

© Н.Д. Савенкова, М.И. Чахалян, 2019  
УДК 616.61-008.6-056.7-053.1-08.019.941

*Н.Д. Савенкова\**, *М.И. Чахалян*

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ВРОЖДЕННОГО И ИНФАНТИЛЬНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены этиология, клиничко-генетические особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома (НС) у детей, как изолированного, так и с экстраренальной манифестацией. Врожденный НС (ВНС) диагностируют у детей с момента рождения до 3 мес, инфантильный (младенческий) – с 4 до 12 мес. Описаны клиничко-генетические особенности наследственных вариантов врожденного и инфантильного НС у детей, обусловленных мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, цитоскелета ножек подоцитов. R. Preston et al. (2019) считают, что клиничко-фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом эффективно в диагностике стероид-резистентного врожденного и инфантильного НС у детей. В настоящее время рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до проведения биопсии почки. Мутационный скрининг генов показан при наследственных вариантах врожденного (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) и инфантильного (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) НС у детей. Частота обнаружения мутации NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев врожденного НС. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного НС у детей используют современные методы мутационного скрининга. Биопсия почки отходит на второй план. Приведена современная стратегия медикаментозной и ранней заместительной почечной терапии. Ведение детей с ВНС финского типа предусматривает ежедневные внутривенные инфузии альбумина, ранние двустороннюю нефрэктомия, диализ и трансплантацию почки. 5-летняя выживаемость пациентов с врожденным и инфантильным НС после трансплантации почек составляет более 90 %, выживаемость почечного аллографта – более 80 %.

**Ключевые слова:** врожденный и инфантильный нефротический синдром, стероид-чувствительный и стероид-резистентный нефротический синдром, генетическое исследование, терапия, новорожденные и грудные дети

*N.D. Savenkova\**, *M.I. Chakhalian*

## CLINICAL-GENETIC FEATURES AND THERAPY STRATEGY OF HEREDITARY CONGENITAL AND INFANTILE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

In the literature review are presented the etiology, clinical and genetic features of congenital and infantile nephrotic syndrome (NS) in children, as of isolated and with extra-renal manifestations. Congenital NS is diagnosed in children from birth to 3 months, infantile NS – from 4 to 12 months. Clinical and genetic features of hereditary variants of congenital and infantile NS in children caused by mutations of genes encoding the main components of slit diaphragm, glomerular basement membrane and the cytoskeleton of the podocyte feet are described. R. Preston et al (2019) believe that clinical phenotyping combined with targeted genetic analysis is effective in diagnosing steroid-resistant congenital and infantile NS in children. Currently, genetic testing is recommended before initiating immunosuppressive therapy and performing a biopsy of the kidney. Mutational screening of genes is shown in hereditary variants of congenital (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) and infantile (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) NS in children. The NPHS1 mutation detection rate remains high amongst non-Finnish cases of congenital NS. In international practice, with the aim of early diagnosis and treatment of steroid-resistant congenital and infantile NS in children, modern methods of mutational screening are used. Renal biopsy fades into the background. The literature review presents a modern strategy of drug and early renal replacement therapy. Rec-

\*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2.  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286;  
E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

ommendations for the management of Finnish-type congenital NS in children followed by many teams include daily albumin infusions, early bilateral nephrectomy, dialysis, and transplantation. The 5-years survival of patients with congenital and infantile nephrotic syndrome after kidney transplantation is more than 90 %, the survival rate of the renal allograft is more than 80 %.

**Keywords:** congenital and infantile nephrotic syndrome, steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome, genetic research, therapy, newborns and infants

Для цитирования: Савенкова Н.Д.\*, Чахалия М.И. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей (обзор литературы). Нефрология 2019; 23 (5): 17–28. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28  
For citation: Savenkova N.D.\*, Chakhalian M.I. Clinical-genetic features and therapy strategy of hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 17–28 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28

Актуальность проблемы врожденного и инфантильного нефротического синдрома (НС) у детей обусловлена особенностями этиологии, развития во внутриутробном, неонатальном и грудном периодах, серьезным прогнозом течения и исхода [1–7].

Целью обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях врожденного и инфантильного НС у новорожденных и грудных детей. У детей первого года жизни принято выделять Congenital/врожденный и Infantile/инфантильный, младенческий НС [1–7]. Врожденный НС (ВНС) манифестирует у детей с рождения до 3 мес, инфантильный (младенческий) НС (ИНС) возникает у грудных детей с 4 до 12 мес [1, 3–7]. Такой подход, существующий в международной практике, оправдан, так как у детей с врожденным и инфантильным НС наблюдаются внутриутробное поражение, протеинурия с 21-й недели гестации, клинические проявления с рождения или на первом году жизни, неблагоприятное течение и исход [1–7]. При НС у детей первого года жизни с ВНС и ИНС морфологические изменения классифицируют как микрокистоз канальцев, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), диффузный мезангиальный склероз (ДМС), минимальные изменения (МИ), реже мембранозные, мезангиопролиферативные, дисплазия [1–3, 5, 7, 8].

Врожденный и инфантильный НС у детей проявляется изолированным симптомокомплексом, как первичное заболевание собственно почек, и манифестацией НС и экстраренальных проявлений в структуре врожденного или приобретенного заболевания [1–5, 7–9]. По ответу на кортикостероидную терапию выделяют гормоночувствительные, гормонорезистентные варианты ВНС и ИНС. У детей с наследственным врожденным и инфантильным НС устанавливают чаще стероидорезистентность [1–3, 5, 7]. Стероидорезистентный наследственный ВНС и ИНС ха-

рактеризуется медленным или быстрым прогрессированием в почечную недостаточность, требующую заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом перитонеального диализа [1–3, 5, 7–9].

Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) [1] с учетом результатов молекулярно-генетического исследования представили классификацию врожденного НС у детей (табл. 1).

#### **Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром**

В настоящее время известен широкий спектр мутаций генов, ответственных за развитие наследственного ВНС, к которым относятся гены нефрина (NPHS1), подоцина (NPHS2),  $\beta$ 2-ламинина (LAMB2), супрессора опухоли Вильмса (WT1), фосфолипазы С эпсилон1 (PLCE1) и др. [1, 2, 5–8, 10–14]. В каталоге OMIM [12] систематизированы

Таблица 1 / Table 1

### **Классификация врожденного нефротического синдрома [1] Classification of Congenital Nephrotic Syndrome (CNS) [1]**

#### **Первичный ВНС**

Нефрин (NPHS1) мутация гена (NPHS1, ВНС, изолированный НС)

Подоцин (NPHS2) мутация гена (NPHS2, изолированный НС)  
Фосфолипаза С эпсилон1 (PLCE1) мутация гена (NPHS3, изолированный НС)

Ген супрессора опухоли Вильмса (WT1) (Denys–Drash синдром, изолированный НС)

Ламинин- $\beta$ 2 (LAMB2 гена мутация, синдром Pierson, изолированный НС)

Ламинин- $\beta$ 3 (LAMB3 мутация гена, буллезный эпидермолиз)

Мутация транскрипционных факторов 1b (LMXB1) артро-остеоониходисплазия (Nail-Patella syndrome)

Дефект гена OCRL – синдром Лой/Лове

Мутация гена ARHGDIА (RhoGDIА дефект)

Мутация в генах митохондриальных энзимов, отвечающих за синтез Q10 (COQ2, COQ6, ADCK4)

Синдром Galloway–Mowat (мутация гена неизвестна)

#### **Вторичный ВНС**

Врожденный сифилис

Токсоплазмоз

Малярия

Цитомегаловирусная инфекция, краснуха, гепатит В, ВИЧ

Системная красная волчанка у матери

Неонатальные антитела против нейтральной эндопептидазы

гены, ответственные за развитие наследственного ВНС и ИНС у детей. Мутации в генах, кодирующих компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные или функциональные белки подоцита, устанавливают в большинстве случаев стероид-резистентного ВНС и ИНС у детей, идентификация этого моногенного дефекта позволила получить фундаментальную информацию о патогенезе [1, 2, 6–11, 13, 14]. A. Trautmann et al., PodoNet регистр (2015) [13] из 1655 детей, включенных в исследование, со стероид-резистентный НС манифестировал в первые 5 лет жизни в 64 % случаев. ВНС установлен в 6 %. Мутационный скрининг 14 генов, проведенный у 1174 детей, выявил в 23,6 % генетические заболевания, чаще мутации NPHS2 (138), WT1 (48), NPHS1 (41).

В связи с постоянно растущим числом мутаций генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы и ГБМ, цитоскелета ножек подоцита, характеризующихся вариабельностью клинического фенотипа ВНС и ИНС у детей, нефрологи часто сталкиваются с различными трудностями диагностики и лечения [1–3, 5–7]. Именно раннее выявление мутаций у детей с ВНС и ИНС позволяет применять дифференцированный подход к лечению в каждом конкретном случае, дает возможность избежать проведения иммуносупрессивной терапии кортикостероидами и цитостатиками, тем самым предотвращать ее побочные эффекты, прогнозировать рецидивы заболевания после трансплантации почки [1–3, 5, 7]. Генетический диагноз ВНС и ИНС позволяет провести скрининг и раннее выявление сочетанной патологии (при полисиндромальных формах с внепочечными проявлениями) [1–3, 5–7]. В настоящее время разрабатываются рекомендации, детализирующие использование мутационного скрининга у детей со стероид-резистентным ВНС и ИНС [1, 2].

#### **Первичный врожденный нефротический синдром**

Врожденный НС встречается с частотой 1–2 случая на 100 000 детей [1–3]. ВНС проявляется в первые 3 мес жизни в 75–100 % случаев, связан с генетическими мутациями, которые локализуются в одном из пяти генов NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1, 2, 5–7, 10, 11]. Мутация в гене NPHS1, кодирующем нефрин-главный компонент щелевой диафрагмы, приводит к развитию ВНС финского типа [1–3, 6, 7]. Мутации гена NPHS1 ответственны за развитие аутосомно-рецессивного врожденного НС финского типа, который проявляется тяжелым фенотипом НС с массивной про-

теинурией, гормонорезистентностью, осложнениями, прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности [1–3, 6, 7, 12–14]. Частота обнаружения у детей мутаций гена NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев ВНС [2, 5, 10, 12, 14, 15].

#### **Первичный инфантильный нефротический синдром**

Моногенный инфантильный НС, который возникает у младенцев от 4 до 12 мес жизни, чаще связан с мутацией в гене NPHS2, кодирующем подоцин [1–3, 11–13]. Ген NPHS2 кодирует подоцин-интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы, соединяет компоненты щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [11]. Морфологически инфантильный НС у детей проявляется минимальными изменениями или ФСГС, клинически полным или неполным симптомокомплексом, гормоночувствительностью или гормонорезистентностью [1–5, 11, 14]. Различают стероид-чувствительные или стероид-резистентные варианты инфантильного ИНС у детей. Стероид-резистентный ИНС обуславливает сложности диагностики и ведения ребенка. Мутации гена NPHS2, картированного на хромосоме 1q25-32, вызывают аутосомно-рецессивную форму семейного ФСГС. Мутации гена подоцина могут вызывать спорадические случаи ФСГС, которые ранее считались приобретенными заболеваниями [1–3, 11–14].

#### **Изолированный врожденный и инфантильный нефротический синдром**

##### **Врожденный нефротический синдром финского типа**

Врожденный НС финского типа (MIM 256300) был описан в Финляндии [1, 3, 15]. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Мутации гена, локализованного на хромосоме 19q13.1, приводят к развитию ВНС финского типа [1, 3, 5–13]. M. Kestila et al. [6] описали новый ген NPHS1, кодирующий нефрин, доказали нарушение синтеза нефрина подоцитами вследствие мутации гена NPHS1. В настоящее время известно более 250 мутаций гена NPHS1 [1–3, 5–8]. При электронной микроскопии иммуногистохимическое исследование биоптатов устанавливает отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме, филаменты диафрагмы не визуализируются [1–3, 6, 7]. Заболевание проявляется полным НС, с гематурией в первые дни или недели после рождения. Устанавливают у беременных матерей гестоз, преждевременные роды, у плода протеинурию, высокий уровень альфа-фетопротеина в материнской крови и амниотической жидкости,

при рождении ребенка большую отечную плаценту (масса ее достигает 25–50% массы тела новорожденного), окрашенные меконием околоплодные воды, выраженные отеки новорожденного вследствие протеинурии 10–20 г/л и гипоальбуминемии [1–7]. Врожденный НС финского типа у детей является стероид-резистентным [1–4, 7]. ВНС вследствие мутации гена *NRH1* в различных популяциях детей преобладает, протекает тяжело с осложнениями, имеет высокий риск летальных исходов [1, 2, 5–7, 10, 14, 15].

#### **Врожденный нефротический синдром французского типа**

Врожденный НС французского типа с изолированным ДМС, OMIM 600995, передается аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно [1–5, 7, 9]. В 1973 г. R. Habib, E. Vois указали на диффузный мезангиальный склероз (ДМС) как на отчетливый тип морфологических изменений при ВНС и ИНС у детей, быстро приводящий к почечной недостаточности [4, 9]. У детей с изолированным ДМС описаны мутации гена *WT1* [2]. Выявлены мутации гена *PLCE1* при изолированном ВНС или ИНС с ДМС [16–19]. Полный или неполный симптомокомплекс ВНС с ДМС диагностируют после рождения ребенка до 12 нед. При ВНС с ДМС протеинурия существует с 21-й недели гестации, в отличие от ВНС финского типа альфа-фетопротеин не повышен в материнской крови и амниотической жидкости, плацента при рождении ребенка не отечная [1, 3, 6, 7, 9]. При микроскопии биоптатов выявляют ДМС, а затем и глобальный склероз без клеточной пролиферации [9, 16]. Врожденный НС с ДМС у детей с ВНС и ИНС характеризуется резистентностью к преднизолонотерапии, развитием почечной недостаточности.

#### **Нефротический синдром при мутации гена *PLCE1* (*NRH3*)**

Мутация гена *NRH3* (*PLCE1* – фосфолипазы С эpsilon1) [16–19] обуславливает развитие врожденного и инфантильного НС, в основе которого лежит ДМС. Указывают на то, что у части детей мутация *PLCE1* протекает бессимптомно. Это означает, что еще предстоит выделить гены – модификаторы, взаимодействие которых приводит к развитию либо ДМС, либо ФСГС [2, 16–19]. Механизмы, вследствие которых мутации гена *PLCE1* вызывают НС, активно изучаются. Установлено, что *PLCE1* экспрессируется в развивающихся и зрелых подоцитах, в результате мутации этого гена экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается [17, 19]. У детей с данной мутацией выявляют морфологическую

картину ДМС, преднизолонотерапия в сочетании с ингибиторами кальцинейрина дает положительный эффект [17].

#### **Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром, ассоциированный с экстраренальными проявлениями**

#### **Нефротический синдром при Denys–Drash синдроме**

Нефропатия при опухоли Вильмса у новорожденных и грудных детей протекает в виде изолированной протеинурии, неполного и полного НС [1–4, 9, 20–23]. P. Denys et al. (1967) [22] и A. Drash et al. (1970) [23] описали характерный симптомокомплекс НС-синдрома и нефробластомы. Сочетание НС с ДМС, опухоли Вильмса (эмбриональная нефробластома) и мужского псевдогермафродитизма характеризуется как Denys–Drash syndrome (OMIM 194080) [1–5, 9, 22, 23]. При синдроме Denys–Drash обнаружена мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13 [1, 2, 5]. Клиническая манифестация нефропатии при Denys–Drash синдроме очень вариабельна: протеинурия с рождения или ВНС (14%), инфантильный НС (41%), исход в терминальную почечную недостаточность к 1–3 годам (27%) [1–5, 9, 20–23]. ВНС и ИНС у детей при синдроме Denys–Drash характеризуется стероид-резистентностью, цитостатикорезистентностью [9]. Целесообразность проведения биопсии почки в данном случае сомнительна, ввиду имеющейся опасности контаминации прилегающих здоровых тканей и диссеминации опухолевых клеток по организму ребенка с формированием метастатических очагов [1, 9].

K. Nishi et al. (2019) [21] сравнили почечную выживаемость по Kaplan–Meier анализу сроки прогрессирования в почечную недостаточность у детей при неонатальном Denys–Drash синдроме и ВНС финского типа, которая составила 6 и 910 дней соответственно.

R. Habib et al. (1990, 1993) впервые показали результаты успешной почечной трансплантации детям с синдромом Denys–Drash. В анамнезе детей, получивших трансплантацию почки, рецидивов не установлено [9, 20].

#### **Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Frasier**

Аутосомно-рецессивный синдром Frasier (MIM 136680) характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и НС с ФСГС, медленно прогрессирующего в почечную недостаточность [1, 2, 5, 24–26]. При синдроме Frasier обнаружена мутация гена *WT1* [24–26]. Синдром Frasier характеризуется гломерулопатией



с протеинурией или НС, с морфологической картиной ФСГС. Синдром проявляется изолированной протеинурией или НС у детей в грудном, раннем или дошкольном возрасте [1–3, 26]. Течение заболевания с медленным формированием хронической болезни почек. Рецидивы у пациентов после трансплантации почки не описаны [1–3, 25].

#### **Врожденный нефротический синдром при Pierson синдроме**

Синдром, описанный Pierson в 1963 году (MIM 609049), с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией LAMB2 [1, 2, 5, 27–32]. Синдром характеризуется глазными аномалиями (микрокория, задний лентиконус, катаракта, поражение склеры и сетчатки) и патологией почек (врожденный НС с ДМС, тубулярной микрокистозной трансформацией, с прогрессирующей в почечную недостаточность) [2, 5, 27–32]. Генетическое исследование при синдроме Pierson выявляет мутации гена LAMB2, локализованного на хромосоме 3p14-p22, кодирующего  $\beta 2$  laminin или LMX1B [27–32]. Молекула ламинина является компонентом ГБМ, сетчатки, а также базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [29, 30]. Гистологическое исследование биоптатов почки у детей устанавливает ДМС, ФСГС [2, 5, 27–31]. Мутационный скрининг у пациентов показал мутации гена LAMB2, у которых развивается ВНС, характеризующийся ФСГС [30]. Синдром Pierson у детей характеризуется протеинурией или ВНС с прогрессирующей в почечную недостаточность в течение первого года жизни.

#### **Врожденный нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGDIА (RhoGDIА дефект)**

Стероид-резистентный ВНС с ДМС или ФСГС у детей обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена ARHGDIА, кодирующего Rho-GDP ингибитор альфа, что приводит к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [2, 5]. У взрослых пациентов со стероид-резистентным НС с ФСГС выявляют аутосомно-доминантную мутацию гена ARHGAP24, кодирующего Rho-GTPase-активатора протеина 24 [2].

#### **Инfantильный нефротический синдром с буллезным эпидермолизом вследствие мутации в генах LAMB3 или ITGB4, ITGA3, CD151**

Стероид-резистентный ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования в ассоциации с буллезным эпидермолизом, ониходистрофией и глухотой обусловлен мутациями генов LAMB3 или ITGB4, ITGA3, CD151, кодирующих компоненты ГБМ (ламинин  $\beta 3$ , интегрин

$\beta 4$ ,  $\alpha 3$ , CD151-антигена) [1, 2, 5, 12]. Морфологические изменения при стероид-резистентном ВНС или ИНС классифицируют как ФСГС с прогрессирующей в почечную недостаточность [2, 5].

В нашем наблюдении двух sibсов (мальчик с НС и девочка с персистирующей протеинурией) с аутосомно-рецессивной нефропатией в ассоциации с буллезным эпидермолизом, ониходистрофией (в виде подногтевого гиперкератоза) и глухотой выявлена мутация гена CB151 (OMIM 60243) [12]. У наблюдаемых sibсов (6 и 3 лет) стероид-резистентный и цитостатико-резистентный infantильный НС с ФСГС и сохранной функцией почек.

#### **Нефротический синдром при артроостео ониходисплазии – Nail – Patella syndrome**

Наследственная онихоостеодисплазия (MIM 161200) с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется гипоплазией или аплазией надколенной чашечки (односторонней или двусторонней), гипоплазией и дистрофией ногтей, костными выростами на гребнях подвздошных костей, глазными аномалиями (глаукома), патологией почек [1–5, 12]. Типичными являются диспластические и гипопластические изменения ногтей пальцев, отсутствие ногтей на больших пальцах. Мутация гена LMX1B, картированного на хромосоме 9q34, обуславливает патологию коллагена и нарушение структуры ГБМ [1, 2, 5, 12, 34]. Описано более 180 гетерозиготных мутаций гена LMX1B [5, 33, 34]. Патология почек у новорожденных и детей грудного возраста с Nail – Patella синдромом характеризуется асимптоматической гематурией, протеинурией или протеинурией с развитием стероид-резистентного НС, прогрессирующего в почечную недостаточность [1–5, 34]. При микроскопии биоптатов обнаруживают ФСГС [2, 5], при электронной микроскопии выявляют отложения коллагена на ГБМ, дезорганизацию подоцитов [5, 34]. O. Boyer et al. (2013), Y. Harita et al. (2017) [33, 34] представляют наследственные формы изолированной нефропатии/гломерулопатии с ФСГС вследствие мутации гена LMX1B без клинических проявлений артроостеоэноиходисплазии.

#### **Врожденный и infantильный НС при синдроме Galloway – Mowat**

Ассоциация врожденной микроцефалии и НС у 2 sibсов описана 1968 г., синдром получил название Galloway – Mowat с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–4, 32, 33, 35]. E. Colin et al. (2014) при синдроме Galloway–Mowat показали мутацию гена WDR 73 [2, 35]. Синдром включает НС, врожденную микроцефалию, аномалии развития головного мозга, диафрагмальную гры-

жу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [4, 32, 33, 35]. Развитие НС диагностируют у новорожденных и детей раннего возраста. Результаты исследования биоптатов почки показывают мезангиальные изменения, увеличение мезангиального матрикса, минимальные изменения, ДМС или ФСГС [1–4, 6, 12, 35].

### **Врожденный и инфантильный нефротический синдром при Schimke immunoosseous-dysplasia**

Иммунокостная дисплазия Schimke (OMIM 242900) с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляется спондилоэпифизарной дисплазией, протеинурией, развитием НС и Т-клеточным иммунодефицитом, церебральными инфарктами, пигментацией кожи [1–3, 38]. На ассоциацию гормонорезистентного НС и спондилоэпифизарной дисплазии, лимфопении у детей указывают многие авторы [1–3, 5]. Ген SMARCL1 картирован на хромосоме 2q35, кодирует SMARCA протеин [1, 2, 5]. НС с ФСГС, ассоциированный со спондилоэпифизарной дисплазией, стероид-резистентный с прогрессированием в почечную недостаточность.

#### **Митохондриальные расстройства**

Случаи стероид-резистентного НС у детей с внепочечными полисиндромальными проявлениями чаще всего возникают вследствие мутаций в генах, кодирующих ядерные белки – WT1, LMX1B, SMARCL1, WDR73, белки ГБМ и компоненты адгезии – LAMB2, ITGA3, ITGB4, компоненты актинового цитоскелета – MYX9 [2, 5]. Мутации в генах, кодирующих лизосомальные и митохондриальные белки COQ2, COQ6, PDSS2, MTTL1, ADCK4, проявляются у детей грудного и старшего возраста с НС, морфологически классифицируемым как ФСГС, резистентным к стероидной терапии [1, 2, 5].

### **Диагностика наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей**

При тяжелых формах ВНС у новорожденного диагностируют симптомокомплекс: выраженные периферические и полостные отеки, протеинурия более >10–100 г/л и гипоальбуминемия менее <10–15 г/л [1]. Почечная функция остается нормальной в первые месяцы жизни у детей с ВНС. Уровни артериального давления у новорожденных с НС могут быть низкими из-за гипопроteinемии или повышенными, если почечная недостаточность уже присутствует [1–3, 7].

#### **Морфологическое исследование**

Гистологическое исследование биоптатов почки исторически использовалось в качестве ключе-

вого диагностического и прогностического критерия для детей с со стероид-резистентным НС, но современные данные показывают гистологическую гетерогенность, результаты биопсии могут не коррелировать с генетическими результатами [1, 2]. По этим причинам в случаях первичной резистентности НС к стероидам быстрое генетическое тестирование может устранить необходимость в биопсии почки в диагностических целях. Генетическое тестирование является менее инвазивным методом диагностики ВНС, что имеет особое значение у детей, для которых генетическая этиология наиболее вероятна [1, 2, 7]. Только в случае недоступности быстрого генетического тестирования результаты биопсии почки могут направить клинициста к наиболее вероятному генетическому диагнозу, но чаще всего при наследственном ВНС у ребенка обнаруживают ДМС или ФСГС, по ответу на преднизолонотерапию гормонорезистентные. До биопсии целесообразно выполнить мутационный анализ для определенных генов (WT1, PAX6, LAMB2, NPHS1, NPHS2, NPHS3) [2].

В настоящее время авторитетные ученые указывают на то, что почечная биопсия не раскрывает этиологию ВНС у детей [1, 2, 5, 7]. Генетические дефекты могут вызывать несколько типов гломерулярных поражений, чаще таких как ФСГС, ДМС, эти результаты совпадают у многих детей с ВНС [2]. Кроме того, негломерулярные признаки (дилатация канальцев, интерстициальный фиброз и воспаление) отмечают при всех формах ВНС [2]. Выявление выраженности гломерулярного склероза и интерстициального фиброза может помочь в оценке стратегии лечения детей с ВНС. С другой стороны – участки поражения являются очаговыми, результаты биопсии могут вводить в заблуждение [2]. Поэтому для точной диагностики врожденного и инфантильного НС только генетический анализ является методом выбора [1, 2]. Анализ мутаций NPHS1 и NPHS2 оправдан у всех пациентов с ВНС [1, 2]. Если в этих генах не обнаружено мутаций или если клинические данные говорят о мутациях в гене WT1 или LAMB2, то рекомендуют анализ этих генов в генетических лабораториях [2]. Пренатальная диагностика в семьях с известным риском развития ВНС должна основываться на генетическом тестировании, когда это возможно [1, 2, 5, 7]. В случае отсутствия семейного анамнеза или если мутации у ребенка с ВНС не выявлены, генетическое тестирование является сложной задачей, поскольку секвенирование генов NPHS1 (29 экзонов) и NPHS2 (8 экзонов) занимает много времени и, как правило, невозможно в короткие сроки [2].

ВНС финского типа с мутацией NPHS1 можно подозревать внутриутробно на основании повышенных уровней альфа-фетопротеина в материнской сыворотке и амниотической жидкости. Если концентрация альфа-фетопротеина в околоплодных водах очень высока и ультразвуковое исследование не выявляет пороки развития у плода, то вероятным диагнозом является ВНС финского типа NPHS1. Однако гетерозиготные эмбриональные носители мутаций гена NPHS1 могут иметь временно повышенные уровни альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и материнской сыворотке, с учетом этого рекомендуется повторное измерение альфа-фетопротеина в амниотической жидкости до 20-й недели беременности в случаях с высокими уровнями альфа-фетопротеина [1, 7].

#### Генетическое исследование

Следует особо подчеркнуть, что первостепенное диагностическое значение при ВНС и ИНС у детей имеет молекулярно-генетическое исследование, а метод биопсии почки с последующим морфологическим, электронно-микроскопическим исследованием полученного материала уходит на второй план [1, 2]. R. Preston et al. (2019) [2] указывают на то, что генетическое исследование при ВНС и ИНС имеет важное клиническое значение. При ВНС и ИНС генетическое тестирование должно быть выполнено до начала иммуносупрессивной терапии и проведения биопсии почки. Генетическое тестирование необходимо при принятии решений в отношении целесообразности проведения биопсии почки, интенсивности и продолжительности иммуносупрессии и предтрансплантационной терапии [1, 2]. Отрицательный результат не исключает генетическое заболевание, поскольку мутации могут быть пропущены, в зависимости от используемой методологии и анализа. Также мутация может присутствовать в гене, не охватываемом выбранным тестом [2]. Мутационный скрининг должен быть доступным для пациентов с первичными формами стероид-резистентного НС. Наличие внепочечных проявлений, указывающих на генетический синдром, делает целесообразным скрининг связанных с ним генов [2].

R. Preston et al. (2019) [2] рекомендуют мутационный скрининг стероидорезистентного НС у детей как метод параллельного секвенирования на панели next-generation sequencing (NGS) [2]. (рисунок). R. Preston et al. (2019) [2] считают, что клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом эффективно в диагностике стероидорезистентного НС у детей [2]. Этот метод позволяет клиницистам оценить и

предположить вероятный ответ на иммуносупрессивную терапию, скорость прогрессирования до терминальной почечной недостаточности и риск рецидива после трансплантации.

#### Современная стратегия терапии врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Моногенный ВНС и ИНС у детей чаще резистентны к терапии стероидами, после получения положительного результата генетического теста необходимо рассмотреть вопрос о прекращении преднизолонотерапии, если не было получено клинического эффекта, таким образом, защищая пациентов от побочных эффектов такого лечения [1–3]. Однако в литературе имеются данные о частичном ответе на стероиды, терапию циклоспорином-ингибитором кальцинейрина у пациентов со специфическими мутациями генов WT1, NPHS2, PLCE1. В таких случаях советуют продолжение терапии до достижения клинического улучшения [1–3].

Цель терапии ВНС у детей в течение первых недель и месяцев установления диагноза состоит в том, чтобы контролировать отечный синдром, предотвратить осложнения, такие как вторичная инфекция и тромбозы, обеспечить оптимальное питание для нормального роста и развития [1, 7]. В большинстве случаев трансплантация почки является единственным методом лечения при наследственном ВНС и ИНС у детей [1, 7].

H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] обосновывают стратегию терапии детей с первичным врожденным нефротическим синдромом (табл. 2).

Большая потеря белка с мочой имеет решающее значение для принятия терапевтических решений. Постоянная протеинурия более  $> 10\text{--}100$  г/л неизбежно приводит к тяжелой гипоальбуминемии, гипопроteinемии, опасному для жизни гиповолемическому кризу (предшоку), тромботическим осложнениям, иммунодефициту и развитию инфекций [1–7].

Показаны внутривенно капельно инфузии альбумина с использованием центральных венозных катетеров с целью коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии, отеков. Тактика лечения заключается в инфузии внутривенно капельно 20% раствора альбумина, затем в конце введение фуросемида/лазикса (0,5 мг/кг). H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] рекомендуют проводить в начале три 2-часовых инфузии (начальная доза 1–5 мл / кг на инфузию) и через несколько недель продолжать в виде одной 6-часовой инфузии в течение ночи (до 15–20 мл / кг / каждую ночь, 3–4 г / кг альбумина) [1].

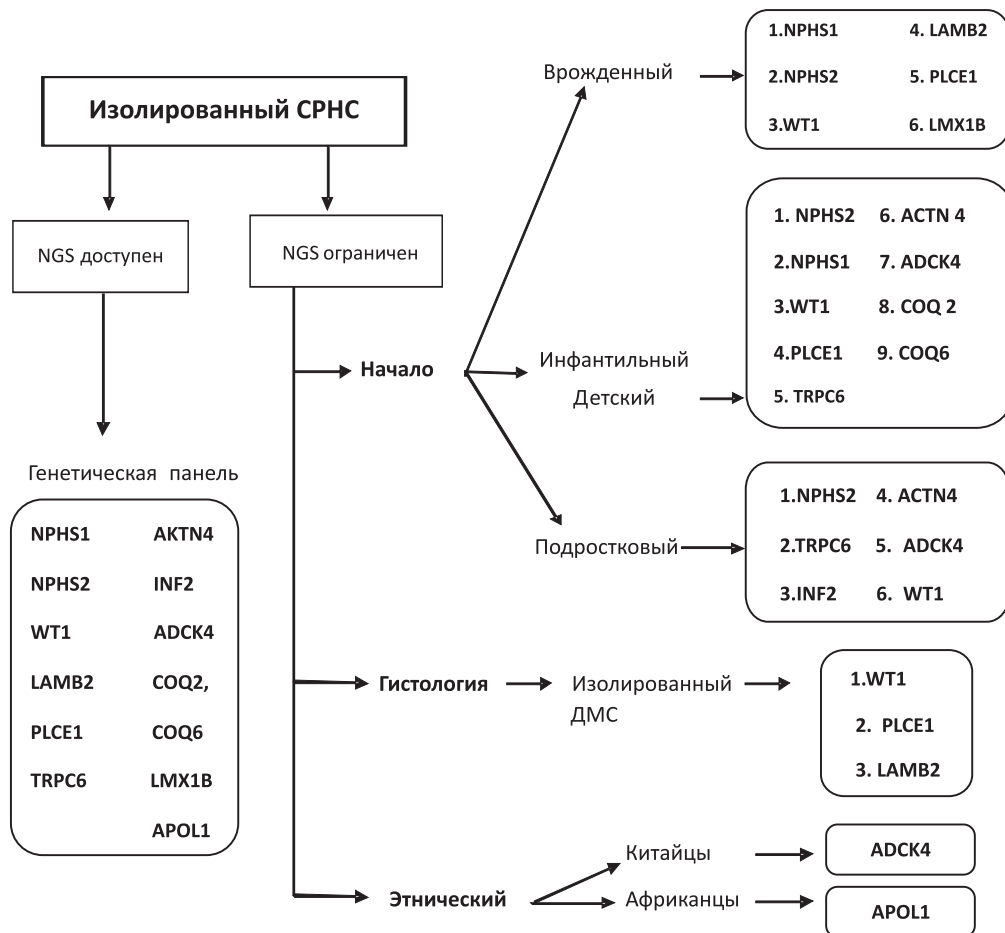


Рисунок. Мутационный скрининг у детей с изолированным стероид-резистентным НС. Если высоко производительный метод параллельного секвенирования (NGS-технология) доступен, скрининг должен использовать генную панель, включая, но не ограничивая, наиболее распространенные моногенные причины СРНС. Если технология NGS недоступна, гены могут скринироваться в числовом порядке для каждой возрастной группы. Этнос и гистологические находки требуют преимущественный скрининг определенных генов по R. Preston et al. (2019) [2]. ВНС – врожденный нефротический синдром; ИНС – инфантильный нефротический синдром.

Figure. Mutational screening in children with isolated SRNS. If next-generation sequencing (NGS) technology is accessible, screening should utilise a gene panel including, but not limited to, the most common monogenic causes of SRNS. If NGS technology is inaccessible, genes should be screened in numerical order of frequency per age group. Ethnicity and histological findings should trigger preferential screening of certain genes. From R. Preston et al (2019) [2]. Legend: CNS–congenital nephrotic syndrome; INS–infantile nephrotic syndrome.

В.С. Reynolds et al. (2015) детям с ВНС назначают инфузии внутривенно капельно 20 % раствора альбумина в дозе от 6 до 1,5 г/кг/сут продолжительностью 6 ч или 2–3 ч, при достижении уровня альбумина сыворотки  $\geq 30$ г/л частоту инфузий 20 % альбумина снижают, переходя на альтернирующий (через день) или каждые 72 ч режим введения [36].

Протеинурия приводит к тяжелой гипоальбуминемии, дефициту антитромбина III, развитию тромботических осложнений у детей с ВНС и ИНС [1, 4, 37]. Гипоальбуминемия, гиповолемия, дефицит антитромбина III у детей с ВНС обосновывают проведение противотромботической терапии [1, 4, 37]. Пациенты с НС финского типа (вследствие мутации гена NPHS1) успешно лечатся варфарином натрия в возрасте 3–4 нед [1].

Перед хирургическими или сосудистыми процедурами варфарин прекращают и внутривенно капельно вводят антитромбин III (50 МЕ/кг) [1]. Детям с ВНС, имеющим выраженный дефицит антитромбина III вследствие потери его с мочой, обоснована внутривенно капельно инфузия антитромбина-III [1, 37]. Мы назначаем детям с НС для профилактики тромботических осложнений низкомолекулярные гепарины [4].

Считают, что у некоторых детей с ВНС может быть достигнуто снижение экскреции белка при использовании комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индометацина [1,3]. Антипротеинурическая терапия включает ингибитор АПФ каптоприл 1–5 мг/кг/сут в течение нескольких недель, если эффект снижения протеинурии через несколько недель



не получен, то добавляют блокаторы ангиотензин II – рецепторов (лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут) с обязательным контролем функции почек и калия [1, 3]. Дети с НС вследствие мутации NPHS1 или NPHS2 не отвечают на эту терапию. В рефрактерных случаях ВНС авторы прибегают к терапии индометацином 1–5 мг/кг/сут [1, 3]. В.С. Reynolds et al. (2015) детям с ВНС назначают индометацин в меньшей дозе 0,7–1,8 мг/кг/сут [36]. Мы не прибегаем к назначению индометацина новорожденным и младенцам с ВНС и выраженными отеками с учетом его повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поддержку жидкости и электролитов, развития кератопатии и ретинопатии (вследствие отложения его метаболитов в сетчатке и роговице). В литературе нам не встретилось работ, указывающих на применение при ВНС у детей менее опасных селективных ингибиторов циклооксигеназы ЦОГ-2.

Вследствие протеинурии и развития гипоальбуминемии у новорожденных и грудных детей с НС часто наблюдается низкий уровень сывороточного тироксин-связывающего глобулина, общего тироксина, концентрация которых коррелирует с протеинурией. Тиреотропный гормон (ТТГ) в крови новорожденных с НС нормальный в первые недели жизни, затем повышается, в течение нескольких недель развивается гипотиреоз. Тироксин назначают новорожденным детям с ВНС утром по 6,25–12,5 мкг/сут под контролем уровня Т4, ТТГ в крови.

Из-за снижения в крови общего белка и альбумина, иммуноглобулина IgG, компонентов системы комплемента, использования постоянных внутривенных катетеров дети с ВНС подвержены бактериальным инфекциям, развитию сепсиса. Рекомендованное профилактическое применение антибиотиков детям с ВНС не помогает и вызывает только резистентность штаммов микроорганизмов [1, 3]. Профилактическое использование внутривенной инфузии иммуноглобулина может снизить частоту бактериальных и вирусных инфекций. Парентеральная антибактериальная терапия должна быть начата незамедлительно при бактериальной инфекции. В тяжелых случаях ВНС у детей показаны инфузии иммуноглобулина в комбинации с антибиотиками, что дает положительный ответ при септической инфекции [1, 3, 7].

Дети с тяжелым ВНС должны получать высокоэнергетическую (130 ккал / кг в день) и белковую (3–4 г / кг в день) диету (грудное молоко и молочные смеси, а также дополнительный белок дается в виде белкового продукта на основе казеина) [1,3].

Таблица 2 / Table 2

### Ведение детей с первичным врожденным нефротическим синдромом [1] Management of infants with primary Congenital Nephrotic Syndrome [1]

Парентеральное замещение белка
Инфузии внутривенно капельно 20 % альбумина по мере необходимости
Дозировка 3–4 г/кг/сут при тяжелом НС
1–3 инфузии/сут (днем или ночью)
Фуросемид (0,5 мг/кг) внутривенно в конце инфузии альбумина
Необходим катетер для глубоких вен
Питание
Гиперкалорийная диета (130 ккал/кг/день)
Добавка белка (4 г/кг/день)
Добавка липидов
Мультивитамины
Добавки кальция и магния (калия)
Назогастральный зонд или гастростома для правильного кормления
Медикаментозное лечение
Антикоагулянты (варфарин, внутривенно инфузия анти-тромбина – АТIII)
L-тироксин
Парентерально антибиотики при бактериальной инфекции, иммуноглобулины
Антипротеинурические препараты (ингибитор АПФ, блокатор ангиотензина II-рецептора, индометацин)
Диализ
Терминальная почечная недостаточность
После нефрэктомии – трансплантация
Трансплантация
До начала / после диализа
Пересадка почки при достижении массы тела > 10–15 кг

Дети получают витамин D<sub>3</sub> (1000 МЕ/сут) и кальций (500–1000 мг/день), магний (50 мг/день) и калий с отдельным приемом. Ежедневное потребление воды составляет у детей с ВНС 100–130 мл/кг [1, 3].

Ведение детей с ВНС является сложной задачей. Превентивная нефрэктомия и перитонеальный диализ детям с ВНС с целью снижения протеинурии и дозы 20 % альбумина для внутривенных инфузий активно обсуждается [1, 3, 7, 38].

Авторитетными учеными С. Holmberg et al. [1, 3, 7] два десятилетия назад предложено проводить детям с ВНС (NPHS1) финского типа двустороннюю нефрэктомию и диализ при достижении массы тела 7 кг, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 10 кг. В настоящее время финские ученые [1, 3, 7] рекомендуют тактику лечения детей с ВНС, которая заключается в ежедневных внутривенных инфузиях 20 % альбумина, проведении двусторонней нефрэктомии

и перитонеального диализа (ПД) с целью ранней почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг [1].

С целью снижения потерь белка и частоты внутривенных инфузий альбумина Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) детям с ВНС (NPHS1) финского типа осуществляют одностороннюю нефрэктомия, полагая, что пересадка почки может быть отложена до достижения массы тела 10–15 кг, или двустороннюю нефрэктомия и постоянный перитонеальный диализ, трансплантацию почки при достижении массы тела 10–15 кг [1].

В настоящее время Н. Jalanko, С. Holmberg (2016) [1] обосновывают проведение трансплантации почки детям с ВНС, имеющим массу тела 10–15 кг, но еще десять лет назад авторы указывали, что почечная трансплантация детям с ВНС (NPHS1) возможна при достижении массы тела 9 кг [3]. По данным литературы, возраст детей с ВНС (NPHS1) на момент односторонней нефрэктомии составляет 4–11 мес (NPHS1), возраст детей к моменту двусторонней нефрэктомии и диализа варьирует от 1,5–3 [35] до 7–16 мес [1, 35, 38].

Другие центры осуществляют консервативный подход к ведению детей с ВНС и сохранной функцией почек, который сочетает внутривенные инфузии альбумина и антипротеинурическое лечение (блокаторы АПФ и индометацин) и/или одностороннюю нефрэктомия с целью уменьшения протеинурии и количества внутривенных инфузий альбумина, начала перитонеального диализа при развитии почечной недостаточности [38]. Действительно, используя консервативный подход к ведению детей с ВНС, можно сохранить функцию почек и продлить время до начала диализа. Однако редкость ВНС финского типа у детей затрудняет проведение сравнительных клинических исследований эффективности односторонней или двусторонней нефрэктомии и консервативной терапии.

Двусторонние нефрэктомии с последующим диализом, почечной трансплантацией практикуются в крупных педиатрических центрах, однако S. Dufek et al. [38] считают, что консервативное лечение может быть эффективным методом ВНС у детей. Опубликованы S. Dufek et al., the European Society for Paediatric Nephrology Dialysis Working Group [38] результаты сравнительного исследования ВНС (NPHS1) у 25 детей, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, и у 17 детей, получающих консервативную терапию. Количество септических или тромботических эпизодов были сопоставимы между сравниваемыми группами. Возраст детей на момент двусторонних нефрэктомий и диализа со-

ставил 7–16 мес. При окончательном наблюдении (средний возраст 34 мес) из 25 у 20 (80%) детей с нефрэктомией выполнена трансплантация почки, у одного – летальный исход. В группе консервативной терапии 9 (53%) детей были без диализа, 4 (24%) – выполнена трансплантация почки, в двух случаях констатирован летальный исход. Авторы заключают, индивидуальный подход с длительным консервативным лечением может быть разумной альтернативой до начала двусторонних нефрэктомий и диализа, почечной трансплантации у детей с ВНС (NPHS1). Авторы считают, необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения показаний к нефрэктомии. Вопрос о том, является ли односторонняя нефрэктомия эффективной для детей с ВНС, которые остаются с выраженной симптоматикой, или следует таким детям переходить к двусторонней нефрэктомии, требует дальнейшего изучения [38]. Известно, что у детей с ВНС после односторонней нефрэктомии возникает нарушение почечной функции в единственной почке с прогрессированием, требующим проведения перитонеального диализа.

В современной стратегии заместительной почечной терапии детям с ВНС существуют 2 направления: консервативная терапия и ранняя трансплантация почки при достижении массы тела 9–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям с ВНС при одной и той же операции; проведение двусторонней нефрэктомии одномоментно (или поэтапно одной, затем второй почки) и перитонеального диализа, почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг [1, 3, 7, 38–42].

Трансплантация почки стала общепризнанным методом терапии для большинства детей с ВНС и ИНС [1, 2, 7, 9, 38–42]. Рецидив НС в трансплантате встречается редко, у некоторых детей с финским типом ВНС (NPHS1) после трансплантации вырабатываются антитела к нефрину. Лечение рецидива НС после трансплантации у детей цитостатиками и плазмаферезом, ритуксимабом приводит к ремиссии [1, 2, 7, 39–42]. Развитие нефропатии почечного аллографта у детей с ВНС и ИНС является серьезной проблемой. Дети с наследственным моногенным стероид-резистентным ВНС имеют более низкую частоту рецидивов после трансплантации почки [1, 3, 7, 13, 39–42]. Рецидивы НС после трансплантации почки установлены в 25,8% у детей без генетического заболевания, в 4,5% у детей с наследственным НС [13].

Опубликованы результаты успешной трансплантации почки реципиентам с ВНС и ИНС [9,

13, 38–42]. Y. Hamasaki et al. (2018) [41] представили катамнез 14 детей с ВНС, которым проводилась заместительная почечная терапия диализом в  $2,4 \pm 1,3$  года, трансплантация почки – в  $5,2 \pm 2,0$  года. Средний срок наблюдения детей после трансплантации составил  $14,3 \pm 8,9$  года. У двух пациентов после трансплантации почки наблюдалась рецидивирующая протеинурия, одному – была проведена повторная трансплантация, у второго – достигнута полная ремиссия после интенсивной иммуносупрессивной терапии [41].

По результатам исследования T. Hölttä, M. Bonthuis, K. Van Stralen et al., ESPN/ERA-EDTA (2016) [42], у детей с ВНС (NPHS1) и САКУТ-синдромом сопоставимы 5-летняя выживаемость после трансплантации (91 %) и выживаемость почечного аллографта (89 %). По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациентов с ВНС и ИНС после трансплантации составляет более 90 %, а выживаемость почечного алографта – более 80 % [1, 3, 7, 40]. Вторая трансплантация почки детям с ВНС и ИНС неизбежна, когда дети становятся более взрослыми [1–3, 7].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-генетические особенности наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, цитоскелета ножек подоцита. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до проведения биопсии почки. Мутационный скрининг генов показан при наследственных вариантах врожденного (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B) и инфантильного (NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6) нефротического синдрома у детей. Частота обнаружения мутации NPHS1 остается высокой среди нефинских случаев ВНС. В международной практике с целью ранней диагностики и определения терапии гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей используют современные методы мутационного скрининга, биопсия почки отходит на второй план.

В современной стратегии заместительной почечной терапии детям с ВНС и ИНС существуют 2 направления: консервативная терапия и ран-

няя трансплантация почки при достижении массы тела 9–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям с ВНС при одной и той же операции; проведение двусторонней нефрэктомии одномоментно (или поэтапно одной, затем второй почки) и перитонеального диализа, почечной трансплантации при достижении массы тела 10–15 кг. Исследования демонстрируют 5-летнюю выживаемость пациентов с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом после почечной трансплантации более 90 %, выживаемость почечного аллографта – более 80 %.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer, 2016;1:753–769. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):195–210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6
- Jalanko H, Holmberg C. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer, 2009;1:601–619
- Савенкова НД, Папаян АВ. Врожденный и инфантильный нефротический синдром. *Клиническая нефрология детского возраста*. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. Левша, СПб, 2008; 252–258 [Savenkova ND, Papayan AV. Congenital and infantile nephrotic syndrome. *Clinical nephrology of childhood*. Red: Papayan AV, Savenkova ND. Lefty, St. Petersburg, 2008;252–258 (In Russ.)]
- Boyer O, Tory K, Machuca E, and Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer, 2016;1:805–837. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Kestilla 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(4):575–582
- Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121–2128. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
- Kari J, Montini G, Bokenhauer D. et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29 (11):2173–2180. doi: 10.1007/s00467-014-2856-x
- Habib R, Gubler M, Antignac C. Syndrome nephrotique congenital ou infantile avec sclerose mesangiale diffuse. *Ann Pediatr* 1990;37(2):73–77
- Hinkes B, Mucha B, Vlangos C. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2). *Pediatrics* 2007;119(4):907–919. doi: 10.1542/peds.2006-2164
- Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:365–371. doi: 10.1681/ASN.2007040452
- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ, 2019. Mode of access: <http://www.omim.org/>, free. Title of screen
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;7;10(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614.29
- Cil O, Besbas N, Duzova A et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:1279–1287. doi: 10.1007/s00467-015-3058-x



15. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH et al. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018; 1:382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y

16. Gbadegesin R, Hinkes B, Hoskins B. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis IDMS. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1291–1297. doi: 10.1093/ndt/gfm759

17. Hinkes B, Wiggins R, Gbadegesin R. 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

18. Gilbert R, Turner C, Gibson J. Mutations in phospholipase C epsilon-1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. *Kidney Int* 2009;75:415–419

19. Boyer O, Benoit G, Gribouval O. Mutational analysis the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):445–452. doi: 10.1136/jmg.2009.076166

20. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1-st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993;7:347–353

21. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol* 2019. doi: 10.1007/s10157-019-01732-7 [Epub ahead of print]

22. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pédiatr* 1967;24:729–731

23. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76(4):585–593

24. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrom. *Pediatric Kidney Disease* Eds: D. F. Geary and F. Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 17. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0\_17

25. Wagner N, Wagner KD, Xing Y et al. The major podocyte protein nephrin is transcriptionally activated by the Wilms'tumor suppressor WT1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3044–3056. doi: 10.1097/01.ASN.0000146687.99058.25

26. Hennaut E, Lolin K, Adams B et al. Phenotype-genotype heterogeneity in Denys-Drash syndrome and Frasier syndrome: experience in Brussels. *Pediatr Nephrol* 2015;9:1698

27. Zenker M, Aigner T, Wendler O et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13(21):2625–2632. doi: 10.1093/hmg/ddh284

28. Zenker M, Tralau T, Lennert T et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2004;130(2):138–145. doi: 10.1002/ajmg.a.30310

29. Hasselbacher K, Wiggins R, Matejas V. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 2006;70(6):1008–1012. doi: 10.1038/sj.ki.5001679

30. Wühl E, Kogan J, Zurowska A et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143(4):311–319. doi: 10.1002/ajmg.a.31564

31. Van De Voorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006;118(2):501–505. doi: 10.1542/peds.2005-3154

32. Jeon IK, Kim SE, Kim SC. Novel compound heterozygous mutation in LAMC2 genes (c.79G>A and 382insT) in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2014;41(4):322–324. doi: 10.1111/1346-8138.12413

33. Boyer O, Werner S, Yang F et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1216–1222. doi: 10.1681/ASN.2013020171

34. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1845–1850.

doi: 10.1007/s00467-016-3462-x

35. Colin E, Cong EH, Mollet G et al. Loss-of-function mutations in WDR 73 are responsible for microcephaly and steroid resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95(6):637–648. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.011

36. Reynolds BC, Pikles CW, Lambert HJ et al. Dominant inheritance of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:2045–2050. doi: 10.1007/s00467-015-3177-4

37. Lau KK, Chan HH, Massicotte P, Chan AK. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2014;10 (3):169–176. doi:10.2174/1573396309666131209210310

38. Dufek S, Holtta T, Trautmann A et al. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy165

39. 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

40. Derakhshan A, Derakhshan D, Fallahzadeh MH, Basiratnia M. Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation in a child with congenital nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(1):150–152. doi: 10.4103/1319-2442.1741

41. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22 (3):719–726. doi: 10.1007/s10157-017-1508-4

42. Hölttä T, Bonthuis M, Van Stralen KJ et al. Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016;31(12):2317–2325. doi: doi.org/10.1007/s00467-016-3517-z

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

##### Authors information:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук  
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci  
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Чахалия Марта Игоревна

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ординатор 1-го года. Тел.: (812)4165286; E-mail: chakhalian93@mail.ru

Marta I. Chakhalian

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, resident of department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: chakhalian93@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.05.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 10.05.2019

Accepted for publication: 22.07.2019