

Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67*

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Nephronophthisis due to mutation in the *TMEM67* gene

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью и клинической гетерогенностью наследственных кистозных заболеваний почек. В условиях фенотипического разнообразия нефронофтиза и связанных с ним синдромов, для которых в большинстве случаев характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, необходима диагностика генотипа, что позволяет персонализировать выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей заболевания у конкретного пациента.

Представлен обзор литературы по особенностям клинического фенотипа и генотипа нефронофтиза и связанных с ним синдромов, развившихся вследствие мутации гена *TMEM67* (синдром Meckel–Gruber-3, синдром Bardet–Biedl-14, синдром Joubert-6, синдром COACH-1, синдром RHYNS). На примере пробанда с пренатально выявленными кистами почек, нефрогенной артериальной гипертензией с рождения продемонстрированы особенности течения и диагностики нефронофтиза-11 вследствие мутации гена *TMEM67*. Трудности дифференциального диагноза у пациентов при отрицательном семейном анамнезе подтверждают важность проведения молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: дети, нефронофтиз, ген *TMEM67*, нефронофтиз-связанные синдромы.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67*. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 121–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

The urgency of the problem is due to the prevalence and clinical heterogeneity of hereditary cystic kidney diseases. The phenotypic diversity of nephronophthisis and nephronophthisis-related syndromes, which in most cases are characterized by an autosomal recessive type of inheritance, suggests the necessity of genotype diagnosis to personalize the choice of therapeutic means, taking into account the individual (genetic) characteristics of the disease in a particular patient. The article provides a review of the literature on the characteristics of the clinical phenotype and genotype of nephronophthisis and nephronophthisis-related syndromes that developed as a result of mutations in the *TMEM67* gene (Meckel–Gruber 3 syndrome, Bardet–Biedl 14 syndrome, Joubert 6 syndrome, COACH 1 syndrome, RHYNS syndrome). On the example of a proband with prenatally identified renal cysts and nephrogenic arterial hypertension (AH) from birth, the features of the course and diagnosis of nephronophthisis-11 due to mutations in the *TMEM67* gene were demonstrated. Difficulties in differential diagnosis in patients with a negative family history confirm the importance of molecular genetic testing.

Key words: Children, nephronophthisis, *TMEM67* gene, nephronophthisis-related syndromes.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Nephronophthisis due to mutation in the *TMEM67* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 121–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

Нефронофтиз (ORPHA:655) — тубулоинтерстициальное заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречается с частотой 1:50 тыс. — 1000 тыс. новорожденных и служит самой частой (10–25%) генетической причиной терминальной уремии у детей и подростков [1–5]. Нефронофтиз-связанные цилиопатии (NPHP-RC, nephronophthisis-related ciliopathy) — термин, объединивший группу генетически гетерогенных наследственных заболеваний (синдромов), чаще с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые, как и нефронофтиз, развиваются при мутациях в генах,

кодирующих белки первичных ресничек и центросом, приводя к цилиарной дисфункции и разнообразию клинических фенотипов [4, 6–8]. Нефронофтиз в структуре наследственных синдромов сочетается с фиброзом печени, дегенерацией сетчатки, гипоплазией червя мозжечка, аномалиями скелета, дисплазией эктодермы, пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями [8, 9].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, X пересмотр), нефронофтиз рассматривают в подклассе Q61,5 — Медуллярный кистоз почки, губчатость почки или в классах и подклассах соответствующих наследственных синдромов. Клинические типы нефронофтиза различаются по возрасту к моменту исхода в терминальную стадию хронической болезни почек. В настоящее время выделяют следующие клинические типы нефронофтиза:

— инфантильный (ORPHA 93591, OMIM 602088, OMIM 615382, OMIM 604387, OMIM 613820, OMIM 614844);

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2022

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

Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8753-1415

e-mail: A-Elvira@yandex.ru

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

— ювенильный (ORPHA 93592, OMIM 256100, OMIM 615382, OMIM 606966);

— нефронофтиз с поздним началом (юношеский, взрослый) (ORPHA 93589, OMIM 604387, OMIM 613159, OMIM 617271, OMIM 606966, OMIM 613824) [1, 2, 5, 7, 8, 10, 11].

Клинические проявления нефронофтиза чаще остаются незамеченными до формирования почечной недостаточности. Первые симптомы нефронофтиза неспецифичны: анемия, задержка роста, энурез, полиурия и полидипсия как проявления нарушения концентрационной функции почек, никтурия, синдром хронической усталости, мышечные спазмы и судороги. На ранних стадиях заболевания может отсутствовать артериальная гипертония, нехарактерны изменения осадка мочи. Общий объем почек (total kidney volume, TKV) у детей и подростков с нефронофтизом может быть вариабельным по результатам ультразвукового исследования, уменьшаясь к моменту исхода в терминальную стадию хронической болезни почек [4, 8, 9, 12]. В 10–20% случаев нефронофтиз сочетается с внепочечными проявлениями [3, 6, 10, 11].

В работе D.A. Braun и F. Hildebrandt (2016) [8] представлен обзор данных литературы за 20 лет с указанием более 90 генов, мутации которых служат причиной нефронофтиза и нефронофтиз-связанных цилиопатий. В настоящее время известно более 20 генов, служащих моногенной причиной изолиро-

ванного нефронофтиза. В табл. 1 представлены данные OMIM по систематике нефронофтиза [1].

Ген *TMEM67* (transmembrane protein 67) расположен на хромосоме 8q22,1 и кодирует структурный белок цилии (мекелин или трансмембранный белок 67), патогенные варианты в этом гене служат причиной развития цилиопатий с аутосомно-рецессивным типом наследования: нефронофтиза-11, синдромов Meckel–Gruber-3, Bardet–Biedl-14, Joubert-6, COACH-1, RHYNS. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика особенностей фенотипа и генотипа заболеваний, развивающихся в детском возрасте вследствие мутаций гена *TMEM67* [1, 3, 4, 12–16].

По данным литературы поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 263200) вследствие мутации гена *PKHD1* и нефронофтиз-3 (OMIM 604387) — фенкопии цилиопатий, развившихся вследствие мутации гена *TMEM67*, общими характеристиками которых служат отсутствие отчетливой визуализации при ультразвуковом исследовании почечных кист с рождения, отрицательный семейный анамнез по кистозным болезням почек и печени, гиперэхогенность и отсутствие корково-мозговой дифференцировки паренхимы обеих увеличенных в объеме почек в сочетании с фиброзом печени, артериальной гипертонией в неонатальном периоде у пробанда. Отличительной особенностью нефронофтиза-3, который большинство авторов относят к нефронофтизу с поздним

Таблица 1. Систематика нефронофтиза по данным OMIM [1]

Table 1. Systematization of nephronophthisis according to OMIM [1]

Название заболевания (OMIM)	Символ гена (локус по OMIM)	Хромосомная локализация	Тип наследования
NRHP1(256100)	<i>NRHP1</i> (607100)	2q13	АР
NRHP2(602088)	<i>INVS</i> (243305)	9q31,1	АР
NRHP3(604387)	<i>NRHP3</i> (608002)	3q22,1	АР
NRHP4(606966)	<i>NRHP4</i> (607215)	1p36,31	АР
NRHP5(609254)	<i>IQCB1</i> (609237)	3q13,33	АР
NRHP7(611498)	<i>GLIS2</i> (608539)	16p13,3	
NRHP9(613824)	<i>NEK8</i> (609799)	17q11,2	
NRHP11(613550)	<i>TMEM67</i> (609884)	8q22,1	АР
NRHP12(613820)	<i>TTC21B</i> (612014)	2q24,3	АД, АР
NRHP13(614377)	<i>WDR19</i> (608151)	4p14	АР
NRHP14(614844)	<i>ZNF423</i> (604557)	16q12,1	АД, АР
NRHP15(614845)	<i>CEP164</i> (614848)	11q23,3	АР
NRHP16(615382)	<i>ANKS6</i> (615370)	9q22,33	АР
NRHP18(615862)	<i>CEP83</i> (615847)	12q22	АР
NRHP19(616217)	<i>DCDC2</i> (605755)	6p22,3	АР
NRHP20(617271)	<i>MAPKBPI</i> (616786)	15q15,1	АР
NRHPL1 (613159)	<i>XPNEP3</i> (613553)	22q13,2	АР

Примечание. NRHP — нефронофтиз; АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный.

началом (ORPHA:93589, юношеский, взрослый, late-onset nephronophthisis), считают прогрессирующие почечной недостаточности до терминальной уремии к 19–22 годам, однако описаны случаи тяжелого течения нефронофтиза-3 с рождения с летальным исходом в неонатальном периоде [1, 2, 15–18].

Таким образом, дифференциальный диагноз должен проводиться между нефронофтизом и связанными с ним синдромами во всех случаях выявления почечных кист и/или гиперэхогенности паренхимы обеих почек у плода как при наличии, так и в отсутствие сопутствующего маловодия с развитием Поттер-фенотипа и внепочечных проявлений в виде поражения центральной нервной системы, печени, органов зрения и слуха, аномалий и пороков развития скелета, сердца и сосудов [15–20].

Клинический случай. Мальчик (2020 г. р.) родился от второй нормально протекавшей беременности, срочных родов (масса при рождении 3690 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов). Семья с отрицательным анамнезом по кистозным заболеваниям, родители не являются кровными родственниками.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые двусторонние кисты почек выявлены пренатально у плода при третьем ультразвуковом скрининге, количество околоплодных вод соответствовало сроку гестации. После рождения признаков дыхательной недостаточности, судорожного синдрома, клинических проявлений острого повреждения почек не выявлено. По результатам ультразвукового исследования на 2-е сутки после рождения подтверждены увеличение объема обеих почек (TKV 84,1 см³) и гиперэхогенность паренхимы в отсутствие корково-мозговой дифференцировки паренхимы, губчатая эхоструктура паренхимы представлена множеством мелких (до 3 мм) кистозных образований. С 3-х суток диагностированы артериальная гипертензия (121/65 мм рт.ст.), гиперреинемия (218 пг/мл), гипонатриемия (127 ммоль/л), диурез адекватный. По результатам эхокардиографии — открытое овальное окно 3,5 мм с лево-правым сбросом, осмотрен кардиологом — данных, подтверждающих врожденный порок сердца и крупных сосудов, не выявлено. В возрасте 14 дней по результатам компьютерной томографии — контур почек лобуляр-

Таблица 2. Особенности фенотипа и генотипа заболеваний, обусловленных мутациями гена *TMEM67*

Table 2. Features of the phenotype and genotype of diseases developing as a result of mutations in the *TMEM67* gene

Заболевание, ген, наследование	Фенотип
Нефронофтиз-11 (613550); <i>TMEM67</i> , AP	Задержка роста, анемия, врожденный фиброз печени, задержка психомоторного развития, легкая атрофия коры головного мозга, дегенерация сетчатки, анизокория, косоглазие, нистагм, TKV увеличен, тХБП у детей в возрасте старше 6–9 лет и подростков
Синдром Meckel–Gruber-3 (607361); <i>TMEM67</i> , AP	Врожденный фиброз печени, аномалии желчевыводящих протоков, затылочное энцефалоцеле, мальформация среднего мозга, аномалия развития мозжечка (синдром Dandy–Walker), гидроцефалия, «волчья пасть», постаксиальная полидактилия рук и ног, летальный исход внутриутробно или в перинатальном периоде, TKV увеличен
Синдром Bardet–Biedl-14 (615991); <i>TMEM67</i> и <i>CER290</i> , AP	Ожирение, задержка развития, умственная отсталость, пигментный ретинит, тХБП
Синдром Joubert-6 (610688); <i>TMEM67</i> , AP	Отставание в физическом развитии, врожденный фиброз печени, аномалии желчевыводящих протоков, задержка развития/умственная отсталость, признак «коренного зуба»/«зуба-моляра» (по результатам магнитно-резонансной томографии), гипоплазия/аплазия червя мозжечка, глубокая задняя межножковая ямка, утолщение и удлинение верхних ножек мозжечка, аномалии IV желудочка, мышечная гипотония, атаксия, глазодвигательные нарушения, окуломоторная апраксия, дегенерация сетчатки, хориоретинальная колобома, слепота, нарушение регуляции дыхания, полидактилия, нефронофтиз, тХБП
Синдром COACH-1 (216360); <i>TMEM67</i> , AP	Начало в грудном возрасте, низкий рост, врожденный фиброз (цирроз) печени, аномалии желчевыводящих протоков, синдром портальной гипертензии, задержка развития, умственная отсталость, олигофрения, гипотония, атаксия, гиперрефлексия, судороги, гипоплазия/аплазия червя мозжечка, признак «коренного зуба»/«зуба-моляра», колобома зрительного нерва, нистагм, глазодвигательная апраксия, гипертелоризм, нефронофтиз, тХБП (могут отсутствовать поражение почек и колобома)
Синдром RHYNS (602152); <i>TMEM67</i> , AP	Невысокий рост, отставание костного возраста, врожденные параличи черепных нервов, птоз, косоглазие (экзотропия), пигментный ретинит, односторонняя тяжелая нейросенсорная тугоухость, генерализованная остеопения, утолщение свода черепа, сколиоз, неровные края вертлужных впадин, гипоплазия подвздошных костей, истончение коры диафизов, гипоплазия эпифизов, изменение радиусов, длины, истончение трубчатых костей, брахидактилия, гипопитуитаризм, дефицит соматотропного и тиреотропного гормонов, нефронофтиз, тХБП

Примечание. тХБП — терминальная стадия хронической болезни почек; AP — аутомосомно-рецессивный.

ный, кортикальная пластинка неравномерно истончена, признаки множественных кист обеих увеличенных почек (правая почка 73×47×43 мм, левая почка 76×47×36 мм), медуллярное вещество на уровне почечных кист не дифференцируется, патологических образований в печени, селезенке, поджелудочной железе не обнаружено. На 21-й день жизни функция почек сохранена (креатинин крови 37 мкмоль/л), гипонатриемия (131 ммоль/л), ацидоз и анемия не выявлены. На фоне антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в дозе 0,5 мг/кг/сут нормализация артериального давления до 74/40 мм рт.ст.

Дифференциальный диагноз у ребенка проводили с вариантами инфантильного клинического типа нефронофтиза. Убедительных данных в пользу фенотипа нефронофтиза-2, нефронофтиза-16, нефронофтиза-3, нефронофтиза-12, нефронофтиза-14, для которых характерна почечная недостаточность, прогрессирующая в грудном возрасте, и внепочечные проявления цилиопатии, не получено.

В возрасте 2 мес (масса 5,6 кг, длина тела 57 см) ребенок по месту жительства осмотрен офтальмологом, хирургом, неврологом, проведена нейросонография — патологии не выявлено, при эхокардиографии определяется межпредсердное сообщение (открытое овальное окно) 2 мм.

В клинике нефрологии ребенок обследован в возрасте 3 мес в связи с эпизодами подъема артериального давления до 140/75 мм рт.ст. На момент госпитализации физическое (масса 6,1 кг, длина тела 58 см) и психомоторное (гулит, улыбается, узнает маму, уверенно держит голову в положении лежа на животе и в вертикальном положении, следит за игрушкой) развитие соответствуют возрасту, сохраняется нефрогенная артериальная гипертензия, гиперренинемия (244 пг/мл), выявлены компенсированный метаболический ацидоз, легкая степень гипохромной микроцитарной норморегенераторной анемии. По результатам ультразвукового исследования общий объем почек увеличен (TKV 100 см³), паренхима мозгового слоя представлена диффузными мелкими кистами (максимальный размер кисты 5 мм), сохраняются гиперэхогенность паренхимы, снижение корково-мозговой дифференцировки паренхимы почек, гепатомегалия. Увеличена доза антигипертензивного средства до 3 мг/кг/сут, на фоне лечения артериальное давление стабильно в пределах 81/67 мм рт.ст. (во сне) до 85/76–100/75 мм рт.ст. (в периоды бодрствования). С учетом отрицательного семейного анамнеза (обследованы ультразвуковым методом родственники в 3 поколениях, включая сибса 4,5 года), особенностей диагностики (пренатальное выявление двусторонних почечных кист преимущественно расположенных в мозговом слое паренхимы в отсутствие маловодия) и клинического течения заболевания — нефромегалия с рождения, нефрогенная артериаль-

ная гипертензия с 3-х суток после рождения, в возрасте 3 мес отсутствие клинико-биохимических признаков врожденного фиброза печени, признаков почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин), внепочечных проявлений в виде поражения центральной нервной системы, скелета, сердца, органов дыхания, зрения и слуха, клинический диагноз трактовался как поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, с сохранной функцией почек. Для исключения фенотипа наследственной кистозной болезни почек с согласия родителей ребенку грудного возраста проведено молекулярно-генетическое исследование. Анализ полноэкзомного секвенирования ДНК выявил у пробанда патогенный вариант с рецессивным типом наследования в гомо-/гемизиготном состоянии с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*.

В возрасте 5 мес функция почек сохранена (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин), гиперренинемия (128 пг/мл), гиперальдостеронемия (506 пг/мл), гипонатриемия (134 ммоль/л), повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза 63 ед/л, аспартатаминотрансфераза 68 ед/л) в сыворотке крови, анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,59 \cdot 10^{12}/л$), нормохромная (MCH 82,2 пг, MCHC 34,3), нормоцитарная (MCV 82 fl), норморегенераторная (Ret 2‰). В возрасте 8 мес у ребенка выявлены биохимические признаки минимального цитолиза и холестаза, которые расценены как результат реактивного состояния печени и дискинетических явлений со стороны желчевыводящих путей, по поводу чего проведен курс гепатопротекторного препарата на основе урсодезоксихолевой кислоты, в результате лечения отмечена положительная динамика.

На момент описания клинического случая ребенок в возрасте 1 года не имеет отставания в физическом и психомоторном развитии, признаков почечной недостаточности. Наличие нефрогенной артериальной гипертензии у пробанда с двусторонними множественными мелкими (до 5 мм) диффузными паренхиматозными (преимущественно в мозговом слое) кистами почек, нефро- и гепатомегалии по данным ультразвукового исследования и результаты молекулярно-генетического исследования (обнаружен патогенный вариант в гомо-/гемизиготном состоянии с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*) позволяют трактовать диагноз следующим образом: нефронофтиз-11 вследствие мутации гена *TMEM67* с сохранной функцией почек. Нефрогенная артериальная гипертензия требует продолжения лечения и последующего наблюдения.

Обсуждение

Среди наследственных кистозных болезней почек в 25–50% случаев встречаются фенотипы, которые характеризуются сходством ренальных и экстраренальных проявлений в отсутствие четко различимых

почечных кист по результатам ультразвукового исследования как пренатально, так и до наступления терминальной стадии хронической болезни почек после рождения [17, 18, 21]. Нефронофтиз и нефронофтиз-связанные цилиопатии имеют разнообразные клинические проявления (фиброз печени и кортико-медуллярные почечные кисты, пороки развития мозга, дегенерацию сетчатки, деформации скелета, отставание в росте и развитии, пороки сердца, дисморфизм лица, situs inversus) в детском возрасте, что в сочетании с генетической гетерогенностью этой группы заболеваний (синдромов) повышает число фенокопий [4, 6–8]. Несмотря на успехи молекулярной генетики, генетическая основа нефронофтиза и нефронофтиз-связанных цилиопатий в 40–75% случаев остается не раскрытой. При подозрении на фенокопию заболевания рекомендуют проведение полноэкзомного секвенирования ДНК [8, 21, 22]. При тяжелых неонатальных фенотипах кистозной болезни почек молекулярно-генетический метод диагностики позволяет выявить мутации в нескольких генах (дигенная болезнь), важных для формирования почечных кист [21, 23]. Для нефронофтиза-11, развивающегося вследствие миссенс-мутаций гена *TMEM67* (p.Cys615Arg), характерен менее тяжелый фенотип в отличие от синдрома Meckel–Gruber-3 или синдрома Joubert-6 [13, 14]. Для гомозиготного варианта c.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67* характерны увеличение объема почек при рождении и врожденный фиброз печени, описаны случаи как без неврологических проявлений (задержка статомоторного развития, атрофия коры головного мозга, агенезия червя мозжечка) и аномалий органа зрения (страбизм, нистагм, дегенерация сетчатки), так и с их подтверждением. При мутациях гена *TMEM67* описана высокая вероятность снижения обоняния (гипосмия) у детей и подростков. Считают, что это клиническое проявление связано с цилиопатией назального эпителия в структуре основного заболевания, а не с состоянием функции почек, так как степень выраженности гипосмии не зависит

от стадии хронической болезни почек [24]. Фенотип при мутациях *TMEM67* характеризуют пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки [25]. Терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов с гомозиготным вариантом c.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*, по данным авторов, наступает в возрасте старше 6–9 лет (чаще у подростков). Не отмечено рецидивов нефронофтиза в трансплантате, внепочечные проявления прогрессируют независимо от проведенной трансплантации почки [1, 15–18, 21, 22].

Подтверждение мутации гена при молекулярно-генетическом исследовании открывает новые возможности персонализированного подхода к выбору терапии наследственного заболевания с учетом генетических особенностей конкретного пациента [26, 27]. В представленном клиническом наблюдении ребенка с нефронофтизом-11 (ORPHA:655) установление мутации гена *TMEM67* позволило успешно сочетать нефро- и гепатопротективное, антигипертензивное лечение, избегая полипрагмазии и ее осложнений, проводить контроль развития известных при данном генотипе ренальных и экстраренальных осложнений, оценить риск прогрессирования в терминальную стадию хроническую болезнь почек и осуществлять подготовку к терапии, замещающей функцию почек.

Заключение

Представленные в статье обзор литературы и клиническое наблюдение демонстрируют актуальность проблемы, которая включает как клинико-генетическую гетерогенность нефронофтиза и связанных с ним синдромов, так и разнообразие описанных фенокопий, что обосновывает ценность молекулярно-генетического исследования для исключения ошибок в диагностике и лечении (особенно у пациентов с отрицательным семейным анамнезом) и продолжения поиска таргетной терапии данной группы редких (орфанных) наследственных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders. <https://omim.org>. <https://omim.org/entry/256100>. Ссылка активна на 22.12.2021
2. The portal for rare diseases and orphan drugs. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=655. Ссылка активна на 22.12.2021
3. Wolf M.T.F. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27(2): 201–211. DOI: 10.1097/mop.000000000000194
4. Kang H.G., Cheong H. Nephronophthisis. *Child Kidney Dis* 2015; 19: 23–30. DOI: 10.3339/chikd.2015.19.1.23
5. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Нефронофтиз у детей. В: Наследственные болезни почек у детей. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Руководство для врачей под редакцией Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 299–309 [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Nephronophthisis in children. In: Hereditary kidney disease in children. Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. A guide for doctors edited by N.D. Savenkova. SPb.: Levsha. Sankt-Peterburg, 2020; 299–309. (in Russ.)]
6. Mochizuki T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. Editor Nitta K. *Contrib Nephrol. Basel; Karger*, 2018; 195: 31–41. DOI: 10.1159/000486932
7. Abdelwahed M., Maaloul I., Benoit V., Hilbert P., Hachicha M., Kamoun H. et al. Copy-number variation of the *NPHP1* gene in patients with juvenile nephronoph-

- thisis. *Acta Clinica Belgica* 2021; 76(1): 16–24. DOI: 10.1080/17843286.2019.1655231 Epub 2019; Aug 10
8. Braun D.A., Hildebrandt F. Ciliopathies. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2016; 9(3): a028191. DOI: 10.1101/cshperspect.a028191
 9. Stokman M.F., van der Zwaag B., van de Kar N.C.A.J., van Haelst M.M., van Eerde A.M., van der Heijden J.W. et al. Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(10): 1701–1712. DOI: 10.1007/s00467–018–3958–7
 10. Luo F., Tao Y-H. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrol* 2018; 23 (10): 904–911. DOI: 10.1111/nep.13393
 11. Sweeney Jr W.E., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner E.D. Childhood Polycystic Kidney Disease *Pediatric Nephrology*, 7nd ed. Editors Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., Emma F., Goldstein S.L. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2016; 1103–1153. DOI: 10.1007/978–3–662–43596–0
 12. König J., Kranz B., König S., Schlingmann K.P., Titieni A., Tönshoff B. et al. Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (12): 1974–1983. DOI: 10.2215 / cjn.01280217
 13. Szymanska K., Hartill V.L., Johnson C.A. Unraveling the genetics of Joubert and Meckel-Gruber syndromes. *J Pediatr Genet* 2014; 3(2): 65–78. DOI: 10.3233/PGE-14090
 14. Chaki M., Hoefele J., Allen S.J., Ramaswami G., Janssen S., Bergmann C. et al. Genotype — phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011; 80: 1239–1245. DOI: 10.1038/ki.2011.284
 15. Rasmussen M., Sunde L., Nielsen M.L., Ramsing M., Petersen A., Hjortshøj T.D. et al. Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clinic Genet* 2018; 93(4): 860–869. DOI: 10.1111/cge.13185
 16. Gunay-Aygun M., Parisi M.A., Doherty D., Tuchman M., Tsilou E., Kleiner D.E. et al. MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert syndrome. *J Pediatr* 2009; 155(3): 386–392.e1 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.045
 17. Szabó T., Orosz P., Balogh E., Jávorszky E., Mátyus I., Bereczki C. et al. Comprehensive genetic testing in children with a clinical diagnosis of ARPKD identifies phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(10): 1713–1721. DOI: 10.1007/s00467–018–3992–5
 18. Otto E.A., Tory K., Attanasio M., Zhou W., Chaki M., Paruchuri Y. et al. Hypomorphic mutations in meckelin (MKS3/TMEM67) cause nephronophthisis with liver fibrosis (NPHP11). *J Med Genet* 2009; 46: 663–670. DOI: 10.1136/jmg.2009.066613
 19. Игнатова М.С., Длин В.В., Новикова П.В. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей. М.: Оверлей, 2014; 348. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikova P.V. Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors. Moscow: Overlay, 2014; 348. (in Russ.)]
 20. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. *Рос вестн перинатол педиатр* 2021; 66(1): 47–51. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter sequence with cystic kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2021; 66(1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51
 21. Obeidova L., Seeman T., Fencel F., Blahova K., Hojny J., Elisakova V. et al. Results of targeted next-generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis. *PLoS One* 2020; 15(6): e0235071. DOI: 10.1371/journal.pone.0235071
 22. Otto E.A., Ramaswami G., Janssen S., Chaki M., Allen S.J., Zhou W. et al. Mutation analysis of 18 nephronophthisis associated ciliopathy disease genes using a DNA pooling and next generation sequencing strategy. *J Med Genet* 2011; 48: 105e116. DOI: 10.1136/jmg.2010.082552
 23. Bergmann C., von Bothmer J., Ortiz BruEchle N., Venghaus A., Frank V., Fehrenbach H. et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2047–2056. DOI: 10.1681/ASN.2010101080
 24. Dahmer-Heath M., Schriever V., Kollmann S., Schleithoff C., Titieni A., Cetiner M. et al. Systematic evaluation of olfaction in patients with hereditary cystic kidney diseases/renal ciliopathies. *J Med Genet* 2021; 58(9): 629–636. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020–107192
 25. Van Wijngaarden A.L., Hiemstra Y.L., Koopmann T.T., Ruivenkamp C.A.L., Aten E., Schali J.M.J. et al. Identification of known and unknown genes associated with mitral valve prolapse using an exome slice methodology. *J Med Genet* 2020; 57(12):843–850. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019–106715
 26. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Рос вестн перинатол педиатр* 2021;66(2):6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
 27. Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии. *Рос вестн перинатол педиатр* 2019, 64(2): 5–12. [Kobrin B.A., Zhakov Ya.I., Sukhorukov V.S. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies. *Ros Vestn Perinatol Peditr* 2019; 64(2): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–2–5–12

Поступила: 12.01.22

Received on: 2022.01.12

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.