

Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии

Н.Д. Савенкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy

N.D. Savenkova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

В результате всемирных генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе гормонорезистентного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Мутации генов, кодирующих основные компоненты базальной мембраны клубочков почки, структурные и функциональные белки подоцита, ответственны за развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома с типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. В соответствии с научно обоснованной международной стратегией клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом являются стандартом диагностики наследственного нефротического синдрома у детей, которым рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала терапии стероидами и до биопсии почки. Ранний генетический диагноз обеспечивает персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом особенностей генотипа и фенотипа врожденного или инфантильного нефротического синдрома у конкретного ребенка. Современная стратегия ведения таких детей предусматривает осуществление консервативной терапии и ранней трансплантации родственной почки при достижении массы тела 10–15 кг (в этом случае почки удаляют и трансплантируют при одной и той же операции) либо двусторонней нефрэктомии одновременно или поэтапно одной, затем второй почки и перитонеального диализа, затем трансплантации почки детям при достижении массы тела 10–15 кг. По данным регистра ESPN/ERA-EDTA (2016), 5-летняя выживаемость детей с врожденным нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *NPHS1*, после трансплантации почки составляет 91%, аллографта – 89%. Пути решения актуальной проблемы отечественной педиатрии: внедрение в практику международной стратегии ведения детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом с новыми возможностями генетической диагностики и терапии, замещающей функцию почек, интенсификация трансплантации почки и ее доступности, проведение эпидемиологических исследований наследственного нефротического синдрома.

Ключевые слова: новорожденные и грудные дети, врожденный и инфантильный нефротический синдром, генотип-фенотип корреляции, изолированные и синдромальные формы, стратегия ведения.

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями диагностики и терапии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(6):12–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21

Due to the worldwide genetic research, the fundamental information was obtained regarding the pathogenesis of the hormone-resistant congenital and infantile nephrotic syndrome in children. The mutations in the genes encoding the main components of the basement membrane of the kidney glomeruli, structural and functional podocyte proteins are responsible for the development of the congenital and infantile nephrotic syndrome with the typical histologic pattern of the diffuse mesangial sclerosis or focal segmental glomerulosclerosis. In accordance with the evidence-based international strategy, the clinical phenotyping combined with the targeted genetic analysis is the diagnosis standard for the hereditary nephrotic syndrome in children that are recommended to perform the genetic analysis prior to start of the steroid therapy and prior to the kidney biopsy. The early genetic diagnosis assures the personalized approach to the choice of the therapies considering the genotype and phenotype specifics of the congenital or infantile nephrotic syndrome in the particular child. The up-to-date strategy for the management of such children provides the carrying out of the conservative therapy and early transplantation of the related kidney when reaching 10-15 kg body weight (in this case, the kidneys are removed and transplanted during the same surgery), or the bilateral nephrectomy simultaneously or one stepped, then the second kidney and peritoneal dialysis, then kidney transplantation for the children reached 10-15 kg body weight. According to ESPN / ERA-EDTA register (2016), the 5-year survival rate of the children with the congenital nephrotic syndrome caused by *NPHS1* gene mutation is 91% after kidney transplantation, 89% after allograft. The solutions for the pressing challenge of the domestic pediatrics are as the following: introduce the international strategy into the practice of the children management with the congenital and infantile nephrotic syndrome with the new possibilities of the genetic diagnosis and therapy replacing the kidney function; enhance the kidney transplantation and its availability; carry out the epidemiological studies of the hereditary nephrotic syndrome.

Key words: newborns and infants, congenital and infantile nephrotic syndrome, genotype/phenotype correlation, isolated and syndromic forms, management strategies.

Key words: newborn and infants children, congenital and infantile nephrotic syndrome, genotype-phenotype correlations, isolated and syndromic forms, strategy management.

For citation: Savenkova N.D. Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy. *Russ Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(6): 12–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21

© Савенкова Н.Д., 2020

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9415-4785

e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

Актуальность проблемы, освещенной в настоящей статье, обусловлена особенностями развития, течения и исхода изолированных и синдромальных форм наследственного нефротического синдрома, в большинстве случаев гормонорезистентного у новорожденных и грудных детей [1–8]. Важно представить педиатрам новейшие данные о фенотипических и генотипических особенностях этих форм заболевания, стратегии ведения детей с новыми возможностями молекулярно-генетической диагностики и лечения.

В педиатрической нефрологии были обоснованы терминология и определение врожденного и инфантильного нефротического синдрома у новорожденных и грудных детей на основании того, что существует внутриутробное поражение с манифестацией нефротического синдрома после рождения, тяжелое течение с осложнениями, высокий риск летального исхода. Нефротический синдром, возникший у детей в возрасте 0–3 мес, принято считать врожденным, в 4–12 мес – инфантильным. Клинически врожденный и инфантильный нефротический синдром проявляется изолированной или синдромальной формой с мультисистемными проявлениями [1–5, 7–9]. По ответу на терапию преднизолоном традиционно выделяют гормоночувствительный и гормонорезистентный врожденный и инфантильный нефротический синдром [1–5, 7–9]. Стероидорезистентный нефротический синдром, возникший у новорожденных и грудных детей, часто прогрессирует в почечную недостаточность уже в детском возрасте [1, 4, 5, 7–9].

В результате проведенных во многих странах мира генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе врожденного инфантильного нефротического синдрома у детей. Мутации в генах, кодирующих компоненты базальной мембраны клубочков почки и щелевой диафрагмы, структурные или функциональные белки подоцитов, доказаны при гормонорезистентном и гормоночувствительном врожденном и инфантильном нефротическом синдроме у детей [1–10]. В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [3] представлены номера, кодирующие характеристики фенотипа и генов, мутации которых ведут к развитию указанных форм заболевания.

В настоящее время известно, что у детей наследственный врожденный нефротический синдром в 75% случаев обусловлен мутациями в одном из 5 генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*; инфантильный нефротический синдром чаще обусловлен мутациями в одном из 9 генов: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6* [1, 2, 5, 7–9]. Это положение в дальнейшем может быть пересмотрено на основании регистров международных эпидемиологических исследований наследственного нефротического синдрома у детей. По данным

А. Trautmann и соавт., регистра PodoNet (2015) [10], при обследовании 1655 детей в 64% случаев был установлен стероидорезистентный нефротический синдром в первые 5 лет жизни и в 6% – врожденный нефротический синдром. Генетический скрининг, проведенный у 1167 детей с нефротическим синдромом, выявил в 23,6% случаев мутации генов *NPHS2* (138), *WT1* (48), *NPHS1* (41).

R. Preston и соавт. (2019) [2], обобщив данные литературы, представили характеристики фенотипа и генотипа изолированного и синдромального нефротического синдрома. Авторы рекомендуют клиническое фенотипирование и целевой генетический анализ детям с целью диагностики наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома. H. Jalanko, C. Holmberg (2016) [1] на основании генетических исследований выделили первичный врожденный и вторичный врожденный нефротический синдром, ассоциированный с внутриутробными инфекциями.

Изолированные формы наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Врожденный нефротический синдром вследствие мутации гена NPHS1. Мутации гена *NPHS1*, локализованного на хромосоме 19q13.1 и кодирующего синтез нефрина подоцитами, обуславливают развитие аутомно-рецессивного врожденного нефротического синдрома (тип 1) [1–6]. Клинический фенотип и мутации гена *NPHS1* впервые были выявлены в финской популяции, поэтому используется терминология «врожденный нефротический синдром финского типа» [1–6]. Мутации *NPHS1* часто выявляют при нефротическом синдроме у детей различного этнического происхождения [1–5, 9, 10]. Эти мутации клинически манифестируют у детей в возрасте 0–10 лет полным нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией [1–5, 7–10]. Характерно повышение уровня альфа-фетопroteина в материнской сыворотке и амниотической жидкости на 19–21-й неделе гестации [1, 7, 8, 11]. У плода с 16–22 нед гестации обнаруживают изменения клубочков почки и дилатацию канальцев, у детей при светооптической микроскопии биоптатов выявляют увеличение мезангиального матрикса, расширение канальцев, интерстициальный фиброз, диффузный мезангиальный склероз или фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже минимальные изменения по электронной микроскопии, при иммуногистохимическом исследовании – отсутствие экспрессии нефрина в щелевой диафрагме [1, 5, 7–9]. Врожденный нефротический синдром финского типа у детей прогрессирует в почечную недостаточность в возрасте от 7 мес до 15 лет [1–5, 7–9].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена NPHS2 (или PDCN).

Ген *PDCN* картирован на хромосоме 1q25–q31, кодирует подоцин – интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–5]. Мутации гена *PDCN* ответственны за развитие у новорожденных, грудных детей и взрослых изолированного нефротического синдрома с аутомно-рецессивным типом наследования (тип 2) [1–5]. Гистологические данные при мутациях гена *PDCN* характеризуют как минимальные изменения или фокально-сегментарный гломерулосклероз с резистентностью к стероидной терапии, редко с чувствительностью к ней [4, 5, 7–9], с прогрессированием в почечную недостаточность у детей в возрасте 2–5 лет [4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена PLCE1. Нефротический синдром (тип 3) с аутомно-рецессивным типом наследования обусловлен мутацией гена *PLCE1*, картированного на хромосоме 10q23q24 и кодирующего фосфолипазу С эпсилон-1 [1–5, 12–14]. В результате мутаций указанного гена экспрессия подоцина и нефрина в щелевой диафрагме уменьшается, что приводит у детей в возрасте 0–8 лет к развитию подоцитопатии с нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентностью к стероидной терапии, развитием почечной недостаточности в возрасте от 5 мес до 12 лет [1, 4, 5]. У больных детей изредка отмечают полную чувствительность к терапии преднизолоном и циклоспорином [5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена CD2AP. Ген *CD2AP* картирован на хромосоме 6p12.3, кодирует ассоциированный с CD2 протеин, экспрессированный в щелевой диафрагме. Мутации гена *CD2AP* приводят к нарушению ее структуры и функции [1–5]. У детей диагностируют аутомно-рецессивный гормонорезистентный врожденный и инфантильный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, исходом в почечную недостаточность до 3-летнего возраста [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B. Ген *LMX1B* картирован на хромосоме 9q34, кодирует протеин Lmx1b [2–5]. Экспрессия почечного Lmx1b выражена в подоцитах, вследствие мутации развивается подоцитопатия с изолированным нефротическим синдромом аутомно-доминантного типа наследования [4, 5, 15]. О. Воуег и соавт. (2013) [4, 15] указали на мутацию гена *LMX1B* (p.R249Q) у пациентов с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Y. Harita и соавт. (2017), N. Andeen и соавт. (2018) [16, 17] выявили мутации гена *LMX1B* у детей и взрослых с изолированным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным

гломерулосклерозом без клинических проявлений остеоониходисплазии, характерных для синдрома ногтей-надколенника (nail-patella syndrome).

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена CRB2. Ген *CRB2*, картированный на хромосоме 9q33.3, кодирует протеин Crumbs homolog protein 2, экспрессированный в щелевой диафрагме [1–5, 18]. Мутации этого гена вызывают аутомно-рецессивный врожденный и инфантильный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентный к преднизолонотерапии [1–5, 18].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена MYO1E. Аутомно-рецессивный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом вследствие мутации гена *MYO1E*, картированного на хромосоме 15q 22 и кодирующего миозин 1E, манифестирует у детей в возрасте от 2 мес до 9 лет [1–4]. Нефротический синдром гормонорезистентен, исход в почечную недостаточность наблюдается в возрасте 1–6 лет [1–4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена TRPC6. Ген *TRPC6*, локализованный на хромосоме 11q21–q22, кодирует переходный рецептор потенциального канала С6 в щелевой диафрагме и подоцитах [1–5]. Мутации гена *TRPC6* ответственны за развитие аутомно-доминантного гормонорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, манифестирующего у детей в возрасте 0–18 лет [4, 5]. Исход этой формы заболевания в терминальную стадию почечной недостаточности происходит в раннем и дошкольном возрасте [4].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGDIА. Нефротический синдром (тип 8) у детей обусловлен аутомно-рецессивной мутацией гена *ARHGDIА*, картированного на хромосоме 17q25.3 и кодирующего Rho-GDIА-альфа-ингибитор [1–5]. Эта мутация приводит к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–5]. Стероидорезистентный нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом прогрессирует в почечную недостаточность у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет [1, 4, 5], реже отмечают частичную чувствительность к терапии преднизолоном или циклоспорином [2, 5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена WT. Ген *WT1* – супрессор опухоли Вильмса, картированный на хромосоме 11p13, кодирует белок опухоли Вильмса (Wilm’s Tumor Protein) [1–5]. Мутации этого гена ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей изолированных форм нефротического синдрома (тип 4) с диффузным мезангиальным склерозом и аутомно-рецессивным или аутомно-

доминантным наследованием [2–5]. Нефротический синдром характеризуются гормонорезистентностью и исходом в почечную недостаточность либо чувствительностью к терапии и выходом в ремиссию [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена LAMB2. Изолированный нефротический синдром (тип 5) с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей обусловлен мутацией гена *LAMB2*, картированного на хромосоме 3p21 и кодирующего компонент базальной мембраны клубочка бета-2-ламинин [1–5]. Нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом протекает без аномалий глаза, характерных для синдрома Pierson, исход в почечную недостаточность наблюдается в возрасте 0–20 лет [4, 5].

Инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена EMP2. Ген *EMP2* картирован на хромосоме 16p13, кодирует эпителиальный мембранный протеин 2-го типа, экспрессированный в ножках подоцитов [2–5]. Вследствие мутации гена *EMP2* у детей манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром (тип 10) с сохранной функцией почек, часто рецидивирующий, гормоночувствительный с исходом в ремиссию, реже стероидорезистентный с ремиссией в результате терапии циклофосфаном [2–5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена TBC1D8B. Мутации гена *TBC1D8B*, картированного на Xq22.3, обуславливают развитие нефротического синдрома (тип 20) с X-сцепленным рецессивным типом наследования [3, 19]. G. Dorval и соавт. (2019) [19] выявили в одной семье у 3 новорожденных и грудных детей гормонорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом вследствие мутации данного гена.

Синдромальные формы наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Denys–Drash вследствие мутации WT1. P. Denys и соавт. (1967) [20], A. Drash и соавт. (1970) [21] описали синдром, включающий нефротический синдром, нефробластому, мужской псевдогермафродитизм. Ассоциацию нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом, опухолью Вильмса (эмбриональная нефробластома) и мужским псевдогермафродитизмом характеризуют как синдром Denys–Drash с аутосомно-доминантным типом наследования [1–5, 22–26]. Мутация гена *WT1*, локализованного на хромосоме 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса, ответственна за развитие синдрома Denys–Drash [15]. R. Nabib, T. Bois (1973) [22] впервые указали на диффузный мезангиальный склероз как на отчетливый тип морфологи-

ческих изменений, приводящий к почечной недостаточности при изолированном нефротическом синдроме или в структуре синдрома Denys–Drash у детей. Протеинурия или нефротический синдром, манифестирующие у детей в возрасте от 0 до 10 лет, резистентны к стероидной терапии и прогрессируют в почечную недостаточность в возрасте 0–15 лет [1–5, 22–25].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей при синдроме Frasier вследствие мутации гена WT1. Ассоциация нефротического синдрома и гонадобластомы была описана S. Frasier (1964) [1–5]. Аутосомно-рецессивный синдром Frasier обусловлен мутацией гена *WT1* [3–5]. У новорожденных и грудных детей диагностируют нефротический синдром с морфологической картиной фокально-сегментарного гломерулосклероза и гонадобластомы, прогрессирование в почечную недостаточность происходит в возрасте 5–7 лет [4, 5, 24–27].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Pierson вследствие мутации гена LAMB2. M. Pierson (1963) описал нефротический синдром в сочетании с аномалиями глаза [1–5]. Мутации гена *LAMB2*, локализованного на хромосоме 3p21, кодирующего бета-2-ламинин, приводят к развитию нефротического синдрома (тип 5) у детей [1–5, 27, 28]. В норме экспрессия почечного бета-2-ламинина выражена в базальной мембране клубочков почки, окулярного – в интраокулярных мышцах; в результате мутации развивается гипоплазия цилиарных и зрочковых мышц [5]. Аутосомно-рецессивный синдром Pierson у детей характеризуется сочетанной патологией почек и глаз (микрокория, задний лентиконус, катаракта, аномалии хрусталика и роговицы) [1–5]. Стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом прогрессирует в почечную недостаточность в раннем и дошкольном возрасте [1–5, 27, 28].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Lowe вследствие мутации гена OCRL1. Нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом при X-сцепленном рецессивном синдроме Lowe у мальчиков встречается редко [1–5, 24]. Синдром Lowe обусловлен мутацией гена *OCRL1*, картированного на Xq25–q26 и кодирующего фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу, экспрессирующуюся в аппарате Гольджи [1–3, 24]. Синдром включает патологию глаз (нистагм, микрофтальмия, экзофтальмия, микрокория, катаракта, глаукома), головного мозга (метаболическая энцефалопатия, аномалии белого вещества, умственная отсталость, мышечная гипотония), почек в виде синдрома Фанкони (глюкозурия, гипераминоацидурия, метаболический ацидоз, гипофосфатемия, фосфатурия, кальциурия, рахит) с протеинурией или нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1, 2, 24].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации в генах LAMB3, ITGB4, ITGA3, CD151. Аутомно-рецессивный нефротический синдром с картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза в ассоциации с проявлениями буллезного эпидермолиза, ониходистрофии, нейросенсорной тугоухости и других аномалий (расщелина мягкого неба, анкилоглоссия) обусловлен мутацией генов, кодирующих компоненты базальной мембраны клубочков почки и дермы [1–4]. Описаны мутации в 4 генах: *LAMB3*, картированного на хромосоме 1q 32.2 и кодирующего бета-3-ламинин; *ITGA3*, картированного на хромосоме 18q11, кодирующего $\alpha 3$ интегрин; *ITGB4*, картированного на хромосоме 17q25.1 и кодирующего бета-4-интегрин; *CD151*, картированного на хромосоме 11p15.5 и кодирующего тетраспанин TM4 [1–4]. Нефротический синдром с буллезным эпидермолизом вследствие мутации гена *LAMB3* прогрессирует в почечную недостаточность у детей в возрасте от 5 мес до 2 лет [1, 4]. В нашем наблюдении у сибсов (мальчик 7 лет и девочка 4 лет) с клиническими фенотипами инфантильного нефротического синдрома, ониходистрофии, буллезного эпидермолиза, нейросенсорной тугоухости (включая у девочки расщелину мягкого неба и анкилоглоссию) вследствие мутации гена *CD151* имелась сохранная функция почек [29].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации в генах WDR73, TP53RK. Аутомно-рецессивный синдром Galloway–Mowat обусловлен мутацией гена гена *WDR73*, кодирующего протеин WD40 [1–5, 30]. Синдром включает нефротический синдром, микроцефалию, диафрагмальную грыжу, пороки ушных раковин, глаз и черепа [1–5, 24, 30]. Гистологические изменения почек классифицируют как диффузный мезангиальный склероз или фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже минимальные изменения [1–5]. Исход в терминальную стадию почечной недостаточности констатируют в возрасте 0–6 лет [4]. Нефротический синдром с минимальными изменениям является гормоночувствительным [24]. H.S. Nunn и соавт. (2018) [31] обнаружили гомозиготную мутацию гена *TP53RK* у 3 сибсов, имевших фенотипы врожденного нефротического синдрома, микроцефалии и микрогнатии, с летальным исходом в неонатальном периоде и грудного возрасте.

Врожденный и инфантильный нефротический синдром при дисплазии Schimke вследствие мутации гена SMARCAL1. Ген *SMARCAL1*, картированный на хромосоме 2q34–q36, кодирует SW1/SFN-матрикс-ассоциированный протеин [3–5]. Мутации гена *SMARCAL1* приводят к развитию иммунного дефицита, костной дисплазии и нефротического синдрома, описанных R. Schimke (1974) [1–5]. Аутомно-рецессивный синдром клинически проявля-

ется спондилоэпифизарной дисплазией, нефротическим синдромом, Т-клеточным иммунодефицитом, церебральной ишемией и неврологическими нарушениями [1–5, 24]. Гормонорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей прогрессирует в почечную недостаточность в раннем возрасте [4].

Инфантильный нефротический синдром при Nail – Patella синдроме вследствие мутации гена LMX1B. Мутации гена *LMX1B*, картированного на хромосоме 9q34 и кодирующего транскрипционный фактор *Lmx1b*, обуславливают патологию коллагена IV типа с нарушением структуры базальной мембраны клубочков почки, а также надколенника, костей и глаз [1–5, 15, 32]. Артроонихоостеодисплазия с аутомно-доминантным типом наследования характеризуется гипо- или аплазией надколенника, гипоплазией и дистрофией ногтей, костными выростами на гребнях подвздошных костей, аномалиями глаз (катаракта, глаукома), патологией почек (нефротический синдром или протеинурия, гематурия) [4, 5, 24–26, 32]. У детей с синдромом ногтей-надколенника в 25–50% диагностируют нефротический синдром с минимальными изменениями или фокально-сегментарным гломерулосклерозом с отложением фибрилл коллагена [4, 5, 24]. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов в детском возрасте констатируют в 5–15% случаев [4, 5].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром вследствие мутации гена SGPL1. Мутации гена *SGPL1*, картированного на хромосоме 10q22, ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей аутомно-рецессивного гормонорезистентного нефротического синдрома (тип 14) с синдромальной манифестацией (надпочечниковая недостаточность, кальцификация надпочечников, гипогонадизм, ихтиоз, глухота) [3, 33–36]. Нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом и экстраренальной манифестацией прогрессирует в почечную недостаточность [3, 24, 33–36]. A.R. Janeske и соавт. (2017) [33] выявили мутацию гена *SGPL1* у детей с нефротическим синдромом и кальцификацией надпочечников. S. Lovric и соавт. (2017) [34] обнаружили мутации гена *SGPL1* у детей с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью, ассоциированным с ихтиозом, надпочечниковой недостаточностью, нейросенсорной глухотой. R. Prasad и соавт. (2017) [35] определили мутации этого гена у детей с нефротическим синдромом, кальцификацией надпочечников и надпочечниковой недостаточностью.

Из представленных данных следует, что моногенные изолированные или синдромальные формы нефротического синдрома у новорожденных и грудных детей характеризуются фенотипической вариабельностью, в большинстве случаев гормоно-

резистентностью, как правило, типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза [1–5].

Стратегия ведения наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей с новыми возможностями диагностики и лечения

В прошлом веке у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом гистологическое исследование биоптатов почки широко использовалось в практике и оценивалось как важнейший диагностический и прогностический критерий [7–9, 22]. Классификации врожденного и инфантильного нефротического синдрома строились на основе клинических и морфологических данных [1, 7–9, 22, 24].

В настоящее время серии морфологических исследований при наследственных формах врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей, резистентных к стероидной терапии, демонстрируют типичную гистологическую картину диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза [1–5, 10]. Современная классификация с учетом генетических исследований характеризует фенотип и генотип указанных форм заболевания у детей [1].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1], R. Preston и соавт. (2019) [2], О. Boyer и соавт. (2016) [4], S. Weber (2016) [5] указывают на вариабельность фенотипов наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома (изолированного и синдромального) у детей при однотипной гистологической картине фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза, редко минимальных изменений. Авторитетные ученые считают, что почечная биопсия не раскрывает этиологию и патогенез заболевания [1, 2, 4–8].

В связи с обнаружением типичной гистологической картины фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза при гормонорезистентном нефротическом синдроме считают, что результаты генетического тестирования исключают необходимость биопсии почки в диагностических и прогностических целях у новорожденных и грудных детей [1, 2]. Для установления этиологии и патогенеза врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей только генетическое исследование служит методом выбора [1, 2].

R. Preston и соавт. (2019) [2] рекомендуют детям со стероидорезистентным нефротическим синдромом проводить генетическое тестирование методом параллельного секвенирования путем применения секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Если высоко производительный метод параллельного секвенирования доступен, следует использовать панель генов, мутации

которых являются с наиболее распространенными моногенными причинами стероидорезистентного нефротического синдрома – *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *INF2*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6*, *LMX1B*, *APOL1* [2]. Если технология NGS недоступна, скрининг генов проводят для каждой возрастной группы: у детей с врожденным нефротическим синдромом рекомендуют анализ 6 генов *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*, *LMX1B*; у детей с инфантильным нефротическим синдромом – 9 генов – *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6*; у подростков – генов *NPHS2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *INF2*, *ADCK4*, *WT1* [2]. Этнос и гистологические находки определяют преимущественный скрининг определенных генов [2]. Клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом служат стандартом диагностики наследственного нефротического синдрома у детей, позволяют клиницистам с учетом конкретного фенотипа и генотипа оценить и предположить вероятный ответ на стероидную или цитостатическую терапию, прогнозировать скорость прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности, риск рецидива после трансплантации почки [1, 2]. Выявление вышеописанных мутаций у детей с нефротическим синдромом требует медико-генетического консультирования семей.

Методы персонализированной медицины в детской нефрологии дают возможность выявить молекулярно-генетические основы развития наследственных болезней почек, определить стратегию ведения больных детей, терапию и прогноз [27]. Ранний генетический диагноз обеспечивает персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом особенностей генотипа и фенотипа нефротического синдрома у конкретного ребенка [2]. Изолированные формы врожденного или инфантильного нефротического синдрома у детей характеризуются резистентностью к стероидной терапии, поэтому при получении результата генетического теста, подтверждающего мутацию гена, рекомендуют отменять стероидную терапию в отсутствие клинического эффекта, учитывая высокий риск побочных эффектов стероидов у новорожденных и грудных детей [1, 2, 4, 5]. Частичную и полную чувствительность к стероидной и цитостатической (циклоsporином) терапии отмечают у детей с нефротическим синдромом вследствие мутаций генов *WT1*, *NPHS2*, *PLCE1*, *TRPC6*, *EMP2*; в таких случаях лечение продолжают до ремиссии [1, 2, 5].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] представили ведение детей с первичным врожденным нефротическим синдромом. Для лечения врожденного нефротического синдрома финского типа у детей эти авторы рекомендуют коррекцию гипоальбуминемии и отека синдрома, обеспечить высококалорийную диету (130 ккал/кг/сут) с адекватным

питанием, для правильного кормления установить назогастральный зонд или гастростому. Заместительная терапия методом трансплантации почки осуществляется детям при достижении массы тела 10–15 кг.

Для коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии, отеков, по мнению указанных авторов, детям с нефротическим синдромом назначают внутривенные капельные инфузии 20% альбумина, затем в конце – струйное введение фуросемида/лазикса (0,5 мг/кг), вначале 3 двухчасовые инфузии 20% альбумина при тяжелой гипоальбуминемии и гиповолемии (доза 1–5 мл/кг) и через несколько недель одну шестичасовую инфузию (до 15–20 мл/кг/6 ч, 3–4 г/кг /сут). Следует отметить, что преднизолонотерапию не назначают детям с первичным врожденным нефротическим синдромом [1]. В.С. Reynolds и соавт. (2015) [37] детям с нефротическим синдромом проводят внутривенные инфузии 20% альбумина в дозе от 6 до 1,5 г/кг/сут в течение 6 или 2–3 ч, при достижении уровня альбумина в сыворотки ≥ 30 г/л переходят на альтернирующий режим (через день) или каждые 72 ч.

Протеинурия, приводящая к гипоальбуминемии, гиповолемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии и снижению уровня антитромбина III у детей с врожденным нефротическим синдромом, обуславливает развитие артериальных и венозных тромбозов, что является показанием к профилактической противотромботической терапии [1, 7, 24, 25, 39]. Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] детям с врожденным нефротическим синдромом (NPHS1) назначают варфарин натрия в возрасте 3–4 недель, который отменяют перед хирургическими вмешательствами и внутривенно вводят антитромбин III (50 МЕ/кг). Детям с нефротическим синдромом, имеющим снижение антитромбина III в крови вследствие потери его с мочой, обоснована внутривенная инфузия антитромбина III [1, 25, 30]. Для профилактики тромботических осложнений таким детям мы назначаем низкомолекулярные гепарины [24, 25].

Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] для снижения протеинурии детям с врожденным нефротическим синдромом обосновывают применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индометацина. Ингибитор АПФ (каптоприл) назначают в дозе 1–5 мг/кг/сут, в отсутствие эффекта через несколько недель лечения добавляют блокаторы рецепторов к ангиотензину II (лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут) под контролем функции почек и уровня калия в крови [1, 7]. Если дети с нефротическим синдромом вследствие мутаций генов *NPHS1* или *NPHS2* не отвечают на эту терапию, то рекомендуют индометацин 1–5 мг/кг/сут [1, 7]. В.С. Reynolds и соавт. (2015) [37] применяют индометацин в меньшей дозе 0,7–1,8 мг/кг/сут. Мы не назначаем индометацин детям с врожденным нефротическим синдромом с учетом его побочных эффектов [24, 25].

У детей с врожденным нефротическим синдромом быстро развивается гипотиреоз, поэтому показана терапия тироксином по 6,25–12,5 мкг/сут утром (контроль уровня T_3 , T_4 , тиреотропного гормона в крови) [1, 7, 8, 24, 37]. Для профилактики бактериальных инфекций детям с нефротическим синдромом, полостными отеками назначают антибактериальную терапию. Инфузии иммуноглобулина внутривенно показаны с целью профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций [1]. Новорожденным и грудным детям с нефротическим синдромом необходимы высокоэнергетическая (130 ккал/кг/сут) и белковая (3–4 г/кг/сут) диета, назначение витамина D_3 (1000 МЕ/сут), кальция (500–1000 мг/сут), магния (50 мг/сут) и калия [1].

С целью снижения протеинурии и частоты внутривенных инфузий альбумина в крупных педиатрических центрах осуществляется ведение детей с врожденным нефротическим синдромом, имеющих сохранную функцию почек; ведение больных детей предусматривает превентивную нефрэктомия и перитонеальный диализ, затем трансплантацию почки [1, 7, 8]. Катетер для перитонеального диализа устанавливают за 2 нед до нефрэктомии [1, 7, 8]. Детям с нефротическим синдромом, обусловленным мутациями гена *NPHS1*, обосновывают проведение двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа или гемодиализа при достижении массы тела 7 кг, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 9–10 кг [1, 7, 8]. По Н. Jalanko и С. Holmberg (2016) [1] стратегия ведения детей с врожденным нефротическим синдромом (NPHS1) заключается в ежедневных внутривенных инфузиях 20% альбумина и лазикса, выполнении одно- или двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа, ранней трансплантации почки при достижении массы тела 10–15 кг. Возраст детей с указанным заболеванием на момент односторонней нефрэктомии варьирует от 4 до 11 мес, возраст к моменту двусторонней нефрэктомии и перитонеального диализа – от 3 мес до 7–16 мес [1, 7, 39–43].

В литературе продолжается обсуждение вопросов эффективности консервативной терапии, целесообразности односторонней нефрэктомии, показаний к двусторонней нефрэктомии и перитонеальному диализу у детей с нефротическим синдромом, имеющих сохранную функцию почек [1, 7, 8, 39, 40]. В ряде крупных педиатрических центров практикуют более консервативное ведение таких детей: сочетание внутривенных инфузий 20% альбумина и антипротеинурического лечения (ингибиторы АПФ и/или индометацин), одностороннюю нефрэктомия с целью уменьшения протеинурии и количества внутривенных инфузий альбумина; диализ начинают проводить детям при развитии почечной недостаточности [38, 40]. Это аргументировано тем, что при консервативном

подходе к ведению больных детей можно сохранить функцию почек и продлить время до начала диализа, консервативное ведение считают эффективным методом [38, 40].

S. Dufek и соавт., ESPN Dialysis Working Group (2018) [38] опубликовали результаты сравнительного исследования течения и исхода нефротического синдрома у 25 детей с мутациями *NPHS1*, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, и у 17 детей, получающих консервативную терапию. Частота развития септических или тромботических осложнений была сопоставима между сравниваемыми группами. Возраст детей на момент двусторонних нефрэктомий и диализа составил 7–16 мес. При окончательном наблюдении (средний возраст 34 мес) у 20 (80%) из 25 детей с нефрэктомией была выполнена трансплантация почки, у одного наступил летальный исход. В группе консервативной терапии 9 (53%) детей с нефротическим синдромом не нуждались в диализе, 4 (24%) была выполнена трансплантация почки, в 2 случаях констатирован летальный исход. Авторы считают, что индивидуальный подход с длительным консервативным ведением детей (врожденный нефротический синдром при мутациях *NPHS1*), имеющих сохранную функцию почек, позволяет продлить время до начала диализа, осуществить удаление и трансплантацию почки в процессе одной операции [38].

Y. Namasaki и соавт. (2018) [40] изучили катамнез 14 детей с врожденным нефротическим синдромом, которым были проведены заместительная терапия диализом в возрасте $2,4 \pm 1,3$ года и методом трансплантации почки в возрасте $5,2 \pm 2,0$ года. Срок наблюдения после трансплантации составил $14,3 \pm 8,9$ года. У 2 пациентов после трансплантации почки выявлена протеинурия, одному проведена повторная трансплантация, у второго достигнута полная ремиссия после иммуносупрессивной терапии [40].

В современной стратегии ведения детей с врожденным нефротическим синдромом выделены два направления: консервативная терапия и ранняя трансплантация почки при достижении массы тела 10–15 кг, в этом случае почки удаляют и трансплантируют детям в процессе одной операции; выполнение двусторонней нефрэктомии одновременно или поэтапно одной, затем второй, и перитонеального диализа, трансплантации почки при достижении массы тела 10–15 кг [1, 4, 7, 38–41, 43]. Трансплантация родственной почки признана эффективным методом заместительной почечной терапии у детей с наследственным нефротическим синдромом, прогрессирующим в терминальную стадию почечной недостаточности [1, 7, 8, 38–43].

У детей с нефротическим синдромом, вызванным мутациями *NPHS1*, в 25% случаев обнаруживают посттрансплантантный рецидив вследствие образования антител к нефрину [1, 7, 8, 41];

рецидив вследствие образования антител к подоцину при нефротическом синдроме, обусловленном мутациями *NPHS2*, наблюдается редко [5]. Ремиссию посттрансплантантного рецидива нефротического синдрома у детей достигают в результате терапии плазмаферезом, ритуксимабом (антитела к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD20) [1, 5, 41, 42]. Существует высокий риск неиммунных повреждений почечного аллографта у детей [44]. Развитие хронической нефропатии аллографта у реципиента остается актуальной проблемой педиатрической трансплантологии [1, 9, 38–44].

Данные T. Hölttä и соавт. (2016) [43] демонстрируют сопоставимость 5-летней выживаемости после трансплантации почки (91%) и почечного аллографта (89%) у детей с врожденным нефротическим синдромом (мутации *NPHS1*) и CAKUT – (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) синдромом.

Заключение

В результате генетических исследований получена фундаментальная информация о патогенезе большинства случаев гормонорезистентного изолированного или синдромального врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Доказаны мутации генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы и базальной мембраны клубочков почки, структурные и функциональные белки подоцита, которые ответственны за развитие врожденного и инфантильного нефротического синдрома с типичной гистологической картиной диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. В соответствии с современной международной стратегией клиническое фенотипирование в сочетании с целевым генетическим анализом являются стандартом диагностики наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. Детям рекомендуют выполнение генетического тестирования до начала иммуносупрессивной терапии и до биопсии почки. Следует особо отметить, что в соответствии с постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов», детям с нефротическим синдромом гарантировано молекулярно-генетическое исследование [45].

Пути решения рассмотренной в статье актуальной проблемы отечественной педиатрии: внедрение в практику международной стратегии ведения детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом с использованием новых методов молекулярно-генетической диагностики и терапии, замещающей функцию почек, интенсификация трансплантации почки и ее доступности, проведение эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Jalanko H., Holmberg C.* Congenital Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1: 753–769. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0-78
2. *Preston R., Stuart H.M., 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
3. Online Mendelian Inheritance in Man: An online catalog of human genes and genetic disorders Electronic resours. <https://omim.org>. Ссылка активна на 02.07.2020.
4. *Boyer O., Tory K., Machuca E., Antignac C.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1: 805–837. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0-23
5. *Weber S.* Hereditary Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*. D.F. Geary, F. Schaefer (eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016; 17. DOI: 10.1007/978-3-662-52972-0-17
6. *Kestilla M., Lenkkeri U., Mannikko M., Lamerdin J., McCready P. et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1 (4): 575–582.
7. *Jalanko H., Holmberg C.* Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa (eds). Springer, 2009; 1: 601–619.
8. *Jalanko H.* Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2121–2128. DOI: 10.1007/s00467-007-0633-9
9. *Kari J., Montini G., Bokenhauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R.S. et al.* Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(11): 2173–2180. DOI: 10.1007/s00467-014-2856-x
10. *Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A.* Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 592–600. DOI: 10.2215/CJN.06260614
11. *Brady T., Mitra A., Hooks J.* Maternal serum alpha-fetoprotein level peak at 19–21weeks gestation and subsequently decline in a NPHS1 sequence variant heterozygote; implications for prenatal diagnosis of congenital nephrosis the of Finnish type. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1–3. DOI: 10.1002/pd.4375
12. *Gbadegehin R., Hinkes B., Hoskins B.* Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1291–1297. DOI: 10.1093/ndt/gfm759
13. *Cil O., Besbas N., Duzova A., Topaloglu R., Peco-Antic A., Korkmaz E., Ozaltin F.* Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1279–1287. DOI:10.1007/s00467-015-3058-x
14. *Li G.M., Cao Q., Shen Q., Sun L., Zhai Y.H.* Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2018; 1: 382. DOI: 10.1186/s12882-018-1184-y
15. *Boyer O., Woerner S., Yang F., Oakeley E., Linghu B. et al.* LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1216–1222. DOI:10.1681/ASN.2013020171
16. *Harita Y., Kitanaka S., Isojima T., Ashida A., Hattori M.* Spectrum of LMX1B mutations: from Nail-Patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(10): 1845–1850. DOI: 10.1007/s00467-016-3462-x
17. *Andeen N.K., Schleit J., Blosser C.D., Dorschner M.O., Hisama F.M., Smith K.D.* 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.2017.09.02318
18. *Ebarasi L., Ashraf S., Bierzynska A., Gee H.Y., McCarthy H.J., Lovric S., Sadowski C.E.* 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.
19. *Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O.* 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.
20. *Denys P., Malvaux P., Van den Berghe H.* Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudo hermaphroditisme masculine, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'une mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967; 24: 729–731.
21. *Drash A., Sherman F., Hartmann W.H., Blizzard R.M.* A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76(4): 585–593.
22. *Habib R., Gubler M., Antignac C.* Syndrome nephrotique congenital ou infantile avec sclerose mesangiale diffuse. *Ann Pediatr* 1990; 37(2): 73–77.
23. *Nishi K., Nishi K., Inoguchi T., Kamei K., Hamada R., Hataya H., Ogura M. 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
24. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Врожденный и инфантильный нефротический синдром. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова (ред.). С-Пб: Левша, 2008; 252–258. [Savenkova N.D., Papayan A.V. Congenital and infantile nephrotic syndrome. In: *Clinical nephrology of childhood*. A.V. Papayan, N.D. Savenkova (eds). St-P: Levcha, 2008; 252–258. (In Russ.)]
25. *Савенкова Н.Д., Чахалян М.И.* Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2019; 23(5): 17–28. [Savenkova N.D., Chakhalian M.I. Clinical-genetic features and strategy treatment Hereditary Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Children. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 17–28. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28. (in Russ.)]
26. *Приходина Л.С., Папиж С.В., Столяревич Е.С., Повилайтите П.Е., Шаталов П.А.* Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ* 2019; 21(2): 234–242. [Prihodina L.S., Papizh S.V., Stolyarevich E.S., Povilaitite P.E., Shatalov P.A. Infantile nephrotic syndrome: clinical-pathology features, genetic heterogeneity, outcome. *Nefrologiya i Dialis* 2019;21(2):234–242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242. (in Russ.)]
27. *Игнатова М.С., Длин В.В.* Роль генетики в развитии детской нефрологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetics in the development of pediatric nephrology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 6–9. (in Russ.)]
28. *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
29. *Savenkova N., Leviashvili Z., Snezhkova E., Karpova T.* Nephropathy with proteinuria, hematuria, pretibial epidermolysis bullosa and neurosensory deafness by mutations CD151 gene in sibs. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(10): 1927–1928. DOI: 10.1007/s00467-019-04325-4

30. Colin E., Cong E.H., Mollet G., Guichet A., Gribouval O., Arrondel C., Boyer O. 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
31. Hyun H.S., Kim S.H., Park E., Cho M.H., Kang H.G. 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
32. Ghomid J., Petit F., Holder-Espinasse M., Jourdain A.-S., Guerra J., Dieux-Coeslier A. 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
33. Janecke A.R., Xu R., Steichen-Gersdorf E., Waldegger S., Entenmann A., Giner T. 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
34. Lovric S., Goncalves S., Gee, H.Y., Oskouian B., Srinivas H., Choi W.-I. 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
35. Prasad R., Hadjide metriou I., Maharaj A., Meimaridou E., Buonocore F., Saleem M. 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
36. Carney E.F. Genetics: SGPL1 mutations cause a novel SRNS syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(4): 191. DOI: 10.1038/nrneph.2017.19
37. Reynolds B.C., Pikles C.W., Lambert H.J., Ognjanovic M., Crosier J., Johnson S.A., Tse Y. Dominant administration of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 2045–2050. DOI: 10.1007/s00467-015-3177-4
38. Dufek S., Holtta T., Trautmann, Ylinen A., Alpay H., Ariceta G. et al. and ESPN Dialysis Working Group. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(8): 1369–1377. DOI: 10.1093/ndt/gfy165
39. Lau K.K., Chan H.H., Massicotte P., Chan A.K. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(3): 169–176. DOI: 10.1007/573396309666131209210310
40. Hamasaki Y., Muramatsu M., Hamada R., Ishikura K., Hataya H., Satou H. et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(3): 719–726. DOI: 10.1007/s10157-017-1508-4
41. Holmberg C., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2309–2317. DOI: 10.1007/s00467-014-2781-z
42. Graves R.C., Fine R.N. Kidney retransplantation in children following rejection and recurrent disease. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2235–2247. DOI: 10.1007/s00467-016-3346-0
43. Hölttä T., Bonthuis M., Hölttä T., Bonthuis M., Van Stralen K.J., Bjerre A. et al. Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2317–2325. DOI: org/10.1007/s00467-016-3517-z
44. Ashoor I.F., Dharnidharka V.R. Non-Immunologic allograft loss in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 211–222. DOI: 10.1007/s00467-018-3908-4
45. 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». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/>. [Decree of the Government of the Russian Federation of 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 of 2020 and 2021» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/>. (in Russ.)]

Поступила: 11.06.20

Received on: 2020.06.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.