

DOI: 10.28996/2618-9801-2021-1-57-72

# Исследование генетических причин врожденного и инфантильного нефротического синдрома у российских детей

А.М. Милованова<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, О.И. Зробок<sup>1</sup>, Т.В. Вашурина<sup>1</sup>,  
П.В. Ананьин<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2</sup>, А.П. Фисенко<sup>1</sup>, А.Н. Цыгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации, 119296, Москва, Ломоносовский просп., 2/62, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3/2, Россия

## A study of genetic causes of congenital and infantile nephrotic syndrome in children of Russian Federation

A.M. Milovanova<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>, O.I. Zrobok<sup>1</sup>, T.V. Vashurina<sup>1</sup>,  
P.V. Ananin<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2</sup>, A.P. Fisenko<sup>1</sup>, A.N. Tsygin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health,  
2/62 Lomonosovsky avenue, Moscow, 119296, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 52, 3/2 Pekhotnaya street, Moscow, 123182, Russian Federation

**Ключевые слова:** нефротический синдром, врожденный нефротический синдром, инфантильный нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, генетические факторы, патогенные варианты, дети

### Резюме

**Актуальность:** врожденный и инфантильный нефротический синдром (ВНС и ИНС соответственно) – особые группы стероид-резистентного нефротического синдрома, подбор терапии в которых вызывает наибольшие трудности, а прогрессирование до 5-й стадии хронической болезни почек (ХБП 5 ст.) имеет неизбежный характер. Ранее опубликованные исследования генетических причин развития ВНС и ИНС в РФ выполнены на крайне малых выборках.

**Цель:** изучение генетических причин ВНС и ИНС у российских детей.

**Методы:** на базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ проведено двунаправленное исследование, включившее 43 ребенка с ВНС и ИНС, которые наблюдались в отделении с 2010 по 2020 годы. Всем детям методом секвенирования нового поколения выполнено исследование таргентных областей 57 генов, патогенные варианты в которых описаны у пациентов с симптомокомплексом НС.

**Результаты.** Среди морфологических типов превалировал фокально-сегментарный гломерулосклероз (50%) вне зависимости от выявленного патогенного варианта. У 38 (88,4%) детей выявлены мутации в генах *NPHS2* (37,2%), *NPHS1* (13,9%), *WT1* (9,3%), *CUBN* (7,0%), *PLCE1* и *LMX1B* (по 4,7%), *SMARCAL1*, *CRB2*, *KANK2*, *COQ6* и *CFH* (по 2,3%, соответственно). На фоне терапии циклоспорином А у 18,5% из 27 детей отмечена частичная либо полная ремиссия, имеющая нестойкий характер. Хроническая болезнь почек 5-й стадии за период наблюдения достигнута у 15 (34,9%) детей в возрасте 4 года 11 месяцев ± 3 г. 3 мес. Трансплантация почки проведена 11 пациентам, годичная выживаемость трансплантата составила 82%.

**Выводы:** проведение молекулярно-генетического исследования у детей с дебютом нефротического синдрома на первом году жизни более информативно в отношении выбора терапевтической тактики и оценки прогноза, чем инвазивный метод – пункционная нефробиопсия. Проведение трансплантации почки в описанной группе детей перспективно в связи с низкими рисками возврата заболевания в трансплантат.

Адрес для переписки: Анастасия Михайловна Милованова  
e-mail: milovanova.am@nczd.ru

Corresponding author: Anastasiia Milovanova  
e-mail: milovanova.am@nczd.ru

### Abstract

**Relevance:** congenital and infantile nephrotic syndrome (CNS and INS respectively) are special groups of steroid-resistant nephrotic syndrome, in which progression to the end-stage kidney disease is unavoidable and therapy selection is rather difficult. Studies of the genetic causes of the CNS and INS existing in Russia had been performed on extremely small groups.

**Purpose:** the study of genetic causes in CNS and INS in Russian children.

**Methods:** an ambidirectional study based on the nephrology department of FSAI "National medical research center for children's health" included 43 children with CNS and INS. All children underwent genetic testing of 57 genes target regions by the new generation sequencing. Pathogenic variants in these gene regions were found to be associated with nephrotic syndrome.

**Results:** among the morphological variants, focal-segmental glomerulosclerosis prevailed (50%) regardless of the pathogenic variant. In 38 children, mutations were identified in the genes *NPHS2* (37.2%), *NPHS1* (13.9%), *WT1* (9.3%), *CUBN* (7.0%), *PLCE1* and *LMX1B* (4.7% each), *SMARCAL1*, *CRB2*, *KANK2*, *COQ6*, *CFH* (2.3% each). During therapy with cyclosporine A, 18.5% of 27 children showed a partial or complete unstable remission. Over the period of observation 15 children (34.9%) reached end-stage kidney disease, the average age was 4 years 11 month  $\pm$  3 years 3 month. Kidney transplantation was performed in 11 patients; the one-year graft survival rate was 82%.

**Conclusions:** conducting a molecular genetic study in children with the onset of nephrotic syndrome in the first year of life is more informative to the choice of treatment tactics and evaluating of prognosis than the invasive method – nephrobiopsy. Kidney transplantation in these groups is rather perspective in cause of the low risk of recurrence.

**Key words:** nephrotic syndrome, congenital nephrotic syndrome, infantile nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome, genetic factors, pathogenic variants, children

### Введение

Нефротический синдром (НС) – группа гломерулопатий, характеризующаяся протеинурией выше 3,5 г/1,73 м<sup>2</sup>/сутки, гипоальбуминемией менее 25 г/л и отеками той или иной степени выраженности [1]. Распространенность НС составляет 12-16 случаев на 100 000 детской популяции в мире или 1 случай на 6000 детей [1, 2]. НС в детском возрасте может требовать частых и длительных госпитализаций и осложняться инфекциями, венозными тромбозами и острым почечным повреждением, а также сопровождаться постепенным снижением почечных функций.

Прогноз при НС во многом определяется характером ответа на стероидную терапию. В случае отсутствия эффекта терапевтической дозы преднизолона в течение 4-8 недель диагностируется стероид-резистентный вариант НС, определяемый в 10-15% случаев нефротического синдрома или 1 случай на 200 000 детей в популяции [3, 4, 5, 6].

Выделяют особые подгруппы СРНС: врожденный (манифестирует в течение первых 3 месяцев жизни ребенка) и инфантильный (дебют в возрасте между 3 месяцами и 1 годом жизни) НС (ВНС и ИНС, соответственно). Прогрессирование до 5-й стадии хронической болезни почек (ХБП 5 ст.) у пациентов со СРНС в данных возрастных группах ожидаемо [7], а данные о терапевтической эффективности иммуносупрессивной терапии у этих детей немногочисленны и свидетельствуют о мультирезистентности при большинстве генетических вариантов [7, 8, 9, 10].

Детям со СРНС показано проведение диагностической нефробиопсии с целью исключения вторичных вариантов заболевания и подбора патогенетической терапии. При СРНС чаще выявляется морфологическая картина фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), однако встречаются и другие типы [6, 11, 12, 13, 14]. Установлено, что основную роль в формировании ФСГС играет патология подоцитов [15].

Помимо структурных дефектов подоцитов, на их функцию и целостность могут влиять циркулирующие плазменные факторы, возникшие как результат дисрегуляции иммунной системы. Генетическая основа возникновения этих факторов и модификации течения НС с их помощью неизвестна и требует дальнейшего изучения [16, 17, 18].

На настоящий момент выявлено более 50 генов [6], ответственных за структурную целостность и функционирование гломерулярного фильтра, патогенные варианты в которых приводят к развитию СРНС: гены, кодирующие белки щелевой диафрагмы, компоненты цитоскелета, белки апикальной и базальной гломерулярных мембран, белки митохондрий и лизосом, факторы ядерной транскрипции, а также другие внутриклеточные протеины [19]. Помимо изолированного СРНС встречаются и синдромы с различными экстраренальными проявлениями (синдромы Фрайзера и Дениса-Драша, ассоциированные с патогенными вариантами в гене *WT1*, иммуно-костная дисплазия, обусловленная вариантами в гене *SMARCAL1*, синдром Nail-patella, вызванный патогенным вариантом в гене *LMX1B*). Наличие экстраренальных симптомов значительно

варьирует в зависимости от обнаруженных патогенных вариантов даже в пределах одного гена [6].

Согласно данным зарубежных и российских исследований, от 58% до 78% случаев ВНС обусловлено патогенными вариантами в гене *NPHS1* [14, 19, 20, 21], что приводит к развитию НС финского типа. ВНС финского типа превалирует в финской популяции и имеет специфическую гистологическую картину, характеризующуюся дилатацией канальцев, мезангиальной и/или эндокапиллярной гиперклеточностью, отсутствием депозитов, слиянием малых отростков подоцитов [22]. Также для детей с ВНС финского типа характерны плацентомегалия, малая для своего гестационного возраста масса тела при рождении, гиббательные деформации верхних и нижних конечностей, вторичные по отношению к плацентомегалии, небольшой нос, низко посаженные уши [23].

Широкое внедрение молекулярно-генетических исследований в диагностический алгоритм СРНС позволило отметить превалирование ФГС при различных дефектах гломерулярного фильтра [19, 21, 24, 25], что не позволяет дифференцировать подгруппы подоцитопатий по патогенезу. Кроме того, у новорожденных и грудных детей с изолированной протеинурией проведение генетического анализа обеспечивает возможность постановки корректного диагноза неинвазивным путем. Уточнение молекулярно-генетической основы подоцитопатии способствует определению терапевтической тактики, в связи с чем в последние десятилетия молекулярно-генетические исследования выходят на первый план при обследовании детей с ВНС и ИНС.

### Цель исследования

Изучение генетических причин ВНС и ИНС у российских детей.

### Материалы и методы

На базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ проведено ретро- и проспективное исследование, включившее 43 ребенка с ВНС и ИНС (21 мальчик и 22 девочки) из 28 регионов РФ и ближайшего зарубежья, наблюдавшихся в клинике с 2010 по 2020 годы.

Критерием исключения явилось наличие врожденных инфекций группы TORCH, врожденного сифилиса, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

В вышеуказанной группе 26 детей (60,5%) составили пациенты с ВНС и 17 детей (39,5%) – с ИНС. Средний возраст дебюта – 121,24 дней  $\pm$  112,91 дней.

Наследственный анамнез по гломерулопатиям (семейные случаи) был отягощен у 6 (14%), детей.

Всем детям проведены физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование (клинический, биохимический анализы крови, общий

и биохимический анализы мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, Эхо-КГ, рентгенография костей кистей). Гематурией считали наличие 3 и более эритроцитов в п/з нецентрифугированной мочи или 5 и более эритроцитов в п/з мочи, центрифугированной при центробежном ускорении 750 g, при микроскопии с 40-кратным увеличением [2].

Критерием для констатации артериальной гипертензии являлись значения АД выше 95-го перцентиля для данного пола и возраста [1, 2]. Функция почек оценивалась с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца:  $36,5 \times \text{рост пациента (см)} / \text{креатинин сыв. энзиматический (мкмоль/л)}$  [26].

Чрескожная пункционная нефробиопсия под общим анестезиологическим обеспечением (масочный наркоз севофлураном) выполнена большинству детей (36 детей – 83,7%) вне зависимости от длительности заболевания. Световая микроскопия почечной ткани проведена всем 36 детям, иммунофлюоресценция выполнена 11 детям (25,6%), электронная микроскопия – 24 детям (55,8%).

Для выявления молекулярно-генетических причин ВНС и ИНС у российских детей в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ была разработана панель, включающая таргетные области следующих 57 генов: *ACTN4*, *ALG1*, *ANLN*, *APOL1*, *ARHGAP24*, *ARHGDI1*, *CASP10*, *CD151*, *CD2AP*, *CFH*, *CLCN5*, *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *CRB2*, *CUBN*, *DGKE*, *EMP2*, *EXT1*, *FAT1*, *FN1*, *INF2*, *ITGA3*, *ITGB4*, *GATA3*, *KANK1*, *KANK2*, *KANK4*, *LMNA*, *LMX1B*, *LAMB2*, *MYH9*, *MYO1E*, *NEU1*, *NPHS1*, *NPHS2*, *NUP93*, *NUP107*, *NUP205*, *NXF5*, *OCRL*, *PAX2*, *PDSS2*, *PLCE1*, *PMM2*, *PTPRO*, *SCARB2*, *SMARCAL1*, *TRPC6*, *TTC21B*, *WDR73*, *WT1*, *XPO5*, *ZMPSTE24* [27, 28, 29].

Исследование таргетных областей этих генов осуществляли методом массового параллельного секвенирования на секвенаторе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Общий размер панели составил 452 тысячи пар нуклеотидов, средняя глубина прочтения для таргетных областей была не менее 150X. Были исследованы экзоны и прилегающие интронные области, включающие 20 нуклеотидов.

Биоинформатический анализ проводился при помощи встроенного программного обеспечения Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific, США), а также пакета программ Alamut (Interactive Biosoftware, Франция). Все выявленные нуклеотидные замены были классифицированы согласно российского Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека [30]. Все варианты, имеющие отношение к фенотипу, были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. Анализ хроматограмм проводился в программе Geneious, вер-



сия R10 (Biomatters, Новая Зеландия) с использованием референсной базы данных GenBank Accession [31].

Критериями эффективности терапии ЦСА являлось купирование протеинурии (полная ремиссия) или ее снижение до 0,3-0,7 г/л (частичная ремиссия) на фоне терапии без уточнения ее длительности.

Статистические расчеты (описательная статистика, коэффициент Пирсона, критерий Краскелла-Уоллиса) выполнены с помощью статистической программы SPSS Statistics 26.

Нормальность выборок оценена с помощью теста Колмогорова-Смирнова, для сравнения медиан использовался критерий Краскелла-Уоллиса.

Распределение по полу являлось случайным. Распределение по возрасту дебюта отличалось от нормального, что обусловлено критериями включения пациентов с возрастом манифестации НС до года. Распределение по возрасту ХБП 5 ст. не отличалось от нормального.

Расчет прогноза выживаемости проведен по методу Каплана-Майера.

## Результаты

В дебюте ВНС и ИНС у 5 (11,6%) детей отмечалась артериальная гипертензия, у 16 (37,2%) – гематурия, а 9 (20,9%) имели и то, и другое. Только 12 (27,9%) пациентов дебютировали с изолированного НС. См. таблицу 1.

Экстрауренальные симптомы обнаружены у 23 (53,5%) пациентов с ВНС и ИНС.

Морфологическая картина ФСГС выявлена у 18 детей (50%), болезнь минимальных изменений (БМИ) – у 13 (36,1%), диффузный мезангиальный склероз (ДМС) отмечен у 3 (8,3%) пациентов, пролиферативные изменения (в рамках мезангиопротрофики) обнаружены у двоих детей (по 2,8%). Положительная реакция при иммунофлюоресценции отмечена лишь у 1 ребенка на периферии капиллярных петель (IgG, C3, карра, lambda). У всех детей, которым была проведена электронная микроскопия нефробиоптата, обнаружено слияние малых отростков подоцитов.

У 38 (88,4%) детей выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в генах *NPHS2* (16 детей – 37,2%, 8 гомозиготных вариантов, 8 компаунд-гетерозиготных вариантов), *NPHS1* (6 – 14%, 1 гомозиготный вариант, 5 компаунд-гетерозиготных вариантов), *CUBN* (3 компаунд-гетерозиготных варианта – 7,0%), *PLCE1* (2 гомозиготных варианта – 4,7%), *SMARCAL1*, *KANK2* (по 1 компаунд-

Таблица 1 | Table 1

### Клинические характеристики ВНС и ИНС Clinical characteristics CNS and INS

	ВНС	ИНС	Всего
Средний возраст дебюта (дни)	49,3	227	121,24
Пол (мальчики/девочки)	14/12	7/10	21/22
Изолированный НС	8-27,6%	4-23,5%	12-27,9%
АГ	3-11,5%	2-11,8%	5-11,6%
Гематурия	10-38,5%	6-35,3%	16-37,2%
АГ+ гематурия	4-15,4%	5-29,4%	9-20,9%
Кальциурия	1	0	1-2,3%
Экстрауренальные симптомы	14-53,8%	9-52,9%	23-53,6%
ФСГС	14-53,8%	4-23,5%	18-50%
БМИ	4-15,4%	9-52,9%	13-35,7%
Число детей, достигших ХБП 5 ст. (абс. – %)	10-38,5%	5-29,4%	15-34,8%
Средний возраст ХБП 5 ст.	43,1	80,6	53,6

гетерозиготному варианту – 2,3%) и *COQ6* (1 гомозиготный вариант – 2,3%), приводящие к развитию НС, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, а также гетерозиготные варианты в генах *WT1* (4 ребенка – 9,3%) и *LMX1B* (2 – 4,7%), наследуемые по аутосомно-доминантному типу. У одного пациента выявлен компаунд-гетерозиготный вариант неизвестной патогенности в гене *CRB2*. У одного ребенка выявлен гетерозиготный нуклеотидный вариант в гене *CFH* (1 – 2,3%) с последующим развитием тромботической микроангиопатии и острого повреждения почек. См. рисунок 1, таблицы 2, 3.

Таким образом, генетически обусловленный дефект белков щелевой диафрагмы (гены *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE*, *CRB2*) обнаружен у 25 (58,1%) детей; патология генов, кодирующих факторы ядерной транскрипции (*WT1*, *LMX1B*, *SMARCAL1*) у 7 (16,3%) детей; генов, кодирующих белки компонентов цитоскелета, апикальной и базальной мембран (*CUBN*, *KANK2*) – у 3 (7,0%); генов, кодирующих белки митохондрий, лизосом и цитозоля, а также белков, ответственных за метаболизм (*COQ6*, *CFH*), – у двоих (4,7%). См. рисунок 2.

Среди 16 пациентов с нарушенной структурой подоцитина (ген *NPHS2*) нами было выявлено 10 различных вариантов, отличающихся от референсной последовательности. Наиболее часто встречалась нонсенс-мутация *c.259G>T*, *p.E87\** – у 9 (56,3%) детей. Вторым по частоте встречаемости оказался патогенный нуклеотидный вариант *c.868G>A*, *p.V290M*, обнаруженный у 3 (25,0%) детей. Нуклеотидная замена *c.686G>A*, *p.R229*, описанная в литературе как функционально значимый полиморфизм, патогенное действие которого проявляется лишь у компаунд-гетерозигот в транс-положении с другим патогенным гетерозиготным вариантом [31], была обнаружена нами у 3 (18,8%) детей.

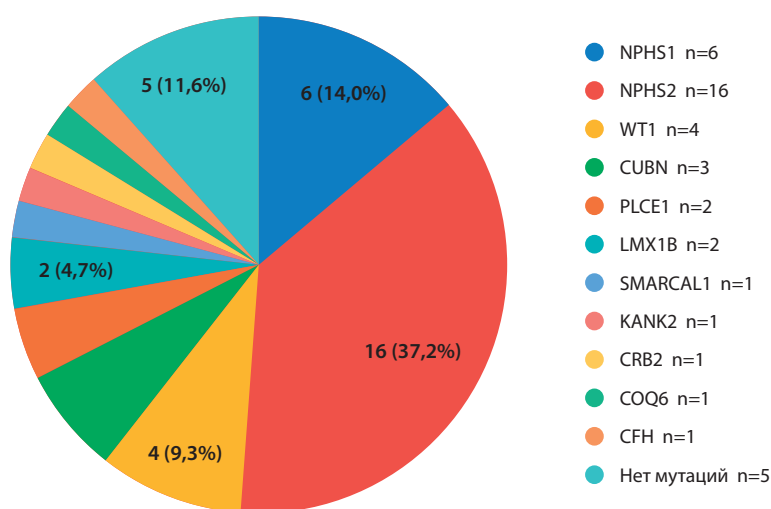


Рис. 1. Частоты мутаций в различных генах у 43 детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом

Fig. 1. Relative mutation frequencies in various genes in 43 children with congenital and infantile nephrotic syndrome

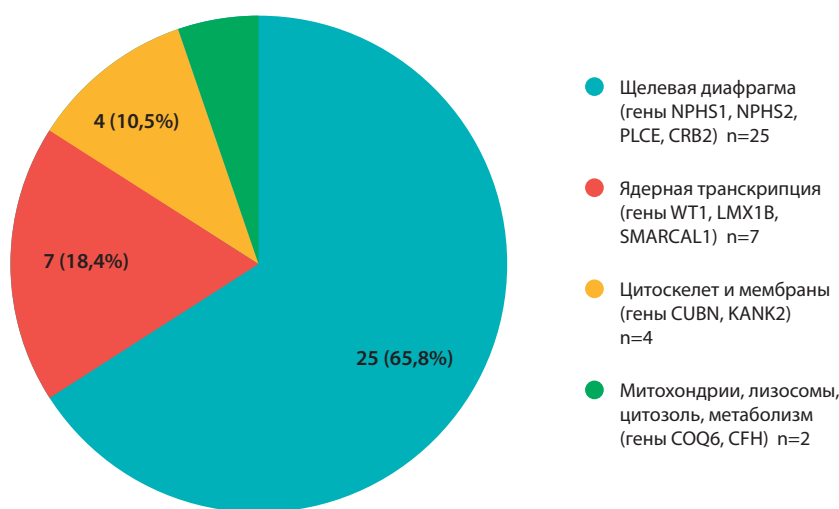


Рис. 2. Частоты генетически обусловленных дефектов структурных компонентов подоцита

Fig. 2. Relative frequencies of genetically determined defects in the structural components of the podocyte

Морфологически среди детей с патологией подоцита у 57,2% выявлен ФСГС (причем у 7,1% – изменения, характерные для ВНС финского типа), у 35,7% – БМИ.

Шестеро детей (37,5%) с вариантами в гене *NPHS2* не имели экстраренальных проявлений, у 5 (31%) были выявлены клинически значимые признаки недостаточности соединительной ткани\* (грыжи, пролапс атриовентрикулярного клапана, миопия)<sup>1</sup>, у 4 (25%) отмечен дефект межпредсердной перегородки. Также выявлены бронхиальная астма и пищевая аллергия (выставленные в более позднем

<sup>1</sup> здесь и далее (\*) – не описанные ранее экстраренальные симптомы

возрасте)\* (2 – 12,5%), кардиомегалия\* (1 – 6,25%), стеноз легочной артерии (1 – 6,25%), гидроцеле, не ассоциированное с отеками\* (1 – 6,25%), нефрокальциноз\* (1 – 6,25%, возможно, ятрогенной природы), отставание в психо-моторном развитии (1 – 6,25%), дерматофиброма\*, меланоцитарные невусы\* (1 – 6,25%).

Генетически обусловленное нарушение структуры нефрина (ген *NPHS1*) было выявлено у 6 (13,9%) детей, причем стоп-кодон *c.3478C>T*, *p.R1160\** обнаружен у половины обследованной группы – у 3 (50%) детей. Всего в этом гене нами выявлено 9 различных вариантов, при этом 2 (22,2%) оказались не описанными ранее (*c.1673G>T*, *p.R558L*; *c.1316-1G>A*). У всех детей этой группы морфологическая картина соответствовала изменениям по типу финского НС [11]. Четверо детей не имели экстраренальных проявлений (67%), у 1 ребенка выявлена дисфункция слуховых труб с тугоухостью\*, у 1 – гиперметропия, анизометропия\*.

Третьими по относительной частоте встречаемости оказались патогенные варианты в гене *WT1*, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, выявлены у 4 (9,3%) детей. В этом гене обнаружено 4 различных патогенных варианта. У 2/4 (50%) при обследовании подтвержден ложный мужской гермафродитизм, у 2 развилась нефробластома, у 1 – кисты почек. Также у данной группы отмечались гемангиомы, полипы желудочно-кишечного тракта, атеромы мочек уха, врожденный порок сердца, открытое овальное окно, дисплазия тазобедренных суставов\*, птоз.

У двоих детей с вариантами в гене *PLCE1* не отмечено внепочечной патологии.

Среди троих детей с патологией кубиллина (ген *CUBN*) у одного ребенка выявлена гиперкальциурия более 4 мг/кг/сутки, также отмечены особенности фенотипа (узкий лицевой скелет\*, гипермобильный синдром\*), нарушения когнитивной функции\* и расстройства аутистического спектра\*.

У девочки с патогенным вариантом в гене *COQ6* отмечались двусторонняя сенсоневральная тугоухость, астигматизм\*, задержка психо-речевого развития.

Таблица 2 | Table 2

Полученные результаты молекулярно-генетического исследования 43 детей. Жирным выделены неописанные варианты

The results of the genetic study. Undescribed variants are highlighted in bold

№	Пол	ИНС/ ВНС	Морфология	Экстраренальные проявления	Патогенный вариант	Описание	Частота*	ЦСА, длительность терапии (годы, мес.)
1	м	ВНС	Нет	Нет	<i>NPHS1</i> hom c.3325C>T, p.R1109*	Wang, 2017 [32]	0,016%	Не получал
2	м	ВНС	ФСГС	Нарушения зрения	<i>NPHS1</i> comp het c.3478C>T, p.R1160* / c.1048T>C, p.S350P	Lovric, 2014 [33] Spahiu, 2016 [34]	0,0099% 0,012%	Не получал
3	ж	ВНС	ФСГС	Нарушения слуха, грыжи	<i>NPHS1</i> comp het c.3478C>T, p.R1160* / c.1020del, p.S341Vfs*17	См. выше Tikhomirov, 2008 [35]	н/д	8 мес. – без эф.
4	ж	ВНС	Нет	Нет	<i>NPHS1</i> comp het c.3478C>T, p.R1160* / <b>c.1316-1G&gt;A</b>	н/о	ВВП	11 мес. – без эф.
5	м	ВНС	Нет	Нет	<i>NPHS1</i> comp het c.1339G>A, p.E447K / c.1802G>C, p.G601A	Ауа, 2000 [36] Sadowski, 2015 [37]	0,30% 0,17%	2 г. 11 мес. – част. рем.
6	м	ВНС	ФСГС	Нет	<i>NPHS1</i> comp het <b>c.1673G&gt;T, p.R558L / c.3548dup, p.Y1183*</b>	н/о н/о	н/д, ВВП 0,006%, ВВП	9 мес. – без эф.
7	ж	ВНС	ФСГС	ВПС	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		7 мес. – без эф.
8	м	ВНС	ФСГС	БА, ВПС, грыжи	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		Не получал
9	ж	ВНС	БМИ	Грыжи, косоглазие, нарушение зрения	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		5 мес. – без эф.
10	м	ВНС	МезПГН	Нет	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		Не получал
11	м	ВНС	ФСГС	Грыжи, гидроцеле, ВПС, нарушения зрения	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		1 г. – без эф.
12	ж	ИНС	БМИ	Нет	<i>NPHS2</i> hom c.259G>T, p.E87*	См. выше		10 мес. – без эф.
13	ж	ИНС	ФСГС	ВПС	<i>NPHS2</i> comp het c.259G>T, p.E87* / c.413G>A, p.R138Q	См. выше Caridi, 2009 [38]	0,058%	Не получал
14	м	ВНС	МезПГН	нет	<i>NPHS2</i> comp het c.259G>T, p.E87* / c.412C>T, p.R138	См. выше Huber et al., 2003 [39]	0,0016%	2 г. 9 мес. – без эф.
15	м	ВНС	ФСГС	Нет	<i>NPHS2</i> comp het c.259G>T, p.E87* / <b>c.794+7A&gt;G</b>	См. выше н/о	н/д, ВВП	Не получал
16	ж	ИНС	БМИ	Нарушение зрения	<i>NPHS2</i> comp het c.686G>A, p.R229Q / c.890C>T, p.A297V	Lipska, 2013 Lipska, 2013	3,02% 0,00071%	6 мес. – без эф.
17	ж	ВНС	ФСГС	Кисты почек	<i>NPHS2</i> comp het c.686G>A, p.R229Q / <b>c.897G&gt;C, p.K299N</b>	См. выше н/о	н/д, ВВП	5 л. 11 мес. – част. рем.
18	м	ВНС	ФСГС	Пролапс сердечного клапана	<i>NPHS2</i> hom c.868G>A, p.V290M	Karle, 2002 [40]	0,012%	6 мес. – без эф.
19	ж	ИНС	БМИ	Нет	<i>NPHS2</i> comp het c.868G>A, p.V290M / c.413G>A, p.R138Q	См. выше См. выше		1 г. 11 мес. – без эф.
20	м	ВНС	БМИ	нет	<i>NPHS2</i> comp het c.868G>A, p.V290M / c.538G>A, p.V180M	См. выше Boute, 2000 [41]	0,0012%	6 мес. – без эф.
21	м	ВНС	Нет	Пищевая аллергия, дерматофиброма, невусы	<i>NPHS2</i> comp het c.868G>A, p.V290M / <b>c.275G&gt;C, p.G92A</b>	См. выше н/о	н/д, ВВП	Не получал
22	ж	ВНС	Нет	Нарушения зрения, отставание психического развития	<i>NPHS2</i> hom c.413G>A, p.R138Q	См. выше		1 г. 8 мес. – без эф.
23	ж	ВНС	ФСГС	Нефробластома, гемангиомы, ВПС	<i>WT1</i> het c.1384C>T, p.R462W	Lehnhardt, 2015 [42]	н/д	4 мес. – без эф.
24	ж	ВНС	БМИ	С-м Фрайзера, гермафродитизм, ВПС, кисты почек	<i>WT1</i> het c.1447+4C>T	Kohler, 2011 [43]	н/д	2 г. 11 мес. – част. рем. (эф. через 2 г. 4 мес.)
25	ж	ИНС	ФСГС	С-м Фрайзера, гермафродитизм	<i>WT1</i> het c.1447+5G>A	Wang, 2017 [32]	н/д	1 г. 7 мес. – без эф.
26	ж	ВПС	БМИ	Птоз, нарушения зрения, костная дисплазия	<i>WT1</i> het <b>c.1407C&gt;A, p.D469E</b>	н/о	н/д	Не получал
27	ж	ИНС	БМИ	Гемангиома	<i>CUBN</i> hom <b>c.9079G&gt;A, p.G3027R</b>	н/о	0,019%, ВВП	Не получал
28	м	ИНС	БМИ	Когнитивный дефицит, тики, аутизм, гипермобильный синдром, узкий лицевой скелет	<i>CUBN</i> comp het <b>c.9053A&gt;C, p.Y3018S / c.5302_5304del, p.I1768del</b>	н/о н/о	0,012%, ВВП 0,0028%, ВВП	Не получал
29	м	ИНС	БМИ	Нет	<i>CUBN</i> comp het <b>c.8071G&gt;A, p.G2691R / c.5488G&gt;T, p.V1830F</b>	н/о н/о	0,029%, ВВП 0,0004%, вероятно патогенный	7 лет – полн. рем.
30	ж	ИНС	БМИ	Нарушения зрения	<i>LMX1B</i> het c.737G>A, p.R246Q <i>NPHS2</i> hom c.686G>A, p.R229Q	Boyer, 2013 [44] Isojima, 2014 [45] См. выше	0%	6 мес. – без эф.

Таблица 2 (продолжение) | Table 2 (continued)

31	ж	ВНС	ГГС	Низкий рост, костные деформации, нарушения зрения	<i>LMX1B</i> het c.737G>A, p.R246Q	См. выше	-	1 г. 11 мес. – без эф.
32	м	ИНС	Нет	Нет	<i>KANK2</i> comp het c.1872+4C>T / c.638A>G, p.Q213R	н/о н/о	0,024%, ВВП 0,0011, ВВП	Не получал
33	ж	ВНС	ФСГС	Кисты почек	<i>CRB2</i> comp het c.3449G>A, p.C1150Y / c.3559A>C, p.T1187P	н/о н/о	н/д, ВВП н/д, ВВП	1 г. 1 мес. – без эф.
34	м	ВНС	ДМС	Нет	<i>PLCE1</i> hom c.1146del, p.S383Qfs*5	Hinkes, 2006 [46]	н/д	Не получал
35	м	ИНС	Нет	Нет	<i>PLCE1</i> hom c.3346C>T, p.R1116*	Hinkes, 2006 [46]	0,0004%	Не получал
36	м	ИНС	ФСГС	С-м Шимке, костная дисплазия, лейко- и нейтропения, ОНМК, очаги гиперпигментации, нарушения зрения, невусы, хр. бронхиолит, грыжи	<i>SMARCAL1</i> comp het c.2542G>T, p.E848* / c.1710+5G>A	Voerkoel, 2002 [47] н/о	0,0088%, н/д, ВВП	5 мес. – без эф.
37	ж	ИНС	ФСГС	Задержка развития, нарушения зрения и слуха	<i>COQ6</i> hom c.1235A>G, p.Y412C	Doimo, 2013 [48]	0,0008%	6 лет – с непродолжит. эф.
38	ж	ИНС	ДМС	ВПС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, анемия, тромбоцитопения	<i>CFH</i> het c.2384G>T, p.G795V	н/о	н/д	Не получал
39	м	ИНС	ИК ГН	Атопический дерматит, низкорослость	-	-	-	1 г. 7 мес. – полн. рем. (через 6 мес. после начала терапии)
40	м	ИНС	БМИ	Задержка развития, нарушения слуха, мышечная гипотония	-	-	-	7 мес. – без эф.
41	ж	ВНС	ФСГС	Нет	-	-	-	1 мес. – без эф.
42	ж	ИНС	БМИ	Нет	-	-	-	4 г. 9 мес. – част. рем.
43	ж	ВНС	ДМС	Нет	-	-	-	Не получал

\* The Genome Aggregation Database (gnomAD)

ВНС – врожденный нефротический синдром, ИНС – инфантильный нефротический синдром

БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз, МезПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит,

ГГС – глобальный гломерулярный склероз, ДМС – диффузный мезангиальный склероз

ВПС – врожденный порок сердца, БА – бронхиальная астма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

н/о – не описано, н/д – нет данных, ВВП – высоко вероятно патогенный

ЦсА – циклоспорин А

Без эф. – без эффекта

Част. рем. – частичная ремиссия, полн. рем. – полная ремиссия

Таблица 3 | Table 3

Экстраренальные проявления. Темно-серым окрашены гены, при патологии которых не выявлено экстраренальной симптоматики

Extrarenal symptoms. Genes without any extrarenal pathology are colored in dark grey

Ген (количество пациентов)	Особенности фенотипа	Сосудистые мальформации, невусы	Патология ЦНС, отставание в развитии	Патология CCC	Дефекты соединительной ткани	Аллергия, БА	Онкология, в т.ч. нефробластома	Слух (сенсо-невральная тугоухость)	Зрение (астигматизм, амблиопия, гиперметропия, миопия)	Кисты почек, урология (мегауретер, ПМР, нефролитиаз)	Нарушения полового развития
<i>NPHS1</i> (n=16)					1			1	1		
<i>NPHS2</i> (n=6)	2	1	2	4	5	2			2	1	
<i>WT1</i> (n=4)	1	1		2	1		2		2	1	2
<i>CUBN</i> (n=3)	1	1	1						1		
<i>LMX1B</i> (n=2)	1								2		
<i>KANK2</i> (n=1)											
<i>CRB2</i> (n=1)										1	
<i>PLCE1</i> (n=2)											
<i>SMARCAL1</i> (n=1)	2	1	1		1	1			1		
<i>COQ6</i> (n=1)			1					1	1		
<i>CFH</i> (n=1)				1						1	

ЦНС – центральная нервная система, CCC – сердечно-сосудистая система, БА – бронхиальная астма, ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

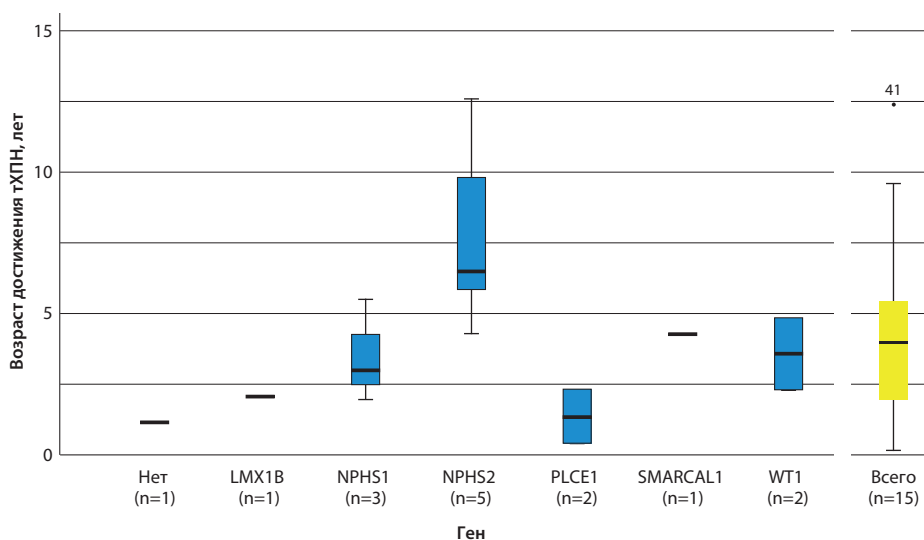


Рис. 3. Возраст достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности у детей с различными патогенными вариантами

Fig. 3. The age of reaching the end-stage renal disease in children with various pathogenic variants

У двоих детей с гетерозиготными патогенными вариантами в гене *LMX1B* не было отмечено патологии ногтей и/или отсутствующего надколенника.

Из всех детей, включенных в исследование, 24 (55,8%) ребенка получали стероидную терапию по месту жительства и оказались к ней резистентны. 27 (62,7%) детей за время наблюдения получали циклоспорин А (ЦсА) в терапевтических дозах (концентрация препарата в крови  $C_0$  60-110 нг/мл,  $C_2$  600-1200 нг/мл) на протяжении от 1 месяца до 7 лет (средняя длительность составила 17,3 месяца), за время наблюдения 2 ребенка достигли полной ремиссии, у 3 отмечен частичный эффект в виде снижения протеинурии до 0,3-0,7 г/л. После отмены терапии отмечено возобновление протеинурии нефротического уровня у ребенка с компаунд-гетерозиготным вариантом в гене *NPHS2*, остальные пациенты, у которых на фоне терапии ЦсА достигнуто снижение протеинурии, продолжают получать ингибитор кальцинейрина. Достижения стойкой ремиссии на терапии ЦсА у детей с НС, вызванным патогенным вариантом в гене *CUBN*, в литературе не описано.

За время наблюдения 15 детей (34,9%) достигли ХБП 5 ст., средний возраст – 53,6 мес. (SD 39,57 мес.). См. рисунок 3.

Трансплантация почки проведена 11 детям (8 родственных, 3 трупных) с ВНС и ИНС, достигшим ХБП 5 ст. Возврат заболевания в трансплантат был отмечен у 2 пациентов в возрасте 5-7 лет: с патогенными вариантами *NPHS2 hom c.259G>T*, *p.E87\** (морфологический вариант – ФСГС) и *WT1 het c.1384C>T*, *p.R462W* (морфологический вариант – ФСГС). У двоих пациентов (с гомозиготным вариантом *c.259G>T*, *p.E87\** в гене *NPHS2* и гомозиготным вариантом *c.3346C>T*, *p.R1116\** в гене

*PLCE1*) в связи с отторжением трансплантата был возобновлен диализ с последующей повторной трансплантацией. Годичная выживаемость трансплантата составила 82%.

Среди 4 пациентов, которым не проведена трансплантация, 1 ребенок получает перитонеальный диализ, 1 – гемодиализ, 1 – умер, ещё об одном данных нет.

## Обсуждение

Изучение молекулярно-генетической основы СРНС, дебютировавшего на первом году жизни, в странах Европы и Азии проводится довольно давно (Франция: Weber et al. 2004 [50]; Германия: Ruf et al. 2004 [51]; Италия: Caridi et al. 2009 [38]; Испания: Santín et al. 2011b [52]; Венгрия: Kerti et al. 2013 [53], Польша: Lipska 2013 [4], Китай: Li G. et al. [54], Chen et al. [55], Япония: Sako et al. [56]), однако на территории Российской Федерации и бывших стран СНГ статистические данные о распространенности наследственных форм СРНС довольно скудны [14], а информация о частоте и спектре выявленных вариантов у таких пациентов в отечественной литературе представлена лишь в единичных исследованиях, выполненных на малочисленных выборках [57].

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными зарубежных авторов [12, 25, 58, 59, 60, 61]: среди морфологических вариантов преобладает ФСГС (50% по полученным данным против 54,1-58% согласно результатам данных зарубежных коллег), что позволяет сделать вывод о недостаточной специфичности нефробиопсии для выявления этиологии заболевания, однако значимой прогностической ценности [6]. Кроме того, у детей с дебютом НС на первом году жизни наиболее часто встречались



патогенные варианты в трех генах: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* [6, 56, 62, 63], что подтверждается в нашем исследовании.

Наибольшей относительной частотой обладал НС, обусловленный патогенными вариантами в гене *NPHS2*, который встретился у 16 (37,2%) детей, причем 12 из них манифестировали в течение первых трех месяцев жизни. Среди патогенных вариантов в этом гене превалирует нонсенс-мутация *c.259G>T*, *p.E87\**, впервые описанная нашим соотечественником [64] и упомянутая в исследовании Cil O. et al. [65]. Этот стоп-кодон встретился у 9 (56,3%) детей, причем у 6 из них в гомозиготном состоянии. Такой высокий процент может свидетельствовать о том, что данный вариант является мажорным для российской популяции. Согласно базе данных HGMD [61], зарубежными авторами этот патогенный вариант не описан. Среди европейских обзоров данная мутация упоминается лишь в многоцентровом исследовании «*NPHS2* Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Mutation Update and the Associated Phenotypic Spectrum», в котором принимали участие в том числе польские центры и регистр Podonet [66]. Второй по частоте встречаемости вариант в гене *NPHS2*, выявленный нами среди детей, проживающих на территории РФ, – *c.868G>A*, *p.V290M*, а также нуклеотидный вариант *c.686G>A*, *p.R229Q*, характерны для европейских этнических групп [4, 40, 53]. Суммарно у 16 пациентов нами было выявлено 10 различных вариантов в гене *NPHS2*, при этом 3 (30%) не были описаны ранее (*c.897G>C*, *p.K299N*; *c.275G>C*, *p.G92A*; *c.794+7A>G*).

Наиболее частым вариантом в гене нефрина оказалась нонсенс-мутация *c.3478C>T*, *p.R1160\**, которая встретилась в геномах 3 (50%) детей. Согласно данным Li G. et al. [54], отмечалось более мягкое течение болезни у детей с данным вариантом, что подтвердилось и нашим исследованием: двое детей с данным вариантом в компаунд гетерозиготном положении имеют сохранную функцию почек в возрасте 2 г. 10 мес.-9 л. 5 мес.

Всего в рамках настоящего исследования было выявлено 40 клинически значимых уникальных вариантов в 12 генах, 19 (47,5%) из которых не были описаны в базе данных HGMD ранее.

Такое большое разнообразие выявленных нами патогенных вариантов, среди которых высокая доля вариантов, не описанных ранее, может свидетельствовать как о высокой генетической гетерогенности популяций, населяющих территорию Российской Федерации, так и о малом объеме проводимых генетических исследований среди российских детей с НС.

Клинические проявления гломерулопатии также соотносятся с имеющимися литературными данными [65]: у преобладающей части детей выявлена микрогематурия (58,1%), причем у большинства из этих детей были выявлены патогенные варианты в генах *NPHS1* и *NPHS2*. У всех детей с выявлен-

ными вариантами в гене *WT1* отмечалась артериальная гипертензия.

Экстраренальная патология выявлена у 53,5% детей с ВНС и ИНС, что чуть выше, чем в исследовании Cil O. et al [65] (41%) и в исследовании Machuca E. et al. [25] (15%).

По полученным нами данным, при НС, обусловленном патогенными вариантами в гене нефрина (*NPHS1*), не выявлено характерных экстраренальных проявлений, что согласовывалось с данными европейских исследователей [25, 59]. Однако среди наиболее частых находок Hinkes B. et al. и Machuca E. et al. [25, 59] отмечают задержку психо-речевого развития, микроцефалию, сердечно-сосудистые аномалии (дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии).

Патогенные варианты в гене подоцина (*NPHS2*) также чаще всего не ассоциированы с экстраренальной патологией [25, 59]. Среди редких находок встречаются задержка психо-речевого развития [59], низкий рост [59], врожденные пороки сердца [41, 67], гипоспадия [59]. По результатам исследования Ozaltin et al., у 80% пациентов с гомозиготными патогенными вариантами в гене *NPHS2* отмечается патология зрения, что может быть обусловлено возможной ролью этого гена в органогенезе глаза [68]. Интересно, что по нашим результатам у детей с патогенными вариантами в гене *NPHS2* часто имеются признаки соединительнотканного дефекта (множественные грыжи, пролапсы клапанов сердца, миопия). Подобные наблюдения в литературе ранее не описаны.

Ранее отмечено, что у пациентов с патогенными вариантами в гене *PLCE1* симптомокомплекс НС может сопровождаться микроцефалией, нарушениями зрения (катаракта, миопия), нистагмом, задержкой психо-речевого и моторного развития, мышечной дистрофией [23]. Оба пациента, включенных в настоящее исследование, не имели какой-либо сопутствующей патологии. Несмотря на описания случаев частичной чувствительности к стероидам [46], в описанной нами группе все дети были резистентны к преднизолону.

Согласно результатам исследований среди детей с патогенными вариантами в гене супрессора опухоли Вильмса (*WT1*) у 28% нет экстраренальной симптоматики, еще у 28% сопутствующая патология требует прицельного обследования и выявляется после получения результатов молекулярно-генетического анализа [69]. Чаще всего патогенные варианты в этом гене ассоциированы с WAGR-синдромом (опухоль Вильмса, аниридия, структурные аномалии половых органов и мочевыводящих путей и когнитивным дефицитом), также встречается птоз [70]. СРНС входит в симптомокомплекс синдрома Денниса-Драша (морфологический вариант – ДМС), манифестирующего обычно раньше, и синдрома Фрайзера с более поздним дебютом, в основе па-

томорфологии которого лежит ФСГС [23]. Интересно, что патогенные варианты в гене *WTT1* могут быть ассоциированы не только с развитием опухоли Вильмса, но и приводить к развитию многих других онкологических заболеваний (опухоль желудка, простаты, билиарной, половой и мочевыводящей систем, рабдомиосаркома, рак груди, кишечника, десмопластический мелкоклеточный рак, глиобластома, остеосаркома, меланома) [71, 72] и лежать в основе различных типов сосудистых мальформаций [73]. Среди описанной нами группы детей с патогенными вариантами в гене *WTT1* экстраренальные проявления те же: у половины подтверждено нарушение полового развития, также отмечены нефробластомы, кисты почек, множественные доброкачественные новообразования, гемангиомы, птоз. Из внепочечной патологии, не упомянутой в литературе, в исследованной группе 1 ребенок имел дисплазию бедер.

СРНС, вызванный патогенными вариантами в гене *SMARCA11*, входит в состав синдрома Шимке, характеризующегося комбинацией гломеруллопатии, спондилоэпифизарной дисплазии, задержки роста, множественных стигм дизэмбриогенеза, эпизодической нейтро- и лимфопении, и тромбоцитопении, дефекта Т-клеточного звена иммунитета, аномальной кожной пигментации и эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ранняя смертность этих пациентов вызвана подверженностью инфекциям и последствиями инсультов [6]. Единственный выявленный нами пациент с одним патогенным и одним вероятно патогенным вариантом в этом гене имел все вышеперечисленные симптомы.

Исследования, посвященные СРНС, обусловленному патогенными вариантами в гене *CUBN* (белок – кубилин), в последние годы проводятся все шире. Из экстраренальных признаков НС, связанного с патогенными вариантами в этом гене, выделяют мегалобластную анемию [74]. Двое из 3 пациентов, включенных в настоящее исследование, не имели какой-либо сопутствующей патологии. У одного ребенка отмечен ряд симптомов, не характерных для патологии кубилина (гиперкальциурия, множественные стигмы, когнитивный дефицит).

СРНС, вызванный патогенными вариантами в гене *CRB2*, часто ассоциирован с аномалиями центральной нервной системы (вентрикуломегалия, стеноз акведука, гипоплазия мозжечка, кисты вещества головного мозга и др.), сердца (врожденные пороки сердца), глаза (аномалии сетчатки, зрительного нерва), В-клеточной лимфомой и др. [75] У единственного ребенка нашей группы с двумя вариантами с неизвестной патогенностью в этом гене, не описанными ранее, экстраренальная симптоматика отсутствовала.

НС, ассоциированный с патологией коэнзима Q10 (ген *COQ6*), как правило, сопровождается нейросенсорной тугоухостью, задержкой психо-рече-

вого развития, встречаются также атаксия, энцефалопатия, судороги [10, 23, 76]. У девочки, включенной в настоящее исследование, отмечались соответствующие изменения (тугоухость, задержка развития), а также нарушение зрения (астигматизм). При электронной микроскопии биоптата обращало на себя внимание обилие митохондрий в отростках подоцитов, что также позволило предположить патологию коэнзима Q10.

Патогенные варианты в гене *LMX1B* могут приводить как к синдрому Nail-Patella (протеинурия, в т.ч. нефротического уровня, аномалии ногтей, малый или отсутствующий надколенник), так и проявляться изолированным НС [77]. Все дети с выявленным нами вариантом в этом гене имели лишь симптомы гломеруллопатии, что согласовывалось с данными зарубежных исследований [77], описывающих вариант *c.737G>A* в гене *LMX1B*, обнаруженный у обоих наших пациентов.

Группа детей с двумя и более выявленными вариантами наиболее интересна. У троих пациентов обнаружены патогенные или вероятно патогенные варианты в двух генах: 1 – миссенс-мутация *c.737G>A*, *p.R246Q* в гене *LMX1B* и гомозиготный функциональный полиморфизм *c.686G>A*, *p.R229Q* в гене *NPHS2*, 2 – гомозиготный нуклеотидный вариант *c.9079G>A*, *p.G3027R* в гене *CUBN* и компаунд-гетерозиготные варианты *c.1535G>A*, *p.R512K*, *c.2604G>C*, *p.R868S* в гене *PTPRO*, 3 – гетерозиготные варианты *c.2384G>T*, *p.G795V* в гене *CFH* и *c.2153C>T*, *p.T718M* в гене *GSN*. Так, заболевание у ребенка (3), несущего в геноме ранее не описанный вариант *c.2384G>T*, *p.G795V* в гене *CFH* и нуклеотидную замену *c.2153C>T*, *p.T718M* в гетерозиготном состоянии в гене *GSN* с учетом клинических проявлений в виде последующего развития гемолитической анемии, тромбоцитопении, снижения функции почек по клубочковой фильтрации, морфологического варианта ДМС, следует рассматривать как случай атипичного гемолитико-уремического синдрома, вызванного вариантом в гене *CFH*, что впоследствии было подтверждено развитием острого почечного повреждения с картиной тромботической микроангиопатии. Варианты в гене *GSN*, также наследуемые по аутосомно-доминантному типу, как правило, вызывают морфологические изменения в виде амилоидоза и сопровождаются множественной экстраренальной патологией [78]. В данном случае нуклеотидный вариант в гене *GSN*, вероятно, не оказал влияния на клиническую картину болезни. Стоит также отметить, что в базе данных HGMD [61] в гене *CFH* преимущественно описаны варианты, приводящие к атипичному гемолитико-уремическому синдрому, однако имеются единичные описания вариантов, вызывающих изолированный НС [37].

У ребенка с гомозиготным вариантом *c.9079G>A*, *p.G3027R* в гене *CUBN* и компаунд-гетерозигот-

ными вариантами *c.1535G>A, p.R512K* и *c.2604G>C, p.R868S* в гене *PTPRO*, имеющего клинику неполного НС с артериальной гипертензией и морфологическим вариантом БМИ, формирующей фенотип, вероятно, является нуклеотидная замена в гене *CUBN*.

Наиболее интересен случай сочетания гетерозиготного патогенного варианта *c.737G>A, p.R246Q* в гене *LMX1B* и функционального полиморфизма *c.686G>A, p.R229Q* в гомозиготном состоянии в гене *NPHS2*. Этот патогенный вариант в гене *LMX1B* отмечен ранее у пациентов с изолированным СРНС [44]. В зарубежных исследованиях описана комбинаторная регуляция экспрессии подоцитина при сочетании патогенных вариантов в генах *NPHS2* и *LMX1B* [79, 80], однако упоминания сочетанного носительства обнаруженных нами вариантов в данных публикациях нет. Тяжелое течение заболевания с быстрым прогрессированием до ХБП 5 ст. (в возрасте 2 лет 1 месяца) в выявленном нами случае может быть обусловлено как корегуляцией экспрессии генов *LMX1B* и *NPHS2*, так и экзогенными факторами.

Необходимо учитывать, что при обнаружении вариантов в нескольких генах на фенотип может оказывать влияние кумулятивный эффект, при котором один вариант вызывает болезнь, а другой, в свою очередь, модифицирует ее течение.

По имеющимся данным [7, 9, 51, 80, 81], пациенты с генетически обусловленным СРНС не отвечают на иммуносупрессивную терапию. В обследованной группе детей также отмечен низкий ответ на терапию ЦсА – 18,5% (однако ремиссия носила нестойкий характер). Описаны случаи выхода в полную ремиссию у детей с патогенными вариантами в гене *WT1* на фоне терапии ЦсА [10, 82], однако достижение частичной ремиссии у ребенка с компаунд-гетерозиготным патогенным вариантом в гене *NPHS2* можно считать успехом [9], который объясняется, вероятнее всего, антипротеинурическим эффектом, достигаемым за счет воздействия на гемодинамику, ингибции деградации синаптоподина, стабилизации актинового цитоскелета подоцитов [83] и регуляции экспрессии кофилина-1 [84], а также с наличием варианта *c.686G>A, p.R229Q*, для которого преимущественно описана поздняя манифестация, мягкое течение и благоприятный прогноз [37].

Кроме того, пациенты с СРНС могут иметь хороший прогноз в случае, если возможно назначение патогенетической терапии на основе установленных особенностей генотипа.

Так, в соответствии с мировой практикой, для пациентов с патогенными вариантами в генах, продукты которых участвуют в биосинтезе коэнзима Q10, может быть рекомендована терапия высокими дозами коэнзима Q10 [10, 16]. В описываемом нами случае ребенок с выявленным патогенным вариантом в гене *COQ6* получает такую терапию, на фоне чего сохра-

няется длительная ремиссия (9 лет), а функция почек по клубочковой фильтрации остается сохранной.

Опыта назначения кобаламина (витамина B12) детям с НС, вызванным патогенными вариантами в гене *CUBN*, на территории РФ в настоящее время нет, однако по международным данным эта терапия может способствовать длительной ремиссии у данной группы больных [10, 16, 74], в связи с чем среди наших детей будет рассмотрен этот вариант терапии.

Девочка с гетерозиготной нуклеотидной заменой в гене *CFH*, заболевание которой было расценено как случай течения атипичного гемолитико-уремического синдрома, в течение 9 месяцев получает патогенетическую терапию против С5 компонента комплемента экулизумабом, на фоне чего протеинурия, анемия, тромбоцитопения купировались. Эпизодов тромботической микроангиопатии на фоне терапии не было. Также отмечено уменьшение уровня креатинина в динамике (137-118-43 мкмоль/л), СКФ по формуле Шварца 81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Все 43 ребенка, включенные в исследование, получают нефропротективную терапию ингибиторами АПФ, 18 (41,9%) детей за время наблюдения получали диуретики и заместительную терапию альбумином, а 15 (34,9%) детям с вторичным гипотиреозом назначен препарат левотироксина натрия. Большинство пациентов с вторичным гипотиреозом составили дети с патогенными вариантами в гене *NPHS1* (4/15 – 26,7%) и *NPHS2* (6/15 – 40%), а также по 1 (6,7%) ребенку с вариантами в генах *LMX1B*, *PLCE1* и *CFH* и двое детей (13,3%) без найденных патогенных вариантов.

Учитывая повышенные потери белка с мочой, склонность к отекам и артериальной гипертензии, дети со СРНС нуждаются в назначении высокобелковой и высококалорийной диеты с ограничением соли и жидкости [23, 85].

Из всей группы к возрасту одного года трое детей (7%) достигли ХБП 3 ст., причем у двоих из них не было обнаружено патогенных вариантов генов, вызывающих НС. К возрасту 3 лет ХБП 3 ст. достигли 10 детей (23,3%), к 5 годам – 14 детей (32,6%), все дети (кроме 2 вышеназванных пациентов) имели генетический характер НС (критерий Фишера 0,005). См. рисунок 4.

По сообщению Klaassen et al. [86] средний возраст достижения ХБП 5 ст. в группе детей с врожденным НС составил 48 месяцев. В нашем исследовании в группу входили дети как с ВНС, так и с ИНС, при этом средний возраст составил 53,6 месяца. Подразделение на врожденный и инфантильный НС по полученным данным весьма условно, так как значительной разницы в преобладающих патогенных вариантах генов не выявлено (в возрасте до 1 года чаще отмечаются патогенные варианты в 3 генах: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* [6, 59, 87]), а в отдаленных регионах РФ диагностика не всегда своевременна. Следует отметить, что подобные результаты могут быть



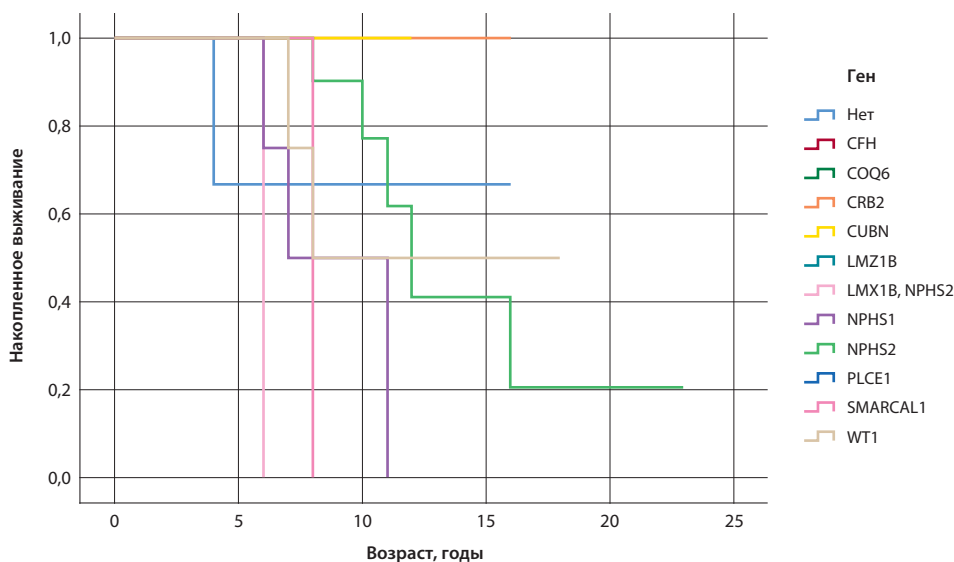


Рис. 4. Почечная выживаемость при вариантах в различных генах

Fig. 4. Renal survival with variants in different genes

обусловлены также относительно малым числом зависимых от инфузионной терапии альбумином пациентов с вариантами в гене *NPHS1*, вошедших в исследование. По ранее опубликованным данным [6, 62] патогенные *NPHS1* варианты преобладают у детей с врожденным НС, а *NPHS2* и *WT1* варианты – у пациентов с инфантильным НС.

Достоверной корреляции между возрастом дебюта и возрастом выхода в ХБП 5 ст. в ходе настоящего исследования не выявлено. Также не обнаружено корреляций между выявленными патогенными вариантами и возрастом дебюта заболевания и между генетическими вариантами и возрастом достижения ХБП 5 ст.

Среди трансплантированных пациентов с выявленными патогенными вариантами генома процент возврата заболевания в трансплантат оказался низок (9%), что сопоставимо с данными (17,6%) многоцентрового исследования 2018 г. [88]. Годичная выживаемость аллографтов при наследственных и ненаследственных формах НС соотносима (82% и 88-92% [89, 90] – при возрасте реципиента более 1 года, однако возврат заболевания у детей с выявленными патогенными вариантами ДНК встречается значительно реже (9% против 20-40%, описанных в литературе [91]), что говорит в пользу трансплантации почки у детей с наследственными вариантами НС по достижении оптимальной массы тела.

## Выводы

Проведение молекулярно-генетического исследования у детей с дебютом НС на первом году жизни более информативно, чем инвазивный метод – пункционная нефробиопсия. Лишь в отношении малого

числа вариантов ВНС и ИНС (патогенные варианты *COQ2*, *COQ6*, *CUBN*) существует патогенетическая терапия, однако данные формы не дифференцируются на основании результатов биопсии почки с характерным преобладанием ФСГС при большинстве вариантов.

У детей с дебютом НС на первом году жизни преобладают патогенные варианты в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *CUBN*, что может быть использовано при таргетном молекулярно-генетическом обследовании российских детей. Также в рамках настоящего исследования удалось выявить мажорные для российской группы детей варианты (*NPHS2* *c.259G>T*, *p.E87\**, *c.868G>A*, *p.V290M*, *c.686G>A*, *p.R229Q*; *NPHS1* *c.3478C>T*, *p.R1160\**).

Наличие экстраренальных проявлений и характерная фенотипическая картина могут сузить круг диагностического поиска до одного гена, патогенетически ответственного за развитие НС. Следует отметить, что выраженная недостаточность соединительной ткани (множественные грыжи, не ассоциированные с отечным синдромом, миопия, пролапсы клапанов сердца, гипермобильный синдром), учитывая высокое распространение у детей с патогенными вариантами в гене *NPHS2*, дает повод заподозрить патологию подоцина.

Несмотря на общепринятое мнение об отсутствии эффекта ингибиторов кальцинейрина у детей с наследственными вариантами НС, у небольшого процента данная терапия эффективна, но в целом не имеет убедительной доказательной базы и не должна быть рекомендована рутинно. Проведение трансплантации почки в описанной группе детей перспективно в связи с низкими рисками возврата заболевания в трансплантат.



*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interest*

### Список литературы

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012 <http://www.kidney-international.org>
2. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство. – М. Издательство «Литтерра» 2010.
3. Leumann E., Tsygin A.N., Sarkisian A.A. Paediatric nephrology. A textbook for medical practitioners. – M. Litterra Publishers 2010.
4. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010 375: 1287-1295
5. Lipska B., Balasz-Chmielewska I., Morzuch L. et al. Mutational analysis in podocin-associated hereditary nephrotic syndrome in Polish patients: founder effect in the Kashubian population. *J Appl Genetics* 2013 54:327-333
6. Smith J.M., Stablein D.M., Munoz R. et al. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007 11:366-373
7. Trautmann A., Lipska-Zietkiewicz B.S. and Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front. Pediatr.* 2018 6:200. doi: 10.3389/fped.2018.00200
8. Mekabli D., Lintkus A., Ranchin B. et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009 24:1525-1532
9. Buscher A.K., Kranz B., Buscher R. et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroidresistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2075-2084
10. Buscher A.K., Beck B.B., Melk A. et al. Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 11: 245-253
11. Zbao J., Liu Z. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol* 2019 doi: 10.1007/s00467-019-04225-7
12. Holmberg C., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014 29:2309-2317 DOI 10.1007/s00467-014-2781-z
13. Kari J.A., Montini G., Bockenbauer D. et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(11):2173-2180. doi:10.1007/s00467-014-2856-x
14. [No authors listed] The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. 1981, *J Pediatr* 98:561-564
15. Petrosyan E.K., Tsygin A.N., Shestakov A.E. et al. Genetic markers of nephrotic syndrome in children. ISSN 15616274. *Nephrology.* 2006. 10. №3
16. Wen Y., Shah S., Campbell K.N. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Frontiers in medicine* 2018 5, 98. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00098>.
17. Bensimbon A., Williams A., Gbadegesin R. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. *Pediatric Nephrology* 2019 34:2279-2293 <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4093-1>
18. Bitzan M., Babayeva S., Vasudevan A. et al. TNF $\alpha$  pathway blockade ameliorate toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and 3 integrin activation. *Pediatr Nephrol* 2012 27: 2217-2226
19. Wei C., El Hindi S., Li J. et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011 17:952-960
20. Preston R., Stuart H. M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how?. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2019, 34(2), 195-210. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3838-6>
21. Schoeb D.S., Cherni G., Heeringa S.F. et al. Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 25, Issue 9, September 2010, Pages 2970-2976, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq088>
22. Patrakka J., Kestilä M., Wartiovaara J. et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.* 2000; 58(3):972-980. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00254.
23. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B. et al. AJKD atlas of renal pathology: congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(3):e11–e12. doi:10.1053/ajkd.2015.07.008
24. Reynolds B.C., Oswald R.J. A Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2019:10 157-167
25. Chernin G., Vega-Warner V., Schoeb D.S. et al. Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(9):1655-1662. doi:10.2215/CJN.09351209
26. Machuca E., Benoit G., Nevo F. et al. Genotype–phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010 21(7):1209. doi:10.1681/ASN.2009121309
27. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1832-43. doi: 10.2215/CJN.01640309. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19820136
28. Sladkov D., Savostyanov K., Nikitin A. et al. High Prevalence of WT1 Gene Mutations in Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Archives of Disease in Childhood.* 2019. Vol. 104, no. S3 (A1–A428). – P. A4. – doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.8.
29. Savostyanov K., Sladkov D., Tsygin A. et al. Novel Mutations in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Russian Population. *Archives of Disease in Childhood.* 2017. Vol. 102, no. S2. – Pp. A24–A25. – doi: 10.1136/archdischild-2017-313273.63.
30. Сладков А.Г., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. и др. Новый метод молекулярно-генетической диагностики сте-

роидрезистентного нефротического синдрома / Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15, № 5(167). – С. 38-41. – doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-38-41.

*Sladkov D.G., Savost'yanov K.V., Tyugin A.N. et al.* New method of molecular and genetic diagnostics of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Medical Genetics*. 2016;15(5):38-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-38-41>

30. *Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и др.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Медицинская генетика. – 2019. Т. 18, № 2. – С. 3-23. – doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

*Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. et al.* Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics* 2019; 18(2): 3-24 [In Rus] DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-24

31. Genebank <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

32. *Wang F., Zhang Y., Mao J. et al.* Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1181-1192. doi:10.1007/s00467-017-3590-y

33. *Lovic 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(6):1109-1116. doi:10.2215/CJN.09010813

34. *Spahiu L., Merovci B., Jashari H. et al.* Congenital Nephrotic Syndrome – Finish Type. *Med Arch*. 2016;70(3):232-234. doi:10.5455/medarh.2016.70.232-234

35. *Tikhomirov E., Averyanova N., Voznesenskaya T. et al.* Gene symbol: NPHS1. Disease: Congenital nephrotic syndrome, Finnish type. *Hum Genet*. 2008 Oct;124(3):304. PMID: 18846635.

36. *Aya K., Tanaka H., Seino Y.* Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2000 57: 401-404.

37. *Sadowski C.E., Lovic S., Ashraf S. et al.* A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015. Vol. 26, no. 6. – Pp. 1279-1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.

38. *Caridi G., Gigante M., Ravani P. et al.* Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous NPHS1 and NPHS2 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;4(6):1065-72. doi: 10.2215/CJN.03910808

39. *Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al.* Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet*. 2003;12(24):3397-3405. doi:10.1093/hmg/ddg360

40. *Karle S.M., Uetz B., Ronner V. et al.* Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 13:388-393

41. *Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant NS. *Nat Genet*, 2000, 24:349-354

42. *Lehnhardt A., Karnatz C., Ahlenstiel-Grunow T. et al.* Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous mutations in wilms tumor suppressor gene 1. *Clin J Am*

*Soc Nephrol*. 2015;10(5):825-831. doi:10.2215/CJN.10141014

43. *Köhler B., Biebermann H., Friedsam V, et al.* Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):E1131-E1136. doi:10.1210/jc.2010-2804

44. *Boyer O., Woerner S., Yang F. et al.* LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013. Vol. 24, no. 8. – Pp. 1216-1222. DOI: 10.1681/ASN.2013020171

45. *Isojima T., Harita Y., Furuyama M. et al.* LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):81-88. doi:10.1093/ndt/gft359

46. *Hinkes B., Wiggins R.C., Gbadegesin R. et al.* Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*. 2006; 38(12):1397-1405. doi:10.1038/ng1918

47. *Boerkoel C.F., Takashima H., John J. et al.* Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immunosseous dysplasia. *Nat Genet*. 2002;30(2):215-220. doi:10.1038/ng821

48. *Doimo M., Trevisson E., Airik R. et al.* Effect of vanillic acid on COQ6 mutants identified in patients with coenzyme Q10 deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(1):1-6. doi:10.1016/j.bbdis.2013.10.007

49. *Tory K., Menyhard D.K., Woerner S. et al.* Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2014 46:299-304

50. *Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L. et al.* NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 66: 571-579, 2004

51. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M. et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004 15: 722-732

52. *Santín S., Bullich G., Tazó 'n-Vega B. et al.* Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 6: 1139-1148. doi: 10.2215/CJN.05260610

53. *Kerti A., Csobányi R., Szabó A. et al.* NPHS2 p.V290M mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 28:751-757

54. *Li G., Cao Q., Shen Q. et al.* Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrology* 2018 19:382 doi: 10.1186/s12882-018-1184-y

55. *Chen Y., Zhang Y., Wang F. et al.* Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr*. 2019 7:341. doi: 10.3389/fped.2019.00341

56. *Sako M., Nakanishi K., Obana M. et al.* Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67:1248-1255

57. *Приходина А.С., Папуж С.В., Столяревич Е.С. и др.* 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., Papiřh S.V., Stolyarenich E.S. et al.* Infantile nephrotic syndrome: clinical and pathology features, genetic heterogeneity and outcome. *Nephrology and dialysis* 21, № 22019
58. *Bierzynska A., McCarthy H.J., Soderquest K.* Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017; 91(4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
59. *Hinkes B., Mucha B., Vlangos C. et al.* Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *PEDIATRICS* Volume 119, Number 4, April 2007. doi:10.1542/peds.2006-2164
60. *Sharief S., Hefni N., Alzabirani W. et al.* Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. *World Journal of Pediatrics* 2019 <https://doi.org/10.1007/s12519-018-00224-0>
61. *HGMD Humal Gene Mutation Database* <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
62. *Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F. et al.* Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 10:592-600
63. *McCarthy H.J., Bierzynska A., Wherlock M. et al.* Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 8:637-648
64. *Tikhomirov E., Averyanova N., Bayazitdinova G. et al.* Novel human pathological mutations. Gene symbol: NPHS2. Disease: steroid-resistant nephrotic syndrome. *Hum Genet.* 2007; 122(5):549.
65. *Cil O., Besbas N., Duzova A. et al.* Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015 DOI 10.1007/s00467-015-3058-x
66. *Bouchireb K., Boyer O., Gribouval O. et al.* NPHS2 Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Mutation Update and the Associated Phenotypic Spectrum. *Human mutation* 2014. 35. 10.1002/humu.22485.
67. *Frisberg Y., Feinstein S., Rinat C. et al.* The heart of children with steroid-resistant nephrotic syndrome: is it all podocin? *J Am Soc Nephrol*, 2006 17:227-231
68. *Ozaltin F., Heeringa S., Poyraz C. et al.* Eye involvement in children with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2008 23. 421-7. 10.1007/s00467-007-0695-8.
69. *Lipska B., Ranchin B., Iatropoulos P. et al.* Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2014;85:1169-78
70. *Lennon P.A., Scott D.A., Lonsdorf D. et al.* WAGR(O?) syndrome and congenital ptosis caused by an unbalanced t(11;15)(p13;p11.2)dn demonstrating a 7 megabase deletion by FISH. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(11):1214-1218. doi:10.1002/ajmg.a.31229
71. *Lawley L.P., Caruneke F., Weiss S. et al.* Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol* 2005;141:1291-300
72. *Nakatsuka S., Oji Y., Horiuchi T. et al.* Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol* 2006; 19:804-14.
73. *Al Dbaybi, Rola et al.* Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: Evaluation of 126 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 63, Issue 6, 1052 – 1057
74. *Ovunc B., Otto E.A., Vega-Warner V. et al.* Exome sequencing reveals cubilin mutation as a single-gene cause of proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011 22:1815-1820
75. *Lamont R., Tan W., Innes A. et al.* Expansion of phenotype and genotypic data in CRB2-related syndrome. *Eur J Hum Genet* 24, 1436-1444, 2016. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.24>
76. *Park E., Abn Y.H., Kang H.G. et al.* COQ6 Mutations in Children With Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis and Sensorineural Hearing Loss. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(1):139-144. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.040
77. *Harita Y., Kitanaka S., Isojima T. et al.* Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017 32, 1845-1850. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3462-x>
78. *Taira M., Ishiura H., Mitsui J. et al.* Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics.* 2012; 13(3):237-243. doi:10.1007/s10048-012-0330-0
79. *Harendza S., Stahl R.A., Schneider A.* The transcriptional regulation of podocin (NPHS2) by LMX1B and a promoter single nucleotide polymorphism. *Cell Mol Biol Lett.* 2009;14(4):679-691. doi:10.2478/s11658-009-0026-0
80. *He B., Ebarasi L., Zhao Z. et al.* LMX1B and FoxC combinatorially regulate podocin expression in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(12):2764-2777. doi:10.1681/ASN.2012080823
81. *Santin S., Tazon-Vega B., Silva I. et al.* Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:344-354.
82. *Gellermann J., Stefanidis C.J., Mitsioni A. et al.* Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(7):1285-1289. doi:10.1007/s00467-010-1468-3
83. *Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al.* The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the anti-proteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 14:931-938
84. *Gipson D.S., Trachtman H., Kaskel F.J. et al.* Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011 80:868-878
85. *Berody S., Heidet L., Gribouval O. et al.* Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34 (3):458-467. doi:10.1093/ndt/gfy015
86. *Klaassen I., Ozgoren B., Sadowski C.E. et al.* Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr Nephrol* 2015 30:1477-1483
87. *Hinkes B., Vlangos C., Heeringa S. et al.* Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:365-371
88. *Dufek S., Holtta T., Trautmann A. et al.* Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant.* 2018. 1-9 doi: 10.1093/ndt/gfy165

89. *Po-Cheng Huang, Ching-Yao Yang, Chib-Yuan Lee, et al.* Pediatric renal transplantation: Results and prognostic factors, Asian Journal of Surgery, Volume 36, Issue 2, 2013, Pages 53-57, ISSN 1015-9584, <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.09.001>.

90. *Saeed B.* Pediatric renal transplantation. International journal of organ transplantation medicine, 3(2), 62-73, 2012.

91. *Baum M.A.* Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. Pediatric Transplantation, 2004, 8: 329-333. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00181.x

Дата получения статьи: 01.06.2020

Дата принятия к печати: 24.12.2020

Submitted: 01.06.2020

Accepted: 24.12.2020