

© Н.Д. Савенкова, 2020  
УДК 616.61-008.6-056.7-053.2-053.8

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

*Н.Д. Савенкова\**

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

### РЕФЕРАТ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлен патогенез стероидорезистентного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов. Клинико-генетические особенности наследственного изолированного или синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Устанавливают клинические проявления при наследственном нефротическом синдроме у педиатрических и взрослых пациентов в возрасте от 0 до 70 лет, прогрессирование в терминальную почечную недостаточность от 5 мес до 75–80 лет в зависимости от генетических и клинико-морфологических особенностей. Молекулярно-генетическое исследование при стероидорезистентном изолированном и синдромальном нефротическом синдроме, проведенное до начала цитостатической терапии и биопсии почки у педиатрических и взрослых пациентов, имеет важное клиническое значение для принятия решений о целесообразности биопсии почки и иммуносупрессивной терапии, оценки скорости прогрессирования в терминальную почечную недостаточность, выбора иммуносупрессивной терапии перед трансплантацией почки. Стоящая перед отечественной нефрологией проблема ранней диагностики наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов должна быть решена путем внедрения в нефрологическую практику молекулярно-генетического тестирования.

**Ключевые слова:** наследственный изолированный и синдромальный нефротический синдром, стероидочувствительный и стероидорезистентный нефротический синдром, генетическое исследование, дети и взрослые

*N.D. Savenkova\**

## THE HEREDITARY NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADULTS

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Literature data indicate that as a result of achievements in medical genetics, the pathogenesis of the development of hormone-resistant isolated and syndromal nephrotic syndrome in pediatric and adult patients has been established. Clinical and genetic features of hereditary isolated or syndromal nephrotic syndrome in pediatric and adult patients are caused by mutations of genes encoding the main components of the glomerular basal membrane, slit diaphragm, structural and functional proteins of the podocyte. Clinical manifestations of hereditary nephrotic syndrome in pediatric and adult patients aged 0 to 70 years, progression to terminal renal failure from 5 months to 75–80 years, depending on genetic and clinical and morphological features, are established. Molecular Genetic testing in steroid-resistant isolated and syndromal nephrotic syndrome conducted before the start of cytostatic therapy and kidney biopsy in pediatric and adult patients is of important clinical significance for making decisions about the feasibility of kidney biopsy and immunosuppressive therapy evaluating the rate of progression to terminal renal failure, and choosing immunosuppressive therapy before kidney transplantation. The problem of early diagnosis of hereditary isolated and syndromal nephrotic syndrome in paediatric and adult patients facing domestic nephrology should be solved by the introduction of molecular genetic testing in nephrological practice.

**Keywords:** hereditary isolated and syndromal nephrotic syndrome, steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome, genetic research, children and adults

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2020;24(3):15-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

For citation: Savenkova N.D. The hereditary nephrotic syndrome in children and adults. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):15-27. (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27

\*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

\*N.D. Savenkova, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Наследственный нефротический синдром (НС) является общей проблемой педиатрии, нефрологии, генетики. В результате генетических исследований, проведенных в конце XX и начале XXI века, приведено доказательство наследственной природы в большинстве случаев гормонорезистентного НС у педиатрических и взрослых пациентов.

Целью обзора являются обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях наследственного НС, расширение представления педиатров и нефрологов о течении, исходе наследственного НС у пациентов детского и взрослого возраста.

В научной и клинической педиатрической нефрологии наступила эпоха медицинской генетики. На основании изучения мутаций генов и реализации полученной информации от гена – к клиническому признаку описаны клинико-генетические особенности наследственного изолированного и синдромального НС у детей, обусловленного мутациями генов, кодирующих основные компоненты клубочкового фильтра: гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита [1–5].

Большинство публикаций последних лет посвящены изучению генотип-фенотип корреляциям при моногенном НС, обусловленном присутствием мутаций в одном гене, у педиатрических пациентов. В результате выявления мутации генов, кодирующих основные компоненты внеклеточного матрикса ГБМ и щелевой диафрагмы, структурных и функциональных белков подоцитарных клеток, получена фундаментальная информация о патогенезе стероидорезистентного НС у детей. Выявлена вариабельность клинического фенотипа при моногенном НС у детей [1–6].

Реже предметом специального обсуждения являлся наследственный НС у взрослых пациентов [1, 5, 7, 8].

O. Boyer, K. Tory, E. Machuca and C. Antignac (2016) [1] с учетом данных литературы и результатов собственных исследований характеризуют особенности аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного изолированного и синдромального наследственного НС с типичной гистологией, мутацией гена, возраста к началу клинических проявлений и исходу в хроническую болезнь почек (ХБП) у детей и взрослых. S. Weber (2016) [5] представляет генетические нарушения при гормонорезистентном НС с ран-

ним и поздним началом у пациентов в детском и взрослом возрасте. Оценка генов Менделевского НС для доказательства аллелей риска или олигогенности, которые объясняют наследуемость, была проведена The Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) у 300 пациентов с моногенным НС, из них 98 детей [7]. O. Boyer, G. Dorval, A. Servais (2017) [8] в обзоре литературы показали особенности подоцитопатий у взрослых пациентов.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)/Менделевское наследование у человека. An online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders/электронный каталог генов и генетических заболеваний – общедоступная база, имеет открытый доступ, широко востребован учеными и практикующими нефрологами потому, что представляет информацию о генах, ответственных за развитие наследственного изолированного и синдромального НС, и характеристику фенотипа. Гены и фенотип обозначены по номерам [4].

В педиатрической нефрологии принято определять НС у детей как симптомокомплекс, включающий протеинурию  $1 \text{ г/м}^2/\text{сут}$  или  $40 \text{ мг/м}^2/\text{ч}$  (у взрослых пациентов  $3 \text{ г/сут}$ ), гипоальбуминемию  $\leq 25 \text{ г/л}$ , гиперлипидемию, отеки периферические, полостные и степени анасарки. В педиатрической нефрологии по ответу на стероидную терапию принято выделять НС гормоночувствительный (нормализация анализов мочи и наступление ремиссии в течение 8 нед стандартной преднизолонотерапии в дозе  $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  или  $2 \text{ мг/кг/сут}$ ), гормонорезистентный (отсутствуют нормализация анализов мочи и ремиссия в течение 8 нед стандартной переднизолонотерапии в дозе  $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  или  $2 \text{ мг/кг/сут}$ ).

НС встречается с частотой 2–7 на 100 000 детей первого года жизни и 16 на 100 000 детей до 16 лет [1–3, 5].

Наследственный НС у детей проявляется изолированным симптомокомплексом при первичном заболевании собственно почек или синдромальным НС в структуре редкого наследственного заболевания с поражением других органов и систем [1–10]. Эпидемиология и патогенез наследственного НС у детей и взрослых активно изучаются. По данным литературы, клинические проявления при наследственном НС манифестируют у пациентов как в детском, так и взрослом возрасте [1–8]. У детей и взрослых пациентов с наследственным НС, как правило, устанавливают стероидную резистентность, реже стероидную чувствительность [1–6, 8].

Изолированный и синдромальный НС у детей первого года классифицируют как врожденный НС, манифестирующий с момента рождения до 3 мес жизни, и инфантильный НС, проявляющийся с 4 мес до 12 мес [2].

Стероидную резистентность у детей первого года жизни с изолированным НС диагностируют в 66% случаев, мутационный скрининг выявляет мутации генов NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2, COQ6, COQ10 [1–6, 10]. Мутационный скрининг при ВНС у детей в более 75% случаев выявляет мутации в одном из 5 генов: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1–6, 10, 11].

По данным A. Trautmann et al., PodoNet регистра [10], у 1655 детей манифестировал стероидорезистентный НС в первые 5 лет жизни в 64%, ВНС в 6%. Мутационный скрининг, проведенный у 1167 детей, выявил в 23,6% мутации генов NPHS2 (138), WT1(48), NPHS1(41).

Частота стероидной резистентности и мутационного скрининга у взрослых пациентов с моногенным НС изучается. Обзор литературы, представленный O. Boyer, G. Dorval, A. Servais (2017) [8], сосредоточен на генотип–фенотип корреляциях при моногенных подоцитопатиях у взрослых пациентов. Авторы подчеркивают, что список генов, мутировавших при наследственных подоцитопатиях, постоянно пополняется и на сегодняшний день насчитывает более 40 генов [8].

R. Preston, H. Stuart, R. Lennon (2019) приводят частоту мутаций подоцит-ассоциированных протеинов в 30% стероидорезистентного НС у детей [3]. По данным литературы, более 50 моногенных мутаций ответственны за развитие строидорезистентного НС у детей и взрослых [1–8].

По данным литературы, возраст пациентов к моменту первых клинических проявлений наследственного НС составляет от 0 до 70 лет, к моменту прогрессирования наследственного НС в терминальную ПН – от 5 мес до 75–80 лет [1–6, 8]. Стероидорезистентный наследственный НС характеризуется медленным или быстрым прогрессированием в терминальную почечную недостаточность (ПН) у пациентов в детском или взрослом возрасте [1–6, 8, 10]. Скорость прогрессирования в терминальную ПН у детей и взрослых зависит от генетических и клинко-морфологических особенностей наследственного изолированного или синдромального НС [1–6, 8].

**Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный стероидорезистентный и стероид-**

**дочувствительный изолированный нефротический синдром**

**Нефротический синдром (NPHS1) вследствие мутаций гена NPHS1 (MIM 256300)**

Ген NPHS1 (MIM 602716), локализованный на хромосоме 19q13.12, кодирует нефрин-главный компонент щелевой диафрагмы клубочкового фильтра [1–6, 10, 11]. H. Jalanko, C. Holmberg (2016) отмечают, что известно более 250 мутаций гена NPHS1 [2]. Диагностируют НС у детей от 0 до 10 лет, чаще у новорожденных с отеками степени анасарки, протеинурией и гематурией. Устанавливают при гистологическом исследовании почечных биоптатов ФСГС или минимальные изменения, при электронной микроскопии с иммуногистохимическим исследованием отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме и четкой визуализации филаментов диафрагмы [1–3, 5–10].

Гестоз беременных, преждевременные роды, высокий уровень альфа-фетопротеина в материнской крови и амниотической жидкости, при рождении ребенка большая отечная плацента (25–50% массы тела новорожденного), окрашенные меконием околоплодные воды, протеинурия, отеки являются характерными особенностями врожденного НС финского типа вследствие мутации гена NPHS1 [1, 2, 6, 10, 11]. Мутация гена NPHS1 является наиболее частой среди педиатрических пациентов с НС [1–3, 5, 6, 10, 11]. Помимо частых вариантов мутации гена NPHS1 с манифестацией ВНС и ИНС, дебют аутосомно-рецессивного НС у детей встречается до 10 лет [1–3, 5, 6, 10, 11]. Возраст детей к моменту прогрессирования НС в терминальную ПН составляет от 5–7 мес до 15 лет [1–3, 6].

**Нефротический синдром (NPHS2) вследствие мутаций гена NPHS2 (MIM 600995)**

Ген NPHS2 (PDCN MIM 604766), картированный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин-интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы, соединяет компоненты щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–6]. Дебют изолированного НС, обусловленного мутациями гена PDCN, возникает у детей с рождения до 10 лет [1–6]. Мутации гена PDCN обнаруживают у детей при врожденном НС, проявляющимся с момента рождения до 3 месяцев жизни, и инфантильном НС, возникающем с 4 до 12 мес. Морфологические изменения классифицируют как минимальные изменения, ФСГС [1–6, 8]. Мутации гена PDCN вызывают аутосомно-рецессивную форму семейно-

го НС с ФСГС [1–6, 8]. Известны случаи стероидочувствительного варианта НС с минимальными изменениями [1–3]. У детей с НС, обусловленным мутациями гена NPHS2, отмечают частичную или полную чувствительность к терапии преднизолоном или циклоспорином [1–5, 8]. Возраст детей и взрослых пациентов со стероидорезистентным НС вследствие мутации гена NPHS2 (PDCN) к моменту развития терминальной ПН составляет от 2 до 50 лет [1–3, 8].

#### **Нефротический синдром (NPHS3) вследствие мутаций гена PLCE1 (MIM 610725)**

Ген PLCE1 (MIM 1608414) картирован на хромосоме 10q23.33, кодирующий phospholipase C epsilon 1/фосфолипазу C epsilon 1, экспрессируемую в подоцитах [1–6, 12]. В результате мутации гена PLCE1 экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается [1–6, 12]. Тип наследования НС аутосомно-рецессивный. Возраст детей к началу клинических проявлений изолированного НС вследствие мутации гена PLCE1 от 0 до 8 лет [1–6, 10, 12]. Морфологические изменения при ВНС и ИНС характеризуют как диффузный мезангиальный склероз (ДМС) или ФСГС [1–6, 10]. При ВНС с ДМС альфа-фетопротеин не повышается в материнской крови и амниотической жидкости, плацента при рождении ребенка не отекает [1–6, 12]. Наследственный НС с ДМС или ФСГС, обусловленный мутацией гена PLCE1, у детей характеризуется частичной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии с сохранной функцией почек или гормонорезистентностью [1–6, 12]. При гормонорезистентном НС развитие терминальной ПН констатируют у детей в возрасте от 5 мес до 12 лет [1].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена CRB2 (MIM 609720)**

Ген CRB2, картированный на хромосоме 9q33.3, кодирует протеин Crumbs homolog protein 2, экспрессируемый в щелевой диафрагме [1–4, 13]. Изолированный НС с аутосомно-рецессивным типом наследования манифестирует у новорожденных, грудных и детей дошкольного возраста, морфологически классифицируемый как ФСГС, резистентный к преднизолонотерапии, прогрессирует в ХБП [1–6, 13].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена CD2AP (MIM 607832)**

Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный НС, обусловленный мутациями гена CD2AP (MIM 604241), картированного на хромосоме 6p12.3, кодирующего CD-2 associated protein/C2-ассоциированный протеин, возникает у

грудных детей и взрослых пациентов [1–5, 14, 15]. CD-2 ассоциированный протеин экспрессирован в щелевой диафрагме, необходим для соединения нефрина с цитоскелетом подоцита [1–5, 14, 15]. При микроскопии почечных биоптатов пациентов с НС обнаруживают ФСГС, при электронной микроскопии выявляют потерю целостности ножек подоцитов и структуры щелевой диафрагмы [1–5, 14]. Вследствие мутации гена нарушается структура и функция щелевой диафрагмы, что приводит к развитию у детей гормонорезистентного НС с ФСГС, прогрессирующего в терминальную уремию [1–5]. У взрослых пациентов диагностируют с поздним началом НС с ФСГС, прогрессирующий в ХБП [5].

#### **Нефротический синдром (NPHS5) вследствие мутаций гена LAMB2 (MIM 614199)**

Ген LAMB2 (MIM 150325), кодирующий Laminin  $\beta 2$ / ламинин  $\beta 2$ , картирован на хромосоме 3p21.31 [1–4]. Мутации гена LAMB2 обуславливают развитие аутосомно-рецессивного изолированного ВНС или ИНС с ФСГС или ДМС [1–5]. Изолированный ВНС прогрессирует в терминальную ПН у детей в возрасте от 0 до 6 лет [1–6].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена FAT1 (MIM 600976)**

НС, обусловленный мутацией гена FAT1 (MIM 600976), имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [1–4, 16]. Ген FAT1, картированный на хромосоме 4q35.2, кодирует протеин FAT atypical cadherin1/FAT1- атипичный кадгерин, экспрессируемый в щелевой диафрагме [1–4, 16]. В результате мутации гена FAT1 нарушается структура и функция щелевой диафрагмы, у детей манифестирует гормонорезистентный НС с морфологической картиной ФСГС [1, 3, 16].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена PAX2 (MIM 616002, 120330)**

Как известно, мутации PAX2 гена выявляют у пациентов с Sakai и Renal-Coloboma синдромами [1–4, 17]. PAX2 ген (MIM 167409), кодирующий Paired box protein 2/, картирован на хромосоме 10q24.31 [1–4]. O. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8], R.Preston et al. (2019) [3] указывают на развитие протеинурии или изолированного стероидорезистентного НС с ФСГС, обусловленного аутосомно-доминантной мутацией PAX2 гена, у пациентов в возрасте от 7 до 68 лет. M. Barua et al. (2014) [17] описали мутацию PAX2 гена у взрослых пациентов с изолированным НС с ФСГС. A. Vivante et al. (2019) выявили мутации PAX2 гена (5,2%) у детей в 57 семьях с аутосомно-доминантным стероидорезистентным НС с ФСГС [18]. Возраст

пациентов к моменту прогрессирования стероидорезистентного НС с ФСГС в терминальную ПН составляет 30–58 лет [1].

#### **Нефротический синдром (NPHS12) вследствие мутаций гена NUP93 (MIM 615573)**

NUP93 ген (MIM 614351) картирован на хромосоме 16q13[4]. Гомозиготные и гетерозиготные мутации NUP93 гена обуславливают развитие стероидорезистентного НС у детей. M. Bezdicka et al. (2018) [19] у детей выявили мутации генов NPHS2 (15%), WT (9,5%), NUP93 (5,4%), обуславливающих развитие стероидорезистентного НС. У детей со стероидорезистентным НС с ФСГС, обусловленным мутацией гена NUP93, отмечено прогрессирование в ХБП в возрасте до 7 лет [1].

#### **Нефротический синдром (NPHS9) вследствие мутаций гена COQ8B (MIM 615573)**

Мутация гена ADCK4 (COQ8B, MIM 615567), картированного на хромосоме 19.q13.2, вовлеченного в биосинтез коэнзима Q 10, была идентифицирована в семьях с аутосомно-рецессивным изолированным стероидорезистентным НС с ФСГС или ДМС, манифестирующим в неонатальном, грудном и взрослом возрасте [8, 18]. CoQ 10 является компонентом дыхательной цепи митохондрий, участвует в энергетическом метаболизме подоцитарных клеток [1–5].

В публикации M. Atmaca et al. (2017) [20] представлены новые данные о выявлении у подростков с протеинурией, не достигающей степени НС, неизвестной этиологии ХБП или терминальной ПН мутации гена ADCK4. Терапия препаратами коэнзима Q 10 дает эффект снижения протеинурии [20]. Как считает S. Weber (2016) [5], митохондриальные нарушения биосинтеза коферментов Q 10 несут в себе потенциал фармакологического лечения, приводящего к снижению протеинурии при гормонорезистентном НС.

F. Wang et al. (2017) [21] выявили мутацию гена ADCK4 у 120 детей от 0 до 17 лет со стероидорезистентным НС в 6,67% случаев. Мутации гена ADCK4 (гена COQ8B, MIM 615567) описаны у детей, подростков и взрослых пациентов с изолированным НС без экстраренальных проявлений (таких как мышечная гипотония, неврологические расстройства, тугоухость) с прогрессированием через несколько лет в терминальную ПН [1, 5, 8].

#### **Нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B (MIM 161200)**

Мутации гена LMX1B были выявлены у пациентов с изолированным НС с FSGS в родословных с аутосомно-доминантным типом наследования, протекающего без клинических признаков

Nail – Patella синдрома [1, 22, 23]. НС с ФСГС вследствие мутации гена LMX1B резистентен к стероидной терапии у педиатрических и взрослых пациентов [1, 8, 12, 22, 23].

Y. Harita et al. (2017) [22], N.K. Andeen et al. (2018) [23] описали мутацию гена LMX1B у пациентов детского и взрослого возраста с наследственным гормонорезистентным НС с ФСГС, не имевших экстраренальных признаков артро-остео-онихо-дисплазии (Nail – Patella синдрома), с прогрессированием в ХБП в 3 поколениях семьи. Возраст пациентов к моменту манифестации изолированного НС с ФСГС, обусловленного мутацией LMX1B, составляет 5–70 лет, прогрессирования в ХБП 28–70 лет [1, 8, 22, 23].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена MYO1E (MIM 601479)**

Аутосомно-рецессивный НС вследствие мутаций гена MYO1E (MIM 614131), картированного на хромосоме 15q 22.22, кодирующего миозин 1E, манифестирует у детей в грудном и дошкольном возрасте [1–4]. Миозин 1E участвует в организации актинового цитоскелета подоцитов [2]. Морфологические изменения гормонорезистентного НС с мутацией гена MYO1E характеризуются как ФСГС. НС вследствие мутации гена MYO1E прогрессирует в терминальную ПН у детей в возрасте 6–13 лет [1–3].

#### **Нефротический синдром вследствие мутаций гена ARHGAP24 (MIM 610586)**

Ген ARHGAP24 (MIM 610586), картированный на хромосоме 4q21.2-q21.3, кодирует Rho-GTPase-activating protein 24/ Rho-GTPase активирующий протеин 24, локализованный в подоцитах [1–4]. Мутация гена ARHGAP24 у педиатрических и взрослых пациентов приводит к развитию с аутосомно-доминантным типом наследования гормонорезистентного НС с ФСГС. Прогрессирование в терминальную ПН устанавливают у пациентов в возрасте от 12 до 29 лет [1].

#### **Нефротический синдром (NPHS4) вследствие мутаций гена WT1 (MIM 256370)**

Мутации гена WT1 (MIM-607102) – супрессора опухоли Вильмса, картированного на хромосоме 11p13, кодирующего wilms tumor protein/ wilms tumor протеин, у детей приводят к развитию изолированных ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–5]. НС вследствие мутации гена WT1 проявляется у новорожденных и грудных детей изолированным симптомокомплексом с морфологической картиной ДМС [1–5]. По ответу на терапию предположительно изолированный НС вследствие мутации

гена WT1 у детей является гормонорезистентным. Прогрессирует стероидорезистентный НС в терминальную ПН у детей в раннем и школьном возрасте [1–3, 5].

**Нефротический синдром (NPHS5) вследствие мутаций гена LAMB2 (MIM 614199)**

Ген LAMB2 (MIM 150325), картированный на хромосоме 3p21.31, кодирует Laminin  $\beta$ 2subunit/ субстанцию  $\beta$ 2 ламинина – компонента ГБМ [1–4]. Мутационный скрининг у детей выявляет мутации гена LAMB2, который обуславливает развитие аутосомно-рецессивного НС с ДМС без признаков патологии органов зрения [1–8]. Клиническая манифестация стероидорезистентного НС отмечена у детей в возрасте от 0 до 6 лет с прогрессированием в ХБП до 20 лет [1, 3, 8].

**Нефротический синдром (NPHS6) вследствие мутаций гена PTPRO (MIM 614196)**

Гена PTPRO (MIM 600579), картированный на хромосоме 12p12.3, кодирует Protein-tyrosine phosphatase-RO/ тирозин фосфатаза-RO протеин [1, 3, 4]. В результате мутации гена у детей в возрасте от 5 до 14 лет возникает с аутосомно-рецессивным типом наследования, стероидорезистентный НС с ФСГС или с минимальными изменениями [1, 3, 4].

**Нефротический синдром вследствие мутаций гена ACTN4 (MIM 603278)**

Аутосомно-доминантный НС вследствие мутации гена ACTN4 (MIM 604638), картированного на хромосоме 19q13.2 и кодирующего  $\alpha$ -Actinin-4/  $\alpha$ -актин-4, манифестирует у пациентов в возрасте от 3 до 54 лет [1–4, 8]. Как известно,  $\alpha$ -Actinin-4 экспрессирован в подоцитах.

О. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8] полагают, что мутации гена ACTN4 оказывают эффект сродства  $\alpha$ -актина-4 к актину и / или индукции образования агрегатов актина вокруг ядра с последующим ухудшением подвижности подоцитов. Мутация гена ACTN4 приводит к развитию подоцитопатии с ФСГС, клинически характеризующейся протеинурией или НС, стероидной резистентностью и исходом в терминальную ПН у детей и взрослых в возрасте 3–59 лет [1, 8]. Подоцитопатия с протеинурией и НС вследствие мутации гена ACTN4 с манифестацией у взрослых пациентов прогрессирует в терминальную ПН до 60-летнего возраста [8].

**Нефротический синдром вследствие мутаций гена TRPC6 (MIM 603965)**

Мутации гена TRPC6 (MIM 603652), локализованного на хромосоме 11q22.1, кодирующего Transient receptor potential channel C6/ переходный рецептор потенциального канала C6, приводят к

развитию стероидорезистентного НС с ФСГС с аутосомно-доминантным типом наследования у детей и взрослых пациентов [1–4]. Устанавливают начальные проявления протеинурии и НС с ФСГС и артериальной гипертензией у детей в возрасте от 0 до 18 лет с прогрессированием в терминальную ПН в возрасте 2–75 лет [1, 5, 8]. При мутации гена TRPC6, кодирующего Transient Receptor Potential 6, показана роль нарушений кальциевого сигнального пути в развитии аутосомно-доминантной подоцитопатии с НС [8]. TRPC6 экспрессируется в щелевой диафрагме и подоцитах, где он взаимодействует с подоцином и нефрином [1, 8]. У взрослых пациентов в 20–40 лет манифестируют протеинурия и НС с ФСГС с прогрессированием в терминальную ПН до 75 лет [8].

**Нефротический синдром вследствие мутаций гена INF2 (MIM 617575)**

Гетерозиготные мутации в гене INF2 (MIM 603729), кодирующем инвертированный formin/ формин 2, являются причиной развития аутосомно-доминантной подоцитопатии с НС и ФСГС у детей и взрослых пациентов [1–4, 8]. Аутосомно-доминантные подоцитопатии имеют неполную пенетрантность и переменную экспрессивность. Формины – белки, играющие важную роль в ремоделировании актинового цитоскелета подоцитов. Возраст пациентов к манифестации протеинурии и НС составляет от 5 до 70 лет, исхода в терминальную ПН до 72 лет [1, 8].

**Нефротический синдром вследствие мутаций гена ANLN (MIM 617032)**

В результате мутации гена ANLN (MIM 616027), локализованного на хромосоме 7p14.2, кодирующего F-actin binding protein Anillin/F-актин связывающий протеин аниллин, экспрессированный в подоцитах, обуславливает развитие с аутосомно-доминантным типом наследования стероидорезистентного НС с ФСГС у детей и взрослых пациентов [1, 2, 8]. Возникает НС у детей и взрослых пациентов в возрасте от 9 до 69 лет [1, 8]. Возраст пациентов с гормонорезистентным НС к исходу в терминальную ПН составляет от 35 до 75 лет [1].

**Нефротический синдром вследствие мутаций гена SYNPO (MIM 608155)**

Мутация гена SYNPO, картированного на хромосоме 5q33.1, кодирующего Synaptopodin/ синаптоподин, экспрессированный в подоцитах, обуславливает развитие аутосомно-доминантного стероидорезистентного НС с ФСГС у детей и взрослых пациентов, прогрессирующего в ХБП [1–3, 8].

**Нефротический синдром (NPHS20) вследствие мутации гена TBC1D8B (MIM 301028)**

Стероидорезистентный НС с Х-сцепленным рецессивным типом наследования обусловлен гомозиготной и гетерозиготной мутацией гена TBC1D8B (MIM 301027), картированного на хромосоме Xq22.3 [4, 24]. G. Dorval et al. (2019) описали в одной семье у троих детей врожденный НС с ФСГС, обусловленный мутацией гена TBC1D8B [24]. У детей первого года возникают протеинурия или НС, гормонорезистентный с прогрессированием в терминальную ПН.

**Стероидочувствительный моногенный нефротический синдром вследствие мутаций генов EMP2, EXT1, KANK1, KANK2, NPHS1, PLCE1**

Выявлены мутации генов EMP2, EXT1, KANK1, KANK2, NPHS1, PLCE1, которые ответственны за развитие как стероидорезистентного, так и стероидочувствительного моногенного у детей НС [1–4, 25, 26]. А.М. Карп, R. Gbadegesin (2017) [25] обобщили имеющиеся сведения о наследственном стероидочувствительном НС, обусловленном мутацией 7 генов.

**Аутосомно-рецессивный стероидочувствительный НС (NPHS10) вследствие мутации гена EMP2**

Мутации гена EMP2 (MIM 602234), картированного на хромосоме 16p13.13, кодирующего epithelial protein type2/эпителиальный протеин 2 типа, обуславливают развитие аутосомно-рецессивного стероидочувствительного НС у детей [1, 3, 4, 25, 26]. Би-аллельные мутации гена EMP2, кодирующего протеин 2 типа, локализованного в ножках подоцитов и эндотелиальных клетках клубочка, являются причиной развития стероидочувствительного НС [26].

G. Dorval, O. Gribouval, V. Martinez-Barquero et al. (2018) [26] в 59 семьях установили аутосомно-рецессивное (n = 33) и аутосомно-доминантное (n = 26) наследование. Ген EMP2 был секвенирован в семьях с потенциальным аутосомно-рецессивным наследованием. Авторы идентифицировали би-аллельную мутацию в гене EMP2. Два варианта HLA-DQA1 были генотипированы во всей когорте. Специфические вариации в HLA-DQA1 показали высокий риск развития НС [26]. Авторы полагают, что полученные результаты подчеркивают клиническую и генетическую гетерогенность семейного гормоночувствительного НС, его иммунное происхождение у всех пациентов независимо от начальной чувствительности к стероидам [26].

R. Gbadegesin, A. Adeyeemo, N. Webb et al. (2015) [27] описали 2 вариации HLA-DQA1 гена (rs 1129740 and rs 1071630) и высокую частоту аллелей у пациентов со стероидочувствительным НС. Обобщены результаты исследования вариаций в HLA-DQA1 гене при семейном НС [27].

X. Jia, T. Horinouchi, Y. Hitomi et al; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan (2018) [28] в рамках масштабного исследования показали ассоциацию HLA-DR/DQ локуса с гормоночувствительным НС у педиатрических пациентов.

Результаты представленных исследований [25–28] указывают на иммуногенетические особенности развития стероидочувствительного НС у детей и на роль HLA-DQ и HLA-DR/DQ в обеспечении генетической информацией иммунного ответа. В прошлом веке многочисленными исследованиями были выявлены ассоциации антигенов системы HLA и гормоночувствительного НС у детей, заболевших в раннем и дошкольном возрасте, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам.

**Аутосомно-рецессивный гормоночувствительный НС вследствие мутации гена NPHS1**

Ген NPHS1 (MIM 602716), локализованный на хромосоме 19q13.1, кодирует нефрин – главный компонент щелевой диафрагмы клубочкового фильтра [1–5]. В результате мутации гена NPHS1 манифестируют аутосомно-рецессивный стероидорезистентный ВНС (с дилатацией проксимальных канальцев, мезангиальным склерозом по результатам морфологического исследования биоптатов) и стероидочувствительный НС с минимальными изменениями [1, 2].

Ген EXT1 (MIM 608177), локализованный на хромосоме 8 q24.11, кодирующий протеин ГБМ, обуславливает развитие аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного (фенотип MIM 215300-AR, MIM 133700-AD) гормоночувствительного НС у детей [25].

**Гомозиготные мутации генов KANK1, KANK2 (OMIM 614610),** кодирующих ankirin repeat-containing protein, который локализован в подоцитарных клетках, были идентифицированы в 2 семьях с аутосомно-рецессивным стероидочувствительным и стероидорезистентным НС [25].

**Ген PLCE1 (MIM 608414),** картированный на хромосоме 10q23.33, кодирующий фосфолипазу C epsilon 1, экспрессируемую в подоцитах, ответствен за развитие аутосомно-рецессивной (MIM 610725) подоцитопатии с НС с частичной или полной чувствительностью к преднизолонотера-

пии [1–5, 10, 25]. Возраст детей к началу клинических проявлений изолированного НС вследствие мутации гена *PLCE1* составляет от 0 до 8 лет [1].

В литературе опубликованы данные о частичном ответе на стероиды и терапию ингибитором кальцинейрина–циклоспорином у пациентов со специфическими мутациями генов *WT1*, *NPHS2*, *PLCE1*. В таких случаях советуют продолжение у детей терапии до достижения клинического улучшения или ремиссии НС [1–3, 5, 8, 25, 26].

По результатам клинико-генетического исследования S. Landini et al. (2020) [29], из 111 пациентов с НС диагностированы 64 стероидрезистентных и 47 стероидочувствительных. У пациентов с НС, имеющих чувствительность к терапии стероидами, не обнаружено ни одного патогенного варианта генов. Из 64 у 19 (30%) стероидрезистентных пациентов выявлены патогенные варианты в генах, обуславливающих развитие подоцитопатии [29].

Данные литературы демонстрируют важность начальной преднизолонотерапии при НС у детей и взрослых пациентов для определения стероидной чувствительности, информативность генетического тестирования с целью установления наследственного НС при стероидной резистентности [29, 30].

#### **Наследственный синдромальный нефротический синдром**

Стероидрезистентный НС у детей с синдромальными проявлениями обусловлен мутациями в генах *WT1*, *LMX1B*, *SMARCA1*, *WDR73*, кодирующих ядерные белки; в генах *LAMB2*, *ITGA3*, *ITGB4*, кодирующих белки ГБМ и компоненты адгезии; в гене *MYH9*, кодирующего тяжелые цепи немышечного миозина IIA [1–5, 8].

#### **Нефротический синдром при Denys–Drash синдроме вследствие мутация гена *WT1* (MIM 194080)**

Ген *WT1*, кодирующий Wilms tumor protein1, обуславливает синдромальный НС с ДМС [1]. Мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13, приводит к развитию НС, эмбриональной нефробластомы, псевдогермафродитизма [1–7]. P. Denys et al. (1967) [31] и A. Drash et al. (1970) [32] описали симптомокомплекс, включающий НС с ДМС и эмбриональную нефробластому, псевдогермафродитизм. В литературе широко используется название Denys–Drash syndrome [1–5, 31–36]. Denys–Drash синдром клинически характеризуется протеинурией, ВНС или ИНС, нередко с гематурией. Устанавливают манифестацию стероидрезистентного НС при синдроме Denys–

Drash у детей в возрасте 0–10 лет, прогрессирование в терминальную ПН возрасте 0–15 лет [1–5, 31–35]. Проводить биопсию почки детям с диагностической целью не рекомендуют потому, что существует опасность контаминации прилежающих здоровых тканей, диссеминации и формирования метастатических очагов [1–3, 35].

#### **Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Frasier (MIM-614199)**

При синдроме Frasier выявлена мутация гена *WT1* [1–5]. Аутосомно-рецессивный синдром Frasier характеризуется сочетанием мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и стероидрезистентного НС с ФСГС, с манифестацией у пациентов в возрасте от 7 мес до 34 лет, медленно прогрессирующего в терминальную ПН в возрасте от 5 до 35 лет [1–5, 34–36]. Синдром Frasier характеризуется протеинурией или НС с морфологической картиной ФСГС [1–5]. Течение заболевания с медленным формированием ХБП [1–5].

#### **Врожденный нефротический синдром (NPHS5) при Pierson синдроме (MIM 609049)**

Синдром Pierson с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией гена *LAMB2* (614199), картированного на хромосоме 3p21.31, кодирующего Laminin  $\beta 2$  subunit-компонент ГБМ, сетчатки, базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [1–5, 37–39]. Синдром Pierson характеризуется почечными и глазными аномалиями (микрокория, задний лентиконус, катаракта, поражение склеры и сетчатки), мышечной гипотонией и патологией почек. Патология почек манифестирует врожденным НС с ДМС, тубулярной микрокистозной трансформацией с прогрессированием в терминальную ПН [1–5, 37–39]. Гистологическое исследование биоптатов почки у детей с НС выявляет морфологическую картину ДМС [2, 5, 33–37]. Патология почек с протеинурией или НС манифестирует у детей в возрасте от 0 до 6 лет, прогрессирует в ПН пациентов от 0 до 21 года [1].

#### **Нефротический синдром (NPHS8) вследствие мутации гена *ARHGDIA* (MIM 615244)**

Ген *ARHGDIA* (MIM 601925), картированный на хромосоме 17q25.3, кодирует Rho-GDP ингибитор альфа [1–5]. Мутации гена приводят к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–5]. Стероидрезистентный ВНС с ДМС или ФСГС и умственной отсталостью у детей обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена *ARHGDIA*. У детей в возрасте от 1 мес до

3 лет диагностируют ВНС с ДМС или НС с ФСГС [1–5].

**Врожденный и инфантильный НС при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации гена WDR 73 (MIM 251300)**

Ассоциация врожденной микроцефалии и НС у 2 sibсов описана в 1968 году, синдром получил название Galloway–Mowat, тип наследования синдрома аутосомно-рецессивный [1–8]. E Colin et al. (2014) при синдроме Galloway–Mowat показали мутацию гена WDR 73, кодирующего W40-repeat-containing protein [1–8, 40]. Синдром включает НС, врожденную микроцефалию, аномалии развития головного мозга, диафрагмальную грыжу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [1–5, 35, 40, 41]. При синдроме Galloway–Mowat отмечают манифестацию гормонорезистентного ВНС, ИНС и НС у детей от 5 до 13 лет с морфологической картиной минимальных изменений, ДМС или ФСГС [1–5, 40, 41].

H.S. Hyun et al. (2018) при синдроме Galloway–Mowat обнаружили новую гомозиготную мутацию TP53RK в одной семье у троих sibсов, имеющих сходные фенотипы, включая ВНС, микроцефалию, дисморфию лица, микрогнатию с летальным исходом в неонатальном и грудного возраста [41]. Прогрессирование в терминальную уремию при гормонорезистентном НС с ФСГС, ДМС констатируют у детей грудного и дошкольного возраста [1, 41].

**Нефротический синдром при артро-онихо-дисплазии, Nail – Patella (MIM 161200)**

Мутация гена LMX1B, картированного на хромосоме 9q34, кодирующего LIM homeodomain transcription factor 1B, обуславливает патологию коллагена и нарушение структуры ГБМ [1, 2, 5]. Описано более 180 гетерозиготных мутаций гена LMX1B [1–5, 42]. Наследственная онихо-остео-дисплазия 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, 42]. Типичными являются диспластические и гипопластические изменения ногтей пальцев, отсутствие ногтей на больших пальцах. Патология почек манифестирует у новорожденных и детей школьного возраста, взрослых пациентов с Nail – Patella синдромом характеризуется асимптоматической гематурией, протеинурией или стероидорезистентным НС [1–5, 35, 42]. При микроскопии почечных биоп-

тов обнаруживают ФСГС [1–5], при электронной микроскопии – отложения коллагена III типа на ГБМ, дезорганизацию подоцитов. Гормонорезистентный НС при Nail – Patella синдроме прогрессирует в терминальную ПН у детей и взрослых пациентов 22–52 лет [1, 5].

**Нефротический синдром вследствие мутации гена SMARCAL1 (MIM 242900)**

Ген SMARCAL1 (MIM 606622) картирован на хромосоме 2q35, кодирует SW1/SFN матрикс-ассоциированный протеин [1–5, 8]. Диагностируют ВНС и ИНС, НС у детей в возрасте от 2 до 12 лет при Schimke immuno-osseous-dysplasia [1, 5]. Иммунокостная дисплазия Schimke с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется развитием синдромального НС с ФСГС, спондилоэпифизарной дисплазии и Т-клеточного иммунодефицита, лимфопении, церебральных инфарктов, пигментации кожи [1–5, 8]. Стероидорезистентный НС с ФСГС, возникший у детей со спондило-эпифизарной дисплазией, прогрессирует в ХБП у пациентов в возрасте от 3 до 22 лет [1].

**Нефротический синдром вследствие мутации гена SGPL1 (MIM 617575)**

В результате гомозиготной и гетерозиготной аутосомно-рецессивной мутации гена SGPL1 (MIM 603729), картированного на хромосоме 10q22/1, кодирующего sphingosine-1-phosphate lyase, манифестирует НС, гормонорезистентный [1–4, 43–46]. Стероидорезистентный НС с ФСГС с синдромальной манифестацией у новорожденных и младенцев, детей раннего возраста характеризуется прогрессированием в терминальную ПН в детском возрасте [1–4, 43–46].

A.R. Jancke et al. (2017) [43] описали у детей ВНС и врожденную кальцификацию надпочечников вследствие мутации гена SGPL1.

S. Lovric et al. (2017) [44] сообщили о синдромальном стероидорезистентном НС, прогрессирующим в терминальную ПН, в ассоциации с ихтиозом и надпочечниковой недостаточностью у детей.

R. Prasad et al. (2017) [45] диагностировали у детей синдромальный НС, характеризующийся стероидорезистентностью и первичной надпочечниковой недостаточностью.

**Нефротический синдром с буллезным эпидермолизом и/или ониходистрофией вследствие мутации генов LAMB3, ITGB4, ITGA3, CD151**

Стероидорезистентный ВНС или ИНС с аутосомно-рецессивным типом наследования в

ассоциации с буллезным эпидермолизом и/или ониходистрофией, нейросенсорной тугоухостью обусловлен мутациями 4 генов: LAMB3 (MIM 150310), картированного на хромосоме 1q 32.2 и кодирующего  $\beta 3$  laminin; ITGA3 (MIM 614748), кодирующего интегрин  $\alpha 3$ ; ITGB4 (MIM 147557), картированного на хромосоме 17q25.1 и кодирующего интегрин  $\beta 4$ ; CD151 (MIM 602243), картированного на хромосоме 11p15.5 и кодирующего тетраспарин TM4 [1–5, 8]. Известно, что  $\beta 3$  laminin, интегрин  $\alpha 3$ , интегрин  $\beta 4$  и антиген являются компонентами ГБМ [1–5, 8]. Морфологические изменения при стероидорезистентном НС классифицируют как ФСГС, а при ВНС вследствие мутации гена LAMB3 выявляют ДМС с исходом в терминальную уремию [1–5].

У двоих sibсов с инфантильным НС с гематурией, сохранной функцией почек, нейросенсорной тугоухостью, буллезным эпидермолизом, ониходистрофией кистей и стоп (у девочки расщелина мягкого неба, анкилоглоссия) при молекулярно-генетическом исследовании выявлена гомозиготная мутация гена CB151 [47].

#### **Нефротический синдром вследствие мутации гена MYH9 (MIM 153650)**

Мутации в гене MYH9, картированного на хромосоме 22q12 и кодирующего синтез nonmuscle myosin heavy chain / тяжелой цепи немышечного миозина IIA, обуславливают развитие аутосомно-доминантной MYH9-ассоциированной нефропатии с протеинурией или НС с ФСГС и /или гематурией, и макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухости, катаракты [1–4]. Клинические варианты поражения почек у пациентов с MYH9-ассоциированной макротромбоцитопенией характеризуются протеинурией или НС с ФСГС, идиопатической C1q-нефропатией, диабетической нефропатией [1–4, 48–50]. Патология почек характерна для MYH9-ассоциированных синдромов Эпштейна (Epstein) и Фехтнера (Fechter) [48–50].

#### **Нефротический синдром вследствие мутации гена FOXP3 (MIM 300292)**

Ген FOXP3 локализован на Xp11.23, мутация гена обуславливает у детей развитие гормонорезистентного НС, синдромального в ассоциации с иммунодефицитом, полиэндокринопатией (сахарный диабет 1 типа), энтеропатией (диарея), дерматитом [4, 25]. Семейный с X-сцепленным рецессивным типом наследования НС с морфологической картиной минимальных изменений или ФСГС резистентен к стероидной и цитостатической терапии.

#### **Нефротический синдром вследствие мутации гена COL4A (MIM 301050)**

Известно, что мутация гена COL4A5 (MIM 303630), картированного на хромосоме Xq22, кодирующего alpha-5 chain of basement membrane collagen type IV, ответственна за развитие X-сцепленного синдрома Alport с типичными проявлениями гематурии и прогрессирующей почечной недостаточности, нейросенсорной тугоухости и патологией глаз [1–5].

P. Zhang et al. (2019) описали синдром Альпорта с НС и ФСГС у 20-летнего пациента с мутацией COL4A5 [51]. Авторы выполнили секвенирование целого экзона с целью идентификации причинно-следственных генетических вариантов, результаты показали, что развитие НС с FSGS вызвано мутацией гена COL4A5 [51]. Мутации гена COL4A5 имеют фенотипическую гетерогенность, генетическое тестирование следует проводить у педиатрических и взрослых пациентов с синдромом Альпорта с НС и ФСГС для оптимизации диагностики и лечения [1–5, 51].

O. Boyer et al. (2016) [1] приводят данные о развитии НС с ФСГС при аутосомно-доминантном наследственном нефрите вследствие мутации генов COL4A3 (MIM 120070) и COL4A4 (MIM 120131) [4], кодирующих alpha-3,4 chain of basement membrane collagen type IV.

Впервые Y. Zhang et al. (2019) [52] в исследовании у троих детей с X-сцепленным синдромом Альпорта с гематурией с выраженной протеинурией выявлены сосуществующие патогенные варианты COL4A5 и COL4A3, у двоих – патогенные варианты COL4A5 и COL4A4, у одного ребенка впервые 3 патогенных варианта в генах COL4A5 (de novo), COL4A3 и COL4A4.

Манифестация НС с ФСГС при синдроме Альпорта отмечена у детей и взрослых от 2 до 70 лет, прогрессирование в терминальную ПН от 12 до 82 лет [1, 3, 5].

В обзоре литературы приведен неполный перечень наследственного изолированного и синдромального НС с гломерулярными изменениями, классифицируемыми как ФСГС, ДМС, минимальные изменения, который чаще стероидорезистентный, реже стероидочувствительный у педиатрических и взрослых пациентов.

O. Boyer et al. (2016, 2017) [1, 8], S. Weber (2016) [5] подчеркивают полиморфизм клинических проявлений дебюта наследственного изолированного, синдромального НС и общий фенотип при оценке почечных биоптатов (ФСГС, ДМС, реже минимальные изменения, при электронной

микроскопии с типичным изменением морфологии подоцитов) у педиатрических и взрослых пациентов. S. Weber (2016) [5] описывает генетические нарушения при гормонорезистентном НС с ранним и поздним началом у пациентов в детском и взрослом возрасте, отмечая при НС с поздним началом у подростков и пациентов взрослого возраста чаще аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и переменной экспрессией.

R. Preston, H.M. Stuart, R. Lennon (2019) [3] считают, что мутационный скрининг должен быть доступным для пациентов с изолированным стероидорезистентным НС, при синдромальном НС с внепочечными проявлениями, указывающими на редкий генетический синдром, делает целесообразным скрининг связанных с ним генов.

Положительные результаты мутационного скрининга у детей со стероидорезистентным изолированным и синдромальным НС требуют генетического консультирования и тесного сотрудничества педиатра-нефролога, нефролога и генетика. Возникший в детском возрасте наследственный изолированный и синдромальный НС нередко прогрессирует в ХБП у пациентов во взрослом возрасте, поэтому в стратегии ведения пациентов с наследственным НС должна быть сохранена традиционно сложившаяся преемственность оказания специализированной нефрологической помощи детскому и взрослому населению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлена этиология гормонорезистентного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов. Клинико-генетические особенности наследственного изолированного или синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов обусловлены мутациями генов, кодирующих основные компоненты гломерулярной базальной мембраны, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Клинические проявления при наследственном нефротическом синдроме у педиатрических и взрослых пациентов отмечают в возрасте от 0 до 70 лет, прогрессирование в терминальную почечную недостаточность от 5 мес до 75–80 лет в зависимости от генетических и клинико-морфологических особенностей.

Молекулярно-генетическое исследование при гормонорезистентных изолированном и синдро-

мальном нефротическом синдроме до начала цитостатической терапии и выполнения биопсии почки у педиатрических и взрослых пациентов имеет важное клиническое значение для принятия решений о целесообразности проведения биопсии почки и иммуносупрессивной терапии, оценки скорости прогрессирования в терминальную почечную недостаточность, выбора иммуносупрессивной терапии перед проведением трансплантации почки. Стоящая перед отечественной нефрологией проблема ранней диагностики наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома у педиатрических и взрослых пациентов должна быть решена путем внедрения в нефрологическую практику молекулярно-генетического тестирования.

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 г. №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов», по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология гарантировано молекулярно-генетическое исследование [52].

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Boyer O, Tory K, Machuca E, 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: 10.1007/978-3-662-43596-0\_23
2. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa, F Emma, SL Goldstein. Springer, 2016;1:753–769. doi: 10.1007/s00467-007-0633-9
3. 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
4. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. Electronicdata. 2019. Mode of access: <http://www.omim.org/>, free.
5. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Eds: DF Geary and F Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016;17. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0\_17
6. Kari J, Montini G, Bokenhauer D et al. Clinico-patological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(11):2173–2180. doi: 10.1007/s00467-014-2856-x
7. Grawford BD, Gillies CE, Robertson CC et al. Evaluating Mendelian nephrotic syndrome genes for evidence for risk alleles or oligogenicity that explain heritability. *Pediatr Nephrol* 2017;32(3):467–476. doi: 10.1007/s00467-016-3513-3
8. Boyer O, Dorval G, Servais A. Hereditary Podocytopathies in Adults: The Next Generation. *Kidney Dis (Basel)* 2017;3(2):50–56. doi: 10.1159/000477243
9. Rood IM, Deegens JKJ, Lugtenberg D et al. Nephrotic Syndrome with Mutations in NPHS2: The Role of R229Q and Implications for Genetic Counseling. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3):400–403. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.034

10. 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;7(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614. 29
11. Li GM, Cao Q, Shen Q et al. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018;19:382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y
12. 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
13. Ebarasi L, Ashraf S, Bierzynska A et al. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephritic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96(1):153–161. doi:10.1016/j.ajhg.2014.11.014
14. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for CD2 a mutation. *Kidney Int* 2007;72(10):1198–1203. doi: 10.1038/sj.ki.5002469
15. Ogino D, Hashimoto T, Hattori M et al. Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole exome sequencing analysis. *J Hum Genet* 2016;61(2):137–141. doi: 10.1038/jhg.2015.122
16. Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK et al. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016;7:10822. doi: 10.1038/ncomms10822
17. Barua M, Stellacci E, Stella L et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;9:1942–1953. doi: 10.1681/ASN.2013070686
18. Vivante A, Chacham OS, Sharif S et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(9):1607–1613. doi: 10.1007/s00467-019-04256-0
19. Bezdiska M, Stolbova S, Seeman T et al. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1347–1363. doi: 10.1007/s00467-018-3950-2
20. Atmaca M, Gutchan B, Korkmaz E et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1181–1192. doi: 10.1007/s00467-017-3634-3
21. Wang F, Zhang Y, Mao J et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1181–1192. doi: 10.1007/s00467-017-3590-y
22. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T et al. 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
23. Andeen NK, Schleit J, Blosser CD et al. LMX1B-Associated Nephropathy With Type III Collagen Deposition in the Glomerular and Tubular Basement Membranes. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):296–301. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.023
24. Dorval G, Kuzmuk V, Gribouval O et al. TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. *Am J Hum Genet* 2019;104(2):348–355. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016
25. Karp AM, Gbadegesin R. Genetics of childhood steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(9):1481–1488. doi: 10.1007/s00467-016-3456-8
26. Dorval G, Gribouval O, Martinez-Barquero V et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(3):473–483. doi: 10.1007/s00467-017-3819-9
27. Gbadegesin R, Adeyemo A, Web NJ et al. HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(7):1701–1710. doi: 10.1681/ASN.2014030247
28. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y et al. Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2189–2199. doi: 10.1681/ASN.2017080859
29. Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(1):89–100. doi: 10.2215/CJN.06060519
30. Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6):965–974. doi: 10.1007/s00467-016-3559-5
31. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H. Association d'un syndrome anatomo-pathologique pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pédiatr* 1967;24:729–731
32. 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
33. 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;23(8):1058–1065. doi: 10.1007/s10157-019-01732-7
34. 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. doi: 10.1007/s00467-015-3158-7
35. Савенкова НД, Чахалян МИ. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2019;23(5):17–28. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Savenkova ND, Chakhalian MI. 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 Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
36. Приходина ЛС, Папиж СВ, Столяревич ЕС и др. Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ* 2019;21(2):234–242. doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242
- Приходина ЛС, Папиж СВ, Столяревич ЕС et al. Infantile nephrotic syndrome: clinical and pathology features, genetic heterogeneity and outcome. A single-center study. *Nephrology and dialysis* 2019;21(2):234–242. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. Hyun HS, Kim SH, Park E et al. A familial case of Galloway-Mowat syndrome due to a novel TP53RK mutation: a case report. *BMC Med Genet* 2018;19(1):131. doi: 10.1186/s12881-018-0649-y
42. Ghoumid J, Petit F, Holder-Espinasse M et al. Nail-Patella syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):44–50. doi: 10.1038/ejhg.2015.77
43. Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E et al. Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017;38(4):365–372. doi: 10.1002/humu.23192
44. Lovric S, Goncalves S, Gee HY et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis

and adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 2017;127:912–928. doi: 10.1172/JCI89626

45. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017;127:942–953. doi: 10.1172/JCI90171

46. Carney EF. Genetics: SGPL1 mutations cause a novel SRNS syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(4):191. doi: 10.1038/nrneph.2017.19

47. Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Snezhkova E, Karpova T. Nephropathy with proteinuria, hematuria, pretibial epidermolysis bullosa and deafness by mutations CD151 gene in sibs. *Pediatr Nephrol* 2019;34(10):1927. doi: 10.1007/s00467-019-04325-4

48. Сунцова ЕВ, Калинина МП, Аксёнова МЕ и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;1(16):40–48. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

Suntsova EV, Kalinina MP, Aksenova ME et al. MYH9-related inherited thrombocytopenia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(1):40–48. (In Russ.) doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

49. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009;35(2):189–203. doi: 10.1055/s-0029-1220327

50. Григорьева ОП, Савенкова НД, Папаян КА и др. MYH9-ассоциированный синдром EPSEIN: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология* 2018;22(3):88–94. doi: 10/24884/156-6274-2018-22-3-88-84

Grigoreva OP, Savenkova ND, Papayan KA et al. MYH9-associated syndrome epstein: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (according to the literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(3):88–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

51. Zhang P, Zhuo L, Zou Y et al. COL4A5 mutation causes Alport syndrome with focal segmental glomerulosclerosis lesion: Case report and literature review. *Clin Nephrol* 2019;92(2):98–102. doi: 10.5414/CN109737

52. Zhang Y, Ding J, Zhang H et al. Effect of heterozygous

pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(5) 647. doi: 10.1002/mgg3.647

53. Постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 года №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов»

Decree of the Government of the Russian Federation dated December 10, 2018 No. 1506 "On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2019 and for the planning period 2020 and 2021"

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторе:

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.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9415-4785

#### About the author:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci  
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 20.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020