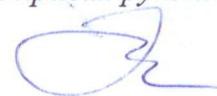


На правах рукописи



Андреева Эльвира Фаатовна

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

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

Научный консультант:

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

Официальные оппоненты:

Чугунова Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина Института материнства и детства, профессор

Румянцев Александр Шаликович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, кафедра факультетской терапии Медицинского института, профессор

Слободян Елена Иркиновна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Минобрнауки России, кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» октября 2025 года 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 по адресу: 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 «__» _____ 2025г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней почек у детей обусловлена распространенностью, особенностями развития почечных и внепочечных проявлений, течения с высоким риском прогрессирования в терминальную стадию ХБП, требующую ЗПТ методом диализа и трансплантации в детском возрасте (Игнатова М.С. с соавт., 2017; Чугунова О.Л. с соавт., 2018; Макарова Т.П. с соавт., 2018; Вялкова А.А. с соавт., 2021; Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л. с соавт., 2021; Слободян Е.И. с соавт., 2024; Emma F. et al., 2022). Анализ отечественной и зарубежной литературы показал активность молекулярно–генетических исследований при КБП у детей (Белькевич А.Г., Сукало А.В., Козыро И.А., 2021; Зайкова Н.М. с соавт., 2023; Li X., 2015; Bergmann C., 2018; König J.Ch. et al., 2018; Emma F. et al., 2022).

Всемирные молекулярно–генетические исследования идентифицировали мутации генов, ответственных за развитие АДПБП и АРПБП, ГКБП, нефронофтиза, нефункционирующей односторонней МКДП у детей (Dahmer–Heath M. et al., 2020; König J.Ch. et al., 2022; Cai M. et al., 2023; Schaefer F., Greenbaum L.A., 2023; Burgmaier K. et al., 2024; Thompson W.S. et al., 2024; Wolf M.T.F. et al., 2024; онлайн каталог OMIM, портал ORPHA). Результаты свидетельствуют о перспективности молекулярно–генетических исследований мутаций генов, обуславливающих особенности клинического фенотипа различных форм КБП у детей.

Важной и полностью нерешенной является проблема почечного прогноза у детей и взрослых с ХБП (Байко С.В., 2020; Вялкова А.А., 2021; Савенкова Н.Д., Григорьева О.П., 2021; Румянцев А.Ш. с соавт., 2022). Нам не встретилось опубликованных результатов сравнительных исследований почечной функции и вероятности выживаемости у детей с АДПБП и АРПБП, ГКБП, нефронофтизом, нефункционирующей МКДП, КБП при туберозном склерозе.

В современной педиатрии утверждена концепция 4П/4Р – медицины, включающей предиктивность, превентивность, персонализированность и партисипативность (Приказ МЗ РФ от 24.04.2018г. №186; Кобринский Б.А. с соавт., 2019; Длин В.В., Морозов С.Л., 2021; Flores M. et al., 2013), предложена 7П – педиатрия развития и программирования здоровья ребенка (Намазова–Баранова Л.С. с соавт., 2021).

Приоритетным направлением является персонализированный подход к ведению пациента с наследственной КБП, основанный на анализе индивидуальных генетических особенностей, и прогнозирование состояния здоровья в будущем. Публикаций о прогнозировании состояния здоровья в будущем детей с наследственными КБП по результатам исследования фенотипических и генетических особенностей, почечной функции и выживаемости по методу E.L.Kaplan – P.Meier не встретилось. Считаю обоснованным и актуальным исследование по проблеме наследственных КБП в детском возрасте.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить структуру наследственных КБП у детей, включенных в исследование.
2. Исследовать клинический фенотип и генотип при АДПБП и орфанной АРПБП у детей.
3. Изучить клинический фенотип и генотип при орфанных КБП, ассоциированных с мутациями гена *HNF1β* у детей.
4. Исследовать клинический фенотип и генотип при орфанном наследственном нефронофтисе и нефронофтис–связанных синдромах с почечными кистами у детей.
5. Изучить клинический фенотип и генотип кистозов почек при орфанных ТС и наследственных синдромах у детей.
6. Оценить у детей клинико–морфологический фенотип орфанной нефункционирующей МКДП и состояние контралатеральной.
7. Исследовать почечную функцию и выживаемость по методу Kaplan–Meier (1958) у детей с наследственными КБП.
8. По результатам исследования обосновать персонализированный подход к ведению педиатрических пациентов с наследственными КБП и прогнозирование особенностей состояния их здоровья в будущем.

Научная новизна исследования

По результатам исследования получены новые данные о структуре наследственных КБП у детей, в которой преобладают АДПБП и АРПБП; реже встречаются нефункционирующая МКДП, нефронофтис, ГКБП, кистозы почек при ТС и синдромальные КБП.

Представлены данные о развитии ренального маловодия и синдрома Поттер, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с очень ранним началом АДПБП (с выявлением почечных кист в возрасте от 0 до 18 месяцев) и ранним началом (с выявлением почечных кист в возрасте от 18 месяцев до 17 лет 11 месяцев). Установлено преобладание патогенных вариантов гетерозиготных мутаций в гене *PKD1* у детей с очень ранним началом АДПБП.

Получены новые данные, демонстрирующие вариабельность почечного и печеночного фенотипа, о частоте ренального маловодия и развития синдрома Поттер с ОПП и ДН у детей при классической и детской с фиброзом печени АРПБП.

Впервые охарактеризованы частота и развитие ренального маловодия, нефромегалии, почечных кист, АГ, врожденного фиброза печени, расширения ВПЖП, кист печени, СПГ с варикозным расширением вен пищевода и желудка с кровотечением, варианты патогенных мутаций гена *PKHD1*, лечение и ведение детской формы с фиброзом печени, преобладающей в структуре АРПБП у педиатрических пациентов.

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

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

Получены новые данные о фенотипах инфантильной, ювенильной, поздней форм изолированного и синдромального орфанного нефронофтиса при del2q с захватом гена *NRHP1* и мутациями генов *CEP290*, *TMEM67*, *INVS* у детей.

Впервые описаны особенности инфантильного нефронофтиза с прогрессирующим в терминальную ХБП у детей с синдромами Meckel–Gruber4 (*CEP290*) и Senior–Loken6 (делеция 12q21 с захватом гена *CEP290*).

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

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

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

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

Впервые установлена вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan – Meier (1958) у детей с АДПП, АРПП, ГКБП, нефронофтизом, кистозом почек при туберозном склерозе, наследственных синдромах; вероятность выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней контралатеральной почки при нефункционирующей мультикистозной дисплазии.

Научно обоснованы персонализированное ведение и предиктивность – прогнозирование состояния здоровья в будущем у детей с кистозными болезнями почек с учетом индивидуальных генетических и фенотипических особенностей, вероятности почечной выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа и генотипа, почечной функции и вероятности выживаемости у детей с наследственными и орфанными кистозами почек. Результаты диссертационной работы расширяют представления педиатров и нефрологов о фенотипе и генотипе, почечной функции и выживаемости у детей с наследственными и орфанными КБП.

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

Разработана и предложена в педиатрическую нефрологическую практику систематика МКДП у детей с учетом клинко–морфологических фенотипов, возрастной инволюции, мутаций генов и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Обоснован междисциплинарный подход к ведению детей с наследственными кистозами почек педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом,

отоларингологом/сурдологом, офтальмологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом.

Методология и методы исследования

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

Клиническое исследование проведено у 300 детей с наследственными КБП. Настоящее исследование проводилось в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ России (протокол № 10/8 от 19.10.2020). Законные представители пациентов с КБП в возрасте менее 15 лет и пациенты в возрасте 15 и более лет дали информированное согласие на участие в исследовании. Тип исследования: регистрационно–наблюдательное ретроспективное и проспективное клиническое исследование.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре наследственных КБП вследствие мутаций генов и хромосомной патологии у детей преобладает поликистозная болезнь почек с аутосомно–доминантным и аутосомно–рецессивным типами наследования, другие изолированные и синдромальные кистозы почек встречаются реже.

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

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

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

5. Инфантильный, ювенильный и поздний нефронофтиз, нефронофтиз–связанные синдромы вследствие мутации генов *CEP290*, *TMEM67*, *INVS* и del2q с захватом гена *NRHP1*, del12q с захватом *CEP290* у детей имеют возрастные отличия манифестации, почечных и внепочечных проявлений.

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

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

8. Прогрессирование ХБП у детей от С1 (с нормальной СКФ) до С2–С4 и С5 стадии, требующей диализа и почечной трансплантации; вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней у детей с АДБП, АРБП, ГКБП, односторонней МКДП, нефронофтизом, туберозным склерозом и синдромальными кистозами почек имеют различия.

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

Связь с планом научных работ

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс дипломного образования студентов, в программу последипломного образования врачей–педиатров в ординатуре, на профессиональной переподготовке и курсах повышения квалификации по нефрологии (144 часа, 36 часов), «Наследственные кистозные болезни почек у детей и подростков» (18 часов) кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс педиатрического отделения №1 (нефрологии) и КДЦ клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России; в лечебный процесс ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

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

Соответствие паспорту специальности

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

Публикации

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

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены: обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснование актуальности, определение цели, задач, организация исследования, анализ медицинской документации, формирование групп пациентов, математико – статистическая обработка и анализирование результатов исследования, написание диссертации и автореферата, статей, учебных пособий, глав в руководствах, создание 4 баз данных педиатрических пациентов с кистозами почек (с государственной регистрацией в Реестре баз данных).

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской педиатрии, клинической базой исследования являлось нефрологическое отделение клиники ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ России. В исследование включены 300 детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев с наследственными КБП (245 пробандов и 55 сибсов) из 245 неродственных семей за период с 2009 по 2024 годы. Из 300 пациентов 155 (52%) мальчиков и 145 (48%) девочек; 38 (12,7%) на момент исследования были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяцев, 262 (87,3%) – в возрасте более 2 лет.

Критериями включения переживших неонатальный период пациентов в исследование являлись: возраст от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев; наличие 2 и более почечных кист, расположенных в паренхиме одной или обеих почек, по результатам УЗИ или одной почечной кисты у пациента с признаками ХБП; соответствие почечных кист классам I*, II*, III* согласно классификации М.А. Bosniak (1986, пересмотр 2012) в модификации 2019 г. (* по результатам КТ или МРТ); подписанное официальным представителем пациента (и/ или самим пациентом в возрасте 15 лет и более) информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и участие в клинических исследованиях, одобренное ЛЭК ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ России.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие одной паренхиматозной кисты и / или внепаренхиматозное ее расположение без признаков ХБП; кистозные изменения почек сосудистой (мальформации), инфекционной (эхинококковые и др.), воспалительной этиологии; соответствие почечных кист классам III*, IV* согласно классификации М.А. Bosniak (1986, пересмотр 2012) в модификации 2019 г. (* по результатам КТ или МРТ); отказ родителей от участия в исследовании.

Систематика КБП проведена в соответствии с классификацией S.M. Bonsib (2010). Осуществлялся сбор семейного анамнеза. Тип наследования кистоза в семьях определен по генеалогическому методу. Применены клинический, визуализирующий, молекулярно–генетический и цито–генетический, функциональный метод оценки почечной функции и выживаемости у детей с наследственными КБП. УЗИ (МРТ/КТ) диагностика включала визуализацию почечных кист (расположение, симметричность, количество, размеры), состояние паренхимы (толщина, эхогенность, КМД, кровотоки), определение ООП (смЗ). Молекулярно–генетический анализ проводился детям в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов и медицинское оборудование, зарегистрированное в РФ: ООО «Геномед», МГЦ ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», ООО «Генотек» (Genotek), АО «Ферст Генетикс» / First Genetics (F – Genetics), «Генетико» (Genetico), лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике НИЦ СПбГПМУ.

Диагностика ОПП у детей проведена в соответствии с классификациями pRIFLE, AKIN (2007), KDIGO (2016). В соответствии с определением NKF–K/DOQI (2002) и R. Hogg с соавт. (2003), ХБП диагностировали, если у пациента присутствует один из следующих критериев: 1. повреждение почек в течение 3 месяцев или более со структурными и/или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, манифестирующие один или более из следующих признаков: нарушения в составе крови или мочи, при морфологическом исследовании биоптата почки, при

визуализации почек; 2. снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше. Наследственные КБП у детей относят к ХБП С1 (с нормальной СКФ) и при снижении СКФ к ХБПС2–5. Стратификацию тяжести ХБПС1–С5 у детей в возрасте более 2 лет проводили по СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина в формуле Shwartz, уровню альбуминурии и/или протеинурии. Исследование почечной выживаемости у детей с наследственными КБП проведено моментным неинтервальным методом E.L.Kaplan–P.Meier (1958) с построением таблиц дожития.

Методы статистической обработки

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с процессором 11th GenIntel (R) Core (TM) i5– 1135G7 с операционной системой Windows 11 и использованием пакета офисных приложений Microsoft Office, включая Word, Excel 2013 и при помощи программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, США) с использованием описательной статистики для организации и формирования матрицы данных, проведения автоматизированных табличных расчетов, подготовки графиков и диаграмм. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средняя ошибка средней арифметической (m) и стандартное отклонение по выборке (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение, для признаков с дискретными значениями использованы частоты встречаемости. Статистическую значимость различий двух средних, представленных в виде среднего арифметического \pm отклонение средней, определяли с помощью t–критерия Стьюдента; при сравнении процентных долей в 2 группах использовали четырехпольные таблицы сопряженности и расчет критерия χ^2 –Пирсона (различия считали значимыми при < 0.05), z – критерий Фишера (различия считали значимыми при уровне значимости $\geq 90\%$). Для статистической проверки достоверности полученных результатов, оценки значимости различий использовались непараметрические U–критерий Манна – Уитни. Проверку уровня достоверности проводили по таблицам критических значений U. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0.05, достоверными и значимыми признавали различия сравниваемых показателей при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре наследственных КБП (таблица 1) у 300 детей преобладает поликистозная болезнь почек – 233 (77,7%), другие изолированные и синдромальные кистозы – 67 (22,3%).

Клинический фенотип и генотип АДПБП у детей

Из 200 детей с АДПБП, 102 (51%) мальчика и 98 (49%) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, средний возраст к моменту первого выявления почечных кист по УЗИ составил $7,8 \pm 3,1$ года. Обнаружение кист по УЗИ пренатально или в возрасте до 18 месяцев у 40 детей (20%) считали очень ранним началом (1 группа), у 160 (80%) выявление кист в почках в возрасте более 18 месяцев – ранним началом (2 группа). Отягощенный семейный анамнез по АДПБП известен до обследования пробанда в 92% случаев (у 184 из 200 детей). Установлены достоверные различия среднего возраста и симметричности расположения почечных кист на момент их первого выявления по УЗИ у детей 1 группы ($4,55 \pm 0,76$ месяцев, двусторонние множественные) и 2 группы ($12,4 \pm 4,7$ лет, односторонние единичные) $p < 0,05$.

Таблица 1 – Структура наследственной кистозной болезни почек у 300 детей

Нозологические формы	Количество детей	%	
АДПБП, из них	200	66,7	77,7
АДПБП с очень ранним началом	40		
АРПБП, из них,	33	11	
классическая АРПБП	5		
детская АРПБП с фиброзом печени	28		
ГКБП, из них,	12	22,3	
с односторонней МКДП	3*		
Нефронофтиз	13		
из них, инфантильный	6		
ювенильный	6		
поздний	1		
Кистоз почек при del12p	1		
Кистоз почек при синдроме Beckwith–Wiedemann вследствие нарушения метилирования <i>KvLQ1 (LIT1)</i>	1		
Односторонняя нефункционирующая МКДП, из них	37		
с гломерулокистозом контралатеральной	3*		
Кистозы почек при туберозном склерозе	6		
Всего	300	100	

Примечание к таблице: * 3 пациента с односторонней МКДП и гломерулокистозом контралатеральной имеют фенотип ГКБП вследствие мутации гена *HNF1b*

Ренальное маловодие после 30 недели гестации по результатам УЗИ выявлено у 11 (5,5%) из 200 детей с АДПБП; у 4 (2%) одновременно с выявлением кист почек на 30–31-й неделе гестации, у 7 (3,5%) при обнаружении по УЗИ маловодия (на 36–38-й неделе) было известно о АДПБП у плода.

Из 40 детей с очень ранним началом АДПБП пренатально выявлено ренальное маловодие у 11 (27,5%); у 160 детей с ранним началом АДПБП пренатально маловодие не установлено ($p < 0,05$). Синдром Поттер (гипоплазия легких, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность) выявлен у 3 из 11 детей с очень ранним началом АДПБП, из них у 1 с летальным исходом. Синдром АГ установлен из 200 у 52 (26%) детей (в возрасте $12,8 \pm 5,3$ года). Из 52 детей повышение АД диагностировано впервые у 3 (5,8%) новорожденных, у 2 (3,8%) в возрасте 1 месяц – 1 год, у 2 (3,8%) в 1 – 3 года, у 2 (3,8%) в 3 – 10 лет, у 16 (30,8%) в 10 – 15 лет, у 27 (52%) в 16 лет и более. Из 40 детей с очень ранним началом АДПБП у 10 (25%) АГ выявлена в возрасте до 11 лет. По УЗИ отмечено непрерывное увеличение размера почечных кист у 182 (91%) из 200 детей с АДПБП (рис.1). Из 200 детей и подростков с АДПБП у 118 (59%) установлено увеличение ООП (см³) с ростом пациентов, у 82 (41%) ООП (см³) по УЗИ соответствовал нормальным значениям за период наблюдения. Средние значения ООП (см³) по УЗИ у 200 пациентов с АДПБП выше при сравнении со средним ООП (см³) у здоровых детей и подростков, достоверные различия получены у пациентов с очень ранним началом АДПБП при росте более 80см ($p < 0,05$).

Представлена динамика изменения средних значений ООП (см³) у 200 пациентов с АДПБП с учетом их роста (рис. 2).

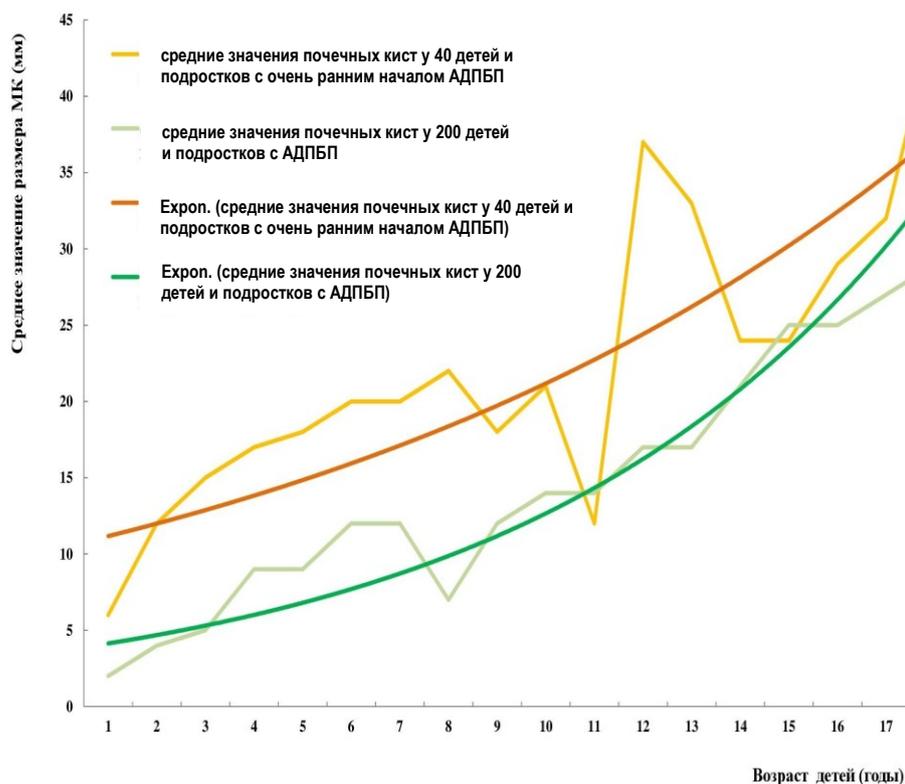


Рисунок 1 – Средние значения максимальных по размеру почечных кист (МК, мм) по результатам УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП (с учетом возраста)

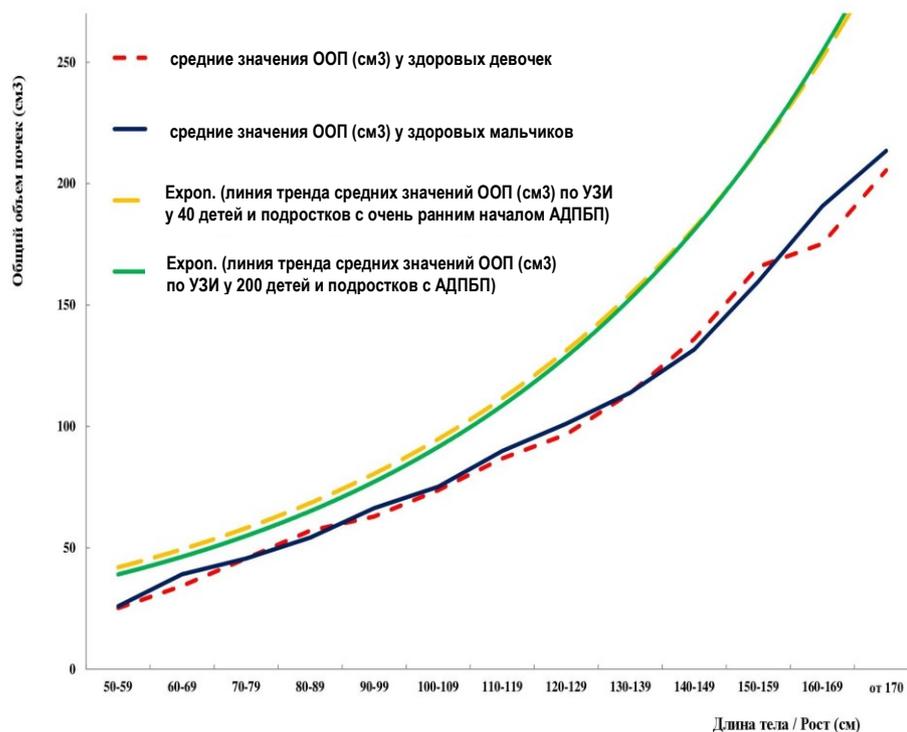


Рисунок 2 – Кривые линий тренда средних значений общего объема почек (см3) по УЗИ у 200 детей и подростков с АДПБП (с учетом роста)

Из 200 у 19 (9,5%) детей с АДПБП по УЗИ диагностированы внепочечные единичные кисты (в печени, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках, яичках, селезенке), у 1 (0,5%) – врожденный фиброз печени с СПГ.

У 42 детей с АДПБП идентифицированы варианты гетерозиготных мутаций (табл.2) в генах *PKD1* (36) и *PKD2* (6). Из 26 детей с очень ранним началом АДПБП обнаружены варианты мутаций гена *PKD1* у 23 (88,5%) и гена *PKD2* у 3 (11,5%).

Таблица 2 – Варианты гетерозиготных мутаций в генах *PKD1* и *PKD2* у 42 детей и подростков с АДПБП

Пробанд/сисбс•	Варианты гетерозиготных мутаций в гене <i>PKD1</i> (" ранее не описаны)	Очень раннее начало АДПБП
1	c.4797C>A (p.Tyr1599Ter)	+
2	c.5976_5978 del (p.Phe1992_Thr1993delins Leu)	-
3	c.348_352 del (p.Asn116Lysfs*2)	-
4	c.7209+5G>A "	-
5	c.689G>C (p.Cys230Ser)	-
6	c.8917C>G (p.His2973Asp)	+
7	c.9859_9861del (p.Leu3287del)	+
8	c.4070del (p.Leu1357fs)	+
9	c.5659A>T (p.Ile1887Phe) "	+
10	c.5104A>G (p.Met1702Val) "	+
11	c.11017-10C>A	+
12	c.8293C>T (p.Arg2765Cys)	+
13	c.10951G>A (p.Gly3651Ser)	-
14	c.10942C>T (p.Pro3648Ser) "	-
15•	c.10942C>T (p.Pro3648Ser) "	-
16	c.9575G>T (p.Ser3192Ile) "	+
17	c.11613dupC (p.Glu3872fs) "	+
18•	c.11613dupC (p.Glu3872fs) "	+
19	c.8311 G>A (p.Glu2771Lys) rs1057518897	+
20	c.12608_12635del (p.Arg4203Profs*146)	+
21	c.6684 C>G (p.Tyr2228*)	-
22	c.8353_8365delGGCAAGCGCTCGG (p.Gly2785fs)	-
23	c.12182_12186del (p.Ala4061Valfs*94)	+
24	c.971G>T (p.Arg324Leu)	+
25	c.465_469del (p.Cys155Trpfs*22)	+
26	c.11257C>G (p.Arg3753Gly)	-
27	c.3785A>C (p.His1262Pro)	-
28	c.3753del (p.Val1252Cysfs*21)	-
29	c.11713-3C>G; rs754015180 "	+
30	c.11457C>A (p.Tyr3819*) rs199476098	+
31	c.5014_5015delAG (p.Arg1672fs)	+
32	c.12182_12186del (p.Ala4061Valfs*94)	+
33	c.11526G>C (p.Trp3842Cys) "	+
34	c.9412 G>A (p.Val3138Met)	+
35	c.2141T>C (p.Leu714Pro) "	+
36	c.6341A>G (p.Tyr2114Cys)	-
Пробанд	Варианты гетерозиготных мутаций в гене <i>PKD2</i>	Очень раннее начало АДПБП
37	c.843+1G>T	-
38	c.1534G>T (p.Val512Phe)	+
39	c.958C>T (p.Arg320*) rs749004212	+
40	c.764A>C (p.Gln255Pro)	+
41	c.1043A>G (p.Tyr348Cys)	-
42	c.1476_1477del(p.Leu493Glyfs*32)	-

Клинический фенотип и генотип АРПБП у детей

Из 300 у 33 (11%) детей (26 пробандов, 7 сибсов) из 26 семей установлен АРПБП, среди них 15 (45,5%) мальчиков и 18 (54,5%) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев ($7,2 \pm 5,4$ лет). Пренатально из 33 пациентов с АРПБП у 18 (54,5%) почечные кисты не визуализированы; ренальное маловодие перенесли 17 (51,5%), из них у 5 диагностирован синдром Поттер при рождении. Установлены из 33 детей у 5 (15%) классическая (1 группа) и у 28 (85%) детская АРПБП с фиброзом печени (2 группа). Средний возраст 5 детей с классической АРПБП на момент первого выявления почечных кист составил $1,6 \pm 0,45$ недели, 28 детей с детской АРПБП с фиброзом печени $1,44 \pm 0,5$ лет. Классическая АРПБП у 5 детей характеризовалась ренальным маловодием пренатально, тяжелым синдромом Поттер с ОПП при рождении, кистами в обеих почках и нефромегалией, увеличением живота и гепатомегалией, АГ, летальным исходом в возрасте до 1 года. При детской АРПБП с фиброзом печени у 28 детей выявлены ренальное маловодие (42,9%), кисты в увеличенных почках (100%), увеличение объема живота (82%), АГ (57,1%), врожденный фиброз печени (85,7%), расширение ВПЖП (78,6%), кистоз печени (60,7%), синдром Кароли (10,7%); СПГ (60,7%) с варикозным расширением вен пищевода и желудка и/или пищеводно-желудочным кровотечением, из них в 52,9% случаев проведено лигирование флебэктазий пищевода.

У 33 детей с АРПБП на момент первого выявления почечных кист и постановки диагноза установлено двустороннее увеличение ООП (см³) с непрерывным и значительным нарастанием при отсутствии значимого изменения размера почечных кист (рис. 3, 4).

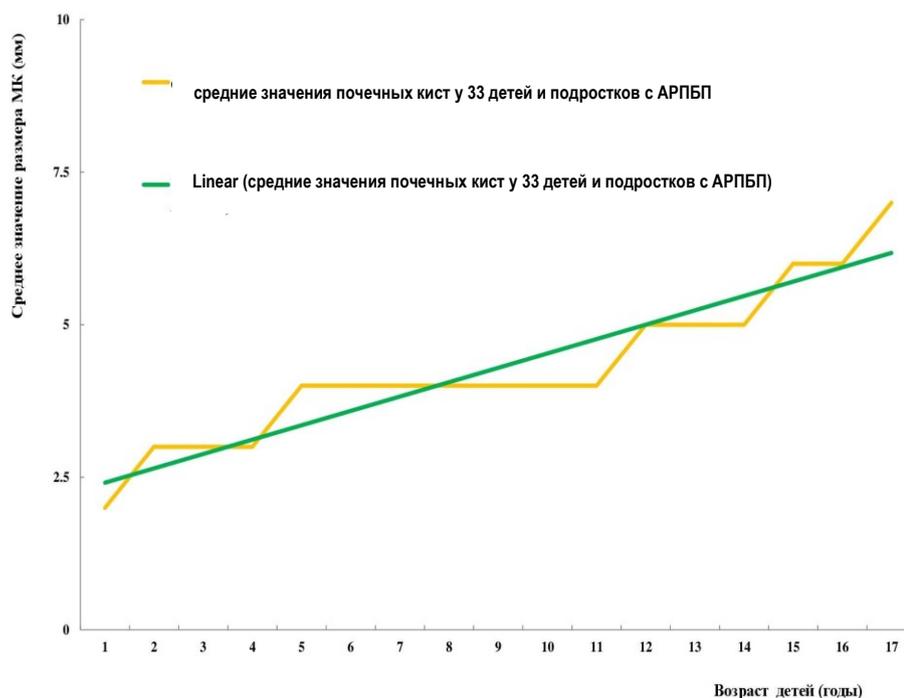


Рисунок 3 – Увеличение среднего значения максимальной по размеру почечной кисты (МК, мм) по результатам УЗИ у 33 детей и подростков с АРПБП (с учетом возраста)

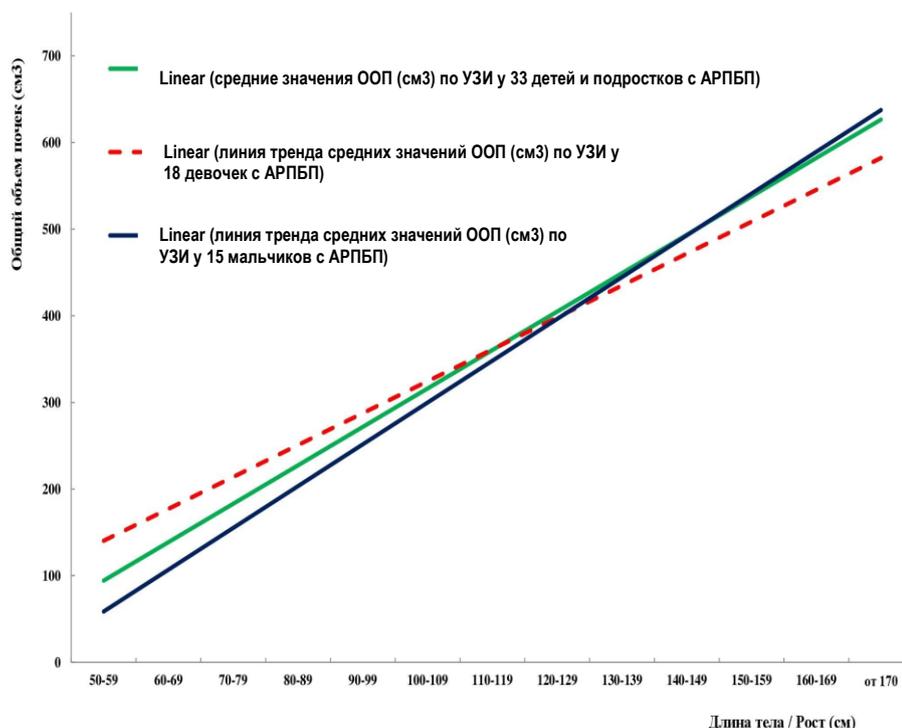


Рисунок 4 – Кривые линий тренда средних значений общего объема почек (см³) по результатам УЗИ у 33 детей и подростков с АРПБП (с учетом роста)

У 16 пациентов с детской АРПБП с фиброзом печени идентифицированы 31 вариант мутации гена *PKHD1* (табл. 3): гетерозиготной (30) и гомозиготной* (1).

Таблица 3 – Варианты 30 гетерозиготных и 1 гомозиготной* мутации в гене *PKHD1* у 16 детей с детской АРПБП с фиброзом печени

Пробанд / sibс •	Варианты мутаций в гене <i>PKHD1</i> ("ранее не описаны)
1	c.107C>T (p. Thr36Met); c.5245G>T (p. Gly1749Cys) ""
2	c.1486C>C/T (p. R496Ter); c.5129C>C/T (p. Pro1710LeI) ""
3	c.107C>T (p. Thr36Met); c.8492G>A (p. Arg2831Lys)
5	c.7717C>T (p. Arg2573Cys) *
6	c.107C>T (p. Thr36Met); c.6992T>A (p. Ile2331Lys)
7	c.10444C>T (p. Arg3482Cys) "" ; c.103G>A (p. Gly35Arg) ""
8	c.107C>T (p. Thr36Met); c.664A>G (p. Ile222Val)
9	c.6731T>A (p. Leu2244His); c.1165A>C (p. Thr389Pro) ""
10•	c.6731T>A (p. Leu2244His); c.1165A>C (p. Thr389Pro) ""
11	c.8247G>C (p. Trp2749Cys)""; c.9071G>A (p. Cys3024Tyr)
12	c.8114del (p. Gly2705Valfs*11) rs774050795; c.2978A>G (p. His993Arg) rs786205582""
13	c.107C>T (p. Thr36Met) rs137852944); c.6731T>A (p. Leu2244His)
14	c.6997-1G>A""; c.6731T>A (p. Leu2244His) rs766291874 ""
15	c.664A>G (p. Ile222Val); c.10444C>T (p. Arg3482Cys) ""
16	c.7264T>G (p. Cys2422Gly); c.275G>A (p. Arg92Gln)

Клинический фенотип и генотип ГКБП у детей

Из 300 пациентов с кистозами почек у 12 (4%) (5 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 2,5 месяцев до 17 лет ($5,52 \pm 1,82$ года) установлен диагноз ГКБП. Средний возраст на момент первого выявления почечных кист у 12 детей составил $2,07 \pm 1,41$ года.

Почечный фенотип ГКБП у 12 детей характеризовался двусторонним

субкортикальным гломерулокистозом (9), из них гипоплазированных (3) или увеличенных почек (4), асимметрией ООП (2); уратурией (3), магниурией (2), гипостенурией и полиурией (2), нефункционирующей МКДП и субкортикальными кистами контралатеральной (3), синдром Поттер (1), ОПП (3). Установлено, что у 8 из 12 пациентов с ГКБП отсутствовало значимое увеличение размера (мм) почечных кист по УЗИ.

Внепочечный фенотип у 12 детей с ГКБП включал гипоплазию/агенезию дорсальных отделов поджелудочной железы (3), гипергликемию (2), гипoinsулинемию (4), гипомагниемию (5), кисты в печени (1), яичнике (1) и щитовидной железе (2).

У 11 детей с ГКБП установлены генная и хромосомная патология (табл. 4): мутации гена *HNF1b* (5), дигенная мутация *CLCN5* и *HNF1b* при болезни Dent1 (1), делеция хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (4), трисомия хромосомы 9 (1).

Таблица 4 – Генная и хромосомная патология у 11 детей с ГКБП

Пробанд	Ген	Варианты патогенных мутаций ("ранее не описаны)
1	<i>HNF1b</i>	17q12del (1258684п.н.) с захватом гена <i>HNF1b</i>
2	<i>HNF1b</i>	c.373A>T (p.Ile125Phe) ""
	<i>PKD2</i>	c.144G>C (p.Glu48Asp)""
	<i>PKHD1</i>	c.217C>T (p.Arg73Trp) ""
3	<i>HNF1b</i>	17q12del (~1258684п.н.):36486450-37745134 ""
4	<i>HNF1b</i>	c.748T>G (p.Tyr250Asp)
5	<i>HNF1b</i>	c.163G>T (p.Glu55Ter)""
6	<i>HNF1b</i>	c.374T>C(p.Ile125Thr) ""
7	<i>HNF1b</i>	c.3G>A (p.Met1?)""
8	<i>HNF1b</i>	17q12del (18п.н.):36099415–36099432 ""
9	<i>HNF1b</i>	17q12del (~1.6Mb) с захватом 27 генов:36486698–38136480
10	Трисомия хромосомы 9, мозаичная форма (уровень мозаицизма 30%). Кариотип: mos 47, XX, +9 [4]/46,XX[46] FISH - трисомия хромосомы 9	
11	<i>HNF1b</i>	c.1646G>A (p.Ser549Asn) ""
	<i>CLCN5</i>	c.941C>G (p.Ser314Trp), X-LR (p.Ser314Leu) "" гемизигота

У 6 пациентов установлена синдромальная ГКБП при дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* при болезни Dent1 (1), при трисомии хромосомы 9 (1), при синдроме делеции 17q12 (4).

Клинический фенотип и генотип нефронофтиза у детей

Из 300 пациентов с кистозами почек у 13 (4,3%) диагностирован нефронофтиз, среди них 1 (7,7%) мальчик и 12 (92,3%) девочек в возрасте от 4 месяцев до 17 лет 11 месяцев (7,98±1,9лет). Средний возраст 13 детей на момент первого выявления почечных кист составил 4,77±1,84 года, на момент диагностики нефронофтиза 6,58±1,66 лет. У 13 пациентов с нефронофтизом на момент выявления диффузных почечных кист (3–8мм), размер почечных кист в динамике не более 10мм (УЗИ), 15 мм (МРТ). У 13 детей ранними симптомами инфантильного (6), ювенильного (6), позднего (1) нефронофтиза являлись анемия (13), полиурия (6), полидипсия (3), гипостенурия (7). Почечный фенотип инфантильного нефронофтиза характеризовался синдромом Поттер с ОПП (1), гиперэхогенностью, снижением КМД паренхимы (6), увеличением (5), уменьшением (1) почек, анемией (4); ювенильного: гипостенурией (6), полиурией (5), гиперэхогенностью, снижением КМД паренхимы (6),

уменьшением (4), увеличением (2) почек, анемией (6); поздней (1): гипостенурией, полиурией, увеличением почек, анемией. Внепочечный фенотип у 13 пациентов характеризовался патологией глаз (4): амавроз Лебера (1), макулодистрофия сетчатки (1), расходящееся косоглазие (2), горизонтальный нистагм (2), астигматизм (2); диагностированы краниостеноз (1), аплазия (1) и гипоплазия (1) 12 пар ребер, сакрализация L5 (1), сколиоз (1); аномалия прикуса (2); менингомиелоцеле, гипоплазия мозжечка (1), гидроцефалия (1); ВПС (2); врожденный фиброз (1), поликистоз (1) печени; двусторонняя тугоухость (1).

У 8 детей с нефронофтизом выявлены мутации генов, делеции хромосом (табл. 5). У 2 из 13 пациентов установлены нефронофтиз–связанные синдромы Senior–Loken6 вследствие делеции 12q с захватом гена *CEP290* (1), Meckel–Gruber4 вследствие мутаций гена *CEP290* (1).

Таблица 5 – Варианты генных и хромосомных мутаций у 8 детей с нефронофтизом

Пробанд /сibs •	Варианты патогенных мутаций ("ранее не описаны)
1	с.2978dupT (p.Leu993fs)"; с.4159dupA (p.Ser1387fs) компаунд–гетерозиготная (<i>CEP290</i>)
2	с.760A>T (p.Thr254Ser); с.4237G>C (p.Asp1413His) компаунд–гетерозиготная (<i>CEP290</i>)
3	с.1078G>C (p.Ala360Pro) "; с.907–127A>C" компаунд–гетерозиготная (<i>INVS</i>)
4	с.1843(p.Cys615Arg) гомозиготная (<i>TMEM67</i>)
5	гомозиготная делеция 12q21 (с захватом <i>CEP290</i>)"
6	гомозиготная делеция 2q (с захватом гена <i>NRHP1</i>)
7	гомозиготная делеция 2q (с захватом гена <i>NRHP1</i>)
8•	гомозиготная делеция 2qdel (~115Kb): 110097497–110212771 (с захватом гена <i>NRHP1</i>)

Клинический фенотип односторонней нефункционирующей МКДП у детей

Из 300 пациентов с кистозами почек у 37 (12,3%) в возрасте от 4 месяцев до 17 лет (5,43±0,8лет) диагностирована нефункционирующая МКДП, из них у 3 (8,1%) в сочетании с ГКБ контралатеральной. Из 37 у 18 (48,6%) детей диагностирована левая, у 19 (51,4%) правая МКП. Из 37 детей с МКДП мальчиков достоверно больше (29/78,4%), чем девочек (8/21,6%). Из 37 в 12 (32,4%) семьях анамнез отягощен: в 7 (18,9%) кистоз почек, в 3 (8,1%) аномалии почек (агенезия, гидронефроз, удвоение, гипоплазия), в 2 (5,4%) ХБП.

У 34 (91,9%) из 37 детей односторонние кисты в паренхиме почки выявлены при УЗИ пренатально, у 3 (8,1%) в возрасте до 1 года. Средний возраст детей на момент первого выявления односторонних почечных кист при УЗИ составил 2,04±0,72 месяца, на момент диагностики МКДП 3,89±0,59 месяцев. Ренальное маловодие установлено в 3 случаях, ОПП в одном. У 37 детей с МКП по результатам УЗИ отсутствуют ЧЛС (100%) и кровотоков (89,2%), в 10,8% выявлены единичные участки паренхимы, имеющие резко ослабленный хаотичный кровоток. Из 37 детей с МКДП выявлены кисты в щитовидной железе в 2,7%, в легких в 2,7%. АГ у 4 (10,8%).

У 37 детей с МКДП выделены 8 (21,6%) в возрасте 4–12 лет с нефроуретерэктомией (1 группа) и 29 (78,4%) в возрасте 4 месяца–17 лет без нефроуретерэктомии (2 группа). У 8 (21,6%) из 37 детей с МКДП по УЗИ в возрасте менее 6 лет визуализированы единичные мелкие (менее 10мм) кисты в паренхиме контралатеральной почки (4 детей из 1 группы, 4 из 2 группы).

У 5 из 8 детей 1 группы диагностировано увеличение объема контралатеральной почки по УЗИ; уменьшение у 2 с нефросклерозом и кистозом в возрасте 5 лет и 6 лет, соответственно. Во 2 группе из 29 детей увеличение объема контралатеральной почки выявлено у 1 (3,5%) при рождении, у 10 (45,5%) из 22 детей в возрасте 2 лет; уменьшение у 19 (65,5%) и у 7 (31,8%), соответственно; инволюция (уменьшение объема) МКП при рождении (3,5%), к 2 годам (59,1%).

У 18 (48,6%) из 37 детей с осложненной МКДП по УЗИ выявлены гидронефроз, уретерогидронефроз, мегауретер, ПМР, гипоплазия, кистоз, стеноз артерии контралатеральной почки. У 15 из 37 детей с осложненной МКДП внепочечный фенотип характеризовался патологией глаз: косоглазие (2), горизонтальный нистагм (2), колобома дисков зрительных нервов (2), хориоретинит (1), прогрессирующая миопия (1), гиперметропия высокой степени (1); Spina bifida (2); ВПС (2); тугоухостью (2), дистопией ячеек решетчатой кости и двусторонним сужением носовых ходов (1); половых органов (1).

Разработана систематика нефункционирующей МКДП у детей (табл. 6).

Таблица 6 – Систематика нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей

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

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

У 3 пробандов установлена синдромальная МКДП в структуре синдромов CHARGE (мутация *CHD7*; с.469C>T, pArg157*), Papillo-renal (мутация *PAX2*; IVS6-1G>C), делеции 17q12 с гломерулокистозом контралатеральной.

Клинический фенотип и генотип кистоза почек при туберозном склерозе

Из 300 пациентов с КБП у 6 (2%) в возрасте 1 – 14 лет (7,5±2,4 лет) до выявления почечных кист по УЗИ установлен туберозный склероз вследствие мутаций в генах (табл. 7) *TSC1*(1) и *TSC2* (5), характеризующийся фокальной затылочной эпилепсией, судорожным синдромом, корковыми туберами, субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, ангиофиброзами лица, околоногтевыми и десневыми фибромами. У 3 мальчиков и 3 девочек с ТС почечные кисты выявлены по УЗИ в возрасте 1 месяц–8 лет.

Таблица 7 – Варианты гетерозиготных мутаций в генах *TSC1* и *TSC2* у 6 детей с КБП при ТС

Пробанд	Характеристика вариантов гетерозиготных мутаций в генах <i>TSC1</i> и <i>TSC2</i> ("ранее не описаны)
1	с.138+1G>A, de novo (<i>TSC2</i>)
2	с.5136_5141del6, de novo (del <i>TSC2</i>)
3	с. 5138_5142del5, de novo (del <i>TSC2</i>)
4	135772990:NM_000368:exon21:c.2632_2633 insT:p.E878fs, de novo (<i>TSC1</i> "")
5	с. 5130_5141del12, de novo (del <i>TSC2</i>)
6	с.1052A>G (p.Lys351Arg), (<i>TSC2</i> "")

В 5 из 6 семей идентифицирована мутация de novo у пробандов, в 1 семье подтверждено наследование мутации гена *TSC2* пробандом от отца, имеющего кисту почки. Почечный фенотип у 6 детей с ТС характеризовался увеличением ООП (6) с множественными кистами 10–40мм (и более), диффузными (5) при мутациях гена *TSC2* и субкортикальными (1) при мутации гена *TSC1*, сочетанием кист с ангиомиолипомами 2–29мм (3), с карциномой (1). У 2 детей с ТС в грудном возрасте диагностирована АГ.

Фенотип и генотип КБП при орфанных синдромах у детей

Из 300 пациентов у 12 (4%) идентифицированы КБП в структуре орфанных наследственных синдромов вследствие мутаций в генах и хромосомной патологии.

Из 12 пробандов КБП диагностированы у 3 вследствие мутации генов: нефронофтиз-связанный Meckel-Gruber4 (*CEP290*), МКДП с функционирующей контралатеральной при CHARGE (*CHD7*), МКДП и стеноз почечной артерии контралатеральной при Papillo-renal (*PAX2*); у 7 при хромосомной патологии: ГКБП вследствие делеции 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12), МКДП и гломерулокистоз контралатеральной при делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12), ГКБП с кистозом печени при делеции 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12), нефронофтиз-связанный Senior-Loken6 при делеции 12q21 с захватом гена *CEP290*, ГКБП с гипоплазией

поджелудочной железы вследствие делеции 17q12 с захватом гена *HNF1b* (синдром делеции 17q12), ГКБП при мозаичной трисомии хромосомы 9, КБП вследствие *de novo* делеции короткого плеча хромосомы 12; ГКБП вследствие мутации гена *HNF1b* у пациента с болезнью Dent1 вследствие мутации гена *CLCN5* (дигенная мутация); КБП у пациента с синдромом Beckwith – Wiedemann вследствие нарушения метилирования *KvLQT/LIT1*.

Почечная функция и выживаемость у детей с АДПБП

У 190 детей с АДПБП в возрасте более 2 лет ($14,2 \pm 3,7$ лет) диагностированы стадии ХБП (рис. 5): С1 (92%), С2 (5%), С3 (2%), С4 (0,5%), С5 (0,5%). Из 35 детей с очень ранним началом АДПБП в возрасте более 2 лет ($7,4 \pm 4,1$ лет) стратифицированы стадии ХБП: С1 (80%), С2 (11,4%), С3 (8,6%). Из 10 детей в возрасте менее 2 лет с АДПБП, у 9 констатирована ХБПС1 с нормальной СКФ, у пациентки с очень ранним началом АДПБП – синдром Поттер с ОПП. Из 200 детей констатировано 2 (1%) летальных исхода: при ОПП в 2 месяца с очень ранним началом АДПБП (1), исход в терминальную ХБП в 17 лет (1). Из 36 детей с АДПБП вследствие мутации гена *PKD1* ХБПС1 с нормальной СКФ (80,6%), С2 (13,8%), С3 (5,6%); 6 детей с АДПБП вследствие мутации гена *PKD2* ХБПС1 с нормальной СКФ.

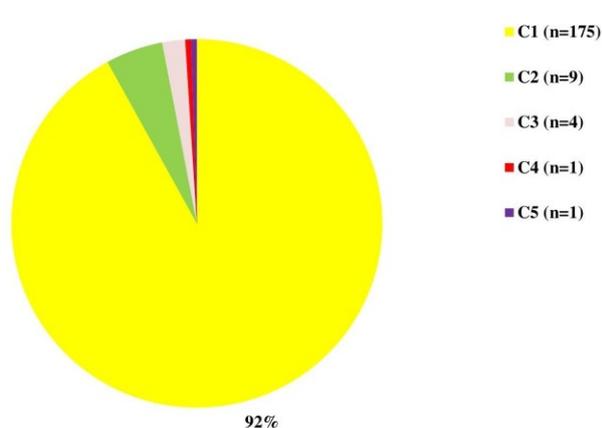


Рисунок 5 – Стратификация тяжести ХБП у 190 детей в возрасте более 2 лет с АДПБП

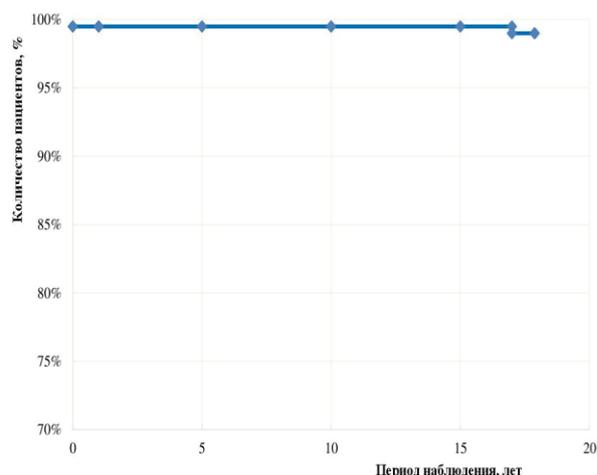


Рисунок 6 – Вероятность почечной выживаемости по методу E.Kaplan – P.Meier (1958) у 200 детей с АДПБП

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у пациентов с АДПБП составила 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99%, соответственно (рис. 6).

Почечная функция и выживаемость у детей с АРПБП

Из 33 пациентов с АРПБП у 6 диагностировано ОПП, из них у 5 с классической АРПБП и синдромом Поттер, ОПП персистирующее более 4 недель. У пациентки с детской АРПБП с фиброзом печени выявлено ОПП на фоне вирусной инфекции в возрасте 13 лет с прогрессированием ХБП в С4 к 14 годам.

Стратификация стадий ХБП (рис. 7) проведена у 28 детей с детской АРПБП в возрасте более 2 лет ($8,3 \pm 4,9$ лет): ХБПС1 (10,7%), ХБП С2–5 (89,3%). Из 33 детей у 5 (15%) с классической АРПБП констатирован летальный исход в грудном возрасте. У 28 детей с детской АРПБП отсутствовали летальные исходы. Стратификация стадий ХБП проведена у 16 пациентов в возрасте более 2 лет с детской АРПБП вследствие мутаций гена *PKHD1*: ХБПС1 с нормальной СКФ (3), С2 (6), С3 (5), С4 (2).

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у 33 детей с АРПБП (рис. 8).

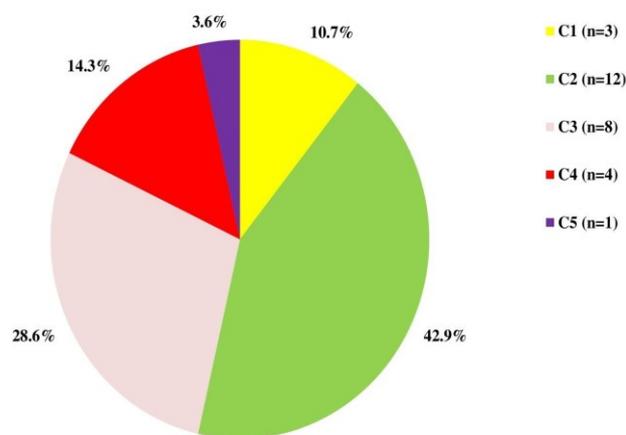


Рисунок 7 – Стратификация тяжести ХБП у 28 детей в возрасте более 2 лет с АРПБП

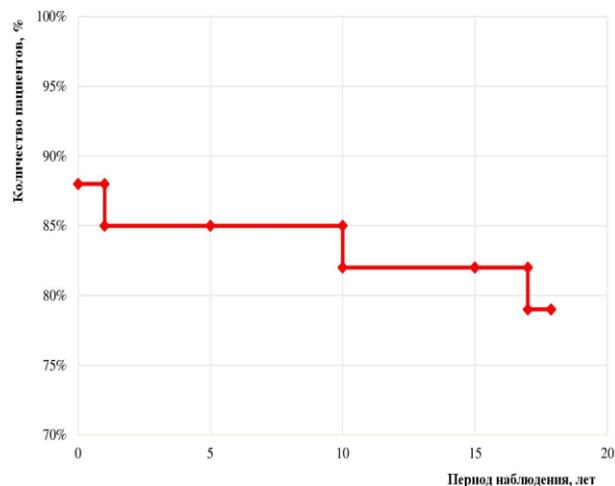


Рисунок 8 – Вероятность почечной выживаемости по методу Е.Карпан – Р.Меер (1958) у 33 детей с АРПБП

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у пациентов с АРПБП составила 85%, 85%, 82%, 82%, 79%, соответственно. Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у детей с АДПБП (200) и АРПБП (33) имеет различия (рис. 9).

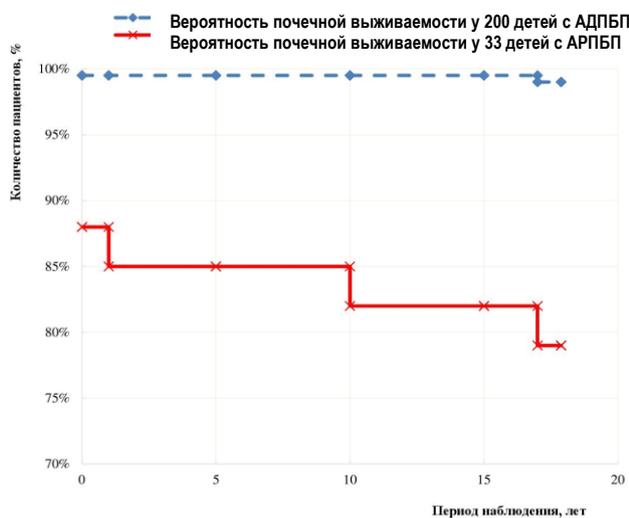


Рисунок 9 – Вероятность почечной выживаемости по методу Е.Карпан – Р.Меер (1958) у 200 детей с АДПБП и 33 детей с АРПБП

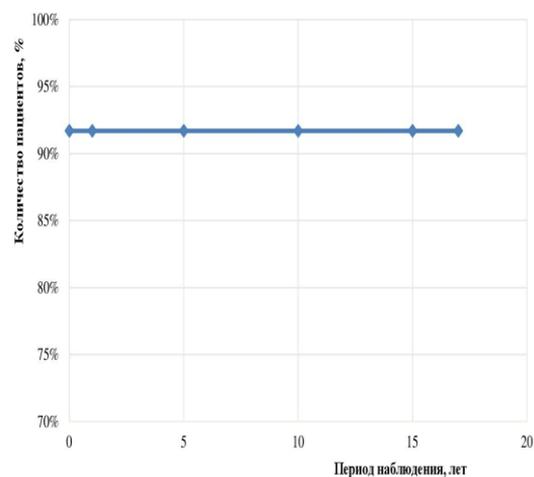


Рисунок 10 – Вероятность почечной выживаемости по методу Е.Карпан – Р.Меер (1958) у 12 детей с гломерулокистозной болезнью почек

Почечная функция и выживаемость у детей с ГКБП

Выявлены особенности прогрессирования ХБП у 12 детей с ГКБП, из них у 4 в возрасте менее 2 лет, у 8 в возрасте более 2 лет. У 3 из 4 детей в возрасте менее 2 лет отмечено снижение СКФ, из них у новорожденной с ГКБП (*HNF1b*), синдромом Поттер, ОПП проводилась ЗПТ. У пациентки 2,5месяцев с ГКБП (*del17q12* с захватом

гена *HNF1b*) установлена ХБП с нормальной СКФ ($63\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$). При стратификации тяжести ХБП у 8 пациентов с ГКБП в возрасте более 2 лет ($8,0\pm 2,27$ лет); констатирована ХБПС1 (1), ХБПС2 (6), ХБПС4 (1). Летальные исходы среди пациентов с ГКБП за период наблюдения отсутствовали. Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у 12 детей с ГКБП составила 91,7% (рис. 10).

Почечная функция и выживаемость у детей с нефронофтизом

Из 13 пациентов с нефронофтизом у 3 в возрасте менее 2 лет снижена СКФ. У новорожденной синдром Поттер, ОПП, начата ЗПТ, исход летальный в возрасте 4,5 месяцев. У пробандов грудного возраста с инфантильным нефронофтизом вследствие мутации гена *CEP290* (1) и гена *INVS* (1) снижена СКФ. При стратификации тяжести ХБП у 10 детей с нефронофтизом в возрасте более 2 лет ($10,19\pm 1,94$ лет) установлена ХБПС2 (1), С3 (4), С4 (2), С5 (3). У пациенток в возрасте $12,5\pm 0,35$ лет с ХБПС5 ЗПТ методом диализа (3), из них с трансплантацией и 5–летней выживаемостью трансплантата (2).

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у пациентов с нефронофтизом составила 92%, 92%, 92%, 77%, 77%, соответственно (рис. 11).

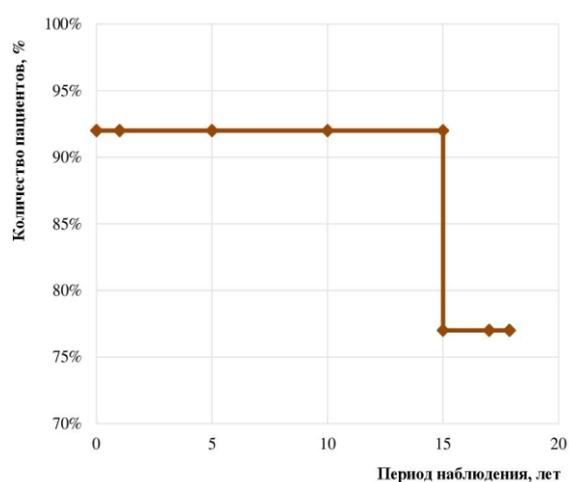


Рисунок 11 – Вероятность почечной выживаемости по методу E.Kaplan – P.Meier (1958) у 13 детей с нефронофтизом

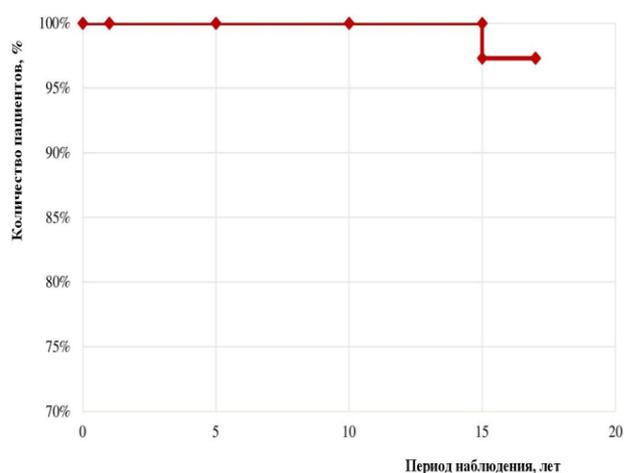


Рисунок 12 – Вероятность почечной выживаемости по методу E.Kaplan – P.Meier (1958) у 37 детей с односторонней МКДП

Почечная функция и выживаемость контралатеральной почки у детей с МКДП

При нефункционирующей МКДП у детей оценена функция контралатеральной почки, из 37 у 18 (48,6%) имеющая патологию. Проведена стратификация стадий ХБП у 21 пациента с МКДП в возрасте более 2 лет ($7,72\pm 0,45$ лет), из них ХБПС1 у 9 (42,9%), С2 у 6 (28,6%), С3 у 5 (23,8%), С5 (4,7%). Не выявлено значимых различий в стратификации стадий ХБП у детей с и без нефроуретерэктомии ($p>0,05$).

Из 16 детей с МКДП в возрасте менее 2 лет имели нормальную СКФ (14), снижение СКФ (2). Все пациенты (14) со снижением СКФ имели осложненную МКДП с патологией контралатеральной.

Вероятность выживаемости контралатеральной почки 1–летней, 5–летней, 10–летней у детей с односторонней МКДП составила 100%, 15 – летней 97,3% (рис. 12). Отсутствовали летальные исходы у 37 детей с односторонней МКДП.

Почечная функция и выживаемость у детей при туберозном склерозе

Из 6 пациентов с ТС, у пациента в возрасте 1 года диагностирована ХБП с нормальной СКФ (94мл/мин/1,73м²). У 5 пациентов в возрасте более 2 лет (8,8±2,41лет) с КБП при ТС проведена стратификация стадий ХБП: С1(3), С2(2). Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 14–летней у детей с КБП при ТС составила 100% (рис. 13).

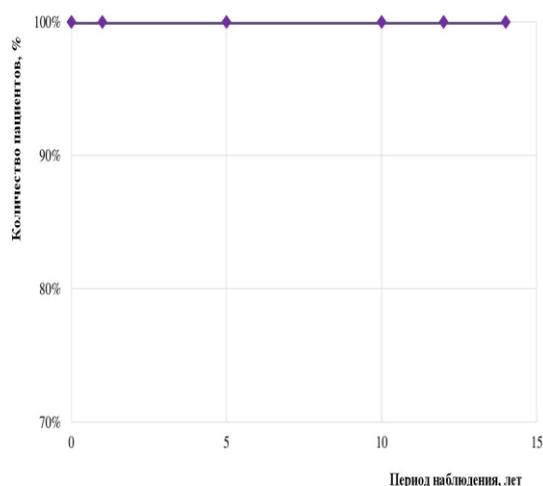


Рисунок 13 – Вероятность почечной выживаемости по методу Е.Карпан – Р.Меер (1958) у 6 детей с кистозной болезнью почек при туберозном склерозе

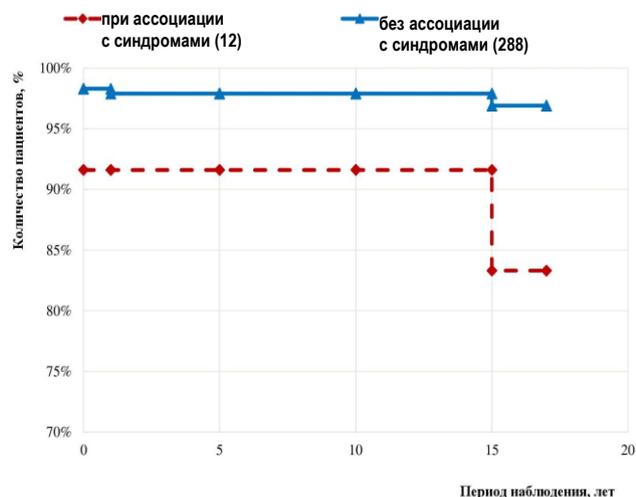


Рисунок 14 – Вероятность почечной выживаемости по методу Е.Карпан – Р.Меер (1958) у детей с кистозной болезнью почек при ассоциации с орфанными наследственными синдромами (12) и без ассоциации с синдромами (288)

Почечная функция и выживаемость у детей с орфанными наследственными синдромами при мутациях в генах и хромосомной патологии

Из 12 детей с КБП при орфанных наследственных синдромах вследствие патогенных мутаций в генах и хромосомной патологии на момент исследования 8 пациентов – в возрасте более 2 лет и 4 пациента – в возрасте менее 2 лет.

Из 4 пробандов в возрасте менее 2 лет у 2 девочек с синдром делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* в возрасте 2,5 месяцев и 7 месяцев, нормальная СКФ (63мл/мин/1,73м²) и снижена (20мл/мин/1,73м²); у девочки 4 месяцев с синдромом Meckel-Gruber4 – ОПП с исходом в терминальную стадию ХБП, летальный исход в возрасте 4,5 месяцев; у мальчика с синдромом CHARGE в возрасте 1 года ХБП со снижением СКФ (58мл/мин/1,73м²). Девочке 17 лет с синдромом Papillo-renal выполнена родственная трансплантация почки в 13 лет.

Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней у 12 пациентов с КБП при орфанных синдромах и у 288 пациентов без ассоциации с орфанными наследственными синдромами составили 91,6%, 91,6%, 91,6%, 83,3%, 83,3% и 98,3%, 97,9%, 97,9%, 96,9%, 96,5%, соответственно (рис. 14).

У детей с КБП при ассоциации с наследственными синдромами вероятность почечной выживаемости 15–летней и 17–летней ниже, чем при КБП без ассоциации с наследственными синдромами ($p < 0,05$).

При стратификации стадий ХБП получены достоверные различия (χ^2 99,9%) у 254 детей в возрасте более 2 лет с наследственными КБП без ассоциации с наследственными синдромами установлена ХБПС1 (с нормальной СКФ) в 74,8% (190), С2 в 12,9% (33), С3 в 7,9% (20), С4 в 2,4% (6), С5 в 2% (5), у 8 детей в возрасте

более 2 лет с КБП при ассоциации с орфанными наследственными синдромами при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии ХБПС1 (2), С2(2), С3(1), С4(2), С5(1).

Предиктивность и персонализированный подход к ведению пациентов с наследственными КБП в детском возрасте

Нами описаны особенности фенотипа, мутаций генов и хромосомной патологии у 87 пациентов с наследственными КБП, из них у 75 с изолированным, у 12 с синдромальным наследственным КБП. Персонализированный подход к ведению 87 пациентов с наследственными КБП (АДПБП, АРПБП, ГКБП, нефронофтисе, КБП при ТС и орфанных наследственных синдромах) основывался на индивидуальной вариативности генетических особенностей, идентификации патогенных вариантов мутации генов или хромосомной патологии; почечного и внепочечного фенотипов; прогрессирования ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5; выборе консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек и сроках начала ЗПТ (диализа, трансплантации) при ХБП С4, С5 (табл. 8).

Таблица 8 – Персонализированный подход к ведению детей с наследственными кистозными болезнями почек

<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с АДПБП и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <ul style="list-style-type: none"> -при отягощенном семейном анамнезе по АДПБП, типичном или атипичном первом выявлении почечных кист по результатам УЗИ почек в возрасте до 18 месяцев трактовать как «очень раннее начало», в возрасте более 18 месяцев трактовать как «раннее начало» -наблюдение педиатра, нефролога с контролем почечной функции (креатинин крови с расчетом СКФ по формуле Schwartz, альбуминурия, протеинурия) -показано проведение молекулярно–генетического исследования (идентификация мутаций генов <i>PKD1</i>, <i>PKD2</i>), особенно у детей с очень ранним началом АДПБП для оптимизации диагностики и персонализированного подхода к ведению -оценка общего объема почек по УЗИ -контроль артериального давления (особенно у детей с очень ранним началом АДПБП) -выявление внепочечного расположения кист по УЗИ/МРТ/КТ печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, селезенки, яичников/яичек -при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа. Подготовка пациента к трансплантации почки при ХБП С4, С5 -прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с АДПБП основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)
<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с гломерулокистозной болезнью почек и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <ul style="list-style-type: none"> -сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек и сахарному диабету -наличие кортикальных кист, асимметрия характера кистоза и размеров почек, аваскулярный корковый слой паренхимы, односторонняя мультикистозная дисплазия по УЗИ -показано проведение генетического исследования (идентификация мутаций гена <i>HNF1b</i> или делеции хромосомы 17q12 с захватом гена <i>HNF1b</i>) для оптимизации диагностики ГКБП и персонализированного ведения с учетом генетических особенностей -наблюдение педиатра, нефролога -контроль артериального давления -оценка общего объема почек (см³) по УЗИ ежегодно -контроль почечной функции (креатинин крови, СКФ по формуле Schwartz, альбуминурия, протеинурия) -контроль в моче суточной экскреции магния и уратов -УЗИ поджелудочной железы с оценкой размеров по УЗИ или МРТ/КТ, по показаниям – консультация эндокринолога -при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5 -прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с гломерулокистозом почек основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1 –летней, 5 –летней, 10 –летней, 15 –летней, 17 –летней по методу Kaplan–Meier (1958)

<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с АРПБП и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <p>-сбор семейного анамнеза с анализом УЗИ почек и печени у родственников в 3 поколениях -гиперэхогенность с утратой/снижением корково-мозговой дифференцировки паренхимы значительно увеличенных почек при рождении требует контроля УЗИ почек и печени -при выявлении кист в обеих увеличенных почках у плода по УЗИ и ангиограммниона или прогрессировании ренального маловодия -родоразрешение матери и выхаживание новорожденного в перинатальном центре высокого уровня оказания специализированной медицинской помощи реанимационной, хирургической; обоснование проведения ЗПТ диализом у новорожденных с классической АРПБП и синдромом Поттер с ОПП, ДН с учетом высокого риска летального исхода в неонатальном периоде -при маловодии с увеличенными почками с гиперэхогенностью паренхимы и/или снижением, утратой корково-мозговой дифференцировки паренхимы обеих почек/ мелкими диффузными почечными кистами и гипоплазией легких у плода, проводить у новорожденного оценку почечной функции по нарастаю крeатинина крови и снижения почасового диуреза для оптимизации диагностики ОПП и определения показаний к перитонеальному диализу -по клиническому почечному и внепочечному фенотипу установить классическую или детскую с фиброзом печени АРПБП -показано проведение молекулярно-генетического исследования (идентификация мутаций гена <i>PKHD1</i>) для оптимизации диагностики и персонализированного подхода к ведению - междисциплинарное ведение, наблюдение педиатра, нефролога, гастроэнтеролога, сосудистого хирурга -контроль почечной функции (креатинин крови, СКФ по формуле Schwartz, альбуминурия, протеинурия) для установления прогрессирования ХБП -контроль артериального давления, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов -оценка общего объема почек по УЗИ ежегодно -УЗИ печени и желчных протоков ежегодно, с определением показаний к проведению ЭГДС, эластографии и МРТ/КТ печени, консультация сосудистого хирурга для определения показаний к лигированию флебоэктазий пищевода и желудка -при детской АРПБП с фиброзом печени оценка печеночной функции -при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5 -прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с АРПБП основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)</p>
<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с нефронофтизом и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <p>-сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек -установить инфантильную, ювенильную, позднюю форму нефронофтиза по возрасту манифестации клинических симптомов, выявления почечных кист, общего объема почек по УЗИ, прогрессирования ХБП до терминальной стадии -ранние клинические симптомы нефронофтиза: анемия, отставание в росте, полиурия и гипостенурия, полидипсия -пациенту с единичными односторонними почечными кистами и анемией и/или отставанием в росте, полиурией, полидипсией, энурезом, гипостенурией показан контроль почечной функции и УЗИ почек 1 раз в год, при уменьшении объема почек в динамике и/или снижении почечной функции необходимо проведение МРТ почек (исключить двусторонний кистоз почек) -показано проведение генетического исследования для идентификации мутаций генов и делеций хромосом -выявление у пациента с нефронофтизом внепочечного фенотипа (патология глаз, реже – пороки сердца и сосудов, ЦНС, скелета, врожденный фиброз печени, тугоухость) требует проведение генетического исследования для верификации нефронофтиз-связанных синдромов и обосновывает междисциплинарный подход ведения -при идентификации мутаций генов или хромосомной патологии у детей показан контроль почечной функции, УЗИ с определением общего объема почек -при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5 -прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с нефронофтизом основано на оценке клинического почечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1 –летней, 5 –летней, 10 –летней, 15 –летней, 17 –летней по методу Kaplan–Meier (1958)</p>
<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с кистозной болезнью почек при орфанных наследственных синдромах и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <p>-сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек -проведение УЗИ почек и/или МРТ/КТ для выявления почечного фенотипа (диффузные почечные кисты, субкортикальные кисты, односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки) -с учетом характера внепочечного фенотипа с поражением ЦНС, сердца и сосудов, скелета, органа зрения и слуха; пороки гортани, половых органов, гипоплазией поджелудочной железы, кистами в печени, щитовидной железе, микроглоссией и макроглоссией, задержкой роста и развития обосновано междисциплинарное ведение пациента с участием педиатра, невролога, нефролога, офтальмолога, кардиолога, отоларинголога/сурдолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, уролога, ортопеда -показано проведение генетического исследования для идентификации мутаций генов или хромосомной патологии -при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5 -прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с кистозом почек при орфанном наследственном синдроме основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипа, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)</p>

<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <p>-сбор семейного анамнеза, анализ результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях</p> <p>-одностороннюю нефункционирующую мультикистозную дисплазию почки выявляют чаще в пренатальном периоде (94,1%) или в возрасте до 1 года (100%)</p> <p>-показано проведение молекулярно-генетического исследования (идентификация мутаций генов <i>PAX2, HNF1b, CHD7, LHX1, CDC5L, USF2, UPK3A, NPHP3, TP63, SALL1</i>)</p> <p>-с возрастом ребенка нефункционирующая мультикистозная почка подвергается инволюции (уменьшению в объеме) до полного склерозирования в детском возрасте, что обосновывает контроль объема мультикистозной почки и контралатеральной по УЗИ</p> <p>-отсутствие функции мультикистозной почки не следует рассматривать показанием к нефрэктомии</p> <p>-показания к нефрэктомии нефункционирующей мультикистозной почки: рефрактерная к проводимой антигипертензивной терапии артериальная гипертензия, малигнизация, значительное увеличение УЗИ-метрического объема в динамике</p> <p>-монитор УЗИ и функции контралатеральной почки в динамике</p> <p>-при отсутствии компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки исключать её патологию</p> <p>-установить клинико–морфологические формы односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки</p> <p>-при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций контралатеральной почки, ЗПТ методом диализа; планирование трансплантации контралатеральной почки пациенту с ХБП С4, С5</p> <p>-прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией основано на оценке состояния и функции контралатеральной функционирующей почки, исследования вероятности выживаемости контралатеральной почки 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)</p>
<p>Персонализированный подход к ведению детей и подростков с кистозной болезнью почек при туберозном склерозе и прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем</p> <p>-сбор семейного анамнеза с анализом результатов УЗИ почек у родственников в 3 поколениях по кистозу почек, туберозному склерозу</p> <p>-проведение УЗИ почек и/или МРТ/КТ для выявления почечного фенотипа (увеличение объема почек, субкортикальные или диффузные кисты, ангиомиолипомы, карцинома) при манифестации внепочечного фенотипа туберозного склероза</p> <p>-с учетом характера внепочечного фенотипа туберозного склероза с фокальной затылочной эпилепсией, судорожным синдромом, корковыми туберами и субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, ангиофиброзами лица, фибромами околоногтевыми и десневыми обосновано междисциплинарное ведение пациента с участием педиатра, невролога/эпилептолога, нефролога, офтальмолога, кардиолога, дерматолога</p> <p>-показано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций генов <i>TSC1</i> и <i>TSC2</i></p> <p>-при прогрессировании ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5 осуществление выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, ЗПТ методом диализа, трансплантации почки при ХБП С4, С5</p> <p>-прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с кистозом почек при туберозном склерозе основано на оценке клинического почечного и внепочечного фенотипа, генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней по методу Kaplan–Meier (1958)</p>

Предиктивность медицины, основанная на результатах молекулярно – генетического исследования, особенностях фенотипа кистоза почек, динамическом контроле увеличения общего объема почек (ООП, см3) при УЗИ, обеспечивающего прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем, представлена на примере АРПБП (табл.9).

Таблица 9 – Прогнозирование особенностей состояния здоровья в детском возрасте при АРПБП

<p>При АРПБП у пациентов детского возраста прогнозируется:</p> <p>ренальное маловодие встречается пренатально у 51,5% плодов с АРПБП; значительное увеличение объема почек с рождения;</p> <p>артериальная гипертензия при АРПБП диагностируется в 60,6% случаев, из них у всех в возрасте до 15 лет;</p> <p>хроническая болезнь почек С1 констатирована в 10,7% случаев у педиатрических пациентов в возрасте более 2 лет, в 89,3% прогрессирование ХБП до С2–5;</p> <p>у всех пациентов диагностируют изменения печени и/или внутривеночных желчных протоков в детском возрасте, из них в 60,7% случаев с развитием синдрома портальной гипертензии в возрасте до 6 лет и риском пищевода – желудочных кровотечений</p>
--

ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования в структуре наследственных кистозов почек у 300 детей установлено преобладание поликистозной болезни почек у 233 (77,7%), АДПБП у 200 (66,7%), АРПБП у 33 (11%). Орфанные односторонняя нефункционирующая МКДП, нефронофтиз, ГКБ, КБП при ТС, наследственных болезнях и синдромах, при хромосомной патологии диагностированы у 67 (22,3%) детей.

2. Установлено из 200 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев с АДПБП у 40 (20%) по УЗИ очень раннее начало (в возрасте до 18 месяцев), у 160 (80%) детей раннее начало в возрасте более 18 месяцев. Ренальное маловодие отмечено из 40 у 11 (27,5%) детей с очень ранним выявлением почечных кист и увеличением ООП по УЗИ, у 3 с синдромом Поттер (гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность). Клинический фенотип характеризовался почечными кистами (100%), увеличением ООП по УЗИ (59%), АГ (26%), внепочечным расположением кист (9,5%), врожденным фиброзом печени (0,5%), пиелонефритом (32%). У 42 детей с АДПБП идентифицированы патогенные варианты гетерозиготных мутаций в генах *PKD1* (36/85,7%) и *PKD2* (6/14,3%). У 26 из 42 детей установлено очень раннее начало АДПБП, из них у 23 (88,5%) с мутацией гена *PKD1* и у 3 (11,5%) с мутацией гена *PKD2*.

3. Установлены у 33 детей с орфанной АРПБП клинические формы: классическая в 15% и детская с фиброзом печени в 85% случаев. Ренальное маловодие выявлено из 33 у 17 (51,5%) детей с АРПБП, из них у 5 с синдромом Поттер. Классическая АРПБП у 5 детей с ренальным маловодием, характеризовалась тяжелым синдромом Поттер с ОПП в неонатальном и грудном периодах, кистами в почках и нефромегалией, увеличением живота и гепатомегалией, АГ. Детская АРПБП с фиброзом печени у 28 детей проявлялась ренальным маловодием (42,9%), кистами в почках и нефромегалией (100%), увеличением живота (82%), АГ (57,1%), врожденным фиброзом печени (85,7%), расширением внутрипеченочных желчных протоков (78,6%), кистозом печени (60,7%), синдромом Кароли (10,7%), СПГ (60,7%) с варикозным расширением вен пищевода и желудка, пищеводно-желудочным кровотечением. Лигирование флебэктазий пищевода из 17 детей с СПГ при АРПБП проведено у 9 (52,9%). Идентифицированы у 16 детей с детской АРПБП с фиброзом печени 31 патогенный вариант мутации гена *PKHD1* в гетерозиготном (30) и в гомозиготном (1) состоянии.

4. Идентифицированы у 11 из 12 детей с орфанным гломерулокистозом почек мутации гена *HNF1b* (5), делеция хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* (4), дигенная мутация генов *CLCN5* и *HNF1b* (1), трисомия хромосомы 9 (1). У 4 детей с делецией хромосомы 17q12 вариабельный почечный фенотип: субкортикальный гломерулокистоз почек (3), мультикистозная дисплазия левой нефункционирующей почки и гломерулокистоз функционирующей контралатеральной (1); у 5 детей с патогенной мутацией гена *HNF1b*: субкортикальный гломерулокистоз почек (4), мультикистозная дисплазия правой нефункционирующей почки и гломерулокистоз функционирующей контралатеральной (1). Внепочечный фенотип у 12 пациентов с ГКБП включал уменьшение размеров поджелудочной железы (3), гипoinsулинемию (4), гипергликемию (2), гиперэхогенность паренхимы (2) и кисты печени (1).

Синдромальная ГКБП установлена у 6 пациентов – при дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* при болезни Dent1 (1), трисомии хромосомы 9 с фенотипом

гломерулокистоза обеих почек, микроцефалией, задержкой развития, врожденной эктопией зрачка и частичной атрофией зрительного нерва слева, двусторонней тугоухостью, сколиозом, атонически–атоксической формой детского церебрального паралича (1), синдроме делеции 17q12 (4).

5. Диагностированы у 13 детей с нефронофтизом клинические формы: инфантильная – ОРРНА:93591 (6) с выявлением в раннем возрасте почечных кист, анемии, полиурии, снижения функции почек; ювенильная – ОРРНА:93592 (6) с обнаружением в школьном возрасте почечных кист, анемии, ХБПС3–5; поздняя – ОРРНА:93589 (1) с манифестацией анемии, ХБПС4 и почечных кист в возрасте 17,5 лет. При генетическом исследовании идентифицированы у 8 детей с нефронофтизом делеция хромосомы 2q с захватом гена *NRHP1* (3), делеция хромосомы 12q с захватом гена *CEP290* (1), мутации генов *CEP290* (2), *TMEM67* (1), *INVS* (1). Синдромальный нефронофтиз установлен у 2 детей с Meckel–Gruber4 при мутации гена *CEP290* (1) и Senior–Loken6 вследствие del12q с захватом гена *CEP290* (1).

6. Выявлена односторонняя нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки (ОРРНА:97363) у 37 детей по УЗИ в пренатальном периоде (34) и в грудном возрасте (3). Нефроуретерэктомия МКП проведена из 37 детей у 8 (21,6%). Инволюция нефункционирующей МКП у 29 пациентов установлена по УЗИ при рождении (3,5%), в возрасте 2 лет (59,1%). У 29 детей с МКДП выявлена компенсаторная гипертрофия функционирующей контралатеральной почки по УЗИ при рождении (3,5%), в возрасте 2 лет (45,5%). У 18 (48,6%) детей с односторонней нефункционирующей МКДП диагностирована патология контралатеральной почки (гидронефроз, уретерогидронефроз, ПМР, гипоплазия, кистоз, стеноз почечной артерии).

7. С целью оптимизации диагностики и ведения пациентов разработана систематика нефункционирующей МКДП с учетом клинико–морфологических форм, инволюции, мутации генов, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной.

8. Почечный фенотип при туберозном склерозе (ОРРНА:805) у 6 детей с мутациями генов *TSC2* (5) и *TSC1* (1) характеризовался субкортикальными и диффузными паренхиматозными кистами увеличенных в объеме почек, ангиомиолипомами, карциномой, артериальной гипертензией с внепочечными проявлениями (фокальной затылочной эпилепсией и судорожным синдромом, корковыми туберами и субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами боковых желудочков головного мозга, рабдомиомами сердца, гипопигментацией и гиперпигментацией кожи, множественными гамартомами сетчатки, косоглазием, ангиофибромами лица, фибромами околоногтевыми и десневыми).

9. Описаны особенности кистоза почек у 12 детей в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах: *PAX2* (Papillo–Renal); *CHD7* (CHARGE); *CEP290* (Meckel–Gruber4); дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* (Dent1) и при хромосомной патологии: del12q с захватом гена *CEP290* (Senior–Loken6); del17q (синдром делеции 17q12); del12p; трисомии хромосомы 9; вследствие нарушения метилирования KvLQT/LIT1 (Beckwith–Wiedemann).

10. У детей с наследственными кистозами почек установлена ХБПС1 (с нормальной СКФ) с прогрессированием до С2–С5. Стратифицирована тяжесть ХБП из 200 у 190 детей с АДПП в возрасте более 2 лет: С1 с нормальной СКФ (92%), С2 (5%), С3 (2%), С4 (0,5%), С5 (0,5%). Из 10 детей с ХБП в возрасте менее 2 лет с

АДПБП у 9 нормальная СКФ, у 1 снижена. Стратифицирована тяжесть ХБП из 33 у 28 детей с АРПБП в возрасте более 2 лет: С1 с нормальной СКФ (10,7%), С2 (42,86%), С3 (28,57%), С4 (14,3%), С5 (3,57%). У 5 детей с классической АРПБП диагностирован синдром Поттер с ОПП, летальным исходом на первом году жизни.

11. Стратифицирована тяжесть ХБП у 8 детей с ГКБП в возрасте более 2 лет: С1 (1 с нормальной СКФ), С2 (6), С4 (1). У 4 детей в возрасте менее 2 лет СКФ нормальная (1), сниженная (3). Установлено прогрессирование ХБП у 10 детей с нефронофтизом в возрасте более 2 лет до С2 (1), С3 (4), С4 (2), С5 (3). Снижение СКФ у 3 детей с нефронофтизом в возрасте менее 2 лет, с летальным исходом (1).

12. Стратифицирована тяжесть ХБП из 37 у 21 пациента с односторонней МКДП в возрасте более 2 лет – С1 сохранная функция контралатеральной почки (42,9%), сниженная до С2 (28,6%), С3 (23,8%), С5 (4,7%). Из 16 детей в возрасте менее 2 лет с односторонней МКДП у 14 нормальная СКФ контралатеральной почки, у 2 снижена. Стратифицирована тяжесть ХБП при ТС из 6 у 5 пациентов в возрасте более 2 лет: С1 (3), С2 (2).

13. Рассчитанная по методу Kaplan – Meier (1958) вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у детей с АДПБП составила 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99,5%, 99%, у детей с АРПБП 85%, 85%, 82%, 82%, 79%, соответственно. Вероятность почечной выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней и 17–летней у детей с ГКБП составила 91,7%, у детей с нефронофтизом 92%, 92%, 92%, 77%, 77%, соответственно. Вероятность выживаемости контралатеральной почки 1–летней, 5–летней, 10–летней у детей с односторонней МКДП составила 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации диагностики наследственных КБП и персонализированного ведения детей в соответствии с утвержденной Концепцией предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (Приказ МЗ РФ от 24.04.2018г. №186) рекомендовано молекулярно–генетическое исследование по виду высокотехнологичной медицинской помощи – «нефрология» в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов» от 27.12.2024 № 1940.

2. У педиатрических пациентов с наследственными КБП показан контроль почечной функции с учетом высокого риска прогрессирования ХБП от С1 (с нормальной СКФ) до С2–5.

3. Персонализированный подход к ведению пациентов с наследственными КБП основан на анализе индивидуальных генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантах мутаций в генах и хромосомной патологии, почечного и внепочечного фенотипа, состояния функции почек: при прогрессировании ХБПС1 (с нормальной СКФ) до ХБПС2–5; на выборе консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или ЗПТ методом диализа и при ХБПС4, С5 трансплантации почки.

4. Прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем у детей с наследственными КБП требует проведения оценки клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958).

5. Для педиатрической практики предложена систематика МКДП у детей с учетом клинико–морфологических форм, инволюции мультикистозной почки, мутации генов, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной.

6. У детей с наследственными КБП рекомендован междисциплинарный подход к ведению детей педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом (гепатологом), офтальмологом, отоларингологом (сурдологом), неврологом, кардиологом, эндокринологом, сосудистым хирургом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Направлением для дальнейшей разработки темы исследования является оптимизация молекулярно – генетической диагностики и совершенствование стратегии персонализированной патогенетической терапии наследственных кистозных болезней почек у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (К1, К2) при Министерстве науки и высшего образования РФ; индексируемых в базе рецензируемой научной литературы Scopus:

1. **Андреева, Э. Ф.** Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы) / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 34 – 47.

2. **Андреева, Э. Ф.** Катамнез детей и подростков с поликистозом почек / Э. Ф. Андреева // **Нефрология**. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 60 – 68.

3. Особенности течения аутосомно–рецессивного поликистоза почек у детей / **Э. Ф. Андреева**, Н. Д. Савенкова, М. А. Тилуш [и др.] // **Педиатр**. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 45 – 49.

4. **Андреева, Э. Ф.** Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 100 – 105.

5. **Андреева, Э. Ф.** Делеция короткого плеча 12–й хромосомы с фенотипическими проявлениями кистоза почек: клиническое наблюдение / Э. Ф. Андреева // **Нефрология**. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 95 – 100.

6. **Андреева, Э. Ф.** Лечение аутосомно–рецессивного и аутосомно–доминантного поликистоза почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 22 – 29.

7. **Андреева, Э. Ф.** Течение аутосомно–доминантного и аутосомно–рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 77 – 87.

8. **Андреева, Э. Ф.** Клинико–генетические особенности гломерулокистоза почек в детском возрасте / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2020. – Т. 24. – № 3. – С. 54 – 63.

9. **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.

10. **Андреева, Э. Ф.** Почечное маловодие в пренатальном периоде и функция почек у новорожденных и грудных детей с наследственными кистозными болезнями почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Нефрология**. – 2021. – Т. 25. – № 3. – С. 68 – 74.

11. **Андреева, Э. Ф.** Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67* / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 121 – 126.

12. Синдром порталной гипертензии у детей с аутосомно–рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени / Э. Ф. Андреева, И. В. Дюг, Л. Г. Горячева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2023. – Т. 68. – № 3. – С. 61 – 67.

13. **Андреева, Э. Ф.** Клинико–морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2024. – Т. 69. – № 2. – С. 19 – 25.

14. **Андреева, Э. Ф.** Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно–рецессивным типом наследования у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2024. – Т. 69. – № 4. – С. 57 – 62.

15. **Андреева, Э. Ф.** Фенотип кистозной болезни почек у детей с орфанными заболеваниями и наследственными синдромами вследствие генной или хромосомной патологии (описание 9 клинических случаев) / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // **Педиатр**. – 2024. – Т. 15. – № 5. – С. 99 – 109.

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

16. База данных ренального фенотипа редкой поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования (ORPHA:731) у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, О. В. Любимова, А. И. Имельбаев // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621893. Заявка № 2024621559 от 19.04.2024. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 02.05.2024.

17. База данных «Печеночный фенотип при орфанной (ORPHA:731) аутосомно–рецессивной поликистозной болезни почек у педиатрических пациентов» / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, Л. Г. Горячев [и др.] // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622647. Заявка № 2024622375 от 07.06.2024. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 19.06.2024.

18. База данных «Фенотип односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей 6 месяцев – 17 лет» / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, Т. В. Карпова [и др.] // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622890. Заявка № 2024622545 от 17.06.2024. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 02.07.2024.

19. База данных «Динамика УЗИ–метрического общего (суммарного) объема почек у детей с орфанной аутосомно–рецессивной поликистозной болезнью почек и аутосомно–доминантной поликистозной болезнью почек с очень ранним началом» / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, А. И. Имельбаев [и др.] // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024623569. Заявка № 2024622390 от 07.06.2024. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.08.2024.

Главы в руководствах, учебные пособия:

20. **Андреева, Э. Ф.** Поликистоз почек / Э. Ф. Андреева, А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова // Клиническая нефрология детского возраста. – СПб. : Левша, 2008. – С. 121 – 143.
21. **Андреева, Э. Ф.** Кистозные болезни почек у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Учебное пособие для студентов. – СПб. : СПбГПМУ, 2012. – 40 с.
22. **Андреева, Э. Ф.** Поликистозная болезнь почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Наследственные болезни почек у детей; под ред. Н. Д. Савенковой. – СПб. : Левша, 2020. – С. 256 – 281.
23. **Андреева, Э. Ф.** Гломерулокистоз почек у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Наследственные болезни почек у детей; под ред. Н. Д. Савенковой. – СПб. : Левша, 2020. – С. 281 – 298.
24. **Андреева, Э. Ф.** Нефронофтиз у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Наследственные болезни почек у детей; под ред. Н. Д. Савенковой. – СПб. : Левша, 2020. – С. 299 – 309.
25. **Андреева, Э. Ф.** Синдром и последовательность Поттер / Наследственные болезни почек у детей; под ред. Н. Д. Савенковой. – СПб. : Левша, 2020. – С. 310 – 317.
26. **Андреева, Э. Ф.** Эпидемиология, терминология и классификация, диагностика и лечение наследственных кистозных болезней почек у детей. Учебно–методическое пособие для врачей педиатров, нефрологов, клинических ординаторов / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова; под ред. проф. Н. Д. Савенковой. – СПб. : СПбГПМУ, 2021. – 32 с.
27. **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 ред. проф. Н. Д. Савенковой. – СПб. : СПбГПМУ, 2023. – 24 с.

Список других печатных работ:

28. Особенности течения аутосомно–доминантного поликистоза почек у детей и взрослых / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, В. И. Ларионова, С. С. Арутюнян // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 3. – С. 84.
29. **Андреева, Э. Ф.** Особенности развития и течения артериальной гипертензии при аутосомно–доминантном и аутосомно–рецессивном поликистозе почек у детей и подростков / Э. Ф. Андреева, С. С. Арутюнян // Актуальные проблемы детской нефрологии. – Оренбург : Печатный дом Димур, 2010. – С. 351.
30. Катамнез 34 семей с аутосомно–доминантным поликистозом почек / С. С. Арутюнян, Э. Ф. Андреева, В. И. Ларионова, Н. Д. Савенкова // Клинико–лабораторный консилиум. – 2010. – Т. 4. – № 35. – С. 30 – 31.
31. **Андреева, Э. Ф.** Аутосомно–рецессивный поликистоз почек и печени у девочки 6,5 лет (клиническое наблюдение) / Э. Ф. Андреева, И. В. Дюг, Н. Д. Савенкова // Материалы научно–практической конференции. «Высокотехнологическая медицинская помощь в клинике педиатрической академии. Особенности ведения новорожденных». – СПб. : СПбГПМА, 2010. – С. 4 – 6.
32. **Андреева, Э. Ф.** Течение и исход аутосомно–рецессивного поликистоза почек у детей / Э. Ф. Андреева // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 1. – С. М2.

33. Внепочечные проявления при аутосомно–доминантном поликистозе почек / С. С. Арутюнян, **Э. Ф. Андреева**, Н. Д. Савенкова, В. И. Ларионова // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 1. – С. М3 – М4.

34. Арутюнян, С. С. Динамика увеличения кист и размеров почек у 67 детей с аутосомно–доминантным поликистозом почек / С. С. Арутюнян, **Э. Ф. Андреева**, Н. Д. Савенкова // Материалы VI Российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально–значимых заболеваний. Санкт–Петербург 2012». – СПб. : ИТЦ Символ, 2012. – С. 23 – 24.

35. **Андреева, Э. Ф.** Аутосомно–доминантный поликистоз почек: особенности диагностики, течения и исхода / Э. Ф. Андреева, С. С. Арутюнян, Н. Д. Савенкова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 183 – 185.

36. **Андреева, Э. Ф.** Поликистоз почек (очень раннее выявление) с туберозным склерозом у мальчика 6 месяцев: клиническое наблюдение / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник тезисов VII Балтийского Конгресса по детской неврологии; под ред. проф. В. И. Гузевой. – СПб. : СПбГПМУ, 2017. – С. 10 – 11.

37. Особенности поражения нервной системы (снижение интеллекта, умственная отсталость, светобоязнь, нарушение походки, координации, двусторонние церебральные кальцификаты базальных ганглиев) при атипичной форме Gitelman синдрома / Ж. Г. Левиашвили, Н. Д. Савенкова, ... **Андреева Э.Ф.** [и др.] // Сборник тезисов VII Балтийского Конгресса по детской неврологии; под ред. проф. В. И. Гузевой. – СПб. : СПбГПМУ, 2017. – С. 198 – 199.

38. **Андреева, Э. Ф.** Внепочечные проявления при детской форме аутосомно–доминантного поликистоза почек (АДПП): клиническое наблюдение / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Материалы II Российского форума с международным участием «Современная педиатрия. Санкт–Петербург – Белые ночи – 2017». – СПб. : ИТЦ Символ, 2017. – С. 28 – 29.

39. **Андреева, Э. Ф.** Функция почек у детей при поликистозе с аутосомно–доминантным типом наследования / Э. Ф. Андреева, И. В. Денисова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 175 – 176.

40. Савенкова, Н. Д. Острое почечное повреждение при поликистозе почек у новорожденных и детей грудного возраста / Н. Д. Савенкова, Э. Ф. **Андреева** // Тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидационной подготовки к здоровому материнству и детству». – М. : Медиабюро Статус презенс, 2018. – С. 84 – 85.

41. Частота и особенности гипертензионной ангиопатии сетчатки при нефрогенной артериальной гипертензии у детей и подростков с аутосомно–доминантным и аутосомно–рецессивным поликистозом почек / Н. Д. Савенкова, Л. А. Лысенко, **Э. Ф. Андреева**, М. А. Тилуш // Материалы научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты–2018». – СПб. : Политехника–сервис, 2018. – С. 65 – 66.

42. **Андреева, Э. Ф.** Поликистоз и карцинома почек при туберозном склерозе у детей: клинические наблюдения / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, О. В. Любимова // Детская медицина Северо–Запада. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 22.

43. Катамнез детей с Renal–Coloboma синдромом / Н. Д. Савенкова, В. В. Бржевский, ... **Э. Ф. Андреева** [и др.] // Детская медицина Северо–Запада. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 286.

44. Савенкова, Н. Д. Особенности течения и исхода аутосомно–рецессивного поликистоза почек у 17 детей / Н. Д. Савенкова, Э. Ф. Андреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 225.

45. Андреева, Э. Ф. Senior–Loken – нефронофтиз–ассоциированный синдром у девочки раннего возраста (описание клинического случая) // Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, Е. Л. Ефимова // Сборник материалов XII Российской научно–практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт–Петербург – 2019»; под ред. Е. М. Булатовой, И. А. Кельмансона. – СПб. : ИТЦ Символ, 2019. – С. 10 – 14.

46. Андреева, Э. Ф. Дифференциальная диагностика аутосомно–рецессивного поликистоза почек и аутосомно–доминантного поликистоза почек (с очень ранним выявлением) у новорожденных / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4 (спецвыпуск). – С. 54 – 56.

47. Андреева, Э. Ф. Частота встречаемости ренального маловодия и его исходы в неонатальном периоде при аутосомно–рецессивном поликистозе почек (АРПП) / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 4. – С. 234.

48. Особенности патологии почек у детей с Renal–Coloboma syndrome (RCS) / Н. Д. Савенкова, Ж. Г. Левиашвили, В. В. Бржеский, Э. Ф. Андреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 4. – С. 245.

49. Андреева, Э. Ф. Особенности течения кистозов почек типа Поттер I и Поттер III у детей с Поттер фенотипом при рождении / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 148 – 150.

50. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей / Н. Д. Савенкова, Ж. Г. Левиашвили, Э. Ф. Андреева [и др.]; под ред. Н. Д. Савенковой. – СПб. : Левша, 2020. – 440 с.

51. Андреева, Э. Ф. Генотип–фенотип корреляции при поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Детская медицина Северо–Запада. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 36 – 37.

52. Андреева, Э. Ф. Почечное маловодие в пренатальном периоде и функция почек у новорожденных с наследственными кистозными болезнями почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Тезисы VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». – М. : Медиабюро Статус презенс, 2021. – С. 64 – 65.

53. Синдром портальной гипертензии у детей с поликистозной болезнью почек / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, Л. Г. Горячева, И. В. Дюг // Сборник материалов XV Всероссийского форума «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний». – СПб. : ИТЦ Символ, 2021. – С. 5 – 9.

54. Андреева, Э. Ф. Внутрисемейная гетерогенность поликистозной болезни почек у детей из дихориальной диамниотической двойни / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник материалов XV Всероссийского форума «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний». – СПб. : ИТЦ Символ, 2021. – С. 10 – 14.

55. Фенотип гипопластической гломерулокистозной болезни почек (ORPHA93111) вследствие мутаций генов *HNF1b*, *PKHD1*, *PKD2* / Н. Д. Савенкова, Е. С. Хапугина, Н. М. Зеленин, Э. Ф. Андреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 258.

56. **Андреева, Э. Ф.** Нефронофтиз–1 вследствие мутации (делеции) *NRHP1* гена (клиническое наблюдение) / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 284.

57. **Андреева, Э. Ф.** Почечный прогноз аутосомно–рецессивной поликистозной болезни почек у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Forcipe. – 2023. Т. 6. – № 1. – С. 47 – 48.

58. Особенности фенотипа Renal–Coloboma syndrome (RCS) у детей с наследственными болезнями / Н. Д. Савенкова, **Э. Ф. Андреева**, Ж. Г. Левиашвили [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 4. – С. 275.

59. **Андреева, Э. Ф.** Патогенные варианты в генах *PKD1*, *PKD2*, *HNF1B*, *PKHD1*, *NRHP1*, *TMEM67*, *INVS* и клинический фенотип наследственных кистозов почек у 22 детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник трудов XI Международной научно–практической конференции «Молекулярная диагностика 2023». – М. : Сайенс Медиа Проджектс, 2023. – С. 147 – 149.

60. Сосудистая мальформация и паренхиматозные кисты почек: особенности диагностики на примере 3 клинических случаев / **Э. Ф. Андреева**, Н. Д. Савенкова, О. В. Любимова [и др.] // Сборник материалов XVII Всероссийской научно–практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт–Петербург – 2024»; под ред. проф. Е. М. Булатовой, проф. И. А. Кельмансона. – СПб. : ИТЦ Символ, 2024. – С. 21 – 25.

61. **Андреева, Э. Ф.** Семейный случай ювенильного нефронофтиза (OMIM:256100) и открытого артериального протока вследствие делеции ~115кв участка длинного плеча 2 хромосомы, захватывающей *NRHP1* ген: почечный прогноз и фенотип у двух сибсов / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник материалов XVII Всероссийской научно–практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт–Петербург – 2024»; под ред. проф. Е. М. Булатовой, проф. И. А. Кельмансона. – СПб. : ИТЦ Символ, 2024. – С. 15 – 20.

Список печатных работ, опубликованных в зарубежных издательствах:

62. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) / S. Narutyunyan, **Е. Andreeva**, N. Savenkova [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2011. – V. 26. – № 9. – P. 1691.(Scopus Q1)

63. Арутюнян, С. С. Частота синдрома артериальной гипертензии у детей и взрослых с поликистозом почек аутосомно–доминантного типа наследования / С.С. Арутюнян, **Э. Ф. Андреева**, Н. Д. Савенкова // Сборник тезисов II Конгресса нефрологов новых независимых государств. – Алматы, 2012. – С. 11 – 13.

64. Савенкова, Н. Д. Аутосомно–доминантный и аутосомно–рецессивный поликистоз почек у детей: катамнез 108 клинических случаев / Н. Д. Савенкова, **Э. Ф. Андреева**, С. С. Арутюнян // Матеріали Української науково–практичної конференції лікарів–педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією; под ред.: Н. І. Макєвої, Н. П. Алексеєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харьков, 2016. – С. 127 – 130.

65. **Андреева, Э. Ф.** Особенности артериальной гипертензии при поликистозе почек у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, М. А. Тилуш, С. С. Арутюнян // Тезисы IV конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств. – Минск : Проф–Пресс, 2016. – С. 114 – 115.

66. **Андреева, Э. Ф.** Renal–coloboma синдром (клиническое наблюдение) / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова, Ж. Г. Левиашвили // Матеріали Української науково–практичної конференції лікарів–педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією»; под ред.: Н. І. Макеєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харьков, 2017. – С. 27 – 30.

67. **Андреева, Э. Ф.** Молекулярно–генетическое исследование *PKHD1* при аутосомно–рецессивном поликистозе почек (АРПП) с фиброзом печени у детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник трудов Международной научно–практической конференции «Молекулярная диагностика 2018»; под ред. академика РАН В. И. Покровского. – Минск: СтройМедиаПроект, 2018. – С. 206 – 207.

68. **Андреева, Э. Ф.** Делеция короткого плеча 12 хромосомы у мальчика с почечными кистами // Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник трудов Международной научно–практической конференции «Молекулярная диагностика 2018»; под ред. академика РАН В. И. Покровского. – Минск : СтройМедиаПроект, 2018. – С. 207.

69. **Андреева, Э. Ф.** Результаты оценки показаний к трансплантации печени по шкалам PELD/MELD при наследственных кистозных болезнях почек с врожденным фиброзом печени в детском возрасте / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Материалы VI Конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств. – Минск : Проф–Пресс, 2020. – С. 42 – 44.

70. Savenkova, N. Clinical phenotype of nephronophthisis11 caused by mutation in the TMEM67 gene in infant / N. Savenkova, **E. Andreeva** // Pediatric Nephrology. – 2022. – V. 37. – P. 2935 – 2936. **(Scopus Q1)**

71. **Андреева, Э. Ф.** Фенотип поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования вследствие мутаций гена *PKHD1* у 14 детей / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова // Сборник тезисов IX съезда педиатров Узбекистана с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан». – Ташкент.: In Science, 2024. – с. 29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДПБП	поликистозная болезнь почек с аутосомно – доминантным типом наследования
АРБПБП	поликистозная болезнь почек с аутосомно – рецессивным типом наследования
ВМП	высокотехнологичная медицинская помощь
ВПЖП	внутрипеченочные желчные протоки
ВПС	врожденный порок сердца
ГКБ	гломерулокистозная болезнь
ГКБП	гломерулокистозная болезнь почек
ДН	дыхательная недостаточность
ДЦП	детский церебральный паралич
ЗПТ	заместительная почечная терапия
КБП	кистозная болезнь почек
КМД	корково – мозговая дифференцировка
КТ	компьютерная томография
МК	максимальная киста
МКДП	мультикистозная дисплазия почки
МКП	мультикистозная почка
МРТ	магнитно – резонансная томография
ООП	общий (суммарный) объем почек
ОПП	острое повреждение почек
ПМР	пузырно – мочеточниковый рефлюкс
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПГ	синдром портальной гипертензии
ТС	туберозный склероз
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХБП С1–5	хроническая болезнь почек, стадии 1–5
ЧЛС	чашечно – лоханочная система
Linear	линейный тип кривой тренда
Expon	экспоненциальный тип кривой тренда