

Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания

Н.М. Зайкова, С.Л. Морозов, С.Е. Рябова, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease

N.M. Zaikova, S.L. Morozov, S.E. Ryabova, V.V. Dlin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Бараката (MIM#146255) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена *GATA3* и проявляющееся гипопаратиреозом (H), нейросенсорной глухотой (D) и почечной недостаточностью (R). HDR-синдром характеризуется высокой клинической вариабельностью. Точная распространенность этого заболевания неизвестна, в литературе описано 180 случаев. Представлены 2 клинических случая. У обоих пациентов выявлена гетерозиготная мутация *de novo* в гене *GATA3*. Наши наблюдения демонстрируют вариабельность клинических фенотипов и неблагоприятный прогноз заболевания у пациентов с синдромом Бараката. Синдром следует предполагать в случаях ранней выраженной глухоты и признаков заболевания почек для своевременной диагностики и назначения соответствующей терапии, включая профилактику прогрессирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: дети, почечная недостаточность, синдром Бараката, гипопаратиреоз, аномалии развития почек.

Для цитирования: Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(2): 86–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-86-92

Barakat Syndrome (MIM#146255) is a rare autosomal dominant disease caused by *GATA3* gene mutation and manifested by hypoparathyroidism (H), sensorineural deafness (D), and renal disease (R). HDR syndrome characterized by high clinical variability and prognosis. The exact prevalence of this disease is unknown, 180 cases are reported in the literature. Two clinical cases are presented. *De novo* heterozygous mutation in the *GATA3* gene was detected in both patients. Our observations demonstrate variability of clinical phenotypes and poor prognosis in patients with Barakat Syndrome. The syndrome should be suspected in cases of early high-grade deafness and kidney disease presentation for the purpose of early diagnosis and appropriate therapy including the prevention of CKD progression.

Key words: children, renal insufficiency, Barakat syndrome, hypoparathyroidism, abnormalities of kidney development.

For citation: Zaikova N.M., Morozov S.L., Ryabova S.E., Dlin V.V. Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(2): 86–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-86-92

Синдром Бараката (MIM#146255) впервые описан А.У. Barakat и соавт. [1] в 1977 г. у сиблингов с гипопаратиреозом, нейросенсорной глухотой и изменениями в почках. Синдром Бараката, также известный как синдром HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness and various renal tissue abnormalities), — аутосомно-доминантное генетическое

заболевание, вызванное гаплонедостаточностью гена *GATA*-связывающего белка 3 (*GATA3*) [2, 3]. Ген *GATA3* экспрессируется в развивающихся околощитовидных железах, внутреннем ухе и почках, а также в тимусе и центральной нервной системе [3]. Ген *GATA3* играет ключевую роль в развитии Т-клеток; фактически *GATA1*, *GATA2* и *GATA3* — факторы, необходимые для гемопоэза. Транс-действующий фактор транскрипции *GATA3* представляет собой белок, специфичный для Т-клеток, принадлежащий к семейству факторов транскрипции типа *GATA*, кодируемых геном *GATA3*, расположенным на хромосоме 10 человека. Длина полипептидной цепи белка составляет 443 аминокислоты, а молекулярная масса — 47 916 (рис. 1) [4].

Генетические мутации, которые могут вызывать HDR-синдром, включают миссенс- или нонсенс-патогенные варианты, небольшие вставки или делеции, которые вызывают структурные вариации в гене *GATA3* [5]. К настоящему времени точных данных о распространенности заболевания в популяции нет, так как идентифицируемые варианты *GATA3* имеются не у всех пациентов с клиническими признаками, сходными с синдромом Бараката [6].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Зайкова Наталья Михайловна — д.м.н., врач отделения нефрологии, сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8166-2449 e-mail: nataliazaikova@mail.ru

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

Рябова Светлана Евгеньевна — мл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3646-7062

Длин Владимир Викторович — д.м.н., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Клинический случай 1. Мальчик 2008 г.р., от первой беременности, преждевременных самостоятельных родов на 35–36-й неделе гестации. При рождении весовые показатели ниже среднего: рост 46 см, масса 2400 г. Семейный анамнез не отягощен (случаев умственной отсталости, гипокальциемии, почечной недостаточности и глухоты в семье не выявлено), брак не близкородственный. На 16-й неделе гестации при ультразвуковом исследовании подозревалась агенезия одной из почек. Раннее физическое развитие ребенка проходило с отставанием, отмечалась задержка речевого развития. Наблюдается с рождения отоларингологом-сурдологом по поводу нейросенсорной тугоухости IV ст., проведена кохлеарная имплантация; офтальмологом по поводу гиперметропии и астигматизма. Наблюдался педиатром в связи с диагностированной в периоде новорожденности кистозной дисплазией обеих почек, постоянной гипокальциемией с 3 мес жизни.

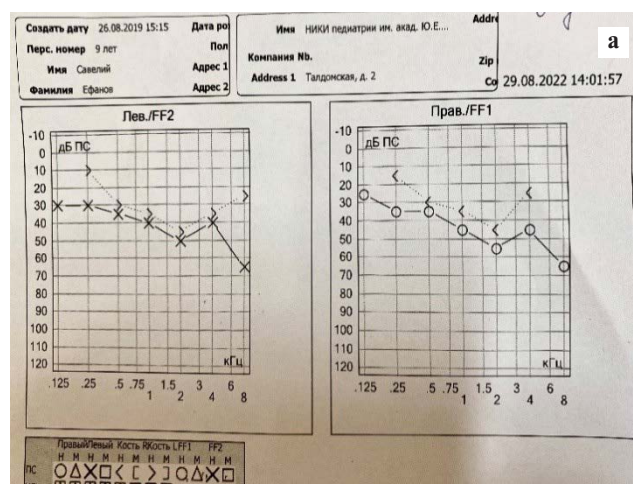
Впервые обследован в отделении нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 13 лет в связи с повышением уровня креатинина в крови, выявленным при плановом осмотре у педиатра. По данным клинического обследования физическое развитие ребенка очень высокое (рост >97%, масса тела 90–97%), отмечаются гиперметропия слабой степени, астигматизм гиперметропический прямого типа, эквинусоварусные установки стоп, сгибательные установки голеней, разгибательные установки бедер, сгибательные установки пальцев кистей, вторичные нарушения походки. Лабораторное исследование выявило гипокальциемию (Са общий — 2,07 ммоль/л при норме от 2,25 ммоль/л; Са ионизированный — 0,96 ммоль/л при норме 1,16 ммоль/л и выше), гиперфосфатемию (2,45 ммоль/л при норме до 2,26 ммоль/л), магний на нижней границе нормы — 0,67 ммоль/л (норма 0,66–1,07 ммоль/л), низкий уровень



Рис. 1. Трехмерная структура гена *GATA3-ZnF1* человека на основе модели мышиного *GATA1 ZnF1* (Katherine U. Gaynor, 2009) [4].

Fig. 1. Three-dimensional structure of the human *GATE 3-Zf1* gene based on the mouse *GATE 1 Nf1* model (Catherine W. Gaynor, 2009) [4].

паратгормона — 7,1 пг/мл (норма 16–62 пг/мл). Функция почек снижена: уровень креатинина в крови 93 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 73,3 мл/мин/1,73 м², что соответствует хроническое болезни почек II стадии, по кислотно-основному состоянию компенсирован. Мочевой синдром представлен низкомолекулярной протеинурией (в 5 раз повышен уровень b₂-микроглобулина), гипо/гиперкальциурия и микроальбуминурия не выявлены. По данным аудиограммы нейросенсорная двусторонняя тугоухость IV степени (рис. 2, а). По данным ультразвукового исследования почек паренхима дифференцирована справа плохо, слева — недостаточно четко, утолщена, эхогенность повышена (несколько выше эхогенности печени), по цветовому доплеровскому картированию — кровоток несколько диффузно обеднен, в паренхиме обеих почек визуализируются немногочисленные кисты, максимальными размерами: справа — 0,4×0,3 см, слева — 0,3×0,3 см, объем почек снижен с обеих сторон — менее 25% (рис. 2, б). По данным суточного мониторингирования артериального давления призна-



бРис. 2. Аудиограмма (а) и ультразвуковая картина правой почки (б) больного Е., 13 лет.

Fig. 2. Audiogram (а) and ultrasound picture of the right kidney (б) of patient Е., 13 years old.

ков артериальной гипер- и гипотензии не выявлено. По данным денситометрии умеренное повышение общей минеральной плотности костной ткани.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование: полное экзомное секвенирование, обнаружен ранее описанный патогенный вариант (rs1832792205) в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне из 6 гена *GATA3*, приводящий к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 276 (p.Arg276 Gln, мутация типа миссенс). Функциональный анализ показал, что наличие этого варианта приводит к нарушению функции белка. Эта мутация была подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у пробанда и не подтверждена у родителей.

Таким образом, на основании данных анамнеза и молекулярно-генетического исследования у мальчика подтвержден диагноз синдрома Бараката. С нефропротективной целью назначен энalapрил в дозе 0,2 мг/кг, проводится динамическое наблюдение.

Клинический случай 2. Мальчик 7 лет (2015 г.р.) наблюдается нефрологом в связи с врожденной патологией почек (кистозная дисплазия обеих почек, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени, состояние после эндоскопической коррекции рефлюкса с двух сторон), быстрым прогрессированием хронической болезни почек до IV стадии.

Из анамнеза известно, что беременность первая, протекала с токсикозом на всем протяжении. Роды срочные самостоятельные. При рождении масса тела 4150 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Семейный анамнез отягощен — у отца гипоплазия и кисты обеих почек, брак не близкородственный. Раннее физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту, привит по индивидуальному графику. Инфекционные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции частые, рецидивирующие инфекции мочевой системы, вторичный обструктивный рецидиви-

рующий пиелонефрит. По данным клинического обследования физическое развитие ребенка выше среднего, гармоничное (рост 75–90%, масса тела 90–97%). Наблюдается отоларингологом-сурдологом по поводу двусторонней сенсоневральной тугоухости II степени (рис. 3, а).

Лабораторное исследование не выявило гипокальциемию, гиперфосфатемию (Ca общий 2,3 ммоль/л, Ca ионизированный 1,17 ммоль/л, фосфор 1,56 ммоль/л); отмечался гиперпаратиреоз (паратгормон 122,4 пг/мл). Уровень β_2 -микроглобулина повышен в 3 раза, отмечалась умеренная микроальбуминурия (150 мкг/мг креатинина). Выявлено нарушение азотовыделительной функции почек (мочевина 17,1 ммоль/л, креатинин 209 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации 22,5 мл/мин/1,73 м², кислотно-основное состояние — субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН крови 7,36, ВЕ (b) — 4,9 ммоль/л, HCO₃ std 21 ммоль/л, pCO₂ 34 мм рт.ст.).

При суточном мониторингировании артериального давления регистрируются признаки стабильной систолической артериальной гипертензии в ночное время. По данным ультразвукового исследования почки плохо дифференцируются от окружающих тканей, подвижность правой почки — 5,3%, левой почки — 3,7% (норма до 1,8%); отмечается ротация почек в ортостазе, контур обеих почек неровный, уменьшение размеров обеих почек (правая 6×4,2×4,2 см, объем 36,9 см³; левая 5,7×4,5×4,5 см, объем 48,3 см³), объем почек соответствует 10%; паренхима не дифференцирована, эхогенность повышена (выше эхогенности печени), истончена на полюсах обеих почек, при осмотре высокочастотным линейным датчиком в пирамидках определяются точечные гиперэхогенные включения; кровоток диффузно обеднен, центральный эхокомплекс деформирован. Двусторонняя каликоэктазия, двусторонний мегауретер. Гипоплазия обеих почек

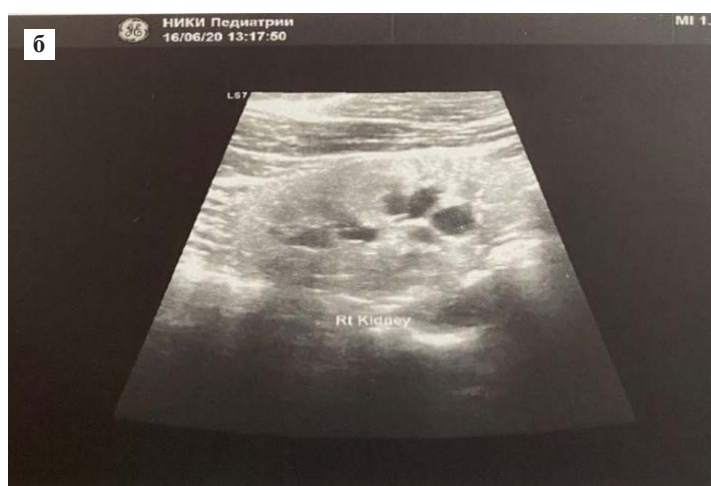
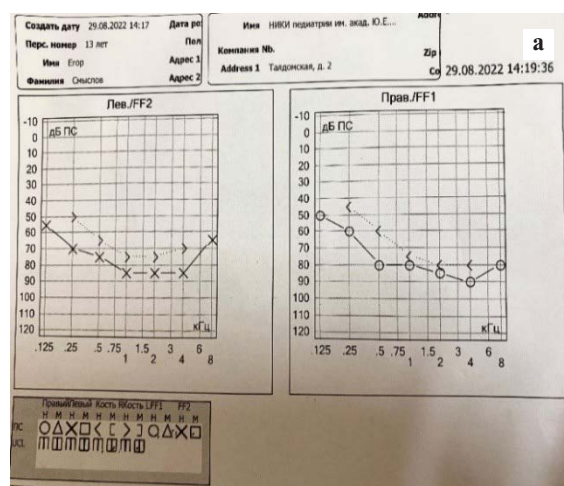


Рис. 3. Аудиограмма (а) и ультразвуковая картина почек (б) у больного С., 7 лет.

Fig. 3. Audiogram (a) and ultrasound picture of kidneys (b) in patient C, 7 years old.

с кистозом. Состояние после эндоскопической коррекции двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса (рис. 3, б).

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого обнаружен ранее не описанный вероятно патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 из 5 гена *GATA3*, приводящий к разрушению канонического сайта сплайсинга. Эта мутация подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у пробанда и не выявлена у родителей.

Учитывая данные анамнеза заболевания, наличие гипоплазии обеих почек, двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса, нарушение азотовыделительной функции — хронической болезни почек IIIb стадии, и данные молекулярно-генетического исследования и выставлен диагноз синдром Бараката. Гиперпаратиреоз является следствием почечной недостаточности после перенесенного двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса с развитием вторично-сморщенной почки. В настоящее время в связи с хронической болезнью почек IV стадии ребенок продолжает получать метаболическую, нефропротективную и симптоматическую терапию, проходит вакцинацию по программе детей, готовящихся к трансплантации почки.

Обсуждение

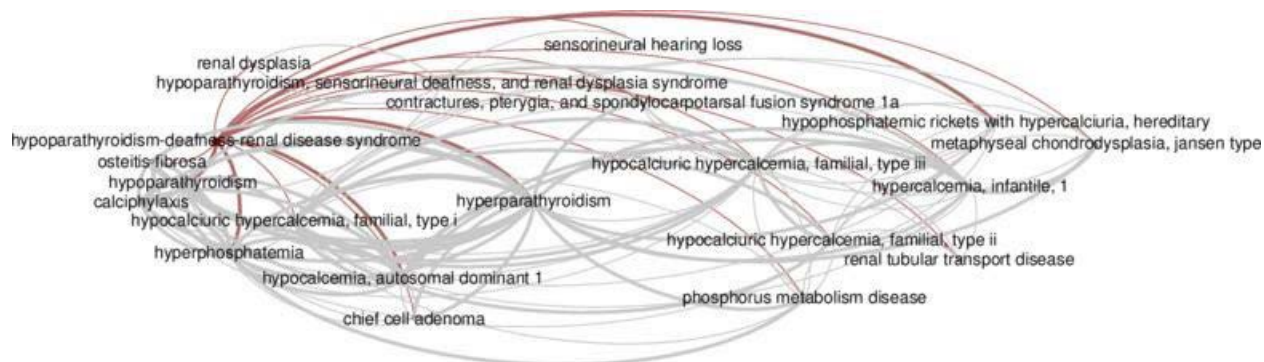
Точная распространенность заболевания неизвестна, так как синдром HDR весьма гетерогенен [7–10]. В настоящее время описаны около 180 пациентов из США, Японии, Индии, Китая, Европы и Ближнего Востока. Существует одинаковая распространенность заболевания среди этнических групп, полов и возрастов. Число людей с HDR-синдромом, безусловно, будет увеличиваться по мере роста клинической осведомленности об этой болезни [9].

Типичная клиническая триада синдрома Бараката включает наличие первичного гипопаратиреоза, нейросенсорной глухоты и аномалий почек. Именно гаплонедостаточность генов, связанных с развитием околощитовидных желез, почек и струк-

тур внутреннего уха, преддверно-улиткового нерва (VIII), центральных отделов слухового анализатора, приводит к широкому диапазону пенетрантности и, следовательно, к клиническому проявлению синдрома [11]. Триада гипопаратиреоз, нейросенсорная глухота и почечная недостаточность обычно наблюдается у 62,3% пациентов, у 28,6% пациентов выявляются только гипопаратиреоз и глухота, около 2,6% пациентов имеют только глухоту и заболевания почек [12, 13]. Широкий спектр фенотипической изменчивости описан и в других исследованиях, опубликованных в научной литературе (рис. 4) [7, 10, 11, 13–16].

В нашем исследовании у обоих мальчиков выявлена нейросенсорная тугоухость и дисплазия почек с кистозом, и только в первом случае встречался гипопаратериоз. Именно у этого пациента обнаружена патогенная мутация типа миссенс в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне гена *GATA3*, приводящая к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 276 (p.Arg276Gln.), что и вызывает полную триаду синдрома Бараката. У второго пациента по данным молекулярно-генетического исследования обнаружен ранее неописанный вероятно патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне гена *GATA3*, приводящий к разрушению канонического сайта сплайсинга, что, возможно, проявлялось неполным синдромом Бараката (кистозная дисплазия почек и нейросенсорная тугоухость II степени и отсутствие гипопаратериоза), у его отца выявлены гипоплазия и кисты обеих почек. Возможно, порок развития почек у отца не связан с мутацией гена *GATA3*, однако нельзя исключать возможность наличия у отца мозаичной соматической мутации *GATA3* в почках. Таким образом, нами показана вариабельность клинических проявлений синдрома Бараката в зависимости от мутации гена.

Наиболее постоянным признаком синдрома Бараката служит двусторонняя нейросенсорная глухота, которая обычно появляется в детстве [14, 17]. У пациентов на ранних этапах развивается умеренное или тяжелое сенсоневральное нарушение слуха.



Copyright © Weizmann Institute of Science - www.malacards.org

Рис.4. Графическая сеть из 20 основных заболеваний, связанных с синдромом HDR (Nesbit MA, 2004) [16].

Fig. 4. Graphical network of 20 major diseases associated with HDR syndrome (Nesbit MA, 2004) [16].

преимущественно двустороннее и симметричное [14]. Известно, что высокочастотные сенсоневральные нарушения слуха у больных с синдромом Бараката прогрессивно ухудшаются с возрастом [12, 18]. У обоих мальчиков с рождения отмечалось нарушение слуха. Однако несмотря на то что в литературе сообщается о нейросенсорной глухоте, точное время ее начала не очень хорошо известно, поскольку это медленно прогрессирующее заболевание и большинство пациентов обычно не обращаются за ранней медицинской помощью. Во время клинического обследования, если у пациента глубокая или очевидная глухота или имеется семейная история глухоты, это может дать ключ к ранней диагностике синдрома HDR. Если глухота легкой или средней степени тяжести не выявляется во время обычного клинического обследования и пациент также не знает о ее наличии, диагноз синдрома HDR становится сомнительным. Это «серая зона» указанной болезни, при попадании результата в «серую зону» он не может однозначно расцениваться ни как норма, ни как патология и рассматривается как сомнительный [7, 10, 14].

Гипопаратиреоз при синдроме HDR может варьировать от бессимптомного течения до возникновения миалгии, нарушений нервно-мышечной возбудимости, нефебрильных судорог или выраженной тетании, вызванной тяжелой гипокальциемией [10, 19, 20]. Большинство больных с HDR-синдромом изначально лечились как пациенты с первичным гипопаратиреозом [9, 18]. В наших наблюдениях у первого пациента выявлен гипопаратиреоз с выраженной гипокальциемией без признаков тетании, у второго отмечен гиперпаратиреоз с нормальным уровнем кальция в крови. Симптомов поражения нервной системы с судорожным синдромом у наших пациентов не было выявлено.

Почечные проявления встречаются в 90% случаев, являются наиболее гетерогенным клиническим компонентом, могут быть функциональными или структурными и включают нефротический синдром, кистозную почку, дисплазию почек, гипо- или аплазию, деформацию лоханки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и нефросклероз, что выявлено и у наших пациентов [18, 21]. Кроме того, имеются данные о выявлении у пациентов с синдромом Бараката протеинурии, гематурии, почечного канальцевого ацидоза и нефрокальциноза [8]. У наших пациентов мочевого синдром был представлен низкомолекулярной протеинурией и микроальбуминурией. Прогноз у больных с синдромом Бараката обычно зависит от тяжести почечной недостаточности [17, 22]. В литературе описано, что у большинства пациентов наблюдается прогрессирующее течение хронической болезни почек вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности, что требовало

проведения замещающей функцию почек терапии. У описанного нами второго пациента рано наступили признаки почечной недостаточности.

Таким образом, только у одного описанного нами пациента (клинический случай 1) выявлена вся триада синдрома Бараката (гипопаратиреоз, нейросенсорная тугоухость и кистозная дисплазия обеих почек). Отсутствие мутации у членов обеих семей предполагает, что это мутация *de novo*, хотя обычно сообщается, что случаи синдрома HDR наследуются доминантно [10, 23]. В таблице представлены описанные в литературе клинические случаи синдрома Бараката [10, 12, 17, 19, 20, 22]. В представленных в литературе клинических случаях кроме гипотиреоза, гипокальциемии и сенсоневральной тугоухости основным симптомом заболевания был судорожный синдром, который не встречался у наших пациентов; почти в 42% случаев определялись кистозная дисплазия и гипоплазия почек, у мальчиков и девочек заболевание выявлялось в равной пропорции.

Заключение

Таким образом, несмотря на одинаковый, подтвержденный молекулярно-генетическим методом диагноз синдрома Бараката в обоих приведенных клинических случаях, прогноз для жизни различен. Учитывая более раннее и более значительное снижение скорости клубочковой фильтрации у второго пациента, диализ и, вероятно, трансплантация почек потребуются ему гораздо раньше, чем первому, значительно ухудшив качество жизни. Однако стоит отметить, что, несмотря на значительно более высокую скорость клубочковой фильтрации у первого ребенка, степень нейросенсорной тугоухости у него тяжелее, чем у второго ребенка, и это также снижает качество жизни пациента. Приведенные данные подтверждают фенотипическую гетерогенность синдрома Бараката, проявляющуюся разной степенью нейросенсорной тугоухости, гипопаратиреозом, различными аномалиями мочевой системы и разной степенью прогрессирования почечной недостаточности. Более раннее снижение скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование хронической болезни почек приводит, соответственно, к ранней потребности в замещающей функцию почек терапии, что и определяет прогноз для жизни каждого пациента с синдромом Бараката. Различия по частоте обнаружения или вариабельность основных симптомов и раннее развитие почечной недостаточности, обнаруживаемые при HDR-синдроме, обосновывают раннее проведение молекулярно-генетического исследования. Своевременная постановка диагноза синдрома Бараката позволит рано назначить нефропротективную терапию и снизить скорость прогрессирования хронической болезни почек.

Таблица. Сравнительные фенотипические характеристики представленных нами клинических случаев детей с синдромом HDR и ранее описанных в литературе случаев
Table. Comparative phenotypic characteristics of the clinical cases presented by us in children with HDR syndrome and cases previously described in the literature

Показатель	Клинический случай										Maleki N. et al. (2013) [21]	Liu C. et al. (2015) [12]	Mudlu G. Y. et al. (2015) [10]	Chu X-Y. et al. (2017) [19]	Okawa N. et al. (2015) [16]
	Nakatani A. et al. (2011) [18]														
	Случай 1	Случай 2	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6	Пациент 7	Пациент 8	Пациент 9	Пациент 10			
Пол	м	м	ж	ж	ж	ж	м	м	м	м	ж	ж	ж	ж	ж
Возраст постановки диагноза	13 лет	7 лет	1 мес	11 мес	2 года	1 мес	13 лет	58 лет	19 лет	13 лет	14 лет	33 года			
Функция околощитовидной железы на момент постановки диагноза															
Гипопаратиреоз	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Клинические особенности	Плохая прибавка массы тела	Гиперзо-темия с 1 мес жизни	Плохая прибавка массы тела	Судороги	Боли в нижних конеч-но-стях	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги
Р, ммоль/л (норма 1,29–2,26)	2,45	1,56	Не-известно	2,907	Не-известно	2,71	2,196	2,32	1,71	3,068	3,7	1,51			
Са ионизирован-ный, ммоль/л (норма 1,13–1,32)	0,96	1,17	1,2	1,1	Не-известно	1,5	1,4	1,325	1,86	1,675	1,62	1,3			
ПТГ, пг/мл (норма 16–62)	7,1	122,4	7–10	5–9	20	9	13	5	9,96	20	22	7			
Степень сенсорне-вой тугоухости	IV	II	II	II	II	II	II	IV	II	II	II	II			
Ультразвуковая картина	Кистозная дисплазия почек	Кистоз-ная дис-плазия почек, ПМР	Норма	Норма	Норма	Почеч-ная дис-плазия	Норма	Диспла-зия почек	Гипопла-зия обеих почек	Гипопла-зия левой почки	Норма	Гипо-плазия правой почки			
Генетическое исследование	chr10:g.8106004G>A c.827G>A ENSP00000368632.3; p.Arg276Gln	10:g.8106102G>A c.924+1G>A ENST00000379328.3; p.Arg276Gln	Exon 6 c.1063delC p.L355X	Exon 3 c.432insG p.K303X	Exon 4 c.784A>G p.R262G	Intron 5/exon 6 boundary c.1051–1G>T p.L351fsX18	Exon 5 c.942T>A p.C318S	Not identified	Exon 2 c.529dupC p.Arg-177profsX126	Exon 4 p.R276Q c.827G>A	Exon 2 c.286delT p.W96GfsX99	Exon 4 p.R299Q			

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Barakat A.Y., D'Albora J.B., Martin M.M., Jose P.A. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 1977; 91: 61–64. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)80445-9
2. Bilous R.W., Murty G., Parkinson D.B., Thakker R.V., Coulthard M.G., Burn J. et al. Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1069–1074. DOI: 10.1056/NEJM199210083271506
3. Van Esch H., Groenen P., Nesbit M.A., Schuffenhauer S., Lichtner P., Vanderlinden G. et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406: 419–422. DOI: 10.1038/35019088
4. Gaynor K.U., Grigorieva I.V., Nesbit M.A., Cranston T., Gomes T., Gortne L. et al. A Missense GATA3 Mutation, Thr272Ile, Causes the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3897–3904. DOI: 10.1210/jc.2009-0717
5. Zahirieh A., Nesbit M.A., Ali A., Wang K., He N., Stangou M. et al. Functional Analysis of a Novel GATA3 Mutation in a Family with the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2445–2450. DOI: 10.1210/jc.2004-1969
6. Joseph A.D.D., Sirisena N.D., Thirunavukarasu K., Vathualan S., Strelow V., Yamamoto R. et al. Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness and renal disease (Barakat syndrome) caused by a reduced gene dosage in GATA3: a case report and review of literature. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 111. DOI: 10.1186/s12902-019-0438-4
7. Fukami M., Muroya K., Miyake T., Iso M., Kato F., Yokoi H. et al. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 2011; 58(2): 117–121. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-234
8. Yu S., Chen W.X., Lu W., Chen C., Ni Y., Duan B. et al. Novel heterozygous GATA3 and SLC34A3 variants in a 6-year-old boy with Barakat syndrome and hypercalciuria. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): 1222. DOI: 10.1002/mgg3.1222
9. Barakat A.J., Raygada M., Rennert O.M. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A*. 2018; 176(6): 1341–1348. DOI: 10.1002/ajmg.a.38693
10. Yesiltepe Mutlu G., Kırmızıbekmez H., Nakamura A., Fukami M., Hatun S. Novel De novo GATA binding protein 3 mutation in a Turkish boy with Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(4): 344–348. DOI: 10.4274/jcrpe.2249
11. Gogorza M.S., Mena E., Serra G., Jiménez A., Noval M. The hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome: A case report. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2018; 65(3): 187–188. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.002
12. Chen L., Chen B., Leng W., Lui X., Wu Q., Ouyang X. et al. Identification of a novel de novo GATA3 mutation in a patient with HDR syndrome. *J Int Med Res* 2015; 43(5): 718–724. DOI: 10.1177/0300060515591065
13. Goodwin G., Hawley P.P., Miller D.T. A Case of HDR Syndrome and Ichthyosis: Dual Diagnosis by Whole-Genome Sequencing of Novel Mutations in GATA3 and STS Genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3): 837–840. DOI: 10.1210/jc.2015-3704
14. Shim Y.S., Choi W., Hwang I.T., Yang S. Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysgenesis syndrome with a GATA3 mutation. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20: 59–63. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.59
15. Van Esch H., Devriendt K. Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1296–1300. DOI: 10.1038/35019088
16. Nesbit M.A., Bowl M.R., Harding B., Ali A., Ayala A., Crowe C. et al. Characterization of GATA3 mutations in the Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem* 2004; 279(21): 22624–22634. DOI: 10.1074/jbc.M401797200
17. Okawa T., Yoshida M., Usui T., Kudou T., Iwasaki Y., Fujioka K. et al. A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 66. DOI: 10.1186/s12902-015-0065-7
18. Belge H., Dahan K., Cambier J.F., Benoit V., Morelle J., Bloch J. et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(5): 830–837. DOI: 10.1093/ndt/gfw271
19. Nakamura A., Fujiwara F., Hasegawa Y., Ishizu K., Mabe A., Nakagawa H. et al. Molecular analysis of the GATA3 gene in five Japanese with HDR syndrome. *Endocr J* 2011; 58(2): 123–130. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-246
20. Chu X.Y., Li Y.P., Nie M., Wang O., Jiang Y., Li M. et al. A novel De novo GATA-binding protein 3 Mutation in a patient with Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness, and Renal Dysplasia syndrome. *Chin Med J* 2017; 130(11): 1378–1380. DOI: 10.4103/0366-6999.206348
21. Chenouard A., Isidor B., Allain-Launay E., Moreau A., Le Bideau M., Roussey G. Renal phenotypic variability in HDR syndrome: glomerular nephropathy as a novel finding. *Eur J Pediatr* 2013; 172(1): 107–110. DOI: 10.1007/s00431-012-1845-y
22. Maleki N., Bashardoust B., Iranparvar Alamdari M., Tavosi Z. Seizure, Deafness, and Renal Failure: A Case of Barakat Syndrome. *Case Rep Nephrol* 2013; 2013: 261907. DOI: 10.1155/2013/261907
23. Chen L., Chen B., Leng W., Lui X., Wu Q., Ouyang X. et al. Identification of a novel de novo GATA3 mutation in a patient with HDR syndrome. *J Int Med Res* 2015; 43(5): 718–724.

Поступила: 05.11.22

Received on: 2022.11.05

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.