

# Клиническая интеграция генетической диагностики в педиатрическую нефрологию

## Обзор литературы

Л.С. Приходина<sup>1,2\*</sup>

- <sup>1</sup> Отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева», ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2
- <sup>2</sup> Кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Clinical integration of genetic diagnostics to pediatric nephrology

### Review

L.S. Prikhodina<sup>1,2\*</sup>

- <sup>1</sup> M.S. Ignatova Division of Inherited and Acquired Kidney Diseases, Y.E. Veltishev Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya str., 125412, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> G.N. Speransky Department of Pediatrics with polyclinic pediatrics course, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., bld. 1, 123242, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** педиатрическая нефрология, генетика, дети, наследственные заболевания почек, секвенирование нового поколения, гены

### Резюме

Наследственные заболевания почек являются одной из ведущих причин хронической болезни почек в детском возрасте. Диагностика генетически-ассоциированных заболеваний почек на клиническом уровне нередко сложна вследствие выраженной генетической гетерогенности патологии и клинического полиморфизма проявлений. В последние годы в клинической практике применяется массовое параллельное секвенирование, разновидностью которого являются методы секвенирования нового поколения. Современное генетическое тестирование привело к улучшению диагностики генетически гетерогенных заболеваний, идентификации новых генов, что способствовало значительному прогрессу в понимании патогенетических механизмов, выявлению ранее нераспознанных фенотипов, а также реклассификации ряда заболеваний почек, включая COL4A-ассоциированную гломерулопатию и аутосомно-доминантные тубуло-интерстициальные заболевания почек.

В обзоре представлены различные типы наследования моногенных заболеваний на примере патологии почек, сгруппированные из медицинской базы данных ОММ. Приводятся литературные сведения о современных молекулярно-генетических и цитогенетических методах диагностики,

Адрес для переписки: Лариса Серафимовна Приходина  
e-mail: prikhodina@rambler.ru

Corresponding author: Dr. Larisa S. Prikhodina  
e-mail: prikhodina@rambler.ru

\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0702-4932>

включая секвенирование по Сэнгеру, таргетные мультигенные панели, технологии массового параллельного секвенирования экзома и генома, а также хромосомный микроматричный анализ. Освещены в сравнительном аспекте преимущества и ограничения молекулярно-генетических методов диагностики. Представлены показания к генетическому обследованию при подозрении на наследственный характер патологии почек, обращается внимание на необходимость интерпретации данных генетических исследований в соответствии с международными и российскими рекомендациями профессиональных сообществ медицинских генетиков. В статье приводится алгоритм генетической диагностики с примерами клинического применения в нефрологической практике, включая обоснованные диагностические и терапевтические подходы. Представлены клинические ситуации, при которых проведение генетического тестирования может позволить пациентам избежать избежать нефробиопсии или иммуносупрессивной терапии с потенциальными побочными эффектами. Показано, что применение генетических методов исследования в педиатрической нефрологии является необходимым диагностическим инструментом для поиска причин наследственных заболеваний, выбора фармакотерапии, прогнозирования течения заболевания, а также медико-генетического консультирования семей пациентов и пренатальной диагностики наследственных заболеваний.

### *Abstract*

Hereditary kidney disease is a major cause of chronic kidney disease in childhood. Diagnosis of inherited kidney diseases in clinics is often complicated by the genetic heterogeneity of the pathology and clinical polymorphism of manifestations. Mass parallel sequencing with modern sequencing methods has been used in clinical practice over recent years. Up-to-date genetic testing has improved the diagnosis of various inherited diseases, which contributed to significant progress in the understanding of pathogenetic mechanisms, the identification of previously unrecognized phenotypes, and the reclassification of a number of kidney diseases, including COL4A-associated glomerulopathy and autosomal dominant tubulointerstitial diseases. The review presents various types of inheritance of monogenic diseases using the example of kidney pathology, grouped according to the OMIM medical database. The literature provides information concerning the up-to-date inherited of genetic and cytogenetic diagnostic, including Sanger sequencing, targeted multigene panels, technologies for massively parallel sequencing of the exome and genome, as well as chromosomal microarray analysis. The advantages and limitations of the molecular genetic diagnostic methods are highlighted in a comparative aspect. The indications for genetic testing in the case of suspicion of a hereditary nature of kidney pathology are presented, attention is drawn to the need to interpret the data of genetic studies in accordance with international and Russian national recommendations of professional communities of medical geneticists. The review an algorithm for genetic diagnostics with examples of clinical application in nephrological practice, including reasonable diagnostic and therapeutic approaches. Clinical situations in which genetic testing may allow patients to avoid kidney biopsy or immunosuppressive therapy with potential side effects are presented. It is shown that the use of genetic methods in pediatric nephrology is a necessary diagnostic tool for finding the causes of hereditary diseases, choosing pharmacotherapy, predicting the course of the disease, as well as medical and genetic counseling of patients' families and prenatal diagnosis of hereditary diseases.

*Key words:* pediatric nephrology, genetics, children, hereditary kidney diseases, next-generation sequencing, genes

### **Введение**

Наследственные заболевания почек составляют около 20% в структуре хронической болезни почек (ХБП) в детском возрасте [1, 2] и являются причиной ХБП 5 стадии у 10% у взрослых пациентов [3, 4]. В настоящее время выявлено более 200 причинных генов, ответственных за развитие 70% заболеваний почек, прогрессирующих в ХБП 3-5 стадий в детском возрасте [1]. Генетический вклад в наследуемость скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевого транспорта электролитов, по данным ряда исследований, составляет 30-60% в популяции [5-7]. Более того, у 10-29% взрослых пациентов с ХБП 5 стадии установлена отягощенная наследственность по патологии органов мочевой системы (ОМС) различной этиологии [8-10].

В настоящее время известно более 50 генов, ассоциированных с аномалиями ОМС, более 80 генов, ответственных за развитие стероид-резистентного нефротического синдрома и более 95 генов кистозных цистопатий [1, 11-14]. Таким образом, у ~20% пациентов с ХБП моногенные причины заболевания могут быть идентифицированы современными генетическими методами диагностики [1].

Генетические заболевания почек в большинстве случаев имеют широкие фенотипические проявления, характеризуются прогрессирующим течением со снижением функций почек и имеют неблагоприятный прогноз. Диагностика наследственных заболеваний почек на клиническом уровне нередко сложна вследствие выраженной генетической гетерогенности патологии, клинического полиморфизма, наличия гено- и фенокopies. В настоящее время мо-

лекулярно-генетические и цитогенетические методы исследований применяются на заключительных этапах диагностики, после клинического обследования пациента с применением лабораторных и инструментальных исследований.

В последние годы нефрогенетика развивается стремительными темпами. Массовое параллельное секвенирование, разновидностью которого являются методы секвенирования нового поколения (NGS) привело к улучшению диагностики генетически гетерогенных заболеваний, идентификации новых генов, что способствовало значительному прогрессу в понимании патогенетических механизмов, выявлению ранее нераспознанных фенотипов, а также реклассификации ряда заболеваний почек [15].

Таким образом, применение генетических методов исследования в педиатрической нефрологии, является необходимым диагностическим инструментом для поиска причин наследственных заболеваний, выбора фармакотерапии, прогнозирования течения заболевания, а также медико-генетического консультирования семей пациентов и пренатальной диагностики.

### Типы наследования заболеваний

Выделяют следующие типы наследования моногенных заболеваний: аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, если аллели находятся на аутосомах; X-сцепленный доминантный и рецессивный, если ген расположен на хромосоме X; сцепленный с хромосомой Y, если ген расположен на хромосоме Y; митохондриальный в случае мута-

ций в митохондриальной ДНК. Примеры родословных с различными типами наследования заболеваний представлены на рисунке 1 по данным Waters A. et al. (2016) с модификациями [16].

#### Аутосомно-доминантный тип наследования:

- Мутантный ген наследуется от одного из родителей и реализуется в заболевание в гетерозиготном состоянии
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- Передача заболевания от лица любого пола лицу любого пола
- Заболевание встречается в каждом поколении родословной
- Заболевание может быть выявлено впервые вследствие мутации *de novo*
- Вероятность наследования заболевания у детей пробаанда составляет 50%

#### Аутосомно-рецессивный тип наследования:

- Мутантный ген реализуется в заболевание в гомозиготном состоянии при бессимптомном носительстве родителями пробаанда по одной копии мутированного гена (родители гетерозиготы)
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- Заболевание может проявляться через одно или несколько поколений в родословной
- Вероятность рождения от родителей-носителей мутации больных детей составляет 25%, здоровых детей – 25%, гетерозиготных носителей заболевания – 50%

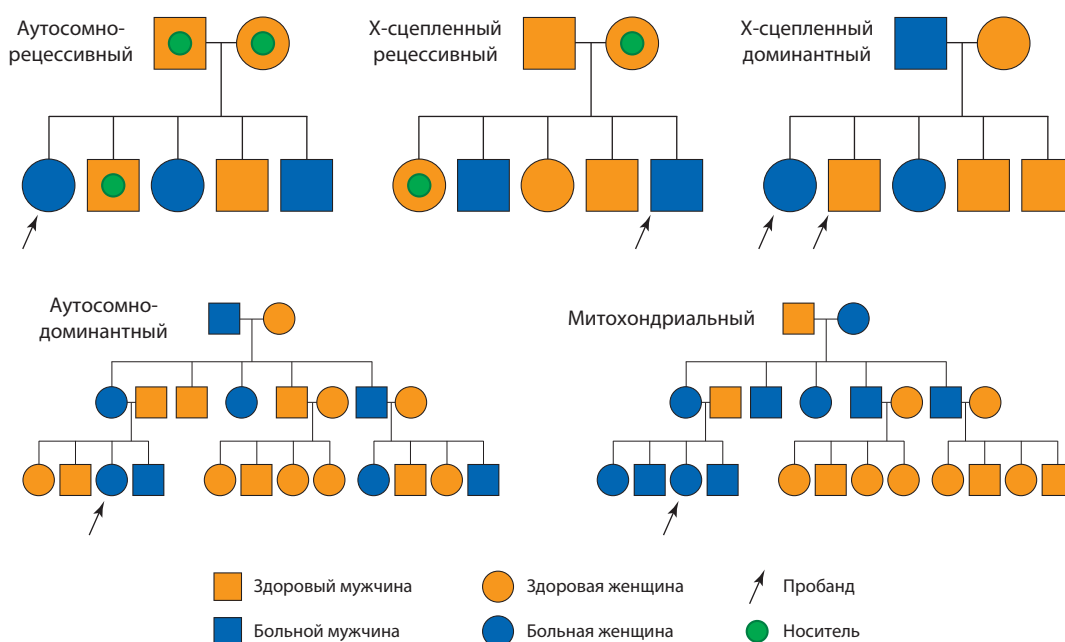


Рис. 1. Примеры родословных с различными типами наследования заболеваний

Fig. 1. Examples of pedigrees for most common types of inheritance

- В большинстве случаев у пациентов компаунд-гетерозиготные (разные) мутации в каждом из двух аллелей одного и того же гена
- Пациенты, родившиеся от близкородственного брака, как правило, являются гомозиготными носителями мутантного гена, т.е. имеют одинаковые мутации в обоих аллелях одного и того же гена, получивших от обоих родителей

### Наследование, сцепленное с полом

**X-сцепленное наследование** заболеваний принято делить на X-сцепленное рецессивное и X-сцепленное доминантное.

#### X-сцепленный рецессивный тип наследования

X-сцепленные рецессивные болезни проявляются только у лиц мужского пола, которые имеют только один мутантный аллель, а передаются гетерозиготными женщинами-носителями их сыновьям. У женщин-носителей заболевания, имеющих мутацию в одной из двух X хромосом, обычно отсутствуют проявления болезни. Однако женщин-

носителей возможны клинические проявления заболевания различной степени выраженности, если они гомозиготны по мутантному аллелю, гемизиготны, т.е. имеют одну хромосому X (синдром Шершевского-Тернера), или при структурной аномалии хромосомы X, а также при инактивации другой хромосомы X.

Больные мужчины передают мутантный ген своим дочерям – облигатным носителям, но не сыновьям. Если облигатная женщина-носитель X-сцепленной рецессивной мутации вступает в брак со здоровым мужчиной, то каждый их сын будет иметь 50% риск заболевания, а каждая дочь – 50% риск носительства заболевания. Поскольку мужчина передает хромосому X только своим дочерям, а хромосому Y – сыновьям, то все дочери больных мужчин от браков со здоровыми женщинами являются облигатными носителями заболевания, а все их сыновья здоровы. Таким образом, мужчина не может передать X-сцепленное заболевание своему сыну за очень редким исключением.

Таблица 1 | Table 1

Типы наследования заболеваний почек  
Types of inheritance of kidney diseases

Фенотип (#ОМIM)	Гены	Авторы
<b>Аутосомно-рецессивный тип наследования</b>		
Врожденный нефротический синдром финского типа (#256300)	<i>NPHS1</i>	[18]
Нефротический синдром, тип 2 (#600995)	<i>NPHS2</i>	[19]
Синдром Альпорта (#203780)	<i>COL4A3, COL4A4</i>	[20]
Поликистозная болезнь почек, тип 4, с/без патологии печени (#263200)	<i>PKHD1</i>	[21]
Поликистозная болезнь почек, тип 5, с/без патологии печени (#617610)	<i>DZIP1L</i>	[22]
Нефропатический цистиноз (#219800)	<i>CTNS</i>	[23]
Первичная гипероксалурия, тип 1 (#259900)	<i>AGXT</i>	[24]
Первичная гипероксалурия, тип 2 (#260000)	<i>GRHPR</i>	[25]
Первичная гипероксалурия, тип 3 (#613616)	<i>HOGA1</i>	[26]
Инфантильная идиопатическая гиперкальциемия, тип 1 (#143880)	<i>CYP24A1</i>	[27]
Инфантильная идиопатическая гиперкальциемия, тип 2 (#616963)	<i>SLC34A1</i>	[28]
<b>Аутосомно-доминантный тип наследования</b>		
Нефротический синдром, тип 4 (#256370)	<i>WT1</i>	[29]
Синдром Альпорта (#104200)	<i>COL4A3, COL4A4</i>	[30]
<i>HNF1B</i> -ассоциированная нефропатия (#137920)	<i>HNF1B</i>	[31]
Поликистозная болезнь почек, тип 1, с/без поликистозной болезни печени (#173900)	<i>PKD1</i>	[32]
Поликистозная болезнь почек, тип 2, с/без поликистозной болезни печени (#613095)	<i>PKD2</i>	[33]
Поликистозная болезнь почек, тип 3, с/без поликистозной болезни печени (#600666)	<i>GANAB</i>	[34]
Поликистозная болезнь почек, тип 6, с/без поликистозной болезни печени (#618061)	<i>DNAJB11</i>	[35]
<b>X-сцепленный рецессивный тип наследования</b>		
Нефротический синдром, тип 20(#301028)	<i>TBC1D8B</i>	[36]
Болезнь Дента, тип 1(#300008)	<i>CLCN5</i>	[37]
Болезнь Дента, тип 2(#300555)	<i>OCRL</i>	[38]
Синдром Альпорта (#301050)	<i>COL4A5</i>	[39]
<b>X-сцепленный доминантный тип наследования</b>		
X-сцепленный гипофосфатемический рахит (#307800)	<i>PHEX</i>	[40]
<b>Митохондриальный тип наследования</b>		
Гипомагниемия, гипертензия и гиперхолестеринемия (#500005)	Митохондриальная tPHK(IIe)	[41]



**X-сцепленный доминантный тип наследования** встречается значительно реже, чем X-сцепленный рецессивный тип наследования и выявляется у женщин-гетерозигот и у мужчин-гемизигот, имеющих мутантный аллель на единственной хромосоме X. Иногда трудно отличить X-сцепленный доминантный тип от аутосомно-доминантного типа наследования. При X-сцепленном доминантном типе наследования передача заболевания от отца к сыну невозможна. Все девочки рождаются больными от больного отца и с вероятностью 50% рождаются больными от больной матери, тогда как мальчики с вероятностью 50% рождаются больными только от больной матери. При многих X-сцепленных доминантных заболеваниях у женщин может наблюдаться мозаицизм проявлений патологии.

**Наследование, сцепленное с хромосомой Y**, предполагает, что болеют только лица мужского пола и заболевание передается только от отца всем сыновьям. В настоящее время вклад генетической изменчивости хромосомы Y в заболевания почек остается не изученным, что связано как с необходимостью обработки данных хромосомы Y отдельно от аутосомных данных, так и невозможности точно условно оценить хромосому Y по тем же стандартам, которые применяются при аутосомной оценке. Кроме того, включение хромосомы Y в различные генетические анализы является в большинстве случаев неясным, был ли анализ выполнен, или отрицательные результаты просто не сообщались.

**Митохондриальный тип наследования**, известный как материнское наследование, характерен для особого класса наследственной патологии – митохондриальных болезней. Митохондрии содержат собственную кольцевую молекулу ДНК (5-10 копий) и наследуются от матери. Митохондриальные заболевания также могут наследоваться по законам Менделя, как и другие моногенные заболевания.

- Митохондриальные мутации наследуются только по материнской линии
- Заболевание встречается во всех поколениях
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- У матери-носителя митохондриальной мутации все дети (мальчики и девочки) наследуют заболевание
- У больного отца все дети (мальчики и девочки) здоровы

Основные типы наследования на примере заболеваний почек, сгруппированные из медицинской базы данных *OMIM*, представлены в таблице 1 [17].

### Генетические методы диагностики

Диагностическое генетическое тестирование направлено на выявление мутаций, которые являются причиной заболевания у пациента, но разнообразие вариаций в геноме человека значительно усложняет

данную задачу. Человеческий геном содержит приблизительно 3 миллиарда нуклеотидов ДНК, из которых ~20 миллионов являются простыми однонуклеотидными полиморфными вариантами, которые не влияют на здоровье человека [42], и ~20 000 генов, из которых почти 4 000 могут быть причиной заболевания [17].

Наиболее общая классификация методов изучения генома человека базируется на двух основных типах мутаций: генных и хромосомных (геномных). Таким образом, выделяют два основных направления исследования генетических нарушений: молекулярно-генетическое и цитогенетическое.

### Молекулярно-генетические методы

Поиск изменений последовательностей нуклеиновых кислот и белков на молекулярном уровне является одним из основных направлений молекулярной генетики. Молекулярно-генетические методы исследования направлены на идентификацию патогенных и вероятно-патогенных генетических вариантов в ДНК с целью диагностики заболевания с последующим определением тактики терапии и прогноза течения болезни.

В настоящее время известно достаточно большое количество молекулярно-генетических методов с широким спектром применения в клинической практике. Многие из них являются либо модификацией, либо комбинацией основных методов – полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование, которое позволяет определить нуклеотидную последовательность четырех оснований – аденина, гуанина, цитозина и тимидина в одной цепи ДНК.

### Секвенирование по Сэнгеру

Секвенирование по Сэнгеру представляет собой метод определения нуклеотидной последовательности ДНК, который позволяет выявлять причинные однонуклеотидные варианты и небольшие (<5-10 пар нуклеотидов) вставки или делеции и является «золотым» стандартом для молекулярной диагностики ряда моногенных заболеваний почек, а также применяется для валидации выявленных вариантов при высокопроизводительном секвенировании методами следующего поколения (NGS), определения статуса *de novo* и сегрегации варианта в семье [43-45]. Однако секвенирование по Сэнгеру ограничено отдельными фрагментами ДНК размером <1000 пар нуклеотидов, то есть не может обнаруживать более крупные структурные варианты, что ограничивает его диагностическую ценность для генетически гетерогенных заболеваний [46-48].

С 2000-х годов стали доступны технологии высокопроизводительного секвенирования – NGS, что открыло перспективы внедрения в клиническую практику мультигенных таргетных панелей, клини-

ческого и полноэкзомного секвенирования, а также полногеномного секвенирования. Современные технологии высокопроизводительного секвенирования используют массовое параллельное секвенирование для одновременной оценки изменений в отдельных регионах генома, что позволяет проводить широко-масштабные генетические исследования.

Каждый метод высокопроизводительного секвенирования – NGS имеет свои достоинства и недостатки относительно диагностической чувствительности, аналитической точности и ряда других параметров. Выбор оптимального метода генетического исследования представляет непростую задачу для клинициста с учетом необходимости характеристики фенотипа конкретного пациента, современных знаний диагностических возможностей каждого генетического метода с учетом потенциальных ограничений, экономической эффективности и длительности исследования.

### *Таргетные мультигенные панели*

В настоящее время таргетные панели, включающие ряд известных генов, разработаны в отношении групп заболеваний почек, объединенных общими клиническими проявлениями, включая стероид-резистентный нефротический синдром [49, 50], нефролитиаз и/или нефрокальциноз [51, 52], нефрофтиз-ассоциированные цилиопатии [53, 54], аномалии ОМС [55, 56].

Использование таргетной панели, включающей 27 генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом у пациентов до 25-летнего возраста, позволило выявить моногенный генез в 29,5% случаев [57]. При этом, частота выявленных мутаций обратно пропорционально коррелировала с возрастом манифестации заболевания: у 69,4% пациентов – в первые 3 месяца жизни, у 49,7% – в 4-12 месяцев, у 25,3% – в 1-6 лет, у 17,8% – в 7-12 лет и у 10,8% в 13-18 лет, соответственно [57].

При обследовании взрослых пациентов с клиническими проявлениями канальцевых дисфункций применение таргетной панели, включающей 46 генов, ассоциированных с различными тубулопатиями, позволило установить генетический диагноз в 26% случаев [58]. Генетический генез тубулопатий был подтвержден у одной трети обследованных взрослых пациентов, что в 2 раза меньше по сравнению с частотой выявленных мутаций у детей с тубулопатиями (64%) [59].

Использование таргетных мультигенных панелей в клинической практике наиболее целесообразно применять для заболеваний почек с низкой генетической гетерогенностью, например, при подозрении на синдром Альпорта. Применение таргетной панели, включающей 3 гена, ассоциированных с синдромом Альпорта – *COL4A3*, *COL4A4* и *COL5A5*,

позволило диагностировать заболевание у 83% пациентов с семейной гематурией [60].

Генетическая диагностика с применением таргетных панелей генов не исключает отрицательного результата, что может быть связано с ограничениями данного метода, включая невозможность определения больших делеций или дупликаций, пропусков глубоких интронных патогенных вариантов и нуклеотидных повторов, а также ограниченным количеством включенных генов в панели.

При генетически гетерогенной патологии почек применение панели генов нецелесообразно. В таких случаях врач совместно с клиническим генетиком осуществляют обоснованный выбор дальнейшего генетического метода исследования, например, секвенирование экзома (клиническое, полное) или генома.

**Технология массового параллельного секвенирования** представляет собой технику определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК, которая позволяет одновременно «прочитать» большое количество участков генома, что является её главным отличием от более ранних методов секвенирования [61]. В ходе данной технологии могут генерироваться до сотен миллионов и миллиардов нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл с последующим многократным прочтением анализируемой нуклеотидной последовательности.

В настоящее время применяется несколько видов секвенирования, позволяющих выявлять генетические варианты, ответственные за заболевания, включая клиническое секвенирование экзома, полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

### *Секвенирование экзома*

Экзом человека включает все кодирующие последовательности ядерной ДНК (~180 000 экзонов) за исключением митохондриальной, что составляет только 1-2% генома человека и, тем не менее, содержит большинство известных в настоящее время патогенных вариантов, вызывающих заболевания. При этом примерно 85% известных отклонений, вызывающих наследственные заболевания, происходят именно в этой части генома.

Секвенирование экзома – технология определения последовательности всех белок-кодирующих генов в геноме с целью обнаружения патогенных генетических вариантов. Преимущество экзомного секвенирования состоит в том, что оно позволяет проводить массовый скрининг генов, поэтому является эффективным инструментом молекулярно-генетической диагностики, заменяющим дорогостоящие исследования отдельных генов.

**Клиническое секвенирование экзома** представляет собой технологию определения кодирующих последовательностей известных генов (~4700), ответственных за развитие наследственных заболеваний, то есть является «большой» панелью генов.

Применение клинического секвенирования экзоза с исследованием 68 генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом у детей, позволило установить моногенные причины заболевания в 27,5% случаев [62]. Мутации идентифицированы в 8 генах, включая *NPHS2*, *WT1*, *COL4A4*, *COL4A5*, *LMX1B*, *C3*, *LAMA5* и *LAMB2*. Среди пациентов с установленным моногенным стероид-резистентным нефротическим синдромом у 50% выявлены мутации в 2-х генах – *NPHS2* и *WT1*. Моногенный генез инфантильного нефротического синдрома установлен у 50% детей с применением клинического секвенирования экзоза [63].

У детей с гиперкальциемией и медуллярным нефрокальцинозом клиническое секвенирование экзоза позволило установить частоту и спектр наследственных заболеваний: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 1 и 2 типов выявлена в 38,5% и 19,2% случаев, соответственно, гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией – в 30,8%, синдром Вильямса – у 11,5% пациентов [64].

Клиническое секвенирование экзоза с исследованием 625 генов, ассоциированных с ХБП различной этиологии у 3315 взрослых пациентов, позволило выявить моногенные заболевания почек в 9,3% случаев [65]. Частота идентификации мутаций была самой высокой у пациентов с аномалиями ОМС и кистозными заболеваниями почек (23,9%), а также с нефропатиями ранее невыясненного генеза (17,1%) [65]. У 63% пациентов с установленными моногенными заболеваниями почек, мутации идентифицированы в 6 генах, включая *PKD1*, *PKD2*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* и *UMOD* [65].

По мере появления описаний новых фенотипов и открытия новых генов, предшествующие версии секвенирования клинического экзоза со временем теряют свою актуальность.

### Полноэкзомное секвенирование

Секвенирование полного экзоза – технология идентификации и анализа белок-кодирующих генов в геноме, которое обеспечивает более широкое и полное тестирование, чем таргетные мультигенные панели и клиническое секвенирование экзоза, так как определяет варианты по всему геному.

Полноэкзомное секвенирование применяется для диагностики различных заболеваний почек с высокой генетической гетерогенностью, например, нефронофтиз и стероид-резистентный нефротический синдром. В настоящее время известно более 90 генов, ассоциированных с нефронофтизом и применение полноэкзомного секвенирования в клинической практике, позволило идентифицировать новые гены-кандидаты патологии [66, 67]. Частота обнаружения патогенных вариантов, ассоциированных с нефронофтизом, составляла 12% при

использовании 13-генной панели [68], 21% – при применении 34-генной панели [54] и ~60-70% – при полноэкзомном секвенировании [11, 69].

Полноэкзомное секвенирование позволило идентифицировать патогенные варианты у 26% детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом, при этом у 61% пациентов с манифестацией заболевания в раннем возрасте мутации выявлены в 3-х генах *NPHS1*, *NPHS2* и *WT1* [70].

Кроме того, при использовании полноэкзомного секвенирования были обнаружены новые гены, ответственные за развитие ряда заболеваний почек, которые ранее считались генетически однородными. Общеизвестным являлся тот факт, что поликистозная болезнь почек является результатом мутаций только в 3-х генах, включая гены *PKD1* и *PKD2*, ассоциированные с аутосомно-доминантным типом и ген *PKHD1*, ответственный за аутосомно-рецессивный тип заболевания. Однако у 7-10% семей с аутосомно-доминантным типом поликистозной болезни почек ранее не выявлено мутаций в генах *PKD1* и *PKD2* [71, 72], а мутации в гене *PKHD1* не обнаруживались, по меньшей мере, у 13% пациентов с аутосомно-рецессивным типом поликистозной болезни почек [73, 74]. Применение полноэкзомного секвенирования у пациентов с ранее не выявленными мутациями в известных генах позволило обнаружить новые гены-кандидаты: *GANAB* при аутосомно-доминантном типе поликистозной болезни почек [34] и *DZIP1L* при аутосомно-рецессивном типе поликистозной болезни почек [22], что расширило генетический спектр поликистозной болезни почек.

И наоборот, применение полноэкзомного секвенирования в клинической практике продемонстрировало, что многие генетически детерминированные заболевания почек могут вызывать более широкий спектр фенотипов, чем считалось ранее, что свидетельствует об отсутствии генотип-фенотипических взаимосвязей. Например, мутации в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, которые ассоциированы с синдромом Альпорта, были обнаружены у детей и взрослых пациентов с клиническим диагнозом стероид-резистентного нефротического синдрома и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, что расширило диапазон фенотипов, связанных с *COL4A*-ассоциированной гломерулопатией [75-77].

В сложно-диагностируемых случаях предполагаемых наследственных заболеваний полноэкзомное секвенирование может иметь высокую диагностическую информативность для пациентов с нехарактерными почечными фенотипами или заболеваниями почек неустановленного генеза [78, 79]. Например, одно из первых клинических описаний применения полноэкзомного секвенирования представлено у новорожденного с гипокальциемическим метаболическим алкалозом с подозрением на синдром Бартера [80]. При полноэкзомном секвенировании была



идентифицирована гомозиготная мутация в гене *SLC26A3*, что позволило диагностировать у ребенка хлоридную диарею, а варианты-кандидаты в локусах, ассоциированных с синдромом Барттера не были выявлены. Патогенные варианты в гене *SLC26A3* были обнаружены еще у 13% пациентов с предполагаемым синдромом Барттера, что подтверждает целесообразность анализа полного экзона в клинически сложных случаях [80].

Применение полноэкзомного секвенирования у взрослых пациентов с неустановленным диагнозом ХБП позволило выявить патогенные варианты у 24% пациентов, включая синдром Альпорта, болезнь Дента и *HNF1B*-ассоциированную нефропатию [81]. Кроме того, у многих пациентов ранняя диагностика с применением полноэкзомного секвенирования имеет чрезвычайно важное значение для выбора терапии и определения прогноза течения заболевания. Например, необходимость отмены иммуносупрессивной терапии при генетически-ассоциированном стероид-резистентном нефротическом синдроме, а также проведение превентивной трансплантации печени при ХБП 3-4 стадии или комбинированной трансплантации печени и почки при ХБП 5 стадии у пациентов с первичной гиперкальциемией типа 1.

Полноэкзомное секвенирование позволяет повторно анализировать ранее полученные данные с использованием новых инструментов биоинформатики и/или повторным изучением аннотированных вариантов в свете недавно обнаруженных ассоциаций ген-болезнь. Однако клинически значимые сегменты генома могут быть пропущены и при использовании полноэкзомного секвенирования [82]. Например, ~50% зарегистрированных патогенных вариантов в гене *WT1*, ассоциированном с нефротическим синдромом 4-го типа и синдромом Денис-Драш, были недостаточны покрыты полноэкзомным секвенированием и, соответственно, патогенные варианты были пропущены [83].

### *Полногеномное секвенирование*

Секвенирование полного генома – технология идентификации и анализа всех кодирующих и некодирующих ДНК последовательностей, то есть всего генома человека, который состоит из более чем трех миллиардов нуклеотидов. Основное различие между полногеномным и полноэкзомным секвенированием состоит в том, что полногеномное секвенирование охватывает весь геном, включая все экзоны (т.е. включает полный экзон) и позволяет обнаруживать мутации и в некодирующих элементах ДНК, которые могут быть пропущены при полноэкзомном секвенировании [84]. Еще одним существенным преимуществом полногеномного секвенирования перед полноэкзомным секвенированием состоит в значительно повышенной способности

идентифицировать различные типы вариаций числа копий последовательности ДНК в генах (инсерции, дупликации и др.) [85].

При полном секвенировании генома можно получить информацию об известных мутациях, а также о мутациях, не встречавшихся ранее и расположенных в некодирующих областях генома. Например, диагноз инфантильного атипичного гемолитико-уремического синдрома был установлен с применением полногеномного секвенирования с идентификацией интронной мутации в гене *DGKE* [86]. Интронные мутации, приводящие к измененному сплайсингу, также были выявлены в ранее генетически не диагностируемых случаях синдрома Альпорта [87], иммуно-костной дисплазии Шимке [88] и синдрома Гиттельмана [89]. Секвенирование полного генома также обеспечивает более полный охват кодирующих и некодирующих областей, облегчая точное обнаружение вариантов в генах с высокомолекулярными участками, такими как *PKD1*, ответственного за развитие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [90]. По данным литературы, полногеномное секвенирование выявляет причинные варианты заболеваний у ~20-40% пациентов, оставшихся не диагностированными с помощью полноэкзомного секвенирования и/или хромосомного матричного анализа (ХМА) [91, 92].

Важно отметить, что некоторые типы генетических вариантов остаются не обнаруженными с использованием современных технологий секвенирования. Например, патогенные варианты в гене *MUC1*, который ассоциирован с аутосомно-доминантным тубуло-интерстициальным заболеванием почек были пропущены при полноэкзомном и полногеномном секвенировании и идентифицированы только с помощью ПЦР с амплификацией протяженных участков ДНК (10 тысяч и более пар оснований) и молекулярного клонирования [93]. Недавно был разработан новый метод для диагностики *MUC1*-ассоциированного аутосомно-доминантного тубуло-интерстициального заболевания почек, основанный на масс-спектрометрии [94]. Кроме того, ограничениями методов NGS могут являться: неравномерное покрытие, артефакты секвенирования, мутации в областях повторяющихся последовательностей ДНК (экспансии повторов и др.), мутации в областях генов, гомологичных псевдогенам, структурные перестройки (инверсии, транслокации), вариации числа копий ДНК, мозаицизм, эпигенетические варианты.

Вопрос о том, будет ли полноэкзомное или полногеномное секвенирование наиболее информативным генетическим тестом клинической диагностики в ближайшем будущем, является предметом постоянных дискуссий. Как известно, причины возникновения менделианских (моногенных) заболеваний в подавляющем большинстве случаев находятся в кодирующих регионах генов [95], полноэкзомное



секвенирование в настоящее время было предложено в качестве наиболее информативного и экономически эффективного метода молекулярно-генетической диагностики в клинической практике [96, 97].

### *Молекулярно-цитогенетические методы*

Диагностика хромосомных аномалий проводится с использованием цитогенетических методов, которые включают в себя культивирование с целью получения метафазных клеток с последующим применением дифференциального окрашивания хромосом по длине и исследованием кариотипа с помощью светового микроскопа. Данный комплекс приемов получил широкое распространение в связи с тем, что в течение долгих лет он представлял собой практически единственный способ идентификации хромосомных аномалий.

Среди самых распространенных молекулярно-цитогенетических методов известны: флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) и сравнительная геномная гибридизация (comparative genomic hybridization – CGH) на процессе гибридизации нуклеиновых кислот. Разрешающая способность молекулярно-цитогенетических методов определяется минимальным размером последовательности хромосомной ДНК (количеством нуклеотидов), которую возможно регистрировать с помощью микроскопа [98].

Цитогенетический метод FISH применяют для определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*, а также для выявления специфических мРНК в образце ткани, что позволяет установить пространственно-временные особенности экспрессии генов в клетках и тканях.

Метод CGH имеет высокую разрешающую способность и позволяет выявлять количественные и качественные нарушения структуры хромосом, диагностировать анеуплоидии и микроструктурные хромосомные аномалии одновременно во всех хромосомах. Среди недостатков метода CGH можно выделить относительно высокую стоимость, большую продолжительность (по сравнению с FISH), ограничения в выявлении сбалансированных перестроек и несбалансированных перестроек за пределами разрешения.

Цитогенетические методы FISH и CGH используют в клинической практике с целью преимплантационной, пренатальной и постнатальной (врожденные аномалии развития и др.) генетической диагностики.

### *Хромосомный микроматричный анализ*

Исторически тестирование на генетические заболевания, вызванные структурными вариантами, включало кариотипирование, которое может вы-

являть хромосомные расстройства, транслокации и другие большие геномные дисбалансы. Однако многие нарушения генома вызваны изменениями числа копий ДНК, что меньше разрешения кариотипирования [99, 100]. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) представляет собой усовершенствованный метод молекулярного кариотипирования, который позволяет обнаруживать как маленькие, так и большие вариации числа копий генов [101].

В клинической практике используются два основных типа ХМА: сравнительной геномной гибридизации и однонуклеотидных вариантов, которые обеспечивают широкий охват всего генома с разрешением на уровне одного экзона [102, 103]. Благодаря такому высокому разрешению, ХМА имеет большую диагностическую информативность по сравнению с кариотипированием для множественных врожденных аномалий, в том числе ОМС, и в настоящее время рекомендуется в качестве генетической диагностики первой линии по данным показаниям [102, 104, 105].

Ограничениями ХМА являются невозможность выявления мозаицизма, полиплоидии, сбалансированных хромосомных транслокаций, а также микроделеций и микродупликаций за пределами разрешающей способности метода (до ~1-2 kb), что может препятствовать точному определению размеров границ вариаций числа копий затронутых генов, что является ключевыми критериями в диагностической интерпретации [106, 107].

Врожденные аномалии ОМС являются наиболее частой нефрологической патологией в детском возрасте [2, 108] и могут проявляться как изолированно или являться одним из проявлений наследственных полиорганных синдромов [109]. Установлено, что ХМА является эффективным диагностическим инструментом первой линии как у пациентов с синдромальными, так и несиндромальными формами врожденных аномалий ОМС [110, 111]. Среди всех опубликованных к настоящему времени исследований патогенные варианты числа копий генов были выявлены у ~4-10% пациентов с врожденными аномалиями ОМС [111-113].

### **Показания к генетическому обследованию**

Генетические исследования рекомендуется проводить пациентам с заболеваниями почек, манифестирующими в раннем возрасте, при подозрении на наследственный генез патологии почек, с клинически не дифференцируемыми заболеваниями почек, а также для обоснованного назначения терапии, прогноза течения заболевания, обследования родственных доноров почек, прогноза возврата заболевания почек в трансплантат [114, 115].

Генетическое тестирование рекомендуется выполнять женщинам, предполагаемым носителям моногенных X-сцепленных нефропатий, таких как X-сцепленного синдрома Альпорта или болезни

Таблица 2 | Table 2

Основные генетические методы: показания и ограничения  
Major genetic testing modalities: indications and limitations

Методы: возможности	Показания к применению (примеры)	Преимущества	Ограничения
<b>Секвенирование по Сэнгеру:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<10 п.н.) в сегменте ДНК <1 кб	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подтверждение результатов NGS (валидация патогенного варианта в гене <i>COL4A3</i>, идентифицированного методами NGS);</li> <li>Регионы, невосприимчивые к NGS, такие как богатые гуанин-цитозином, повторяющиеся сегменты ДНК (диагностика болезни Фабри в т.ч. с почечным вовлечением);</li> <li>Подтверждение моногенного заболевания у пациентов с характерным фенотипом (идентификация мутации в гене <i>CTNS</i>, ассоциированным с нефропатическим цистинозом у пациента с кристаллами цистина в роговице и синдромом Фанкони)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более легкая и быстрая интерпретация данных по сравнению с NGS;</li> <li>Отсутствует риск выявления вторичных находок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Разрешающая способность &lt;1 кб не позволяет выявлять большие структурные варианты;</li> <li>Увеличение времени выполнения и эффективности затрат с увеличением длины гена и/или количества тестируемых генов</li> </ul>
<b>Хромосомный микроматричный анализ:</b> Определение во всем геноме вариаций числа копий ДНК ≥ 200-400 кб	<ul style="list-style-type: none"> <li>Множественные врожденные аномалии (определение делеции гена <i>HNFB1B</i> у пациентов с гипо-/дисплазией почек и аутизмом);</li> <li>Определение 22q11.2 делеции, характерной для синдрома Ди-Джорджи у пациентов с агенезией почки и неонатальной гипокальциемией</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более высокое разрешение позволяет обнаружить вариации числа копий ДНК, пропущенные при карриотипировании;</li> <li>Обнаружение вариаций числа копий ДНК по всему геному повышает диагностическую чувствительность метода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не может определять одно-нуклеотидные варианты, инсерции, и небольшие вариации числа копий ДНК;</li> <li>Ограниченная возможность выявления сбалансированных хромосомных перестроек, соматического мозаицизма низкого уровня (&lt;20%) и вариаций числа копий ДНК в определенных регионах (псевдогены, элементы повтора)</li> </ul>
<b>Таргетные NGS панели генов:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в генах, включенных в панель для определенного фенотипа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с характерными фенотипами конкретного заболевания (определение мутаций в генах <i>AGXT</i>, <i>GRHPR</i> и <i>HOGA1</i> для диагностики первичной гипероксалурии 1-3 типов у детей с оксалатно-кальциевым нефролитиазом);</li> <li>Заболевания с низкой генетической и/или фенотипической гетерогенностью (определение мутаций в генах <i>COL4A3</i>, <i>COL4A4</i>, <i>COL4A5</i> у пациентов с подозрением на синдром Альпорта)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможна оптимизация с увеличением числа включенных генов для обеспечения достаточного охвата вариантов в целевых регионах;</li> <li>Включение в панель генов, связанных с определенными фенотипами, облегчает интерпретацию и сводит к минимуму риск вторичных находок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тестирование ограниченного числа генов снижает диагностическую чувствительность, особенно для генетически и/или фенотипически гетерогенных заболеваний;</li> <li>Проблемы дизайна панели (выбор генов и необходимость частых обновлений)</li> <li>Минимальная возможность повторного анализа секвенирования</li> </ul>
<b>Полноэкзомное секвенирование:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в пределах кодирующих регионов генома	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с генетически-гетерогенными или нехарактерными фенотипами (диагностика</li> <li>врожденной хлоридной диареи у пациента с неподтвержденным синдромом Бартера);</li> <li>ХБП неустановленной этиологии (диагностика <i>LMX1B</i> гломерулопатии);</li> <li>Пациенты с неустановленным диагнозом после применения таргетных NGS панелей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение диагностической чувствительности по сравнению с панелями генов;</li> <li>Позволяет проводить массовый скрининг кодирующих, последовательностей относительно дешево, чем при полногеномном секвенировании;</li> <li>Возможность проводить повторный анализ секвенирования с потенциальным обнаружением новых генов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более низкая аналитическая чувствительность и специфичность, чем при полногеномном секвенировании из-за ограниченного охвата определенных регионов и неспособности выявлять некоторые типы вариантов (например, инсерции (&gt;1 кб));</li> <li>Может выявить несколько вариантов – кандидатов заболевания, увеличивая время интерпретации данных биоинформатического анализа;</li> <li>Дополнительная нагрузка при выявлении вторичных находок в генах, не связанных с первичным показанием для NGS</li> </ul>
<b>Полногеномное секвенирование:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в кодирующих и не-кодирующих регионах генома	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с генетически гетерогенными фенотипами (выявление причинных интронных вариантов, ассоциированных с синдромом Гиттельмана);</li> <li>Пациенты с неспецифическими фенотипами;</li> <li>ХБП неустановленной этиологии (нефронофтиз);</li> <li>Пациенты с неустановленным диагнозом после применения других генетических методов диагностики (выявление причинно-сбалансированных транслокаций при врожденных аномалиях)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более высокая диагностическая и аналитическая чувствительность по сравнению с секвенированием полного экзона благодаря способности определять одно-нуклеотидные варианты, инсерции и вариации числа копий генов в кодирующих и некодирующих областях, а также более полное покрытие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сложность интерпретации некодирующих вариантов;</li> <li>Большой объем генерируемых данных, что приводит к значительным временным и финансовым затратам;</li> <li>Нагрузка вторичными находками в генах, не связанных с первичным показанием для тестирования</li> </ul>

Дента, учитывая потенциальную возможность развития заболевания почек даже при более мягком фенотипе, чем у мужчин [116]. У всех обследованных матерей мальчиков с болезнью Дента 1 и 2 типов установлена фенотипическая вариабельность клинических проявлений данной X-сцепленной тубулопатии в виде низкомолекулярной протеинурии, снижения реабсорбции фосфатов, гипофосфатемии, медулярного нефрокальциноза и прогрессирования в ХБП 2 стадии [117].

Генетические исследования рекомендуется проводить при обследовании потенциальных родственных доноров почек, при этом донорство противопоказано лицам с аутосомно-доминантными формами наследственного заболевания почек, например, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Ранее установлено, что среди пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек вследствие мутаций в гене *PKD1* мутации с потерей функции приводят к более тяжелому течению заболевания с прогрессированием в ХБП 5 стадии по сравнению с пациентами с миссенс-мутациями [35, 118].

Носители аутосомно-рецессивных заболеваний в настоящее время считаются подходящими донорами почек, поскольку не ожидается, что у гетерозиготных носителей причинной аллели развивается заболевание [119]. Однако не исключаются субклинические «мягкие» фенотипы заболеваний у носителей, что предполагает более высокий риск заболевания почек, что требует нефрологического контроля. Например, гепаторенальное вовлечение в виде гиперэхогенности паренхимы почек и/или кист печени было выявлено у облигатных гетерозиготных носителей аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек [120], а легкие дефекты ацидификации и нефролитиаз наблюдались у облигатных гетерозиготных носителей мутации в гене *ATP6V1B1*, ответственного за развитие дистального канальцевого почечного ацидоза с тугоухостью [121]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочных последствий статуса носителя для функций почек, риска развития заболеваний почек и отдаленных результатов донорства почек.

Проведенные исследования подтверждают необходимость применения генетического тестирования у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек неустановленной этиологии, особенно, в случаях семейного характера патологии. Применение современных методов NGS позволило установить диагноз у 17-56% пациентов с ХБП неустановленной этиологии [81, 115, 122].

Генетические исследования рекомендуется проводить с целью пренатальной диагностики наследственного заболевания у плода на стадии внутриутробного развития. При известной выявленной патогенной мутации у родителей или пробанда,

может быть проведено генетическое исследование фетальной ДНК, выделенной из образца ворсин хориона (хорионбиопсия 10-13 недель) или амниоцитов (амниоцентез 15-20 недель) или лимфоцитов пуповинной крови путем чрескожной пункции пуповины (кордоцентез 21-24 неделя). Предложение семье пренатальной генетической диагностики зависит от наследственного заболевания почек, типа его наследования и прогноза течения патологии. Кроме того, применяемая процедура также может зависеть от положения плода во время биопсии. Все эти вопросы должны быть подробно обсуждены с родителями заранее и обычно требуют междисциплинарного подхода, включая нефрологов, гинекологов и клинических генетиков, учитывая, что обсуждение должно также отражать возможные результаты и последствия для текущей беременности.

Ограничениями для пренатальной генетической диагностики являются возможная контаминация эмбриональной ДНК материнской тканью, приводящая к ложноотрицательному результату. Во избежание данной проблемы и подтверждения результатов прямого генетического тестирования, пренатальный генетический тест всегда должен сопровождаться непосредственным анализом взаимосвязей (linkage analysis).

Сравнительные характеристики основных генетических методов с показаниями к их проведению, преимуществами и ограничениями представлены в таблице 2 по данным Groorpmann E.E. et al. (2018) с модификациями [115].

Биоинформатический переанализ полученных данных полноэкзомного и полногеномного секвенирования проводится при отсутствии идентифицированных мутаций в случае появления новой клинической информации, не менее, чем через 1 год после исследования в связи с открытием новых генов, обновлением генетических баз данных, а также при необходимости получения второго мнения.

### Клиническое применение генетической диагностики в практике нефролога

Первым шагом в установлении генетического диагноза у пациента с заболеванием почек является характеристика фенотипа заболевания путем анализа данных анамнеза жизни и заболевания, результатов биохимических, инструментальных, гистопатологических и других исследований. Затем охарактеризованный фенотип пациента анализируется в соответствии с современными литературными данными о заболевании для обоснованного выбора метода генетического тестирования. Алгоритм геномной нефрологии, составленный по данным Groorpmann E.E. et al. (2018) с модификациями представлен на рисунке 2 [115].

У пациентов с подозрением на наследственные генетически гетерогенные заболевания, с клинически неоднозначными фенотипами или нулевыми

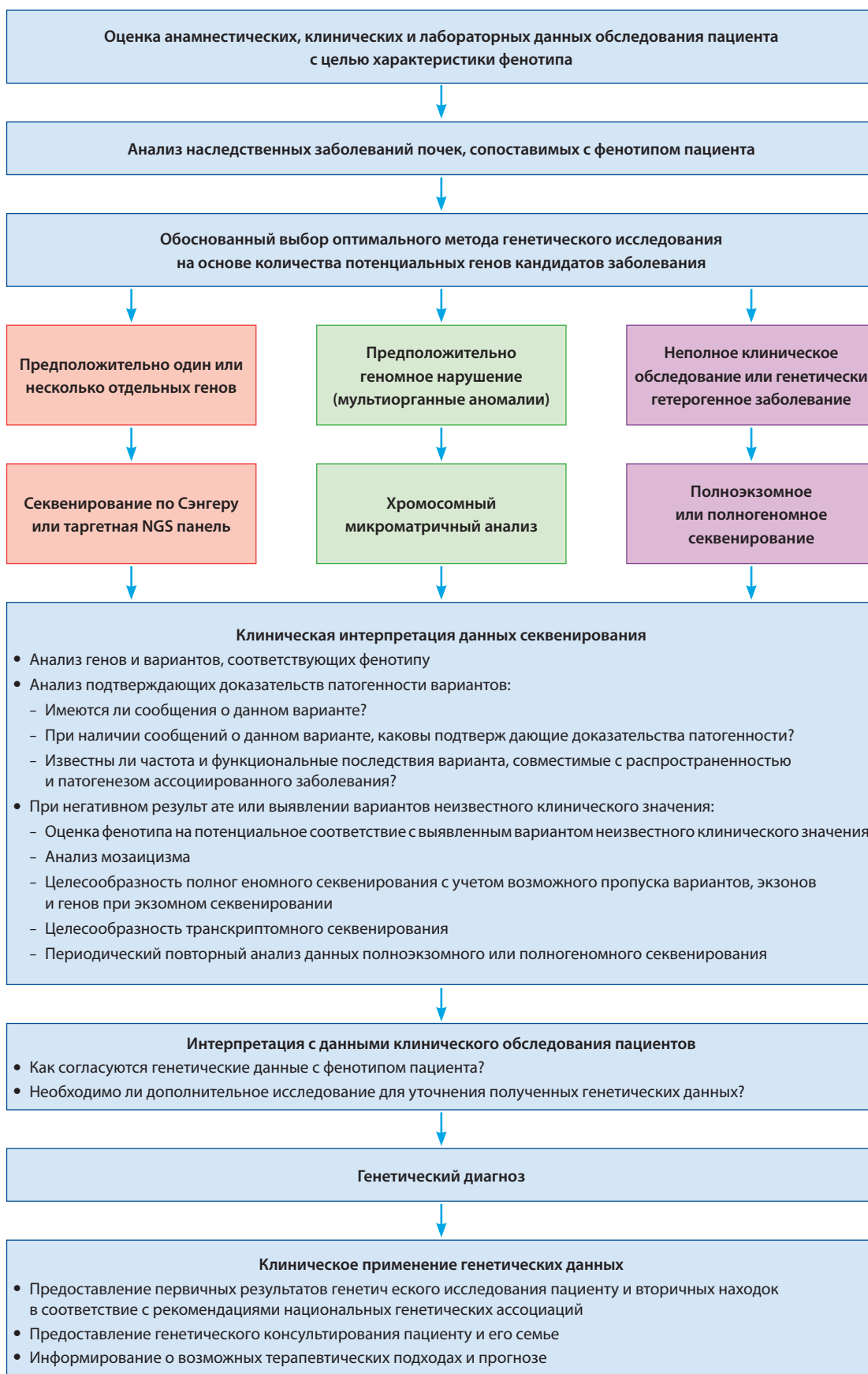


Рис. 2. Алгоритм геномной нефрологии: генетическая диагностика и клиническое применение

Fig. 2. The genomic nephrology workflow: genetic diagnosis and clinical application



результатами целевых методов генетического тестирования, таких как секвенирование по Сэнгеру или таргетные мультигенные панели, целесообразно применять полноэкзомное или полногеномное секвенирование.

Интерпретация полученных данных генетических исследований должна проводиться в соответствии с международными и российскими рекомендациями профессиональных сообществ медицинских генетиков [45, 61, 123, 124]. Данный процесс включает в себя выявление генов, имеющих отношение к фенотипу пациента с последующим анализом

доказательств патогенности идентифицированных вариантов на основании имеющихся сообщений о заболевании и его распространенности в популяции, биоинформатических программ предсказания, а также оценки соответствия между генетическими данными и клиническим фенотипом. Полученные данные с установленным генетическим диагнозом передаются пациенту и могут быть использованы специалистами – нефрологом и клиническим генетиком для информирования о возможностях персонализированной терапии, прогнозе и необходимости медико-генетического консультирования.

Таблица 3 | Table 3

## Примеры клинического применения генетической диагностики в педиатрической нефрологии

## Examples of clinical application of genetic diagnostics in pediatric nephrology

Мутации в гене	Фенотип (#OMIM)	Клиническое применение	Авторы
<b>Стероид-резистентный нефротический синдром</b>			
<i>COQ2</i>	Нефротический синдром вследствие первичного дефицита $C_0Q_{10}$ 1 (#607426)	Терапия коэнзимом Q10: снижение протеинурии, улучшение функций почек, индукция ремиссии в ряде случаев	[126]
<i>ADCK4</i>	Нефротический синдром, тип 9 (#615573)		[127]
<i>WT1</i>	Нефротический синдром, тип 4 (#256370), Синдром Денис-Драш (#194080), Синдром Фрайзера (#136680)	Показано кариотипирование, УЗИ почек, органов малого таза и половых органов для исключения нефробластомы гонадобластомы, дисгенезии гонад	[125]
<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i>	Синдром Альпорта: аутосомно-доминантный (#104200), аутосомно-рецессивный (#203780), X-сцепленный (#303630)	Раннее (до появления протеинурии) назначение ингибиторов АПФ с нефропротективной целью; Риск развития антител к гломерулярной базальной мембране после трансплантации почки при наличии большой делеции в гене <i>COL4A5</i> ; У лиц женского и мужского пола с <i>COL4A5</i> мутациями с потерей функции наблюдается более раннее развитие ХБП 5 стадии, тугоухости и патологии органов зрения; Не рекомендуется рассматривать в качестве доноров почки матерей мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта в связи с риском снижения функций почек и развития артериальной гипертензии	[128]
<b>Нефролитиаз/нефрокальциноз</b>			
<i>CTNS</i>	Нефропатический цистиноз (#219800)	Раннее назначение цистеамина и внутриглазных капель с цистеамином	[129, 130]
<i>CLCN5</i>	Болезнь Дента, тип 1 (#300008)	Назначение гипотиозида	[131, 132]
<i>OCRL</i>	Болезнь Дента, тип 2 (#300555)		
<i>AGXT</i>	Первичная гипероксалурия, тип 1 (#259900)	Назначение высоких доз витамина B6, превентивная трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почки	[133]
<i>CYP24A1</i>	Инфантильная гиперкальциемия, тип 1 (#143880)	Противопоказаны витамин D и инсоляция, рекомендуется диета с исключением кальций- и витамин D-содержащих продуктов	[134]
<i>SLC34A3</i>	Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (#241530)	Противопоказаны витамин D и гипотиазид, показаны препараты фосфора	[135]
<i>ATP6V0A4</i>	Почечный дистальный тубулярный ацидоз (#602722)	Назначение бикарбоната/цитрата натрия, хлорида/цитрата калия	[136]
<i>CLDN16</i>	Ренальная гипомагниемия, тип 3 (#248250)	Назначение гипотиозида, препаратов магния	[137]
<i>APRT</i>	Дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы (#614723)	Назначение аллопуринола	[138]
<i>SLC3A1</i>	Цистинурия, тип A (#220100)	Назначение D-пеницилламина, тиопрониона, бикарбоната или/и цитрата калия	[139]
<i>SLC7A9</i>	Цистинурия, тип B (#220100)		
<i>HNF1B</i>	HNF1B-ассоциированная нефропатия (#137920)	Рекомендуется одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки пациентам с кистами почек и сахарным диабетом; избегать назначения в пост-трансплантационном периоде назначения стероидов и такролимуса для минимизации риска развития сахарного диабета	[140]

Определенные клинические ситуации могут требовать проведения генетического тестирования, что может позволить пациентам избежать инвазивных процедур (например, нефробиопсия у пациентов с болезнью Дента) или иммуносупрессивной терапии с потенциально существенными побочными эффектами (например, у пациентов с генетически ассоциированным стероид-резистентным нефротическим синдромом). Кроме того, установленные генотип-фенотипические ассоциации при ряде наследственной патологии почек позволяют прогнозировать не только течение заболевания, но и риск экстраренальных поражений. У детей с интронными мутациями сайта-сплайсинга в гене *WT1* отмечена более поздняя манифестация стероид-резистентного нефротического синдрома с относительно медленно прогрессирующим течением в ХБП 5 стадии в подростковом возрасте [125]. У детей с *WT1*-ассоциированными гломерулопатиями опухоль Вильмса выявлялась чаще у пациентов с экзонными мутациями по сравнению с интронными мутациями (73% и 19%, соответственно), а наиболее часто (78%) отмечена у пациентов с *WT1* мутациями, приводящими к синтезу укороченного белка (truncating мутации) [125]. У 75% кариотипированных мальчиков с интронными мутациями сайта-сплайсинга в гене *WT1* выявлен мужской псевдогермафродитизм, типичный для синдрома Фрайзера [125].

Примеры клинического применения генетической диагностики в педиатрической нефрологии представлены в таблице 3.

### Заключение

Применение современных генетических методов диагностики NGS произвели значительный прогресс во всех областях медицины, включая нефрологию, что привело к открытию новых механизмов молекулярного патогенеза различных генетически ассоциированных заболеваний почек, что имеет большое потенциальное клиническое применение по широкому спектру показаний.

В настоящее время известно около 450 генов, ассоциированных с развитием наследственных заболеваний почек, что объясняет примерно 30% случаев в педиатрических выборках и ~5-30% в когортах взрослых пациентов [141]. Однако существует большое количество неизвестных пока генов, ответственных за развитие патологии почек, которые могут быть выявлены современными методами NGS – секвенированием полного экзона или генома.

Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования в клиническую практику позволяет установить генетический диагноз, обосновать назначение фармакотерапии, прогнозировать течение заболевания, проводить медико-генетическое консультирование семей пациентов и выполнять пренатальную диагностику наследственных заболеваний.

### Финансирование

Данная статья подготовлена в рамках Государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118051790107-2.

*Автор не имеет конфликта интересов*

*The author declares no conflict of interests*

### Список литературы

1. Vivante A., Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 133-146. DOI:10.1038/nrneph.2015.205
2. Ingelfinger J.R., Kalantar-Zadeh K., Schaefer F. et al. World Kidney Day Steering Committee. World Kidney Day 2016: averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 343-348. DOI: 10.1007/s00467-015-3255-7
3. Dervyst O., Knoers N.V., Remuzzi G. et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014; 383: 1844-1859. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0.
4. Wuhl E., van Stralen K.J., Wanner C. et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(Suppl. 4): 1-8. DOI: 10.1093/ndt/gfu030
5. Arpegard J., Victorin A., Chang Z. et al. Comparison of heritability of Cystatin C- and creatinine-based estimates of kidney function and their relation to heritability of cardiovascular disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: e001467. DOI: 10.1161/JAHA.114.001467
6. Lieske J.C., Turner S.T., Edeb S.N. et al. Heritability of urinary traits that contribute to nephrolithiasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 943-950. DOI: 10.2215/CJN.08210813
7. Moulin F., Ponte B., Pruijm M. et al. A population-based approach to assess the heritability and distribution of renal handling of electrolytes. *Kidney Int.* 2017; 92: 1536-1543. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.020
8. McClellan W.M., Satko S.G., Gladstone E. et al. Individuals with a family history of ESRD are a high-risk population for CKD: implications for targeted surveillance and intervention activities. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 100-106. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.059
9. Skrunes R., Svarstad E., Reisaeter A.V. et al. Familial clustering of ESRD in the Norwegian population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1692-1700. DOI: 10.2215/CJN.01680214
10. Connaughton D.M., Bukhari S., Conlon P. et al. The Irish Kidney Gene Project – prevalence of family history in patients with kidney disease in Ireland. *Nephron.* 2015; 130: 293-301. DOI: 10.1159/000436983
11. Gee H.Y., Otto E.A., Hurd T.W. et al. Whole-exome resequencing distinguishes cystic kidney diseases from phenocopies in renal ciliopathies. *Kidney Int.* 2014; 85: 880-887. DOI: 10.1038/ki.2013.450
12. Knoers N.V.A.M., Renkema K.Y. The genomic landscape of CAKUT; you gain some, you lose some. *Kidney Int.* 2019; 96: 267-269. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.017
13. Park E. Genetic Basis of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Child. Kidney Dis.* 2019; 23(2): 86-92. <https://doi.org/>

org/10.3339/jkspn.2019.23.2.86

14. *Li A.S., Ingham J.F., Lennon R.* Genetic Disorders of the Glomerular Filtration Barrier. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020; 15 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.2215/CJN.11440919>

15. *van Eerde A.M., Krediet C.T.P., Rookmaaker M.B. et al.* Pre-pregnancy advice in chronic kidney disease: do not forget genetic counseling. Kidney Int. 2016; 90: 905-907. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.035.

16. *Waters A., Lemaire M.* Genetic Diagnosis of Renal Diseases: Basic Concepts and Testing. In: Pediatric Kidney Disease. Geary D.F., Schaefer F. eds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016. P. 107-149.

17. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. 2020. Available at: <http://omim.org> (дата обращения: 26.06.2020).

18. *Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol. Cell. 1998; 1: 575-82. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80057-x

19. *Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nature Genet. 2000; 24: 349-354. DOI: 10.1038/74166

20. *Mochizuki T., Lemmink H.H., Mariyama M. et al.* Identification of mutations in the alpha-3(IV) and alpha-4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nature Genet. 1994; 8: 77-81. DOI: 10.1038/ng0994-77

21. *Adeva M., El-Youssef M., Rossetti S. et al.* Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Medicine. 2006; 85: 1-21. DOI: 10.1097/01.md.0000200165.90373.9a

22. *Lu H., Galeano M.C.R., Ott E. et al.* Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nat. Genet. 2017; 49: 1025-1034. DOI: 10.1038/ng.3871

23. *Town M., Jean G., Cherqui S. et al.* A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nature Genet. 1998; 18: 319-324. DOI: 10.1038/ng0498-319

24. *Nishiyama K., Funai T., Katayuchi R. et al.* Primary hyperoxaluria type I due to a point mutation of T to C in the coding region of the serine:pyruvate aminotransferase gene. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 176: 1093-1099. DOI: 10.1016/0006-291x(91)90396-o

25. *Cramer S.D., Ferree P.M., Lin K. et al.* The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. Hum. Molec. Genet. 1999; 8: 2063-2069. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2063

26. *Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. et al.* Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am. J. Hum. Genet. 2010; 87: 392-399. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.023

27. *Schlingmann K.P., Kaufmann M., Weber S. et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. New Eng. J. Med. 2011; 365: 410-421. DOI: 10.1056/NEJMoa1103864

28. *Schlingmann K.P., Ruminiska J., Kaufmann M. et al.* Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27: 604-614. DOI: 10.1056/NEJ-

Moa1103864

29. *Jeanpierre C., Denamur E., Henry I. et al.* Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. Am. J. Hum. Genet. 1998; 62: 824-833. DOI: 10.1086/301806

30. *Jefferson J.A., Lemmink H.H., Hughes A.E. et al.* Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 1595-1599. DOI: 10.1093/ndt/12.8.1595

31. *Horikawa Y., Inasaki N., Hara M., Furuta H. et al.* Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. Nat. Genet. 1997; 17: 384-385. DOI: 10.1038/ng1297-384

32. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. Cell. 1994; 77: 881-894. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90137-6

33. *Mochizuki T., Wu G., Hayashi T. et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science. 1996; 272: 1339-1342. DOI: 10.1126/science.272.5266.1339

34. *Porath B., Gainullin V.G., Cornec-Lé Gall E. et al.* Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa lpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. Am. J. Hum. Genet. 2016; 98: 1193-1207. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004

35. *Cornec-Lé Gall E., Audrézet M.P., Chen J.M. et al.* Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24: 1006-1013. DOI: 10.1681/ASN.2012070650

36. *Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O. et al.* TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. Am. J. Hum. Genet. 2019; 104:348-355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016

37. *Lloyd S.E., Pearse S.H.S., Fisher S. E. et al.* A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature. 1996; 379: 445-449. DOI: 10.1038/379445a0

38. *Hoopes R.R., Shrimpton A.E., Knobl S.J. et al.* Dent disease with mutations in OCRL1. Am. J. Hum. Genet. 2005; 76: 260-267. DOI: 10.1086/427887

39. *Barker D.F., Hostikka S.L., Zhou J. et al.* Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science. 1990; 248: 1224-1227. DOI: 10.1126/science.2349482

40. HYP Consortium. A gene (HYP) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nature Genet. 1995; 11: 130-136. DOI: 10.1038/ng1095-130

41. *Wilson F.H., Hariri A., Farhi A. et al.* A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. Science. 2004; 306: 1190-1194. DOI: 10.1126/science.1102521

42. *Auton A., Abecasis G., Altshuler D. et al.* A global reference for human genetic variation. Nature. 2015; 526: 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>

43. *Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1977; 74(12): 5463-5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463

44. *Katsanis S.H., Katsanis N.* Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat. Rev. Genet. 2013; 14:



415-426. DOI: 10.1038/nrg3493

45. *Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al.* ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet. Med.* 2013; 15: 733-747. DOI: 10.1038/gim.2013.92

46. *Rehm H.L.* Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 295-300. DOI: 10.1038/nrg3463.

47. *Xue Y., Ankala A., Wilcox W.R. et al.* Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet. Med.* 2015; 17: 444-451. DOI: 10.1038/gim.2014.122

48. *Petersen B.S., Fredrich B., Hoepfner M.P. et al.* Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet.* 2017; 18: 14. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>

49. *McCarthy H.J., Bierzynska A., Wberlock M. et al.* Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 637-648. DOI: 10.2215/CJN.07200712

50. *Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. et al.* A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1279-1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489

51. *Halbritter J., Baum M., Hynes A.M. et al.* Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 543-551. DOI: 10.1681/ASN.2014040388

52. *Braun D.A., Lawson J.A., Gee H.Y. et al.* Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 664-672. DOI: 10.2215/CJN.07540715

53. *Halbritter J., Diaz K., Chaki M. et al.* High-throughput mutation analysis in patients with a nephronophthisis-associated ciliopathy applying multiplexed barcoded array-based PCR amplification and next-generation sequencing. *J. Med. Genet.* 2012; 49: 756-767. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100973

54. *Schueler M., Halbritter J., Phelps I.G. et al.* Large-scale targeted sequencing comparison highlights extreme genetic heterogeneity in nephronophthisis-related ciliopathies. *J. Med. Genet.* 2016; 53: 208-214. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103304

55. *Hwang D.Y., Dworschak G.C., Kobl S. et al.* Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2014; 85: 1429-1433. DOI: 10.1038/ki.2013.508

56. *Kobl S., Hwang D.Y., Dworschak G.C. et al.* Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 1917-1922. DOI: 10.1681/ASN.2013101103

57. *Lovric S., Fang H., Vega-Warner V. et al.* Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1109-1116. DOI: 10.2215/CJN.0901081

58. *Hureaux M., Ashton E., Daban K. et al.* High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int.* 2019; 96: 1408-1416. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.027

59. *Ashton E.J., Legrand A., Benoit V. et al.* Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the ma-

ajority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018; 93: 961-967. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.016

60. *Moriniere V., Daban K., Hilbert P. et al.* Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2740-2751. DOI: 10.1681/ASN.2013080912

61. *Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и соавт.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18(2): 3-23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

*Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. et al.* Guidance on the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2). *Medical genetics.* 2019; 18(2): 3-23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

62. *Prikhodina L., Papizh S., Stolyarevich E. et al.* Next generation sequence in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 2045. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>

63. *Приходина Л.С., Папиз С.В., Столяревич Е.С. и соавт.* Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы (опыт одного центра). *Нефрология и диализ.* 2019; 21(2): 234-242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-234-242

*Prikhodina L.S., Papizh S.V., Stolyarevich E.S. et al.* Infantile nephrotic syndrome: clinical and morphological characteristics, genetic heterogeneity, outcomes (experience of one center). *Nephrology and Dialysis.* 2019; 21(2): 234-242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-234-242

64. *Papizh S., Prikhodina L.* Hypercalcemia as a cause of nephrocalcinosis in children with inherited disorders. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 2071. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>

65. *Groopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S. et al.* Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891

66. *Renkema K.Y., Stokman M.F., Giles R.H. et al.* Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10: 433-444. DOI: 10.1038/nrneph.2014.95.

67. *Braun D.A., Hildebrandt F.* Ciliopathies. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(3): a028191. DOI: 10.1101/cshperspect.a028191

68. *Halbritter J., Porath J.D., Diaz K.A. et al.* Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Hum. Genet.* 2013; 132: 865-884. DOI: 10.1007/s00439-013-1297-0

69. *Braun D.A., Schueler M., Halbritter J. et al.* Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity. *Kidney Int.* 2016; 89: 468-475. DOI: 10.1038/ki.2015.317

70. *Bierzynska A., McCarthy H.J., Soderquest K. et al.* Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017; 91: 937-947. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.013.



71. *Audrezet M.P., Cornec-Le Gall E., Chen J.M. et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 1239-1250. DOI: 10.1002/humu.22103
72. *Heyer C.M., Sundsbak J.L., Abebe K.Z. et al.* Predicted mutation strength of nontruncating PKD1 mutations aids genotype-phenotype correlations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 2872-2884. DOI: 10.1681/ASN.2015050583
73. *Gunay-Aygun M., Tuchman M., Font-Montgomery E. et al.* PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99: 160-173. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.010
74. *Krall P., Pineda C., Ruiz P. et al.* Cost-effective PKHD1 genetic testing for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 223-234. DOI: 10.1007/s00467-013-2657-7
75. *Malone A.F., Phelan P.J., Hall G., Cetincelik U. et al.* Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2014; 86: 1253-1259. DOI: 10.1038/ki.2014.305
76. *Gast C., Pengelly R.J., Lyon M. et al.* Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 961-970. DOI: 10.1093/ndt/gfv325
77. *Prikhodina L., Lebedenkova M., Papizh S. et al.* Collagen (COL4) mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(9): 1615. DOI: 10.1007/s00467-017-3753-x
78. *Wuttke M., Seidl M., Malinoc A. et al.* A COL4A5 mutation with glomerular disease and signs of chronic thrombotic microangiopathy. *Clin. Kidney J.* 2015; 8: 690-694. DOI: 10.1093/ckj/sfv091
79. *Nakata T., Ishida R., Mihara Y. et al.* Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 100. DOI: 10.1186/s12882-017-0516-7
80. *Choi M., Scholl U.I., Ji W. et al.* Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 19096-19101. DOI: 10.1073/pnas.0910672106
81. *Lata S., Marasa M., Li Y. et al.* Whole-exome sequencing in adults with chronic kidney disease: a pilot study. *Ann. Intern. Med.* 2018; 168(2): 100-109. DOI: 10.7326/M17-1319
82. *Mandelker D., Schmidt R.J., Ankala A. et al.* Navigating highly homologous genes in a molecular diagnostic setting: a resource for clinical next-generation sequencing. *Genet. Med.* 2016; 18: 1282-1289. DOI: 10.1038/gim.2016.58
83. *Park J.Y., Clark P., Londin E. et al.* Clinical exome performance for reporting secondary genetic findings. *Clin. Chem.* 2015; 61: 213-220. DOI: 10.1373/clinchem.2014.231456
84. *Bick D., Dimmock D.* Whole exome and whole genome sequencing. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23: 594-600. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834b20e
85. *Stankiewicz P., Lupski J.R.* Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 437-455. DOI: 10.1146/annurev-med-100708-204735
86. *Mele C., Lemaire M., Iatropoulos P. et al.* Characterization of a new DGKE intronic mutation in genetically unsolved cases of familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1011-1019. DOI: 10.2215/CJN.08520814
87. *King K., Flinter F.A., Nihalani V. et al.* Unusual deep intronic mutations in the COL4A5 gene cause X linked Alport syndrome. *Hum. Genet.* 2002; 111: 548-554. DOI: 10.1007/s00439-002-0830-3
88. *Carroll C., Hunley T.E., Guo Y. et al.* A novel splice site mutation in SMARCAL1 results in aberrant exon definition in a child with Schimke immunosseous dysplasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A:2260-2264. DOI: 10.1002/ajmg.a.37146
89. *Lo Y.F., Nozu K., Iijima K. et al.* Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(3): 630-9. DOI: 10.2215/CJN.06730810
90. *Mallavaarachchi A.C., Hort Y., Conley M.J. et al.* Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24: 1584-1590. DOI: 10.1038/ejhg.2016.48
91. *Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R. et al.* Whole genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in pediatric medicine. *NPJ Genomics Med.* 2016; 1: 15012. DOI: 10.1038/npjgenmed.2015.12.
92. *Carss K., Arno G., Erwood M. et al.* Comprehensive rare variant analysis via whole-genome sequencing to determine the molecular pathology of inherited retinal disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100: 75-90. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.12.003
93. *Kirby A., Gnirke A., Jaffe D.B. et al.* Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat. Genet.* 2013; 45: 299-303. DOI: 10.1038/ng.2543
94. *Blumenstiel B., DeFelice M., Birsoy O. et al.* Development and validation of a mass spectrometry-based assay for the molecular diagnosis of mucin-1 kidney disease. *J. Mol. Diagn.* 2016; 18: 566-571. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.03.003
95. *Cooper D.N., Chen J.M., Ball E.V. et al.* Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Hum. Mutat.* 2010; 31: 631-655. DOI: 10.1002/humu.21260
96. *Ku C.S., Naidoo N., Pawitan Y.* Revisiting Mendelian disorders through exome sequencing. *Hum. Genet.* 2011; 129: 351-370. DOI: 10.1007/s00439-011-0964-2
97. *Boycott K.M., Vanstone M.R., Bulman D.E. et al.* Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 681-691. DOI: 10.1038/nrg3555
98. *Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г. и соавт.* Молекулярные и клинические основы наследственных болезней. Учебное пособие. ИД: Академия Естествознания, 2018. 100 с. ISBN 978-5-91327-517-2
99. *Yurov I.Yu., Voinova V.Yu., Vorsanova S.G. et al.* Molecular and clinical foundations of hereditary diseases. Uchebnoe posobie. Publishing House: Academy of Natural Sciences, 2018. 100 с. ISBN 978-5-91327-517-2
100. *Watson C.T., Marques-Bonet T., Sharp A.J. et al.* The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014; 15: 215-244.

DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153408

100. *Carvalho C.M., Lupski J.R.* Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nat. Rev. Genet.* 2016; 17: 224-238. DOI: 10.1038/nrg.2015.25

101. *Carter N.P.* Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays. *Nat. Genet.* 2007; 39: 1621. DOI: 10.1038/ng2028

102. *Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S. et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86: 749-764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006

103. *Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet. Med.* 2011; 13: 680-685. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a

104. *Reddy U.M., Page G.P., Saade G.R. et al.* Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2185-2193. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1201569

105. *South S.T., Lee C., Lamb A.N. et al.* ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet. Med.* 2013; 15: 901-909. DOI: 10.1038/gim.2013.129

106. *Pinto D., Darvishi K., Shi X. et al.* Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 512-520. DOI: 10.1038/nbt.1852

107. *Alkan C., Coe B.P., Eichler E.E.* Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12: 363-376. DOI: 10.1038/nrg2958

108. *Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J. et al.* Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 363-373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1

109. *Nicolaou N., Renkema K.Y., Bongers E.M. et al.* Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11: 720-731. DOI: 10.1038/nrneph.2015.140

110. *Weber S., Landwehr C., Renkert M. et al.* Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 136-143. DOI: 10.1093/ndt/gfq400

111. *Sanna-Cherchi S., Kiryluk K., Burgess K.E. et al.* Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91: 987-997. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.007

112. *Caruana G., Wong M.N., Walker A. et al.* Copy-number variation associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 487-495. DOI: 10.1007/s00467-014-2962-9

113. *Westland R., Verbitsky M., Vukojevic K. et al.* Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney. *Kidney Int.* 2015; 88: 1402-1410. DOI: 10.1038/ki.2015.239

114. *Aymé S., Bockenbauer D., Day S. et al.* Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies

Conference. *Kidney Int.* 2017; 92: 796-808. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.018

115. *Groopman E.E., Rasouly H.M., Gharavi A.G.* Genomic medicine for kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14(2): 83-104. DOI: 10.1038/nrneph.2017.167

116. *Savigne J., Colville D., Rheault M. et al.* Alport syndrome in women and girls. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 1713-1720. DOI: 10.2215/CJN.00580116

117. Приходина Л.С., Пануж С.В., Баширова З.Р. с соавт. Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии? *Нефрология.* 2018; 22(2): 74-80. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80>

*Prikhodina L.S., Papizh S.V., Bashirova Z.R. et al.* Whether moms of boys with Dent disease are asymptomatic carriers of X-linked tubulopathy? *Nephrology.* 2018; 22(2): 74-80. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80>

118. *Hwang Y.H., Conklin J., Chan W. et al.* Refining genotype-phenotype correlation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 1861-1868. DOI: 10.1681/ASN.2015060648

119. *Lentine K.L., Kasiske B.L., Levey A.S. et al.* KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation.* 2017; 101: 1-109. DOI: 10.1097/TP.0000000000001769

120. *Gunay-Aygun M., Turkbey B.I., Bryant J. et al.* Hepatorenal findings in obligate heterozygotes for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104: 677-681. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.001

121. *Zhang J., Fuster D.G., Cameron M.A. et al.* Incomplete distal renal tubular acidosis from a heterozygous mutation of the V-ATPase B1 subunit. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014; 307: 1063-1071. DOI: 10.1152/ajprenal.00408.2014

122. *Connaughton D.M., Kennedy C., Shril S. et al.* Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019; 95(4): 914-928. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.031

123. *Wallis Y.P.S., McAnulty C., Bodmer D. et al.* Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics. [https://www.acgs.uk.com/media/10791/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_final.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/10791/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_final.pdf). Published September 2013.

124. *Richards S., Aziz N., Bale S. et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30

125. *Lipska B.S., Ranchin B., Iatropoulos P. et al.* Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2014; 85: 1169-1178. DOI: 10.1038/ki.2013.519

126. *Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M. et al.* COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2013-2024. DOI: 10.1172/JCI45693

127. *Ashraf S., Gee H.Y., Woerner S. et al.* ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 5179-5189. DOI: 10.1172/JCI69000

128. *Kashtan C.E., Ding J., Garosi G. et al.* Alport syn-

drome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha 3(\text{IV})$ : a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93: 1045-1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>

129. *Markello T.C., Bernardini I.M., Gabl W.A.* Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 1157-1162. DOI: 10.1056/NEJM199304223281604

130. *Gabl W.A., Kuehl E.M., Ivata F. et al.* Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71: 100-120. DOI: 10.1006/mgme.2000.3062

131. *Blanchard A., Vargas-Poussou R., Peyrard S. et al.* Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52:1084-1095. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.08.021

132. *Raja K.A., Schurman S., D'mello R.G. et al.* Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2938-2944. DOI: 10.1097/01.asn.0000036869.82685.f6

133. *Cochat P., Hulton S-A., Acquaviva C. et al.* Nephrology Dialysis Transplantation. 2012; 27(5): 1729-1736. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078>

134. *Schlingmann K.P., Cassar W., Konrad M.* Juvenile onset PH and CYP24A1 mutations. *Bone Reports.* 2018; 9: 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.005>

135. *Bergwitz C., Miyamoto K.* Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2019; 471: 149-163. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2184-2>

136. *Lopez-Garcia S.C., Emma F., Walsh S.B. et al.* Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(6): 981-991. DOI: 10.1093/ndt/gfy409

137. *Sikora P.; Zaniew M.; Haisch L. et al.* Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to CLDN16 mutations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 636-644. DOI: 10.1093/ndt/gfu374

138. *Bollée G., Harambat J., Bensman A. et al.* Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (9) 1521-1527; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02320312>

139. *Pereira D.J., Schoobwerth A.C., Pais V.M.* Cystinuria: Current concepts and future directions. *Clinical Nephrology.* 2015; 83(3): 138-146. DOI: 10.5414/cn108514

140. *Faguer S., Esposito L., Casemayou A. et al.* Calcineurin Inhibitors Downregulate HNF-1 $\beta$  and May Affect the Outcome of HNF1B Patients After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100(9): 1970-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000000993

141. *Connaughton D.M., Hildebrandt F.* Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35(3): 390–397. DOI: 10.1093/ndt/gfz028

Дата получения статьи: 27.04.2020

Дата принятия к печати: 25.08.2020

Submitted: 27.04.2020

Accepted: 25.08.2020