

## **Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм**

*Н.Д. Савенкова, Д.Д. Батраков*

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

### **The hereditary nephrotic syndrome in children: features of clinical phenotype and genotype, pathogenesis, renal prognosis of isolated and syndromic forms**

*N.D. Savenkova, D.D. Batrakov*

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре литературы представлены клинический фенотип и генотип, патогенез, почечный прогноз наследственного нефротического синдрома изолированной и синдромальной с экстраперенальной манифестацией форм у детей. Освещены клинико-генетические особенности наследственного стероидчувствительного и стероидрезистентного нефротического синдрома у детей, обусловленного мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломеруллярной базальной мембранны, структурные и функциональные белки подоцита. Данные литературы демонстрируют неблагоприятный почечный прогноз у детей с наследственным стероидрезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и диффузным мезангимальным склерозом, с клинической манифестацией в возрасте 0–17 лет, прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте 0,4–18 лет. Замещающая терапия с применениемodialиза и трансплантации почки повышает выживаемость и качество жизни детей с наследственным нефротическим синдромом.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, фенотип, генотип, стероидчувствительность, стероидрезистентность.

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д. Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛ И ПЕДИАТР 2023; 68:(2): 13–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-13-21

The review of the literature presents the clinical phenotype and genotype pathogenesis, renal prognosis of isolated and extra-renal manifestation form of hereditary nephrotic syndrome in children. The clinical and genetic features of hereditary steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome in children caused by mutations of genes encoding the main components of the slit diaphragm, glomerular basement membrane, structural and functional proteins of the podocyte are highlighted. Literature data demonstrate an unfavorable renal prognosis in children with hereditary steroid-resistant nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis and diffuse mesangial sclerosis with clinical manifestation at the age of 0–17 years with progression to terminal renal failure at the age of 0.4–18 years. Renal replacement therapy with dialysis and kidney transplantation improves the prognosis, survival, and quality of life of children with hereditary nephrotic syndrome.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, phenotype, genotype, steroid-resistant, steroid-sensitive.

**For citation:** Savenkova N.D., Batrakov D.D. The hereditary nephrotic syndrome in children: features of clinical phenotype and genotype, pathogenesis, renal prognosis of isolated and syndromic forms. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 13–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-13-21

**А**ктуальность проблемы наследственного нефротического синдрома у детей обусловлена особенностями клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, течения с высоким риском прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности уже в детском возрасте [1–8]. Высказывание ученых о том, что нефрин начинает новую эру в понимании патогенеза протеинурии при врожденном

нефротическом синдроме «финского типа», основано на доказательных генетических исследованиях M. Kestila и соавт. [9] (1998), выявивших мутацию гена *NPHS1*. В результате генетических исследований в педиатрической нефрологии установлены генотип и фенотип изолированного и с экстраперенальной манифестацией нефротических синдромов у педиатрических пациентов. Молекулярно-генетические исследования выявили мутации в генах, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, базальной мембранны клубочков почек, структурные и функциональные белки подоцита, что позволило установить патогенез наследственного нефротического синдрома у детей [1–8]. В педиатрической литературе приведены характеристики генотипа и фенотипа наследственного нефротического синдрома, стероидрезистентного с типичной

© Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д., 2023

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

Батраков Денис Дмитриевич — студент VI курса Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

гистологией фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза, указан возраст пациентов к моменту манифестации наследственного нефротического синдрома, который составляет 0–17 лет, и возраст прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности, составляющий 0,4–18 лет [1–8].

Цель обзора — обобщение имеющихся в литературе сведений об особенностях генотипа и клинико-морфологического фенотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированного и синдромального нефротического синдрома у детей.

### **Наследственный изолированный нефротический синдром**

*Нефротический синдром 1-го типа вследствие мутаций гена NPHS1.* Ген *NPHS1* (хромосомная локализация — 19q13.12) кодирует нефрин — главный компонент щелевой диафрагмы [1–9]. Вследствие мутаций гена *NPHS1* манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром «финского типа» с выраженным отеками вплоть до развития анasarки, с морфологической картиной фокально-сегментарного гломерулосклероза, диффузного мезангиального склероза, у детей в возрасте 0–10 лет с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте от 5 мес до 15 лет [1–8]. Реже мутации в этом гене сопровождаются минимальными изменениями. Замещающая функция почек терапия с применением перитонеальногоodializa и трансплантации почки улучшают прогноз и качество жизни детей. Согласно данным литературы пятилетняя выживаемость детей с нефротическим синдромом вследствие мутаций гена *NPHS1* после трансплантации почки достигает более 90%, а после трансплантации почечного аллотранспланта — более 80% [10, 11]. Рецидив нефротического синдрома в трансплантате обусловлен образованием антител к нефрину [3, 7, 12]. Повторные трансплантации почки требуются реципиентам в молодом возрасте [3, 7, 12].

*Нефротический синдром 2-го типа вследствие мутаций гена NPHS2/PDCN.* Ген *NPHS2/PDCN*, картированный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин — интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–8, 13]. Мутации гена *PDCN* ответственны за развитие у детей аутосомно-рецессивного нефротического синдрома гормонорезистентного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диффузным мезангиальным склерозом или стероидочувствительного нефротического синдрома с минимальными изменениями. Нефротический синдром манифестирует у детей в возрасте 0–10 лет, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности к 2–18 годам [1–6]. Описано развитие рецидивов нефротического

синдрома у детей через 1–4 года после трансплантации почки с выявлением или в отсутствие антител к подоцину [1, 2, 4–6].

*Нефротический синдром 3-го типа вследствие мутаций гена PLCE1.* Ген *PLCE1* картирован на хромосоме 10q23.33, кодирует фосфолипазу С эпсилон-1, экспрессированную в подоцитах [1–8, 14]. Фосфолипаза С эпсилон-1 катализирует гидролиз фосфоинозитидов с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата и диасилглицерола, которые инициируют рост и дифференцировку клеток [1–8, 14]. Вследствие мутации *PLCE1* в щелевой диафрагме экспрессия подоцина и нефрина уменьшается, что приводит к протеинурии [1–8, 14]. Возраст детей к манифестации аутосомно-рецессивного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом составляет 0–8 лет [4, 5, 14]. Нефротический синдром с сохранной функцией почек характеризуется частичной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии преднизолоном, циклоспорином или стероидорезистентностью с развитием терминальной стадии почечной недостаточности у детей в возрасте от 5 мес до 12 лет [4, 5, 14].

*Нефротический синдром 4-го типа вследствие мутаций гена WT1.* Мутации гена *WT1* (ген-супрессор опухолей), расположенного на хромосоме 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса (*WT1* — Wilms tumor protein 1), ответственные за развитие аутосомно-рецессивного или аутосомно-домinantного нефротических синдромов с морфологической картиной диффузного мезангиального склероза без экстраперитонеальных симптомов у новорожденных и грудных детей [1–8]. Стероидорезистентный нефротический синдром прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в раннем и школьном возрасте [1–8].

*Нефротический синдром 5-го типа вследствие мутаций гена LAMB2.* Ген *LAMB2*, картированный на хромосоме 3p21.31, кодирует субстанцию  $\beta_2$  ламина — компонента базальной мембраны клубочков почки [1–8]. Мутации гена *LAMB2* обусловливают развитие аутосомно-рецессивного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом без патологии органов зрения, характерных для синдрома Pierson. Нефротический синдром диагностируют у детей в возрасте 0–6 лет, прогрессирование в терминальную стадию почечной недостаточности — до 18 лет [1–5].

*Нефротический синдром 6-го типа вследствие мутаций гена PTPRO.* Ген *PTPRO*, хромосомная локализация — 12p12.3, кодирует рецептор тирозинпротеинфосфатазы О (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type O). Рецептор белка тирозинфосфатазы О идентифицирован как трансмембранный белок, локализованный в ножках подоцитов [1–8]. F. Ozaltin и соавт. (2011) [15] у 3 сибсов со стероидо-

резистентным нефротическим синдромом, родившихся от кровнородственных турецких родителей, обнаружили гомозиготную мутацию в гене *PTPRO*. Старший сибс с наиболее тяжелым нефротическим синдромом, с почечной недостаточностью, получавший замещающую функцию почек терапию с применением диализа и трансплантации почки, имел 2 мутации: в гене *PTPRO* в гомозиготном состоянии и гетерозиготный вариант в гене *PDCN* (R229Q). У детей с мутацией гена *PTPRO* в возрасте 5–14 лет манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий в терминалную стадию почечной недостаточности до 18 лет [1–8, 15].

*Нефротический синдром 7-го типа вследствие мутаций гена DGKE.* Нефротический синдром 7-го типа (*NPHS7*) и предрасположенность к атипичному гемолитико-уремическому синдрому 7-го типа (*AHUS7*) обусловлены гомозиготной или гетерозиготной мутацией в гене *DGKE*, картированном на хромосоме 17q22 [1]. Мутации гена *DGKE* ответственны за развитие протеинурии или нефротического синдрома с мембранопролиферативным гломерулонефритом (без отложений С3), реже фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей в возрасте 1–17 лет с прогрессированием в почечную недостаточность в 2–18 лет [1, 16]. Нефротический синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей характеризуется стероидной резистентностью или неполной ремиссией в результате иммуносупрессивной терапии. Трансплантация почки улучшает почечный прогноз и выживаемость детей [1, 16].

*Нефротический синдром 8-го типа вследствие мутации гена ARHGDIA.* Ген *ARHGDIA*, картированный на 17q25.3, кодирует Rho-GDP ингибитор-альфа [1–8]. Мутации гена приводят к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–8]. I.R. Gupta и соавт. (2013) [17] идентифицировали гомозиготную мутацию в гене *ARHGDIA* у сестер, рожденных от кровнородственных пакистанских родителей. У обеих девочек развился тяжелый врожденный нефротический синдром с диффузным мезангимальным склерозом, у одной из них констатирован летальный исход. Аутосомно-рецессивная подоцитопатия со стероидорезистентным нефротическим синдромом с диффузным мезангимальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом манифестирует у детей в возрасте от 6 нед до 3 лет с прогрессированием в терминалную уремию в детском возрасте [1–8, 17].

*Нефротический синдром 9-го типа вследствие мутаций гена ADCK4 (COQ8B).* Гетеро- и гомозиготные мутации гена *ADCK4 (COQ8B)*, картированного на 19q13.2, приводят к нарушению биосинтеза и дефициту коэнзима Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), который является компонентом дыхательной цепи митохондрий подоцитарных клеток [1–8, 18, 19]. Мутации гена *ADCK4* обусловливают развитие у детей в возрасте 0–12 мес

митохондриальной подоцитопатии с аутосомно-рецессивным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангимальным склерозом без экстраперенальных проявлений, таких как мышечная гипотония, неврологические расстройства, тугоухость, с прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа и трансплантации почки в 1–18 лет [1–8, 18–20]. S. Ashraf и соавт. (2013) [18] сообщили о 15 пациентах из 8 неродственных семей с началом нефротического синдрома в возрасте от 0 до 20 лет. F. Wang и соавт. (2017) [19] обнаружили мутацию в гене *ADCK4* у 120 детей (0–17 лет) со стероидорезистентным нефротическим синдромом в 6,67%. M. Atmaca и соавт. (2017) [20] описали мутации гена *ADCK4* у подростков с протеинурией и почечной недостаточностью. Нефротический синдром, резистентный к терапии стероидами, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности, при которой требуется трансплантация почек. Терапия препаратами коэнзима Q<sub>10</sub> приводит к клиническому улучшению у детей с подоцитопатией вследствие мутации гена *ADCK4* [6, 19, 20].

*Нефротический синдром 10-го типа вследствие мутации гена EMP2.* Ген *EMP2*, картированный на хромосоме 16p13.13, кодирует эпителиальный мембранный белок 2-го типа, который локализован в ножках подоцитов и эндотелиальных клетках капилляра клубочка и участвует в клеточной пролиферации [1]. Гомозиготные мутации в гене *EMP2* обуславливают у детей развитие аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного стероидочувствительного или стероидозависимого нефротического синдрома с сохранной функцией почек [1–8, 21, 22]. H.Y. Gee и соавт. (2014) [21] сообщили о мутации гена *EMP2* у 4 детей из 3 неродственных семей с нефротическим синдромом, возникшим в возрасте 0–3 лет. У сибсов (мальчики) с часто рецидивирующими стероидозависимом нефротическим синдромом в результате терапии циклофосфамидом достигнута ремиссия, в 20-летнем возрасте функция почек сохранилась.

*Нефротический синдром 16-го типа вследствие мутации гена KANK2.* Ген *KANK2* картирован на 19p13.2, кодирует спирально-спиральный домен и анкириновый повторяющийся домен, локализованные в подоцитарных клетках. *KANK2* изолирует коактиваторы стероидных рецепторов, такие как SRC1 и NCOA1 [1–8, 22–24]. В результате мутации гена манифестирует подоцитопатия с гормочувствительным нефротическим синдромом и сохранной функцией почек. H.Y. Gee и соавт. (2015) [24] диагностировали нефротический синдром с минимальными изменениями, с сохранной функцией почек вследствие гомозиготной мутации гена *KANK2* у 3 детей из 2 неродственных семей с манифестацией в возрасте от 2 до 3 лет. У 2 сибсов, рожденных от арабских родственных родителей, нефро-

тический синдром характеризовался стероидной чувствительностью, у ребенка европейского происхождения стероидной зависимостью.

*Нефротический синдром 20-го типа вследствие мутации гена TBC1D8B.* Ген *TBC1D8B*, картирован на Xq22.3. *TBC1D8B* обнаружен в подоцитах, взаимодействует с *RAB11B*, регулирует везикулярный транспорт нефрина посредством передачи сигналов *RAB11* [1, 4, 5, 25]. G. Dorval и соавт. (2019) [25] описали у 3 детей из одной семьи стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с X-сцепленным рецессивным типом наследования вследствие гомо- и гетерозиготной мутации. Стероидорезистентный нефротический синдром манифестирует у новорожденных и грудных детей, прогрессирует в терминалную стадию почечной недостаточности в детском возрасте [1, 4, 5, 25].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена CRB2.* Ген *CRB2* картирован на 9q33.3, кодирует Crumbs протеин-2 комплекса полярности, экспрессированный в щелевой диафрагме [1–8, 26]. Вследствие утраты функции мутированного протеина-2 нарушаются структура и функция щелевой диафрагмы. У детей в возрасте от 9 мес до 6 лет манифестирует с аутосомно-рецессивным типом наследования нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и стероидной резистентностью, прогрессирует в почечную недостаточность в детском возрасте [1–8, 26].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена CD2AP.* Ген *CD2AP* с хромосомной локализацией на 6р12.3 кодирует экспрессированный в щелевой диафрагме C2-ассоциированный протеин, необходимый для соединения нефрина с цитоскелетом подоцита, вследствие мутации нарушается ее структура и функция [1–8]. Аутосомно-рецессивный и аутосомно-домinantный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, обусловленный мутацией гена *CD2AP*, манифестирующий у детей 0–5 лет, является стероидорезистентным с прогрессированием в терминалную стадию почечной недостаточности в возрасте 3–7 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена PAX2.* Ген *PAX2* картирован на хромосоме 10q24.31, кодирует Paired box протеин 2 [1–8]. A. Vivante и соавт. (2019) [27] выявили мутации гена *PAX2* у детей из 57 семей со стероидорезистентным нефротическим синдромом в 5,2%. Авторы выявили гетерозиготные мутации в гене *PAX2* у детей с аутосомно-доминантным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Стероидорезистентный нефротический синдром вследствие мутации *PAX2* у детей манифестирует в возрасте 7–18 лет, прогрессирует в терминалную уремию в 18–30 лет [1–8, 27].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена TRPC6.* Ген *TRPC6*, локализованный на 11q22.1, кодирует переходный receptor потенциального

канала C6, который экспрессирован в щелевой диафрагме и подоцитах [1–8]. Мутации гена *TRPC6* обусловливают развитие подоцитопатии с аутосомно-доминантным типом наследования у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Клинически характеризуется нефротическим синдромом с гематурией, артериальной гипертензией с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, стероидной резистентностью, прогрессированием в конечную стадию хронической болезни почек у детей в возрасте 2–18 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена MYO1E.* Ген *MYO1E* с хромосомной локализацией на 15q22.22 кодирует миозин 1Е, который участвует в организации актинового цитоскелета ножек подоцитов [1–8]. Обусловленная мутацией гена *MYO1E* аутосомно-рецессивная подоцитопатия с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом манифестирует у детей в возрасте от 2 мес до 9 лет [1–8]. Нефротический синдром характеризуется гормонорезистентностью или чувствительностью к циклоспорину с прогрессированием в терминалную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте 6–13 лет [1, 4, 5].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена ACTN4.* Аутосомно-доминантный нефротический синдром вследствие мутации гена *ACTN4*, картированного на 19q13.2, кодирующего α-актин-4 в подоцитах, манифестирует у детей в возрасте 3–13 лет. Мутации гена *ACTN4* обусловливают семейную аутосомно-доминантную подоцитопатию с протеинурией или нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентным к стероидной терапии, с прогрессированием в терминалную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте 6–18 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGAP24.* Ген *ARHGAP24* картирован на хромосоме 4q21.2–q21.3, кодирует белок 24, активирующий Rho-GTPase, экспрессированный в подоцитах [1–8]. Мутации гена *ARHGAP24* ответственны за развитие семейного фокально-сегментарного гломерулосклероза с аутосомно-доминантным типом наследования. Мутация гена *RHgap24* описана у probanda из семьи со стероидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующим в терминалную стадию почечной недостаточности в возрасте 20 лет [1].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена ANLN.* Ген *ANLN* локализован на 7p14.2, кодирует F-актин-связывающий белок анилин, экспрессированный в клетках подоцитов и канальцев. Мутации гена *ANLN* ответственны за развитие аутосомно-доминантного стероидорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей в возрасте после 9 лет с прогрессированием в терминалную стадию почечной недостаточности до 18 лет [1–8].

**Нефротический синдром вследствие мутации гена SYNPO.** Ген *SYNPO* с хромосомной локализацией на 5q33.1 кодирует синаптоподин, который экспрессирован в подоцитах. Мутации гена обусловливают развитие аутосомно-доминантной подоцитопатии с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у педиатрических и взрослых пациентов [1–8].

**Нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B.** Y. Harita и соавт. (2017) [28] и N.K. Andeen и соавт. (2018) [29] выявили мутации гена *LMX1B* у детей с аутосомно-доминантным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом без экстравенальных клинических признаков nail–patella синдрома [1, 28, 29]. Возраст педиатрических пациентов к моменту манифестации нефротического синдрома составляет 5–18 лет, возраст исхода в терминальную стадию почечной недостаточности — 18–28 лет [1, 4, 5].

### **Наследственный синдромальный нефротический синдром**

**Нефротический синдром с глазными аномалиями вследствие мутации гена FAT1.** Ген *FAT1* с хромосомной локализацией на 4q35.2 кодирует FAT1-атипичный кадхерин, экспрессированный в щелевой диафрагме и подоцитах [1–6]. Вследствие аутосомно-рецессивной мутации гена *FAT1* нарушается функция подоцитов и щелевой диафрагмы [1, 4, 5, 30, 31]. H.Y. Gee и соавт. (2016) [30] в исследовании 4 семей показали мутации *FAT1*, которые вызывают аутосомно-рецессивный нефротический синдром с гематурией, эктазию канальцев, неврологические поражения. F. Fabretti и соавт. (2021) [31] описали спектр *FAT1*-ассоциированной болезни с выявлением новых мутаций у 4 пациентов из 3 семей (гомозиготные — у 3, сложные гетерозиготные миссенс-варианты — у 1). Авторы охарактеризовали офтальмологический фенотип (птоз, микрофтальмия, кератопатия, колобома) в сочетании почечным фенотипом (протеинурия, нефротический синдром с диффузным мезангимальным склерозом, гиподисплазия, хроническая болезнь почек, требующая диализа у детей в возрасте 7–9 лет) [31]. Манифестация аутосомно-рецессивной нефропатии с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангимальным склерозом у детей в ассоциации с офтальмологическими и неврологическими аномалиями установлена в возрасте 2–6 лет, прогрессирование в терминальную уремию — в 7–14 лет [1–8, 30, 31].

**Нефротический синдром 14-го типа с гипогонадизмом, глухотой, кальцификацией надпочечников вследствие мутации гена SGPL1.** Гомо- и гетерозиготная мутации гена *SGPL1*, локализованного на 10q22.1, кодирующего сфингозин-1-фосфатлиазу, ответ-

ственны за развитие врожденного нефротического с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангимальным склерозом с аутосомно-рецессивным типом наследования у новорожденных детей в ассоциации с кальцификацией надпочечников и надпочечниковой недостаточностью, гипогонадизмом, глухотой или с ихиозом и надпочечниковой недостаточностью [1–5, 32–34]. A.R. Janecke и соавт. (2017) [32] описали мутацию гена *SGPL1* у новорожденных детей с нефротическим синдромом и кальцификацией надпочечников. S. Lovric и соавт. (2017) [33], R. Prasad и соавт. (2017) [34] выявили мутацию гена *SGPL1* у детей с врожденным нефротическим синдромом с диффузным мезангимальным склерозом и прогрессирующей почечной недостаточностью, ассоциированными с кальцификацией надпочечников, надпочечниковой недостаточностью, нейросенсорной глухотой, ихиозом. Высокий риск летального исхода у новорожденных и грудных детей с нефротическим синдромом обусловлен развитием тромботических осложнений, надпочечниковой и почечной недостаточности [1–5, 32–34].

**Нефротический синдром 5-го типа при синдроме Pierson вследствие мутации гена LAMB2.** Ген *LAMB2* с цитогенетической локализацией на 3p21.31 кодирует субъединицу бета-2 ламина — компонент базальной мембраны, сетчатки, базального листка внутрглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [1–8, 35, 36]. Мутации в гене приводят к развитию аутосомно-рецессивного синдрома Pierson (OMIM#609049 — microcoria-congenital nephrotic syndrome). Данные литературы указывают на вариабельность почечных, глазных и неврологических фенотипов, связанных с мутациями *LAMB2* у детей [2–8, 35, 36]. Синдром Pierson вследствие мутаций гена *LAMB2* характеризуется врожденной патологией глаз (нистагм, микрокория, задний лентиконус, катракта, аномалии склеры и сетчатки, стеноз носослезного протока), нервной системы (мышечная гипотония, ретроцеребелярная киста, гидроцефалия). Нефротический синдром с диффузным мезангимальным склерозом манифестирует у детей в возрасте 0–6 лет, прогрессирует в почечную недостаточность в возрасте от 3 мес до 20 лет [1–8, 35, 36].

**Нефротический синдром вследствие мутации гена WT1 при синдроме Denys–Drash.** Мутации гена *WT1*, картированного на 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса 1-го типа, обусловливают развитие с аутосомно-доминантным типом наследования нефротического синдрома с диффузным мезангимальным склерозом и эмбриональной нефробластомы, псевдогермафродитизма у детей в возрасте 0–10 лет [1–8, 37]. Врожденный и инфантильный нефротический синдром с гематурией и/или артериальной гипертензией характеризуется стероидной резистентностью с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте

0–15 лет [1–8, 37]. До трансплантации почки детям с синдромом Denys–Drash с учетом нефробластомы рекомендуют двустороннюю нефрэктомию [38].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена WT1 при синдроме Frasier.* При аутосомно-рецессивном синдроме Frasier выявлена мутация гена *WT1* [1–8]. Синдром Frasier характеризуется фенотипом мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и стеноидорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, манифестирующих у детей в возрасте от 7 мес до 18 лет, с прогнозом развития терминальной стадии почечной недостаточности в возрасте 5–35 лет [1–5]. До трансплантации почки детям с синдромом Frasier с учетом гонадобластомы рекомендуют двустороннюю гонадоэктомию [38].

*Нефротический синдром при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации гена WDR73.* Ген *WDR73*, локализованный на 15q25.2, кодирует WDR40-комплекс протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла подоцитов, синтеза белков в головном мозге и почках [1–8]. Мутации гена *WDR73* ответственны за развитие синдрома Galloway–Mowat, характеризующегося гормонорезистентным нефротическим синдромом с минимальными изменениями, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диффузным мезангимальным склерозом, врожденной микроцефалией, аномалиями головного мозга, ушных раковин и глаз, диафрагмальной грыжей у детей в возрасте 0–13 лет с прогрессированием в терминальную уремию в 10–18 лет [1–8, 39, 40].

*Нефротический синдром при синдроме ногтей–надколенника (nail–patella) вследствие мутации гена LMX1B.* Мутации гена *LMX1B*, картированного на 9q34, кодирующего Lmx1b-транскрипционный фактор, обуславливают патологию коллагена IV типа базальной мембранных клубочков почек, надколенника, костей, глаз [1–8]. Наследственная онихоостеодисплазия с аутосомно-домinantным типом наследования характеризуется гипоплазией или аплазией надколенной чашечки (односторонней или двусторонней), гипоплазией и дистрофией ногтей, отсутствием ногтей на больших пальцах, костными выростами на гребнях подвздошных костей, глаукомой [1–8, 41, 42]. В возрасте 0–13 лет у детей манифестируют протеинурия и гематурия, или стеноидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий в терминальную почечную недостаточность в детском возрасте [1–8, 41, 42].

*Нефротический синдром при иммунокостной дисплазии Schimke вследствие мутации гена SMARCAL1.* Ген *SMARCAL1*, картированный на 2q35, кодирует SW1/SFN-матрикс-ассоциированный актинзависимый регулятор хроматина подсемейства a-like-1 [1–8, 43]. Иммунокостная дисплазия Schimke вследствие мутации гена *SMARCAL* — ред-

кая аутосомно-рецессивная болезнь, характеризующаяся у детей спондилоэпифизарной дисплазией, Т-клеточным иммунодефицитом и лимфопенией, рецидивирующими инфекциями, церебральной ишемией, мигренеподобной головной болью, пигментным невусом, стеноидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1–8]. А. Castellano-Martinez и соавт. (2021) [44] сообщили о клиническом наблюдении иммунокостной дисплазии Schimke с гомозиготной мутацией гена *SMARCAL1* у сестер с низким ростом, дисплазией тазобедренного сустава, нефротическим синдромом [44]. У девочки 6 лет диагностированы резистентный к иммуносупрессивной терапии нефротический синдром, артериальная гипертензия, прогрессирующая почечная недостаточность, что потребовало терапии дialisом. В 5 лет у ее сестры манифестирувал стеноидорезистентный нефротический синдром с нормальными артериальным давлением и функцией почек. У детей с иммунокостной дисплазией в возрасте 0–12 лет манифестирует стеноидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий до терминальной стадии почечной недостаточности в 3–18 лет [1, 4, 5, 43, 44].

*Нефротический синдром с глухотой вследствие мутаций гена COQ6.* Первичный дефицит коэнзима Q<sub>10</sub> вследствие гетерозиготной или гомозиготной мутации в гене *COQ6*, локализованном на 14q24.3, манифестирует у детей 0–6 лет нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангимальным склерозом, нейросенсорной глухотой с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–8, 45–48]. CoQ6 — flavinависимая монооксигеназа, необходимая для биосинтеза кофермента Q<sub>10</sub> — переносчика в дыхательной цепи митохондрий. S.F. Heeringa и соавт. (2011) [45] описали фенотип нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангимальным склерозом в ассоциации с сенсоневральной глухотой, реже судорогами, мышечной гипотонией и полиорганной недостаточностью у детей в возрасте от 2 мес до 6 лет с исходом в терминальную уремию в возрасте от 3 мес до 9 лет [45]. E. Park и соавт. (2017) [46] выявили мутации гена *COQ6* у 6 детей с глухотой и стеноидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующим в терминальную уремию через 15–47 мес от начала манифестации. Авторы сообщили, что терапия коэнзимом Q<sub>10</sub> эффективна у детей. S. Yavuz и соавт. (2017) [47] показали вариабельность генотипа *COQ10–6* и клинического фенотипа, ответа на терапию коэнзимом Q<sub>10</sub> у брата и сестры. Трансплантация почки у детей улучшает прогноз [47, 48].

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

Стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом в ассоциации с буллезным претибиональным эпидермолизом (волдыри в *lamina lucida* — в базальной мембране кожи) и/или ониходистрофией, нейросенсорной глухотой, двусторонним стенозом слезных протоков, интерстициальной болезнью легких и другими аномалиями (анкилоглоссия, расщелина мягкого неба) обусловлен мутациями 4 генов, кодирующих компоненты базальной мембранны клубочков почки: *LAMB3*, локализованного на 1q 32.2 и кодирующего  $\beta$ 3 laminin; *ITGA3*, локализованного на 17q21.33 и кодирующего субстанцию интегрин- $\alpha$ 3; *ITGB4*, картированного на 17q25.1 и кодирующего субстанцию интегрин- $\beta$ 4; *CD151*, картированного на 11p15.5 и кодирующего тетраспанин TM4 [1–5, 8]. Болезнь наследуется по аutosомно-рецессивному типу. Стероидорезистентный нефротический синдром вследствие мутаций генов *LAMB3*, *ITGB4*, *ITGA3*, *CD151* манифестирует у детей 0,4–5 лет, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности в возрасте 2–10 лет [1–5]. Нами описано катамнестическое наблюдение сибсов (мальчик и девочка) с инфантильным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и гематурией, сохранной функцией почек, нейросенсорной глухотой, ониходистрофией кистей и стоп, буллезным эпидермолизом, обусловленных гомозиготной мутацией гена *CB151* [48].

Таким образом, в результате молекулярно-генетических исследований установлены мутации генов,

ответственных за развитие наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома с общим морфологическим фенотипом (фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз) у детей. Внедрение генетического исследования в педиатрическую нефрологию дает новые возможности диагностики наследственного нефротического синдрома и выбора персонализированного лечения с учетом индивидуальных генетических особенностей конкретного пациента [48–51].

## Заключение

У педиатрических пациентов установлены особенности патогенеза, клинического фенотипа и генотипа, почечного прогноза гормонорезистентного и гормоночувствительного наследственного нефротического синдрома вследствие мутаций генов, кодирующих основные компоненты базальной мембранны клубочков почки, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Данные литературы указывают на вариабельность клинической манифестации наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома с общим морфологическим фенотипом (фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, реже минимальные изменения). Возраст педиатрических пациентов к моменту клинической манифестации наследственного нефротического синдрома составляет 0–17 лет и прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности 0,4–18 лет. Замещающая функция почек терапия с применением диализа и трансплантации почки улучшает прогноз, выживаемость и качество жизни детей с наследственным нефротическим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data, November 9, 2022. <https://www.omim.org> (Ссылка активирована на 01.11.2022.)
- Gbadegesin R., Saleem M., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Boyer O. Genetic Basis of Nephrotic Syndrome. Pediatric Nephrology Eighth Edition. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer Naturee Switzerland, 2022; 10: 261–284. DOI: 10.1007/978–3–030–52719–8\_90
- Jalanko H., Jahnukainen T., Hui Ng Kar. Congenital Nephrotic Syndrome. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer Naturee Switzerland, 2022; 11: 285– 300. DOI: 10.1007/978–3–030–52719–8\_78
- Boyer O., Gbadegesin R., Aoife Water A. Clinical Aspects of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, Bagga A., Bates C.M., Shroff R. Springer Naturee Switzerland, 2022; 12: 301–326
- Boyer O., Tory K., Machuca E., Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 1: 805–837. DOI: 10.1007/s00467–007–0633–9
- Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome. Pediatric Kidney Disease. Editors D.F. Geary, F. Schaefer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 17. DOI: 10.1007/978–3–662–52972–0\_17
- Jalanko H., Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. Pediatric Nephrology. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 1: 753–769. DOI: 10.1007/s00467–007–0633–9
- 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
- Kestilla M., Lenkkeri U., Mannikko M. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell 1998; 1(4): 575–582. DOI: 10.1016/s1097–2765(00)80057–x
- Hölttä T., Bonthuis M., Van Stralen K.J., Bjerre A., Topaloglu R., Ozaltin F. 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: 10.1007/s00467–016–3517–z

11. Hamasaki Y., Muramatsu M., Hamada R., Ishikura K., Hataya H. 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
12. 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
13. Rood I.M., Deegens J.K.J., Lugtenberg D., Bongers E.M., Wetzels J.F.M. Nephrotic Syndrome with Mutations in NPHS2: The Role of R229Q and Implications for Genetic Counseling. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(3): 400–403. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.03
14. Boyer O., Benoit G., Gribouval O. Mutational analysis the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 445–452. DOI: 10.1136/jmg.2009.076166
15. Ozaltin F., Ibsirlioglu T., Taskiran E.Z., Baydar D.E., Kaymaz F., Buyukcelik M. et al. Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 139–147. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.05.026
16. Ozaltin F., Li B., Rauhauser A., An S.W., Soylemezoglu O., Gonul I.I. et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 377–384. DOI: 10.1681/ASN.2012090903
17. Gupta I.R., Baldwin C., Auguste D., Ha K.C.H., El-Andaloussi J., Fahiminiya S. et al. ARHGD1A: a novel gene implicated in nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 330–338. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2012-101442
18. Ashraf S., Gee H.Y., Woerner S., Xie L.X., Vega-Warner V., Lovric S. et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 2013; 123(12): 5179–5189. DOI: 10.1172/JCI69000
19. Wang F., Zhang Y., Mao J., Yu Z., Yi Z., YuL. et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid- resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1181–1192. DOI: 10.1007/s00467-017-3590-y
20. Atmaca M., Gulhan B., Korkmaz E., Inozu M., Soylemezoglu O., Candan C. et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1181–1192. DOI: 10.1007/s00467-017-3634-3
21. Gee H. Y., Ashraf S., Wan X., Vega-Warner V., Esteve-Rudd J., Lovric S. et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 884–890. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.04.010
22. Dorval G., Gribouval O., Martinez-Barquero V., Machuka E., Tete M.-J. et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 473–483. DOI: 10.1007/s00467-017-3819-9
23. Karp A.M., Gbadegesin R. Genetics of childhood steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(9): 1481–1488. DOI: 10.1007/s00467-016-3456-8
24. Gee H.Y., Zhang F., Ashraf S., Kohl S., Sadowski C., Vega – Warner V. et al. KANK deficiency leads to podocyte dysfunction an Nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2015; 125: 2375–2384. DOI: 10.1172/JCI79504
25. Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O., Welsh G.I., Bierzynska A., Schmitt A. et al. TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. *Am J Hum Genet* 2019; 104(2): 348–355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016
26. Ebarasi L., Ashraf S., Bierzynska A., Gee H.Y., McCarthy H.J., Lovric S. et al. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; 96(1): 153–161. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.014
27. Vivante A., Chacham O.S., Shril S., Schreiber R., Mane S.M., Pode-Shakked B. et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(9): 1607–1613. DOI: 10.1007/s00467-019-04256-0
28. 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
29. 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.2017.09.023
30. Gee H.Y., Sadowski C.E., Aggarwal P.K., Porath J.D., Yakuлов T.A., Schuele M. et al. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016; 7: 10822. DOI: 10.1038/ncomms10822
31. Fabretti F., Tschernero N., Erger F., Hedergott A., Anja K., Buescher A.K. et al. Expanding the Spectrum of FAT1 Nephropathies by Novel Mutations That Affect Hippo Signaling. *Kidney Int Rep* 2021; 6(5): 1368–1378. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.023
32. Janecke A.R., Xu R., Steichen-Gersdorf E., Waldegg 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
33. 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
34. Prasad R., Hadjidemetriou I., Maharaj A., Meimarisou E., Buonocore F., Salee, M. et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Inves* 2017; 127: 942–953. DOI: 10.1172/JCI90171
35. Arima M., Tsukamoto S., Akiyama R., Nishiyama K., Kohno R.-I., Takashi Tachibana T. et al. Ocular findings in a case of Pierson syndrome with a novel mutation in laminin  $\beta$ 2 gene. *J AAPOS* 2018; 22(5): 401–403. DOI: 10.1016/j.jaapos.2018.03.016
36. Zhang H., Cui J., Wang F., Xiao H., Ding J., Yao Y. LAMB2 mutation with different phenotypes in China. *Clin Nephrol* 2017; 87(1): 33–38. DOI: 10.5414/CN108979
37. 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. DOI: 10.1007/s10157-019-01732-7
38. Коша П., Харамба Ж., Леклерк Ф.-Л. Рекуррентные заболевания в педиатрической нефрологии. *Нефрология*. 2013;17(3):9–16. [Cochat P., Haramba J., Leclerk F.-L. Recurrent Diseases in pediatric renal transplantation. *Nefrologiya* 2013;17(3): 9–16. (in Russ.)]
39. Colin E., Huynh Cong E., Mollet G., Guichet A., Gribouval O., Arrondel C. 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
40. Hyun H.S., Kim S.H., Park E., Cho M.H., Kang H.G. Lee H.S. 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
41. Ghoumid 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

42. Harita Y., Urae S., Akashio R., Isojima T., Miura K., Yamada T., Yamamoto K. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with Nail-Patella syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(10): 1414–1421. DOI: 10.1038/s41431-020-0655-3
43. Sarin S., Javidan A., Boivin F., Alexopoulou I., Lukic D., Svajger B. et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *Histochem Cytochem* 2015; 63(1): 32–44. DOI: 10.1369/0022155414558335
44. Castellano-Martinez A., Acuñas-Soto S., Varga-Martinez R., Rodriguez-Gonzalez M., Mora-Lopez F., Iriarte-Gahete M., Roldan-Cano V. Different Phenotypes of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia (SIOD) in Two Sisters with the Same Mutation in the SMARCAL1 Gene. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022; 22(8): 888–894. DOI: 10.2174/1871530322666220223154028
45. Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M., Zhou W., Sloan A.J., Ji Z. et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011; 121: 2013–2024. DOI: 10.1172/JCI45693
46. Park E., Ahn Y. H., Kang H. G., Yoo K. H., Won N. H., Lee K. B. et al. COQ6 mutations in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis and sensorineural hearing loss. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 139–144. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.040
47. Yavuz S., Altunoglu U., Turkkan O. N., Sevinc B., Gokcay G., Gunes D. K. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency –6(CO-Q10D6): two siblings with variable expressivity of the renal phenotype. *Eur J Med Genet* 2020; 63: 103621. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.01.011
48. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под ред. Н.Д. Савенковой. Ст-Петербург: Левша, 2020; 299–309. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney disease in children. A guide for doctors. Editor Savenkova N.D. St. Petersburg: Levsha, 2020; 299–309. (in Russ.)]
49. 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. Ros vestn perinatal pediatr 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
50. 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 дialis* 2019; 21(2): 234–242. [Prihodina L.C., Papizh S.V., Stolyarevich E.S., Povilaite P.E., Shatalov P.A. Infantile nephrotic syndrome: clinical and morphological characteristics, genetic heterogeneity, outcomes. The experience of one center. Nefrologiya i dializ 2019; 21(2): 234–242. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618–9801–2019–2–342–242
51. Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии. *Рос вестн перинатол педиатр* 2020; 66(2): 6–12. [Savenkova N.D. Hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy. Ros vestn perinatal pediatr 2020; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–12–21

Поступила: 21.12.22

**Конфликт интересов:**

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

Received on: 2022.12.21

**Conflict of interest:**

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