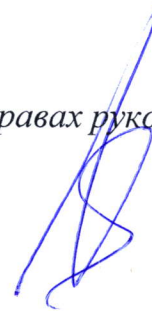


На правах рукописи



Кутырло Ирина Эдуардовна

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024 г.

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

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

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

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

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

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

Автореферат разослан «__» _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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

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

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

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

Степень разработанности темы исследования

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

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна работы

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

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

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

Личный вклад автора

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

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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

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

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

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

Диагноз ХБП у детей и подростков установлен в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI and R. Hogg et al., 2002; Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. (2003) на основании критериев: повреждение почек в течение 3 или более месяцев со структурными или функциональными нарушениями почек, со снижением или без снижения СКФ, манифестирующее одним или более из следующих признаков: нарушение в анализах крови или мочи, при визуализации почек, при биопсии почки; снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев, с или без других признаков повреждения почек. В соответствии с определением по K/DOQI (2002) and R.Hogg et al. (2003), у педиатрических пациентов осуществлена стратификация стадий ХБП С1 СКФ >90 ; С2 СКФ 60-89; С3 СКФ 30-59; С4 СКФ 15-29; С5 СКФ <15 мл/мин/1,73м² по критериям СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина (мкмоль/л) в формуле G.J. Schwartz, и категории альбуминурии/протеинурии.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности структуры и течения изолированных ВАПМП у детей

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

Структура изолированных ВАПМП у 113 пациентов I группы:

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

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

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

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

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

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

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

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

У 113 пациентов с изолированными ВАПМП не проведены урологические операции в 49,6%, проведены в 50,4%, из них 2 и более в 16,8% (рисунок 1).

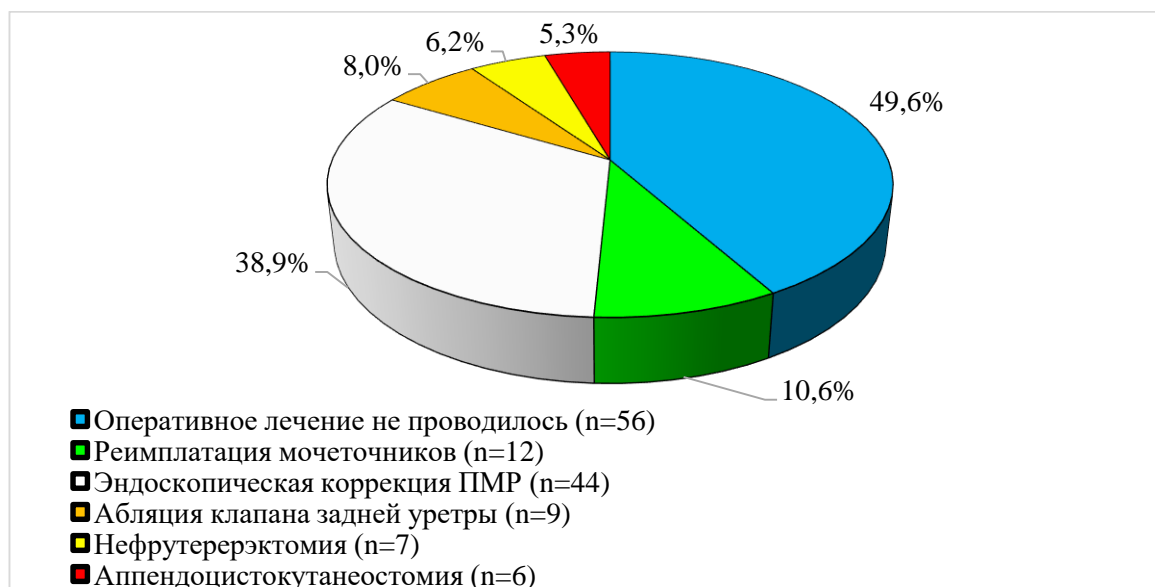


Рисунок 1 – Оперативные вмешательства на органы мочевой системы у 113 пациентов с изолированными ВАПМП

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

Особенности фенотипа синдромальных ВАПМП у 14 детей

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

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

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

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

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

FOXР1 синдром у мальчика: вторичное иммунодефицитное состояние, артериовенозная мальформация левого легкого, резидуально-органическое поражение головного мозга; ВАПМП (подковообразная почка, неполное удвоение ЧЛС).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Функция почек у детей с изолированными ВАПМП

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

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

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

С1 (27,2%) включала ПМР (60%), аномалии взаиморасположения почек (40%);

С2 (8,7%)– ГП (62,5%), аномалии количества почек (50%);

С3 (50%) – УГ/Г (46,7%), ПМР (36,9%);

С4 (9,8%) – ПМР (77,8%), УГ/Г (55,6%);

С5 (4,3%) на диализе – ПМР (100%), УГ/Г (50%), ГП (50%).

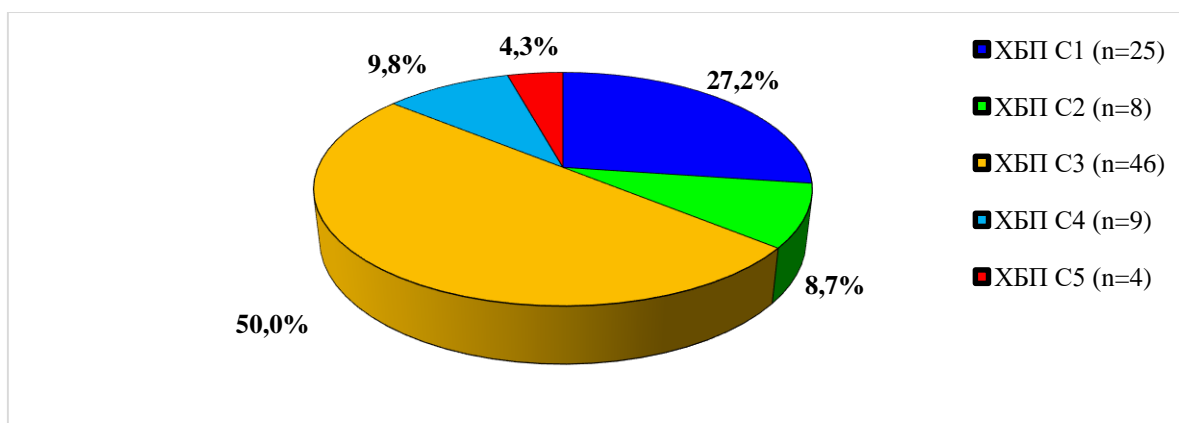


Рисунок 2– Стратификация ХБП по стадиям у 92 пациентов в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП

У 45 детей с ПМР в возрасте более 2 лет диагностированы стадии ХБП: C1 (33,3%); C2 (4,4%); C3 (37,8%); C4 (15,6%); C5 (8,9%).

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

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

У 92 педиатрических пациентов с ВАПМП в 12% в возрасте 12 – 16 лет с ПМР и РН 3-4 типа диагностированы ХБП C4-5; в возрасте 13 – 16 лет с ПМР и РН 4 типа ХБП C5 в 4,3%.

У 37 детей с УГ/Г установлены стадии ХБП: C1 (18,9%); C2 (8,1%); C3 (54,1%); C4 (13,5%); C5 (5,4%); достоверно чаще ХБП C3; с односторонним УГ/Г достоверно чаще ХБП C1-2, при двустороннем C4.

У 30 пациентов в возрасте более 2 лет с ГП стратифицированы стадии ХБП: C1 (30%); C2 (16,7%); C3 (36,7%); C4 (10%); C5 (6,7%).

Функция почек у детей с синдромальными ВАПМП

Установлены у 11 детей в возрасте более 2 лет стадии ХБП: C1 (45,5%), C2 (45,5%), C5 (9%); C3-4 (0%) (таблица 2), у 10 из 14 пациентов протеинурия.

Таблица 2 – СКФ и стадии ХБП C1-5 у 11 детей с синдромальными ВАПМП

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

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

Почечная выживаемость у детей с изолированными ВАМПМ

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

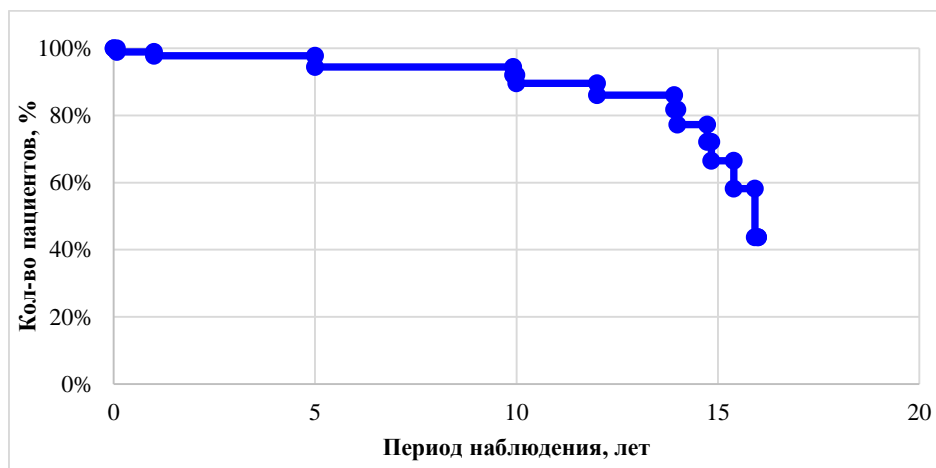


Рисунок 3 – Почечная выживаемость по методу Е.Каплан–Р.Меиер у 92 детей и подростков с изолированными ВАМПМ

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

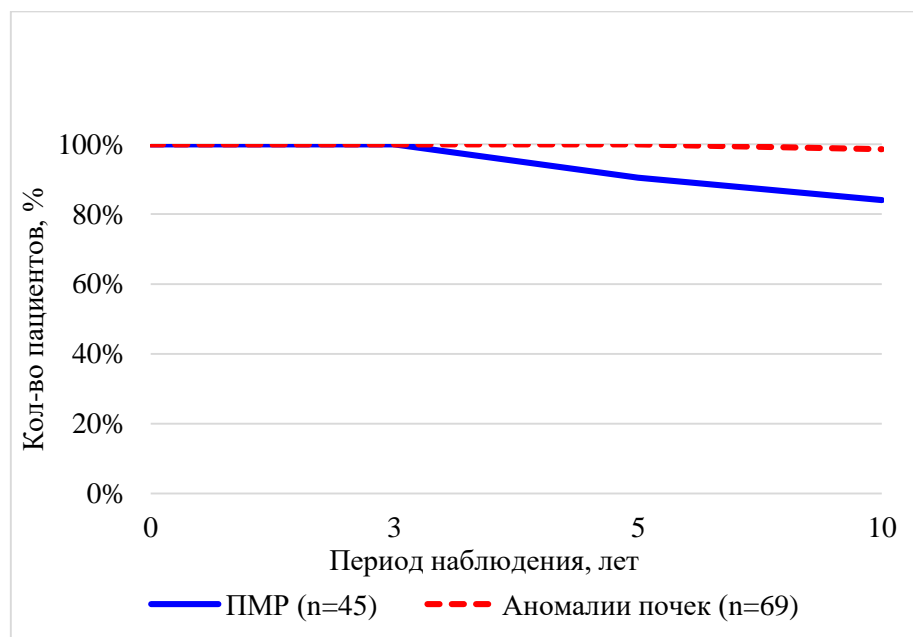


Рисунок 4 – Почечная выживаемость по методу Е.Каплан–Р.Меиер у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ПМР и с аномалиями почек при изолированных ВАМПМ

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

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

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

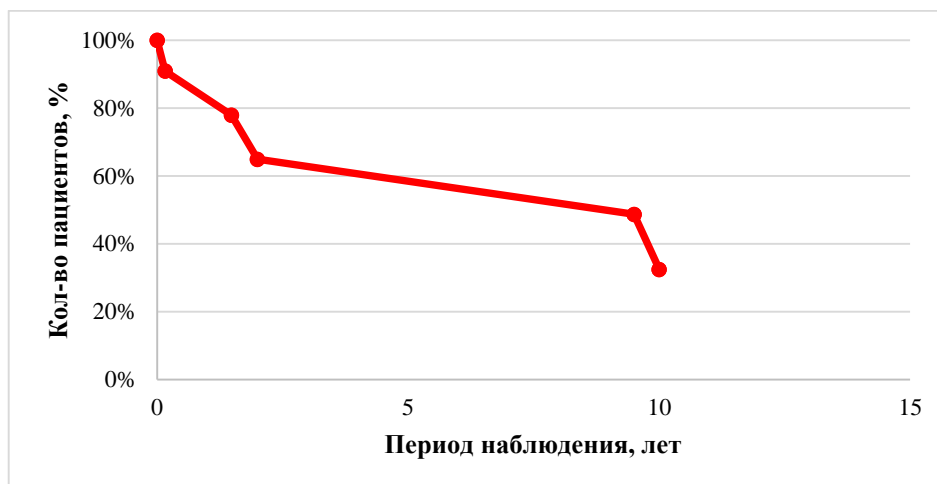


Рисунок 5 – Вероятность сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у 11 детей с синдромальными ВАПМП в возрасте более 2 лет

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

ВЫВОДЫ

1. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у 127 детей установлены изолированные фенотипы (89%) и ассоциированные с орфанными синдромами (11%). Средний возраст детей к моменту выявления изолированных ВАПМП составил 1,06 года (1 месяц – 17 лет 8 месяцев) и ассоциированных с орфанными наследственными синдромами – 4,2 года (1 месяц – 12 лет).
2. В структуре сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей с изолированными фенотипами выявлено преобладание аномалий почек/ почки (76,9%), 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 (*PACSI*), Dent 2 (*OCLR*), Renal–Coloboma (*PAX2*) и хромосомных болезнях Шерешевского–Тернера (моносомия 45X), Down (трисомия по 21 хромосоме, мутация гена *WDR35*); при аутосомно-доминантном синдроме Renal hypodysplasia/aplasia 3 типа (*GREB1L*).
8. Установлено прогрессирование ХБП у 92 детей в возрасте от 2 лет до 17 лет 8 месяцев с изолированными ВАПМП от С1 (27,2% с сохранной СКФ), до С2 (8,7%), С3 (50%), С4 (9,8%), С5 (4,3%). У 21 ребенка в возрасте до 2 лет снижена СКФ в 28,6%. У 11 детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП при орфанных синдромах стратифицированы стадии ХБП С1 у 5 при синдромах FOXP1, Schuurs–Hoeijmakers, Dent 2, Шерешевского–Тернера, Renal hypodysplasia/ aplasia; С2 у 5 с синдромами CHARGE, Lowe, VACTERL, Down; С5 у 1 с Renal–Coloboma синдромом. СКФ не снижена у 3 детей в возрасте до 2 лет с синдромами CHARGE, Fraser 1 тип, Pierson.
9. Вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости у детей и подростков (2 – 17 лет 8 мес) с изолированными ВАПМП составляет 94,4%, 89,5% и 66,5%, соответственно. Показатели вероятности 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей и подростков в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с наследственными синдромами, снижены (58,5% и 32,0%, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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