

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Н.М. Зайкова, Д.Ю. Михалкова, В.В. Длин, А.В. Смирнова, 2023
УДК [616.61+616.62]-007-053.2 : 616.61-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-100-108

EDN: RPLGFR

РАЗВИТИЕ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЁНКА С САКУТ-СИНДРОМОМ

Наталья Михайловна Зайкова^{1✉}, Дарья Юрьевна Михалкова²,
Владимир Викторович Длин³, Анна Викторовна Смирнова⁴

^{1,3} Отдел наследственных и приобретённых болезней почек им. М.С. Игнатовой, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² кафедра детских болезней, Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ лаборатория клинической геномики и биоинформатики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹ nataliazaikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8166-2449>

² darmymed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7237-3178>

³ vdlin@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3050-7748>

⁴ dudko.a@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9030-3192>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Одним из врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей (САКУТ) является почечная гиподисплазия/аплазия, тип 3 (ПГДА3), вызываемая патогенными вариантами в гене *GREB1L*, ранее не ассоциированными с развитием стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС). В исходе ПГДА3 формируется хроническая болезнь почек (ХБП). Варианты гена *UMOD*, ассоциированные с аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезнью почек (АДТБП-*UMOD*), также приводят к развитию ХБП. Ассоциация генов *GREB1L* и *UMOD* с развитием СРНС ранее не описывалась. **ЦЕЛЬ:** представить редкий клинический случай развития СРНС у ребенка с САКУТ-синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Пациентка с САКУТ-синдромом в виде ПГДА3 и АДТБП-*UMOD* наблюдается в отделении нефрологии в течение 2 лет. Постинфекционное развитие СРНС потребовало пересмотра генетического обследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При пересмотре генетического обследования у пациентки обнаружена вариабельность генов, вызывающих развитие САКУТ-синдрома, при этом гены-кандидаты СРНС отсутствуют. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Продемонстрированное клиническое наблюдение отличается полиморфизмом клинической картины тяжёлого САКУТ-синдрома и вариабельностью вариантов генов *UMOD* и *GREB1L*, не ассоциированных с развитием СРНС, что свидетельствует об инфекционной этиологии СРНС. У пациентки наблюдается интенсивное развитие ХБП 4 стадии, требующее продолжительного наблюдения в динамике.

Ключевые слова: дети, почечная недостаточность, GREB-1L, почечная аплазия, САКУТ-синдром, аномалии развития почек, UMOD, аутосомно-доминантная тубулярная почечная болезнь

Для цитирования: Зайкова Н.М., Михалкова Д.Ю., Длин В.В., Смирнова А.В. Развитие стероидрезистентного нефротического синдрома у ребёнка с САКУТ-синдромом. *Нефрология* 2023;27(4):100-108. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-100-108. EDN: RPLGFR

DEVELOPMENT OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD WITH CAKUT-SYNDROME

Natalia M. Zaikova^{1✉}, Daria Yu. Mikhalkova², Vladimir V. Dlin³, Anna V. Smirnova⁴

^{1,3} Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M. S. Ignatova, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴ Laboratory of Clinical Genomics and Bioinformatics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ nataliazaikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8166-2449>

² darmymed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7237-3178>

³ vdlin@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3050-7748>

⁴ dudko.a@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9030-3192>

ABSTRACT

BACKGROUND. One of the congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT) is renal hypodysplasia/aplasia type 3 (PHDA3), caused by pathogenic variants in the *GREB1L* gene not associated with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). PGDA3 leads to chronic kidney disease (CKD). Variants in the *UMOD* gene associated with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ATKD-*UMOD*) also lead to CKD. The association of the *GREB1L/UMOD* genes with SRNS has not been previously described. **THE AIM:** to demonstrate a rare clinical case of SRNS in a child with CAKUT-syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** A patient with CAKUT in the form of PGDA3 and ADTBP-*UMOD* is observed in the department of nephrology for 2 years. Post-infectious development of SRNS required a revision of the genetic screening. **RESULTS.** On the whole-genome sequencing were found a variability in the genes that cause CAKUT, with no candidate genes for SRNS. **CONCLUSION.** The described case stands out with clinical polymorphism of CAKUT and the variability of *UMOD* and *GREB1L* gene variants not associated with the development of SRNS. Infectious etiology of the development of SRNS is assumed. The patient has an intensive development of CKD stage 4, requiring a long-term follow-up in dynamics.

Keywords: children, renal failure, GREB-1L, renal aplasia, CAKUT-syndrome, renal developmental anomalies, autosomal dominant tubular renal disease

For citation: Zaikova N.M., Mikhalkova D.Yu., Dlin V.V., Smirnova A.V. Development of steroid-resistant nephrotic syndrome in a child with CAKUT-syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):100-108. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-100-108. EDN: RPLGFR

Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей (CAKUT) лидируют среди других аномалий развития в мире. Одним из наиболее тяжелых проявлений CAKUT-синдрома является почечная агенезия (ПА) [1]. Известно, что патогенные варианты в гене *GREB1L* могут приводить к развитию почечной гиподисплазии/аплазии, тип 3 (ПГДА3), однако, данное заболевание может характеризоваться неполной пенетрантностью. Патогенные варианты гена *UMOD* являются частой причиной развития хронической болезни почек (ХБП) и связаны с развитием аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек тип 1 (АДТБП), семейной гиперурикемической нефропатии и кистозной болезни почек. Однако об ассоциации данных генов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) ранее не сообщалось.

Цель: представить редкий клинический случай развития стероидрезистентного нефротического синдрома у ребенка с CAKUT-синдромом.

Клинический случай

Девочка Г.З., 3 лет (2019 г.р.), от здоровых неблизкородственных родителей наблюдается в отделении нефрологии на базе Института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МР (далее Институт) с 1 года 4 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 4-й беременности (экстракорпоральное оплодотворение), протекавшей на фоне токсикоза, перенесенной ОРВИ в I триместре. На 20-й неделе гестации при проведении антенатального скрининга у девочки впервые обнаружена гипоплазия обеих почек, а уже на 30-й неделе, по данным УЗИ плода, подтверждена агенезия левой почки. Роды первые, срочные, на 38-й неделе гестации. При рождении дефицит массы тела (масса – 2430 г, рост – 49 см), по шкале Апгар 6–7 баллов. На 5-й день жизни,

по данным УЗ-исследования почек, подтверждена агенезия левой почки, выявлены единичные кисты в правой почке. Лабораторные исследования не проводились.

Впервые в возрасте 1 года 4 мес девочка госпитализирована в нефрологическое отделение Института. При осмотре масса тела 10 кг (менее 3 %), рост 79 см (50–75 %), повышение артериального давления (АД) при разовых измерениях (выше 95 %). При обследовании выявлено снижение экскреторной функции почек (креатинин сыворотки крови 65 мкмоль/л; рСКФ 50 мл/мин/1,73 м²), гиперкальциемия (кальций сыворотки крови 2,76 ммоль/л), щелочная фосфатаза сыворотки крови в норме (365 МЕ/л), признаки умеренного вторичного гиперпаратиреоза (паратиреоидный гормон сыворотки крови 76,5 пг/мл) при нормальном уровне кальцидиола в сыворотке крови; нарушений тиреоидного профиля не выявлено; по данным КОС, метаболических нарушений нет (табл. 1).

Мочевой синдром представлен низкомолекулярной протеинурией (β_2 -микроглобулин – 890 мкг/с); экскреция фосфора в норме (Тртм 1,87 при EFR 4%), экскреция уратов снижена до 0,58 (норма 0,8–1,6 ммоль/сут), гиперкальциурии и глюкозурии нет. По данным рентгенографии кистей и голеней выявлены признаки умеренного остеопороза. При УЗИ почек объем единственной правой почки – 50 %, в средней трети по задней поверхности обнаружена киста (30×40 мм). Учитывая врожденную аномалию почек (агенезия левой почки, УЗ-признаки солитарной кисты правой почки), умеренный остеопороз, непостоянную гиперкальциемию без гиперкальциурии, отсутствие полиурии и полидипсии, низкомолекулярную протеинурию, предположено заболевание с поражением канальцевой системы почек, прояв-

ляющееся селективной дисфункцией почечных канальцев, транзиторной гиперкальциемией неясной этиологии (первичная, ятрогенная?). С целью исключения наследственной тубулопатии кровь ребенка направлена на молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование).

В 1 год 8 мес после перенесённой ветряной оспы у ребенка появилась моча вида «мясных помоев». В моче выявлены эритроциты (Эр) до 15 в поле зрения, протеинурия – 1 г/л. Девочка поступила в нефрологическое отделение Института повторно. При осмотре наблюдался выраженный отечный синдром (отек век, пастозность передней брюшной стенки, увеличение объема живота), олигурия (1,5 мл/кг/сут), протеинурия смешанного характера (β_2 -микроглобулин – 1800 мкг/сут, общий белок мочи – 6 г/л; суточная потеря белка – 1,34 г/сут), эритроцитурия (19–145 в поле зрения), гипопроteinемия и гипоальбуминемия (общий белок сыворотки крови – 43 г/л и альбумин сыворотки крови – 18 г/л), отмечалось нарастание креатинина сыворотки крови до 86 мкмоль/л; со снижением рСКФ до 41,8 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3Б стадии), увеличение СОЭ 31 мм/ч; по данным КОС – субкомпенсированный метаболический ацидоз (ВЕ –3,4; pH 7,40) (см. табл. 1). Выявлены признаки гиперкоагуляции (D-димеры – 2167 нг/мл), обнаружены положительные IgG к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейн–Барр. При УЗИ почек объем правой почки более 97 % с диффузным обеднением кровотока. Учитывая дебют нефротического синдрома, начата стероидная терапия преднизолоном (ПЗ) в дозе 60 мг/м², заместительная терапия альбумином, диуретическая, антикоагулянтная, противовирусная терапия (ванцикловир). На 5-й день приема ПЗ и инфузионной терапии альбумином и диуретиками (фуросемид, верошпирон) купирован отечный синдром, однако, нарастали признаки острого повреждения почек: мочевины сыворотки крови – 12,6 ммоль/л, креатинин сыворотки крови – 113 мкмоль/л; рСКФ – 31,8 мл/мин/1,73 м² (см. табл. 1). Через 6 нед приема ПЗ (60 мг/м²) в связи с отсутствием эффекта от стероидной терапии был диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС). Инициирована терапия микофенолатом мофетил (ММФ) в дозе 900 мг/м² и 10 сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут 2 раза в неделю с продолжением приема ПЗ в альтернирующем режиме. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей: общий белок сыворотки крови – 50 г/л и альбумин сыворотки крови – 27 г/л, снизился креатинин сыворотки крови – 110 мкмоль/л;

стабилизирована рСКФ – 33,1 мл/мин/1,73 м² (см. табл. 1). Через 7 мес ММФ отменен вследствие частых острых инфекционных заболеваний. Назначена нефропротективная и противовирусная терапия. В это время были получены результаты молекулярно-генетического исследования. По результатам полноэкзомного секвенирования у пробанда выявлен ранее не описанный в литературе миссенс-вариант в гене *GREB1L* в гетерозиготной форме p.Val347Leu (табл. 2).

По результатам секвенирования по методу Сенгера (трио), данный вариант был также обнаружен у отца пробанда (при УЗИ почек обнаружены признаки микролитиаза, креатинин сыворотки крови и рСКФ в норме). При пересмотре генетического исследования в поисках патогенных вариантов генов, отвечающих за развитие СРНС, у пробанда обнаружен дополнительный гетерозиготный вариант в гене *EP300*, ассоциированный с аутосомно-доминантным синдромом Рубинштейна–Тейби, характеризующимся аномалией развития почек, специфическим фенотипом и подоцитопатией. Данный генетический вариант был также обнаружен у матери пробанда с помощью секвенирования по методу Сенгера (при УЗИ почек выявлен правосторонний нефроптоз). Однако следует отметить, что данных о связи гена *EP300* со СРНС нет.

Учитывая отсутствие каузативных генетических вариантов в генах, отвечающих за развитие СРНС, дополнительно было проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого, помимо ранее выявленного варианта в гене *GREB1L*, обнаружен ранее не описанный вариант в гене *UMOD* в области сплайсинга (c.1332-16C>G) (табл. 3), ассоциированный с развитием аутосомно-доминантной тубулярной болезни почек, для которой характерны низкомолекулярная протеинурия, эритроцитурия, гломерулярная протеинурия, гиперурикемия и снижение экскреторной функции рочек, наблюдаемые у пробанда. Валидация варианта с помощью секвенирования по Сенгеру (трио) в работе.

В настоящее время у пациентки сохраняется протеинурия смешанного характера (β_2 -микроглобулинурия – 16161 мкг/сут, суточная протеинурия – 0,98 г/сут) без биохимических признаков нефротического синдрома, снижение экскреторной функции почек до ХБП 4 ст. (креатинин сыворотки крови – 168 мкмоль/л; рСКФ по Bedside – 21 мл/мин/1,73 м²; цистатин С сыворотки крови – 3,67 мг/л; рСКФ по цистатину С – 16 мл/мин/1,73 м²), присутствуют непостоянная гиперурикемия, гипокальциемия, на фоне приема эна-

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных исследований в динамике наблюдения (2020–2022) пациентки Г.З.
The results of laboratory studies in the dynamics of observation (2020–2022) of the patient G.Z.

Возраст	Креатинин, мкмоль/л (n 45–105)	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	Общий белок, г/л (n 57–80)	Альбумин, г/л (n 35–52)	Мочевина, ммоль/л (n 1,7–8,3)	Са общий, ммоль/л (n 2,25–2,75)	Паратгормон, пг/мл (n 15–62)	ЩФ, МЕ/л (n 108–317)	Мочевая кислота, ммоль/л (n 0,15–0,43)	СО ₂ , мм/ч (n 2–15)	Бета-2-микроглобулин, мкг/сут (n 0–100)	Белок в суточной моче, г/сут (n 0–0,1)
6 мес	48	65,4	63	-	6,2	-	-	-	-	-	-	-
1 год 4 мес	65	50,2	69,9	43,5	6	2,76	76,5	365	0,25	8	890	0,033
1 год 11 мес	86	41,8	43	18	5,1	2,22	-	-	0,4	31	1800	1,34
2 год 1 мес	136	23,6	38,3	22,8	31,8	2,07	94,8	53	0,44	35	7157	3,1
2 год 3 мес	110	33,1	50	27	16,9	2,13	160	78	0,61	62	4265	1,7
2 год 7 мес	108	30,1	52,7	29,7	6	2,2	114,2	123	0,47	43	11104	1,4
3 года 4 мес	114	25	65	43	14,1	2,13	139,9	128	0,48	20	16164	0,98

Таблица 2 / Table 2

Молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование) пациентки Г.З.
Molecular genetic study (whole exome sequencing) of patient G.Z.

Ген	Ассоциированное заболевание (OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)	Зиготность (тип наследования)	Частота (gnomAD v3.1.1)
<i>GREB1L</i>	Почечная гиподисплазия/аплазия, тип 3 (617805)	18:g21440358G>C ENST00000424526.7: C.1039G>C ENSP00000412060.1: p.Val347Leu	Гетерозигота (доминантный)	0

Таблица 3 / Table 3

Молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование) пациентки Г.З.
Molecular genetic study (whole genome sequencing) of patient G.Z.

Ген	Ассоциированное заболевание (OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)	Зиготность (тип наследования)	Частота (gnomAD v3.1.1)
<i>UMOD</i>	Аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек (162000)	16:g.20341352G>C ENST00000396138.9: c.1332-16C>G	Гетерозигота (доминантный)	0

Таблица 4 / Table 4

Структура САКУТ-синдрома [1]
SAKUT-syndrome structure [1]

Почка	Мочевые пути
Агенезия почки	Экстрофия мочевого пузыря
Гипоплазия почечной ткани	Эктопия устья мочеточников
Аплазия почечной ткани	Уретероцеле
Дисплазия почечной ткани	Удвоение мочеточников
Кистозная почка	Мегауретер
Аномалии взаиморасположения почек	Стеноз прилоханочного отдела мочеточника
Дистопия почки	Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
-	Удвоение собирательной системы
-	Клапаны задней уретры
-	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

лаприла скорректирована артериальная гипертензия.

Таким образом, в данном клиническом случае представлено развитие СРНС на фоне САКУТ-синдрома, что привело к быстрому прогрессированию заболевания и снижению экскреторной функции почек до ХБП 4 ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

САКУТ-синдром – комплекс тяжелых врожденных дефектов развития у детей, включающий в себя широкий спектр аномалий различной степени тяжести, являющихся результатом генетических и экологических изменений, а также нарушений молекулярных сигналов в процессе развития мочевых путей (табл. 4) [1–3].

Пренатально САКУТ-синдром выявляют в 20–30 % случаев среди всех аномалий развития плода, его распространенность в мире оценивается как 4-60:10 000 рождений [4, 5]. Наличие САКУТ-синдрома увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности и/или смерти в 40–50 % случаев [3, 5]. В большинстве случаев САКУТ-синдром длительно протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику порока [5]. Выделяют синдромальную и несиндромальную, семейную и спорадическую формы САКУТ-синдрома, в младенческом возрасте САКУТ-синдром нередко сопровождается поражениями других органов и систем [4, 5].

По данным литературы,

зафиксировано около 75 генов, связанных с развитием изолированных или синдромальных форм САКУТ-синдрома [6].

Р. Jordan и соавт. (2022) при скрининге большой панели генов у 100 плодов (98 семей) с тяжелыми почечными дефектами моногенные варианты были выявлены в 22 % случаев, в 9 случаях (из 78 семей) с двусторонней агенезией почек выявлен *GREB1L* [7]. В представленном клиническом случае у пациентки с САКУТ-синдромом обнаружены патогенные варианты в генах *GREB1L* и *UMOD*.

Почечная гиподисплазия/аплазия-3 (ПГДА3) – это аутосомно-доминантное заболевание, являющееся одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома, в основном вызываемое патогенными вариантами гена *GREB1L* (OMIM:617805), локализованного на хромосоме 18q11 [8].

При этом в фенотипическом спектре доля ПГДА3 составляет около 0,5 % выявленных случаев САКУТ-синдрома [10]. Для ПГДА3 характерна односторонняя или двусторонняя агенезия почек, а также в 32 % случаев заболеванию сопутствуют другие патологические признаки (врожденный гидронефроз, аплазия мочеточников и мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), редко – пороки развития внутреннего уха и глухоты, агенезия яичников и матки [8, 10, 11]. Известно, что ген *GREB1L* – коактиватор ретиноевой кислоты (RAR), расположенный в комплексе хроматина вблизи генов, кодирующих α - и γ -рецепторы RAR [1]. Считается, что сигнальная роль RAR – основной фактор развития пронефроса, прорастания зачатка мочеточника в метанефросе и раннего развития гениталий [1, 12]. По результатам зарубежного исследования при проведении РНК-секвенирования в результате нокдауна *GREB1L in vitro* было обнаружено резкое снижение активности ключевых молекул *PAX2* и *PTH1R*, участвующих в развитии почки, что подтверждает важную роль гена *GREB1L* в развитии метанефроса (рис.1) [8]. Однако в настоящее время механизм регуляции функций почек с участием гена *GREB1L* и варианты его взаимодействия с ключевыми регуляторами остаются неизвестными [11]. Исследования, проведенные на мышах, доказали, что мутагенез *CRISPR/Cas9* с вовлечением гена *GREB1L* способен вызывать развитие фенотипа гиподисплазии/агенезии почек в комплексе серьезных пороков развития в виде черепно-лицевых аномалий, задержки роста, САКУТ-синдрома, нарушения развития слухового аппарата [8,13]. Известно, что у матерей–носительниц вариантов в гене *GREB1L* рождались мертворожденные дети или,

проводился медицинский аборт в связи с выявлением тяжелых пороков развития у плода [8,13].

Подтверждено, что патогенные варианты в гене *GREB1L* со сдвигом рамки считывания, изменением сайтов сплайсинга или миссенс-вариант, который наиболее распространен, могут приводить к развитию ПГДА3, однако, следует учитывать, что перечисленные варианты являются не единственной причиной развития ПГДА3 [8, 14].

В китайском исследовании у мальчика 3 лет по результатам полноэкзомного секвенирования идентифицирован новый миссенс-вариант в гене *GREB1L* (с.4507C>T, p.R1503W), обнаруженный также у матери и бабушки пробанда, при этом у бабушки ПГДА3 сопровождалось развитием ХБП, у матери – без признаков поражения органов мочевыделительной системы. Выявленный миссенс-вариант оценен как высококонсервативный, вследствие чего может являться генетической причиной развития ПГДА3 в этой семье [8]. Считается, что миссенс-вариант в гене *GREB1L* связан с внутрисемейной экспрессивностью гена [14]. В семьях с ПГДА3 из Дании и Айовы обнаруженные гетерозиготные варианты в гене *GREB1L* характеризуются неполной пенетрантностью, также описан случай у девочки с ПГДА3 с гетерозиготным вариантом в гене *GREB1L*, выявленным *de novo* [3, 14–18].

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек тип 1 (АДТБП) – это редкое генетически детерминированное заболевание, в основном вызываемое патогенными вариантами в гене *UMOD* (хромосомный локус 16p2, кодирует белок уромодулин), которые приводят к развитию семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии типа 1 (OMIM:162000), медуллярной кистозной болезни почек типа 2 (OMIM:603860) и гломерулярной кистозной болезни почек (OMIM:609886) [12]. Перечисленные состояния с 2015 года объединены в термин АДТБП-*UMOD*.

АДТБП-*UMOD* чаще выявляется среди китайских пациентов, нежели среди европейской популяции, и среди всех пациентов с ХБП встречается в 0,9 % случаев [12]. Предполагается, что наследуемые по аутосомно-доминантному типу патогенные варианты в гене *UMOD* способствуют нарушению созревания почек и интраэпителиального транспорта уромодулина, в результате чего снижается секреция этого белка в просвет канальца [12]. На ранней стадии АДТБП-*UMOD* проявляется гипоурикемической гиперурикемией (со снижением фракционной экскреции мочевой кислоты <5 %), однако, у 20 % пациентов стойкой гиперу-

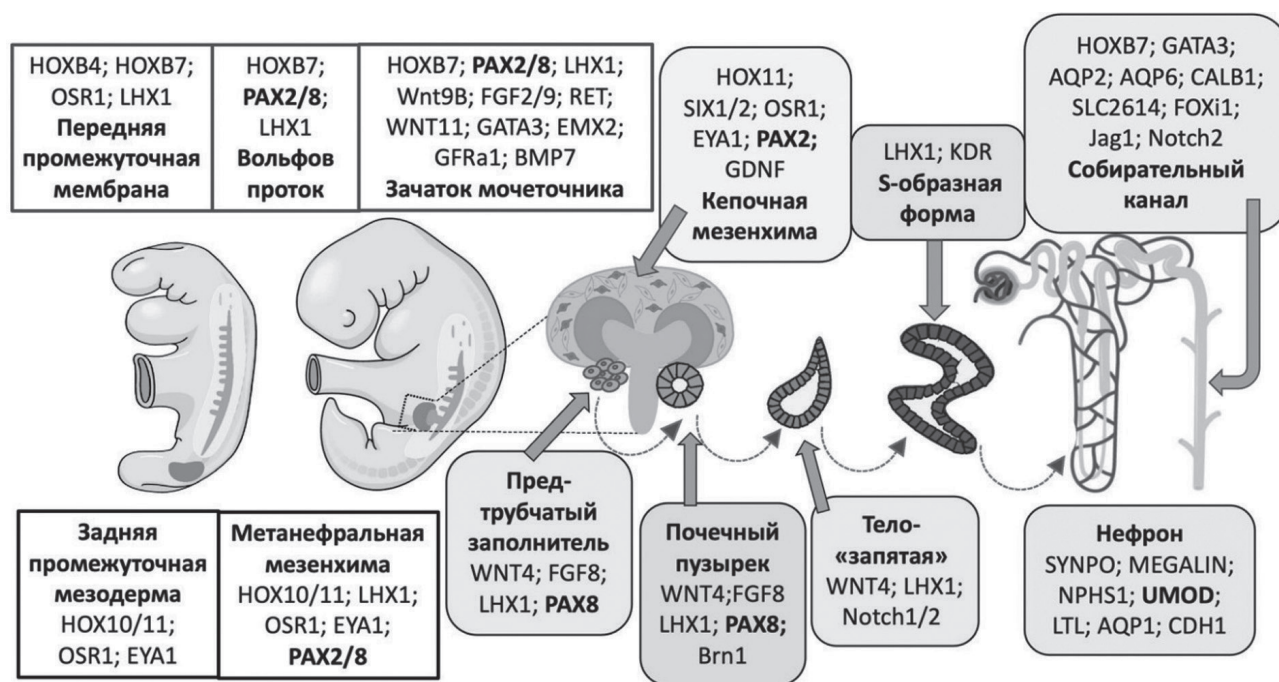


Рисунок 1. Основные гены кандидаты, участвующие в развитии CAKUT [Khoshdel Rad N., 2020] [6].

Figure 1. Major Candidate Genes Involved in CAKUT Development [Khoshdel Rad N., 2020] [6].

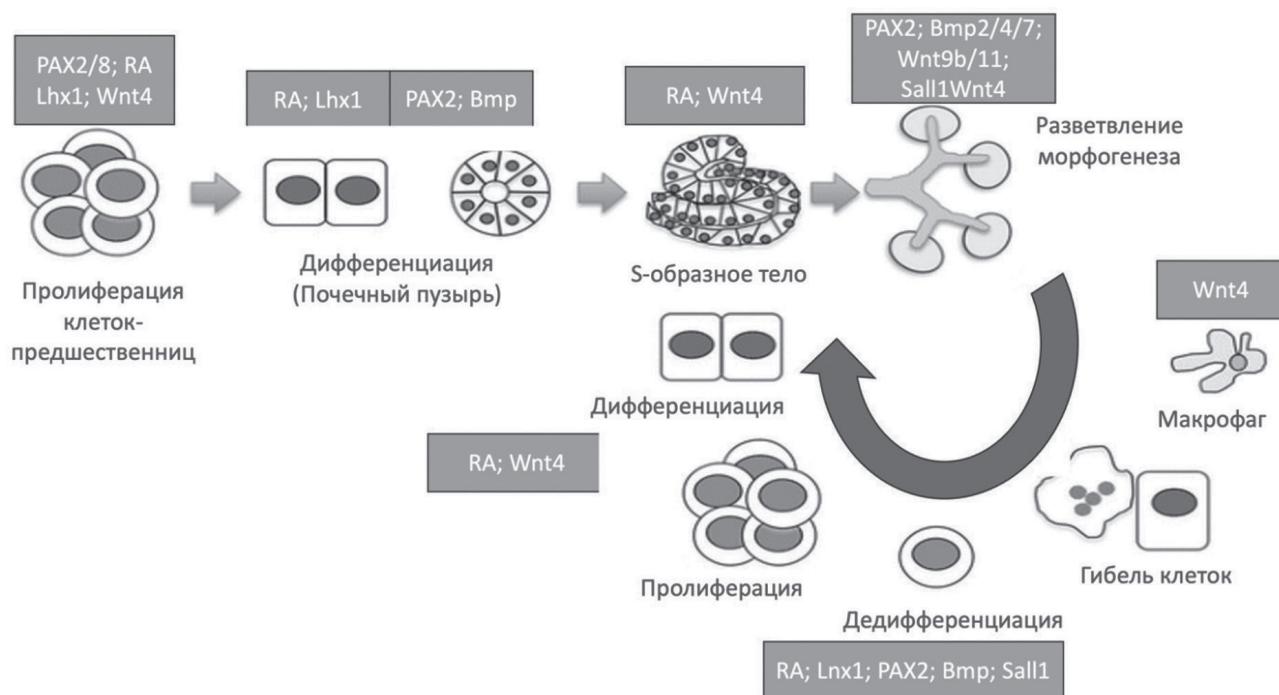


Рисунок 2. Взаимодействие PAX2 и ретиноевой кислоты (RAR) в эмбриональном развитии почек [Cirio MC., 2014] [28].

Figure 2. Interaction between PAX2 and retinoic acid (RAR) in embryonic kidney development [Cirio MC., 2014] [28].

рикемии и тяжелой артериальной гипертензии не наблюдается. При АДТБП-*UMOD* уменьшается концентрация уромодулина в моче, прогрессирует снижение почечной функции, в подростковом возрасте присоединяется суставной синдром по типу подагры с поражением большого пальца и лодыжки, при нефробиопсии обнаруживаются тубулоинтерстициальные повреждения [12, 19]. Мочевой синдром представлен в виде протеинурии

не более 500 мг/сут, «пустого» осадка (единичные эритроциты в поле зрения), никтурии и энуреза [12, 19]. Описаны случаи подагры у пациентов с патогенными вариантами в гене *UMOD*, причем среди пациентов с АДТБП-*UMOD* с нарушением концентрационной функции подагра более распространена и значительно раньше дебютирует [20]. Сокращение объема плазмы и более высокая реабсорбционная активность проксимальных

канальцев может объяснить фенотип гиперурикемии при АДТБП-*UMOD* [20]. Учитывая ранее описанное влияние гена *GREB1L* на действие *PAX2*, не исключено, что развитие тубулярных нарушений у пациентки связано не только с патогенным вариантом в гене *UMOD*, но и с мутацией в гене *GREB1L* [8].

По данным исследований R. Westland и соавт. (2013), у 21 % пациентов с односторонней почечной аплазией выявляется микроальбуминурия, а у 10 % – снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² [21]. По мнению авторов, наличие односторонней почечной аплазии в сочетании с САКУТ-синдромом увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности [21].

СРНС занимает второе место после САКУТ-синдрома среди причин развития терминальной почечной недостаточности, при этом 30 % случаев у детей вызвано наличием генетических нарушений [22, 23]. Известно, что в развитии СРНС часто участвуют гены *NPHS1*, *PLCE1*, *NPHS2* и *SMARCAL*, а гены *UMOD*, *GREB1L* и *EP300* не входят в группы генов-кандидатов или генов, вызывающих фенотип СРНС [22, 24].

Доказано, что патогенные варианты гена *PAX2*, на который могут влиять сигнальные молекулы *RAR*, являются причиной развития НС, вторичного по отношению к фокально-сегментарному гломерулосклерозу, у взрослого населения [26]. *PAX2* – транскрипционный фактор, играющий центральную роль в раннем эмбриональном развитии почек и обеспечивающий правильную связь между зачатком мочеточника и окружающей метанефральной мезенхимой, которая эпителизируется с образованием подоцитов. Доказано, что клетки-предшественники нефрона, лишенные *PAX2*, не могут дифференцироваться в клетки нефрона, что в итоге приводит к нарушению функции клубочков (рис. 2) [25–28].

В литературе описан случай СРНС с гистологической картиной ФСГС, при котором *de novo* выявлен патогенный вариант в гене *PAX2* [26]. В когортном исследовании A. Vivante и соавт. (2019) по результатам полноэкзомного секвенирования 215 пациентов с семейной формой СРНС выявлены патогенные варианты в гене *PAX2* (5,2%), что позволило расширить фенотипический спектр гетерозиготных форм гена *PAX2*, включая аутосомно-доминантный фокально-сегментарный гломерулосклероз [26]. У всех обследованных пациентов был исключен фенотип САКУТ-синдрома и наличие патогенных вариантов, ассоциируемых со СРНС [26].

Учитывая сложные взаимодействия генов в эмбриональном развитии почек, можно предпо-

ложить, что развитие СРНС на фоне инфекционного заболевания у нашей пациентки с ПГДА3 и АДТБП может быть обусловлено влиянием гена *GREB1L* на действие гена *PAX2*, о котором ранее не сообщалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай с тяжёлым САКУТ-синдромом в виде агенезии левой почки отличается полиморфизмом клинической картины (солитарная киста в единственной правой почке, β_2 -микроглобулинурия, непостоянная гиперурикемия) и вариативностью вариантов генов *UMOD* и *GREB1L*, не ассоциированных с развитием СРНС. Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек с развитием ХБП 4 ст. вероятно, обусловлено развитием СРНС на фоне АДТБП и ПГДА3. В настоящий момент у девочки наблюдается непостоянная незначительная гиперурикемия, однако, учитывая ранний возраст пациентки и прогрессирующую ХБП, следует помнить о риске развития подагры в более старшем возрасте. Постоянный контроль лабораторных показателей мочевой кислоты может позволить вовремя заподозрить дебют данного заболевания и своевременно начать патогенетическую терапию.

Особое внимание обращает на себя развитие СРНС, что потребовало неоднократного пересмотра результатов генетических исследований. Однако мутаций в генах, ассоциированных с развитием СРНС, в том числе, в гене *PAX2*, у пациентки не обнаружено, что с большой степенью вероятности свидетельствует о значении вирусной инфекции (ветряная оспа) в развитии СРНС у ребенка с САКУТ-синдромом.

Таким образом, САКУТ-синдром является актуальной проблемой в современной клинической практике врачей-нефрологов, педиатров, урологов и генетиков, так как является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности у детей. Большое значение имеют ранняя диагностика и правильная лечебная тактика, что позволит замедлить темпы прогрессирования ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
2. Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT – syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
3. Wang A, Ji B, Wu F, Zhao X. Clinical Exome Sequencing Identifies a Novel Mutation of the *GREB1L* Gene in a Chinese Family with Renal Agenesis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2020. doi:10.1089/gtmb.2020.0036
3. Brophy PD, Rasmussen M, Parida M et al. A Gene Impli-

cated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agenesis Gene in Humans. *Genetics* 2017; 207(1): 215–228. doi:10.1534/genetics.117.1125

4. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 May 7; 15(5):723–731. doi: 10.2215/CJN.12581019. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32188635; PMCID: PMC7269211

5. Al-Hamed MH, Sayer JA, Alsahan N et al. Novel loss of function variants in FRAS1 AND FREM2 underlie renal agenesis in consanguineous families. *Journal of Nephrology* 2020. doi: 10.1007/s40620-020-00795-0

6. Khoshdel Rad N, Aghdami N, Moghadasali R. Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Development: From the Embryo to the Kidney Organoid. *Front Cell Dev Biol* 2020 Mar 24; 8:183. doi: 10.3389/fcell.2020.00183. PMID: 32266264; PMCID: PMC7105577

7. Jordan P, Dorval G, Arrondel C et al. Targeted next-generation sequencing in a large series of fetuses with severe renal diseases. *Hum Mutat* 2022 Mar; 43(3):347–361. doi: 10.1002/humu.24324. Epub 2022 Jan 18. PMID: 3500581

8. Wu S, Wang X, Dai S, Zhang G et al. A novel missense mutation in GREB1L identified in a three-generation family with renal hypodysplasia/aplasia-3. *Orphanet J Rare Dis* 2022 Nov 12; 17(1):413. doi: 10.1186/s13023-022-02553-w. PMID: 36371238; PMCID: PMC9652819

9. Mihaly Varadi, Stephen Anyango, Mandar Deshpande et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, Volume 50, Issue D1, 7 January 2022, Pages D439–D444; doi: 10.1093/nar/gkab1061 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GREB1L>

10. Buchert R, Schenk E, Hentrich T et al. Genome Sequencing and Transcriptome Profiling in Twins Discordant for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Clin Med* 2022 Sep 23; 11(19):5598. doi: 10.3390/jcm11195598. PMID: 36233463; PMCID: PMC9573672

11. Yu Y, Wang Z, Zheng Q, Li J. GREB1L overexpression correlates with prognosis and immune cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-92695-x

12. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018; 22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018; 22(6):9–22. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

13. Schrauwen I, Liaquat K, Schatteman I et al. Autosomal Dominantly Inherited GREB1L Variants in Individuals with Profound Sensorineural Hearing Impairment. *Genes* 2020; 11(6):687. doi: 10.3390/genes11060687

14. De Tomasi L, David P, Humbert C et al. Mutations in GREB1L Cause Bilateral Kidney Agenesis in Humans and Mice. *Am J Hum Genet* 2017 Nov 2; 101(5):803–814. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.026. PMID: 29100091; PMCID: PMC5673669

15. Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital dysplasia and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Genet* 2020 Aug; 98(2):126–137. doi: 10.1111/cge.13769. Epub 2020 May 25. PMID: 32378186

16. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML et al. Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet* 2018 Apr; 93(4):860–869. doi: 10.1111/cge.13185. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29194579

17. Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R et al. Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. *The American Journal of Human Genetics* 2017; 101(5):789–802. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.018

18. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update.

Orphanet J Rare Dis 2020; 15:214. doi: 10.1186/s13023-020-01491-9

19. Eckardt K-U, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney International* 2015; 88(4):676–683. doi:10.1038/ki.2015.28

20. Olinger E, Hofmann P, Kidd K et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int* 2020 Sep; 98(3): 717–731. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.038. Epub 2020 May 22. PMID: 32450155

21. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28(7): 1844–1855. doi:10.1093/ndt/gft012

22. Warejko JK, Tan W, Daga A et al. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 13(1):53–62. doi:10.2215/cjn.04120417

23. Arora V, Anand K, Chander Verma I. Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease. *Indian J Pediatr* 2020 Sep; 87(9):706–715. doi: 10.1007/s12098-020-03198-y. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32056192

24. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020. doi:10.1007/s00467-020-04519-1

25. Stevenson M, Pagnamenta AT, Reichart S et al. Whole genome sequence analysis identifies a PAX2 mutation to establish a correct diagnosis for a syndromic form of hyperuricemia. *Am J Med Genet A* 2020 Nov; 182(11):2521–2528. doi: 10.1002/ajmg.a.61814. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32776440; PMCID: PMC7611017

26. Vivante A, Chacham OS, Shril S et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2019 Sep; 34(9):1607–1613. doi: 10.1007/s00467-019-04256-0. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31001663; PMCID: PMC6660980

27. Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y et al. Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development. *Sci Rep* 2021 Apr 27; 11(1):9123. doi: 10.1038/s41598-021-88743-1. PMID: 33907292; PMCID: PMC8079710

28. Cirio MC, de Groh ED, de Caestecker MP, Davidson AJ et al. Kidney regeneration: common themes from the embryo to the adult. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 2014 Apr; 29(4):553–564. doi: 10.1007/s00467-013-2597-2. PMID: 24005792; PMCID: PMC3944192

Сведения об авторах:

Зайкова Наталья Михайловна, д-р мед. наук
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой. Тел.: (964) 5299049; E-mail: nataliazaikova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8166-2449

Михалкова Дарья Юрьевна
119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра детских болезней. Тел.: (495) 6229771; E-mail: darmymed@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7237-3178

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский

клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретённых болезней почек им. М.С. Игнатовой, руководитель отдела Тел.: (916) 6343453; E-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Младший научный сотрудник Смирнова Анна Викторовна 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, лаборатория клинической геномики и биоинформатики. Тел.: (999) 8082045. E-mail: dudko.a@pedklin.ru. ORCID: 0000-0001-9030-3192

About the authors:

Natalia M. Zaikova MD, PhD, DMedSci
125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M. S. Ignatova. Phone: (964) 5299049; E-mail: nataliazaikova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8166-2449

Clinical resident Daria Yu. Mikhalkova MD
119992, Moscow, 8-2, st. Trubetskaya, Clinical Institute of Children's Health. N.F. Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Children's Diseases, Phone: (495) 6229771; E-mail: darmymed@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7237-3178

Prof. Vladimir V. Dlin MD, PhD, DMedSci

125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M.S. Ignatova Head of the Department. Phone: (916) 6343453; E-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Junior researcher Smirnova Anna V.

125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Lab of clinical genomics and bioinformatics., Phone: (999) 8082045. E-mail: dudko.a@pedklin.ru. ORCID: 0000-0001-9030-3192

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 08.02.2023;
одобрена после рецензирования 10.06.2023;
принята к публикации 20.10.2023.
The article was submitted 08.02.2023;
approved after reviewing 10.06.2023;
accepted for publication 20.10.2023.