

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-037

Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Ряпосова А.Б., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н.

Особенности врождённого и инфантильного нефротического синдрома у российских детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Введение. Нефротический синдром (НС) с дебютом на 1-м году жизни является одной из актуальных проблем детской нефрологии из-за неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В основе врождённого (ВНС) и инфантильного (ИНС) НС лежит генетически обусловленная патология подоцитов, своевременная верификация которой позволяет избежать заведомо неэффективного лечения и способствует прогнозированию исходов.

Цель — определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ВНС и ИНС у детей в России.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое тестирование 99 детей с дебютом НС на 1-м году жизни.

Результаты. У детей с ВНС и ИНС генетическая причина заболевания верифицирована в 85% случаев. Превалировали нуклеотидные варианты в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*. Выявлены мажорные для российских детей нуклеотидные варианты. Дети с НС с ранним возрастом дебюта оказались резистентны к терапии ингибиторами кальциневрина, что следует учитывать при выборе тактики лечения.

Заключение. Впервые установлена генетическая структура НС с ранним дебютом у детей в России. Проведён анализ эффективности терапии ингибиторами кальциневрина и скорости прогрессирования ХБП у данных пациентов.

Ключевые слова: дети; нефротический синдром; врождённый нефротический синдром; инфантильный нефротический синдром; подоцитопатия; генетические структуры; ингибиторы кальциневрина

Для цитирования: Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Ряпосова А.Б., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. Особенности врождённого и инфантильного нефротического синдрома у российских детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(6): 381–388. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-381-388>

Для корреспонденции: Милованова Анастасия Михайловна, врач-нефролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, milovanova.am@nczd.ru

Участие авторов: Милованова А.М., Цыгин А.Н., Савостьянов К.В. — концепция и дизайн исследования; Милованова А.М., Ананьин П.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка материала; Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В. — написание текста; Пушков А.А., Зробок О.И., Ряпосова А.Б. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2021
Принята к печати 17.12.2021
Опубликована 29.12.2021

Anastasiia Milovanova, Petr V. Ananin, Tatiana V. Vashurina, Olga I. Zrobok, Alla B. Ryaposova, Alexandr A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Alexey N. Tsygin

Features of congenital and infantile nephrotic syndrome in Russian children

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Nephrotic syndrome (NS) with an onset in the first year of life is one of the actual problems in pediatric nephrology due to the limited therapeutic options, the ineffectiveness of immunosuppressive therapy, and inevitable progression to chronic kidney disease (CKD). The basis of congenital NS (CNS) and infantile NS (INS) is a genetically determined pathology of podocytes. The timely verification of such pathology allows avoiding ineffective therapy and helps to predict outcomes. **Aim.** To determine CNS and INS's clinical and molecular genetic characteristics in Russian children.

Materials and methods. This study performed molecular genetic testing of 99 children with an early onset of NS.

Results. In children with CNS and INS, the genetic cause of the disease was verified in 85%. Causative nucleotide variants prevailed in the *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* genes. It became possible to identify the significant nucleotide variants for the Russian group of children. Children with NS at an early age turned out to be resistant to therapy with calcineurin inhibitors, which should be considered when choosing therapy tactics.

Conclusion. We detected the genetic structure of congenital and infantile NS in the Russian Federation during the study. We analyzed the effectiveness of therapy with calcineurin inhibitors and the rate of CKD progression in this group.

Keywords: children; nephrotic syndrome; congenital nephrotic syndrome; infantile nephrotic syndrome; podocytopathy; genetic nephrotic syndrome; calcineurin inhibitors

For citation: Milovanova A.M., Ananin P.V., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Ryaposova A.B., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Tsygin A.N. Features of congenital and infantile nephrotic syndrome in Russian children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(6): 381–388. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-381-388>

For correspondence: Anastasiia Milovanova, MD, nephrologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, milovanova.am@nczd.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Contribution: Milovanova A.M., Tsygin A.N., Savostyanov K.V. — the concept and design of the study; Milovanova A.M., Ananin P.V. — collection and processing of material, statistical processing. Milovanova A.M., Ananin P.V., Vashurina T.V. — text writing. Pushkov A.A., Zrobok O.I., Ryaposova A.B. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Milovanova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>
 Ananin P.V., <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>
 Vashurina T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>
 Zrobok O.I., <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>
 Ryaposova A.B., <https://orcid.org/0000-0002-8849-5022>
 Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
 Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>
 Tsygin A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 06, 2021

Accepted: December 17, 2021

Published: December 29, 2021

Введение

Нефротический синдром (НС) — тяжёлая гломерулопатия, характеризующаяся выраженной протеинурией, гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и распространёнными отёками. НС в 10–15% случаев резистентен к стандартной стероидной терапии, а у 12–15% детей отсутствует ответ и на иммуносупрессивную терапию. У половины пациентов прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до 5 стадии (ст.) происходит в течение 15 лет [1, 2]. Среди пациентов со стероидрезистентным НС выделяют две проблемные группы: больные с врождённым НС (манифестирует в течение первых 3 мес жизни ребёнка) и дети, страдающие инфантильным НС (манифестирует в возрасте между 3 мес и 1 годом жизни) — ВНС и ИНС соответственно. Отсутствие эффективности иммуносупрессивной терапии и высокая скорость прогрессирования ХБП у этих больных определяют актуальность определения генетических основ этих форм патологии почек. Значимую роль в формировании фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) играет патология подоцитов. Выявлено более 50 генов, ответственных за развитие, структурную целостность и функционирование подоцитов [3]. В зависимости от локализации повреждённого белка гены, вызывающие НС, подразделяются на подгруппы: кодирующие белки щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, ядра, метаболизма. Также выделяют гены, вызывающие фенокопии НС — состояния, сопровождающиеся негломерулярной протеинурией нефротического уровня.

Определение адекватной тактики лечения возможно лишь при правильном определении дефекта подоцитов, в связи с чем молекулярно-генетическое исследование выходит на первый план при обследовании детей со стероидрезистентным НС.

Цель работы — определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ВНС и ИНС у российских детей.

Материалы и методы

Комплексно обследовано 99 больных, из них 58 детей с ВНС и 41 ребенок с ИНС. Протокол ис-

следования был одобрен независимым локальным этическим комитетом. Законными представителями пациентов, а также больными старше 14 лет подписано добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Всем детям проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing — NGS) таргетных областей 200 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями почек, в том числе НС, с использованием платформы «Miseq» («Illumina») [4]. Все идентифицированные нуклеотидные варианты классифицированы согласно руководству по интерпретации данных ДНК [5]. Все выявленные варианты, ассоциированные с имеющимся фенотипом, верифицированы секвенированием по Сэнгеру.

Полученные данные обработаны статистически с использованием прикладных программ «SPSS Statistics v.26» («StatSoft Inc.»). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде средних величин и стандартных квадратических отклонений: $M \pm \sigma$. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медиан и квартилей: $Me (Q_1-Q_3)$. При оценке различий средних для количественных признаков с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых было отлично от нормального, — непараметрические критерии: медианный (k), Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни.

Для сравнения долей при оценке номинальных величин проводили биномиальный анализ. Выживаемость больных (прогрессирование ХБП до 3 ст. и 5 ст.) определяли с помощью кривых Каплана–Мейера, зависимость риска прогрессирования — с помощью лог-ранк критерия Манталя–Кокса. Сравнение медиан возраста достижения ХБП 3 ст. и ХБП 5 ст. у больных ВНС, ИНС, НС с возрастом дебюта старше года проведено с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клинические и молекулярно-генетические особенности ВНС у детей

Группу больных с ВНС составили 58 детей, из них 38 мальчиков. Средний возраст дебюта — $1,19 \pm 0,16$ мес. Изолированный НС наблюдался у 17 (29,3%) детей, частоты гематурии (39,7%) и артериальной гипертензии (АГ; 32,8%) существенно не различались. Часто выявлялась кальциурия (10 детей; 17,2%), что свидетельствует о большой доле фенокопий НС, в частности, болезни Дента и синдрома Лоу. Наследственный анамнез был отягощён у 15 (25,8%) детей, при этом 1 ребёнок был рождён в близкородственном браке. Именно в этой группе детей с ВНС была выявлена самая большая частота гипотиреоза, обусловленного большими потерями белка с мочой, — 32,7%.

Пункционная нефробиопсия была выполнена 34 (58,6%) детям, проведена световая микроскопия всех биоптатов; иммунофлюоресцентный анализ выполнен у 6 (10,3%) пациентов, электронная микроскопия — у 23 (39,7%).

Данные морфологического исследования нефробиоптата показали, что у больных преобладали ФСГС (47,1%) и болезнь минимальных изменений (БМИ; 23,5%), при ФСГС было выявлено 6 пациентов с изменениями, характерными для финского типа НС. Суммарно доля ФСГС и БМИ у больных составили 70,6%. Наряду с указанными формами патологии были описаны диффузный мезангиальный склероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, которые гистологически подобны БМИ и характеризуются большим числом лейкоцитов в мезангии. У 3 больных при световой микроскопии выявлены пенистые клетки при отсутствии склеротических и пролиферативных изменений, а при электронной микроскопии было определено расслоение гломерулярных базальных мембран, характерное для синдрома Альпорта.

По данным молекулярно-генетического исследования всего у 5 детей не было обнаружено клинически значимых вариантов НС, у остальных больных (91,4%) найдены варианты, которые были определены как патогенные и вероятно патогенные, в генах, кодирующих белки щелевой диафрагмы (28,0–48,3%), гломерулярной базальной мембраны (5,0–8,6%), метаболизма и биосинтеза (5,0–8,6%), ядра и факторов транскрипции (8,0–13,8%) и др. Преобладали варианты в генах *NPHS2* (15,0–25,9%), *NPHS1* (10,0–17,2%), *WT1* (6,0–10,3%), *CLCN5* (6,0–10,3%) и *OCRL* (5,0–8,6%).

Несмотря на очевидную неэффективность стероидной терапии у этих больных [6], преднизолон в анамнезе получили 24 (41,4%) ребёнка.

Терапия ингибиторами кальциневрина была проведена 20 (34,5%) детям, при этом частичная ремиссия была достигнута лишь у 1 ребёнка — девочки с компаунд-гетерозиготным вариантом *c.686G>A, p.R229Q/c.897G>C, p.K299N* в гене *NPHS2*.

Прогрессирование ХБП до 5 ст. было отмечено у 16 (27,6%) детей, медиана возраста достижения ХБП 5 ст. составила 44 мес (21–64 мес). Снижение функции почек по клубочковой фильтрации, соответствующее

ХБП 3 ст., наблюдалось ещё у 7 (23,0–39,7%) детей. Медиана возраста достижения ХБП 3 ст. составила 40 мес (30–62 мес).

Клинические и молекулярно-генетические особенности ИНС у детей

Группу больных с ИНС составил 41 ребёнок с возрастом дебюта заболевания $7,34 \pm 0,477$ (3–12) мес жизни, мальчиков было 24 (58,5%). Наследственный анамнез по гломерулярным болезням был отягощён у 15 (36,6%) детей, из них 2 рождены от близкородственных браков. Изолированный ИНС выявлен у 11 (26,8%) детей, гематурия была у большей доли детей, чем при ВНС, — у 18 (46,3%), а АГ — у 11 (26,8%). Также выявлена значительная доля кальциурии (6 детей; 14,6%). Гипотиреоз отмечался лишь у 6 (14,6%) пациентов.

Пункционная нефробиопсия была выполнена 27 (65,9%) детям с ИНС. Иммунофлюоресценция проводилась 10 (24,4%) детям, электронная микроскопия — 17 (41,5%). По данным морфологического исследования нефробиоптата, в группе детей с ИНС превалировали минимальные изменения (14,0–51,9%), часто отмечался ФСГС (8,0–29,6%), реже обнаруживались диффузный мезангиальный склероз и глобальный гломерулосклероз (ГГС), а также мезангиопролиферативный гломерулонефрит (по 2 ребёнка; 7,4%).

По данным молекулярно-генетического исследования у 10 (24,4%) детей не было выявлено клинически значимых вариантов. Чаще других встречались патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *CLCN5* (7,0–17,1%), что не было характерно для других групп больных. Варианты в гене *SH3BP2*, превалирующего у больных ВНС, у детей с возрастом дебюта 3–12 мес жизни оказались более редкой причиной болезни — всего в 12,1% случаев (5 детей). Среди частых вариантов при ИНС были выявлены варианты в гене *CUBN*. Таким образом, патология щелевой диафрагмы у больных данной группы была отмечена лишь у 6 (14,6%) детей, у относительно большого числа детей были верифицированы фенокопии НС.

Стероиды были применены в анамнезе у 19 (46,3%) пациентов. Терапия ингибиторами кальциневрина (такролимусом или циклоспорином А) была назначена 14 (34,1%) детям, при этом эффект достигнут лишь у 4 больных (через месяц лечения 2 ребёнка вышли в полную ремиссию, 1 — в частичную, еще у 1 протеинурия снизилась до субнефротических значений через 3 мес терапии). Только 2 детей из данной группы, вышедшие в полную ремиссию, имели верифицированные причинные варианты: *COQ6* *hom c.1235A>G, p.Y412C* и *CUBN* *comp het c.5488G>T, p.V1830F/c.8071G>A, p.G2691R*.

ХБП 5 ст. была достигнута у 7 (17,1%) детей, ещё у 2 больных (всего 9 (22%) пациентов) функция почек по клубочковой фильтрации уменьшилась до значений, соответствующих ХБП 3 ст. Медиана возраста достижения ХБП 3 ст. составила 134 мес (40–185 мес), медиана возраста прогрессирования ХБП до 5 ст. составила 151 мес (28–212 мес).

Сравнение клинико-генетических характеристик больных с ВНС и изолированным ИНС

Изолированный ИНС наблюдался менее чем у трети пациентов (27–29%), гематурия — у 40–46,5%, АГ — у 26,5–33,0%. Гематурия значимо чаще отмечалась при возрасте дебюта между 3 и 12 мес (табл. 1).

Нуклеотидные варианты в генах, приводящих к повреждению щелевой диафрагмы, чаще отмечены при раннем дебюте ИНС. При поражении других структур значимых различий по возрасту дебюта не выявлено (табл. 2).

Экстраренальные проявления были отмечены у 32,8% больных при ВНС и 24,4% при ИНС. Часто наблюдались нарушения зрения, в том числе миопия средней и высокой степени, астигматизм — у 25 (25,2%) детей, задержка психомоторного развития и когнитивный дефицит — у 19 (19,2%), множественные (более 5) стигмы дизэмбриогенеза — у 17 (17,2%) (табл. 3).

У 25 (25,3%) больных отмечался гипотиреоз, причём чаще он выявлялся при ВНС (32,8% против 14,6% при ИНС). Большую часть этих детей составили пациенты с мутациями в генах *NPHS1* (28%), *NPHS2* (32%) и без найденных нуклеотидных вариантов (20%).

Среди морфологических типов у больных преобладали БМИ и ФСГС (суммарно 46,5%), причём при ВНС превалировал ФСГС (47,1%), а при ИНС — БМИ (51,9%). Патогенетическая терапия ингибито-

рами кальциневрина проводилась 34 больным, однако полная или частичная ремиссия была достигнута лишь в 14,7% случаев.

Все дети, включённые в исследование, получали нефропротективную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. За время наблюдения у 32 (32,3%) детей функция почек по клубочковой фильтрации уменьшалась до ХБП 3 ст., а у 23 больных (23,2%) нарушения прогрессировали до 5 ст. ХБП. Анализ кривых выживаемости почечной функции достоверно отличался у больных с ВНС и ИНС — лог-ранк 0,001 (критерий Манталя–Кокса). У половины детей с ВНС функция почек уменьшилась по клубочковой фильтрации до ХБП 3 ст. к возрасту 122 мес, а больных ИНС — к 185 мес (рис. 1).

Аналогично этому анализ кривых выживаемости почечной функции в отношении ХБП 5 ст. существенно отличался у пациентов с разным возрастом дебюта — лог-ранк <0,001 (критерий Манталя–Кокса) (рис. 2).

Медиана сроков прогрессирования ХБП до 5 ст. при ВНС составила 36 мес, при ИНС — 151 мес. Средний срок прогрессирования ХБП до 5 ст. при ВНС составил $44,1 \pm 8$ мес, при ИНС — $122,9 \pm 32$ мес.

Среди больных ВНС с уменьшением функции почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 ст. превалировали дети с вариантами в генах *NPHS1* (26,7%), *NPHS2* (33,3%), *WT1* (26,6%), у больных с ИНС и ИНС с возрастом дебюта старше 1 года не было обнаружено генов, ассоциированных с большой вероятностью снижения функции почек. Корреляций между возрас-

Таблица 1/ Table 1

Клинические проявления заболевания в зависимости от возраста дебюта, n (%)
Clinical manifestations of the disease depending on the debut age, n (%)

Патология Pathology	n	ИНС/протеинурия NS/proteinuria	ИНС + гематурия NS + hematuria	ИНС + АГ NS + high blood pressure	ИНС + гематурия + АГ NS + hematuria + high blood pressure	Протеинурия + кальциурия Proteinuria + calciuria
ВНС CNS	58	17 (29)	12 (21)	8 (14)	11 (19)	10 (17)
ИНС INS	41	11 (27)	13 (32), $p < 0,001$	5 (12)	6 (14.5)	6 (14.5)

Таблица 2/ Table 2

Возраст дебюта при поражении различных клеточных структур подоцитов и клубочкового фильтра, n (%)
Debut age depending on the damage to various cellular structures of podocytes and the glomerular filter, n (%)

Повреждённый белок Damaged protein	ВНС CNS	ИНС INS	p
Нет None	5 (8.6)	10 (24.4)	<0.001
Щелевая диафрагма Slit diaphragm	28 (48.3)	6 (14.6)	<0.001
Гломерулярная базальная мембрана Glomerular basal membrane	5 (8.6)	5 (12.2)	0.842
Цитоскелет Cytoskeleton	0	6 (14.6)	0.019
Транскрипция и ядро Transcription and nuclear	8 (13.8)	4 (9.8)	0.811
Метаболизм Metabolism	5 (8.6)	3 (7.3)	0.514
Фенокопии Phenocopies	7 (12.1)	7 (17.1)	0.15

Таблица 3/ Table 3

Экстрауренальные проявления у больных с ВНС и изолированным НС, *n* (%)
Extrarenal features in CNS patients and cases with isolated NS, *n* (%)

Экстрауренальные проявления Extrarenal manifestations	ВНС CNS	НС NS
Зрение Vision	15 (25.9)	10 (24.4)
Слух Hearing	4 (6.9)	4 (9.8)
Задержка психомоторного развития Psychomotor development retardation	11 (19)	8 (19.5)
Множественные стигмы Multiple stigms	12 (20.7)	5 (12.2)
Сосудистые мальформации, невусы Vascular malformations, nevi	5 (8.6)	7 (17.1)
Низкий рост Low stature	7 (12.1)	4 (9.8)
Бронхиальная астма, аллергия Bronchial asthma, allergies	2 (3.4)	2 (4.9)
Патология сердечно-сосудистой системы Pathology of cardiovascular system	7 (12.1)	4 (9.8)
Слабость соединительной ткани Weakness of connective tissue	13 (22.4)	4 (9.8)
Костные деформации, подвывихи Bone deformities, subluxations	7 (12.1%)	4 (9.8%)
Анемия, лейкопения Anemia, leukopenia	4 (6.9)	5 (12.2)
Кисты почек, САКУТ Kidney cysts, CAKUT	9 (37.9)	8 (19.5)
Периферическая нейропатия Peripheral neuropathy	1 (1.7)	0
Эпилепсия, пороки развития ЦНС Epilepsy, central nervous system pathology	6 (10.3)	5 (12.2)
Нарушения полового развития Impaired puberty	1 (1.7)	1 (2.4)
Новообразования Neoplasms	2 (3.4)	1 (2.4)

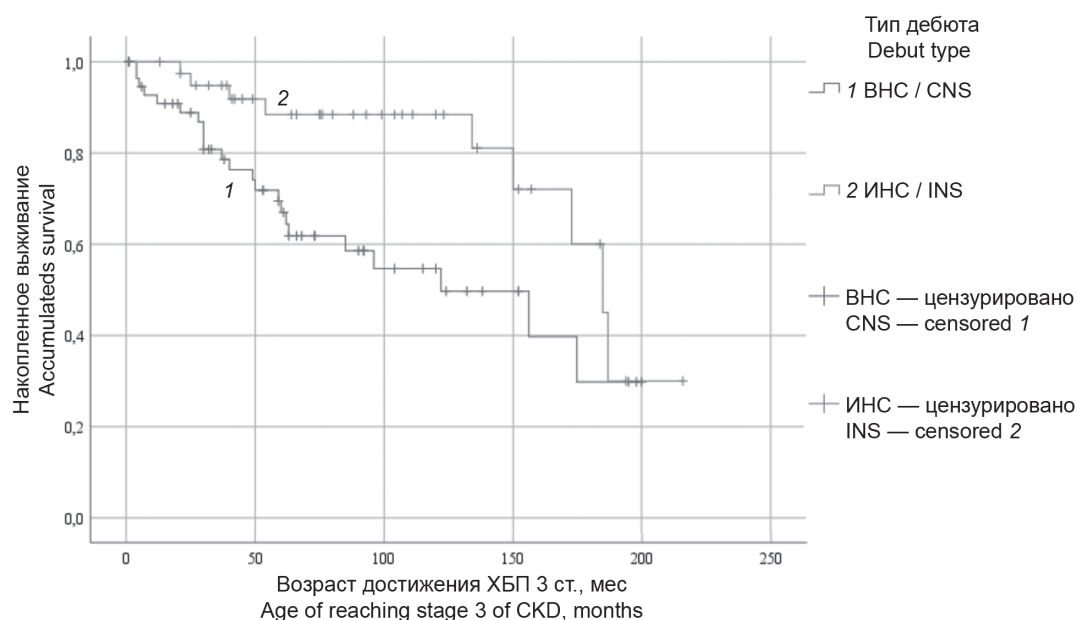


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера, отражающая прогрессирование до ХБП 3 ст. в зависимости от возраста (*n* = 250).

Fig. 1. Kaplan–Meier curve showing progression to chronic kidney disease (CKD) 3 depending on age (*n* = 250).

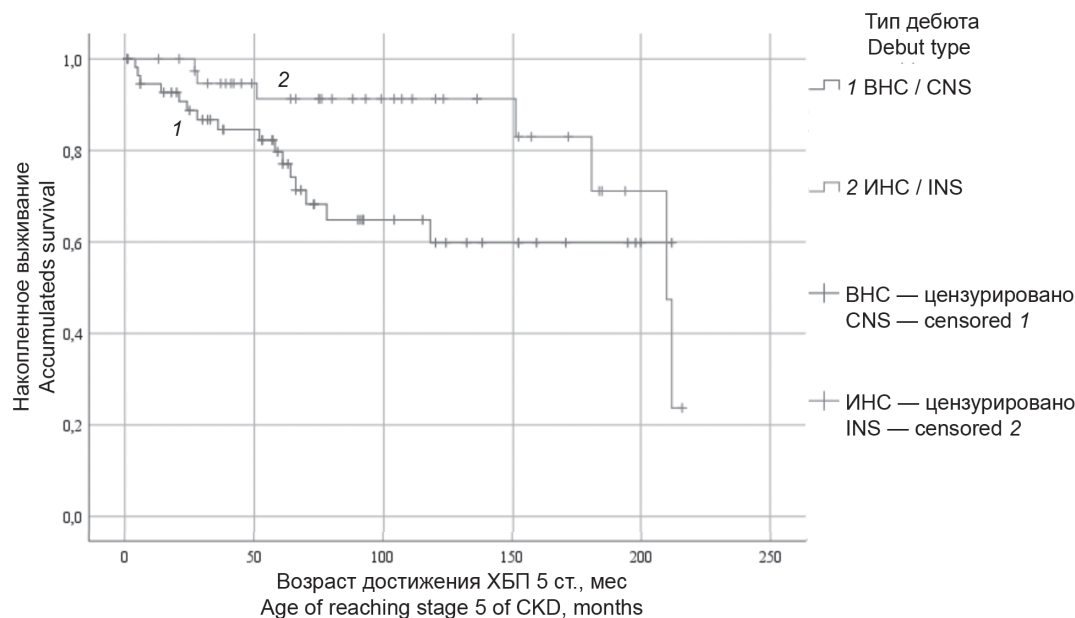


Рис. 2. Кривая Каплана–Майера, отражающая прогрессирование до ХБП 5 ст. в зависимости от возраста ($n = 250$).
Fig. 2. Kaplan–Meier curve showing progression to CKD 5 depending on age ($n = 250$).

том дебюта и возрастом выхода в ХБП 5 ст. не выявлено ($p > 0,05$). Корреляций между повреждёнными генами и возрастом достижения ХБП 5 ст. не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Объёмы нашей работы сопоставимы с рядом зарубежных программ (www.podonet.org), однако моноцентровых исследований такого объёма ранее не проводилось. У большинства больных с первичным стероидрезистентным НС среди морфологических вариантов преобладает ФСГС [7–12], что позволяет сделать вывод о недостаточной специфичности нефробиопсии для выявления этиологии заболевания, имеющей, однако, значимую прогностическую ценность [1]. У детей с дебютом НС на 1-м году жизни часто встречаются патогенные варианты в трех генах: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* [1, 13, 14], что подтверждается нашими данными. Среди всех больных со стероидрезистентным НС большей относительной частотой обладал НС, обусловленный нуклеотидными вариантами в гене *NPHS2*, который встретился у 20 (20,2%) детей, причём среди пациентов с дебютом заболевания на 1-м году жизни доля больных с мутациями этого гена составила 20,2%. Среди патогенных вариантов в этом гене превалирует нонсенс-мутация *c.259G>T*, *p.E87**, впервые описанная нашим соотечественником [15]. Этот вариант был выявлен у 11 (55%) детей, причём у 8 из них в гомозиготном состоянии. Такая высокая частота может свидетельствовать о том, что данный вариант является мажорным для детей российской популяции. Согласно базе данных HGMD, этот патогенный вариант не описан. Среди европейских обзоров данная мутация упоминается лишь в многоцентровом исследовании «*NPHS2* Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Mutation Update and the

Associated Phenotypic Spectrum», в котором принимали участие польские центры и регистр Podonet [16]. Вторым по частоте встречаемости нуклеотидный вариант в гене *NPHS2*, выявленный нами среди российских детей, — *c.868G>A*, *p.V290M*, обнаруженный у 6 детей (30%) среди пациентов с патогенными вариантами в гене подоцина. Нуклеотидный вариант *c.686G>A*, *p.R229Q* отмечен у 4 (20%) детей; характерен для европейских этнических групп [17–19].

Мутации гена *NPHS1* выявлены исключительно у детей с ВНС (у 10 пациентов). Самым частым нуклеотидным вариантом была нонсенс-мутация *c.3478C>T*, *p.R1160**, которая встретила в геномах 3 (30%) детей. Также среди частых причин НС с дебютом на 1-м году жизни были нуклеотидные варианты в гене *WT1*, наследуемые аутосомно-доминантно (7 детей; 7%). У больных с ВНС и ИНС преобладающих вариантов не было выявлено, ложный мужской гермафродитизм (кариотип XY) при дообследовании обнаружен лишь у 2 (28,5%) девочек. Среди найденных нами мутаций отмечалось большое разнообразие, в том числе неописанных нуклеотидных вариантов, что может свидетельствовать как о высокой генетической гетерогенности российских популяций детей, так и о малом объёме проводимых генетических исследований у больных с НС. Интересно превалирование мальчиков среди больных ВНС, обусловленное наличием в составе группы фенотипов НС, наследуемых по X-сцепленному рецессивному типу.

Клинические проявления гломерулопатии в отношении ВНС и ИНС также соотносятся с имеющимися данными [20, 21]: у трети детей со стероидрезистентным НС отмечается микрогематурия, причём среди пациентов с ВНС и ИНС, ассоциированных с вариантами в генах *NPHS1* и *NPHS2*, она отмечается значительно чаще (около 60%).

Экстраренальная патология была выявлена у 29,3% (32,8% при ВНС и 24,4% при ИНС), что сопоставимо с данными О. Сил и соавт. [20] (41%) и Е. Мачука и соавт. [9] (15%) и объясняется большой долей мутаций в генах *NPHS1* и *NPHS2*. О. Сил и соавт. также отметили значимый процент врождённых пороков сердца у пациентов с мутациями в этих генах (13%) и в гене супрессора опухоли Вильмса (25%) [20], что подтверждается нашими данными: врождённые пороки сердца и патология органов кровообращения при дефекте в гене подоцина была отмечена в 22,2% случаев, в гене супрессора опухоли Вильмса — в 20%.

При НС у больных, обусловленном патогенными нуклеотидными вариантами в гене нефрина (*NPHS1*), не было выявлено характерных экстраренальных проявлений, однако среди частых находок отмечались задержка психоречевого развития, микроцефалия, сердечно-сосудистые аномалии (дефект межпредсердной перегородки, стеноз лёгочной артерии), нарушения зрения, что было отмечено ранее [9, 10].

Мутации в гене подоцина (*NPHS2*) также не ассоциировались с экстраренальной патологией [9, 10]. По нашим данным, у детей с патогенными вариантами в гене *NPHS2* часто (у 18,5%) имелись признаки, которые можно охарактеризовать как дефект соединительной ткани (множественные грыжи, пролапсы клапанов сердца, миопия). Подобные наблюдения в литературе ранее не описаны. У детей с мутациями гена *WT1* экстраренальные проявления типичны: у трети подтверждены нарушения полового развития, отмечены нефробластомы, кисты почек, множественные доброкачественные новообразования, гемангиомы, птоз. Из внепочечной патологии у этих больных 1 ребёнок имел дисплазию тазобедренных суставов. У 2 пациентов не отмечено экстраренальных проявлений.

У обследованных нами больных был отмечен крайне низкий ответ на терапию ингибиторами кальциневрина, что свидетельствует против назначения иммуносупрессивной терапии при НС с дебютом на 1-м году жизни. Среди ответивших на терапию ингибитором кальциневрина детей следует выделить ребёнка с компаунд-гетерозиготными нуклеотидными вариантами в гене *NPHS2*, вышедшего в полную ремиссию, что можно считать успехом [22], объяснимым антипротеинурическим эффектом, достигаемым за счёт воздействия на внутриклубочковую гемодинамику, подавления деградации синаптоподина, стабилизации актинового цитоскелета подоцитов [23] и регуляции экспрессии кофилина-1 [24], а также обнаруженным полиморфизмом *c.686G>A, p.R229Q*, который характеризуется поздней манифестацией, мягким течением и благоприятным прогнозом [25].

Сопоставимые с полученными нами данными по срокам прогрессирования ХБП при ВНС были отмечены I. Klaassen и соавт. [26]: средний возраст достижения ХБП 5 ст. в группе детей с врождённым НС составил 48 мес (в нашем исследовании — 44 мес). Однако следует отметить, что не все пациенты с ВНС достигли ХБП 5 ст. к моменту завершения исследования. Интересно, что дети с ВНС прогрессировали до ХБП до 5 ст. достаточно стремительно, о чём говорит

малая разница медианы возраста прогрессирования ХБП до 3 и 5 ст. (40 и 44 мес соответственно). У больных других групп столь быстрого снижения функции почек по клубочковой фильтрации не отмечалось.

Таким образом, впервые на большой для редкой формы патологии почек выборке дана генетическая характеристика больных, которая может отражать реальную картину спектра и относительных частот нуклеотидных вариантов генома, обусловивших развитие ВНС и ИНС у российских детей. Выявленные различия по относительным частотам тех или иных вариантов патологии позволяют предполагать популяционные особенности, что требует дополнительного изучения. Впервые проведён анализ эффективности иммуносупрессивной терапии, изучены прогнозы генетически детерминированного НС, обусловленного различными мутациями.

При выявлении генетической причины НС для большинства случаев не существует патогенетической терапии, а иммуносупрессивная/подоцитопротективная терапия может быть эффективна лишь у малого числа пациентов, причём предсказать потенциальный эффект, основываясь на выявленной мутации, на настоящий момент невозможно, что заставляет направлять основной вектор терапии в сторону нефропротекции. С учётом выявленного генетического варианта НС можно прогнозировать вероятную скорость прогрессирования ХБП до 5 ст., а также потенциальное развитие экстраренальной симптоматики. Учитывая превалирование определённых нуклеотидных вариантов, следует рассмотреть возможность таргетной диагностики с учётом географических и популяционных особенностей.

Литература

(п.п. 1–3; 7–26 см. References)

- Сладков Д.Г., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н., Пушков А.А., Жанин И.С., Никитин А.Г. и др. Новый метод молекулярно-генетической диагностики стероидрезистентного нефротического синдрома. *Медицинская генетика*. 2016; 15(5): 38–41.
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS): (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. *Детская нефрология: практическое руководство*. М.: ЛитТера; 2010.

References

- Trautmann A., Lipska-Ziketkiewicz B.S., Schaefer F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: The PodoNet registry. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 200. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200>
- Mekahli D., Liutkus A., Ranchin B., Yu A., Bessenay L., Girardin E., et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(8): 1525–32. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1138-5>
- Liu Y., Shi Y., Ren R., Xie J., Wang W., Chen N. Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23(Suppl. 4): 57–61. <https://doi.org/10.1111/nep.13463>
- Sladkov D.G., Savost'yanov K.V., Tsygin A.N., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Nikitin A.G., et al. New method of molecular and genetic diagnostics of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15(5): 38–41. (in Russian)

5. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> (in Russian)
6. Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. *Pediatric Nephrology: A Practical Guide [Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo]*. Moscow: LitTera; 2010. (in Russian)
7. Kari J.A., Montini G., Bockenhauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R.S., et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29(11): 2173–80. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2856-x>
8. Bierzynska A., McCarthy H.J., Soderquest K., Sen E.S., Colby E., Ding W.Y., et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017; 91(4): 937–47. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.013>
9. Machuca E., Benoit G., Nevo F., Tete M.G., Gribouval O., Pawtowski A., et al. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(7): 1209–17. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009121309>
10. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N., Gbadegesin R., Liu J., Hasselbacher K., et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). *Pediatrics*. 2007; 119(4): e907–19. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2164>
11. Sharief S.N., Hefni N.A., Alzahrani W.A., Nazer I.I., Bayazeed M.A., Alhasan K.A., et al. Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. *World J. Pediatr.* 2019; 15(2): 198–203. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-00224-0>
12. Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A., Azocar M., et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(4): 592–600. <https://doi.org/10.2215/CJN.06260614>
13. Sako M., Nakanishi K., Obana M., Yata N., Hoshii S., Takahashi S., et al. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005; 67(4): 1248–55. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00202.x>
14. McCarthy H.J., Bierzynska A., Wherlock M., Ognjanovic M., Kerecuk L., Hegde S., et al. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(4): 637–48. <https://doi.org/10.2215/CJN.07200712>
15. Tikhomirov E., Averyanova N., Bayazitdinova G., Voznesenskaya T., Tsygin A. Novel human pathological mutations. Gene symbol: NPHS2. Disease: steroid-resistant nephrotic syndrome. *Hum. Genet.* 2007; 122(5): 549. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0423-2>
16. Bouchireb K., Boyer O., Gribouval O., Nevo F., Huynh-Cong E., Moriniere V., et al. PHS2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome: a mutation update and the associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 2014; 35(2): 178–86. <https://doi.org/10.1002/humu.22485>
17. Lipska B.S., Balasz-Chmielewska I., Morzuch L., Wasielewski K., Vetter D., Borzecka H., et al. Mutational analysis in podocin-associated hereditary nephrotic syndrome in Polish patients: founder effect in the Kashubian population. *J. Appl. Genet.* 2013; 54(2): 327–33. <https://doi.org/10.1007/s13353-013-0147-z>
18. Kerti A., Csóhány R., Szabó A., Árkossy O., Sallay P., Moriniere V., et al. NPHS2 p.V290M mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(5): 751–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2379-2>
19. Karle S.M., Uetz B., Ronner V., Glaeser L., Hildebrandt F., Fuchshuber A. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(2): 388–93. <https://doi.org/10.1681/ASN.V132388>
20. Cil O., Besbas N., Duzova A., Topaloglu R., Peco-Antic A., Korkmaz E., et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30(8): 1279–87. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3058-x>
21. Ozaltin F., Heeringa S., Poyraz C.E., Bilginer Y., Kadayifcilar S., Besbas N., et al. Eye involvement in children with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(3): 421–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0695-8>
22. Büscher A.K., Beck B.B., Melk A., Hoefele J., Kranz B., Bam-borschke D., et al. Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(2): 245–53. <https://doi.org/10.2215/CJN.07370715>
23. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S., Chang Y.H., Franz S., Delfgaauw J., et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* 2008; 14(9): 931–8. <https://doi.org/10.1038/nm.1857>
24. Gipson D.S., Trachtman H., Kaskel F.J., Greene T.H., Radeva M.K., Gassman J.J., et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011; 80(8): 868–78. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.195>
25. Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S., Pabst W.L., Gee H.Y., Kohl S., et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(6): 1279–89. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050489>
26. Klaassen I., Özgören B., Sadowski C.E., Möller K., van Husen M., Lehnhardt A., et al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30(9): 1477–83. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3109-3>

Сведения об авторах:

Ананьин Петр Владимирович, канд. мед. наук, врач-нефролог, ст. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ananin@nczd.ru; **Вашурина Татьяна Валерьевна**, канд. мед. наук, врач-нефролог, ст. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, vashurina@nczd.ru; **Зробок Ольга Исофатовна**, канд. мед. наук, врач-нефролог, ст. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, zrobok@nczd.ru; **Япосова Алла Борисовна**, канд. мед. наук, врач-нефролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, guaposova.ab@nczd.ru; **Пушков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, pushkov.aa@nczd.ru; **Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, начальник лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, savostyanov.kv@nczd.ru; **Цыгин Алексей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель НИИ детской нефроурологии, зав. нефрологическим отд-нием, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, a_tsygin@mail.ru