

Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

Phenotype and genotype features of isolated cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in children

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней (кистозов) почек обусловлена широкой вариабельностью почечного фенотипа и особенностей генотипа, определяющего прогноз, прогрессированием в почечную недостаточность уже в детском возрасте.

Цель исследования. Представить результаты анализа корреляции генотипа и фенотипа, функции почек у детей при изолированных кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пациенты и методы. У 14 детей (из 13 семей) в возрасте 9 мес — 17 лет оценены особенности клинического фенотипа кистоза почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и мутаций генов по результатам молекулярно-генетического исследования.

Результаты. В 3 (23%) из 13 семей семейный анамнез отягощен по кистам почек. Представлена характеристика мутаций генов при кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 13 пациентов. Из 21 идентифицированного варианта в генах *PKHD1*, *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* у 15 (71%) обнаружены известные патогенные варианты, у 6 (29%) — варианты ранее не описанные в базах данных. У 11 детей с фенотипом поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и фиброзом печени идентифицированы варианты гена *PKHD1*. Вариант C>T (p.Thr36Met) — самый распространенный среди детей с идентифицированными вариантами мутаций гена *PKHD1* при поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 5 из 21 (23,8%), вариант c.664A>G (p.Ile222Val) выявлен у 1 (4,8%) пациента, c.6992T>A (p.Ile2331Lys) — у 1, c.10444C>T (p.Arg3482Cys) — также у 1. У 3 детей с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными патогенными вариантами в генах *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* подтверждены инфантильный ($n=1$) и ювенильный ($n=2$) нефронофтиз.

Заключение. Особенности генотипа и фенотипа у 14 детей с аутосомно-рецессивными изолированными кистозами почек представлены при поликистозной болезни почек ($n=11$) и нефронофтизе ($n=3$), из них в возрасте 2–17 лет хроническая болезнь почек установлена у 13 детей: у 4 (30,8%) — C1, у 4 (30,8%) — C2, у 3 (23%) — C3, у 1 (7,7%) — C4, у 1 (7,7%) — C5.

Ключевые слова: дети, изолированные кистозные болезни почек, генотип, фенотип, аутосомно-рецессивный тип наследования.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 57–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-57-62

The relevance of the problem of hereditary cystic kidney diseases (cystosis) is due to the wide variability of the renal phenotype and the genotype that determines the prognosis, the progression to renal failure as early as in childhood.

Purpose. To present the results of the analysis of the correlation of genotype and phenotype, renal function in isolated cystic kidney diseases with an autosomal recessive type of inheritance in children.

Material and methods. in 14 children (from 13 families) aged 9 months — 17 years, the features of the clinical phenotype of kidney cysts with autosomal recessive type of inheritance and gene mutation were evaluated according to the results of a molecular genetic study.

Results. In 3 (23%) of 13 families, the family history is burdened by kidney cysts. The characteristic of gene mutation in cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in 13 patients is presented (in 2 tables). Of the 21 identified variants in the genes *PKHD1*, *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67*, 15 (71%) had known pathogenic significance, 6 (29%) had previously undescribed variants in databases. Variants of the *PKHD1* gene were identified in 11 children with the phenotype of polycystic kidney disease with autosomal recessive type of inheritance and liver fibrosis. In the study, variant C.107C>T (Thr36Met) is the most common among children with identified variants of the *PKHD1* gene in autosomal recessive polycystic kidney disease in 5 out of 21 (23.8%), c.664A>G (Ile222Val) in 1 (4.8%), c.6992T>A (Ile2331Lys) in 1 (4.8%), c.10444C>T (Arg3482Cys) at 1 (4.8%). Infantile ($n=1$) and juvenile ($n=2$) nephronophthisis were confirmed in 3 children with homozygous and compound heterozygous pathogenic variants in the *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* genes.

Conclusion. The features of the genotype and phenotype are presented in 14 children with autosomal recessive type of inheritance of isolated kidney cysts in autosomal recessive polycystic kidney disease ($n=11$) and nephronophthisis ($n=3$), of whom chronic kidney disease was established in 13 children aged 2–17 years: in 4 (30.8%) C1, in 4 (30.8%) C2, in 3 (23%) C3, in 1 (7.7%) C4, in 1 (7.7%) C5.

Key words: children, isolated cystic kidney disease, genotype, phenotype, autosomal recessive type of inheritance.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Phenotype and genotype features of isolated cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 57–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-57-62

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней (кистозов) почек у детей обусловлена вариабельностью почечного и внепочечного фенотипа, прогрессированием в терминальную ста-

дию почечной недостаточности уже в детском возрасте. В литературе выделяют изолированные и синдромальные (в структуре наследственных синдромов) кистозы почек у детей. Среди кистозов почек с ауто-

сомно-рецессивным наследованием известны поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и нефронофтиз. Варианты мутаций генов наследственных кистозных болезней почек у детей определяют особенности почечного фенотипа, течения и прогрессирования хронической болезни почек, риск рецидива в посттрансплантант-ном периоде [1–5].

Мутации гена *PKHD1* служат причиной более 90% случаев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни с кистозом почек и врожденным фиброзом печени. Согласно классификации S.M. Bonsib (2010) выделяют 2 клинических фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, обусловленных патогенными вариантами гена *PKHD1*: классический — у новорожденных и детей грудного возраста, для которого характерно большинство случаев мертворождений и летальных исходов, и детский — с фиброзом печени [1–3, 6–8]. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек у детей вследствие мутаций гена *DZIP1L* встречается редко, может протекать без фиброза печени и характеризуется медленным прогрессированием хронической болезни почек [9].

Мутации более 90 генов служат причиной нефронофтиза и связанных с ним цилиопатий — частой наследственной причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей и подростков. Первыми проявлениями нефронофтиза у 65% пациентов были анемия, симптомы почечной недостаточности [10]. Инфантильный нефронофтиз характеризуется началом формирования почечных кист внутриутробно или на первом году жизни, увеличением объема почек при рождении, быстрым прогрессированием хронической болезни почек с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности к 1–3 годам. При ювенильном нефронофтизе кисты мозгового слоя паренхимы почек формируются после рождения, но различимы при ультразвуковом исследовании становятся к моменту исхода в терминальную стадию почечной недостаточности (к 13 годам), при рождении объем почек нормальный, уменьшается к 10–13 годам [3, 10].

Цель исследования: представить результаты анализа корреляции генотипа и фенотипа, оценки состояния функции почек у детей при кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2024

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

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9415–4785

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

Характеристика пациентов и методы исследования

В исследование включены 14 пациентов из 13 семей в возрасте от 9 мес до 17 лет, поступивших в клинику Университета. В работе использованы анамнестический, катamnестический, клинико-лабораторный, инструментальный, функциональный, молекулярно-генетический методы.

Всем детям проведено ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости. При ультразвуковом исследовании почек оценивали объем почек, локализацию, количество и размеры кист, состояние паренхимы и характер кровотока. Объем почек, рассчитанный по формуле (длина, см × ширина, см × толщина, см × 0,52), сравнивали для каждого пациента с нормами по росту и полу [5]. Учтены результаты ранее выполненных исследований (внутривенная урография, магнитно-резонансная или компьютерная томография почек и органов брюшной полости, биопсия печени).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие в паренхиме обеих почек множественных диффузных округлых образований, не имеющих кровотока и связи с чашечно-лоханочной системой по результатам ультразвукового исследования и рентгеноконтрастных исследований у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом кистозного заболевания почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие почечных кист, наличие кровотока в просвете округлых образований в паренхиме почек или их сообщение с чашечно-лоханочной системой по результатам ультразвукового исследования или рентгеноконтрастных исследований, фенотип синдромальной формы кистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования.

Стадии хронической болезни почек у детей устанавливали в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002) и R.J. Hogg и соавт. (2003) [11] по критериям скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Schwartz; микроальбуминурии и/или протеинурии.

У детей оценены результаты молекулярно-генетического исследования (полноэкзомного секвенирования ДНК), проведенного в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов, и медицинское оборудование, зарегистрированное в РФ.

Полученные результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

У 14 детей из 13 семей родители не являлись кровными родственниками. В 3 из 13 семей родственники 1–2-й степени родства имели единичные или мно-

жественные почечные кисты. По результатам молекулярно-генетического исследования идентифицированы патогенные варианты генов: фиброцистина (*PKHD1*), инверсина (*INVS*), нефроцестина (*NPH1*) и трансмембранного белка (*TMEM67*) у 14 детей.

Из 14 детей у 11 (79%) из 10 семей клинический фенотип соответствовал аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, у 3 (21%) из 3 семей — нефронофтизу. В 2 семьях у родственников имелись случаи аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, в одной семье — нефронофтиз.

Манифестация клинического фенотипа у 11 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 3–17 лет характеризовалась гиперэхогенностью паренхимы со снижением или утратой корково-мозговой дифференцировки и увеличением объема почек, из них у 4 (36%) — почти в 1,5 раза больше нормы, у 7 (64%) — более чем в 1,5 раза больше нормы; диффузными множественными кистами размером 2–11 мм в паренхиме обеих почек без значительного роста в 100% случаев; патологией гепатобилиарного тракта, включая врожденный фиброз печени ($n=8$), поликистоз печени ($n=7$), расширение внутривисцеральных и внепечерочных желчных протоков ($n=6$), холангит и желчные микролиты ($n=1$), нефункционирующий желчный пузырь ($n=1$). Артериальная гипертензия диагностирована у 6 (55%) обследуемых, синдром портальной гипертензии — у 6 (55%), из них с варикозным расширением вен пищевода 2-й степени в 5 случаях, с формированием спленоренальных анастомозов и пищеводно-желудочным кровотечением у 1 больного, реканализацией пупочной вены в 1 случае и кавернозной трансформацией в. *portae* в 1 случае. У всех детей фенотип аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек соответствовал «детской» клинической форме (по классификации S.M. Bonsib, 2010).

Клиническая манифестация заболевания у 3 детей с изолированным нефронофтизом в возрасте от 9 мес до 17 лет характеризовалась анемией ($n=3$); артериальной гипертензией ($n=2$); увеличением объема почек у 2 из 3 детей более чем в 1,5 раза от нормы в грудном и раннем возрасте; множественными диффузными почечными кистами размером 4–8 мм без динамики роста; гиперэхогенностью и отсутствием корково-мозговой дифференцировки паренхимы. Следует отметить, что анемия служила ранним клиническим проявлением у детей с нефронофтизом. Уменьшение объема почек отмечено в возрасте 12 лет при исходе в терминальную стадию почечной недостаточности у девушки с ювенильной формой нефронофтиза, которая в возрасте 17 лет является реципиентом трупной почки. С учетом наличия внепочечных проявлений и их характера у 3 детей исключены синдромы, связанные с нефронофтизом.

Из 14 детей у 11 (79%) из 10 семей идентифицированы мутации гена *PKHD1* (табл. 1), обуславливаю-

щие аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек, у 3 (21%) из 3 семей — мутации генов *INVS*, *NPH1*, *TMEM67*, ответственные за формирование фенотипа изолированного нефронофтиза (табл. 2).

Из идентифицированных у пациентов с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек мутаций гена *PKHD1* 71% классифицированы как патогенные варианты с известной патогенной значимостью, 29% — ранее не описанные в базах данных (см. табл. 1). Описанные ранее патогенные варианты мутаций гена *PKHD1* идентифицированы в экзонах 3, 16, 41 и 48. У пробанда и сибса с вариативностью почечной и печеночной характеристик фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек выявлены два варианта: описанный ранее патогенный вариант в экзоне 41 гена *PKHD1* и ранее не описанный вариант в экзоне 15. Среди 11 детей с клиническим фенотипом аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек самыми распространенными патогенными вариантами гена *PKHD1* был с.107C>T (p.Thr36Met), который идентифицирован в 3,8% случаев. Варианты с.664A>G (p.Ile222Val), с.6992T>A (p.Ile2331Lys) и с.10444C>T (p.Arg3482Cys) встречались каждый в одном случае (4,8%).

У 3 детей с нефронофтизом идентифицированы гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в генах *INVS*, *NPH1*, *TMEM67*, при этом у 1 ребенка выявлены два ранее не описанные варианта.

У 14 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и нефронофтизом острое повреждение почек не выявлено. Из 11 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 3 (27,3%) констатированы хроническая болезнь почек C1, у 4 (36,4%) — C2, у 3 (27,3%) — C3, у 1 (9%) — C4. Подростку 17 лет с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек показана комбинированная трансплантация почки и печени (см. табл. 1, №11).

У девочки с инфантильной формой нефронофтиза (см. табл. 2, №1) и вариантом в гене *INVS* выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (50 мл/мин/1,73 м²) в возрасте 9 мес. У мальчика 3 лет с ювенильной формой нефронофтиза вследствие описанного ранее патогенного варианта гена *TMEM67* констатирована хроническая болезнь почек C1. Пациентка 17 лет с ювенильным нефронофтизом вследствие делеции участка (с захватом гена *NPH1*) длинного плеча хромосомы 2 с прогрессированием в хроническую болезнь почек C5 (к 12 годам) является реципиентом трупной трансплантации почки (см. табл. 2, №3).

Обсуждение

Нами представлены особенности клинического фенотипа и варианты мутаций генов, ответственных за развитие кистозов почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 14 детей (13 пробандов и 1 сибс пробанда), у которых в 11 случаях диагно-

стирована аутомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, а в 3 случаях — нефронофтиз (инфантильный в 1 случае и ювенильный в 2 случаях).

Считают, что скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей в группе наслед-

ственных кистозов зависит от процента кистозно-измененных канальцев или клубочков, от динамики роста кист и/или увеличения их количества, наличия ренального маловодия в пренатальном периоде, перенесенного острого повреждения почек

Таблица 1. Варианты мутаций гена *PKHD1* у детей с поликистозной болезнью почек с аутомно-рецессивным типом наследования (АРПБП)

Table 1. Mutation variants of the *PKHD1* gene in children with autosomal recessive polycystic kidney disease

№	Возраст, годы	Ген/классификация варианта	Характер мутации: хромосома/транскрипт, экзон, положение в кДНК, зиготность
1	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999; G>A, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51935807; T>C, с.664A>G, p.Ile222Val, гетерозигота
2	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:52083201; G>A, ENST00000371117, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51775870; C>T, ENST00000371117, с. 8492G>A, p.Arg2831Lys, гетерозигота
3	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51771090A>T, NM_138694.3, экзон 41, с. 6731T>A, p.Leu2244His, гетерозигота 6:51924794T>G, NM_138694.3, экзон 15, с.1165A>C, p.Thr389Pro, гетерозигота
4	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51771090A>T, NM_138694.3, экзон 41, с. 6731T>A, p.Leu2244His, гетерозигота 6:51924794T>G, NM_138694.3, экзон 15, с.1165A>C, p.Thr389Pro, гетерозигота
5	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999G>A, NM_138694.3, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51923171; G>A, NM_138694.3, с.1462C>T, p.Arg488Trp, гетерозигота
6	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51867879; G>A, ENST00000371117, ENSP00000360158, экзон 48, с. 7717C>T, p.Arg2573Cys, гомозигота
7	10	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51659682; G>A, ENST00000371117, с.10444C>T, p.Arg3482Cys, гетерозигота 6:52083205; C>T, ENST00000371117, с.103G>A, p.Gly35Arg, гетерозигота
8	11	<i>PKHD1</i> патогенная	6:NM_138694.4; с. 8247G>C, p.Trp2749Cys, гетерозигота 6:NM_138694.4; с.9071G>A, p.Cys3024Tyr, гетерозигота
9	14	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51923147; G>G/A, ENST00000371117, экзон 16, с. 1486C>C/T, p.R496Ter, нонсенс, образование стоп-кодона, гетерозигота 6:51889479; G>G/A, ENST00000371117, экзон 32, с. 5129C>C/T, p.Pro1710Leu, миссенс, гетерозигота
10	15	<i>PKHD1</i> патогенная	6:NM_138694.4, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:NM_138694.4, с. 6992T>A, p.Ile2331Lys, гетерозигота
11	17	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999; G>A, экзон 3, с.107C>T, p.Thr36Met, миссенс, гетерозигота 6:51887734; C>A, экзон 33, с.5245G>T, p.Gly1749Cys, миссенс, гетерозигота

Таблица 2. Варианты мутаций генов *INVS*, *TMEM67*, *NPHP1* у детей с нефронофтизом

Table 2. Mutation variants of *INVS*, *TMEM67*, *NPHP1* genes in children with nephronophthisis

№	Возраст, годы/диагноз	Ген/классификация варианта	Характер мутации: хромосома/ транскрипт, экзон, положение в кДНК, зиготность
1	9 мес/НФ2	<i>INVS</i> патогенная	9:g.100246787; G>C, ENST00000262457, ENSP00000262457, экзон 8, с.1078G>C, p.Ala360Pro, гетерозигота 9:g.100246489; A>C, ENST00000262457, интрон 7, с.907–127A>C, гетерозигота
2	3 года/НФ11	<i>TMEM67</i> патогенная	8:g.93795970; T>C, ENST00000453321, ENSP00000389998, экзон 18, с.1843 T>C, p.Cys615Arg, гомозигота
3	17 лет/НФ1	<i>NPHP1</i> патогенная	2:110097497–110212771, 2qdel(~115Kb), гомозигота

Примечание. НФ1 — нефронофтиз 1; НФ2 — нефронофтиз 2; НФ11 — нефронофтиз 11.

(в том числе в структуре Поттер-последовательности) в неонатальном и грудном возрастах, влияющих на скорость прогрессирования ишемии и склероза паренхимы [1–6, 12]. По нашим данным, у всех детей в возрасте старше 3 лет с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и детей старше 9 мес с нефронофтизом при ультразвуковом исследовании выявлены множественные диффузные мелкие кисты максимальным диаметром не более 11 мм при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, не более 8 мм при нефронофтизе, гиперэхогенность паренхимы со снижением или без корково-мозговой дифференцировки. Острое повреждение почек не диагностировано. Хроническая болезнь почек констатирована у 13 детей старше 2 лет (11 — с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и 2 — с нефронофтизом).

В нашем исследовании вариант с.107C>T (p.Thr36Met) является распространенным среди детей с идентифицированными вариантами гена *PKHD1* при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек; варианты с.664A>G (p.Ile222Val), с.6992T>A (p.Ile2331Lys), с.10444C>T (p.Arg3482Cys) встречались в единичных случаях, что согласуется с результатами крупного исследования генотип–фенотип корреляций у 304 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. Авторы показали 5 наиболее частых из 563 диагностированных вариантов гена *PKHD1*, среди них с.107C>T (p.Thr36Met) составил 13,1%, с.4870C>T (p.Arg1624Trp) — 3,6%, с.664A>G (p.Ile222Val) — 3,2%, с.6992T>A (p.Ile2331Lys) — 2,7%, с.10444C>T (p.Arg3482Cys) — 2,3% [3].

По нашим данным, в семье с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 2 детей (пробанд и сибс пробанда) при идентичном генотипе по гену *PKHD1* установлены значительные клинические различия с тяжелым почечным и печеночным фенотипами и быстрым прогрессированием хронической болезни почек у младшего брата. R. Ajiri и соавт.

(2022) [13] указывают на выраженную вариабельность генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у сибсов в 15% семей.

У наблюдаемой нами пациентки 17 лет с гомозиготной делецией хромосомы 2 протяженностью ~115Kb с захватом гена *NPHP1* установлены клинические проявления изолированного нефронофтиза с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в 12 лет, что потребовало трансплантации трупной почки. Аналогичные наблюдения приводят другие авторы. J. Li и соавт. (2023) [5] указывают на преобладание при нефронофтизе и связанных с ним заболеваний мутаций гена *NPHP1* (31%), из которых 89% составили гомозиготные делеции всего гена, в отсутствие внепочечных проявлений фенотипа и исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте $12,4 \pm 0,6$ года [5]. X. Tang и соавт. (2022) [10] при мутациях гена *NPHP1* в 90% у пациентов отмечали фенотип изолированного нефронофтиза с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте $12,9 \pm 0,5$ года. В связи с редким развитием фиброза печени авторы рекомендуют проведение изолированной трансплантации почки детям с нефронофтизом при мутациях гена *NPHP1* [5].

Заключение

Описаны особенности генотипа и фенотипа, почечного исхода у 14 детей, из них у 11 с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и у 3 с нефронофтизом. У 13 детей в возрасте старше 2 лет с изолированными кистозными болезнями почек с аутосомно-рецессивным наследованием констатирована хроническая болезнь почек с нормальной C1 ($n=4$) и сниженной C2–5 функцией почек ($n=9$). Пациентка 17 лет с подтвержденным генетическим диагнозом ювенильный нефронофтиз имеет функционирующий в течение 5 лет трансплантат почки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org/>. / Ссылка активна на 29.02.2024.
2. Inventory, classification and encyclopaedia of rare diseases, with genes involved. <https://www.orpha.net/> / Ссылка активна на 29.02.2024.
3. Burgmaier K., Brinker L., Erger F., Beck B.B., Benz M.R., Bergmann C. et al. ARegPKD consortium. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants. *Kidney Int* 2021; 100(3): 650–659. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.019
4. Huang R., Fu F., Guo F., Zhou H., Yu Q., Yan S. et al. Prenatal diagnosis of polycystic renal diseases: diagnostic yield, novel disease-causing variants, and genotype-phenotype correlations. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024; 6(1): 101228. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101228
5. Li J., Su X., Zhang H., Wu W., Li J., Chen Y. et al. Genotype and phenotype analysis and transplantation strategy in children with kidney failure caused by *NPHP*. *Pediatr Nephrol* 2023; 38 (5): 1609–1620. DOI: 10.1007/s00467–022–05763–3
6. 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. СПб.: Левша, 2020; 440. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney diseases in children. A guide for doctors. Ed. N.D. Savenkova. Saint-Petersburg, 2020; 440. (in Russ.)]
7. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66 (1): 47–51. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter-sequence in cystic kidney diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66 (1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51

8. Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д. Синдром портальной гипертензии у детей с ауто-сомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68 (3): 61–67. [Andreeva E.F., Dyug I.V., Goryacheva L.G., Savenkova N.D. Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease, liver cystosis and fibrosis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68 (3): 61–67. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–61–67
9. Lu H., Galeano M.C.R., Ott E., Kaeslin G., Kausalya P.J., Kramer C. et al. Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nature Genet 2017; 49(7): 1025–1034. DOI: 10.1038/ng.3871
10. Tang X., Liu C., Liu X., Chen J., Fan X., Liu J. et al. Chinese children genetic kidney disease Database (CCGKDD); “Internet Plus” Nephrology Alliance of the National Center for Children’s Care. Phenotype and genotype spectra of a Chinese cohort with nephronophthisis-related ciliopathy. J Med Genet 2022; 59(2): 147–154. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020–107184
11. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. Pediatrics 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
12. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение ауто-сомно-доминантного и ауто-сомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. Нефрология 2019; 23(5): 77–87. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD), detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. Nefrologiya 2019; 23(5): 77–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2019–23–5–77–87
13. Ajiri R., Burgmaier K., Akinci N., Broekaert I., Büscher A., Dursun I. et al. Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease. Kidney Int Rep 2022; 7(7): 1643–1652. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.095

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

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.