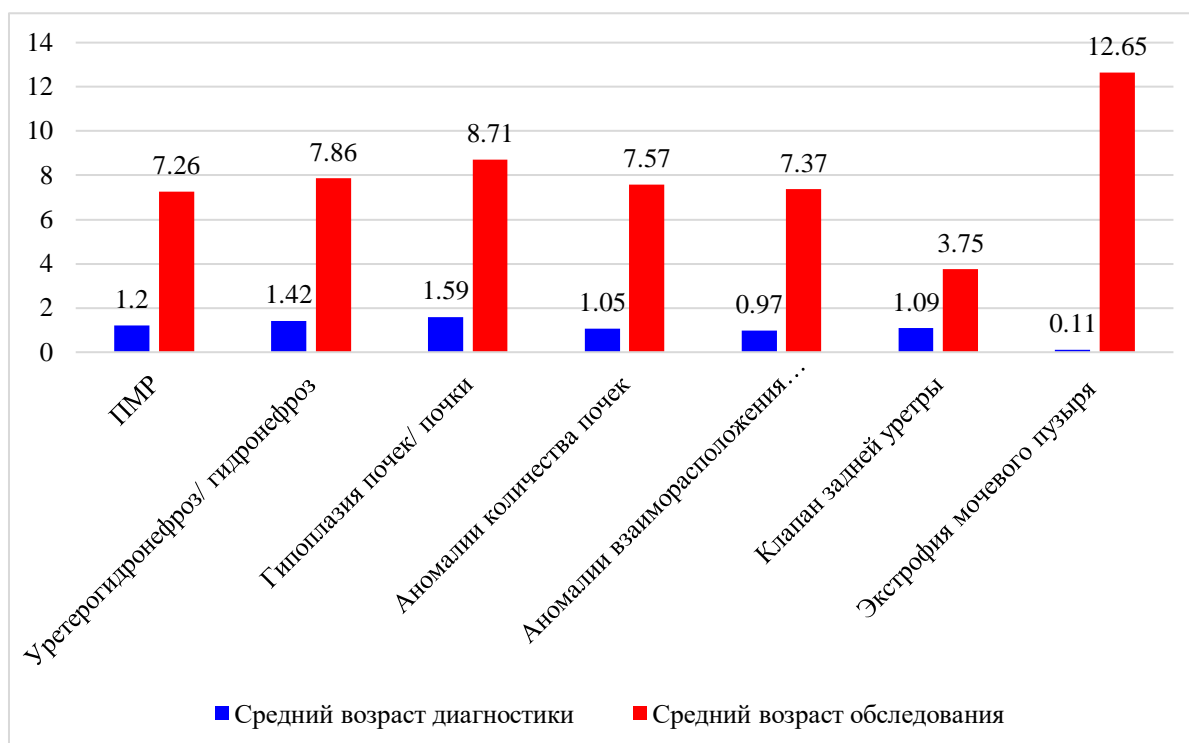


Рисунок 3.1. – Средний возраст выявления и обследования изолированных ВАПМП у 113 детей и подростков

Из 113 пациентов с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами 55,8% мальчиков и 44,2% девочек.

Проведена оценка наличия взаимосвязи между возрастом выявления врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей и полом пациентов, данные представлены в таблице 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, у мальчиков изолированные ВАПМП диагностированы статистически достоверно в более раннем возрасте, чем у девочек ($p < 0,05$). Среди пациентов с ПМР на момент постановки диагноза возраст мальчиков был статистически достоверно меньше ($p < 0,05$) возраста девочек. При других врожденных аномалиях развития почек и мочевыводящих путей статистически значимых различий в возрасте выявления изолированных ВАПМП между мальчиками и девочками не получено ($p > 0,05$). Так как клапан задней уретры был диагностирован только у мальчиков, статистического сравнения по данной группе пациентов не проводилось.

Таблица 3.1 – Средний возраст (лет) выявления изолированных ВАПМП у 113 пациентов с разделением по полу

ВАПМП	Девочки (n=50)	Мальчики (n=63)	Достоверность различий, p
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1,22	0,53	p<0,05
Уретерогидронефроз/ гидронефроз	0,85	0,86	p>0,05
Гипоплазия почек/ почки	1,38	1,10	p>0,05
Аномалии количества почек	1,00	0,84	p>0,05
Аномалии взаиморасположения почек	0,77	0,52	p>0,05
Экстрофия мочевого пузыря	0,08	0,19	p>0,05
113 пациентов с ВАПМП	1,25	0,89	p<0,05

Таблица 3.2 иллюстрирует, что у пациентов с ПМР и аномалиями количества почек на момент обследования возраст девочек статистически достоверно больше ($p<0,01$) возраста мальчиков.

Таблица 3.2 – Средний возраст обследования 113 детей и подростков с изолированными ВАПМП с разделением по полу пациентов

ВАПМП	Девочки (n=50)	Мальчики (n=63)	Достоверность различий, p
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	9.363	5.424	p<0,01
Уретерогидронефроз/ гидронефроз	8.155	7.722	p>0,05
Гипоплазия почек/ почки	9.691	7.985	p>0,05
Аномалии количества почек	7.328	4.918	p<0,01
Аномалии взаиморасположения почек	9.173	5.925	p>0,05
Экстрофия мочевого пузыря	10.333	14.967	p>0,05
113 пациентов с ВАПМП	8.907	6.777	p<0,05

При других ВАПМП статистически значимых различий в возрасте на момент обследования между мальчиками и девочками не получено ($p>0,05$). Так как клапан задней уретры диагностирован только у мальчиков, статистического сравнения по данной группе пациентов не проводилось.

Из 113 пациентов с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами 56 (49,6%) не проводились оперативные вмешательства на органы мочевой системы и 57 (50,4%) – проводились (рисунок 3.2).

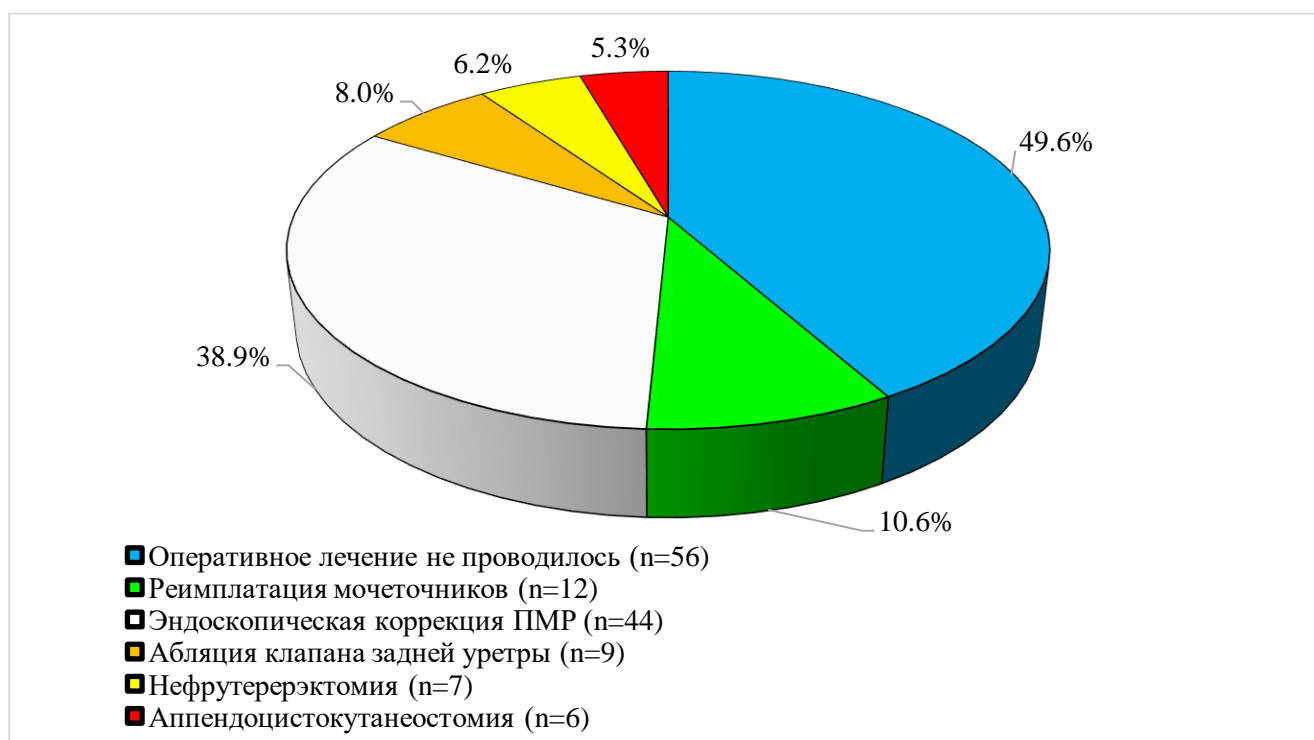


Рисунок 3.2 – Оперативные вмешательства на органы мочевой системы у 113 пациентов с изолированными ВАПМП

На рисунке 3.2 показано, что детям и подросткам с изолированными ВАПМП из оперативных вмешательств чаще других проводилась эндоскопическая коррекция ПМР (38,9%) и реимплантация мочеточников (10,6%); 19 (16,8%) детям проведено 2 и более оперативных вмешательства на органы мочевой системы.

У 113 пациентов с сочетанными ВАПМП в структуре выявлено преобладание аномалий почек: гипоплазия почек/ почки (30%), аномалии количества почек (24,8%), аномалии взаиморасположения почек (22,1%).

Структура изолированных ВАПМП у 113 пациентов I группы:

1. Гипоплазия почек – 34 (30%)
2. Аномалии количества почек – 28 (24,8%)
3. Аномалии взаиморасположения почек – 25 (22,1%)
4. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 60 (53,1%)
5. Уретерогидронефроз/ гидронефроз – 47 (41,6%)
6. Экстрофия мочевого пузыря – 6 (5,3%)
7. Клапан задней уретры – 9 (8%)

Среди изолированных ВАПМП статистически чаще ($p < 0,05$) выявлены аномалии развития почек (гипоплазия, аномалии количества и взаиморасположения). Статистически значимых различий по частоте встречаемости ПМР и уретерогидронефроза/ гидронефроза в структуре изолированных ВАПМП нами не получено ($p > 0,05$).

3.1 Особенности гипоплазии почки/ почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 34 (30%) детей и подростков по результатам УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографиии КТ органов брюшной полости выявлена гипоплазия почек. Из 34 пациентов 19 (55,9%) мальчиков и 15 (44,1%) девочек.

Из 34 детей 6 (17,6%) родились на фоне осложненной беременности: угроза прерывания во II триместре беременности, низкое расположение плаценты, аутоиммунный тиреоидит у матери, анемия беременных, алкогольная и никотиновая интоксикации, ОРЗ у матери, эклампсия, токсикоз I половины беременности, хлмидийного плацентита, нефропатия беременных, гестоза, хронической плацентарной недостаточности.

Из 34 у 1 (2,9%) пациента с гипоплазией почек отягощена наследственность по нефропатологии: у матери и старшего брата мочекаменная болезнь.

Из 34 у 24 (70,6%) детей диагностирована односторонняя и у 10 (29,4%) – двусторонняя гипоплазия почек. Статистически чаще диагностирована односторонняя гипоплазия почек ($p < 0,05$). Из 24 пациентов с односторонней гипоплазией почек у 12 (50%) гипоплазия правой почки и у 12 (50%) левой.

Как видно из таблицы 3.3, из 34 у 23 (67,6%) пациентов выявлено сочетание гипоплазии почек с аномалиями мочеточников, у 9 (26,5%) – с другими аномалиями почек, у 5 (14,7%) – с аномалиями мочевого пузыря, у 2 (5,9%) – с аномалиями уретры. Часто диагностировано сочетание гипоплазии почек с ПМР у 21 (61,8%) и уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 8 (23,5%) детей. При этом сочетание гипоплазии почки/ почек с ПМР выявлено статистически чаще ($p < 0,05$) других сочетаний гипоплазии почки/ почек с ВАПМП.

Таблица 3.3 – Частота сочетания гипоплазии почек с другими ВАПМП у 34 детей

Гипоплазия почки/ почек в сочетании с	Кол-во пациентов, (n = 34)	Процент
пузырно-мочеточниковым рефлюксом	21	61,8%
уретерогидронефрозом/ гидронефрозом	8	23,5%
дивертикулом мочевого пузыря	3	8,8%
клапаном задней уретры	2	5,9%
дистопией почки	1	2,9%
удвоением почки	1	2,9%

Из 34 у 26 (76,5%) пациентов гипоплазия почек впервые выявлена на первом году жизни: 11 девочек и 15 мальчиков; у 16 (61,5%) из 26 пациентов диагностирована односторонняя гипоплазия почек и у 10 (38,5%) из 26 пациентов двусторонняя гипоплазия почек. 16 (47%) пациентам из 34 гипоплазия почек диагностирована в первые 3 месяца жизни (7 девочек и 9 мальчиков). Средний

возраст пациентов к моменту выявления гипоплазии почек составил 1,59 года. Из 47 пациентов 4 (11,8%) в возрасте от 10 месяцев до 1 года 11 месяцев и 30 (88,2%) – от 2 до 16 лет.

Из 34 у 22 (64,7%) диагностирован вторичный хронический пиелонефрит. Из 34 у 14 (41,2%) диагностирована протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, и у 7 (20,6%) – сочетание протеинурии и ренальной артериальной гипертензии.

Из 34 у 20 (58,8%) пациентов с гипоплазией почек проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы: эндоскопическая коррекция ПМР выполнена 15 (75%): 14 однократно, 2 двукратно; нефруретерэктомия 3 (15%); реимплантация мочеточника 1 (5%).

Диагностирован ВАПМП, ассоциированный с патологией со стороны других органов и систем из 34 у 9 (26,5%) детей с гипоплазией почек: сердечно-сосудистая система – тетрада Фалло, стеноз и аневризма легочной артерии; нервная система – перинатальная энцефалопатия смешенного генеза. Задержка моторного развития; орган зрения – содружественное сходящееся косоглазие; желудочно-кишечный тракт – анальная инконтиненция, хронический гастродуоденит; опорно-двигательный аппарат – остеохондроз, грыжи Шморля на уровнях Th7-L3, S-образный сколиоз. Дисплазия шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, диспластический сколиоз I степени, вальгус пяток; дыхательная система – бронхиальная астма атопическая, средней степени тяжести.

3.2 Особенности аномалий количества почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 28 (24,8%) детей и подростков по результатам УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографии, МРТ и КТ органов брюшной полости выявлены аномалии количества почек:

удвоение почек/ почки у 23 (82,1%) и односторонняя агенезия почки у 5 (17,9%) из 28.

Из 23 детей и подростков с удвоением почек/ почки у 11 (47,8%) диагностировано неполное одностороннее удвоение почки, у 9 (39,1%) – полное одностороннее удвоение почки, у 2 (8,7%) – неполное двустороннее удвоение почек и у 1 (4,4%) – полное двустороннее удвоение почек. Среди аномалий количества почек статистически чаще диагностировано удвоение почек/ почки ($p < 0,05$), из них статистически чаще ($p < 0,05$) выявлено неполное одностороннее удвоение почки.

Из 5 педиатрических пациентов с односторонней агенезией почки у 3 (60%) диагностирована агенезия правой почки и у 2 (40%) – левой.

Из 28 детей и подростков с аномалиями количества почек 11 (39,3%) мальчиков и 17 (60,7%) девочек. Из 28 у 23 (82,1%) пациентов аномалии количества почек впервые выявлены на первом году жизни, из них 14 девочек и 9 мальчиков. Из 28 у 16 (57,1%) пациентов аномалии количества почек диагностированы в первые 3 месяца жизни (9 девочек и 7 мальчиков). Средний возраст пациентов к моменту выявления аномалий количества почек составил 1,05 года. Из 28 пациентов 7 (25%) были в возрасте от 2 месяцев до 1 года 11 месяцев и 21 (75%) – от 2 до 17 лет.

Из 28 детей и подростков с аномалиями количества почек при ВАПМП у 4 (14,3%) родились на фоне осложненной беременности: угроза прерывания во II триместре беременности, маловодие, низкое расположение плаценты, хронической плацентарной недостаточности. Во время беременности у матери пробанда диагностирован аутоиммунный тиреоидит, анемия беременных, ОРЗ.

Из 28 у 5 (17,9%) детей с аномалиями количества почек при ВАПМП отягощена наследственность по нефропатологии: у деда по материнской линии мочекаменная болезнь, удвоение левой почки; у отца хронический пиелонефрит; у бабушки по отцовской линии мочекаменная болезнь; у матери, дедушки и сестры дедушки по материнской линии поликистоз почек; у матери: хронический пиелонефрит, хронический цистит.

Таблица 3.4 демонстрирует сочетание удвоения почки/ почек из 23 у 14 (60,9%) с аномалиями развития почек, у 12 (52,2%) – с аномалиями развития мочеточников и у 1 (4,3%) – с аномалией развития мочевого пузыря. Наиболее часто диагностировано сочетание удвоения почек с ПМР у 12 (52,2%) и гидронефрозом – у 9 (39,1%) детей. Сочетания удвоения почек с аномалиями развития уретры не выявлено.

Таблица 3.4 – Частота сочетания удвоения почки/ почек с другими ВАПМП у 23 детей

Удвоение почек в сочетании с	Кол-во пациентов (n = 23)	Процент
пузырно-мочеточниковым рефлюксом	12	52,2%
подковообразной почкой	1	4,3%
гипоплазией почки	3	13,0%
гидронефрозом	9	39,1%

Из 5 детей с односторонней агенезией почки у 1 девочки диагностировано сочетание с тазовой дистопией правой почки, у 1 мальчика с гидронефрозом, у 1 девочки с дивертикулом мочевого пузыря.

Таким образом, сочетания аномалий количества почек с аномалиями мочеточников диагностировано из 28 у 17 (60,7%), у 14 (50%) – с другими аномалиями почек, у 1 (3,6%) – с аномалиями мочевого пузыря. Часто диагностировано сочетание аномалий количества почек с ПМР у 17 (60,7%) и уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 11 (39,3%) детей. Сочетания аномалий количества почек и аномалий уретры не установлено.

Из 28 у 16 (57,1%) детей с аномалиями количества почек при ВАПМП диагностирован вторичный хронический пиелонефрит.

Из 28 у 3 (10,7%) детей и подростков диагностировано сочетание протеинурии не достигающей степени нефротического синдрома и ренальной артериальной гипертензии.

Из 28 у 16 (57,1%) пациентов с аномалиями количества почек проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы: эндоскопическая коррекция ПМР выполнена 15 (53,6%): 14 однократно, 1 двукратно; 2 (7,1%) – нефруретерэктомия; 1 (3,6%) – иссечение уретероцеле; 4 (14,3%) – реимплантация мочеточника.

Диагностированы аномалии количества почек при ВАПМП, ассоциированных с патологией со стороны других органов и систем из 28 у 4 (14,3%) пациентов: со стороны сердечно-сосудистой системы – тетрада Фалло, стеноз и аневризма легочной артерии, ВПС: ДМЖП, гемодинамически не значимый; со стороны желудочно-кишечного тракта – болезнь Жильбера, атрезия пищевода; со стороны нервной системы – Органическое поражение головного мозга: врождённая гидроцефалия. Задержка моторного развития; со стороны органов зрения – содружественное сходящееся косоглазие.

3.3 Особенности аномалий взаиморасположения почек у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 25 (22,1%) детей и подростков по результатам УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографии, МРТ и КТ органов брюшной полости выявлены аномалии взаиморасположения почек: симметричные (подковообразная почка у 23 (92%) из 25, галетообразная почка у 1 (4%) из 25) и ассиметричное сращение (L-образная почка у 1 (4%) из 25). Среди аномалий взаиморасположения почек статистически чаще ($p < 0,05$) выявлена подковообразная почка.

Из 25 пациентов 13 (52%) мальчиков и 12 (48%) девочек. Из 25 у 23 (92%) пациентов аномалии взаиморасположения почек впервые выявлены на первом году жизни: 11 девочек и 12 мальчиков; 11 пациентам (44%) аномалии

взаиморасположения почек диагностированы в первые 3 месяца жизни (4 девочки и 7 мальчиков). Средний возраст пациентов к моменту выявления аномалий взаиморасположения почек составил 0,97 года. Из 25 пациентов 3 (12%) были в возрасте от 3 месяцев до 1 года 11 месяцев и 22 (88%) – от 2 до 17 лет 8 месяцев.

Как видно из таблицы 3.5, сочетание аномалий взаиморасположения почек с аномалиями мочеточников диагностировано из 25 у 11 (44%), у 10 (40%) – с другими аномалиями почек, у 2 (8%) – с аномалиями уретры. Часто диагностировано сочетание аномалий взаиморасположения почек с ПМР у 9 (36%) и уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 9 (36%) детей.

Таблица 3.5 – Частота сочетания аномалий взаиморасположения почек с другими ВАППП у 25 детей

Аномалии взаиморасположения почек в сочетании с	Кол-во пациентов (n = 25)	Процент
пузырно-мочеточниковым рефлюксом	9	36%
уретерогидронефрозом/ гидронефрозом	9	36%
клапаном задней уретры	2	8%
удвоением почки	1	4%
гипоплазией мочеточника	1	4%
удвоением мочеточника	1	4%

Среди пациентов с аномалиями взаиморасположения почек не выявлено детей с отягощенной наследственностью по нефропатологии и детей, родившихся на фоне осложненной беременности.

Из 25 у 8 (32%) диагностирован вторичный хронический пиелонефрит. Из 25 у 3 (12%) диагностировано сочетание протеинурии не достигающей степени нефротического синдрома и ренальной артериальной гипертензии.

Из 25 у 7 (28%) пациентов с аномалиями взаиморасположения почек проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы:

эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса выполнена 6 (85,7%): 4 однократно, 2 двукратно; 1 (14,2%) – нефруретерэктомия.

Среди пациентов с аномалиями взаиморасположения почек не выявлено детей с патологиями со стороны других органов и систем.

3.4 Особенности пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей и подростков с ВАМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 60 (53,1%) детей и подростков по результатам УЗИ почек, мочевого пузыря и микционной цистоуретрографии выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) I-V степени. Из 60 пациентов 32 (53,3%) мальчика и 28 (46,7%) девочек.

Из 60 детей 12 (20%) родились на фоне осложненной беременности: угроза выкидыша в 1 – 2 триместре беременности, гестоз, токсикоз в 1 триместре, нефропатия беременных.

Из 60 у 4 (6,7%) пациентов с ПМР отягощена наследственность по нефропатологии: у 3 мочекаменная болезнь у одного из родителей, у 1 гидронефроз у деда по линии матери.

Из 60 у 31 (51,7%) детей диагностирован односторонний ПМР и у 29 (48,3%) – двусторонний. Из 31 пациента с односторонним ПМР у 11 (35,5%) правосторонний и у 20 (64,5%) – левосторонний. Статистически значимых различий по частоте выявления одностороннего и двустороннего ПМР не получено ($p>0,05$).

Из 60 у 38 (63,3%) пациентов ПМР впервые выявлен на первом году жизни: 13 девочек и 25 мальчиков; у 20 из 31 пациента с односторонним ПМР и у 18 из 29 пациентов с двусторонним ПМР. 33 пациентам (55%) ПМР диагностирован в первые 3 месяца жизни (11 девочек и 22 мальчика). Средний возраст пациентов к моменту выявления ПМР составил 1,2 года. Статистически достоверных различий между возрастом выявления одностороннего и двустороннего ПМР не получено

($p>0,05$). Из 60 пациентов 15 (25%) в возрасте от 2 месяцев до 1 года 11 месяцев и 45 (75%) – от 2 до 16 лет.

У 60 пациентов диагностирован ПМР в 89 мочеточников, проведена стратификация степени ПМР: I степень диагностирована в 7 (7,9%), II степень – в 17 (19,1%), III степень – в 30 (33,7%), IV степень – в 18 (20,2%), V степень – в 17 (19,1%) мочеточников. Для сравнения групп между собой был использован критерий t-Стьюдента для независимых выборок (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Стратификация одностороннего и двустороннего ПМР по степеням у 60 детей

Степень ПМР	Односторонний ПМР у 31 ребенка		Двусторонний ПМР у 29 детей		Достоверность различий, p
	Рефлюксирующих мочеточников	%	Рефлюксирующих мочеточников	%	
I	2	6,5%	5	8,6%	$p>0,05$
II	9	29,0%	8	13,8%	$p>0,05$
III	7	22,6%	23	39,6%	$p<0,05$
IV	7	22,6%	11	19,0%	$p<0,05$
V	6	19,5%	11	19,0%	$p<0,05$
Всего мочеточников	31	100,0%	58	100,0%	

Как видно из таблицы 3.6, при двустороннем ПМР чаще диагностировали III-V степени, чем при одностороннем ПМР ($p<0,05$).

Таблица 3.7 демонстрирует, что из 60 у 48 (80%) пациентов выявлено сочетание ПМР с аномалиями почек, у 6 (10%) – с аномалиями мочевого пузыря, у 4 (6,7%) – с аномалиями уретры.

Чаще у детей диагностировано сочетание ПМР с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 24 (40%), с гипоплазией почки – у 20 (33,3%), с удвоением почки – у 12 (20%).

Таблица 3.7 – Частота сочетания ПМР с другими ВАПМП у 60 детей

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в сочетании с	Кол-во пациентов (n = 60)	Процент
уретерогидронефрозом/ гидронефрозом	24	40%
гипоплазией почки	20	33,3%
удвоением почки	12	20%
подковообразной почкой	8	13,3%
односторонней агенезией почки	6	10%
экстрофией мочевого пузыря	4	6,7%
клапаном задней уретры	3	5%
дивертикулом мочевого пузыря	2	3,3%
L-образной почкой	1	1,7%
галетообразной почкой	1	1,7%
дивертикулом уретры	1	1,7%

Чаще у детей диагностировано сочетание ПМР с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 24 (40%), с гипоплазией почки – у 20 (33,3%), с удвоением почки – у 12 (20%).

Из 60 пациентов 54 (90%) проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы: 44 (73,3%) выполнена эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса, из них однократно – 26, двукратно – 10, трехкратно – 8; 9 (15%) – реимплантация мочеточника; 6 (10%) – нефроуретерэктомия; 2 (3,3%) – абляция клапана задней уретры; 1 (1,7%) – удаление парауретрального дивертикула; 1 (1,7%) – иссечение уретероцеле.

По результатам контрольной микционной цистоуретерографии из 44 у 34 (77,3%) пациентов диагностирована ремиссия ПМР после проведенной эндоскопической коррекции.

Из 60 у 44 (73,3%) диагностирован вторичный хронический пиелонефрит. Из 60 у 35 (58,3%) при обследовании диагностирована протеинурия до 0,8 г/л/сутки и у 16 (26,7%) – сочетание суточной протеинурии и ренальной артериальной гипертензии.

Диагностирован ВАПМП, ассоциированный с патологией со стороны других органов и систем из 60 у 14 (23,3%) пациентов с ПМР, из них 9 детей с патологией со стороны нервной системы – 1 ребенок перенес инсульт, 4 с детским церебральным параличом и 4 с грубыми задержками психомоторного развития; 4 детей с патологией со стороны желудочно-кишечного тракта – болезнь Жильбера; гипорефлексия прямой и сигмовидной кишки; атрезия пищевода; энкопрез; 3 детей с патологиями органа зрения – содружественное сходящееся косоглазие, миопия средней тяжести обоих глаз, частичная атрофия зрительных нервов, смешанный астигматизм; 1 ребенок с бронхиальной астмой атопической; 1 – с нейросенсорной тугоухостью 3 ст., 1 – с гиперпаратиреозом.

3.5 Особенности уретерогидронефроза/ гидронефроза у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 47 (41,6%) детей и подростков по результатам УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторной урографии и микционной цистоуретерографии выявлен уретерогидронефроз/ гидронефроз.

Проведен анализ причин клинического проявления обструкции – уретерогидронефроза/ гидронефроза при ВАПМП у 47 пациентов: ПМР – 24 (51,1%); обструкция по ходу мочеточника – 21 (44,7%): подковообразная почка – 7 (14,9%), дистопия почки – 6 (12,8%), удвоение почки – 3 (6,4%), ротация почки – 3 (6,4%), гипоплазия мочеточника – 1 (2,1%), поликистоз почек – 1 (2,1%);

интравезикулярная обструкция – 2 (4,2%): парауретральный дивертикул мочевого пузыря – 1 (2,1%), экстрофия мочевого пузыря – 1 (2,1%).

Из 47 детей 9 (19,1%) родились на фоне осложненной беременности: угроза прерывания во II триместре беременности, низкое расположение плаценты, аутоиммунный тиреоидит у матери, анемия беременных, алкогольная и никотиновая интоксикации, ОРЗ у матери, эклампсия.

Из 47 у 2 (4,3%) пациентов с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом отягощена наследственность по нефропатологии: у 1 мальчика у деда по материнской линии мочекаменная болезнь, удвоение левой почки и у матери 1 пациента гидронефроз.

Из 47 детей у 31 (66%) диагностирован односторонний уретерогидронефроз/ гидронефроз и у 16 (34%) – двусторонний. Из 31 пациента с односторонним уретерогидронефрозом/ гидронефрозом у 13 (41,9%) правосторонний и у 18 (58,1%) – левосторонний. Статистически чаще диагностирован односторонний уретерогидронефроз/ гидронефроз ($p < 0,05$).

У 47 пациентов проведена стратификация стадии уретерогидронефроза/ гидронефроза (рисунок 3.3): I стадия диагностирована у 14 (22,2%), II стадия – у 20 (31,8%), III стадия – у 15 (23,8%), IV стадия – у 14 (22,2%) пациентов.

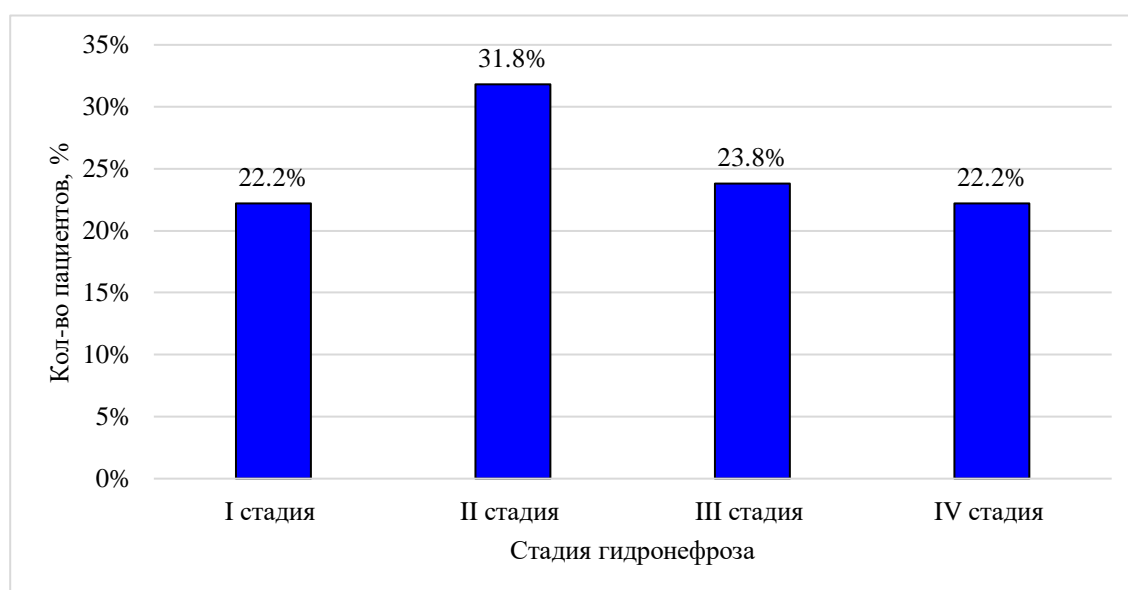


Рис. 3.3 – Стратификация стадий уретерогидронефроза/ гидронефроза у 47 детей

Как видно из рисунка 3.3, I и IV стадии уретерогидронефроза/ гидронефроза диагностированы с одинаковой частотой в 22,2%, чаще всего выявлена II стадия гидронефроза – в 31,8% случаев. Статистически достоверных различий по частоте выявления стадий уретерогидронефроза/ гидронефроза не выявлено ($p>0,05$).

Из 47 у 34 (72,3%) пациентов уретерогидронефроз/ гидронефроз впервые выявлен на первом году жизни: у 10 девочек и 24 мальчиков; у 24 из 31 пациентов с односторонним гидронефрозом и у 11 из 16 пациентов с двусторонним. Из 47 у 27 (57,4%) пациентов уретерогидронефроз/ гидронефроз диагностирован в первые 3 месяца жизни (8 девочек и 19 мальчиков). Из 47 пациентов с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом 32 (68,1%) мальчика и 15 (31,9%) девочек. Средний возраст пациентов к моменту выявления уретерогидронефроза/ гидронефроза составил 1,42 года. Из 47 пациентов 10 (21,3%) были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев и 37 (78,7%) – от 2 до 17 лет 8 месяцев. Частота сочетания уретерогидронефроза/ гидронефроза с другими ВАПМП у 47 детей представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Частота сочетания уретерогидронефроза/ гидронефроза с другими ВАПМП у 47 детей

Уретерогидронефроз/ гидронефроз в сочетании с	Кол-во пациентов (n = 47)	Процент
пузырно-мочеточниковым рефлюксом	24	51,1%
подковообразной почкой	8	17%
дистопией почки	8	17%
гипоплазией контрлатеральной почки	8	17%
удвоением почки	6	12,8%
экстрофией мочевого пузыря	5	10,6%
клапаном задней уретры	3	6,4%
односторонней агенезией почки	2	4,3%
дивертикулом мочевого пузыря	1	2,1%

В таблице 3.8 видно, что из 47 у 35 (68,1%) пациентов выявлено сочетание уретерогидронефроза/ гидронефроза с аномалиями почек, у 28 (59,6%) – с аномалиями мочеточников, у 7 (14,9%) – с аномалиями мочевого пузыря и у 3 (6,4%) – с аномалиями уретры. Чаще у детей диагностировано сочетание гидронефроза с ПМР – у 24 (51,1%) и с одинаковой частотой – у 8 (17%) – с подковообразной почкой, дистопией и гипоплазией почки.

Из 47 у 24 (51,1%) диагностирован вторичный хронический пиелонефрит. Из 47 у 9 (19,1%) при обследовании диагностирована протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома и у 4 (8,5%) – сочетание протеинурии и ренальной артериальной гипертензии.

Из 47 у 23 (48,9%) пациентов с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом в анамнезе проведены оперативные вмешательства: эндоскопическая коррекция ПМР 16 (69,6%): 14 пациентам однократно и 2 двукратно; реимплантация мочеточника 6 (26,1%); нефруретерэктомия 3 (13%).

Диагностирован уретерогидронефроз/ гидронефроз при ВАПМП, ассоциированных с патологией со стороны других органов и систем из 47 у 8 (17%) пациентов: нервной системы (каудальная миелодисплазия, нижний парапарез, перинатальная энцефалопатия смешенного генеза, задержка моторного развития, спинномозговая грыжа); органа зрения (содружественное сходящееся косоглазие); желудочно-кишечный тракт (болезнь Жильбера).

3.6 Особенности клапана задней уретры у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 9 (8%) мальчиков по результатам УЗИ почек, мочевого пузыря и микционной цистогграфии диагностирован клапан задней уретры.

Среди пациентов с клапаном задней уретры не выявлено детей с отягощенной наследственностью по нефропатологии и детей, родившихся на фоне осложненной беременности.

Из 9 у 5 (55,6%) пациентов клапан задней уретры впервые диагностирован на первом году жизни, из них у 3 (33,3%) в первые 3 месяца жизни. Средний возраст пациентов к моменту выявления клапана задней уретры составил 1,09 года. Из 9 пациентов 2 (22,2%) были в возрасте от 9 месяцев до 1 года 11 месяцев и 7 (77,8%) – от 2 до 7 лет.

Из 9 у 3 (33,3%) диагностирован вторичный хронический пиелонефрит. Из 9 у 2 (22,2%) при обследовании диагностирована протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома.

Всем 9 пациентам проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы: в 100% случаев проведена абляция клапана задней уретры; однократная эндоскопическая коррекция ПМР у 2 (22,2%); реимплантация мочеточника у 1 (11,1%).

Из 9 детей с клапаном задней уретры у 7 (77,8%) диагностировано сочетание с аномалиями почек: подковообразная почка (2), гипоплазия почки (2), уретерогидронефроз/ гидронефроз (3); у 3 (33,3%) – с аномалиями мочеточников: ПМР (3), у 1 (11,1%) – с аномалией мочевого пузыря: дивертикул мочевого пузыря (1). Наиболее часто диагностировано сочетание клапана задней уретры с пузырно-мочеточниковым рефлюксом у 3 (33,3%) и уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 3 (33,3%) детей.

Среди пациентов с клапаном задней уретры не выявлено патологий других органов и систем.

3.7 Особенности экстрофии мочевого пузыря у детей и подростков с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 у 6 (5,3%) детей и подростков диагностирована экстрофия мочевого пузыря.

Среди 6 пациентов с экстрофией мочевого пузыря не выявлено отягощенной наследственности по нефропатологии, осложненной беременностью.

Из 6 пациентов 3 (50%) мальчика и 3 (50%) девочки. У всех 6 (100%) пациентов экстрофия мочевого пузыря впервые выявлена на первом году жизни. Средний возраст пациентов к моменту выявления экстрофии мочевого пузыря составил 1,5 месяца. На момент обследования 1 (16,7%) девочка была в возрасте 1 года и 5 (83,3%) детей в возрасте от 2 до 16 лет.

Из 6 у 5 (83,3%) пациентов диагностировано сочетание экстрофии мочевого пузыря с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом.

Из 6 у 4 (66,7%) пациентов диагностировано сочетание экстрофии мочевого пузыря с ПМР.

Из 6 у 1 (16,7%) девочки диагностировано сочетание экстрофии мочевого пузыря с двусторонней гипоплазией почек.

Сочетания экстрофии мочевого пузыря с аномалиями уретры и другими аномалиями мочевого пузыря не диагностировано.

Из 6 пациентов у 3 (50%) диагностирована протеинурия до 0,8 г/л. Ренальной артериальной гипертензии у пациентов с экстрафией мочевого пузыря диагностировано не было.

Из 6 пациентов у 1 (16,7%) мальчика выявлено сочетание экстрофии мочевого пузыря с вторичным хроническим пиелонефритом.

Всем 6 пациентам с экстрофией мочевого пузыря проведены оперативные вмешательства на органах мочевой системы: аппендоцистокутанеосоμία в 100% случаях; однократная эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса выполнена 3 (50%) пациентам.

ВАПМП, ассоциированный с патологией нервной системы (каудальная миелодисплазия, нижний парапарез, спинномозговая грыжа), диагностирован из 6 у 3 (50%) пациентов с экстрафией мочевого пузыря.

Таким образом, в 3 главе показано, что в соответствии с классификацией А. J. Barakat и J. G. Drougas (1991) и дополненной Е. Winnicki и Н. Copp, у 113 педиатрических пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев с изолированными ВАПМП преобладают врожденные аномалии развития почек

(78,7%), затем ПМР (49,6%), уретерогидронефроз/ гидронефроз (44,1%), реже - аномалии уретры (клапан задней уретры) и мочевого пузыря (экстрофия мочевого пузыря) (13,4%).

Из 113 пациентов с ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами диагностированы вторичный хронический пиелонефрит у 60 (53,1%), протеинурия до 0,8 г/л в сутки у 36 (31,9%), артериальная гипертензия у 17 (15%).

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ОРФАННЫХ СИНДРОМАХ И ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Из 127 пациентов с ВАПМП у 14 (11%) в возрасте от 10 месяцев до 17 лет 11 месяцев установлены орфанные синдромы и хромосомные болезни:

Пациенты с орфанными наследственными синдромами:

1. CHARGE (МКБ-10: Q87.8)
2. Fraser тип 1 (МКБ-10: Q87.0)
3. Pierson (МКБ-10: Q13.8)
4. Lowe (МКБ-10: E72.0)
5. FOXP1 (МКБ-10: Q87.0)
6. Schuurs – Hoeijmakers (МКБ-10: Q87.0)
7. Dent 2 (МКБ-10: N25.8)
8. VACTERL ассоциация (МКБ-10: Q87.2)
9. Renal-Coloboma (МКБ-10: Q60.4)

Пациент с наследственным синдромом, не включенным в каталог ORPHA.net:

1. Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа (МКБ-10: Q60.4)

Пациенты с числовыми хромосомными орфанными болезнями:

1. Шерешевского – Тернера (Моносомия 45X) (МКБ-10: Q96.0)
2. Down/ Дауна (Трисомия по 21 хромосоме) (МКБ-10: Q90.9)

Из 14 пациентов с ВАПМП при наследственных синдромах и числовых хромосомных болезнях 4 (28,6%) девочки и 10 (71,4%) мальчиков. Средний возраст 14 пациентов на момент обследования составил 6,7 лет (10 месяцев – 17 лет 11 месяцев). В таблице 4.1 представлен генотип орфанных болезней.

Таблица 4.1 – Варианты мутации генов у 10 детей с ВАПМП
при орфанных наследственных синдромах и числовых хромосомных болезнях

Название синдрома OMIM; ORPHA	Ген, кариотип	Мутации гена
Renal – Coloboma OMIM 120330; ORPHA 1475 (AD)	<i>PAX2</i>	Гетерозиготная мутация идентифицирована в 6 интроне гена <i>PAX2</i> : IVS6-1-g->c. У отца и сибса пробанда гетерозиготная мутация в 6 интроне гена <i>PAX 2</i> (IVS6-1-g->c)
Fraser тип 1 OMIM 219000; ORPHA 2052 (AR)	<i>FRAS1</i>	Ранее не описанный вариант мутации в 1 экзоне гена <i>FRAS1</i> (4:g.78979165T>C) с.2T>C; p.Met1?
Pierson OMIM 609049; ORPHA 2670 (AR)	<i>LAMB2</i>	Ранее не описанный вариант (rs143405268) гетерозиготной мутации (миссенс) в 18 экзоне гена <i>LAMB2</i> (chr3:g.49163473G>T), ENST00000418109.1:c.2271C>A, ENSP00000388325.1: p.Ser757Arg
Lowe OMIM 309000; ORPHA 534 (XLR)	<i>OCRL</i>	Ранее не описанный вариант гетерозиготной мутации X:g.129562665; C>T ENST00000371113.9:c. 1123C>T ENST00000360154.4: p.His375Tyr в 12 экзоне гена <i>OCRL</i>
FOXP1 OMIM 605515; ORPHA 391372 (AD)	<i>FOXP1</i>	Гетерозиготное носительство нового варианта с.664+1G>C в гене <i>FOXP1</i>
Schuurs – Hoeijmakers OMIM 615009; ORPHA 329224 (AD)	<i>PACSL</i>	Патогенный вариант мутации в гене <i>PACSL</i> (с.607C>T), p.(Arg203Trp)
Dent 2 OMIM 300555; ORPHA 93623 (XLR)	<i>OCRL</i>	Протяженная делеция участка хромосомы X с границами 129540739–129806486 и размером 265,7 Кб, затрагивающая область 5 генов, из них 4 гена морбидные: <i>OCRL</i> , <i>ZDHHC9</i> , <i>SASH3</i> , <i>XPNPEP2</i>

Renal hypodysplasia/ aplasia типа 3 OMIM 617805 (AD)	<i>GREB1L</i>	Ранее не описанный вариант (rs1435669398) гетерозиготной (миссенс) мутации в экзоне 27 гена <i>GREB1L</i> (chr18:g.19088490G>A: p.Arg1558His
Синдром Шерешевского – Тернера ORPHA 881	Кариотип 45,X	
Синдром Down/ Дауна ORPHA 870; OMIM 190685	<i>WDR35</i> , Кариотип 47,XY (+21)	Патогенный вариант гетерозиготной мутации гена <i>WDR35</i> (chr2:19941796A>C): p.Leu630

Из 14 пациентов 9 (64,3%) при клиническом и молекулярно-генетическом исследовании установлены диагнозы: Fraser тип 1, Pierson, Lowe, Schuurs – Hoeijmakers, FOXP1, Dent 2, Renal-Coloboma, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа и Down/ Дауна синдромы. У 5 (35,7%) пациентов идентифицированы ранее не описанные варианты мутаций генов – при Fraser тип 1, Lowe, Pierson, FOXP1, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа синдромах. Пациентам с CHARGE синдромом и VACTERL ассоциацией диагноз установлен без молекулярно-генетического исследования на основании наличия 3 и более основных критериев. Из 14 детей 2 (14,3%) пациентам доказаны числовые хромосомные орфанные болезни: моносомия 45X при синдроме Шерешевского – Тернера и трисомия по 21 хромосоме при синдроме Дауна.

Из 14 пациентов у 8 (57,1%) с ВАПМП при наследственных синдромах и числовых хромосомных болезнях наследственность по нефропатологии неотягощена, у 5 (35,7%) выявлена отягощенная наследственность по нефропатологии, у 1 (7,2%) проведение генеалогического анализа семьи невозможно – ребенок с рождения воспитывается в специализированном детском доме, сведения о состоянии здоровья его родственников отсутствуют.

Характеристика фенотипов ВАПМП при орфанных синдромах и числовых хромосомных болезнях у 14 детей и подростков представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика фенотипов ВАПМП при орфанных синдромах и числовых хромосомных болезнях у 14 детей

Название синдрома OMIM; ORPHA; пол; возраст	Фенотип орфанных синдромов и хромосомных болезней	Фенотип ВАПМП
Renal – Coloboma OMIM 120330; ORPHA 1475 (AD) Пробанд - девочка, 17 лет 11 мес	Колобома дисков зрительных нервов обоих глаз, хориоидальный эпibuльбарный дермоид слева, центральный и периферический хориоретинит в рубцовой стадии, прогрессирующая миопия обоих глаз, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие обоих глаз	Нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки
CHARGE OMIM 214800; ORPHA 138 (AD) Пробанд - мальчик, 10 месяцев	Колобома хориоидеи правого глаза, колобома диска зрительного нерва и хориоидеи левого глаза, лагофтальм справа за счет пареза лицевого нерва, резорбция преретинальных геморрагий правого глаза, кортикостероидная офтальмогипертензия правого глаза; ВПС без значимых гемодинамических нарушений: открытый широкий артериальный проток, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, ДМПП; задержка психомоторного, речевого и физического развития; паховая дистопия правого яичка, водянка яичка слева, пахово-мошоночная грыжа слева; двусторонняя нейросенсорная тугоухость III-IV степени; псевдобульбарный	Нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки, гидронефроз I стадии слева

	синдром, синдром пирамидной недостаточности, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза; ларингомаляция 3 типа	
CHARGE OMIM 214800; ORPHA 138(AD) Пробанд - мальчик, 3 года 7 мес	Колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, сходящееся косоглазие OD, парез лицевого нерва, асимметрия лица; открытый артериальный проток, открытое овальное окно; дефицит роста, задержка физического развития; крипторхизм, отсутствие правого яичка, генитальная гипоплазия (микропенис), фимоз, гипоспадия; аномальная форма ушных раковин, хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость 4 степени; резидуально – органическое поражение ЦНС, псевдобульбарный синдром, задержка психоречевого развития и психомоторного развития; сколиоз, полифалангия	Двусторонняя гипоплазия почек, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипотоническому типу
Fraser тип 1 OMIM 219000; ORPHA 2052 (AR) Пробанд - мальчик, 1 год 3 мес	Криптофтальм слева, стеноз носослезного канала; гипоплазия ушных раковин, двусторонняя атрезия наружных слуховых проходов, сужение слуховых проходов в костных отделах, двусторонняя кондуктивная тугоухость 3 степени; передняя межголосовая мембрана; синдактилия 3-4 пальцев обеих кистей	Гипоплазия нефункционирующей левой почки, ПМР III степени слева
Pierson OMIM 609049; ORPHA 2670	Двусторонняя врожденная катаракта, обструкционная амблиопия обоих глаз, нистагм,	Эктопированная подковообразная почка, двусторонний

<p>(AR)</p> <p>Пробанд - мальчик, 1 год 6 мес</p>	<p>врожденный двусторонний стеноз носослезного протока; мышечная гипотония, умеренная смешанная гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста, задержка психомоторного развития</p>	<p>гидронефроз I стадии</p>
<p>Lowe OMIM 309000; ORPHA 534 (XLR)</p> <p>Пробанд - мальчик, 2 года 1 мес</p>	<p>Двусторонняя катаракта, двусторонняя глаукома, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, синдром Фанкони (гипераминоацидурия, протеинурия, глюкозурия), первичный гипотиреоз, гипоплазия щитовидной железы</p>	<p>Двусторонняя гипоплазия почек, гидронефроз I стадии справа</p>
<p>Lowe OMIM 309000; ORPHA 534 (XLR)</p> <p>Пробанд - мальчик, 11 лет.</p>	<p>Микрофтальмия, микрофакия, врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм; гипоплазия мозолистого тела, надцеребеллярная киста, внутренняя гидроцефалия, генерализованная мышечная гипотония; фенотип синдром Фанкони (гипофосфатемический рахит, фосфатурия, гипокальцимия, проксимальный канальцевый метаболический ацидоз, гипераминоацидурия, глюкозурия)</p>	<p>Двусторонний ПМР III-IV степени, двусторонний уретерогидронефроз III-IV стадии</p>
<p>FOXP1 OMIM 605515; ORPHA 391372 (AD)</p> <p>Пробанд - мальчик, 2 года 11 мес</p>	<p>Гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек), постдиарейный, в дебюте ассоциированный с нефротическим синдромом, гематурией. Острое повреждение почек с восстановлением функции.</p>	<p>Подковообразная почка, неполное удвоение ЧЛС обеих половин подковообразной почки за счет лоханок и добавочные почечные артерии</p>

	<p>Нефрогенная артериальная гипертензия. Вторичное иммунодефицитное состояние (гипоиммуноглобуллинемия IgG, В-лимфоцитопения). Дисфункция фагоцитов. Артериовенозная мальформация левого легкого. Гипергомоцистеинемия. Резидуально-органическое поражение головного мозга смешанного генеза (гипоксически-ишемического)</p>	
<p>Schuurs – Hoeijmakers OMIM 615009; ORPHA 329224 (AD)</p> <p>Пробанд - девочка, 4 года 5 мес</p>	<p>Сходящееся косоглазие, микрофтальм, микрокорнея, колобома радужки и сосудистой оболочки; ДЦП, смешанная форма, эпилептическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, гипоплазия срединных структур червя мозжечка; краниофациальные микроаномалии; нижний спасительский парепарез в структуре органического поражения ЦНС, плановальгусная деформация стоп</p>	<p>Двустороннее полное удвоение почек (чашечно-лоханочной системы и мочеточников)</p>
<p>Dent 2 OMIM 300555; ORPHA 93623 (XLR)</p> <p>Пробанд - мальчик, 11 лет</p>	<p>Врожденная катаракта обеих глаз. Двусторонний буфтальм. Врожденная оперированная глаукома, афакия левого глаза. Органическое поражение ЦНС, синдром ликвородинамических нарушений, смешанная амниотрофическая гидроцефалия. Гипоплазия мозолистого тела. Ретроцеребеллярная киста. Нарушение интеллектуального развития. Медулярный</p>	<p>Двусторонний уретерогидронефроз (II стадии справа, I стадии слева)</p>

	нефрокальциноз. Синдром Фанкони (гипераминоацидурия, фосфатурия, протеинурия, канальцевый метаболический ацидоз, гипофосфатемия). Паховая дистопия обоих яичек. Синдром Жильбера. Долихосигма	
VACTERL OMIM 314390; ORPHA 887 Пробанд - девочка, 12 лет	Нарушение сегментации позвонков Th IV-XII и ребер, врожденный кифосколиоз позвоночника, гидромиелия, аплазия копчика, киста копчика; декстракардия, множественные эктопические поперечные хорды; нижний трахеопищеводный свищ; атрезия пищевода; умеренная варусная деформация нижних конечностей	Перекрестная дистопия правой почки, уретерогидронефроз правой почки, ПМР IV степени справа, НДМП по гипорефлекторному типу
Renal hypodysplasia/ aplasia типа 3 OMIM 617805 (AD) Пробанд - мальчик, 4 года 9 мес	Гидроцефалия. Задержка речевого и моторного развития. Деформации грудной клетки, варусная нижних конечностей	Гипоплазия правой почки. Поясничная дистопия левой почки. Гидронефроз II стадии слева
Синдром Шерешевского – Тернера (кариотип 45,X) ORPHA 881 Пробанд - девочка, 5 лет 6 мес	Задержка роста, широкая и короткая шея, крыловидные складки кожи, косоглазие, птоз, эпикант, высокое готическое небо, низкий рост волос на затылке, вдавленная грудная клетка, широко расставленные втянутые соски. Гиперметропия, содружественное сходящееся косоглазие. ВПС: двустворчатый аортальный клапан.	Подковообразная почка. НДМП по гиперрефлекторному типу
Синдром Down/ Дауна ORPHA 870;	Маленькие кисти с поперечной бороздой на ладони, укорочение фаланг 5 пальца с обеих сторон,	Гипоплазия почек двусторонняя. НДМП по

ОМIM 190685	синдактилия, брахисиндактилия, плоскостопие; ВПС: ДМПП; резидуально – органическое поражение головного мозга. Дизартрия. Олигофрения. Гипотиреоз. Когнитивный дефицит. Задержка психического развития. Сложный гиперметропический астигматизм. Гиперметропия. Атипичная катаракта обоих глаз. Дисплазия шейно-поясничного отдела позвоночника II степени. Дисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вальгусная деформация стоп. Двусторонняя смешанная тугоухость	гипорефлекторному типу
Пробанд - мальчик, 15 лет		

Как видно из таблицы 4.2, в структуре фенотипа ВАПМП из 14 у 13 (92,8%) педиатрических пациентов преобладают аномалии почек.

4.1 Особенности ВАПМП при орфанном Renal – Coloboma синдроме

Девочка, 17 лет 11 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания. При рождении масса тела 2850 гр., длина 45см. У девочки патология почек выявлена антенатально, при проведении УЗИ на 32 неделе беременности заподозрен мультикистоз правой почки. Генеалогический анализ семьи выявил у бабушки пробанда по отцовской линии патологию глаз (колобома), слуха, почек с прогрессированием в ХБП и смертью в 38 лет, у отца пробанда артериальная гипертензия. Фрагмент родословной девочки представлен на рисунке 4.1.

Anamnesis morbi: с рождения наблюдается офтальмологом – диагностирована колобома дисков зрительных нервов обоих глаз. В 8 лет диагностированы хориоидальный эпibuльбарный дермоид слева, центральный и

периферический хориоретинит в рубцовой стадии, прогрессирующая миопия обоих глаз, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие обоих глаз. С 5 лет наблюдается нефрологом – диагностирована патология в анализах мочи (микропротеинурия, гематурия, лейкоцитурия), артериальная гипертензия, нефункционирующая правая почка, ХБП С2 (СКФ = 63 мл/мин/1,73м²), протеинурия 0,2-0,9 г/л. В 8 лет выполнена нефрэктомия правой нефункционирующей почки. При патологоанатомическом исследовании удаленной почки установлена мультикистозная дисплазия. При ангиографии обнаружен стеноз устья левой почечной артерии. Подтверждена реноваскулярная артериальная гипертензия. В 9 лет пациентке диагностирована ХБП С4 (СКФ = 35 мл/мин/1,73м², протеинурия до 1,77 г/л).

В 9 лет 10 месяцев проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории «Геномед», обнаружена мутация гена *PAX2* в гетерозиготном состоянии, нуклеотидная замена в интроне 6 гена *PAX2*: IVS6-1-g->c. Характер обнаруженной замены является мутацией сайта - сплайсинга и обуславливает развитие заболевания. Исследование семьи пробанда, показало, что обнаруженная в интроне 6 гена *PAX 2* замена IVS6-1-g ->c, выявлена у отца и сибса пробанда в гетерозиготном состоянии.

Девочка с 12 лет находилась на заместительной почечной терапии гемодиализом. Пациентке с ХБП С5 (СКФ = 12 мл/мин/1,73м²) в 13 лет выполнена родственная трансплантация почки. Функция трансплантата немедленная. При катамнестическом исследовании у девушки в возрасте 17 лет 11 месяцев функционирует почечный трансплантат. Артериальное давление 117/67 мм. рт. ст., протеинурия 0,13 г/сут, креатинин 0,096 ммоль/л, СКФ = 92 мл/мин/1,73м², мочевины 5,9 ммоль/л. КОС без отклонений. По данным ультразвукового исследования метрический объем почки 122 см³. Допплерография не показала гемодинамически значимых изменений сосудов и интратрансplantного кровотока трансплантата. Пациентка получает иммуносупрессивную терапию.

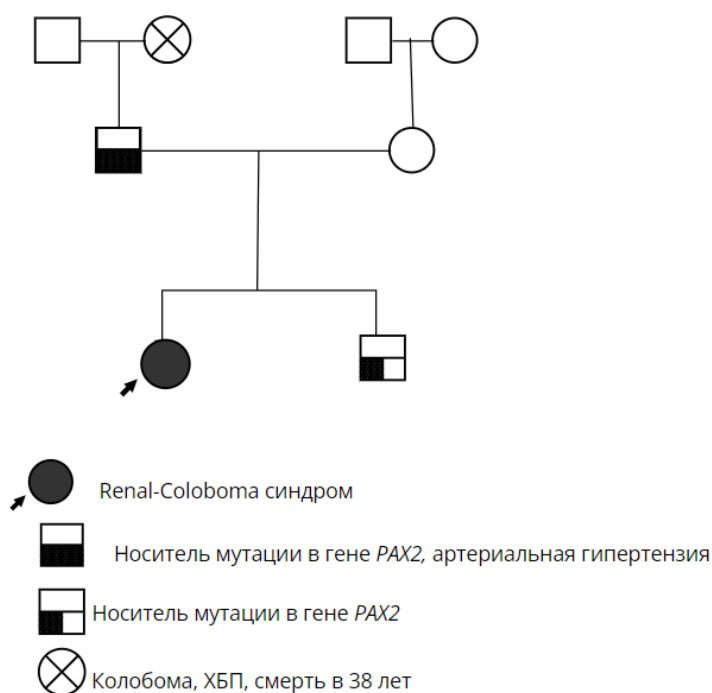


Рисунок 4.1 – Фрагмент родословной пробанда с Renal – Coloboma синдромом

Фенотип ВАПМП (нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки) у пробанда с Renal – Coloboma синдромом с AD типом наследования.

4.2 Особенности ВАПМП при орфанном CHARGE синдроме

Мальчик, 10 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 1 беременности, роды срочные на 39 неделе. На 24 неделе беременности по УЗИ заподозрена мультикистозная дисплазия правой почки, на 39 неделе беременности по УЗИ выявлены множественные кистозные образования правой почки. Беременность протекала с многоводием, короткой пуповиной.

Новорожденный родился с массой тела 2810 гр, длиной тела 47 см, Апгар 7/7 баллов, состояние средней тяжести. Выявлены аномалии у новорожденного: правая глазная щель не смыкается, ротаторный нистагм, мутная роговица, гипоплазия нижней челюсти, высокое готическое небо. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.2.

Anamnesis morbi: на 2 сутки жизни резкое ухудшение состояние, ребенок интубирован, находился на ИВЛ со 2 по 8 и с 10 по 14 сутки жизни. На 10 день жизни переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: Синдром Лежена? Атрезия носового хода справа? Врожденный гидрофтальм. Врожденная катаракта. Мультикистозная дисплазия правой почки. Крипторхизм справа. Водянка яичка слева. Пахово-мошоночная грыжа слева. Травмы, операции в анамнезе: трехеостомия в 2 месяца жизни, гастростомия в 3 месяца жизни.

В 4 месяца диагностирован CHARGE синдром при наличии 5 основных диагностических критериев:

- «С» колобома хориоидеи правого глаза, колобома диска зрительного нерва и хориоидеи левого глаза, лагофтальм справа за счет пареза лицевого нерва, резорбция preretinalных геморрагий правого глаза, кортикостероидная офтальмогипертензия правого глаза;
- «Н» ВПС без значимых гемодинамических нарушений: открытый широкий артериальный проток, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, ДМПП;
- «А» атрезия хоан - данный признак у пациента отсутствует;
- «R» задержка психомоторного, речевого и физического развития;
- «G» паховая дистопия правого яичка, водянка яичка слева, пахово-мошоночная грыжа слева;
- «Е» двусторонняя нейросенсорная тугоухость III-IV степени.

Дополнительно к фенотипу CHARGE синдрома выявлена патология ЦНС – псевдобульбарный синдром, синдром пирамидной недостаточности, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза; ларингомалиция 3 типа.

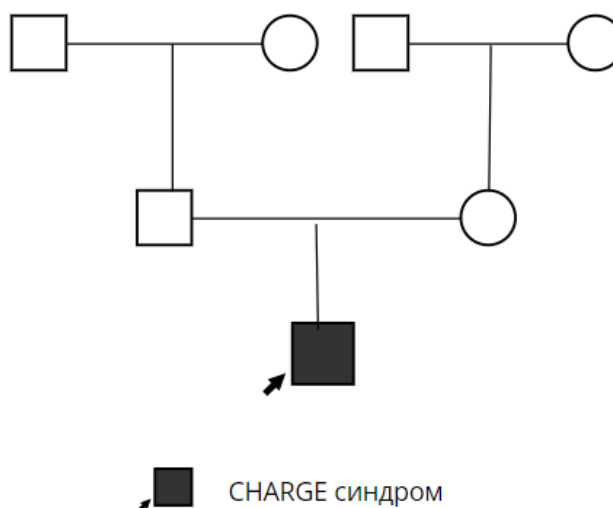


Рисунок 4.2 – Фрагмент родословной семьи пробанда с CHARGE синдромом

Фенотип ВАПМП (нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки, гидронефрозом I стадии слева) у пробанда с CHARGE синдромом с AD типом наследования.

4.3 Особенности ВАПМП при орфанном CHARGE синдроме

Мальчик, 3 года 7 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 2 беременности, роды срочные. При рождении масса тела 3590 гр, длина 55 см, состояние тяжелое: асфиксия, дыхательная недостаточность 3 ст. Генеалогический анализ семьи провести невозможно: ребенок с рождения воспитывается в специализированном детском доме, сведения о состоянии здоровья родственников мальчика отсутствуют.

Anamnesis morbi: с рождения наблюдается неврологом. До 12 месяцев жизни находился на зондовом питании через назогастральный зонд в связи с нарушением глотания при аспирации. В 1 год 10 месяцев выявлена задержка психомоторного и психоречевого развития (самостоятельно не ходил, не стоял, не сидел; навыки самообслуживания отсутствовали). Выявлено нарушение слуха – поведенческие реакции на звуковые стимулы в диапазоне речевых частот не стабильные, в речи использовал только гласные звуки, на обращенную речь не

реагировал. Установлен диагноз: хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени, слева по типу слуховой нейропатии. Проведено слухопротезирование аппаратами заушного типа.

В 3 года 7 месяцев у ребенка диагностирован CHARGE синдром в связи с выявлением 5 основных диагностических критериев:

- «С» колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, сходящееся косоглазие OD, парез лицевого нерва, асимметрия лица;
- «Н» ВПС без значимых гемодинамических нарушений – открытый артериальный проток, открытое овальное окно;
- «А» атрезия хоан - данный признак у пациента отсутствует;
- «R» дефицит роста (84,5 см что, соответствует 1 центильному интервалу ребенка 2,5 летнего возраста), задержка физического развития;
- «G» крипторхизм, генитальная гипоплазия - микропенис, фимоз, правое яичко отсутствует, гипоспадия;
- «Е» аномальная форма ушных раковин, хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость 4 степени.

Дополнительно к фенотипу и генотипу CHARGE синдром выявлена патология ЦНС: резидуально – органическое поражение ЦНС, псевдобульбарный синдром, задержка психоречевого развития и психомоторного развития; патология опорно-двигательного аппарата – сколиоз, полифалангия (удвоение ногтевого фаланга большого пальца левой кисти); фенотип ВАПМП: двусторонняя гипоплазия почек, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипотоническому типу.

4.4 Особенности ВАПМП при орфанном Fraser синдроме тип 1

Мальчик, 1 год 3 месяца. *Anamnesis vitae*: ребенок от 4 беременности, протекавшей с угрозой прерывания и внутриутробной гипоксией плода. Роды первые, срочные на 39 неделе беременности. Масса тела при рождении 4000 гр,

длина 57 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Близкородственный брак – отец ребенка двоюродный брат по линии матери.

Anamnesis morbi: с рождения наблюдается офтальмологом, оториноларингологом, неврологом. При рождении по результатам тимпанометрии, аудиометрии выявлено снижение слуха с обеих сторон, узкие слуховые проходы. На первом году жизни диагностирована задержка физического развития. Оперативное лечение: энуклеация глазного яблока и формирование глазной щели, косметическое протезирование, устранена синдактилия 3-4 пальцев обеих кистей, корригирующая остеотомия ногтевой фаланги 2 пальца правой кисти. В 5 месяцев по результатам внутривенной экскреторной урографии единственная правая почка нормально расположена. Контрастирование незначительно замедлено. Формы и контуры почки не изменены. ЧЛС справа без грубых анатомо-функциональных нарушений. На уровне ПУС стойкий линейный дефект контрастирования – нельзя исключить ход добавочного сосуда. Мочеточник гипотоничен в нижней трети. Контраст в мочевом пузыре.

На микционной цистоуретерографии проконтрастирован длинный извитой мочеточник, расширенный в средней трети и 2 элемента, предположительно полостной системы почки, расположенных по нижнему краю заднего отрезка 12 ребра слева – отдифференцировать элементы рентгенологически не представляется возможным. Мочевой пузырь округлой формы, с ровными четкими контурами. Уретра частично контрастирована.

Мальчику в возрасте 6 месяцев по результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного в лаборатории «F:GENETICS», и клинических проявлений диагностирован Fraser синдром тип 1, обусловленный мутацией гена *FRAS1* (4:g.78979165T>C) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне1 из 74 экзонов гена *FRAS1*, приводящий к потере старт-кодона. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.3.

Выявлены аномалии развития со стороны органа зрения – криптофтальм слева, стеноз носослезного канала; органа слуха – гипоплазия ушных раковин, двусторонняя атрезия наружных слуховых проходов, сужение слуховых проходов в костных отделах, двусторонняя кондуктивная тугоухость 3 степени; порок развития гортани – передняя межголосовая мембрана; патология кистей – синдактилия 3-4 пальцев обеих кистей.

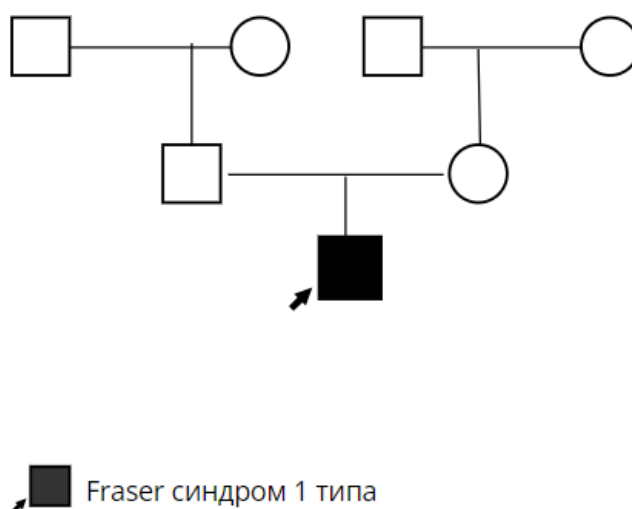


Рисунок 4.3 – Фрагмент родословной семьи пробанда с Fraser синдромом 1 типа

Фенотип ВАПМП (гипоплазия нефункционирующей левой почки и ПМР III степени слева) у пробанда с Fraser синдромом тип 1 с AR типом наследования.

4.5 Особенности ВАПМП при орфанном Pierson синдроме

Мальчик 1 год 6 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 2 беременности (первый ребенок – девочка, здорова). Беременность протекала с многоводием, ОРЗ с антибактериальной терапией, вагинитом на 33 неделе беременности, хроническим пиелонефритом, эрозией шейки матки. Роды 2, срочные на 39 неделе беременности путем Кесарева сечения (плановое). Масса тела при рождении 3175 гр, длина 55 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.4.

Anamnesis morbi: с 5 по 26 сутки жизни находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: Неонатальная инфекция неуточненной этиологии, инфекция мочевыводящих путей, нефропатия, не исключен вторичный нефротический синдром на фоне ВУИ, церебральная ишемия 2 ст., умеренный синдром угнетения, гипотонический синдром, стигмы дизэмбриогенеза, открытое овальное окно, НК-0, врожденная катаракта. Оперативное лечение: в 3 месяца жизни – микроинвазивная экстракапсулярная экстракция катаракты с передней витрэктомией на левом глазу, в 7 месяцев жизни – микроинвазивная дисцизия вторичной катаракты на левом глазу. У мальчика в возрасте 2 месяцев установлены патология глаз и ЦНС: двусторонняя врожденная катаракта, нистагм, обструкционная амблиопия обоих глаз, врожденный двусторонний стеноз носослезного протока; мышечная гипотония, умеренная смешанная гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста, задержка психомоторного развития.

В 8 месяцев ребёнку установлен клинико-генетический диагноз Pierson синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. В лаборатории «GENETICO» при молекулярно-генетическом исследовании обнаружен ранее не описанный вариант (rs143405268) гетерозиготной мутации (миссенс) в 18 экзоне гена *LAMB2* (chr3:g.49163473G>T), ENST00000418109.1:c.2271C>A, ENSP00000388325.1: p.Ser757Arg

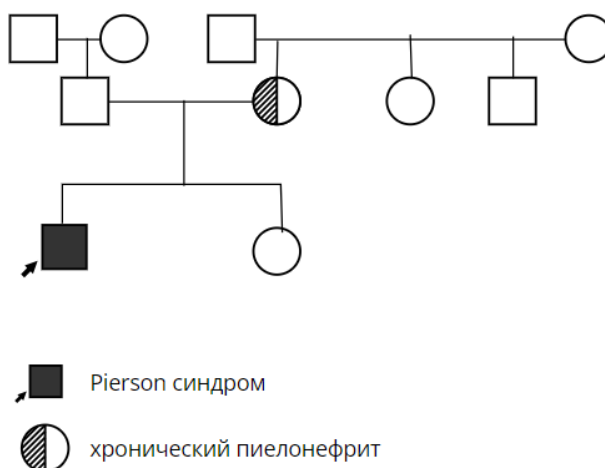


Рисунок 4.4 – Фрагмент родословной семьи пробанда с Pierson синдромом

Фенотип ВАПМП (эктопированная подковообразная почка, двусторонний гидронефроз I стадии) у пробанда с Pierson синдромом с AR типом наследования.

4.6 Особенности ВАПМП при орфанном Lowe синдроме

Мальчик, 2 года 1 месяц. *Anamnesis vitae*: ребенок от 3 беременности, роды вторые (первая девочка здорова) путем планового Кесарева сечения. Беременность протекала с хронической никотиновой интоксикацией, хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности, обморочных состояний. При рождении масса тела 2680 гр, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В первые два года жизни неоднократно оперирован по офтальмологическому профилю. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.5.

Anamnesis morbi: с рождения наблюдается офтальмологом, неврологом. На 5 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных. Выявлены двусторонняя катаракта, двусторонняя глаукома, мышечная гипотония, гипорефлексия спинальных автоматизмов, патологическая установка кистей по типу тюленьих лапок, задержка психомоторного развития, метаболические нарушения. Белково-энергетическая недостаточность средней степени. Первичный гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы. Заподозрен Окуло-церебро-ренальный синдром Lowe. В периоде новорожденности выявлена протеинурия в анализах мочи, к 2 годам достигающая 1,09 г/л.

При обследовании в 2 года 1 месяц диагностирован клинический фенотип окуло-церебро-ренального синдрома Lowe: двусторонняя катаракта, двусторонняя глаукома, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, синдром Фанкони (гипераминоацидурия, протеинурия, глюкозурия). Диагностирована белково-энергетическая недостаточность средней степени, первичный гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы. При молекулярно-генетическом исследовании, выполненном в лаборатории «F:GENETICS», идентифицирован ранее не описанный вариант изменения ДНК X:g.129562665

C>TENST00000371113.9:c. 1123C>TENST00000360154.4: p.His375Tyr в гемизиготном состоянии в 12 экзоне из 24 экзонов гена *OCRL*. Установлен клинико-генетический диагноз Окуло-церебро-ренальный синдром Lowe.

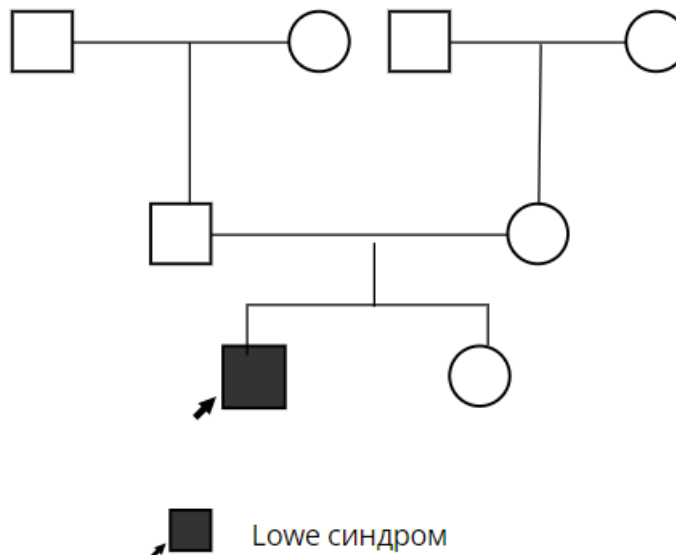


Рисунок 4.5 – Фрагмент родословной семьи пробанда с Lowe синдромом

Фенотип ВАПМП (двусторонняя гипоплазия почек, гидронефроз I стадии справа) у пробанда с Lowe синдромом с XLR типом наследования.

4.7 Особенности ВАПМП при орфанном Lowe синдроме

Мальчик, 11 лет. *Anamnesis vitae*: ребенок от 2 беременности (1 – аборт на 6 неделе беременности), беременность протекала на фоне обострений хронического вторичного пиелонефрита у матери на 12 и 24 неделях (получала антибактериальную терапию пенициллинами), ОРВИ на 15 неделе. Роды срочные на 39 неделе. При рождении масса 3660 гр, длина 46 см, Апгар 8/8 баллов. Фрагмент родословной мальчика представлен на рисунке 4.6.

Anamnesis morbi: с периода новорожденности наблюдается офтальмологом, неврологом. На 4 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных, диагностирована врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта,

внутренняя гидроцефалия, генерализованная мышечная гипотония. На первом году отмечались гипотрофия 1-2 ст, вялость, задержка роста и психомоторного развития. Оперативные вмешательства: экстракция катаракты, эндоскопическая коррекция ПМР с обеих сторон.

В 1 год 6 месяцев впервые обследован в нефрологическом отделении в связи с рецидивирующим пиелонефритом (к моменту обследования перенес 3 эпизода – в 6 месяцев, 10 месяцев, 1 год 4 месяца). По результатам микционной цистографии диагностирован двусторонний ПМР III-IV степени, экскреторной урографии – двусторонний уретерогидронефроз III-IV стадии.

Клинический фенотип окуло-церебро-ренального синдрома Lowe у мальчика 11 лет: патология органа зрения: микрофтальмия, микрофакия, врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм; патология ЦНС: гипоплазия мозолистого тела, надцеребеллярная киста, внутренняя гидроцефалия, генерализованная мышечная гипотония; патология почек: синдром Фанкони (гипофосфатемический рахит, фосфатурия, гипокальцимия, проксимальный канальцевый метаболический ацидоз, гипераминоацидурия, глюкозурия).

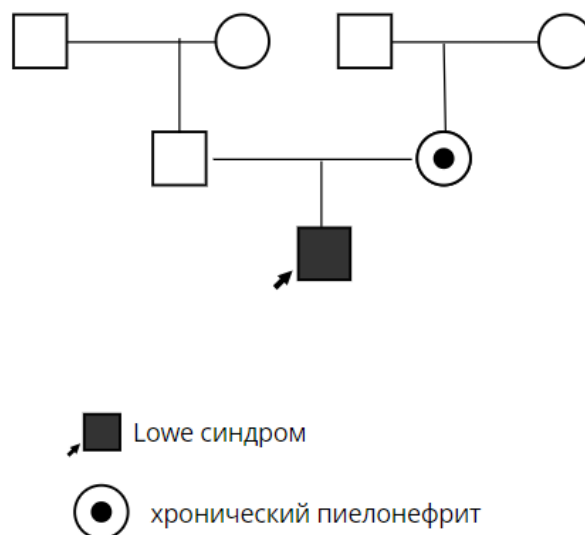


Рисунок 4.6 – Фрагмент родословной семьи пробанда с Lowe синдромом

Фенотип ВАПМП (двусторонний ПМР III-IV степени, двусторонний уретерогидронефроз III-IV стадии) у пробанда с Lowe синдромом с XLR типом наследования.

4.8 Особенности ВАПМП при орфанном FOXP1 синдроме

Мальчик, 2 года 11 месяцев. *Anamnesis vitae*: мальчик от 2 беременности, протекавшей без патологии. Роды 2 срочные. Период новорожденности без особенностей. Масса тела при рождении 3500 гр, длина тела при рождении 54 см. Вскармливание с рождения искусственное. Вакцинирован по возрасту. Фрагмент родословной пациента представлен на рисунке 4.7.

Anamnesis morbi: в 1 год 3 месяца установлен диагноз: Гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек), постдиарейный, в дебюте ассоциированный с нефротическим синдромом, гематурией. Острое повреждение почек с восстановлением функции.

У пациента выявлено вторичное иммунодефицитное состояние (гипоиммуноглобуллинемия IgG, В-лимфоцитопения). Дисфункция фагоцитов. Латентная герпес-вирусная инфекция 1 / 2, 4, 5 типов. Носительство *Staphylococcus aureus* в зеве. Дисбиоз кишечника с пролиферацией *Candida*, *Klebsiella pneumoniae*. Артериовенозная мальформация левого легкого. Гипергомоцистеинемия.

По поводу резидуально-органического поражения головного мозга смешанного генеза (гипоксически-ишемического) пробанд наблюдается неврологом.

Молекулярно-генетическое исследование, выполненное в лаборатории молекулярной диагностики НИЦ СПбГПМУ, выявило ранее не описанный в литературе вариант гетерозиготной мутации в гене *FOXP1* (с.664+1G>C): N/A.

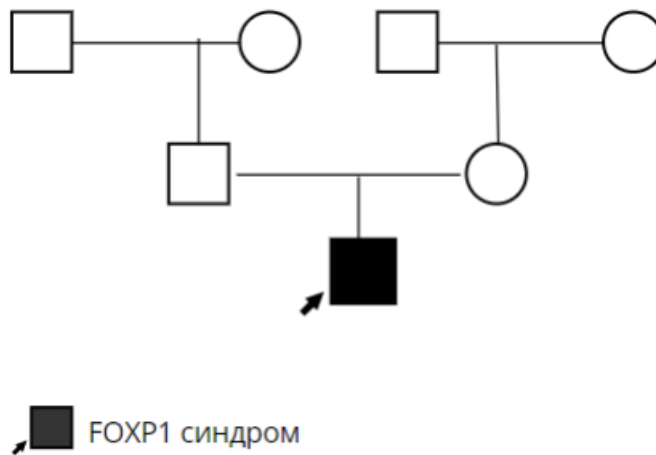


Рисунок 4.7 – Фрагмент родословной семьи пробанда с FOXP1 синдромом

Фенотип ВАПМП (подковообразная почка, неполное удвоение ЧЛС обеих половин подковообразной почки за счет лоханок и добавочные почечные артерии) у пробанда с FOXP1 синдромом с AD типом наследования.

4.9 Особенности ВАПМП при орфанном Schuurs – Hoeijmakers синдроме

Девочка, 4 года 5 месяцев. *Anamnesis vitae*: Ребенок от 1 беременности, первых срочных родов. Беременность протекала на фоне ОРВИ, токсикоза, микоплазменной инфекции. При рождении масса тела 3740 гр, длина 52 см, острая интранатальная гипоксия плода, обвитие пуповины вокруг шеи. Фрагмент родословной девочки представлен на рисунке 4.8.

Anamnesis morbi: на 4 сутки жизни переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 2 ст. Неонатальная инфекция мочевыводящих путей. Солитарная киста правой почки. На 11 сутки выявлен микрофтальм, микрокорнея, колобома радужки и сосудистой оболочки. Поставлена на диспансерный учет к офтальмологу. На первом году жизни росла и развивалась с темповой задержкой – голову держит с 2 месяцев, переворачивается с 5 месяцев, сидит с 7 месяцев.

У девочки в возрасте 4 лет 5 месяцев при молекулярно-генетическом исследовании, выполненном на кафедре общей и молекулярной медицинской генетики СПбГПМУ, обнаружен патогенный вариант с.607C>T p.(Arg203Trp) в гене *PACSL1*, который ответственный за развитие Schuurs – Hoeijmakers синдрома с AD типом наследования.

Со стороны органов зрения установлены сходящееся косоглазие, микрофтальм, микрокорнея, колобома радужки и сосудистой оболочки. Со стороны нервной системы диагностирован ДЦП, смешанная форма, эпилептическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, гипоплазия срединных структур червя мозжечка. Краниофациальные микроаномалии. Со стороны опорно-двигательного аппарата диагностирован нижний спасителеский парализ в структуре органического поражения центральной нервной системы, плановальгусная деформация стоп.

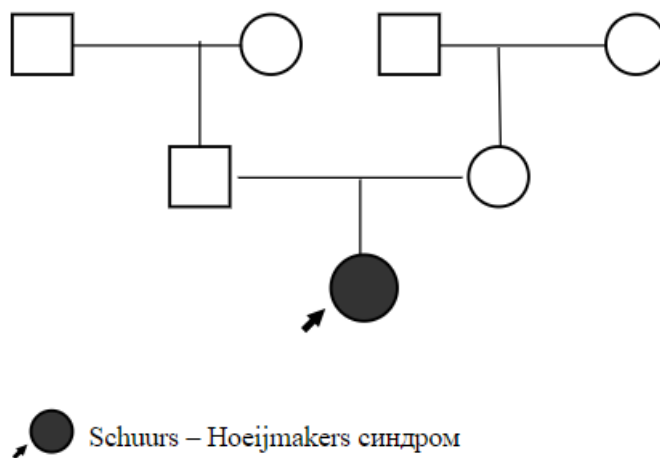


Рисунок 4.8 – Фрагмент родословной семьи пробанда с Schuurs – Hoeijmakers синдромом

Фенотип ВАПМП (двустороннее полное удвоение почек (чашечно-лоханочной системы и мочеточников)) у пробанда с Schuurs – Hoeijmakers синдромом с AD типом наследования.

4.10 Особенности ВАМПП при орфанной болезни Dent 2

Мальчик, 11 лет. *Anamnesis vitae*: мальчик от 1 беременности, 1 родов на 37/38 неделе беременности путем планового Кесарева сечения. Беременность протекала с внутриутробной гипоксией плода, хронической плацентарной недостаточностью. При рождении масса тела 2400 гр, длина тела 50 см, оценка по Апгар 5/7 баллов, околоплодные воды густо окрашены меконием. Аллергоанамнез – пищевая аллергия на белок коровьего молока, рыбу. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.9.

Anamnesis morbi: с рождения наблюдается офтальмологом: на 4 день жизни переведен в отделение патологии новорожденных в состоянии средней тяжести с подозрением на патологию глаз. В периоде новорожденности диагностирована врожденная двусторонняя катарактаобоих глаз, афакия левого глаза. Двусторонний буфтальм. В 4 месяца диагностирована врожденная декомпенсированная глаукома, проведено оперативное лечение – синустрабекулектomia с базальным клапанным ириденклеизесом на правом глазу. В 8 месяцев диагностировано увеличение размеров левого глаза, появление выраженного отека роговицы. В 9 месяцев выполнена синустрабеклэктомия с базальным клапанным ириденклеизисом на левом глазу. В 1 год 7 месяцев проведено оперативное лечение – экстракция катаракты с передней вентрикулотомией на левом глазу.

С рождения наблюдается неврологом: органическое поражение центральной нервной системы, синдром ликвородинамических нарушений, смешанная амниотрофическая гидроцефалия. Гипоплазия мозолистого тела. Ретроцеребеллярная киста. С первых дней жизни наблюдалась выраженная мышечная гипотония, гипорефлексия, паретическая установка кистей. В 3 месяца установлено перинатальное поражение ЦНС. Синдром ликвородинамических нарушений. Задержка ПМР. С 2 месяцев в анализах мочи выявлена протеинурия до 0,3 г/л. В 3 месяца установлен диагноз гипотрофия по типу дистрофии 1 ст. Рахит 2, подострое течение. Малая аномалия сердца: Открытое овальное окно,

НК-0. Анемия 2 степени. Пупочная грыжа. Внутриутробная инфекция (обнаружены Ig G к токсоплазмозу). В 3 года при обследовании в связи с выявленной патологией со стороны органа зрения, ЦНС и почек установлен диагноз: Окуло-церебро-ренальный синдром Lowe. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

В 11 лет при проведении молекулярно-генетического исследования в лаборатории «F:GENETICS» идентифицирована протяженная делеция участка хромосомы X с границами 129540739 – 129806486 и размером 265,7 Kb, затрагивающая область 5 генов, 4 из которых являются морбидными (*OCLR*, *ZDHHC9*, *SASH3*, *XPNPEP2*).

Пробанд носитель мутации генов *OCLR*, *ZDHHC9*, *SASH3*, *XPNPEP2*. Патогенные варианты в гене *SASH3* приводят к развитию X-сцепленного рецессивного иммунодефицита. Патогенные варианты в гене *ZDHHC9* – к развитию X-сцепленного синдромального нарушения интеллектуального развития, тип Раймонд.

По результатам молекулярно-генетического исследования и особенностей клинического фенотипа диагноз окуло-церебро-ренальный синдром Lowe был верифицирован.

Установлен клинико-генетический диагноз: Болезнь Dent 2. Врожденная катаракта обеих глаз. Двусторонний буфтальм. Врожденная оперированная глаукома, афакия левого глаза. Органическое поражение ЦНС, синдром ликвородинамических нарушений, смешанная амниотрофическая гидроцефалия. Гипоплазия мозолистого тела. Ретроцеребеллярная киста. Нарушение интеллектуального развития. Вторичный хронический пиелонефрит. Синдром Фанкони (гипераминоацидурия, фосфатурия, протеинурия, канальцевый метаболический ацидоз, гипофосфатемия). Медуллярный нефрокальциноз. Паховая дистопия обоих яичек. Синдром Жильбера. Долихосигма.

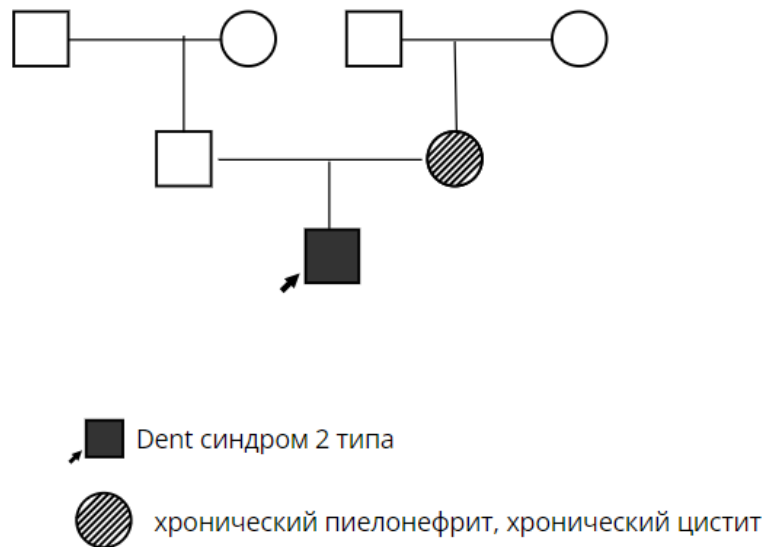


Рисунок 4.9 – Фрагмент родословной семьи пробанда с болезнью Dent 2

Фенотип ВАПМП (двусторонний уретерогидронефроз II стадии справа, I стадии слева) у пробанда с болезнью Dent 2 с XLR типом наследования.

4.11 Особенности ВАПМП при орфанной VACTERL ассоциации

Девочка, 12 лет. *Anamnesis vitae*: ребенок от 2 беременности, протекавшей с анемией, токсикозом, ОРВИ в I половине, угрозами прерывания на 24-, 32-, 36-й неделях. Роды вторые, срочные на 40-й неделе беременности путем планового Кесарева сечения. Родилась с массой тела 2180 гр, длиной 48 см. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.10.

Anamnesis morbi: при рождении выявлены множественные пороки развития – декстракардия, атрезия пищевода и нижний трахеопищеводный свищ, нарушение сегментации Th IV-XII и ребер, врожденная трахеомалация. В 1 месяц перенесла пневмонию, в 4 месяца – острый обструктивный бронхит, открытое овальное окно визуализировалось на ЭХОКГ до 1 года 3 месяцев. В периоде новорожденности проведено оперативное лечение – наложен прямой анастомоз пищевода, ликвидирован нижний трахеопищеводный свищ в первые сутки жизни; в 4 года 11 месяцев – эндоскопическое лечение ПМР IV степени справа. В 8

месяцев перенесла острый пиелонефрит, заподозрен уретерогидронефроз перекрестно дистопированной правой почки. В 2 года постановлен катетер Фолея на длительный срок. По данным экскреторной урографии диагностированы уретерогидронефроз перекрестно дистопированной правой почки, ротация левой почки. По данным микционной цистографии – ПМР IV степени справа, НДМП по гипорефлекторному типу. У девочки по 6 основным диагностическим критериям установлен диагноз VACTERL ассоциация:

- «V» нарушение сегментации позвонков Th IV-XII и ребер, врожденный кифосколиоз позвоночника, гидромиелия, аплазия копчика, киста копчика;
- «A» анальная атрезия – данный признак у пациентки отсутствует;
- «C» декстракардия, множественные эктопические поперечные хорды;
- «T» нижний трахеопищеводный свищ;
- «E» атрезия пищевода;
- «R» перекрестная дистопия правой почки, уретерогидронефроз правой почки, ПМР IV степени справа, НДМП по гипорефлекторному типу;
- «L» умеренная варусная деформация нижних конечностей.

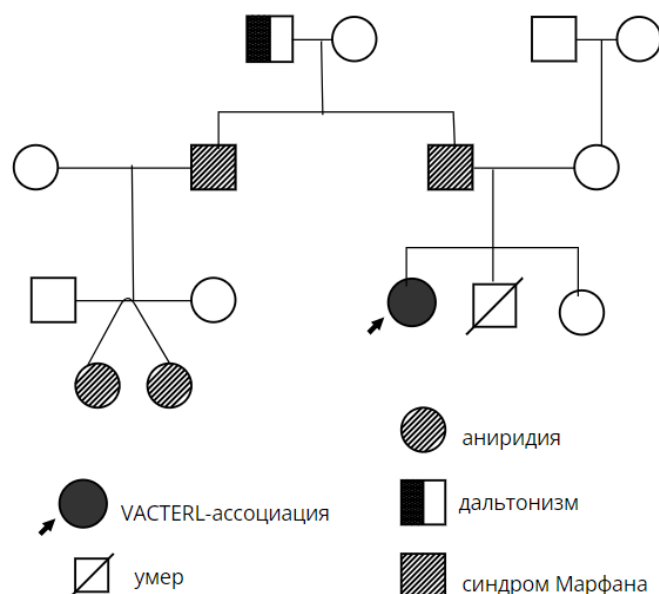


Рисунок 4.10 – Фрагмент родословной пробанда с VACTERL ассоциацией

Фенотип ВАПМП (перекрестная дистопия правой почки, уретерогидронефроз правой почки, ПМР IV степени справа, НДМП по гипорефлекторному типу) у пробанда с VACTERL ассоциацией.

4.12 Особенности ВАПМП при наследственном синдроме гипоплазии/аплазии почек 3 типа / Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа

Мальчик, 4 года 9 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне ОРВИ на 22 неделе, токсикоза первой половины. Роды срочные на 39 неделе беременности. При рождении масса 2700 гр, длина 39 см, Апгар 8/8 баллов. На первом году жизни росла и развивалась с темповой задержкой психомоторного и физического развития, с рождения наблюдается неврологом. Гидроцефалия заподозрена внутриутробно по УЗИ. Фрагмент родословной пациента представлен на рисунке 4.11.

Anamnesis morbi: в 1 месяц по результатам нейросонографии подтверждена гидроцефалия. В 1 год 4 месяца при подозрении на острый пиелонефрит в поликлинике по месту жительства (диагноз не подтвердился) выполнено УЗИ почек и мочевого пузыря, выявлено уменьшение размеров правой почки, дистопия левой почки. Рекомендовано обследование в специализированном нефрологическом стационаре.

Мальчику в 4 года 9 месяцев у мальчика выявлены: Гидроцефалия. Задержка речевого и моторного развития. Деформации грудной клетки, варусная нижних конечностей.

При молекулярно-генетическом исследовании в лаборатории «GENETICO» идентифицирована мутация в гене *GREB1L* (chr18:g.19088490G>A), ранее не описанный в литературе вариант (rs1435669398) в гетерозиготном состоянии в экзоне 27 (из 33) гена *GREB1L*.

В каталоге OMIM Renal hypodysplasia/aplasia 3 типа - гипоплазия/аплазия почек 3 типа описана вследствие мутации гена *GREB1L*.

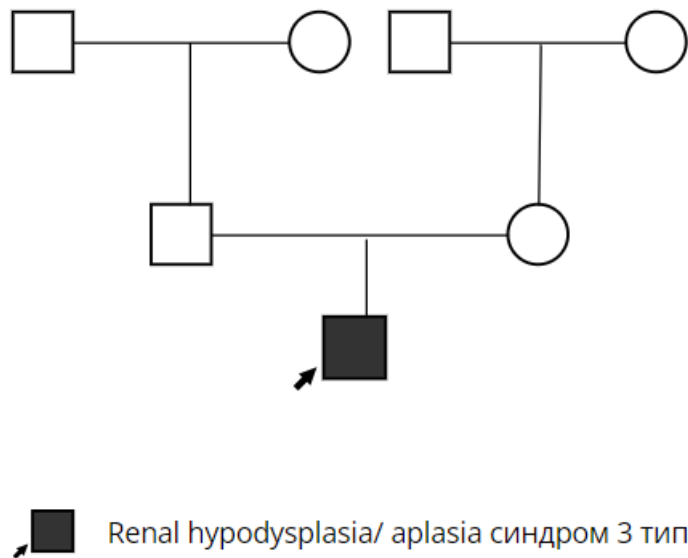


Рисунок 4.11 – Фрагмент родословной семьи пробанда с синдромом Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа

Фенотип ВАПМП (гипоплазия правой почки, поясничная дистопия левой почки, гидронефроз II степени слева) у пробанда с синдромом Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа с AD типом наследования.

4.13 Особенности ВАПМП при хромосомной орфанной болезни – синдроме Шерешевского-Тернера

Девочка, 5 лет 6 месяцев. *Anamnesis vitae*: ребенок от 1 беременности, протекавшей с поздним гестозом, ОРВИ на 13 неделе, токсикозом первой половины. Роды срочные на 38 неделе путем планового кесарева сечения. При рождении масса тела 3400 гр, длина 49 см, Апгар 8/8 баллов. Грудное вскармливание до 1 года. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.12.

Anamnesis morbi: на первом году жизни наблюдалась неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС.

Девочка с раннего возраста состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом подковообразная почка, гиперрефлекторный мочевой пузырь, дневное

недержание мочи; у эндокринолога с диагнозом синдром Шерешевского-Тернера (кариотип 45X); у офтальмолога с диагнозом гиперметропия, содружественное сходящееся косоглазие; у кардиолога с диагнозом двустворчатый аортальный клапан, НК0.

В возрасте 5,5 лет у девочки выявлена задержка роста, широкая и короткая шея, крыловидные складки кожи, косоглазие, птоз, эпикант, высокое готическое небо, низкий рост волос на затылке, вдавленная грудная клетка, широко расставленные втянутые соски, единичные пигментные невусы на спине и груди, гениталии по женскому типу, легкая степень задержки психомоторного развития.

С раннего возраста у девочки установлена числовая аномалия половых хромосом – моносомия X хромосомы (кариотип 45,X).

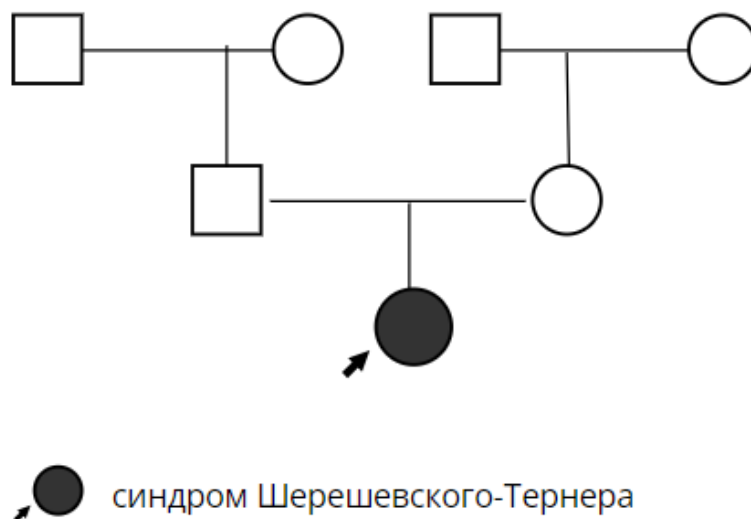


Рисунок 4.12 – Фрагмент родословной семьи пробанда с синдромом Шерешевского-Тернера

Фенотип ВАПМП (подковообразная почка, НДМП по гиперрефлекторному типу) у пробанда синдромом Шерешевского-Тернера (кариотип 45,X).

4.14 Особенности ВАППП при хромосомной орфанной болезни – синдроме Down/ Дауна

Мальчик, 15 лет. *Anamnesis vitae*: мальчик от 7 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды преждевременные на 36 неделе, путем экстренного кесарева сечения, ребенок первый из двойни (второй ребенок из двойни здоров). При рождении масса тела 2050 гр, длина тела 45 см, на искусственном вскармливании. Травмы в анамнезе – частые переломы. Мальчику проведены операции: аппендектомия в 6 лет, аденотомия в 10 лет. Фрагмент родословной пробанда представлен на рисунке 4.13.

Anamnesis morbi: пробанд – мальчик имеет числовую аномалию трисомию по 21 хромосоме, кариотип 47,XY (+21). У новорожденного ребенка установлен диагноз синдром Дауна. Синдактилия 2,3 пальцев обеих стоп. ВПС: ДМПП. С раннего возраста мальчик наблюдается неврологом, психиатром, кардиологом, гастроэнтерологом, офтальмологом, ортопедом. Ребенок с 5 лет наблюдается у эндокринолога с избыточной массой тела, в 12 лет диагностирован гипотиреоз, получает заместительную терапию. В связи с частыми переломами в 15 лет обследован эндокринологом: данных за патологию паращитовидных желез не получено, гормональное лечение достаточное, выявлено – повышение уровня креатинина, снижение СКФ (83,5 мл/мин/1,73м²), снижение узиметрического объема правой почки.

В 15 лет обследован в нефрологическом отделении клиники СПбГПМУ, установлен диагноз: Гипоплазия почек двусторонняя при синдроме Дауна с характерным фенотипом: лицевые аномалии (косой монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, маленькие уши, полуоткрытый рот с высунутым языком); аномалии пальцев кистей и стоп (маленькие кисти с поперечной бороздой на ладони, укорочение фаланг 5 пальца с обеих сторон, синдактилия – сращение 2 пальцев левой стопы, 3 пальца правой стопы), брахисиндактилия – укорочение пальцев кистей и стоп, плоскостопие; ВПС: ДМПП; резидуально – органическое поражение головного мозга. Дизартрия. Олигофрения. Энцефалопатия в

структуре основного генетического заболевания. Задержка психического развития. Когнитивный дефицит. Гипотиреоз. Сложный гиперметропический астигматизм с косыми осями обоих глаз. Гиперметропия слабой степени. Атипичная катаракта обоих глаз. Дисплазия шейно-поясничного отдела позвоночника II степени. Дисплазия пояснично-копчикового отдела позвоночника. Вальгусная деформация стоп. Двусторонняя смешанная тугоухость (справа минимальная, слева 1 степени).

При молекулярно-генетическом исследовании в лаборатории «Геномед» идентифицирован патогенный вариант гетерозиготной мутации гена *WDR35* (chr2:19941796A>C): p.Leu630.

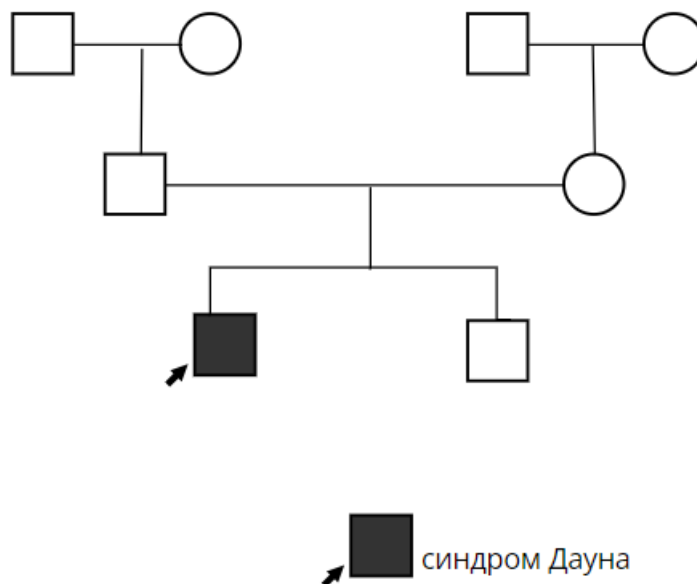


Рисунок 4.13 – Фрагмент родословной пробанда с синдромом Дауна

Фенотип ВАПМП (гипоплазия почек двусторонняя, НДМП по гипорефлекторному типу) у пробанда с синдромом Дауна (кариотип 47,XY (+21)).

Как видно из главы 4, у 14 пациентов средний возраст выявления ВАПМП, ассоциированных с орфанными наследственными синдромами составил 4,2 года (1 месяц – 12 лет), при этом статистически чаще ($p < 0,05$) у мальчиков диагноз поставлен в более раннем возрасте, чем у девочек: средний возраст диагностики у

мальчиков 2,73 года (1 мес – 11 лет), у девочек 7,9 лет (4,4 года – 12 лет). На первом году жизни диагноз установлен у 40% мальчиков и не установлен у девочек.

Средний возраст пациентов на момент обследования составил 6,8 лет (10 мес – 17 лет 11 мес): при этом статистически чаще ($p < 0,05$) мальчики прошли обследование в более раннем возрасте, чем у девочки: средний возраст обследования мальчиков 5,38 года (10 мес – 15 лет), у девочек 9,95 лет (4,4 года – 17 лет 11 мес).

Из 14 пациентов 10 (71,4%) при молекулярно-генетическом исследовании верифицированы диагнозы: CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, Schuurs – Hoeijmakers, FOXP1, болезнь Dent 2, Renal-Coloboma, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа и Down/ Дауна синдромах. У 5 (35,7%) пациентов идентифицированы ранее не описанные варианты мутаций генов – при Fraser тип 1, Lowe, Pierson, FOXP1, Renalhypodysplasia/ aplasia 3 типа синдромах.

В структуре ВАПМП при наследственных синдромах и числовых хромосомных болезнях выявлено из 14 пациентов у 9 (62,3%) гидронефроз I-IV стадии, у 5 (35,7%) гипоплазия почки/ почек, у 3 (21,4%) ПМР III-IV степени, у 3 (21,4%) подковообразная почка, у 2 (14,3%) односторонняя мультикистозная дисплазия почки, у 2 (14,3%) дистопия почки, у 1 (7,1%) полное удвоение почек двустороннее.

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПО МЕТОДУ Е. KAPLAN – P. MEIER У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

5.1 Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

В исследование включено 127 пациентов, из них у 113 (89%) в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев диагностированы изолированные ВАПМП (без ассоциации с редкими наследственными синдромами).

На момент исследования из 113 детей с изолированными ВАПМП в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев был 21 (18,6%) и от 2 лет до 17 лет 11 месяцев 92 (81,4%) ребёнка.

Проведена оценка СКФ относительно возрастной нормы у 21 ребенка с изолированными ВАПМП в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев. Из 21 (100%) пациента 7 девочек (33,3%) и 14 (66,7%) мальчиков.

Из 21 (100%) ребёнка с изолированными ВАПМП в возрасте менее 2 лет на момент исследования 2 (9,5%) были в возрасте до 3 месяцев: девочка родилась недоношенной на 33 неделе беременности, в 2 месяцев СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 80 мл/мин/1,73м²) и мальчик родился доношенным на 39 неделе беременности, в 3 месяца СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 75 мл/мин/1,73м²).

Из 21 (100%) ребёнка с изолированными ВАПМП в возрасте менее 2 лет на момент исследования 1 (9,5%) мальчик был в возрасте от 4 до 6 месяцев. В 6 месяцев у ребёнка СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 95,2 мл/мин/1,73м²).

Из 21 (100%) ребенка с изолированными ВАПМП в возрасте менее 2 лет на момент исследования 16 (76,2%) детей были в возрасте от 7 до 12 месяцев. Из 16 детей 6 девочек (37,5%), из которых у 1 девочки установлено снижение СКФ (СКФ 69,0 мл/мин/1,73 м²) и у 5 девочек СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 92,0 – 187,2 мл/мин/1,73 м²). Из 16 детей 10 мальчиков (62,5%), из которых у 5 мальчиков установлено снижение СКФ (СКФ 53,0 – 80,0 мл/мин/1,73 м²) и у 5 мальчиков СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 91,2 – 110,0 мл/мин/1,73 м²).

Из 21 (100%) пациента с изолированными ВАПМП в возрасте менее 2 лет на момент исследования 2 (9,5%) мальчика в возрасте от 13 месяцев до 1 года 11 месяцев, у обоих детей СКФ в пределах возрастной нормы (СКФ 95,7 – 107,2 мл/мин/1,73 м²).

Таким образом, из 21 (100%) ребенка с изолированными ВАПМП в возрасте менее 2 лет у 15 (71,4%) СКФ в пределах возрастной нормы и у 6 (28,6%) диагностировано снижение СКФ относительно возрастной нормы. Из 6 детей со снижением СКФ в возрасте от 7 до 12 месяцев 1 девочка и 5 мальчиков.

Структура фенотипа изолированных ВАПМП у 6 детей в возрасте от 7 до 12 месяцев со снижением СКФ относительно возрастной нормы: ПМР II-V степени (6), уретерогидронефроз III-IV стадии (4), полное удвоение левой почки (1), гипоплазия правой почки (1), подковообразная почка (1), агенезия левой почки (1), дистопия правой почки (1), эктопия устья правого мочеточника (1).

Стратификация ХБП С1-5 проведена всем 92 пациентам старше 2 лет в соответствии с классификацией по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI (2002) and R. Hogg et al. (2003), основанной на критериях СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина по формуле Schwartz, и категории альбуминурии (рисунок 5.1).

Как видно из рисунка 5.1, из 92 пациентов с ХБП С1-5 у 25 (27,2%) СКФ в пределах нормы и у 67 (72,8%) диагностирована ХБП С2-5 со снижением СКФ.

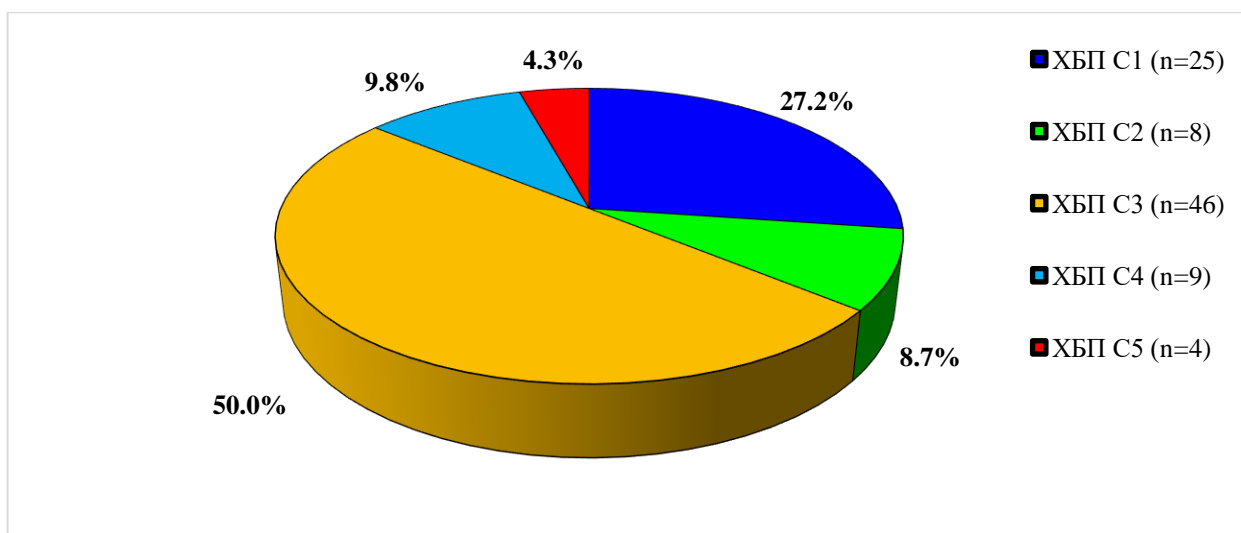


Рисунок 5.1– Стратификация ХБП по стадиям у 92 пациентов в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП

Для сравнения групп между собой был использован критерий для независимых выборок t-Стьюдента (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Стратификация ХБП по K/DOQI по стадиям у 92 мальчиков и девочек в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП

Стадия ХБП, СКФ мл/мин/1,73м ²	Разделение по полу 92 пациентов				Достоверность различий, p
	Девочки	%	Мальчики	%	
C1 (СКФ >90)	12	13%	13	14,1%	p>0,05
C2 (СКФ 60-89)	3	3,3%	5	5,4%	p>0,05
C3 (СКФ 30-59)	22	23,9%	24	26,1%	p>0,05
C4 (СКФ 15-29)	4	4,3%	5	5,5%	p>0,05
C5 (СКФ <15)	2	2,2%	2	2,2%	p>0,05
Итого	43	46,7%	49	53,3%	p>0,05

Статистически достоверных различий между формированием ХБП C1 – 5 у мальчиков и девочек с изолированными ВАПМП не получено (p>0,05). Проведен

анализ структуры изолированных ВАПМП в каждой стадии С1-С5 ХБП у 92 детей в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев, выявлены различия в 8 ранее описанных группах.

Из 92 пациентов ХБП С1 без снижения СКФ установлена у 25 (27,2%) в возрасте от 2 до 16 лет, СКФ 90,95 – 142,5 мл/мин/1,73м². Из 25 детей и подростков с изолированными ВАПМП и ХБП С1 12 (48%) девочек и 13 (52%) мальчиков. Из 25 пациентов в структуре изолированных ВАПМП с ХБП С1 выявлены ПМР у 15 (60%), аномалии взаиморасположения почек у 10 (40%), гипоплазия почки/ почек у 8 (32%), уретерогидронефроз/ гидронефроз у 7 (28%), аномалии количества почек у 4 (16%), клапан задней уретры у 2 (8%). Обращает на себя внимание, что экстрофия мочевого пузыря при ВАПМП у педиатрических пациентов с ХБП С1 не диагностирована.

На рисунке 5.2 показано, что чаще в структуре изолированных ВАПМП у 25 пациентов с ХБП С1 с сохранной СКФ диагностированы ПМР (60%) и аномалии взаиморасположения почек (40%).

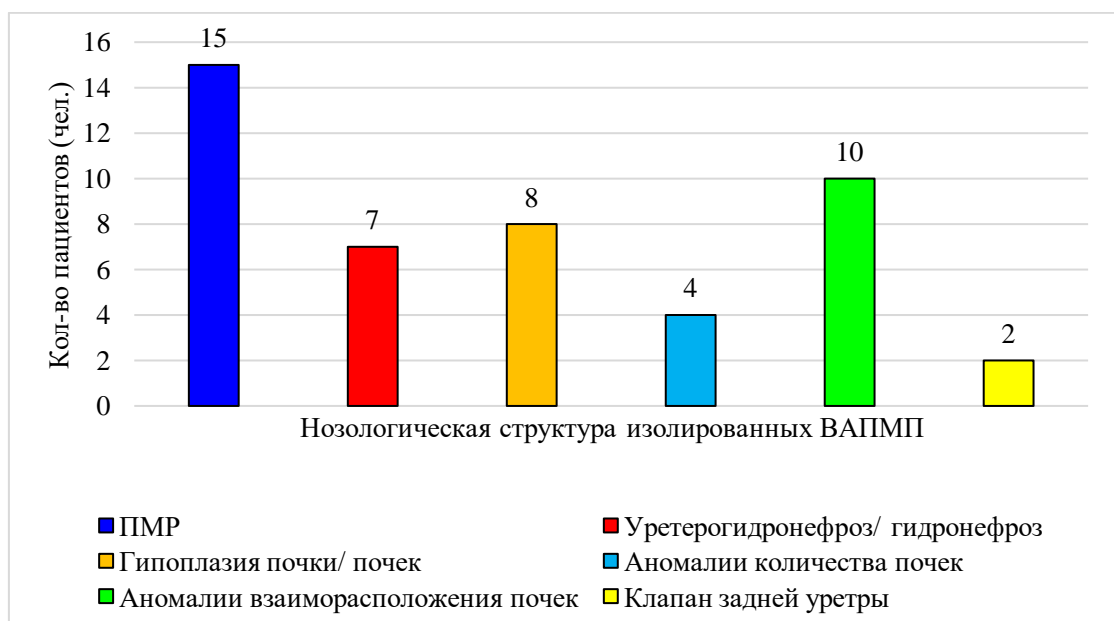


Рисунок 5.2 – Структура изолированных ВАПМП у 25 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С1 с сохранной СКФ

Из 92 детей и подростков в возрасте от 2 до 15 лет у 8 (8,7%) установлено ХБП С2, СКФ 87,5 – 61,2 мл/мин/1,73м². Из 8 пациентов 3 (37,5%) девочки и 5 (62,5%) мальчиков. В структуре изолированных ВАПМП из 8 пациентов с ХБП С2 выявлены: гипоплазия почки/ почек у 5 (62,5%), аномалии количества почек у 4 (50%), уретерогидронефроз/ гидронефроз у 3 (37,5%), ПМР у 2 (25%), клапан задней уретры у 1 (12,5%). Стоит отметить, что экстрофия мочевого пузыря и аномалии взаиморасположения почек при ВАПМП у педиатрических пациентов с ХБП С2 не выявлены (рисунок 5.3). Чаще в структуре изолированных ВАПМП у 8 пациентов с ХБП С2 диагностированы гипоплазия почки/ почек (62,5%) и аномалии количества почек (50%).



Рисунок 5.3 – Структура изолированных ВАПМП у 8 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С2

Из 92 пациентов в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев лет у 46 (50%) установлена ХБП С3, СКФ 32,5 – 57,4 мл/мин/1,73м². Из 46 пациентов 22 (47,8%) девочки и 24 (52,2%) мальчика. В структуре ВАПМП из 46 пациентов с ХБП С3 выявлены: уретерогидронефроз/ гидронефроз у 21 (46,7%), ПМР у 17 детей (36,9%), аномалии количества почек у 13 (28,3%), гипоплазия почки/ почек у 11

(23,9%), аномалии взаиморасположения почек у 11 (23,9%), экстрофия мочевого пузыря у 2 (4,3%), клапан задней уретры у 1 (2,2%) (рисунок 5.4).

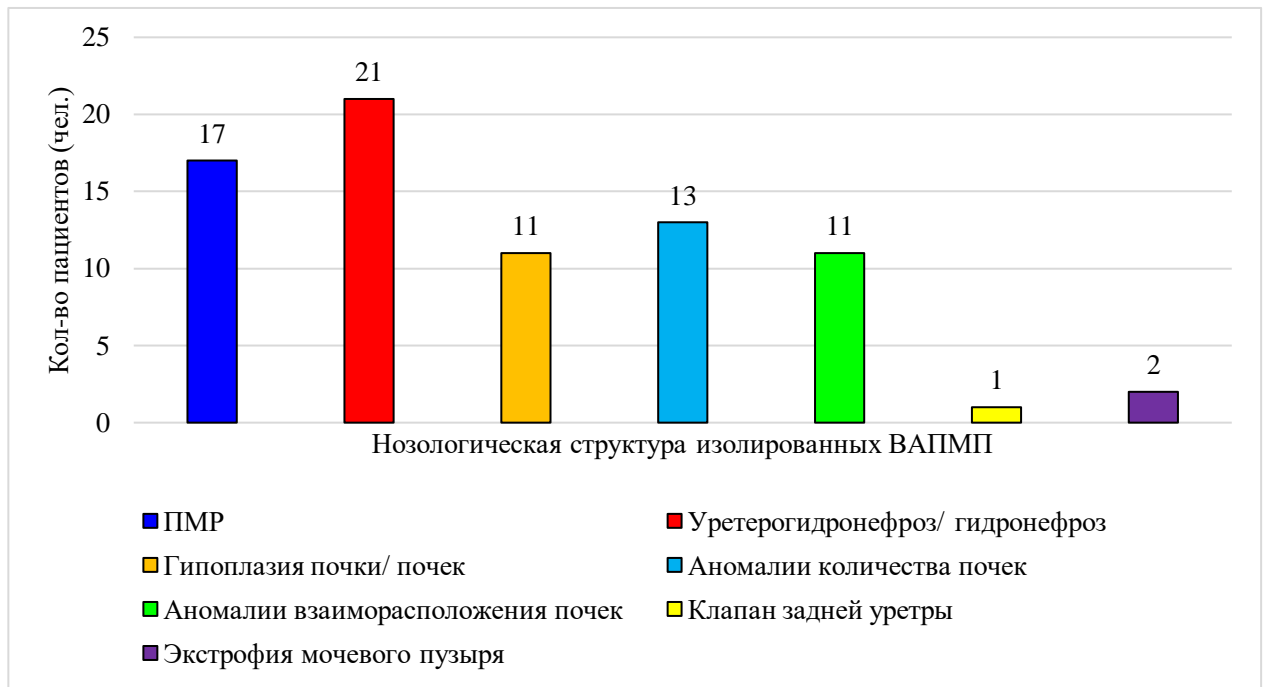


Рисунок 5.4 – Структура изолированных ВАПМП у 46 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С3

Как видно из рисунка 5.4, чаще в структуре ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами у 46 пациентов с ХБП С3 более 2 лет диагностированы уретерогидронефроз/ гидронефроз (46,7%) и ПМР (36,9%).

Из 92 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет у 9 (9,8%) установлена ХБП С4, СКФ 17,1 – 25,5 мл/мин/1,73м². Из 9 пациентов 4 (44,4%) девочки и 5 (55,6%) мальчиков. В структуре ВАПМП из 9 пациентов с ХБП С4 выявлены: ПМР у 7 (77,8%) детей, уретерогидронефроз/ гидронефроз у 5 (55,6%), гипоплазия почки/ почек у 3 (33,3%), клапан задней уретры у 3 (33,3%), экстрофия мочевого пузыря у 2 (22,2%), аномалии количества почек у 1 (11,1%). Отметим, что аномалии взаиморасположения почек при изолированных ВАПМП у педиатрических пациентов с ХБП С4 не диагностированы (рисунок 5.5).

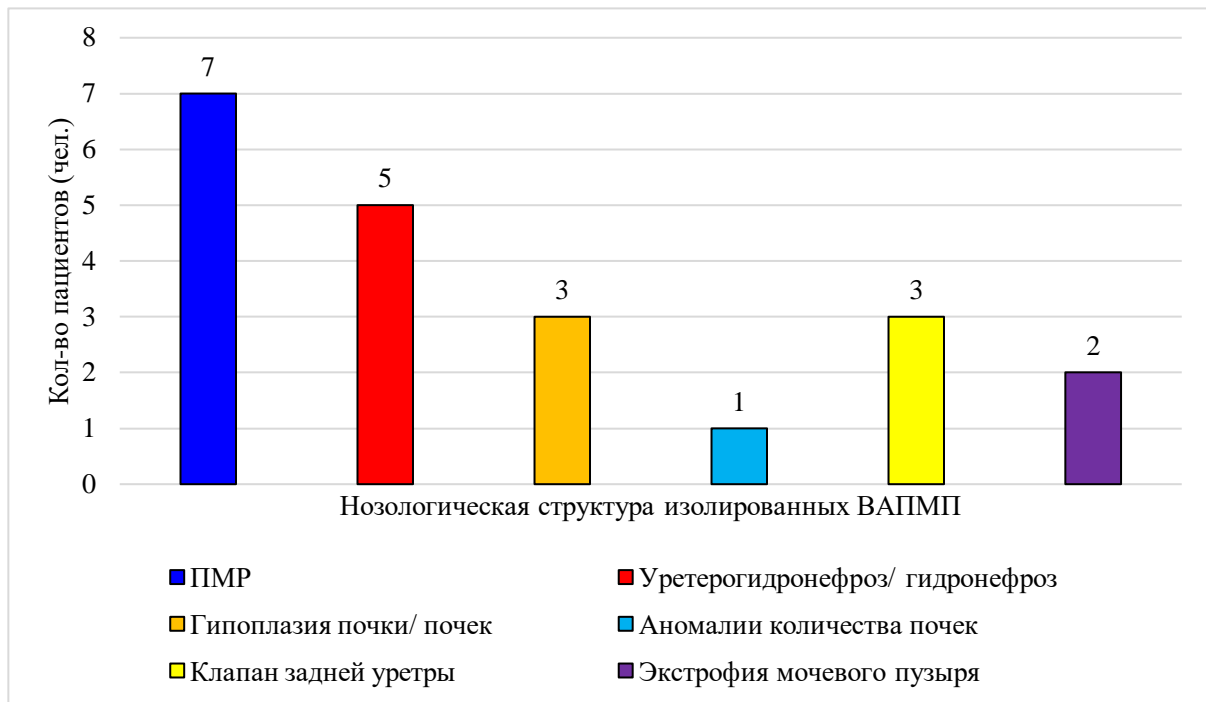


Рисунок 5.5 – Структура изолированных ВАПМП у 9 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С4

Рисунок 5.5 иллюстрирует, что чаще в структуре изолированных ВАПМП у 9 пациентов с ХБП С4 диагностированы ПМР (77,8%) и уретерогидронефроз/ гидронефроз (55,6%).

Из 92 пациентов с изолированными ВАПМП у 4 (4,3%) в возрасте от 10 до 16 лет выявлена ХБП С5, СКФ 14,7 – 10,9 мл/мин/1,73м². Из 4 пациентов 2 (50%) девочки и 2 (50%) мальчика. Все пациенты с ХБП С5 получают заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом. В структуре изолированных ВАПМП из 4 пациентов с ХБП С5 выявлены: ПМР у всех 4 пациентов, гидронефроз – у 2, гипоплазия почки/ почек – у 2, экстрофия мочевого пузыря – у 1. Отмечено, что аномалии количества почек, клапан задней уретры и аномалии взаиморасположения почек при ВАПМП у педиатрических пациентов с ХБП С5 не выявлены.

На рисунке 5.6 показано, что чаще в структуре ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами у 4 пациентов с ХБП С5 старше 2 лет диагностирован ПМР.

Фенотип ВАПМП у 4 детей с ХБП С5, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом: у первого пациента – двусторонний гидронефроз II-III стадий с двусторонним ПМР III и V степени; у второго пациента – гидронефроз II стадии правосторонний с экстрофией мочевого пузыря и правосторонний ПМР V степени; у третьего пациента – гипоплазия обеих почек с правосторонним ПМР II степени; у четвертого пациента – гипоплазия обеих почек с двусторонним ПМР III и IV степени.

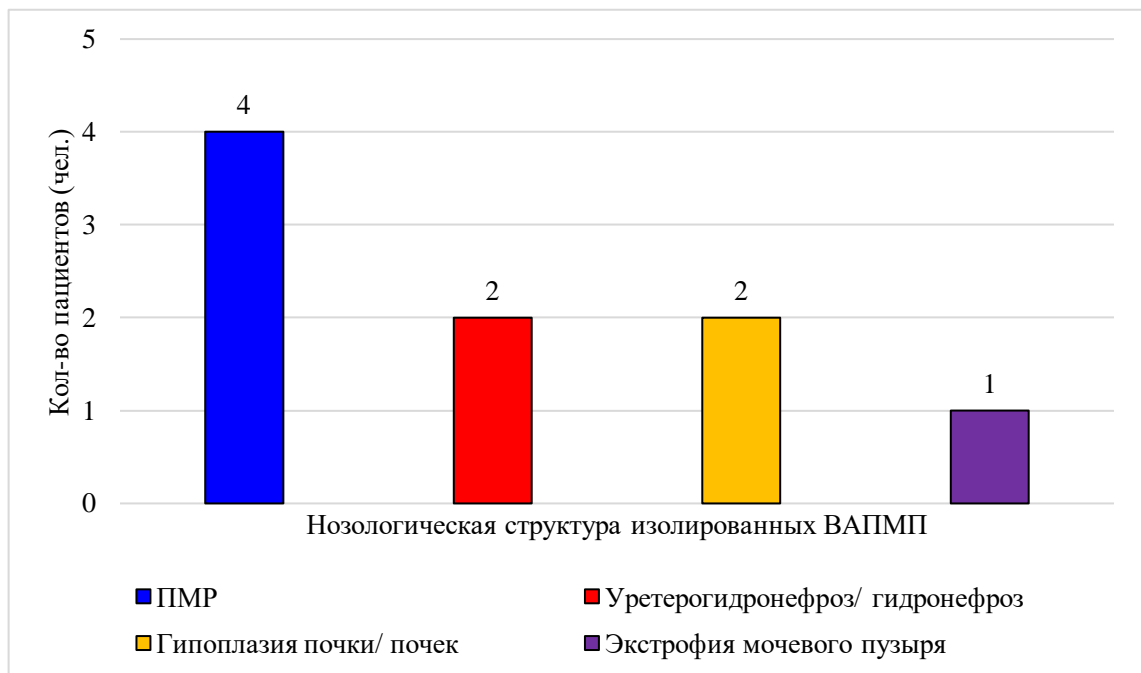


Рисунок 5.6 – Структура изолированных ВАПМП у 4 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С5

Проведен анализ структуры ВАПМП в преддиализной и диализной стадии хронической болезни почек (ХБП С4–5) в каждой из 7 групп пациентов. Рисунок 5.7 иллюстрирует, что преддиализная и диализная стадии ХБП диагностированы из 92 пациентов у 13 (14,1%) с изолированными ВАПМП установлены: ПМР у 11 (84,6%), уретерогидронефроз/ гидронефроз у 7 (53,8%), гипоплазия почки/ почек у 5 (38,5%), клапан задней уретры у 3 (23,1%), экстрофия мочевого пузыря у 3 (23,1%), аномалии количества почек у 1 (7,7%). Стоит отметить, что у

педиатрических пациентов с аномалиями взаиморасположения почек при ВАПМП ХБП С4–5 не диагностирована.

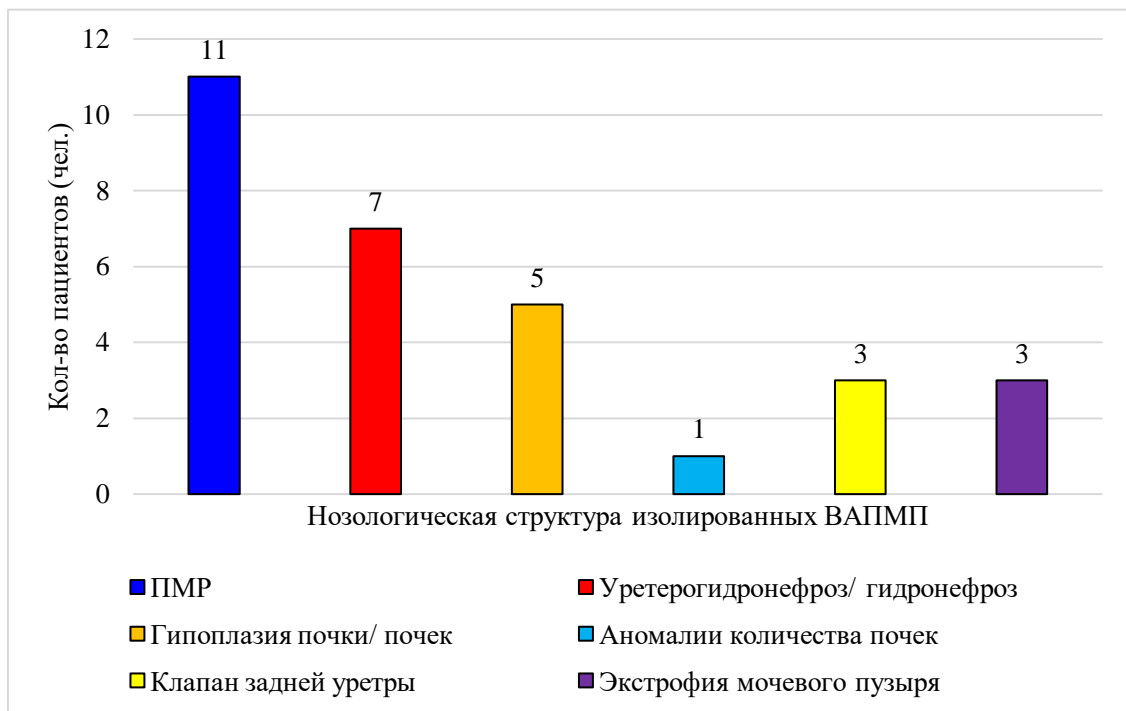


Рисунок 5.7 – Структура изолированных ВАПМП у 13 пациентов в возрасте более 2 лет с ХБП С4–5

Выявлено, что среди 92 детей и подростков старше 2 лет с изолированными сочетанными ВАПМП диагностированы стадии ХБП: С 1–5 при ПМР, уретерогидронефрозе/ гидронефрозе и гипоплазии почки/ почек; при аномалиях взаиморасположения почек С1 и С3; при аномалиях количества почек и клапане задней уретры С1 – 4; при экстрофии мочевого пузыря С3 – 5.

У 92 детей и подростков с изолированными ВАПМП в возрасте более 2 лет статистически чаще диагностирована ХБП С3 ($p < 0,05$).

Результаты исследования функции почек у детей и подростков с ПМР при ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 113 (100%) у 60 (53,1%) детей и подростков выявлен ПМР I-V степени, из них у 31 (51,7%) детей диагностирован односторонний и у 29 (48,3%) –

двусторонний. Статистически значимых различий между частотой выявления одностороннего и двустороннего ПМР не получено ($p>0,05$).

Распределение ПМР по степеням при одностороннем и двустороннем поражении представлено на рисунке 5.7: I степень рефлюкса чаще диагностирована при двустороннем рефлюксе, чем при одностороннем; II степень рефлюкса чаще диагностирована при одностороннем рефлюксе, чем при двустороннем; III степень рефлюкса чаще диагностирована при двустороннем рефлюксе, чем при одностороннем; IV степень рефлюкса чаще диагностирована при одностороннем рефлюксе, чем при двустороннем; V степень ПМР диагностирована с одинаковой частотой в 19% у пациентов с односторонним и двусторонним рефлюксом.

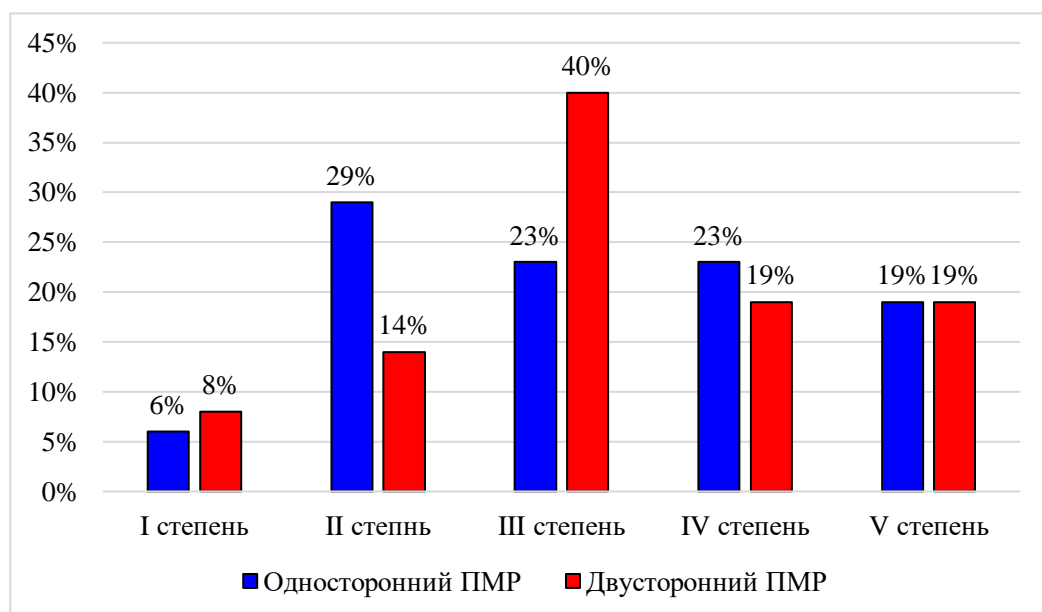


Рисунок 5.7 – Степени одностороннего и двустороннего ПМР при изолированных ВАПМП у 60 детей

Из 60 (53,1%) детей и подростков с ПМР 40 (66,7%) проведена статическая нефросцинтиграфия, включая всех 16 пациентов с ПМР I-V степени с протеинурией и нефрогенной артериальной гипертензией. Из 16 пациентов с односторонним (8) и двусторонним ПМР (8) имели протеинурию и нефрогенную артериальную гипертензию. При одностороннем ПМР с протеинурией и

нефрогенной артериальной гипертензией диагностированы I-V степени ПМР, при этом в 50% случаев ПМР III степени (у 3 детей в левую и у 1 ребенка в правую почку). У детей с двусторонним ПМР с протеинурией и нефрогенной артериальной гипертензией ПМР IV степени не выявлен.

Рисунок 5.8 иллюстрирует, что у 50% пациентов с протеинурией и нефрогенной артериальной гипертензией диагностирован ПМР III степени.

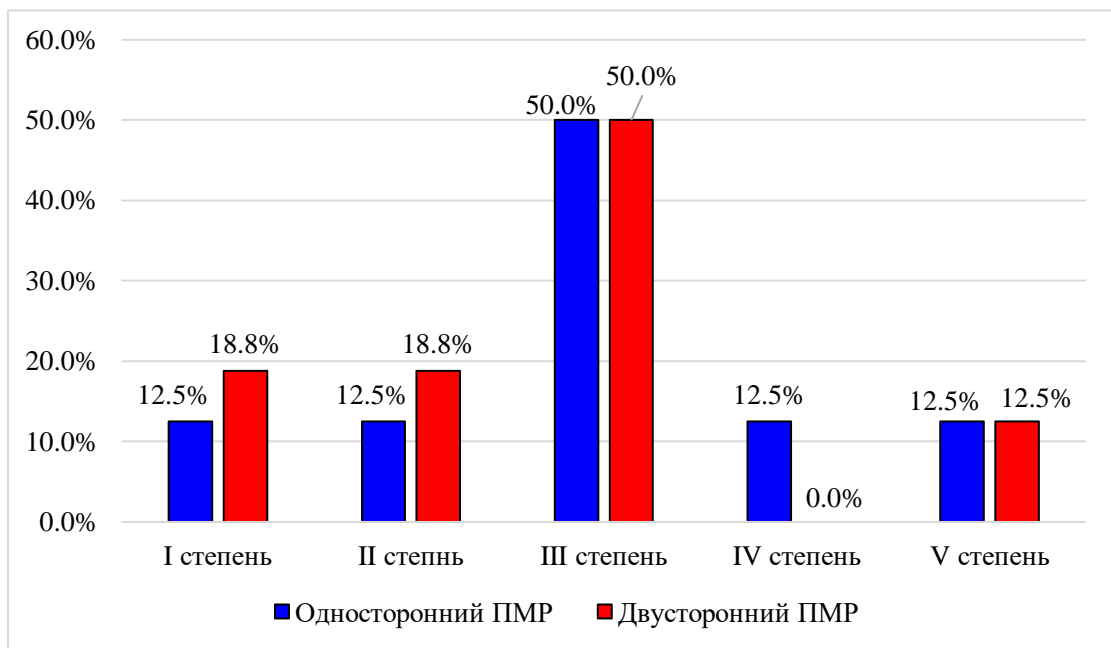


Рисунок 5.8 – Стратификация степеней одностороннего и двустороннего ПМР при изолированных ВАПМП у 16 детей, имеющих протеинурию и нефрогенную артериальную гипертензию

По результатам статической нефросцинтиграфии у 25 (41,7%) пациентов установлен диагноз рефлюкс-нефропатия и проведена стратификация типа РН в соответствие с классификацией I. Goldraich (1983): 1 тип у 7 (28%), 2 тип у 6 (24%), 3 тип у 6 (24%), 4 тип у 6 (24%). Статистически значимых различий по частоте формирования типов РН у 25 пациентов с ПМР при изолированных ВАПМП не выявлено ($p > 0,05$). Для сравнения групп между собой был использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок (таблица 5.2). Из 25

детей и подростков с РН 1-4 типа в возрасте от 2 до 16 лет 13 (52%) девочек и 12 (48%) мальчиков.

Таблица 5.2 – Стратификация рефлюкс-нефропатии 1 – 4 типа
у 25 пациентов с ПМР

Тип РН	Разделение по полу 25 пациентов				Достоверность различий, p
	Девочки	%	Мальчики	%	
1 тип	5	20%	2	8%	p<0,05
2 тип	3	12%	3	12%	p>0,05
3 тип	2	8%	4	16%	p>0,05
4 тип	3	12%	3	12%	p>0,05
Итого	13	52%	12	48%	p>0,05

Как видно из таблицы 5.2, у девочек статистически чаще выявлен 1 тип РН, чем у мальчиков (p<0,05). Статистически достоверных различий между полом пациентов и развитием 2, 3 и 4 типов РН не получено (p>0,05).

Проведено сравнение частоты выявления каждого из 4 типов РН при одностороннем и двустороннем ПМР. Из 31 пациента с односторонним ПМР рефлюкс-нефропатия диагностирована у 10 (32,3%), а из 29 пациентов с двусторонним ПМР – у 15 (51,7%).

Проведена оценка тяжести РН (1-4 тип) у 25 детей с различными степенями ПМР. Установлено, что при ПМР I степени чаще диагностирована РН 3 типа, при ПМР II степени – РН 1 и 3 типов, при ПМР III степени – РН 3 типа, при ПМР IV степени – РН 3 типа, при ПМР V степени – РН 4 типа. На рисунке 5.9 представлены результаты сравнительного исследования 1-4 типов РН при одностороннем и двустороннем ПМР 60 детей.

Рисунок 5.9 иллюстрирует, что РН у пациентов с односторонним ПМР диагностирована в 32,3%, а при двустороннем ПМР – в 51,7%. РН 1 и 2 типов у детей и подростков с односторонним ПМР выявлена в 60%, а при двустороннем

ПМР – в 46%; РН 3 и 4 типов при одностороннем ПМР в 40%, а при двустороннем – в 54%.

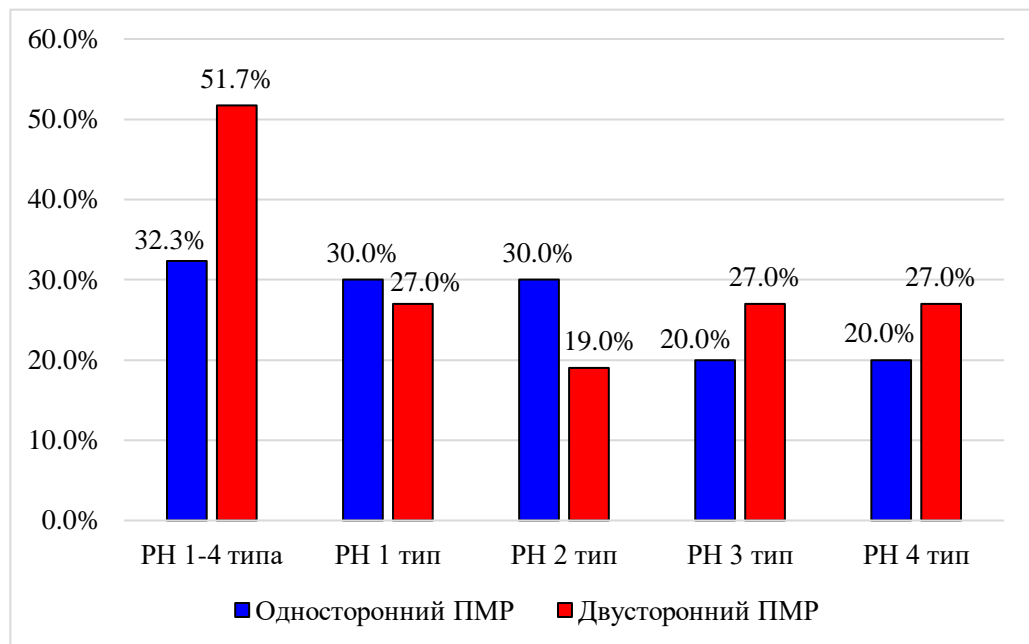


Рисунок 5.9 – Типы РН при одностороннем и двустороннем ПМР у 60 детей

На момент исследования из 60 пациентов с ПМР при ВАПМП 15 (25%) были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев и 45 (75%) – от 2 до 17 лет. Из 60 детей у 45 (75%) старше 2 лет диагностированы стадии ХБП: С1 у 15(33,3%); С2 у 2 (4,4%); С3 у 17 (37,8%); С4 у 7 (15,6%); С5 у 4 (8,9%) пациентов. Проведен сравнительный анализ прогрессирования ХБП при одностороннем и двустороннем ПМР при ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами, результаты представлены в таблице 5.3.

Как видно из таблицы 5.3, у пациентов с односторонним и двусторонним ПМР статистически достоверных различий в прогрессировании ХБП до стадий С1-5 не получено ($p>0,05$).

Таблица 5.3 – Стратификация стадий ХБП по K/DOQI при одностороннем и двустороннем ПМР у 45 пациентов в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, СКФ мл/мин/1,73м ²	ПМР у 45 пациентов в возрасте более 2 лет				Достоверность различий, p
	Односторонний ПМР	%	Двусторонний ПМР	%	
C1 (СКФ >90)	7	31,8%	8	34,6%	p>0,05
C2 (СКФ 60-89)	1	4,5%	1	4,4%	p>0,05
C3 (СКФ 30-59)	10	45,5%	7	30,5%	p>0,05
C4 (СКФ 15-29)	2	9,1%	5	21,7%	p>0,05
C5 (СКФ <15)	2	9,1%	2	8,8%	p>0,05
Итого	22	100%	23	100%	p>0,05

У 45 детей и подростков с ПМР при ВАПМП в возрасте более 2 лет статистически значимых различий между частотой выявления одностороннего и двустороннего ПМР не получено (p>0,05), чаще (28%) диагностирована РН 1 типа и ХБП C1 (33,3%), из 16 пациентов с протеинурией и нефрогенной артериальной гипертензией у 50% диагностирован ПМР III степени.

Результаты исследования функции почек у детей и подростков с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом при ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 47 пациентов с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом при ВАПМП на момент исследования 10 (21,3%) были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев и 37 (78,7%) – от 2 до 17 лет 11 месяцев.

Из 37 детей и подростков с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом при ВАПМП в возрасте более 2 лет у 25 (67,6%) диагностирован односторонний гидронефроз и у 12 (32,4%) – двусторонний. Односторонний уретерогидронефроз/ гидронефроз у детей старше 2 лет статистически чаще диагностирован, чем двусторонний (p < 0,05). Из 47 с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом при

ВАПМП детей у 37 (78,7%) в возрасте более 2 лет диагностированы стадии ХБП: С1 у 7 (18,9%); С2 у 3 (8,1%); С3 у 20 (54,1%); С4 у 5 (13,5%); С5 у 2 (5,4%), рисунок 5.10.

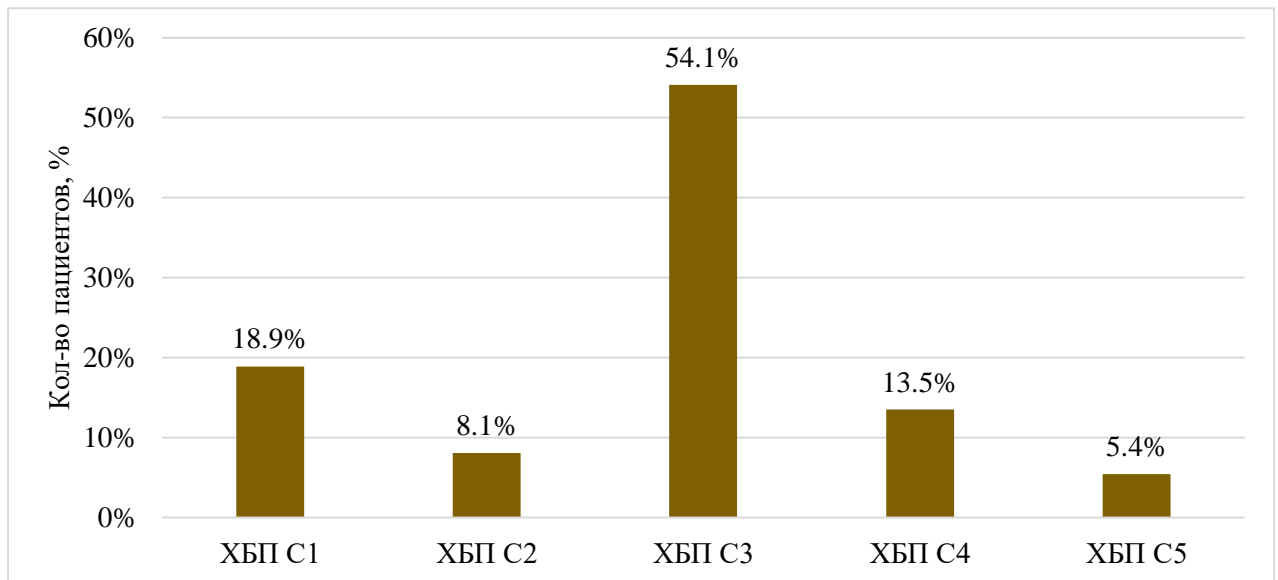


Рисунок 5.10 – Стратификация стадий С1-5 ХБП у 37 пациентов в возрасте более 2 лет с гидронефрозом в структуре изолированных ВАПМП

Как видно из рисунка 5.10, у пациентов старше 2 лет с гидронефрозом в более, чем 50% случаев диагностирована ХБП С3 и у 18,9% ХБП С1 с сохранной СКФ.

Проведен сравнительный анализ прогрессирования ХБП при одностороннем и двустороннем гидронефрозе при ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами (таблица 5.4).

Таблица 5.4 иллюстрирует, что у пациентов с односторонним гидронефрозом статистически чаще диагностирована ХБП С1-2, при двустороннем гидронефрозе ХБП С4 ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий среди ХБП С3 и С5 стадиями не получено ($p > 0,05$).

Таблица 5.4 – Стратификация стадий ХБП при одностороннем и двустороннем уретерогидронефрозе/ гидронефрозе у 37 пациентов в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, СКФ мл/мин/1,73м ²	Уретерогидронефроз/ гидронефроз у 37 пациентов				Достоверность различий, р
	Односторонний гидронефроз	%	Двусторонний гидронефроз	%	
C1 (СКФ >90)	6	24%	1	8,3%	p<0,05
C2 (СКФ 60-89)	3	12%	0	0%	p<0,05
C3 (СКФ 30-59)	14	56%	6	50,0%	p>0,05
C4 (СКФ 15-29)	1	4%	4	33,4%	p<0,05
C5 (СКФ <15)	1	4%	1	8,3%	p>0,05
Итого	25	100%	12	100%	p<0,05

У 37 детей и подростков с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом при ВАПМП в возрасте более 2 лет статистически чаще диагностирован односторонний (p<0,05) и статистически чаще диагностирована ХБП C3 (p<0,05).

Результаты исследования функции почек у детей и подростков с гипоплазией почки/ почек при ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Из 34 пациентов с гипоплазией почки/ почек при изолированных ВАПМП на момент исследования 4 (12%) были в возрасте от 10 месяцев до 1 года 11 месяцев и 30 (88%) – от 2 до 16 лет.

Из 30 детей и подростков с гипоплазией почки/ почек при ВАПМП в возрасте более 2 лет у 22 (73,3%) диагностирована односторонняя и у 8 (26,7%) – двусторонняя. Односторонняя гипоплазия почки у детей старше 2 лет статистически чаще диагностирована, чем двусторонняя (p<0,05).

Из 34 детей у 30 (88%) с гипоплазией почки/ почек в возрасте более 2 лет диагностированы стадии ХБП: С1 у 9 (30%); С2 у 5 (16,7%); С3 у 11 (36,7%); С4 у 3 (10%); С5 у 2 (6,7%), рисунок 5.11.

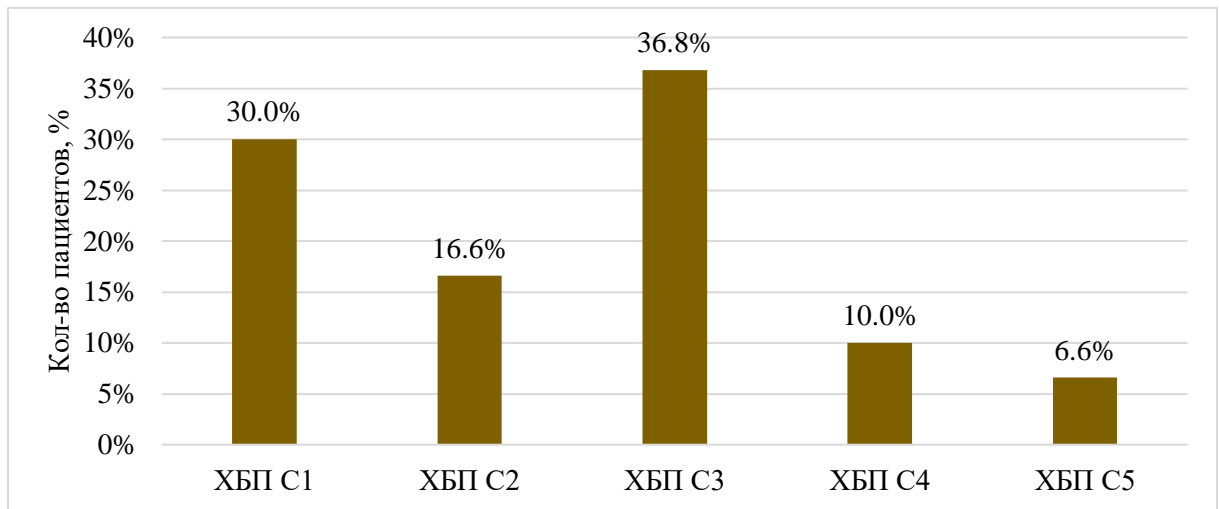


Рисунок 5.11 – Стратификация ХБП С1-5 у 30 пациентов в возрасте более 2 лет с гипоплазией почки/ почек в структуре изолированных ВАПМП

На рисунке 5.11 показано, что у пациентов в возрасте более 2 лет с почечной гипоплазией чаще диагностирована ХБП С3 (36,8%). У 30% пациентов с ХБП С1 СКФ сохранна.

Проведен сравнительный анализ прогрессирования ХБП при односторонней и двусторонней гипоплазии почек, результаты представлены в таблице 5.5.

Из таблицы 5.5 видно, что у пациентов с односторонней и двусторонней гипоплазией почек выявлены статистически достоверные различия выявления ХБП С1-5 стадий: при односторонней гипоплазии почек статистически чаще диагностирована ХБП С1, С3, С4, при двусторонней гипоплазии почек статистически чаще диагностирована ХБП С2, С5 ($p < 0,05$).

Из 92 у 11 (12%) подростков в возрасте 12 – 16 лет с ПМР и РН 3-4 типа в структуре изолированных ВАПМП констатировано ХБП С4-5; у 4 (4,3%) пациентов в возрасте от 13 до 16 лет с ПМР и РН 4 типа в структуре изолированных ВАПМП прогрессирование в ХБП С5 диализную стадию.

Таблица 5.5 – Стратификация стадий ХБП по К/DOQI при односторонней и двусторонней гипоплазии почек у 30 пациентов в возрасте более 2 лет

Стадия ХБП, СКФ мл/мин/1,73м ²	30 пациентов с гипоплазией почки/ почек				Достоверность различий, р
	Односторонняя гипоплазия почки	%	Двусторонняя гипоплазия почек	%	
С1 (СКФ >90)	8	36,4%	1	12,5%	p<0,05
С2 (СКФ 60-89)	1	4,5%	4	50,0%	p<0,05
С3 (СКФ 30-59)	10	45,5%	1	12,5%	p<0,05
С4 (СКФ 15-29)	3	13,6%	0	0%	p<0,05
С5 (СКФ <15)	0	0%	2	25%	p<0,05
Итого	22	100%	8	100%	p<0,05

У 30 детей и подростков с гипоплазией почки/ почек при ВАПМП в возрасте более 2 лет статистически чаще диагностирована односторонняя (p<0,05) и чаще диагностирована ХБП С3.

5.2 Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах

В исследование включено 127 (100%) пациента с ВАПМП, из них у 14 (11%) диагностирован ВАПМП с ассоциацией с наследственными синдромами в возрасте от 10 месяцев до 17 лет 11 месяцев.

Из 14 детей с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромам, на момент исследования 3 (21,4%) были в возрасте до 2 лет и 11 (78,6%) в

возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев. Стратификация ХБП C1-5 проведена 11 пациентам старше 2 лет в соответствии с классификацией по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI (2002) and R. Hogg et al. (2003), основанной на критериях СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина по формуле Schwartz, и категории альбуминурии.

Таблица 5.6 демонстрирует, что 11 детям в возрасте более 2 лет с ВАПМП в структуре наследственных синдромов, установлены стадии ХБП: C1 у 5 (45,5%), ХБП C2 у 5 (45,5%), ХБП C5 у 1 (9%). ХБП C3 – 4 у пациентов с ВАПМП при наследственных синдромах не диагностировано.

Оценка выраженности протеинурии у 14 пациентов с ВАПМП при наследственных синдромах. Из 14 у 4 (28,6%) пациентов протеинурия не диагностирована – пациенты с CHARGE, Fraser тип 1, Schuurs-Hoeijmakers и Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа синдромами. Протеинурия до 0,5 г/л выявлена из 14 детей с ВАПМП при орфанных синдромах у 6 (42,9%) пациентов с CHARGE (1), Моносомией 45X Шерешевского – Тернера (1), Dent 2 (1), Lowe (1), VACTERL-ассоциацией (1) и Down/ Дауна (1) синдромами. Из 14 у 4 (28,6%) пациентов диагностирована протеинурия 1,0 г/л и более – с Lowe, Pierson, Renal-Coloboma и FOXP1 синдромами. В катамнезе у пациента с CHARGE синдромом с двусторонней гипоплазией почек констатировано прогрессирующее течение ХБП: в 2 года 1 месяц СКФ 91,4 мл/мин/1,73 м², в возрасте 3 года 7 месяцев СКФ 68,8 мл/мин/1,73м², что соответствует ХБП C2, альбуминурия достигает 0,5 г/л.

Троим пациентам с ВАПМП в возрасте до 2 лет оценка СКФ показала нормальную СКФ. У пациента в возрасте 10 месяцев с ВАПМП (мультикистоз правой почки, гидронефроз I стадии слева) при CHARGE синдроме диагностирована ХБП с нормальной СКФ (СКФ 59,3 мл/мин/1,73м²). У пациента в возрасте 1 года 3 месяцев с ВАПМП (гипоплазия нефункционирующей левой почки и ПМР III степени слева) при Fraser синдроме тип 1– ХБП с нормальной возрастной СКФ (СКФ 68 мл/мин/1,73 м²). У пациента в возрасте 1 года 6 месяцев с ВАПМП (подковообразная почка, гидронефроз I стадии) при Pierson синдроме диагностирована ХБП с нормальной возрастной СКФ (СКФ 85 мл/мин/1,73м²).

Таблица 5.6 – СКФ и стадии ХБП C1-5 у 11 детей в возрасте более 2 лет с синдромальными ВАПМП

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

У пациента с Lowe синдромом выявлены врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей: двусторонняя гипоплазия почек, гипоплазия правого мочеточника. В 2 года 1 месяц диагностирована ХБП C2 (СКФ 82,1 мл/мин/1,73м²) и альбуминурия до 1,09 г/л.

У пациента с ВАПМП при Lowe синдроме (двусторонний уретерогидронефроз III-IV степени, двусторонний ПМР III-IV степени) в 11 лет диагностирована ХБП C2 (СКФ 70 мл/мин/1,73м²), альбуминурия до 0,5 г/л.

У мальчика в возрасте 2 лет отмечена манифестация гемолитико-уремического синдрома (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек с восстановлением функции) и нефротического синдрома (протеинурия 4,6 г/л, гематурия) с исходом в ремиссию. При обследовании

выявлена эктопированная подковообразная почка, двусторонний гидронефроз I стадии, ХБП С1 (СКФ 90 мл/мин/1,73м²). При молекулярно-генетическом исследовании установлен диагноз FOXP1 синдром.

У пациентки с орфанным синдромом Schuurs – Hoeijmakers в возрасте 4 лет 5 месяцев со структурными нарушениями органов мочевой системы (двустороннее полное удвоение почек) диагностирована ХБП С1 с сохранной функцией почек (СКФ 134 мл/мин/1,73 м², без протеинурии).

У мальчика с ВАПМП (уретерогидронефроз I-II стадии двусторонний) при орфанной наследственной болезни Dent 2 в 11 лет диагностирована ХБП С1 с сохранной функцией почек (СКФ 114,8 мл/мин/1,73м²) с протеинурией до 0,4 г/л/сутки.

В возрасте 12 лет у девочки с VACTERL – ассоциацией, включающей структурные нарушения почек и мочевого пузыря (уретерогидронефроз I стадии правосторонний, перекрестная дистопия правой почки, ПМР IV степени правосторонний) констатировано ХБП С2 (СКФ 80 мл/мин/1,73м²) с протеинурией до 0,3 г/л.

У девочки с Renal-Coloboma синдромом в возрасте 8 лет проведена нефрэктомия правой нефункционирующей почки. Патологоанатомическое исследование ткани выявило мультикистозную дисплазию почки по гипопластическому типу. В возрасте 13 лет у девочки с единственной почкой вследствие нефрэктомии контралатеральной по поводу мультикистозной дисплазии почек по гипопластическому типу установлены ХБП С5 диализная стадия СКФ 12мл/мин/1,73м² и протеинурия 1,77 г/л. В 13 лет 3 недели выполнена родственная трансплантация почки. Функция трансплантата немедленная. Начальная иммуносупрессия: симулект, такролимус, селлсепт, метипред. При обследовании в 17 лет 11 месяцев АД 117/67 мм. рт. ст., креатинин 0,096 ммоль/л, мочевины 5,9 ммоль/л. Суточный объем мочи 1500-1700 мл. Суточная протеинурия 0,13 г/л. К 4,4 ммоль/л, Na 139 ммоль/л, Cl 105 ммоль/л, P 1,04 ммоль/л, Ca 2,13 ммоль/л. 25(ОН)2Д3 -17 пг/мл. Паратиреоидный гормон 107 пг/мл. КОС без отклонений, альдостерон и ренин, кортизол не повышены.

Получает майфортик 720 мг/сутки, програф 3 мг/сутки. Функционирующий почечный трансплантат (СКФ 92 мл/мин/1,73м²).

У девочки при числовой хромосомной орфанной аномалии моносомии 45X: синдроме Шерешевского-Тернера со структурными нарушениями почек и мочевого пузыря (подковообразная почка, гидронефроз I стадии) в 5 лет 6 месяцев диагностирована ХБП С1 с сохранной функцией почек (СКФ 108 мл/мин/1,73м²) и протеинурией до 0,3 г/л/сутки.

У подростка 15 лет с ВАПМП (двусторонняя гипоплазия почек, НДМП по гипорефлекторному типу) при синдроме Down/ Дауна диагностирована ХБП С2 (СКФ 70,2 мл/мин/1,73м²), протеинурия до 0,1 г/л.

У мальчика с ВАПМП (гипоплазия правой почки, поясничная дистопия левой почки, гидронефроз II стадии левосторонний) при синдроме Renal hypodysplasia/aplasia 3 typeв 4 года 9 месяцев диагностирована ХБП С1 с сохранной СКФ (СКФ 106 мл/мин/1,73м²), без протеинурии.

5.3 Результаты исследования показателей почечной выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

Для оценки почечной выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier у 92 детей и подростков старше 2 лет с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами была построена кривая почечной выживаемости и рассчитана медиана выживаемости.

На рисунке 5.12 показана вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков с изолированными ВАПМП составляет 94,4%, 89,5% и 66,5% соответственно.

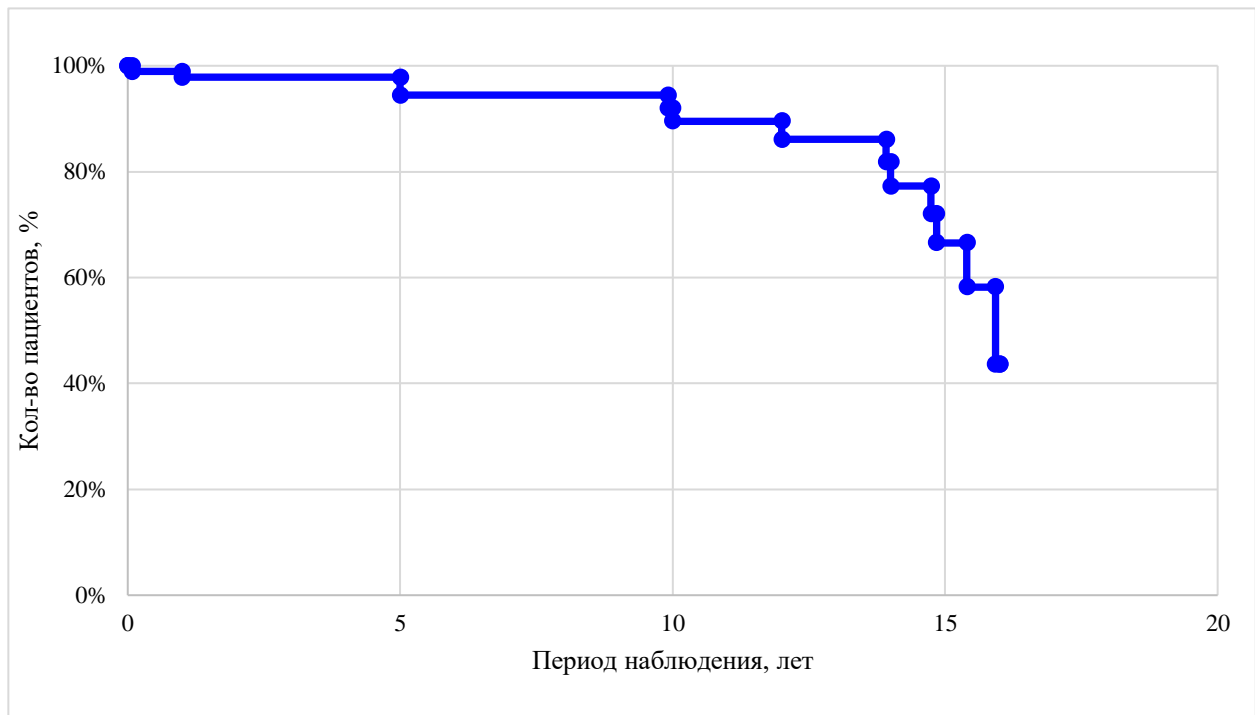


Рисунок 5.12 – Почечная выживаемость по методу Е. Kaplan – Р. Meier у 92 детей и подростков с изолированными ВАПМП

Таким образом, вероятность прогрессирования ХБП до С4-5 у детей и подростков с изолированными ВАПМП в течении 5 лет составляет 5,6%, 10 лет – 10,5%, 15 лет – 33,5%.

Для оценки вероятности почечной выживаемости в течении 3 лет у 45 пациентов в возрасте более 2 лет с ПМР при ВАПМП использован метод Е. Kaplan – Р. Meier с построением кривой почечной выживаемости и расчётом медианы выживаемости.

Из 45 детей в возрасте более 2 лет с ПМР при изолированных ВАПМП у 25 (55,5%) пациентов установлено формирование РН: 1 тип у 7 (28%), 2 тип у 6 (24%), 3 тип у 6 (24%), 4 тип у 6 (24%).

Вероятность прогрессирования ХБП до С3, С4 и С5 у 45 пациентов в возрасте более 2 лет с ПМР при ВАПМП в течении 3 лет от начала наблюдения составляет 10%, 2,3% и 0%, соответственно.

Результаты проведенного сравнительного анализа вероятности почечной выживаемости 3-летней, 5-летней, 10-летней у 45 пациентов в возрасте более 2

лет с ПМР при ВАМПМ и у 69 с аномалиями почек при ВАМПМ по методу E. Kaplan – P. Meier с построением кривой почечной выживаемости и расчётом медианы выживаемости представлены на рисунке 5.13.

Установлено, что вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ПМР при изолированных ВАМПМ составляет 100%, 90,5%, 84,0%, соответственно и с аномалиями почек при изолированных ВАМПМ составляет 100%, 100% и 98,6%, соответственно.

У детей и подростков (2 – 17 лет 8 мес) с изолированными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей от момента 5-летней снижаются показатели вероятности 10-летней и 15-летней почечной выживаемости.

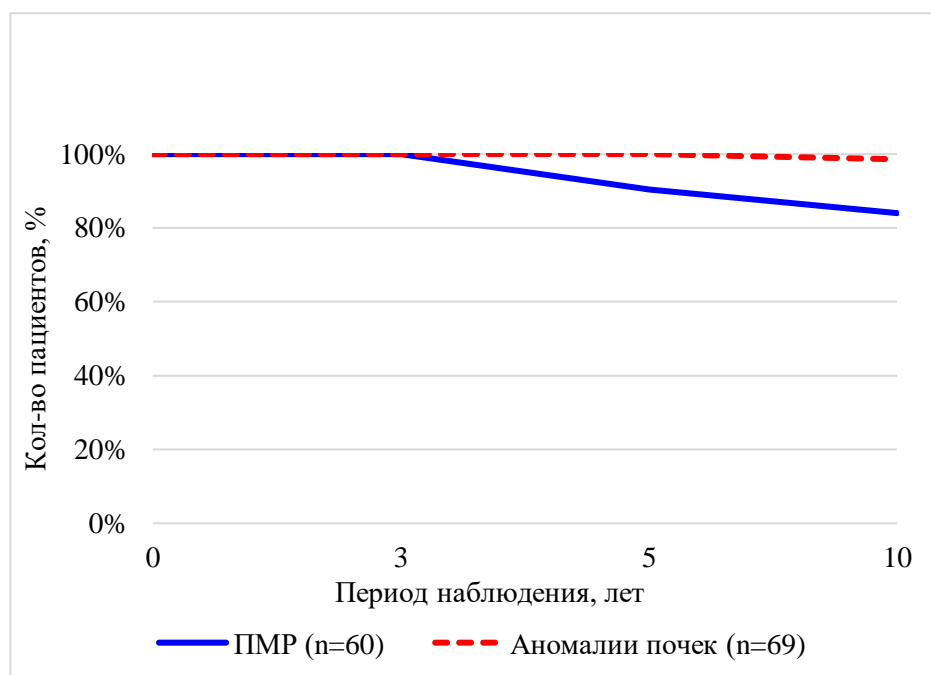


Рисунок 5.13 – Почечная выживаемость по методу E. Kaplan – P. Meier у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ПМР и с аномалиями почек при изолированных ВАМПМ

Статистически достоверны различия ($p < 0,05$) установлены в показателях 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ПМР (45) и аномалиями почек (69) при изолированных ВАМПМ.

5.4 Результаты исследования вероятности сохранности функции почек по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах

Для оценки вероятности сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей и подростков старше 2 лет с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при наследственных синдромах использован метод Е. Kaplan – Р. Meier, рисунок 5.14.

Рассчитана 5-летняя и 10-летняя вероятность сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами. Через 15 лет от начала наблюдения вероятность не рассчитывалась, так как в возрасте 15 лет и более в исследовании участвовало 2 пациента.

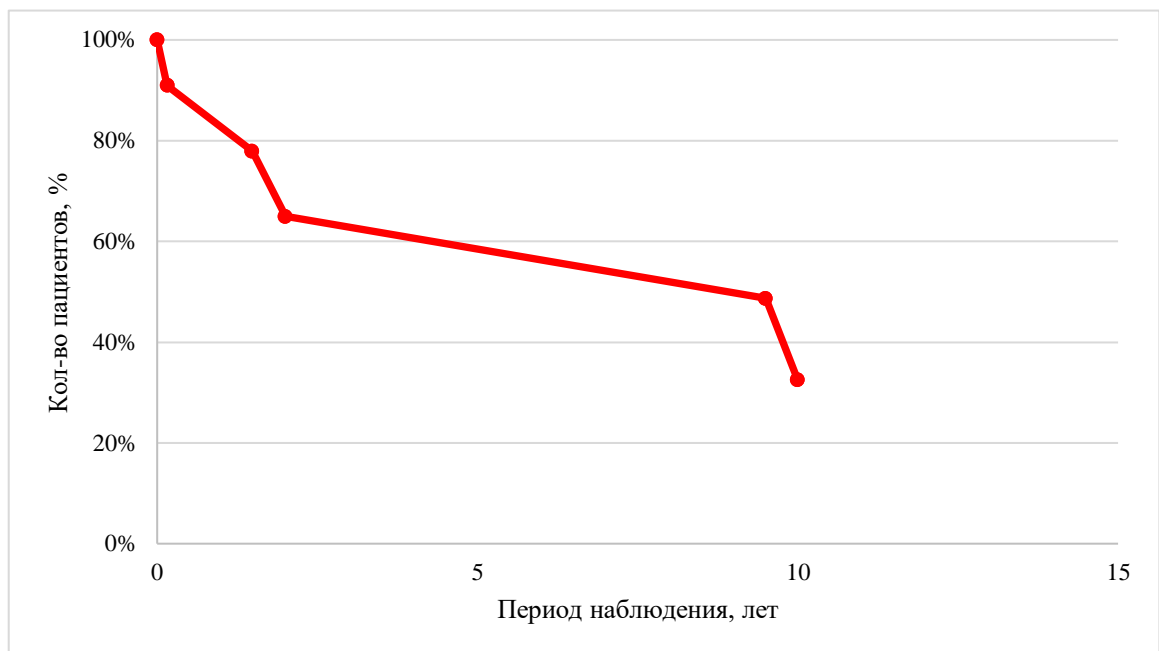


Рисунок 5.14 – Вероятность сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей с синдромальными ВАПМП в возрасте более 2 лет

Рисунок 5.14 иллюстрирует, что 5- и 10- летняя вероятность сохранения нормального уровня СКФ относительно возрастной нормы у 11 детей и подростков с ВАПМП, ассоциированных с наследственными синдромами составляет 58,5% и 32% соответственно.

По результатам проведенного анализа установлено, что в структуре ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами у 92 пациентов более 2 лет с ХБП С1 (без снижения СКФ) преобладает ПМР (77,8%), с ХБП С2 – гипоплазия почки/ почек (62,5%), с ХБП С3 – гидронефроз (46,7%), с ХБП С4 – ПМР (77,8%) и с ХБП С5 – ПМР (100%).

Из полученных данных видно, что через 5 лет от выявления ВАПМП вероятность прогрессирования ХБП до С4-С5 выше (5,6%) при изолированных ВАПМП, чем при ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами (0%). Через 10 лет от выявления ВАПМП вероятность прогрессирования ХБП до С4-С5 статистически одинаковая у пациентов с изолированными ВАПМП (89,5%) и ВАПМП, ассоциированными (90,9%) с орфанными синдромами ($p>0,05$).

Из 113 пациентов с изолированными ВАПМП возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев 21 (18,6%) ребенок и в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев 92 (81,4%) пациента.

Из 21 ребенка в возрасте менее 2 лет с изолированными ВАПМП у 15 (71,4%) СКФ нормальная и у 6 (28,6%) диагностировано снижение СКФ относительно возрастной нормы.

Всем 92 педиатрическим пациентам с изолированными ВАПМП в возрасте более 2 лет проведена стратификация стадии ХБП: С1 с сохранной СКФ у 25 (27,2%); С2 у 8 (8,7%); С3 у 46 (50%); С4 у 9 (9,8%) и С5 у 4 (4,3%).

Из 14 детей с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромами, на момент исследования 3 (21,4%) были в возрасте до 2 лет и 11 (78,6%) в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев.

Мы описали особенности функции почек у 14 педиатрических пациентов с орфанными наследственными синдромами (CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs – Hoeijmakers, Dent 2, VACTERL ассоциация, Renal-Coloboma

синдром), с наследственным синдромом, не включенным в каталог ORPHA.net (Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа) и с числовыми хромосомными орфанными болезнями (Моносомия 45X: Синдром Шерешевского – Тернера и Трисомия по 21 хромосоме: Синдром Down/ Дауна), ассоциированными с ВАПМП.

Установлено прогрессирующее течение ХБП из 11 детей в возрасте более 2 лет у 6 с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромами и хромосомными болезнями: C2 у 5 (CHARGE, Lowe, VACTERL, Синдром Down/ Дауна), C5 у 1 (Renal – Coloboma). У трех пациентов с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами, в возрасте до 2 лет СКФ в пределах возрастной нормы.

Рассчитанная по методу Е. Kaplan – Р. Meier, вероятность 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП C1 с нормальным уровнем СКФ) у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ассоциированными с орфанными наследственными синдромами ВАПМП снижена (58,5% и 32,0%, соответственно).

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данного диссертационного исследования являлось изучение особенностей фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функцию и выживаемости по методу E. Kaplan - P. Meier (1958) у педиатрических пациентов для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

6.1 Обсуждение результатов, полученных в главе 3.

Особенности структуры и течения ВАПМП без ассоциации с орфанными наследственными синдромами у детей и подростков

Из включенных в исследование 127 пациентов в 89% выявлены сочетанные изолированные ВАПМП и у 11% синдромальные ВАПМП. В исследовании D. G. Matsell с соавт. (2023) у 160 детей с мультикистозной диспластической почкой в 11% выявлена ассоциация с генетическими синдромами [126]. По данным исследования 255 больных N. Ganesan и соавт. (2023), изолированные и синдромальные ВАПМП встречаются с одинаковой частотой [65].

В главе 3 представлена клиническая характеристика 113 пациентов с изолированными ВАПМП в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев.

Задачами диссертационного исследования являлись оценка структуры, выявление особенностей клинического фенотипа и течения изолированных ВАПМП у педиатрических пациентов.

Нами проанализирована структура изолированных ВАПМП у 113 детей и подростков: ПМР у 60 (53,1%), гидронефроз/ уретерогидронефроз у 47 (41,6%), гипоплазия почек у 34 (30%), аномалии взаиморасположения почек у 25 (22,1%),

удвоение почек у 24 (18,6%), клапан задней уретры у 9 (8%), экстрофия мочевого пузыря у 6 (5,3%) и односторонняя агенезия почки у 5 (4,4%).

Среди изолированных ВАПМП достоверно чаще выявлены ПМР, гидронефроз и гипоплазия почки/ почек. Статистически достоверных различий по частоте встречаемости ПМР и гидронефроза в структуре изолированных ВАПМП нами не получено. Полученные нами результаты о структуре изолированных ВАПМП трудно сравнить с данными литературы, так как аналогичных исследований структуры ВАПМП нам не встретилось.

По результатам исследования ПМР в структуре изолированных ВАПМП у 113 пациентов диагностирован в 53,1%, что согласуется с литературными данными [38, 100].

Из 60 пациентов с ПМР при ВАПМП у 4 (6,7%) отягощена наследственность по нефропатологии (мочекаменная болезнь, гидронефроз). В исследовании Н. Miyakita и соавт. (2020) выявлена отягощенная наследственность по нефропатологии в 21,2–61,4% у пациентов с ПМР при ВАПМП [100].

Нами установлено у 60 пациентов с ПМР при ВАПМП в 93,3% сочетание с аномалиями развития почек, в 10% – с аномалиями развития мочевого пузыря, в 6,7% – с аномалиями развития уретры. Полученные результаты мы не сравнивали с данными литературы, так как нам не встретилось подобных исследований.

По результатам нашего исследования, ПМР в структуре изолированных ВАПМП из 113 установлен у 60 (53,1%) пациентов, из них в 48,3% двусторонний ПМР. Другие авторы получили схожие данные [7, 15, 52, 100].

Н. М. Зайкова и соавт. (2018) сообщают, что односторонний ПМР выявляется в 55% случаев, двусторонний – в 45% [31].

По нашим данным у 60 пациентов с ПМР при ВАПМП в 7,9% диагностирована I степень, в 19,1% II степень, в 33,7% III степень, в 20,2% IV степень, в 19,1% V степень. При двустороннем ПМР при ВАПМП достоверно чаще диагностировали III-V степени, чем при одностороннем ПМР. Полученные нами результаты согласуются с данными Н. М. Зайковой и соавт. (2017) [13].

В диссертационном исследовании у 60 пациентов с ПМР в 10% выявлено сочетание с односторонней агенезией почки. По результатам метаанализа 770 пациентов с ПМР Н. Miyakita и соавт. (2020) выявили одностороннюю агенезию почки в 24% [100].

Из 60 пациентов с ПМР при ВАПМП в 73,3% проведена эндоскопическая коррекция, из них в 40,9% повторно. Считают, что эффективным способом лечения ПМР IV-V степени является эндоскопическая коррекция, после которой в 73-90% случаев рецидив ПМР не отмечают [127, 174].

Вторичный хронический пиелонефрит диагностирован в 73,3% у детей с ПМР при ВАПМП, что согласуется с данными литературы [8, 10, 16, 127, 137].

Нами выявлена ассоциация ПМР при ВАПМП с патологией со стороны других органов и систем (нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органа зрения) из 60 пациентов у 14 (23,3%). Г. М. Летифов и соавт. (2022) установили, что изолированные ВАПМП у детей в 15,0 % случаев ассоциированы с врожденными пороками сердца [26, 27].

Гидронефроз при ВАПМП диагностирован из 113 у 47 (41,6%) детей, из них у мальчиков в 68,1% и у девочек в 31,9%. Полученные нами результаты отличаются от данных П. В. Шумилова и соавт. (2021), которые выявили гидронефроз у девочек в 1,5 раза чаще, чем у мальчиков [58].

У включенных в исследование 47 пациентов с гидронефрозом при ВАПМП установлены односторонний в 66% и двусторонний в 34%. Из 31 пациента с односторонним гидронефрозом у 41,9% правосторонний и у 58,1% – левосторонний. F. Emma (2022) и Макарова Т.П. и соавт. (2021) приводят левосторонний гидронефроз в 60% и двусторонний в 10% [38, 81].

Нами выявлена гипоплазия почек из 113 у 34 детей (30%), из них в 70,6% односторонняя и в 29,4% двусторонняя. У пациентов с односторонней гипоплазией почек поражение правой и левой почки встречается с одинаковой частотой. Полученные данные согласуются с результатами F. Emma (2022) [81].

Результаты диссертационного исследования указывают на сочетание протеинурии и ренальной артериальной гипертензии у пациентов с гипоплазией

почки/ почек при ВАПМП у детей в 20,6%. Данные литературы указывают на гипоплазию почки/ почек как на частую причину ренальной паренхиматозной артериальной гипертензии [20, 22, 92, 115].

Нами выявлены аномалии взаиморасположения почек при ВАПМП из 113 у 25 пациентов (22,1%): симметричные (подковообразная почка у 23 (92%) из 25, галетообразная почка у 1 (4%) из 25) и ассиметричное сращение (L-образная почка у 1 (4%) из 25). В результате исследования установлено, что подковообразная почка является частой аномалией у пациентов с изолированными ВАПМП и диагностирована в 20,4%. Среди выявленных аномалий взаиморасположения почек подковообразная почка выявлена в 92%. Полученные данные согласуется с исследованием J. J. Kirkpatrick и S.W. Leslie (2023) [119].

По данным диссертационного исследования, выявлены аномалии взаиморасположения почек при ВАПМП у 25 детей в 92% на первом году жизни, что не согласуется с данными H.S. Khougali и соавт. (2021) о возрасте выявления этих аномалий [70].

Сочетание аномалий взаиморасположения почек с ПМР у 25 пациентов нами установлено в 36%, с вторичным хроническим пиелонефритом в 32%. Аналогичные результаты получены F. Emma и соавт. (2022) [81].

Результаты нашего исследования демонстрируют ПМР у пациентов с удвоением почки/ почек в 50%, что подтверждают данные F. Emma и соавт. (2022) [81].

Полученные результаты о сочетании клапана задней уретры в 33,3% с двусторонним ПМР V степени и двусторонним гидронефрозом II-III стадии подтверждают данные И. Б. Осипова и соавт. (2021) [53].

В диссертационном исследовании показано, что экстрофия мочевого пузыря у 6 детей встречается с одинаковой частотой у мальчиков (3) и девочек (3), сочетание экстрофии мочевого пузыря с аномалиями развития уретры не диагностировано. Из 6 пациентов с экстрофией мочевого пузыря установлено сочетание с гидронефрозом у 5, с ПМР у 4 и с двусторонней гипоплазией почек у

1. В отечественной литературе авторы указывают, что экстрофия мочевого пузыря в три раза чаще встречается у мальчиков и нередко сочетается с расщеплением уретры [19, 28, 34, 149].

Мы не выявили у 6 пациентов с экстрофией мочевого пузыря ренальной артериальной гипертензии. Протеинурия до 0,8 г/л диагностирована в 50% случаев. Экстрофия мочевого пузыря в 16,7% протекает с вторичным хроническим пиелонефритом. Н. Sawaf и соавт. (2023) указывают, что пациенты с экстрофией мочевого пузыря имеют высокий риск развития артериальной гипертензии, протеинурии и присоединения хронического микробно-воспалительного процесса органов мочевой системы [160].

В нашем исследовании у 3 пациентов диагностирована агенезия левой почки и у 2 – правой, у 2 детей с односторонней агенезией почки выявлена протеинурия до 0,6 г/л в сочетании с ренальной артериальной гипертензией. В связи с маленькой выборкой пациентов, сравнение полученных данных с литературой не проводилось.

По результатам исследования из 9 мальчиков с клапаном задней уретры диагностировано сочетание с ПМР у 3 и уретерогидронефрозом/ гидронефрозом – у 3. По данным литературы, у детей с клапаном задней уретры в подавляющем большинстве случаев диагностируют сочетание аномалии с ПМР III – V степени и гидронефрозом [53].

По нашим данным из 113 детей и подростков с изолированными ВАПМП аномалии заподозрены внутриутробно с 28 по 32 недели беременности у 31 ребенка (27,4%). Полученные данные согласуются с исследованиями М. Richter-Rodier и соавт. (2012) и С. Policiano и соавт. (2015), которые доказали, что при проведении планового УЗИ во втором триместре беременности можно поставить предварительный диагноз ВАПМП у плода в 73 – 88% случаев [100, 149].

По результатам диссертационного исследования выявлено сочетание изолированных ВАПМП с врожденными аномалиями развития других органов и систем в 16,8%. По данным литературы, ВАПМП сочетаются с врожденными аномалиями развития других органов и систем в 30% случаев [115, 149, 185].

6.2 Обсуждение результатов, полученных в главе 4.

Особенности фенотипа врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей при наследственных синдромах и хромосомных болезнях у детей и подростков

В главе 4 представлены особенности клинического фенотипа ВАПМП у 14 (11%) из 127 детей при наследственных синдромах (12) и хромосомных болезнях (2).

Одной из задач нашего исследования являлось выявление особенностей клинического фенотипа и генотипа ВАПМП, ассоциированных с орфанными наследственными синдромами вследствие мутации генов по результатам молекулярно-генетического исследования.

По данным всемирных генетических исследований установлены гены, мутации которых приводят к развитию ВАПМП у детей при редких наследственных синдромах и хромосомных болезнях [6, 63, 145, 146].

У пробанда – мальчика 10 месяцев с CHARGE синдромом вследствие мутации в гене *CHD7* pArg.157 ВАПМП характеризовались мультикистозом правой почки, гидронефрозом I стадии слева. По данным R. M. Lombel и соавт. (2022), мутации в гене *CHD7* приводят к тяжелому течению CHARGE синдрома [176]. D. G. Matsell с соавт. (2023) показали у 160 детей с мультикистозной диспластической почкой в 11% ассоциацию с генетическими синдромами [126].

У второго пробанда – мальчика в 3 года 7 месяцев диагноз CHARGE синдром установлен на основании клинического фенотипа по 5 основным критериям (двусторонняя колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва; односторонний парез лицевого нерва; ВПС; задержка роста, психомоторного и психоречевого развития; крипторхизм; двусторонняя аномалия наружного уха, нейросенсорная тугоухость; двусторонняя гипоплазия почек, ХБП). Молекулярно-генетическое исследование не проведено. Постановка

диагноза у данного пациента проведена в соответствии с данными литературы [67, 72].

У первого и второго пациентов выявлены тяжелые фенотипы ВАПМП в структуре CHARGE синдрома. С. L. Hale и соавт. (2016) указывают, что наряду с оценкой клинического фенотипа, пациентам с CHARGE синдромом следует проводить молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в гене *CHD7* [67].

У пробанда – мальчика (1 год 3 месяца) с орфанным Fraser синдромом 1 типа вследствие мутации 4:g.78979165T>C гена *FRAS1* диагностированы ВАПМП (гипоплазия левой почкой с ПМП). Развитие Fraser синдрома 1 и 2 типов вследствие мутации генов *FRAS1* и *FREM2* подтверждено другими авторами [15, 36, 100, 136]. J. Bouaoud и соавт. (2020) указывают на частые проявления Fraser синдрома – односторонний или двусторонний криптофтальм, синдактилия, односторонняя агенезия почек и аномалии половых органов [91].

У пробанда – мальчика 8 месяцев с Pierson синдромом с двусторонней врожденной катарактой, нистагмом и обструкционной амблиопией глаз вследствие ранее не описанного варианта мутации chr3:g.49163473G>T rs143405268 в 18 экзоне гена *LAMB2* мы впервые описали фенотип ВАПМП с эктопированной подковообразной почкой, гидронефрозом I стадии. В литературе описан типичный почечный фенотип при Pierson синдроме, характеризующийся врожденным нефротическим синдромом с прогрессированием в терминальную стадию ХБП и глазным фенотипом (двусторонняя микрокория, аномалия хрусталика, атрофия цилиарной мышцы, изменения роговицы и сетчатки) [33, 43, 101, 149].

У пробанда – мальчика в 2 года 1 месяц с окуло-церебро-ренальным Lowe синдромом, проявляющимся двусторонней гипоплазией почек, гидронефрозом I стадии и ХБП С2, выявлен ранее не описанный вариант изменения ДНК X:g.129562665 C>TENST00000371113.9:c в гемизиготном состоянии в 12 из 24 экзонов гена *OCLR*, приводящий к аминокислотной замене p.His375Tyr. S. Ramadesikan и соавт. (2021) сообщают, что синдром Lowe вследствие мутации в

гене *OCRL1* с триадой симптомов (двусторонней катарактой, неврологическими нарушениями и ВАПМП) быстро прогрессирует в терминальную стадию ХБП [97].

У второго пробанда – мальчика 11 лет с окуло-церебро-ренальным Lowe синдромом диагноз установлен по клиническому фенотипу: микрофтальмия, микрофакия, врожденная глаукома, врожденная двусторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, гипоплазия мозолистого тела, надцеребеллярная киста, внутренняя гидроцефалия, генерализованная мышечная гипотония. Тяжелые проявления ВАПМП (двусторонний ПМР III-IV степени, двусторонний уретерогидронефроз III-IV стадии), синдром Фанкони. Y. Motoyoshi и соавт. (2022) считают, что диагноз синдром Lowe может быть поставлен без молекулярно-генетического исследования [62].

Мы представили клиническое наблюдение пробанда – мальчика 2 лет 11 месяцев с ВАПМП при *FOXP1* синдроме (подковообразная почка, гидронефроз I стадии) с ранее не описанным гетерозиготным носительством варианта с.664+1G>C в гене *FOXP1*. Т. В. Johnson и соавт. (2018) представили описание пациента с мутацией в гене *FOXP1* с ВАПМП, характеризующейся подковообразной почкой с гидронефрозом справа [71].

У пробанда – девочки 4 лет 5 месяцев с Schuurs – Hoeijmakers синдромом и патогенным вариантом мутации в гене *PACSL1*: с.607C>T p.(Arg203Trp) ВАПМП проявлялась двусторонним полным удвоением почек. Наше наблюдение согласуется с данными L. Lusk и соавт. (2020), описавшими ВАПМП у пациентов с мутацией в гене *PACSL1*: удвоение почек, гидронефроз, агенезия почек, терминальная стадия ХБП, ПМР [147].

Мы описали ВАПМП при болезни Dent 2 у пробанда – мальчика 11 лет с выявленной протяженной делецией участка хромосомы X с границами 129540739 – 129806486 и размером 265,7 Kb, затрагивающей область 5 генов, 4 из которых являются морбидными (*OCLR*, *ZDHHC9*, *SASH3*). Фенотип болезни Dent 2 включал патологию органа зрения (врожденная катаракта обоих глаз, двусторонний буфтальм, врожденная оперированная глаукома, афакия левого

глаза), органическое поражение ЦНС, нарушение интеллектуального развития, симптомокомплекс Фанкони. ВАПМП: двусторонний уретерогидронефроз (II стадии справа, I стадии слева), медуллярный нефрокальциноз. Y. Motoyoshi и соавт. (2022) считают, что диагнозы болезнь Dent и синдром Lowe должны ставиться на основании клинических проявлений у пациента без молекулярно-генетического исследования [62]. По данным каталогов ORPHA.net и OMIM.org, мутации в гене *OCRL1* приводят к развитию орфанной наследственной болезни Dent 2, встречающейся только у мужчин [145, 146].

У пробанда – девочки 12 лет с VACTERL ассоциацией ВАПМП проявлялись уретерогидронефрозом I стадии слева, перекрестной дистопией правой почки и ПМР IV степени справа. Диагноз VACTERL ассоциация установлен на основании 6 из 7 основных диагностических критериев. Диагноз VACTERL ассоциации можно поставить без молекулярно-генетического исследования, но при наличии 3 из 7 основных критериев [81, 142, 177]. S. Y. Hong и соавт. (2023) сообщают, что генетическая природа VACTERL ассоциации изучена недостаточно, и описывают клинический случай ВАПМП при VACTERL ассоциации без молекулярно-генетического исследования [142]. ПМР в структуре VACTERL ассоциации с мутацией гена *PAX2* описывают S. Negrisolo и соавт. (2023) [140].

У пробанда – девочки 17 лет 11 месяцев с ВАПМП (нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки по гипопластическому типу) при Renal-Coloboma синдроме с аутосомно-доминантным типом наследования выявлена гетерозиготная мутация гена *PAX2* (нуклеотидная замена в 6 интроне гена *PAX2*: IVS6-1-g ->c). S. K. Boualia и соавт. (2011) и H. Sawaf и соавт. (2023) показали, что мутации в гене *PAX2* обуславливают развитие ВАПМП в 5–15% случаев [160, 178]. S. Negrisolo и E. Benetti (2023) отмечают взаимосвязь между мутациями в гене *PAX2* и развитием ВАПМП и аномалий глаз [140]. J. Li и соавт. (2020) описали Renal-Coloboma синдром с внутрисемейной гетерогенностью фенотипа в трех поколениях при гетерозиготной делеции c.736G>T (p.Glu246Ter) во 2 экзоне гена *PAX2* [66].

Мы описали пациента 4 лет 9 месяцев с ВАМПП (гипоплазия правой почки, поясничная дистопия левой почки и гидронефроз II стадии слева) при синдроме Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа вследствие мутации гена *GREB1L*. По данным литературы, мутации в гене *GREB1L* выявляют при одно- или двусторонней агенезии почек и пороках развития матки [88, 98, 135, 181].

Н. М. Зайкова и соавт. (2023) представили клиническое наблюдение пациентки с САКУТ (гиподисплазия/аплазия почки 3 типа) и стероидрезистентным нефротическим синдромом вследствие мутации гена *GREB1L* [46].

В нашем исследовании у пробанда – девочки 5,5 лет ВАМПП при синдроме Шерешевского-Тернера проявлялись подковообразной почкой и гидронефрозом I стадии, что соответствует исследованиям Y. Izumita и соавт. (2020) и Т. Ogawa и соавт. (2021) [154, 157].

По результатам нашего исследования, у мальчика 15 лет диагностированы ВАМПП (гипоплазия почек двусторонняя, НДМП по гипорефлекторному типу) при синдроме Дауна и мутация в гене *WDR35* в гетерозиготном состоянии, что согласуется с данными литературы [146] и совпадает с результатами исследования L. Postolache и соавт. (2022), которые выявили у пациентов с синдромом Дауна гипоплазию почек и снижение СКФ относительно возрастной нормы [184]. R. L. Chevalier (2023) установили, что среди ВАМПП при хромосомных болезнях преобладают ПМП и обструкция нижних мочевыводящих путей [74].

Таким образом, нами верифицированы диагнозы при молекулярно-генетическом исследовании у 71,4% пациентов с ВАМПП, ассоциированных с наследственными синдромами и хромосомными болезнями: CHARGE, Lowe, Fraser тип 1, Pierson, Schuurs – Hoeijmakers, FOXP1, Dent 2, Renal-Coloboma, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа и Down/ Дауна синдромами. У 5 (35,7%) пациентов идентифицированы ранее не описанные варианты мутаций генов – при Fraser тип 1, Lowe, Pierson, FOXP1, Renalhypodysplasia/ aplasia 3 типа синдромах.

6.3 Обсуждение результатов, полученных в главе 5.

Результаты исследования почечной функции и выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей

Обсуждение результатов, полученных в главе 5.1.

Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с орфанными наследственными синдромами

При проведении данного исследования, одной из задач было проведение сравнительного исследования функционального состояния почек и прогрессирования в ХБП С1-5 у педиатрических пациентов с ВАПМП: изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами.

Из 113 пациентов с изолированными ВАПМП 21 (18,6%) ребенок был в возрасте менее 2 лет. У 21 пациента в 71,4% констатирована СКФ в пределах возрастной нормы, и в 28,6% снижение СКФ относительно возрастной нормы. Обсуждать полученные нами данные затруднительно, так как подобных исследований нам не встретилось.

На момент исследования из 113 детей с изолированными ВАПМП 92 (81,4%) ребёнка в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев.

Всем 92 педиатрическим пациентам с изолированными ВАПМП в возрасте более 2 лет проведена стратификация стадии ХБП:

С1 с сохранной СКФ – у 25 (27,2%) пациентов в возрасте от 2 до 16 лет, чаще диагностированы ПМР (60%) и аномалии взаиморасположения почек (40%);

С2 – у 8 (8,7%) в возрасте от 2 до 15 лет, чаще диагностированы гипоплазия почки/ почек (62,5%) и аномалии количества почек (50%);

С3 – у 46 (50%) в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев лет, чаще уретерогидронефроз/ гидронефроз (46,7%) и ПМР (36,9%);

C4 – у 9 (9,8%) в возрасте от 3 до 16 лет, чаще с ПМР (77,8%) и уретерогидронефроз/ гидронефроз (55,6%);

C5 – у 4 (4,3%) в возрасте от 10 до 16 лет.

Фенотип ВАПМП у 4 детей с ХБП C5, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом: у первого пациента – двусторонний гидронефроз II-III стадий с двусторонним ПМР III и V степени; у второго пациента – гидронефроз II стадии правосторонний с экстрофией мочевого пузыря и правосторонний ПМР V степени; у третьего пациента – гипоплазия обеих почек с правосторонним ПМР II степени; у четвертого пациента – гипоплазия обеих почек с двусторонним ПМР III и IV степени.

Полученные нами результаты о ХБП C1-5 в структуре изолированных ВАПМП трудно сравнить с данными литературы, так как аналогичных исследований нам не встретилось.

Выявлено, что из 92 детей и подростков старше 2 лет с ВАПМП без ассоциации с орфанными синдромами диагностированы все 5 стадий ХБП у пациентов в 3 группах из 7: с ПМР (45), гидронефрозом (37) и гипоплазией почки/ почек (30), что согласуется с данными Е. В. Лысовой и Н. Д. Савенковой (2017) [29]. С. А. Чеснокова и А. А. Вялкова (2021) считают врожденные пороки развития органов мочевой системы, включая ПМР, основными факторами риска развития ХБП в детском возрасте [56].

По нашим данным, из 45 пациентов с ПМР в возрасте от 2 до 16 лет по результатам статической нефросцинтиграфии у 25 (55,5%) установлен диагноз рефлюкс-нефропатия и проведена стратификация типа РН в соответствие с классификацией I. Goldraich (1983): 1 тип выявлен у 28%, 2 тип – у 24%, 3 тип – у 24%, 4 тип – у 24%.

Н. М. Зайкова и соавт. (2020) выявили, что у детей с ПМР РН 1 типа формируется в 7,6%, РН 2 типа – в 20,3%, РН 3 типа – в 32,9% и РН 4 типа – в 27,8% [14].

Н. Miyakita и соавт. (2020) указали, что РН является причиной формирования ХБП у детей в 12 – 21% случаев и в 7 – 17% развивается терминальная стадия ХБП [100].

В результате нашего исследования у всех 45 детей с ПМР при ВАПМП в возрасте более 2 лет проведена стратификация стадии ХБП. R.M. Lombel и соавт. (2022) пришли к выводу, что ВАПМП, включая ПМР, в 30% случаев приводят к формированию ХБП [176].

Из 13 педиатрических пациентов с изолированными ВАПМП и ХБП С4-5 у 1 (7,7%) девочки с неполным удвоением левой почки и гипоплазией правой почки выявлено сочетание с пороками развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло, стеноз и аневризма легочной артерии).

По данным Г. М. Летинова и соавт. (2022), 15% детей с ВАПМП имеют врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы [27].

Из 4 пациентов с ХБП С5 с изолированными ВАПМП, включенными в наше исследование, у 2 выявлена двусторонняя гипоплазия почек. По данным литературы, гипоплазия почек часто прогрессирует в ХБП С5 [115, 149].

В нашем исследовании у всех 4 пациентов с изолированными ВАПМП с ХБП С5 выявлен ПМР и у 2 гидронефроз. В. D. Chiodini и соавт. (2023) считают, что обструктивная уропатия является наиболее частой причиной терминальной стадии ХБП у детей [144].

В нашем исследовании ХБП С4-5 диагностирована только у пациентов с двусторонними изолированными ВАПМП. По данным R. L. Chevalier (2023), двусторонние ВАПМП приводят к более серьезным последствиям, чем односторонние [74].

По результатам проведенного исследования выявлено, что из 13 пациентов в возрасте 7 – 16 лет с изолированными ВАПМП с ХБП в преддиализной и диализной стадии 11 (84,6%) – в подростковом возрасте. У 13 детей с ХБП С4-5 установлены: ПМР в 84,6%, уретерогидронефроз/ гидронефроз в 53,8%, гипоплазия почки/ почек в 38,5%, клапан задней уретры в 23,1%, экстрофия мочевого пузыря в 23,1%, аномалии количества почек в 7,7%. Наши результаты

соответствуют данным Н. Sawaf и соавт. (2023) о риске прогрессирования ХБП до терминальной стадии в подростковом возрасте [160].

По нашим данным, из 5 детей с односторонней агенезией почки у 2 выявлено сочетание протеинурии и ренальной артериальной гипертензии, ХБП С3 – у 1 пациента, ХБП С4-5 не диагностирована. Обсуждать полученные нами данные трудно, так как выборка пациентов с односторонней агенезией почки мала.

Обсуждение результатов, полученных в главе 5.2.

Результаты исследования функции почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных синдромах

Нами обследовано 127 пациентов с ВАПМП, из них у 14 (11%) выявлены орфанные наследственные синдромы и хромосомные болезни и у 9 (64,3%) из 14 доказано наличие мутаций в определенных генах. В исследовании D. G. Matsell и соавт. (2023), из 160 детей с мультикистозной диспластической почкой у 18 (11%) показана ассоциация с генетическими синдромами [126].

По результатам нашего исследования, из 14 пациентов с ВАПМП при орфанных синдромах и хромосомных болезнях у 6 установлено снижение СКФ относительно возрастной нормы, из них у 2 выявлено наличие мутаций в определенных генах: мутация в гене *OCRL1* при орфанном синдроме Lowe и в гене *PAX2* при Renal – Coloboma синдроме. У пациентов с CHARGE синдромом, Fraser синдромом тип 1, Pierson синдромом, FOXP1 синдромом, Schuurs – Hoeijmakers синдромом, болезнь Dent 2 и Renal hypodysplasia/ aplasia синдромом 3 типа выявлены мутации в генах, но СКФ у них в пределах возрастной нормы. F. P. E. Vaigo и соавт. (2021) доказано наличие мутаций в различных генах в 33% у пациентов с ВАПМП и снижением СКФ [96].

В нашем исследовании пациентка в возрасте 12 лет с ВАПМП (нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки) при Renal –

Coloboma синдроме получает заместительную почечную терапию гемодиализом, в 13 лет диагностирована ХБП С5 (СКФ 12 мл/мин/1,73м²) и выполнена родственная трансплантация почки. В катамнезе 5 лет функция трансплантата сохранна. Аналогичные данные приводит M. N. Haddad и соавт. (2019) [102].

В наше исследование включены 5 детей с ХБП С5, из них у 1 девочки выявлена мультикистозная дисплазия почки при орфанном Renal – Coloboma синдроме. У 4 пациентов с ХБП С5 с изолированными ВАПМП кистозных заболеваний почек не выявлено. Полученные нами данные совпадают с данными исследования R.M. Lombel и соавт. (2022) – у 10 – 19% детей с терминальной стадией ХБП диагностированы кистозные или наследственные заболевания почек [176].

У пациентки 5,5 лет, включенной в исследование, ВАПМП при синдроме Шерешевского-Тернера проявлялись подковообразной почкой, гидронефрозом I стадии, ХБП С1 без снижения СКФ. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы [154, 157].

У пробанда – мальчика 15 лет диагностированы ВАПМП (гипоплазия почек двусторонняя, НДМП по гипорефлекторному типу), снижение СКФ (ХБП С2) при синдроме Дауна. Результаты нашего исследования согласуются с данными L. Postolache и соавт. (2022) [184].

Задачей данного исследования было исследовать почечную выживаемость по методу E.L. Kaplan – P. Meier (1958) у педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами вследствие мутации генов ВАПМП.

Нами рассчитана вероятность 5, 10 и 15-летней почечной выживаемости у 92 детей и подростков в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП, которая составляет 94,4%, 89,5% и 66,5% соответственно. Вероятность 5 и 10-летней почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у 11 детей и подростков в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными наследственными синдромами, составляет 100% и 90,9% соответственно. Летальных исходов среди пациентов не зарегистрировано. Обсуждать

полученные нами данные затруднительно, так как подобных исследований нам не встретилось.

Нами рассчитана 3-летняя вероятность прогрессирования ХБП до стадий С3, С4 и С5 у 45 пациентов в возрасте более 2 лет с ПМР при изолированных ВАПМП, которая составила 10%, 2,3% и 0% соответственно. Полученные нами результаты не согласуются с результатами, полученными К. Ishikura и соавт. (2016). Авторы рассчитали 3-летнюю почечную выживаемость у 278 подростков с ПМР при ВАПМП с ХБП С3, С4 и С5, которая составила 94,4%, 57,0% и 25,0% соответственно [112].

Из 127 педиатрических пациентов с ВАПМП 24 (18,9%) ребенка в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяца и 103 (81,1%) – в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев.

Нами проведена оценка СКФ 24 детям в возрасте до 2 лет: у 18 (75%) СКФ в пределах возрастной нормы и у 6 (25%) диагностировано снижение СКФ относительно возрастной нормы.

В результате нашего исследования ХБП С1-5 установлена у 103 пациентов старше 2 лет, что составило 81,1% детей, из них у 11,0% диагностирована ХБП С4-5 и у 3,9% – С5. Полученные результаты согласуются с данными литературы [22, 35, 54, 92, 107].

Из 103 пациентов с ВАПМП старше 2 лет, включенных в исследование, у 70,9% выявлено ХБП С2 – 5, у 65,2% С3 – 5. В исследовании Р. D. Imani и соавт. (2021) [78] у 55 детей диагностировано ХБП при ВАПМП, из них у 63% пациентов установлено ХБП С3 – 5. J. Masalskienė и соавт. (2021) сообщают, что ВАПМП диагностированы у 79% детей с ХБП С2 – 5 [123].

ВЫВОДЫ

1. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у 127 детей установлены изолированные фенотипы (89%) и ассоциированные с орфанными синдромами (11%). Средний возраст детей к моменту выявления изолированных ВАПМП составил 1,06 года (1 месяц – 17 лет 8 месяцев) и ассоциированных с орфанными наследственными синдромами – 4,2 года (1 месяц – 12 лет).
2. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей с изолированными фенотипами выявлено преобладание аномалий почек/ почки (76,9%), пузырно-мочеточникового рефлюкса (53,1%), уретерогидронефроза/ гидронефроза (41,6%). Изолированные ВАПМП выявлены при ультразвуковом исследовании в перинатальном периоде на 28-38 неделях гестации и у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев в более 50% случаев.
3. Выявлена частота сочетания пузырно – мочеточникового рефлюкса у 60 детей с другими фенотипами ВАПМП: в 80% с аномалиями почек (гипоплазия почек/ почки (33,3%), удвоение почек/ почки (20%), подковообразная почка (13,3%), агенезия почки (10%), L-образная и галетообразная почка (3,4%)); в 40% с уретерогидронефрозом/ гидронефрозом; в 6,7% с экстрофией мочевого пузыря. У детей с ПМР диагностирована рефлюкс-нефропатия 1-4 типов в 41,7%.
4. Установлено сочетание уретерогидронефроза/ гидронефроза (одностороннего в 66% и двустороннего 34%) у 47 детей с другими фенотипами ВАПМП, из них в 68,1% с аномалиями почек (подковообразная почка (17%), поясничная дистопия (17%), гипоплазия (17%) и удвоение почки/ почек (12,8%), агенезия почки (4,3%)); в 51,1% с пузырно-мочеточниковым рефлюксом; в 10,6% с экстрофией мочевого пузыря; в 2,1% с дивертикулом мочевого пузыря.
5. Выявлено у 34 детей с гипоплазией почек (односторонней в 70,6%, двусторонней в 29,4%) сочетание с другими фенотипами ВАПМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (61,8%), уретерогидронефроз/гидронефроз (23,5%), клапан задней уретры (5,9%), дистопия и удвоение почки (5,8%).

6. Показана частота сочетания аномалий количества почек (удвоение в 82,1%, агенезия в 17,9%) у 28 детей с другими фенотипами ВАПМП: ПМР (60,7%), уретерогидронефроз/ гидронефроз (39,3%), дивертикул мочевого пузыря (3,6%); аномалий взаиморасположения почек (подковообразная в 92%, галетообразная в 4%, L-образная в 4%) у 25 детей с другими фенотипами: ПМР (36%), уретерогидронефроз/ гидронефроз (36%), клапан задней уретры (8%).
7. Установлены у педиатрических пациентов особенности ВАПМП при орфанных синдромах вследствие мутаций генов: Fraser тип 1 (*FRAS1*), Pierson (*LAMB2*), Lowe (*OCLR*), FOXP1 (*FOXP1*), Schuurs – Hoeijmakers (*PACSL1*), Dent 2 (*OCLR*), Renal-Coloboma (*PAX2*) и хромосомных болезнях Шерешевского – Тернера (моносомия 45X), Down (трисомия по 21 хромосоме, мутация гена *WDR35*); при аутосомно-доминантном синдроме Renal hypodysplasia/aplasia 3 типа (*GREB1L*).
8. Установлено прогрессирование ХБП у 92 детей в возрасте от 2 лет до 17 лет 8 месяцев с изолированными ВАПМП от C1 (27,2% с сохранной СКФ), до C2 (8,7%), C3 (50%), C4 (9,8%), C5 (4,3%). У 21 ребенка в возрасте до 2 лет снижена СКФ в 28,6%. У 11 детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП при орфанных синдромах стратифицированы стадии ХБП C1 у 5 при синдромах FOXP1, Schuurs-Hoeijmakers, Dent 2, Шерешевского-Тернера, Renal hypodysplasia/ aplasia; C2 у 5 с синдромами CHARGE, Lowe, VACTERL, Down; C5 у 1 с Renal – Coloboma синдромом. СКФ не снижена у 3 детей в возрасте до 2 лет с синдромами CHARGE, Fraser 1 тип, Pierson.
9. Вероятность 5- летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков (2 – 17 лет 8 мес) с изолированными ВАПМП составляет 94,4%, 89,5% и 66,5%, соответственно. Показатели вероятности 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП C1 с нормальным уровнем СКФ) у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромами, снижены (58,5% и 32,0%, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации диагностики, оценки функции почек, консервативного и хирургического лечения детям с выявленными ВАПМП по ультразвуковому скринингу в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей показана госпитализация в перинатальный центр или в специализированный нефрологический/урологический стационар.
2. Рекомендован междисциплинарный подход на амбулаторном этапе к ведению детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП педиатром-нефрологом, урологом, офтальмологом, сурдологом, неврологом, кардиологом. У педиатрических пациентов с ВАПМП показан динамический контроль функции почек с учетом высокого риска прогрессирования ХБП от С1 до С2-5.
3. Педиатрическим пациентам при установлении диагноза сочетанных ВАПМП рекомендовано молекулярно-генетическое исследование по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» от 29.12.2022 №2497.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВАПМП – врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВНС – врожденный нефротический синдром
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КОС – Кислотно-основное состояние
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
- НК – нарушение кровообращения
- ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- РН – рефлюкс-нефропатия
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография сосудов почек
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧЛС – чашечно-лоханочная система

AD – аутосомно-доминантный тип наследования

AR – аутосомно-рецессивный тип наследования

Ca – кальций

CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract

CKD – chronic kidney disease

Cl – хлор

K – калий

Na – натрий

NKF-K/DOQI – The national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative

P – фосфор

XLR – X-сцепленный рецессивный тип наследования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анатомо-физиологические предпосылки инфекции мочевой системы у детей // Инфекции мочевой системы у детей. Под редакцией: Длина В. В., Османова И. М., Чугуновой О. Л. / Г. М. Летифов, С. Л. Морозов, В. В. Длин, И. М. Османов. – М: Оверлей, 2017 – С. 15 – 57.
2. Андреева, Э. Ф. Мультикистозная дисплазия почки у детей: терминология, классификация, диагностика и лечение. Учебное пособие для педиатров, нефрологов, клинических ординаторов / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова; под редакцией проф. Н. Д. Савенковой. – СПб.: СПбГПМУ, 2023. – 31 с.
3. Андреева, Э. Ф. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 1. – С. 47 – 51.
4. Андреева, Э. Ф. Эпидемиология, терминология и классификация, диагностика и лечение наследственных кистозных болезней почек у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова; под редакцией Н. Д. Савенковой. – СПб.: СПбГПМУ, 2021. – 32 с.
5. 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.
6. Вахарловский, В. Г. Генетика в практике педиатра / В. Г. Вархаловский, О. П. Романенко, В. Н. Горбунова. – СПб: Феникс, 2009. – 288 с.
7. Вялкова, А. А. Современное представление о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии / А. А. Вялкова // Педиатрия. – 2008. – Т. 3. – С. 129-131.
8. Вялкова, А. А. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей: ранняя диагностика, механизмы формирования и закономерности прогрессирования. / А. А. Вялкова – Нижний Новгород. – Печатная мастерская Радонеж. – 2019. – 132 с.

9. 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.
10. Длин, В. В. Инфекция мочевой системы у детей / И. М. Османов, О. Л. Чугунова. – М.: Оверлей, 2017 – 422 с.
11. 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.
12. Думова, С. В. Обструктивные уropатии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия // Детская нефрология. Под редакцией: Шумилова П. В., Петросян Э. К., Чугунова О. Л. / С. В. Думова, С. С. Паунова. – Москва: МЕД пресс-информ, 2021. – С. 449 – 473.
13. Зайкова, Н. М. Диагностика рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста / Н. М. Зайкова, В. В. Длин // Практика педиатра. – 2017. – №. 2. – С. 54 – 59.
14. Зайкова, Н. М. Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. док. мед. наук: 14.01.08 / Зайкова Наталья Михайловна – М., 2020. – 48 с.
15. Зорин, И. В. Закономерности формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей: автореф. дис. док. мед. наук: 14.01.08 / Зорин Игорь Владимирович – Оренбург, 2014. – 55 с.
16. Зорин, И. В. Структурно-функциональное состояние почек у детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // Лечащий врач [Электронный ресурс]. – 2016. – №. 9. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436548>.

17. Зорин, И.В. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 65 – 71
18. Игнатова, М. С. САКУТ-синдром у детей / М. С Игнатова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №. 6. – С. 141 – 144.
19. Игнатова, М. С. Детская нефрология: руководство для врачей / Под редакцией М. С. Игнатовой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 696 с.
20. Игнатова, М.С. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей / М. С. Игнатова, В. В. Длин, П. В. Новиков. – М.: Оверлей, 2014. – 348 с.
21. Капустин, С. В. Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии / С. В. Капустин, Р. Оуен, С. И. Пиманов. – М: Умный доктор, 2017. –176 с.
22. Каримджанов, И. А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии / И. А. Каримджанов, Г. Х. Исканова, Н. А. Исраилова // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 47-55.
23. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Нефрология. – 2021. – Т. 25. – № 5. – С. 10 – 82.
24. Левиашвили, Ж. Г. Орфанное заболевание – FRASER синдром (ORPHA:2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова // Нефрология. – 2021 – Т. 25. – №. 3. – С. 28 – 35.
25. Леонтьева (Лысова), Е. В. Особенности показателей гемоглобина, обмена железа, эритропоэтина, гипоксией индуцированного фактора-1 α у детей и подростков с анемией при хронической болезни почек: автореф. дис. кан. мед. наук: 14.01.08 / Леонтьева (Лысова) Елена Валентиновна. – СПб, 2018. – 24 с.

26. Летифов, Г. М. Кардиоваскулярное ремоделирование при сочетанной патологии мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем у детей / Г. М. Летифов, Б. М. Махачев, М. И. Умалатова // *Forcipe*. – 2023. – V.6. – С. 355 – 356.
27. Летифов, Г. М. Сердечно-сосудистые риски у детей с врожденными пороками развития почек и мочевыводящих путей / Г. М. Летифов, Б. М. Махачев, М. И. Умалатова // *Терапевт*. – 2022. – Т.9. – С. 10 – 19.
28. Лопаткин, Н. А. Урология / Н. А. Лопаткин, А. А. Камалов, О. И. Аполихин. Под редакцией Н. А. Лопаткина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 816 с.
29. 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.
30. Лысова, Е. В. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков / Е. В. Лысова, Н. Д. Савенкова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 61. – №. 4. – С. 212 – 213.
31. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, Л. А. Синицына, А. В. Еремеева [и др.] // *Нефрология*. – 2018. – Т. 22. – №. 3. – С. 33 – 42.
32. Молекулярно-генетические основы врождённых аномалий почек и мочевых путей / А. В. Сукало, А. В. Кильчевский, О. Ч. Мазур, И. В. Шевчук [и др.] // *Нефрология*. – 2020. – Т. 24. – №. 3. – С. 9 – 14.
33. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей / Н. Д. Савенкова, Ж. Г. Левиашвили, Э. Ф. Андреева, О. А. Семенова [и др.] Под редакцией Н. Д. Савенковой. – СПб.: Левша, 2020. – 440 с.
34. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей / Под редакцией А. В. Папаяна, Н. Д. Савенковой. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с.

35. 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, Л. И. Стахурлова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. –2023. – Т.102.- №4. – С. 28 – 39.
36. Профилактика формирования хронической болезни почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / И. В. Зорин, Вялкова А. А., Гунькова Е. В., Куценко Л. В. // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С. 40 – 42.
37. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия // Инфекции мочевой системы у детей. Под редакцией: Длина В. В., Османова И. М., Чугуновой О. Л. / С. В. Думова, О. Л. Чугунова, В. В. Длин, Н. М. Зайкова. Т. В. Лепаева // М.: Оверлей, 2017 – С. 244 – 268.
38. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс как проявление САКУТ-синдрома у детей: проблема поздней диагностики / Т. П. Макарова, Н. В. Самойлова, Ю. С. Мельникова, Л. В. Поладова [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 84 – 90.
39. Развитие стероидрезистентного нефротического синдрома у ребёнка с САКУТ-синдромом / Н. М. Зайкова, Д. Ю. Михалкова, В. В. Длин, А. В. Смирнова // Нефрология. – 2023. – Т. 27. – №. 4. – С. 100 – 108.
40. Райкевич-Ляховская, О. В. Проблемные вопросы оптимизации перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения (обзор литературы) / О. В. Райкевич-Ляховская, А. В. Сукало, С. В. Байко // Нефрология. – 2023. – Т. 27. – № 2. – С. 21 – 28.
41. Рефлюксная нефропатия у детей: патогенез и прогноз. Часть 1 / О. Л. Морозова, Д. Ю. Лакомова, Н. Б. Захарова, Л. Д. Мальцева [и др.] / Урология. – 2021. - №. 3. – С. 150 – 154.

42. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в прогрессировании рефлюкс-нефропатии / Н. М. Зайкова, Д. Дан-Думитру, В. Сакарэ, Н. Ушурелу [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – №. 4. – С. 203 – 204.
43. Савенкова, Н. Д. Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм / Н. Д. Савенкова, Д. Д. Батраков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. Т. 68. – № 2. – С. 13 – 21.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Состояние внутривисочечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, А. Караман, А. А. Корсунский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – №. 5. – С. 32 – 38.
49. Спектр мутаций у детей с изолированными и синдромальными формами врожденных аномалий мочевых путей и почек / О.Ч. Мазур, Е.П. Михаленко, С.В. Байко, О. М. Малышева [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2022. – Т. 32. – С. 44 – 53.
50. Тубулоинтерстициальная болезнь и хроническая болезнь почек у детей в работе врача первичного звена здравоохранения / А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова, В. А. Гриценко [и др.] // Под редакцией Вялковой А. А. – Оренбург: ОрГМУ, 2021. – 256 с.
51. Умалатова, М. И. Морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы при САКУТ-синдроме у детей / М. И. Умалатова, Г. М. Летифов, Б. М. Махачев // Нефрология. – 2020. – Т. 24.–№.5.–С. 37–42.
52. Умалатова, М. И. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: клиника, диагностика и подходы к терапии / М. И. Умалатова, Г. М. Летифов, Б. М. Махачев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – Т. 6. – С. 230 – 233.
53. Хирургическое лечение детей с клапаном задней уретры / И. Б. Осипов, Д. А. Лебедев, С. А. Сарычев, А. И. Осипов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – №. 4. – С. 16 – 27.
54. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова // Нефрология.–2019.– №. 23. – №. 5. – с.29–46.
55. Чеботарева, Ю. Ю. Сочетанные урогенитальные аномалии развития и становление репродуктивного здоровья у девочек / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, М. А. Родина // Нефрология. – 2021. – Т. 25.–№.6.–С.99–105.

56. 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.
57. 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.
58. Чугунова, О. Л. Врожденные и наследственно обусловленные заболевания почек у детей // Детская нефрология. Под редакцией: Шумилова П. В., Петросян Э. К., Чугунова О. Л. / О. Л. Чугунова, А. И. Сафина, М. В. Шумихина. – М: МЕДпресс-информ, 2021. – С. 171 – 190.
59. Шмидт, Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство / Г. Шмидт. Под редакцией А. В. Зубарева.–МЕДпресс-информ.–М.:2014.–560 с.
60. Шумилов, П. В. Детская нефрология / Под редакцией П. В. Шумилов, Э. К. Петросян, О. Л. Чугунова. – МЕДпресс-информ – М.: 2021. – 616 с.
61. Юрьева, Э. А. Руководство по клинко-лабораторной диагностике заболеваний почек у детей. / Э. А. Юрьева, В. В. Длин. Под редакцией Э. А. Юрьевой, В. В. Длина. – М: Оверлей, 2020. – 244 с.
62. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test / Y. Motoyoshi, T. Yabuuchi, K. Miura, M. Hattori [et al.] // CEN Case Reports. – 2022. – V.11.–P.366–370.
63. A gene implicated in activation of retinoic acid receptor targets is a novel renal agenesis gene in humans / P. D. Brophy, M. Rasmussen, M. Parida, G. Bonde [et al.] // Genetics. – 2017. – V. 207. – №. 1. – P. 215 – 228.
64. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G. J. Schwartz, G. B. Haycock, C. M. Edelmann, A. Spitzer // Pediatrics. – 1976. – V. 58. – № 2. – P. 259 – 263.

65. A Spectrum of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) - Diagnostic Utility of Perinatal Autopsy / N. Ganesan, U. Gurusamy, Ch. Venkataswamy, K. Sankar // Indian Journal of Pediatrics. – 2023. – V. 90. – №. 2. – P. 139 – 145.
66. Analysis of prenatal phenotype and pathogenetic variant in a fetus with Papillorenal syndrome / J. Li, S. Yin, Z. Yang, M. Li [et al.] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2020. – V. 37. – №. 8. – P. 847 – 850.
67. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria / C. L. Hale, A. N. Niederriter, G. E. Green, D. M. Martin // American Journal of Medical Genetics Part A. – 2016 – V. 170A. – № 2. – P. 344 – 354.
68. Bao, Y. Enlarged multicystic dysplastic kidneys with oligohydramnios during infancy caused by NPHP3 gene mutation / Y. Bao, X. Pan, S. Pan, D. Zhuang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2021.–V.39.–№5.–P. 510 – 513.
69. Barakat, A. J. Occurrence of congenital abnormalities of kidney and urinary tract in 13,775 autopsies / A. J. Barakat, J. G. Drougas // Urology. – 1991. – V. 38. – № 4. – P. 347 – 50.
70. Bilateral pelvic kidneys with upper pole fusion and malrotation: a case report and review of the literature / H. S. Khougali, O. A. M. A. Alawad, N. Farkas M. M. M. Ahmed [et al.] // Journal of medical case reports.–2021.–V.15 – № 1. – P. 181.
71. Characterization of a recurrent missense mutation in the forkhead DNA-binding domain of FOXP1 / T. B. Johnson, K. Mechels, R. H. Anderson, J. T. Cain [et al.] // Scientific reports. – 2018. – V. 8. – №. 1. – P. 16161.
72. CHARGE-синдром / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова, О. К. Горкина, П. В. Павлов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №. 1. – С. 116 – 121.
73. CHD1L - the new candidate gene for congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / A. Brockschmidt, B. Chung, S. Weber, D. C. Fischer [et al.] //Nephrology Dialysis Transplantation.–2012–V. 27. – № 6. – P. 2355 – 2364.

74. Chevalier, R. L. CAKUT: A Pediatric and Evolutionary Perspective on the Leading Cause of CKD in Childhood / R. L. Chevalier // *Pediatric Reports*. – 2023. – V. 15. – №. 1. – P. 143 – 153.
75. Chien-Ning, H. The First Thousand Days: Kidney Health and Beyond / H. Chien-Ning, T. You-Lin // *Healthcare*. – 2021. – V. 9. – №. 10. – P. 1332.
76. Christians, A. Heterozygous variants in the DVL2 interaction region of DACT1 cause CAKUT and features of Townes-Brocks syndrome 2 / A. Christians, E. Kesdiren, I. Hennies // *Human Genetics*. – 2023. – V. 142. – P. 73 – 88.
77. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review / J.W. Stanifer, V. M. Isenburg, G.M. Chertow, S. Anand // *BMJ Global Health* [Электронный ресурс]. – 2018. – V. 3. – № 2. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629191/>.
78. Chronic kidney disease impacts health-related quality of life of children in Uganda, East Africa / P. D. Imani, J. Aujo, S. Kiguli, P. Srivaths [et al.] // *Pediatric nephrology*. – 2021. – V. 36. – №. 2. – P. 323 – 331.
79. Classifying and evaluating fetuses with multicystic dysplastic kidney in etiologic studies / M. Cai, C. Guo, X. Wang, M. Lin [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2023. – V. 248. – №. 10. – P. 858 – 865.
80. COL4A1 mutations as a potential novel cause of autosomal dominant CAKUT in humans / T. M. Kitzler, R. Schneider, S. Kohl, C. M. Kolvenbach [et al.] // *Human Genetics*. – 2019. – V. 138. – №. 10. – P. 1105 – 1115.
81. Congenital Anomalies of the Kidneys // *Pediatric Nephrology, Eighth Edition* / P. Goodier, I. R. Gupta, R. Westland, I. Yosypiv. Eds.: F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff // Springer Nature Switzerland. – AG.: 2022. – P. 79 – 114.
82. Craniosynostosis is a feature of CHD7-related CHARGE syndrome / C. De Luca, S. Picone, M. Cassina, S. Marziali [et al.] // *American journal of medical genetics. Part A*. – 2021. – V. 185. – № 7. – P. 2160 – 2163.

83. Dietary acid load in children with chronic kidney disease: its association with nutritional status and health-related quality of life / G. Depboylu Yurtdaş, G. Kaner, Ö. Ö. Şimşek [et al.] // *Pediatric clinics of North America*. – 2022. – V. 69. – № 6. – P. 1239 – 1254.
84. Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management / S. Roupakias, X. Sinopidis, G. Tsikopoulos, I. Spyridakis [et al.] // *Minerva urologica e nefrologica*. – 2017. – V. 69. – № 2. – P. 144 – 152.
85. ESPN/ERA-EDTA Registry The annual report including 2017 pediatric data [Электронный ресурс] – 2017. – Режим доступа: <http://www.espn-reg.org>.
86. Esteghamati, M. Prevalence of reflux nephropathy in Iranian children with solitary kidney: results of a multi-center study / M. Esteghamati, H. Sorkhi, H. Mohammadjafari // *BMC nephrology*. – 2022. – V. 23. – №. 1. – P. 70.
87. Etiologies of Chronic Renal Failure in Adolescent Patients at the University Hospital of Brazzaville / R. Loumingou, J. Kambourou, B. Diall, A. MbikaCardorelle // *Open Journal of Pediatrics*. – 2020. – V. 10. – №. 1 – P. 168–174.
88. Exome-wide association study identifies GREB1L mutations in congenital kidney malformations / S. Sanna-Cherchi, K. Khan, R. Westland, P. Krithivasan [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2017. – V. 101. – P. 789 – 802.
89. FOXP1 haploinsufficiency: Phenotypes beyond behavior and intellectual disability? / A. Myers, C. du Souich, C. L. Yang, L. Borovik [et al.] // *American journal of medical genetics. Part A*. – 2017. – V. 173. – P. 3172 – 3181.
90. FOXP1 syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring / R. Lozano, C. Gbokie, P. M. Siper, S. Srivastava [et al.] // *Neurodevelopmental Disorders*. – 2021. – V. 13. – №. 1. – P. 18.
91. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case / J. Bouaoud, M. Olivetto, S. Testelin, S. Dakpe [et al.] // *International J of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2020. – V. 49. – №. 10 – P. 1245 – 1253.

92. Gabriele, M. M. Management of Hypertension in CAKUT: Protective Factor for CKD / M. M. Gabriele, P. C. K. Nogueira // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019. – V. 7. – №. 1. – P. 222.
93. Gene Reviews / M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon [et al.] // Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 2020. – Bookshelf ID: NBK559434.
94. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Sanna-Cherchi, R. Westland, G. M. Ghiggeri, A. G. Gharavi // *The journal of clinical investigation*. – 2018. – V. 128. – № 1 – P. 4 – 15.
95. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT / N. Nicolaou, K. Renkema, E. Bongers, R. H. Giles [et al] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2015. – V. 11. – P. 720 – 731.
96. Genomics Integration Into Nephrology Practice / F. Pinto E Vairo, C. Prochnow, J. L. Kemppainen, E. C. Lisi [et al.] // *Kidney medicine*. – 2021. – V. 3. – №. 5. – P. 785 – 798.
97. Genotype & phenotype in Lowe Syndrome: specific OCRL1 patient mutations differentially impact cellular phenotypes / S. Ramadesikan, L. Skiba, J. Lee, K. Madhivanan [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2021. – V. 30 – № 3-4. – P. 198 – 212.
98. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome / A. Jacquinet, B. Boujemla, C. Fasquelle, J. Thiry [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2020. – V. 98. – №. 2. – P. 126 – 137.
99. Groothoff, J.W. Long-Term Outcome of Kidney Failure in Children. In: *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum / J. W Groothoff // Springer Cham. – 2023. – P. 1937 – 1962.
100. Guidelines for the Medical Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux / H. Miyakita, Y. Hayashi, T. Mitsui, M. Okawada [et al.] // *International journal of urology*. – 2020. – V. 27. – № 6. – P. 480 – 490.

101. Guler, S. Kidney transplantation in a child with Pierson syndrome / S. Guler, S. Cimen, P. Acott // *Pediatric Transplantation*. – 2017 – V. 21. – № 8.
102. Haddad M. N. Adolescents with chronic kidney disease. From Diagnosis to End-Stage Disease / Eds.: M. N. Haddad, E. Winnicki, S. Nguyen. – Springer Nature Switzerland. – AG.: 2019. – 283 p.
103. Haffner, D. Growth and Puberty in Chronic Kidney Disease // *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum / D. Haffner, L. Rees // Springer Cham. – 2023. – P. 1517 – 1551.
104. Harada, R. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies / R. Harada, Y. Hamasaki, Y. Okuda, R. Hamada [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2022 – V. 37. – № 6. – P. 1215 – 1229.
105. Harambat, J. Épidémiologie des maladies rénales chroniques en pédiatrie / J. Harambat, D. Morin // *Médecine sciences*. – 2023. – V. 39. – №. 3. – P. 209 – 218.
106. Hewitt, I. K. Vesico-ureteric reflux in children and young people undergoing kidney transplantation / I. K. Hewitt, G. Montini, S. D. Marks // *Pediatric Nephrology*. – 2023 – V. 38. – № 9. – P. 2987 – 2993.
107. Hogan, J. Demographics of CKD and ESRD in Children // *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum / Hogan, J., van Stralen, K.J. // Springer Cham. – 2023. – P. 1471 – 1482.
108. Hogg, R. J. Screening for CKD in children: a global controversy/ R. J. Hogg // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – V. 4. – P. 509 – 515.
109. Horseshoe kidney splitting technique for transplantation / P. D. Pablos-Rodríguez, J. F. Suárez, L. R. Canals, P. Sanz-Serra [et al.] // *Urology case reports*. – 2021. – V. 37. – P. 1064.
110. Hypertrophic pyloric stenosis masked by kidney failure in a male infant with a contiguous gene deletion syndrome at Xp22.31 involving the steroid sulfatase gene: case report / I. A. M. Schierz, M. Giuffrè, M. Cimador, M. M. D'Alessandro [et al.] // *Ital Journal of Pediatrics*. – 2022. – V. 48. – P. 19.

111. Identification of a novel heterozygous missense mutation of SEMA3E (c.1327G>A; p. Ala443Thr) in a labor induced fetus with CHARGE syndrome / X. Song, X. Wang, L. Ding, D. He [et al.] // Molecular genetics & genomic medicine [Электронный ресурс]. – 2020. – V. 8. – № 1. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691538/>.
112. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT / K. Ishikura, O. Uemura, Y. Hamasaki, H. Nakai [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2016 – V. 31. – P. 105 – 112.
113. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children / R. L. Lebowitz, H. Olbing, K. V. Parkkulainen, J. M. Smellie [et al.] // Pediatric Radiology. – 1985. – V. 15. – № 2. – P. 105 – 109.
114. K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification Stratification // American Journal of Kidney diseases. – 2002. – V. 39. – № 2. – P. 1 – 266.
115. Kher, K. K. Clinical Pediatric Nephrology. Third Edition / Eds.: K. K. Kher, H. W. Schnaper, L. A. Greenbaum // CRC Press Taylor & Francis Group. – 2017. – P. 1093.
116. Kidney and urological involvement in Down syndrome: frequent, underestimated, but associated with impaired quality of life and risk of kidney failure / B. Ranchin, V. Bidault, F. Zekre, A. DeMul [et al.] // Pediatric Nephrology [Электронный ресурс]. – 2023. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37386331/>.
117. Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease//Kidney International Supplements. – 2013. – V.3. – P.1 – 150.
118. Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes? / M. L. Monteverde, M. Paz, J. P. Ibáñez, A. B. Chaparro [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2020 – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012072/>.

119. Kirkpatrick, J. J. Horseshoe Kidney / J. J. Kirkpatrick, S. W. Leslie // Treasure Island (FL). – Stat Pearls Publishing, 2023. –Bookshelf ID: NBK431105.
120. Kirsten, Y. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? / K. Y. Renkema, M. C. Verhaar, V. A. M. Knoers // American Journal of Kidney diseases. – 2015. – V. 6. – P. 644 – 646.
121. Kopač, M. Associated Anomalies and Complications of Multicystic Dysplastic Kidney / M. Kopač, R. Kordič // Pediatric reports. – 2022. – V. 14. – №. 3. – P. 375 – 379.
122. Laglois, V. Comprehensive pediatric nephrology / Eds. D.F. Geary, F. Schaefer. – Mosby Elsevier. – Philadelphia. – 2008. –168 p.
123. Masalskienė, J. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania / J. Masalskienė, Š. Rudaitis, R. Vitkevič // Medicina. – 2021. – V. 57. – №. 2. – P. 112.
124. Mashat, S. D. Outcome of Multi-Cystic Dysplastic Kidneys in Children / S. D. Mashat, S. M. El-Desoky, J. Abdulaziz Kari // Pediatr [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26495094/>.
125. Mathews, R. Vesicoureteral reflux // Comprehensive Pediatric Nephrology. Eds.: D.F. Geary, F. Schaefer / R. Mathews, T.K. Mattoo // Philadelphia, Mosby. – 2008. – P. 549 – 561.
126. Matsell, D. G. Predicting outcomes in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / D. G. Matsell, M. Catapang, B. Becknell // Pediatric Nephrology. – 2023 – V. 38. – № 10. – P. 3407 – 3415.
127. Mattoo, T.K. Primary Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring / T.K. Mattoo, D. Mohammad // Pediatric clinics of North America. – 2022. – V. 69. – №. 6. – P. 1115 – 1129.
128. McClelland, K. Pallister-Hall syndrome, GLI3, and kidney malformation / K. McClelland, W. Li, N. D. Rosenblum. // American Journal of Medical Genetics. – 2022. – V. 190. – №. 3. – P. 264 – 278.

129. McKay, A. M. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / A. M. McKay, S. Kim, S. E. Kennedy // *Pediatric Nephrology*. – 2019. – V. 34. – P. 2409 – 2415.
130. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Kohl, D. Y. Hwang, G. C. Dworschak, A. C. Hilger [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – V. 25. – № 9. – P. 1917 – 1922.
131. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / S. Kohl, S. Habbig, L. T. Weber, M. C. Liebau // *Molecular and Cellular Pediatrics*. – 2021. – V. 8. – № 1. – P. 2.
132. Moxey-Mims, M. Kidney Disease in African American Children: Biological and Nonbiological Disparities / M. Moxey-Mims // *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. – 2018. – V. 72. – №. 5. – P. S17 – S211332.
133. Multicystic dysplastic kidney disease: an in-utero diagnosis / R. Chaubal, S. C. Pokhriyal, A. Deshmukh, U. Gupta [et al.] // *Cureus [Электронный ресурс]*. – 2023. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37214047/>.
134. Murdock N. Oculocerebrorenal Syndrome // *StatPearls* / N. Murdock, E. Chou // Treasure Island (FL). – Stat Pearls Publishing, 2023. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585123/>.
135. Mutations in GREB1L cause bilateral kidney agenesis in humans and mice / L. De Tomasi, P. David, C. Humbert, F. Silbermann [et al.] // *Human Genetics*. – 2017. – V. 101. – №. 5. – p. 803 – 804.
136. Mutations of the Transcriptional Corepressor ZMYM2 Cause Syndromic Urinary Tract Malformations / D. M. Connaughton, R. Dai, D. J. Owen, J. Marquez [et al.] // *Human Genetics*. – 2020. – V. 107. – №. 4. – P. 727 – 742.
137. Narothona, A. R. Reflux Nephropathy / A. R. Narothona, K. M. Baradhi // *TreasureIsland (FL)*. – Stat Pearls Publishing. – 2022. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526055/>.

138. 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, R. Portman [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – V. 111. – P. 1416 – 1421.
139. Nazlı, D. G. Is There Any Relation Between Connective Tissue Growth Factor and Scar Tissue in Vesicoureteral Reflux? / D. G. Nazlı, B. Meryem, Tekin-Neijmann Ş. // *The Turkish Journal of Pediatrics*. – 2019. – V. 61.–№.1.–P.71–78.
140. Negrisolo, S. PAX2 and CAKUT Phenotypes: Report on Two New Variants and a Review of Mutations from the Leiden Open Variation Database / S. Negrisolo, E. Benetti // *Molecular Science*. – 2023 – V. 24. – № 4. – P. 4165.
141. Noncoding rare variants of TBX6 in congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Dong, C. Wang, X. Li, Q. Shen [et al.] // *Molecular Genetics and Genomics*. – 2019. – V. 294 – № 2 – P. 493 – 500.
142. Nonfamilial VACTERL-H Syndrome in a Dizygotic Twin: Prenatal Ultrasound and Postnatal 3D CT Findings / S. Y. Hong, S. J. Kim, Mi-Hye Park, K. A. Lee // *Medicina*. – 2023. – V. 59. – №. 8. – P. 1387.
143. Novel somatic PBX1 mosaicism likely masking syndromic CAKUT in an adult with bilateral kidney hypoplasia / F. Petzold, W. Jin, E. Hantmann, K. Korbach [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2022. – V. 15. – №. 7. – P. 1333 – 1339.
144. Obstructive Uropathies // *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum / B. D. Chiodini, K. Ismaili, D. A. Diamond, M. P. Kurtz // Springer Cham. – 2023. – P. 1211 – 1220.
145. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Электронный ресурс]. 2020. – Режим доступа: <https://www.omim.org/entry/219000>.
146. ORPHA.net [Электронный ресурс]. 2020. – Режим доступа: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>.
147. PACS1 Neurodevelopmental Disorder / L. Lusk, S. Smith, C. Martin, C. Taylor [et al.] // Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 32672908.

148. Pavlakis, E. The role of FRAS1/ FREM proteins in the structure and function of basement membrane / E. Pavlakis, R. Chotaki, G. Chalipakis // The international journal of biochemistry & cell biology. – 2011. – V. 43. – № 4. – P. 495 – 497.
149. Pediatric Nephrology. Eighth Edition // Eds.: F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff // Springer Nature Switzerland. – AG.: 2022. – 2134 p.
150. Prenatal diagnosis of distal 13q deletion syndrome in a fetus with esophageal atresia: a case report and review of the literature / T. Kotani, H. Tsuda, Y. Ito, N. Nakamura [et al.] // Journal of medical case reports. – 2022. – V. 16. – P. 481.
151. Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT)-systematic review, meta-analysis and ecological study. / L. Jadresić, H. Au, C. Woodhouse, D. Nitsch // Pediatric Nephrology. – 2021 – V. 36. – №. 1. – P. 119 – 132.
152. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children / Y. Okuda, M. Soohoo, K. Ishikura, Y. Tang [et al.] // Pediatric nephrology. – 2020. – V. 35. – №. 5. – P. 851 – 860.
153. Reed, J. N. Reflux and Obstructive Nephropathy // Tubulointerstitial Nephritis. Eds.: M. G. Atta, M. A. Perazella / J. N. Reed, O. Nicoara, B. A. McMahon // Springer Cham. – 2022. – p. 199 – 205.
154. Renal morphology and function from childhood to adulthood in Turner syndrome / T. Ogawa, F. Takizawa, Y. Mukoyama, A. Ogawa [et al] // Clin Exp Nephrol. – 2021. – V. 25. – P. 633 – 640.
155. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Sanna-Cherchi, P. Ravani, V. Corbani, S. Parodi [et al.] // Kidney International. – 2009. – V. 76. – P. 528 – 533.
156. Renal-Coloboma синдром: обзор литературы, клиническое наблюдение / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова, И. В. Аничкова, В. В. Бржеский [и др.] // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – №. 1. – С. 41 – 49.

157. Retrospective study of the renal function using estimated glomerular filtration rate and congenital anomalies of the kidney-urinary tract in pediatric Turner syndrome / Y. Izumita, S. Nishigaki, M. Satoh, N. Takubo [et al.] // *Congenital Anomalies*. – 2020. – V. 60. – P. 175 – 179.
158. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening / A. Urisarri, M. Gil, N. Mandiá, L. Aldamiz-Echevarría [et al.] // *Medicine*. Baltimore [Электронный ресурс]. – 2018. – V. 97 – № 32. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095653/>.
159. Rosenblum, N. D. Disorders of Kidney Formation // *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: F. Schaefer, L. A. Greenbaum / N. D. Rosenblum, I. R. Gupta // Springer Cham. – 2023. – P. 257 – 285.
160. Sawaf, H. Genetic Susceptibility to Chronic Kidney Disease: Links, Risks and Management / H. Sawaf, T. T. Gudura, S. Dorobisz // *International journal of nephrology and renovascular disease*. – 2023. – V. 5. – №. 16. – P. 1 – 15.
161. Schnaper, H.W. Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children / *Pediatric Nephrology* Eds: E. D. Avner, W. E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa // Completely Revised, Update and Enlarge Edition. – 2016. – V. 2. – P. 2171-2207.
162. Schwartz, G. J. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent / G. J. Schwartz, L. P. Brion, A. Spitzer // *Pediatric Clinics of North America*. – 1987. – V. 34. – № 3. – P. 571 – 590.
163. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making / P. Danziger, D. R. Berman, K. Luckritz, K. Arbour [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2016. – V 36. – P. 954 – 959.
164. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans / A. Vivante, S. Kohl, D. Y. Hwang, G. C. Dworschak [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2014 – V. 29. – P. 695 – 704.

165. SIX1 gene: absence of mutations in children with isolated congenital anomalies of kidney and urinary tract / S. Negrisolo, S. Centi, E. Benetti, G. Ghirardo [et al.] // Journal of Nephrology. – 2014. – V. 27. – P. 667 – 671
166. Stein, D. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract / D. Stein, E. McNamara // Clinics in Perinatology. – 2022. – V. 49 – № 3. – P. 791 – 798.
167. Targeted Exome Sequencing Identifies PBX1 as Involved in Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / L. Heidet, V. Morinière, C. Henry, L. De Tomasi [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – V. 28. – № 10. – P. 2901 – 2914.
168. Targeted next-generation sequencing in a large series of fetuses with severe renal diseases / P. Jordan, G. Dorval, C. Arrondel, V. Morinière [et al.] // Human Mutation. – 2022 – V. 43. – P. 347 – 361.
169. The long-term prognosis of nephropathy in operated reflux / H. Matsuoka, M. Tanaka, T. Yamaguchi, M. Miyazato [et al.] // Journal of pediatric urology. 2019. – V. 15. – №. 6. – P. 605.
170. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract / E. Wühl, K. J. van Stralen, E. Verrina, A. Bjerre [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. – V. 8. – № 1. – P. 67 – 74.
171. TP63-mutation as a cause of prenatal lethal multicystic dysplastic kidneys / I. Friedmann, C. Campagnolo, N. Chan, G. Hardy [et al.] // Molecular Genetics and Genomics [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881366/>.
172. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies / A. P. Morris, T. H. Le, H. Wu, A. Akbarov [et al.] // Nature Communications – 2019. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604766/>.

173. Transplanting a horseshoe kidney: A case report and review of surgical strategies / F. Vasconcelos Ordonez, H. Yamamoto, P. Ivo Pajolli, R. Ribeiro Meduna [et al.] // Trauma and reconstruction. – 2018. – V. 21. – P. 119 – 121.
174. Tullus, K. Vesicoureteric reflux in children / K. Tullus // Lancet. – 2015. – V. 385 – № 9965. – P. 371 – 379.
175. Uncovering risk factors for kidney injury in children with a solitary functioning kidney / S. G. Woud, N. Roeleveld, R. Westland, K. Y. Renkema [et al.] // Kidney International. – 2023. – V. 103. – №. 1. – P. 156 – 165.
176. Urologic Considerations in Pediatric Chronic Kidney Disease / R. M. Lombel, P. R. Brakeman, B. S. Sack, L. Butani // Advances in chronic kidney disease. – 2022. – V. 29. – №. 3. – P. 308 – 317.
177. VATER / VACTERL ассоциация / Ж. Г. Левиашвили, И. Б. Осипов, О. В. Левичева, Т. В. Карпова // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – №. 3. – С. 79 – 85.
178. Vesicoureteral Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compaund Heterozygous for PAX2 and EMX2 / S. K. Boualia, Y. Gaitan, I. Murawski, R. Nadon [et al.] // PLoS One. – 2011. – V. 6. – № 6. - e21529.
179. Vosypiv, I. V. Congenital Anomalies of Kidney and urinary tract: Genetic Disorder? / I.V. Vosypiv // Nephrology. – 2012. – V. 2012. – P. 909 – 913.
180. Whole Exome Sequencing in a Population With Severe Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract / M. Harris, M. P. Schuh, D. McKinney, K. Kaufman [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2022 – V. 10. – P. 898773.
181. Whole-exome sequencing identifies a GREB1L variant in a three-generation family with Mullerian and renal agenesis: a novel candidate gene in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report / M.K. Herlin, V.Q.Le, A.T. Højland, A.Ernst //Human Reproduction. – 2019. – V. 34. – №.9. – P.1838–1846.
182. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene / M. R. Bekheirnia, N. Bekheirnia, M. N. Bainbridge, S. Gu [et al.] // Genetics in Medicine. – 2017. – V. 19. – №. 4. – P. 412 – 420.

183. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Non syndromic Vesicoureteral Reflux / H. Cordell, R. Darlay, P. Charoen, A. Stewart [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – V. 21. – № 1. – P. 113 – 123.
184. Widespread kidney anomalies in children with Down syndrome / L. Postolache, A. Parsa, P. Simoni, G. Boitsios [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2022 – V. 37. – P. 2361 – 2368.
185. Winnicki, E. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Adolescents // Adolescents with chronic kidney disease. From Diagnosis to End-Stage Disease. Eds.: M. N. Haddad, E. Winnicki, S. Nguyen. – Springer Nature Switzerland. – AG.: 2019. – P. 81- 92.
186. Zheng, B. Whole-exome sequencing identifies FOXL2, FOXA2 and FOXA3 as candidate genes for monogenic congenital anomalies of the kidneys and urinary tract / B. Zheng, S. Seltzsam, C. Wang // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2022. – V. 37. – № 10. – P. 1833 – 1843.