ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Милованова Анастасия Михайловна

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОГО И ИНФАНТИЛЬНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

14.01.08 - Педиатрия
03.02.07 - Генетика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор Цыгин А.Н.

доктор биологических наук Савостьянов К.В.

Москва - 2022

Оглавление

Оглавление **2**

Список сокращений **4**

Введение **6**

Глава 1. Обзор литературы **16**

1.1. Определение, патогенез и классификация нефротического синдрома... 16

1.2. Клиническая характеристика ВНС и ИНС 18

1.3. Морфологические варианты НС 19

1.4. Генетические причины нефротического синдрома 21

1.4.1. История развития и методы молекулярно-генетического исследования 21

1.4.2. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *NPHS1* 23

1.4.3. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *NPHS2* 25

1.4.4. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *PLCE1* 27

1.4.5. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *WT1* 28

1.4.6. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *SMARCAL1* 29

1.4.7. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *LMX1B* 30

1.4.8. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *CUBN* 31

1.4.9. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *CRB2* 32

1.4.10. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами генов, ассоциированных с патологией коэнзима Q10 32

1.4.11. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами генов, ответственных за развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома 34

1.4.12. Нефротический синдром, развивающийся при сочетании двух и более нуклеотидных вариантов 35
1.4.13. Редкие формы и фенокопии нефротического синдрома 35
1.5. Вторичный ВНС и ИНС 37
1.6. Терапевтические подходы при ВНС и ИНС 37
1.6.1. Терапия ингибиторами кальцинейрина 38
1.6.2. Терапия микофенолата мофетилом 39
1.6.3. Терапия ритуксимабом 39
1.6.4. Рекомендации международной ассоциации детских нефрологов 40
1.6.5. Персонализированная терапия генетически обусловленного СРНС 41
1.6.6. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы 42
1.6.7. Диета 42
1.6.8. Сопутствующая и симптоматическая терапия 43
1.7. Прогрессирование ХБП до 5 стадии 43
Глава 2. Материалы и методы 45
2.1. Объем и дизайн исследования 45
2.2. Статистическая обработка результатов 51
2.3 Характеристика выборки 52
Глава 3. Клинические и молекулярно-генетические особенности врожденного нефротического синдрома 54
Глава 4. Клинические и молекулярно-генетические особенности инфантильного нефротического синдрома 58
Глава 5. Клинические и молекулярно-генетические особенности стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта после 12 месяцев 62
Глава 6. Сравнение клинико-генетических характеристик НС в зависимости от возраста дебюта. 67
Глава 7. Обсуждение 87
Выводы 99
Практические рекомендации 101
Список литературы 103
Приложение 1. *Гены, связанные с развитием нефротического синдрома*.. 140

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

БМИ – болезнь минимальных изменений

ВНС – врожденный нефротический синдром

ВПС – врожденный порок сердца

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГГС – глобальный гломерулосклероз

ГД - гемодиализ

ДАГ – диацилглицерол

ДМС – диффузный мезангиальный склероз

ЗПМР – задержка психо-моторного развития

ЗПРР – задержка психо-речевого развития

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИНС – инфантильный нефротический синдром

КМП - кардиомиопатия

МезПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

ММФ – микофенолата мофетил

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

НС – нефротический синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПД – перитонеальный диализ

СМ – световая микроскопия

СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром

СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЦсА – циклоспорин А

ЩД – щелевая диафрагма

ЭМ – электронная микроскопия

CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract (врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей)

ERKNet - European Rare Kidney diseases reference Network

gnomAD - Genome Aggregation Database

HGMD – Humal Gene Mutation Database

IPNA - International pediatric nephrology association

NGS – new generation sequencing

Введение

Актуальность исследования

Нефротический синдром (НС) - тяжелая гломерулопатия, характеризующаяся выраженной протеинурией, гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и распространенными отеками. Манифестируя в детском возрасте, НС может требовать частых и длительных госпитализаций, осложняться инфекциями, венозными тромбозами и острым почечным повреждением, а также сопровождаться постепенным снижением почечных функций. Уже в начале заболевания НС приобретает стероидрезистентность в 10-15% случаев, у 12-15% детей отсутствует ответ и на иммуносупрессивную терапию, а у половины пациентов прогрессирование до хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии происходит в течение 15 лет [170, 255].

С учетом актуальности проблемы прогрессирования ХБП все дети с верифицированным стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) нуждаются в проведении диагностической нефробиопсии, результаты которой позволяют осуществить оптимальный подбор патогенетической терапии. Среди разнообразных морфологических вариантов, сопутствующих формированию СРНС, наиболее часто выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [179, 211]. Установлено, что наибольшую роль в формировании ФСГС играет патология подоцитов. На настоящий момент выявлено более 50 генов [157], ответственных за развитие, структурную целостность и функционирование подоцитов. Патогенные нуклеотидные варианты этих генов приводят к развитию подоцитопатии при СРНС. Выработка верной тактики лечения возможна лишь при правильном определении дефекта подоцитов, в связи с чем в последние десятилетия молекулярно-генетическое исследование выходит на первый план при обследовании детей со СРНС.

Следует отметить, что среди пациентов со СРНС выделяются две наиболее проблемные группы: врожденный (манифестирует в течение первых 3 месяцев жизни ребенка) и инфантильный (манифестирует в возрасте между 3

месяцами и 1 годом жизни) нефротический синдром (ВНС и ИНС соответственно). Отсутствие эффективности иммуносупрессивной терапии и высокая скорость прогрессирования ХБП до 5 стадии при СРНС у детей данных возрастных групп определяют особую актуальность изучения генетической основы заболевания.

Степень разработанности темы

Исследования генетических причин наследственных нефропатий, в т.ч. НС, в Европе проводятся давно [25, 46, 50, 133, 152, 155, 218, 223, 269], однако вследствие этиологической и популяционной гетерогенности, а также высокой стоимости и низкой доступности для широкого использования методов генетического тестирования, накопленных знаний явно недостаточно для определения тактики терапии и прогнозирования прогрессирования ХБП. В Российской Федерации к настоящему моменту имеются лишь единичные сообщения о моноцентровых выборках детей с генетическим НС [3, 4, 6], чего недостаточно для оценки спектра дефектных генов и нуклеотидных вариантов, характерных для народов РФ. В международном регистре подоцитопатий podonet.org участие постсоветских стран ограничивается единичными центрами с выборками не более 50 детей (в частности, от России на момент начала исследования в регистр были внесены данные 50 детей, Украина - 39 детей, Беларусь – 15 детей, Казахстан – 31 ребенок, Литва – 48 детей).

С учетом клинических рекомендаций и доступности диагностический алгоритм в регионах РФ часто ограничивается лабораторными исследованиями, а при стационарном обследовании в стационарах третьего уровня детям в качестве метода выбора проводится пункционная нефробиопсия, по результатам которой у большинства детей с первичным СРНС отмечается морфологическая картина болезни минимальных изменений (БМИ) или ФСГС.

Терапия, применяемая при ВНС и ИНС, сводится к нефропротекции [1], а дети с СРНС с более поздним дебютом, как правило, имеют крайне низкий ответ на иммуносупрессивную терапию, что делает подбор терапии

затруднительным [42, 43, 60, 111, 212, 224]. Исследования об ответе первичного СРНС на терапию при тех или иных наследственных подоцитопатиях малочисленны и не отвечают современным потребностям [22, 187, 280].

Цель исследования

Оптимизация диагностических и терапевтических подходов при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме с учетом клинической и молекулярно-генетической характеристики заболевания.

Задачи исследования

1. Определить относительные частоты и охарактеризовать спектр генетических вариантов, ответственных за различные дефекты структуры подоцитов и гломерулярной базальной мембраны, а также фенокопий нефротического синдрома, выявленных у российских детей.

2. Исследовать проявления нефротического синдрома и описать экстраренальные фенотипические особенности детей с различными генетическими вариантами, характерными для первичного врожденного и инфантильного нефротического синдрома.

3. Сравнить скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей с различными генетическими и морфологическими вариантами нефротического синдрома.

4. Сравнить скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом, манифестировавшим на первом году жизни и после года.

5. Оценить эффективность терапии ингибиторами кальцинейрина (циклоспорином А и такролимусом) при различных генетических вариантах стероидрезистентного нефротического синдрома.

6. Оценить риски возврата заболевания в трансплантат у детей с наследственным стероидрезистентным нефротическим синдромом, явившихся реципиентами почки.

7. Выработать предложения по оптимизации диагностических и терапевтических подходов при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено масштабное исследование генетических причин наследственного нефротического синдрома, в рамках которого обследовано 250 детей, что является беспрецедентным количеством для моноцентрового исследования данной когорты. Исследование вышло на лидирующую позицию в регистре пациентов с подоцитопатиями podonet.org.

Впервые дана генетическая характеристика российских детей, которая отражает спектр и частоты нуклеотидных вариантов, вызывающих нефротический синдром и его фенокопии.

Установлены клинические и лабораторные особенности течения заболевания у детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года, описаны экстраренальные проявления при различных дефектах генов, кодирующих белки подоцитов.

Доказано более быстрое снижение функции почек по клубочковой фильтрации у детей с ранним дебютом нефротического синдрома.

Выявлена низкая эффективность терапии ингибиторами кальцинейрина у детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года. Верифицирован более высокий процент детей, ответивших на лечение, в группе детей с возрастом дебюта старше 1 года жизни.

Описана эффективность специфической патогенетической терапии у ряда российских детей с дефектами коэнзима Q10.

Ретроспективно оценены риски возврата заболевания в трансплантат у детей, явившихся реципиентами почки.

Выработаны предложения по оптимизации диагностики и лечения при

врожденном и инфантильном нефротическом синдроме.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования описан спектр и частоты дефектных генов, приводящих к развитию врожденного, инфантильного нефротического синдрома и стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года.

Выявлены национальные особенности и мажорные нуклеотидные варианты, характерные для народов, населяющих РФ, на основании чего предложен перечень генов, обязательных для исследования при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме.

Подтверждены характерные для определенных генетических вариантов клинические и лабораторные особенности, с учетом чего на основании фенотипа можно заподозрить ряд наследственных нефропатий.

Выявлено более быстрое прогрессирование хронической болезни почек у детей с врожденным нефротическим синдромом, что свидетельствует о приоритетности данной группы в отношении подготовки к заместительной почечной терапии, в том числе обязательной вакцинации.

Подтверждена низкая эффективность иммуносупрессивной терапии у описываемой когорты детей, что позволяет воздержаться от назначения заведомо малоэффективной терапии при нефротическом синдроме с ранним дебютом.

На примере опыта одного центра проиллюстрированы низкие риски возврата заболевания в трансплантат при наследственном нефротическом синдроме.

Предложено обязательное проведение молекулярно-генетического исследования у детей с ранним дебютом нефротического синдрома, в то время как в группе детей с более поздним дебютом рекомендовано приоритетное проведение пункционной нефробиопсии, что позволяет оптимизировать тактику ведения детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ нефроурологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

При выполнении работы был осуществлен тщательный анализ литературы, современных научных данных по вопросу молекулярно-генетического обследования детей с врожденным, инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года. Особое внимание уделено изучению клинических и лабораторных характеристик данных подгрупп, а также эффективности иммуносупрессивной терапии у детей с наследственным нефротическим синдромом.

Диссертационное исследование носило ретро- и проспективный характер. Была проведена оценка данных 250 детей с первичным стероидрезистентным нефротическим синдромом, а также с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, установленными на основании клинической картины, а также по результатам лабораторных и инструментальных методов исследований. В исследование также вошли 23 ребенка с фенокопиями нефротического синдрома, направленые в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом нефротический синдром. Оценка медицинской документации проведена за период 10 лет.

Анализ полученных данных осуществляли в соответствии с современными методиками, включающими описательные статистики, оценку статистической значимости, постороение кривых Каплана-Майера.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом отмечается более высокий, чем в группе стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года жизни, процент генетически детерминированного нефротического синдрома, что должно быть учтено при выработке тактики лечения.

2. У детей с дебютом нефротического синдрома на первом году жизни превалируют патогенные варианты в трех генах: *NPHS1, NPHS2, WT1,* что может быть использовано для оптимизации молекулярно-генетического обследования российских детей.

3. У детей с ранним дебютом нефротического синдрома чаще встречаются экстраренальные проявления.

4. Наличие экстраренальных проявлений и характерная фенотипическая картина позволяют сузить круг диагностического поиска до одного гена, патогенетически ответственного за развитие нефротического синдрома.

5. На настоящий момент не выявлено отличий скорости прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от конкретного генетического варианта.

6. Хроническая болезнь почек при раннем дебюте заболевания прогрессирует быстрее, что соответствует крайне низкому ответу на иммуносупрессивную терапию.

7. Несмотря на общепринятое мнение об отсутствии эффекта ингибиторов кальцинейрина у детей с наследственными вариантами нефротического синдрома, у небольшого процента данная терапия эффективна.

8. Наследственные формы нефротического синдрома, имеющие возможности специфической патогенетической терапии, не верифицируются морфологически и требуют проведения молекулярно-генетического исслеования.

9. Проведение трансплантации почки у детей с наследственным нефротическим синдромом перспективно в связи с низкими рисками возврата заболевания в трансплантат.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и ведении пациентов с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается выбором релевантного дизайна исследования, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XIV Общероссийской научно-практической конференции РДО (21-23 ноября 2019 г.), Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (2 декабря 2019 г.), Russian-Finnish seminar ISN “Chronic kidney disease» в Университетском госпитале г. Хельсинки (10 января 2020 г.), XIX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (20 октября 2020 г.), Russian-Uzbek Conference ISN “Chronic kidney disease» (5 февраля 2021 г.),

World Congress of Nephrology, Canada (19 апреля 2021 г.), XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (22 октября 2021 г.), XVI Общероссийской научно-практической конференции РДО (20 ноября 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 3 (из них статей в журналах, индексируемых в SCOPUS, – 1), тезисов и кратких сообщений о результатах в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, – 7 (из них в журналах, индексируемых в SCOPUS, – 6).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии в исследовательской работе на всех ее этапах: в анализе литературы, постановке цели и задач исследования, разработке методических подходов и их выполнения, ведении пациентов в стационаре, обработке медицинской документации, формировании базы данных, статистической обработке, анализе полученных результатов, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Общий объем работы составляет 180 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав с описанием полученных результатов, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 31 рисунком, а также

приложением с кратким описанием известных литературе генов, вызывающих нефротический синдром или его фенокопии. Список использованной литературы включает 282 источника: 7 отечественных и 275 зарубежных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Определение, патогенез и классификация нефротического синдрома

Нефротический синдром (НС) - гетерогенная группа гломерулопатий, характеризующаяся протеинурией выше 3,5 г/1,73 $м^2$/сутки, гипоальбуминемией менее 25 г/л и отеками той или иной степени выраженности [135]. Распространенность НС составляет 12-16 случаев на 100 000 детской популяции в мире или 1 случай на 6000 детей [2, 135]. НС в детском возрасте может осложняться тяжелыми инфекциями, тромбозами, артериальной гипертензией (АГ) и требовать частых и длительных госпитализаций, а при неблагоприятном течении не исключено критическое снижение функций почек и летальный исход [181].

НС может быть первичным (идиопатическим или генетической этиологии), а может дебютировать как компонент системных заболеваний соединительной ткани, амилоидоза, врожденных инфекций [2].

Патогенез идиопатического НС не до конца изучен. На настоящий момент определена ведущая роль дисфункции Т-лимфоцитов в иммуногенезе и, как следствию, появлению циркулирующих плазменных факторов, приводящих к повреждению щелевых диафрагм (ЩД) и нарушению структуры клубочкового фильтра [2, 70, 181]. Растворимый активатор рецепторов плазминогена (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor - suPAR), повышающий активность TNF-α, CD80 и другие соединения участвуют в патогенезе идиопатического НС и влияют на риск возврата заболевания после трансплантации почки, а следовательно, могут являться мишенью терапии. Генетические и эпигенетические аспекты влияния этих факторов на течение НС недостаточно изучены и требуют проведения исследований в данной области [22, 28, 270].

Наиболее хорошо известные наследственные формы НС характеризуются генетическим дефектом подоцитарных белков, что ведет к слиянию ножек малых отростков подоцитов и, как следствие, к нарушению структурной целостности клубочкового фильтра (Рисунок 1). Локализация поврежденного белка оказывает влияние на тяжесть заболевания и наличие

экстраренальных проявлений. Понимание генетической основы, структуры и функции поврежденных белков при НС могут способствовать разработке патогенетической персонализированной терапии.



Рисунок 1. Строение клубочка. Ножки подоцитов образуют своеобразный фильтр, через который происходит фильтрация

Прогноз при НС во многом определяется характером ответа на стероидную терапию. Около 85% детей с идиопатическим НС достигают полной или частичной ремиссии на фоне курса пероральной стероидной терапии в дозе 2 мг/кг/сутки по преднизолону [158]. В случае отсутствия эффекта от терапевтической дозы стероидной терапии в течение 4-8 недель констатируется стероидрезистентный характер НС, определяемый в 10-15% случаев - 1 случай на 200 000 детей [109, 152, 155, 237, 255]. Длительность необходимого курса стероидной терапии перед установлением резистентности, а также использование парентеральных введений метилпреднизолона в высоких дозах до сих пор являются предметом обсуждений [158].

С введением в клиническую практику различных типов эффективной иммуносупрессивной терапии смертность от НС значительно снизилась, однако вследствие этиологической гетерогенности не существует единого алгоритма терапии. В противоположность успехам, достигнутым в лечении

идиопатического стероидчувствительного нефротического синдрома (СЧНС), около 30-60% детей со СРНС не имеют ответа на иммуносупрессивную терапию [42, 43, 280] и у 50% из них ХБП прогрессирует до 5 ст. в течение 15 лет от дебюта заболевания [170].

Среди пациентов с НС выделяются группы по возрасту дебюта: ВНС (манифестирует внутриутробно или в течение первых 3 месяцев жизни ребенка), ИНС (манифестирует в возрасте между 3 месяцами и 1 годом жизни), детский НС с дебютом позднее 1 года жизни и взрослый НС. Скорость прогрессирования ХБП у пациентов с первичным ВНС и ИНС варьирует в зависимости от выявленного при молекулярно-генетическом обследовании патогенного нуклеотидного варианта, морфологической картины и ответа на проводимую терапию.

1.2. Клиническая характеристика ВНС и ИНС

Согласно данным регистра Podonet.org [255], для раннего дебюта НС характерна выраженная гипоальбуминемия: средний уровень сывороточного альбумина при ВНС составил 17 г/л против 26 г/л при НС с возрастом дебюта старше года. Учитывая выраженные потери белка, для ВНС и ИНС также более характерны гиперхолестеринемия и гипотиреоз вследствие потерь белка с мочой. Часто отмечается гипонатриемия, связанная с реабсорбцией жидкости в дистальных отделах нефрона вследствие высвобождения антидиуретического гормона в ответ на первоначальное снижение эффективного циркуляторного объема, а также применением диуретической терапии [227]. Жизнеугрожающий характер могут принимать гиперкоагуляция, ведущая к неконтролируемым артериальным и венозным тромбозам, и гипогаммаглобулинемия, ведущая к снижению резистентности к инфекциям и повышением риска системного воспалительного ответа.

Наследственные формы НС не всегда характеризуются полным симптомокомплексом: у части детей могут отсутствовать отеки, а выраженность гипопротеинемии и гипоальбуминемии варьирует. У таких детей основным

критерием постановки диагноза служит выраженная протеинурия. Неполный НС может иметь как гломерулярную природу, так и быть фенокопией истинного НС (протеинурия может соответствовать нефротическим уровням, однако иметь тубулярный генез и не приводить к типичным изменениям в биохимическом анализе крови). Молекулярно-генетическое исследование способствует дифференциальной диагностике и назначению эффективного патогенетического лечения. По данным одного из последних исследований, проведенных с использованием технологии полноэкзомного секвенирования, доля фенокопий среди пациентов со СРНС составляет 5% [266].

Клинически при наследственных формах СРНС микрогематурия отмечается у 60% детей по данным Cil et al. [56], а АГ, которая более характерная для поздних форм СРНС [97], страдают до 44% пациентов.

Экстаренальная патология при тщательном обследовании выявляется в 15-40% случаев [56, 161]. В группе детей, включенных в исследование Podonet.org, наиболее часто отмечались неврологические симптомы (5,3%, включая аномалии полушарий головного мозга, микроцефалию и задержку умственного развития), низкий рост (5,1%) и лицевые дисморфии (2,2%).

Наличие экстраренальных симптомов значительно варьирует в зависимости от обнаруженных генетических вариантов даже в пределах одного гена [255]. Выделяют синдромальные формы НС – синдромы Фрайзера и Дениса-Драша, обусловленные патогенными нуклеотидными вариантами в гене *WT1*, иммуно-костная дисплазия, вызванная нуклеотидными вариантами в гене *SMARCAL1*, синдром Nail-patella, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами в гене *LMX1B,* и другие. Выраженность экстраренальной патологии при этом связана с экспрессией поврежденного белка в различных органах и тканях.

1.3. Морфологические варианты НС

Дети со СРНС нуждаются в проведении диагностической нефробиопсии с целью исключения вторичных вариантов заболевания, оценки активности процесса и вероятного прогноза в отношении функции почек, подбора

патогенетической терапии и определения нефротоксичности применяемого лечения. При СРНС у детей чаще всего – в 47,5% [179] выявляется морфологическая картина ФСГС с редкими исключениями [3, 26, 112, 116, 131, 161, 232, 247, 252, 255], при этом не отмечается четкой корреляции между выявленным патогенным вариантом и морфологической картиной [26, 52, 161, 194, 216, 235]: к примеру, Chernin et al. обнаружил у детей со СРНС, обусловленным патогенным вариантом в гене *WT1* [52], гистологическую картину ФСГС и 4 других морфологических типов, Sadowski et al. описал в группе детей с компаунд-гетеро- и гомозиготными вариантами в гене *NPHS2* картину ФСГС и еще 6 типов, включая морфологические признаки синдрома Альпорта (расслоение гломерулярной базальной мембраны - ГБМ, визуализируемое при электронной микроскопии - ЭМ). Таким образом, нефробиопсия недостаточно специфична для выявления этиологии первичных форм СРНС, однако имеет значимую прогностическую ценность [255]. В то же время отмечаются гистологические характеристики, позволяющие с большой вероятностью предположить наследственную этиологию заболевания: псевдокистозные расширения канальцев или наличие диффузной мезангиальной гиперклеточности и фокальных признаков тубулита при картине минимальных изменений (при отсутствии анамнестических данных о приеме нефротоксичных веществ) [178].

Установлено, что основную роль в формировании ФСГС играет патология подоцитов [271] – висцеральных эпителиальных клеток, покрывающих капилляры и являющихся компонентом клубочкового фильтра. При дефекте белков подоцитов нарушается структура клубочкового фильтра: малые отростки подоцитов распластываются, ЩД исчезают, появляется протеинурия. Эти изменения морфологически выявляются при ЭМ.

Учитывая превалирование ФСГС при большинстве наследственных вариантов СРНС, проведение пункционной нефробиопсии не всегда оправдано при наличии специфических экстраренальных признаков или раннем дебюте, когда генетическая этиология заболевания не вызывает сомнений.

1.4. Генетические причины нефротического синдрома

1.4.1. История развития и методы молекулярно-генетического исследования

Исследования молекулярно-генетической основы СРНС, дебютировавшего на первом году жизни, в странах Европы и Азии проводятся довольно давно (Франция: Weber et al. 2004 [269]; Германия: Ruf et al. 2004 [212]; Италия: Caridi et al. 2005 [46]; Испания: Santín et al. 2011b [223]; Венгрия: Kerti et al. 2013 [133], Польша: Lipska et al. 2013 [155], Чехия и Словакия: Bezdíčka et al. 2018 [25], Китай: Li G. et al. 2018 [152], Chen et al. 2019 [50], Япония: Sako et al. 2005 [218]), однако на территории Российской Федерации и стран бывшего СССР статистические данные о распространенности наследственных форм ВНС и ИНС довольно скудны [3], а информация о частоте и спектре выявленных мутаций у таких пациентов в отечественной литературе представлена лишь в единичных исследованиях, выполненных на малочисленных выборках [4, 6, 226]. Столь малые объемы проведенных исследований у российских детей можно объяснить малодоступностью молекулярно-генетических исследований, высокой стоимостью диагностики и малой осведомленностью врачей.

Известно, что экзом составляет лишь 1% генома человека, однако именно в нем закодировано до 85% известных к настоящему времени моногенных заболеваний человека [59], поэтому в основе молекулярно-генетической диагностики менделирующих болезней лежит преимущественно исследование кодирующих областей генома человека.

«Золотым стандартом» молекулярно-генетической диагностики является секвенирование по Сэнгеру, применяемое для выявления моногенных болезней на протяжении 25 лет [222]. С учетом высокой стоимости этой технологии секвенирования (около 500 долларов США за 1 тысяч пар оснований) применение метода ограничено поиском частых нуклеотидных вариантов и сиквенсом коротких генов [78] и требует предварительного тщательного физикального осмотра клиническим генетиком и полного лабораторно-инструментального обследования.

Открытие технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS) позволило расширить применение генетического тестирования благодаря высокой производительности метода, которая позволяет единовременно прочитывать протяженные участки генома, включающие последовательности нуклеотидов, составляющие от нескольких генов до полного экзома [160] (Рисунок 2).

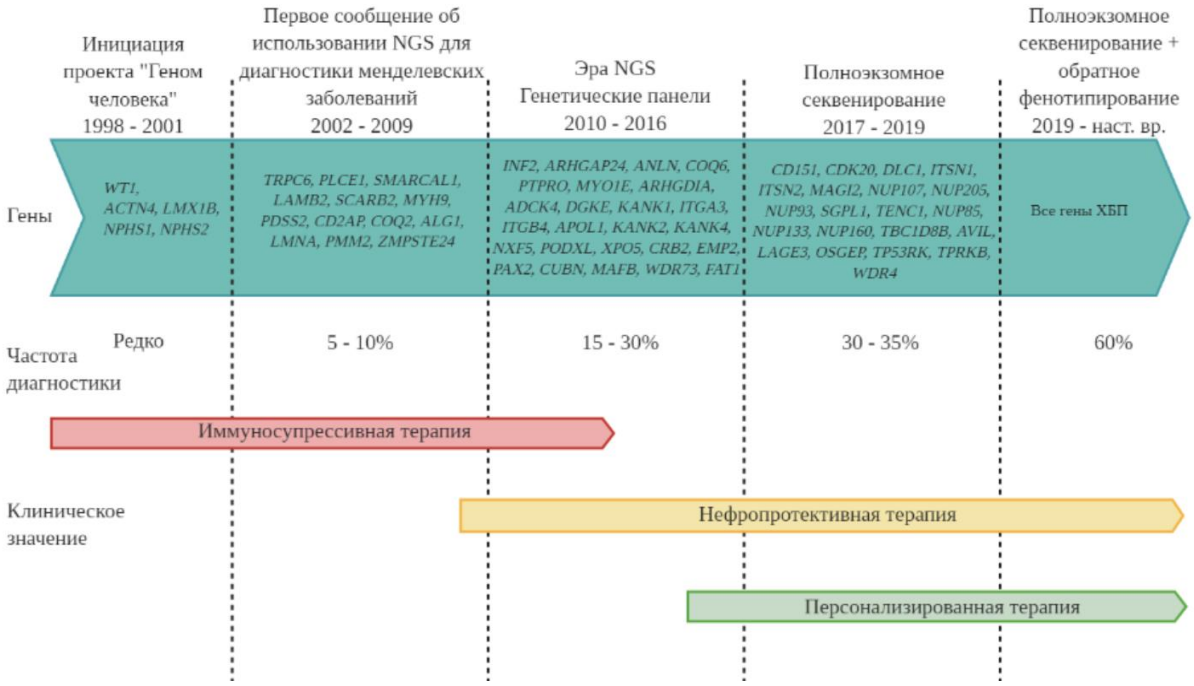


Рисунок 2. История молекулярно-генетической диагностики НС

На настоящий момент выявлено более 60 генов [280], ответственных за развитие, структурную целостность и функционирование подоцитов, мутации в которых приводят к развитию СРНС: гены, кодирующие белки ЩД, белки, формирующие компоненты цитоскелета, белки апикальной и базальной мембран, белки митохондрий и лизосом, факторы ядерной транскрипции, а также другие внутриклеточные белки [26, 60, 208]. Согласно современным данным, лишь у 30% детей со СРНС определяется моногенная причина болезни [19], что позволяет предположить возможность открытия новых генов подоцитарных белков, а также примеров ди- и полигенного наследования (Рисунок 3).

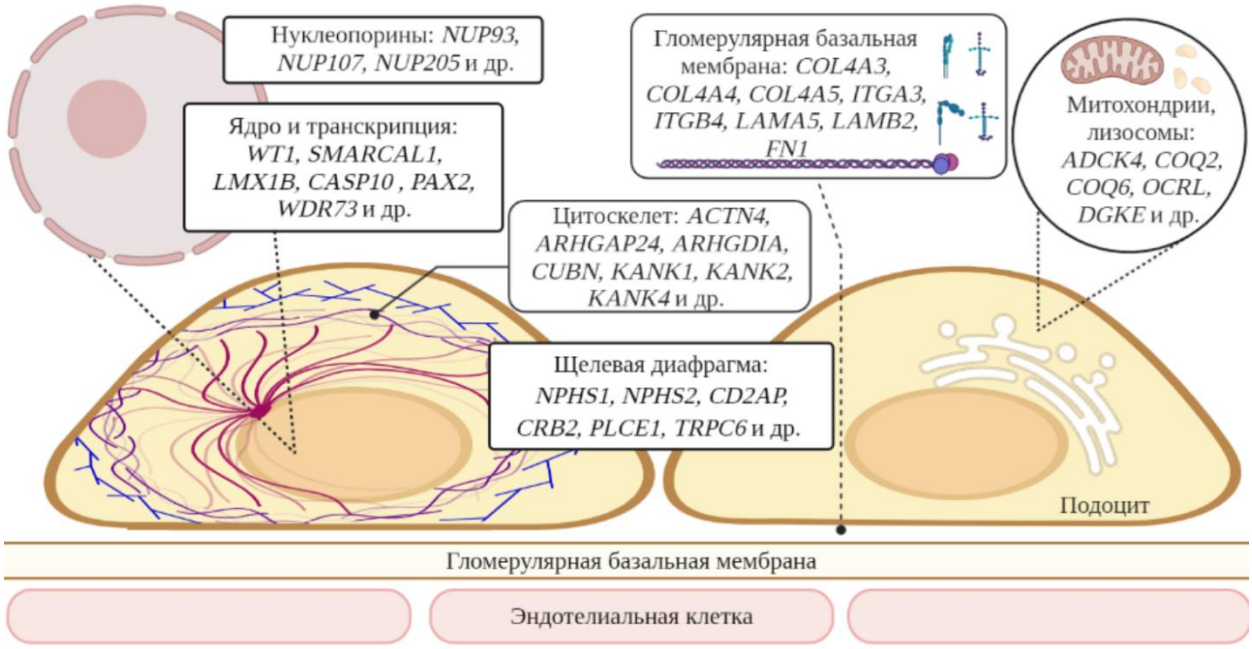


Рисунок 3. Схема локализации белков, кодируемых генами, которые вызывают НС

У детей с дебютом НС на первом году жизни наиболее часто выявляются патогенные нуклеотидные варианты в трех генах: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* [169, 218, 255], что открывает перспективы таргетного исследования этих генов при раннем манифестировании заболевания. Распространенность дефекта остальных генов варьирует от популяции к популяции (к примеру, в Чехии и Словакии чаще, чем в других странах, встречаются варианты в гене *NUP93* [25], в Японии – *ACTN4* [218], *INF2* и *TRPC6* [176]) и по возрасту дебюта (для ВНС и ИНС более характерны варианты *NPHS1* и *NPHS2*, для позднего НС – *NUP93, NUP205, TPRC6* и *ACTN4*).

1.4.2. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *NPHS1*

Согласно данным зарубежных и российских исследований, около 50-78% случаев ВНС обусловлено мутациями в гене *NPHS1* [3, 26, 196, 216, 232], что приводит к развитию морфологической картины НС финского типа. Среди всех детей со СРНС частота патологии нефрина составляет от 11,6% до 28,6% [26,

216, 218, 255, 263, 266]. НС финского типа превалирует в финской популяции и, напротив, относительно редко встречается в азиатских странах, имеет специфическую гистологическую картину, характеризующуюся дилатацией канальцев, мезангиальной и/или эндокапиллярной гиперклеточностью, отсутствием депозитов, слиянием малых отростков подоцитов [75]. В 1998 году ген *NPHS1* был идентифицирован как причинный ген ВНС финского типа, было выяснено, что он кодирует предполагаемый трансмембранный белок нефрин, который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов [134]. Нефрин экспрессируется исключительно на ЩД, соединяющей малые отростки подоцитов [213]. Он играет решающую роль в селективной фильтрации ЩД [196].

Дети с патологией нефрина склонны к преждевременному рождению (рождаются на 35-38 неделе гестации) и имеют низкую для гестационного возраста массу тела [96]. Также характерны плацентомегалия, сгибательные деформации конечностей и небольшой нос – так называемый фенотипический вариант Поттера, являющийся неспецифическим следствием плацентомегалии и маловодия [207]. В подавляющем большинстве случаев клинически значимой экстраренальной патологии при патогенных нуклеотидных вариантах в данном гене не выявляется [112, 161], однако среди наиболее частых находок Hinkes et al. и Machuca et al. [112, 161] отмечают задержку психо-речевого развития, микроцефалию, сердечно-сосудистые аномалии (дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии), что может объясняться преждевременным рождением и и/или задержкой внутриутробного развития.

Интересно, что, несмотря на аутосомно-рецессивный тип наследования, описаны случаи ассоциации НС с минимальными изменениями у взрослых с гетерозиготным носительством патогенного нуклеотидного варианта гена *NPHS1* [45, 104, 142], причем по данным Caridi et al. 2009 [45] гетерозиготные носители отличаются хорошим ответом на терапию: 5/7 пациентов оказались стероидчувствительны, а 4/7 вышли в стойкую ремиссию на фоне лечения ингибитором кальцинейрина, что, на наш взгляд, ставит под сомнение

генетическую этиологию заболевания. Кроме того, для исключения компаунд-гетерозиготного состояния необходим поиск вариантов в интронных и регуляторных областях, которые часто не включены в таргетные области для исследования с помощью технологии NGS.

Среди наиболее частых патогенных вариантов в гене *NPHS1* описаны варианты «Fin-major» *c.121_122del, p.R41Dfs*50* и «Fin-minor» *c.3325C>T, p.R1109**, которые приводят к отсутствию нефрина и тяжелому течению заболевания с быстрой прогрессией ХБП до 5 ст., они составляют около 98% нуклеотидных вариантов *NPHS1* в финской популяции, однако в других популяциях эти варианты встречаются редко [134, 149, 218]. Варианты, приводящие к мягкому течению болезни, например, *c.1234G>T, p.G412C,* могут быть чувствительны к иммуносупрессивной терапии [104].

1.4.3. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *NPHS2*

Мутации гена *NPHS2* были верифицированы [33, 80] в качестве первопричины аутосомно-рецессивного семейного СРНС в 2000 г. [33]. По данным Karle et al. [132], клинически значимые патогенные варианты в этом гене выявляются у 40% семейных и 6-17% спорадических случаев СРНС в европейских популяциях. В других международных и национальных исследованиях частота *NPHS2*-ассоциированного СРНС варьирует от 15,3% до 49,8% [26, 216, 218, 255, 263, 266]. Ген кодирует белок подоцин, который представляет собой интегральный мембранный белок, локализующийся в мембране малых отростков подоцитов на границе с ЩД [122, 251]. Он взаимодействует с внутриклеточной частью нефрина и может усиливать индуцированную нефрином стимуляцию митоген-активируемой протеинкиназы [122, 229], которая участвует в структурной организации ЩД и регуляции ее фильтрационной функции. Для патологии подоцина характерен дебют СРНС в возрасте до 6 лет, а прогрессирование ХБП до 5 ст. наблюдается к концу первой декады жизни.

Патогенные варианты в гене *NPHS2* также чаще всего не ассоциированы с экстраренальной патологией [112, 161]. Среди редких находок встречаются задержка психо-речевого развития (ЗПРР) [112], низкий рост [112], врожденные пороки сердца (ВПС, чаще – гипертрофия левых отделов сердца и стеноз легочной артерии) [33, 80], гипоспадия [112]. По результатам исследования Ozaltin et al., у 80% пациентов с гомозиготными мутациями в гене *NPHS2* отмечается патология зрения, что может быть обусловлено возможной ролью этого гена в органогенезе глаза [188], однако, учитывая проведение вышеупомянутого исследования на когортах пациентов с исторически большим процентом близкородственных браков, нельзя исключить сочетанное наследование двух отдельных генетических дефектов.

Самая часто выявляемая среди европейцев нуклеотидная замена *c.686G>A, p.R229Q* (частота аллеля в контрольной европейской популяции составила 3,6% [256]), описанная в литературе как функционально значимый полиморфизм, проявляет патогенное действие лишь у компаунд-гетерозигот в транс-положении с другим патогенным гетерозиготным вариантом [31] и характеризуется поздней манифестацией, мягким течением и благоприятным прогнозом [216, 256]. Вариант *c.868G>A, p.V290M,* частота которого составляет 0,012%, также описан у европейских этнических групп с поздним СРНС [132, 133, 155].

Отмечено, что популяции стран Востока имеют выраженно меньшую долю патогенных нуклеотидных вариантов *NPHS2* в структуре ФСГС [79, 81, 186], а спектр патогенных нуклеотидных вариантов, распространенных на той или иной территории, позволяет отследить так называемый эффект основателя. Так, стоп-кодон *c.412C>T, p.R138**, широко распространен у жителей Израиля арабского происхождения [20, 79, 80], а вариант *c.779T>A, p.V260E* исторически происходит от жителей султанамата Осман и Коморских островов [32]. Нуклеотидная замена *c.851C> T, p.A284V* чаще наблюдается у выходцев Испании и жителей Южной Америки [52, 161, 224, 250]. В средиземноморском регионе (Франция, Италия, Турция, Кипр) преобладает нуклеотидный вариант

*c.419del, p.G140Dfs*41* [193, 259]. У жителей современной Польши в регионе Кашубия распространен нуклеотидный вариант *c.1032del* [155], что также является примером эффекта основателя в регионе, сохранившем свою культурную и генетическую идентичность. Подобных данных о вариантах, распространенных на территории РФ, на настоящий момент не существует.

1.4.4. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *PLCE1*

Ген фосфолипазы C epsilon 1 (*PLCE1*) как причина изолированного СРНС открыт в 2006 г. Этот белок участвует в гидролизе фосфолипидов мембран и синтезе компонентов второго сигнального пути инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола (ДАГ), что приводит к нарушению роста и дифференцировки подоцитов [273]. PLCE1 также взаимодействует с активирующим Ras GTPase-подобным белком IQGAP1, способствующим формированию ЩД [110].

Причинные мутации в гене *PLCE1*, по данным литературы, выявляются у 2,17 – 18% пациентов со СРНС с разбросом в зависимости от популяции [9, 34, 216, 255]. Также описаны случаи неполной пенетрантности [34, 90].

Морфологически чаще отмечается картина диффузного мезангиального склероза (ДМС) или ФСГС с превалированием ДМС при более тяжелых формах НС [34, 110] с быстрым прогрессированием ХБП до 5 ст. (по данным Boyer O. et al. 2010 [34], развитие ХБП 5 ст. в течение первых 4 лет жизни).

Клинически у пациентов с патогенными вариантами в гене *PLCE1* симптомокомплекс НС может сопровождаться микроцефалией, нарушениями зрения (катаракта, миопия), нистагмом, задержкой психо-речевого и моторного развития, мышечной дистрофией [207]. Интересно, что у ряда исследователей описаны случаи частичной чувствительности к стероидам [110, 277], однако подобное наблюдение дискутабельно.

1.4.5. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *WT1*

Ген *WT1* кодирует ДНК-связывающий белок, который действует как активатор или репрессор транскрипции в зависимости от клеточного или хромосомного контекста [119]. Ген *WT1* человека состоит из 10 экзонов. Экзоны 1–6 кодируют богатую пролином/глутамином область регуляции транскрипции, а экзоны 7–10 - четыре цинковых пальца ДНК-связывающего домена.

Группой ученых под руководством Haber et al. в 1990 г. впервые был клонирован ген *WT1* и описаны делеции, приводящие к манифестированию опухоли Вильмса [94]. Супрессор опухоли Вильмса участвует в органогенезе мочеполовой системы и мезотелиальных тканей [260]. Ассоциация этого гена с синдромальными формами НС описана в 1991 г. [123]. Согласно имеющимся данным [26, 69, 218, 255, 263] патогенные варианты в гене *WT1* встречаются в 8,2-24,6% случаев СРНС, при этом около 90% выявленных причинных вариантов локализуются в так называемых горячих точках – экзонах 8-9 и прилегающих интронных областях [255]. Пациентам с патогенными вариантами в экзонах гена *WT1* свойственны ранний дебют (часто – до 1 года жизни), более тяжелое течение, АГ и быстрое прогрессирование ХБП до 5 ст. (5-летняя почечная выживаемость 36% против 85% у пациентов с интронными мутациями), а также высокий риск развития нефробластомы (73%). Гонадобластома возникает реже, чем опухоль Вильмса, и встречается в основном у пациентов с нарушениями формирования пола, что обычно ассоциировано с интронными мутациями. По данным исследования Trautmann et al. [255], миссенс-мутации, влияющие на сайт связывания ДНК, в 74% морфологически соответствовали ДМС и характеризовались ранним началом и быстрой прогрессией ХБП до 5 ст. Напротив, truncating-варианты (приводящие к укорочению белка) имели позднее начало, но отмечался самый высокий риск развития опухоли Вильмса (78%). Интронные варианты как правило проявлялись изолированным НС со средним возрастом дебюта 4,5 года, морфологически имели картину ФСГС (67%) и характеризовались медленной

прогрессией ХБП до 5 ст. Интересно, что все пациенты с интронными вариантами были фенотипически и генетически девочками.

По результатам исследований среди детей с вариантами в гене супрессора опухоли Вильмса *(WT1)* у 28% не выявлено экстраренальной симптоматики, еще у 28% сопутствующая патология требует прицельного обследования и выявляется после получения результатов молекулярно-генетического анализа [156]. Чаще всего патогенные варианты в этом гене ассоциированы с WAGR-синдромом (опухоль Вильмса, аниридия, структурные аномалии половых органов и мочевыводящих путей и когнитивный дефицит), также встречается птоз [150]. СРНС входит в симптомокомплексы синдрома Дениса-Драша (морфологический вариант - ДМС), манифестирующего обычно раньше, и синдрома Фрайзера с более поздним дебютом, в основе патоморфологии которого лежит ФСГС [207]. Интересно, что патогенные варианты в гене *WT1* могут быть ассоциированы не только с развитием опухоли Вильмса, но и приводить к развитию многих других онкологических заболеваний (солидные опухоли желудка, простаты, билиарной, половой и мочевыводящей систем, рабдомиосаркома, рак груди, кишечника, десмопластический мелкоклеточный рак, глиобластома, остеосаркома, меланома) [146, 177] и лежать в основе различных типов сосудистых мальформаций [60].

1.4.6. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *SMARCAL1*

Ген *SMARCAL1* кодирует актин-зависимый регулятор протеин 1, участвующий в ремоделировании хроматина, репликации и восстановлении ДНК. НС, обусловленный вариантами в этом гене, встречается в 4,3-9,4% случаев СРНС [255, 266] и входит в состав иммунокостной дисплазии Шимке, характеризующегося комбинацией гломерулопатии, спондилоэпифизеальной дисплазии, задержки роста, множественных стигм дизэбриогенеза, эпизодической нейтро- и лимфопении и тромбоцитопении, дефекта

Т-клеточного звена иммунитета, аномальной кожной пигментации и эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ранняя смертность этих пациентов вызвана подверженностью инфекциям и последствиями инсультов [255]. Ассоциация гена *SMARCAL1* и спондилоэпифизеальной дисплазии впервые обозначена Boerkoel et al. (2002) [17]. На примере пациентов с синдромом Шимке авторы отметили более тяжелое течение заболевания у пациентов с нонсенс-мутациями, сдвигом рамки считывания и нарушением сплайсинга. Более легкое течение имели пациенты с миссенс-мутациями. Встречаются мягкие варианты в гене *SMARCAL1* без типичных проявлений синдрома Шимке, однако сопровождающиеся низкорослостью [255].

1.4.7. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *LMX1B*

Впервые связь мутаций гена *LMX1B* и протеинурии у пациентов с характерным фенотипом гипоплазии ногтей и надколенника описана в 1998 г. Dreyer et al. [66]. Позже выяснено, что гомеодоменный транскрипционный фактор LIM (*LMX1B*) антенатально участвует в формировании дорзальных мезенхиальных тканей (предшественников мышц, сухожилий, суставов и надколенника). Данные, полученные при исследовании на мышах и впоследствии подтвержденные клиническими наблюдениями, указывают, что постнатально *LMX1B* необходим для регуляции экспрессии *CD2AP*, *NPHS2* [171], *COL4A3* и *COL4A4* [174], *INF2* [25]. Было высказано предположение, что внутрисемейные вариации почечной недостаточности, наблюдаемые при СРНС, могут относиться к гетерозиготным вариантам, в том числе вероятно благоприятным, в генах, регулируемых *LMX1B* [148]. Впоследствии в зарубежных исследованиях описана комбинаторная регуляция экспрессии подоцина при сочетании патогенных нуклеотидных вариантов в генах *NPHS2* и *LMX1B* [98, 103], что клинически проявлялось более тяжелым течением заболевания и быстрым прогрессированием ХБП до 5 ст. Интересна статья Marini et al. [166], в которой фенотипическая изменчивость пациентов с

патогенными нуклеотидными вариантами в гене *LMX1B* объясняется коэкспрессией с геном *PAX2*.

Патогенные варианты в гене *LMX1B* могут приводить как к синдрому nail-patella (протеинурия, в т.ч. нефротического уровня, аномалии ногтей, малый или отсутствующий надколенник), так и проявляться изолированным НС [35, 99]. Развитие изолированного НС характерно для вариантов *p.R246, p.R249, p.A278* в гене *LMX1B* [99]. Все эти варианты находятся в пределах одного гомеодомена, что объясняет схожий фенотип.

Прогнозы при синдроме nail-patella определяются уровнем протеинурии. Лишь у 20-30% пациентов с этим фенотипом выявлен белок в моче [31, 148], а нефротический уровень протеинурии встречается лишь у 5-10% [148]. Прогнозы при изолированной нефропатии, вызванной с вариантами в гене *LMX1B,* также неутешительны: среди пациентов с вариантом *p.R246* Boyer et al. [35] описала 8 (из 14) пациентов со сниженной функцией почек по клубочковой фильтрации, у 5 из которых за время наблюдения ХБП прогрессировала до 5 ст.

1.4.8. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *CUBN*

Исследования, посвященные СРНС, обусловленному патогенными нуклеотидными вариантами в гене *CUBN* (белок - кубилин), в последние годы проводятся все чаще. Кубилин ответственен за реабсорбцию белка в проксимальном канальце нефрона (кубилин-зависимый транспорт) [187], а также является корецептором фактора Касла. Из экстраренальных признаков НС, связанного с мутациями в этом гене, выделяют мегалобластную анемию [187]. Сочетание протеинурии и анемии, вызванных дефектом гена *CUBN* или гена *AMN*, также ассоциированного с кубилином, характеризуют болезнь Иммерслунга-Грасбека [29].

Имеются данные, что НС с патологией кубилина может носить стероидчувствительный характер, а также отвечать на терапию ингибиторами

кальцинейрина. Описана эффективность патогенетической терапии высокими дозами витамина B12 [22, 187].

1.4.9. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами гена *CRB2*

В 2015 г. Ebarasi et al. [69] описали мутации гена *CRB2* как новую причину моногенного СРНС, обусловленного дефектом ЩД. Согласно данных van den Hurk et al. [124], высокая экспрессия белка *CRB2* у человека отмечается в почках, сетчатке, головном мозге, пигментном эпителии / сосудистой оболочке сетчатки, а более низкая – в плаценте, сердце и легких. СРНС, вызванный патогенными вариантами в гене *CRB2,* морфологически имеет признаки ФСГС и часто сопровождается возникновением микрокист, в связи с чем при гистологическом исследовании может трактоваться как НС финского типа [236]. Помимо НС, у данной группы пациентов описаны кисты почек. Из экстраренальных признаков характерны аномалии центральной нервной системы (ЦНС; вентрикуломегалия, стеноз акведука, гипоплазия мозжечка, кисты вещества головного мозга и др.), патология сердца (ВПС), глаза (аномалии сетчатки, зрительного нерва), В-клеточная лимфома и др. [144, 236].

Эффект основателя *CRB2*-ассоциированного НС с вариантом *c.2400C>G p.N800K* можно отследить у евреев Ашкенази [236].

1.4.10. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами генов, ассоциированных с патологией коэнзима Q10

Группа нефропатий, ассоциированных с дефектом коэнзима Q10, представлена НС с патологией полипренилдифосфат синтазы (гены *PDSS2, PDSS1*), парагидроксибензоат-полипренил транферазы (ген *COQ2*), митохондриальной киназы (ген *ADCK3/CABC1*) и флавин-зависимой монооксигеназы 6 (ген *COQ6*).

Коэнзим Q10, также известный как убихинон, представляет собой уникальный переносчик электронов [257] от комплексов I и II на комплекс III

дыхательной цепи. Коэнзим Q10 является антиоксидантом липопротеидов, стабилизатором и регулятором проницаемости мембран, участвует в переносе энергии для дальнейшего ее использования в клеточном цикле и репликации ДНК, способствует биосинтезу пиримидина и восстановлению энергии, модулирует апоптоз, играет роль в терморегуляции благодаря действию на разобщающие белки бурой жировой ткани.

Предполагается, что возникновение дефектов переноса электронов по дыхательной цепи ведет к накоплению активных форм кислорода, изменению кальциевого обмена, активации митохондриальных пор повышенной проницаемости и, в итоге, к апоптозу [76, 136, 258, 262].

Клинические симптомы метаболической гломерулопатии с дефектом коэнзима Q10 могут варьировать от тяжелой мультисистемной патологии, манифестирующей неонатально, до изолированной нефропатии [205]. Среди экстраренальных проявлений чаще встречаются сенсоневральная тугоухость, ЗПРР, атаксия, энцефалопатия, судороги [194, 207, 280]. Выделяют следующие клинические фенотипы: (1) преимущественно миопатическую форму, характеризующуюся рецидивирующей миоглобинурией и поражением ЦНС с судорогами, атаксией или умственной отсталостью [30, 184, 238]; (2) мозжечковую атаксию, которая часто сопровождается судорогами, мышечной слабостью, умственной отсталостью, симптомами нарушений пирамидного тракта и периферической нейропатией [12, 145, 175]; (3) мультисистемный детский вариант с энцефалопатией, кардиомиопатией (КМП), атаксией, атрофией зрительного нерва, глухотой и нефропатией [203, 204, 210, 219]; (4) подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Ли) с задержкой роста, атаксией и глухотой [164]; и (5) изолированная миопатия [118, 143]. Поражение почек может наблюдаться при любых (в том числе минимальных) экстраренальных проявлениях.

Морфологически при световой микроскопии (СМ) нефробиоптата выявляется ФСГС, а при ЭМ обращает на себя внимание обилие митохондрий в

подоците [194], что может служить дополнительным диагностическим критерием.

На настоящий момент активно применяется терапия коэнзим Q10-ассоциированных нефропатий большими дозами убидекаренона (от 15 до 100 мг/кг/сут.), что в большинстве случаев позволяет достичь полной стойкой ремиссии и остановить снижение слуха и когнитивных способностей [62, 173, 254]. Интересно, что COQ10-нефропатии чувствительны к терапии ЦсА, что объясняется взаимодействием ингибитора кальцинейрина с циклофилином D, что приводит к блокированию активированных митохондриальных пор повышенной проницаемости [261].

1.4.11. Нефротический синдром, обусловленный патогенными нуклеотидными вариантами генов, ответственных за развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома

В последние годы активно изучаются гены, мутации в которых приводят к дефекту белков, регулирующих системы комплемента, и, как следствие, развитию тромботической микроангиопатии и атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) [180, 182]. Интересно, что при большинстве патогенных вариантов в этих генах *(CFH, CD46, C3, CFI, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5, DGKE* и др.) заболевание может дебютировать с симптомокомплекса НС с гематурией [182], однако патогенные варианты большинства этих генов не являются непосредственной причиной заболевания, а лишь определяют предрасположенность к патологическому процессу [180, 182]. Напротив, дефект в гене *DGKE,* по мнению научного сообщества [14, 24–26, 53, 147, 190, 272], является непосредственной причиной развития СРНС и аГУС. Этот ген кодирует диацилглицерол киназу-эпсилон (DGKε), важный внутриклеточный фермент, который участвует в регуляции содержащего арахидоновую кислоту ДАГ, участвующего в передаче сигналов в клетке [190]. Потеря функции DGKε приводит к повышенной передаче сигналов, что активирует протеинкиназу С с последующим индуцированием гиперкоагуляции.

Повышенные уровни ДАГ могут также индуцировать независимую от протеинкиназы С активацию катионных кальциевых каналов подоцитов, что приводит к актиновой цитоскелетной перестройке [147, 182, 190, 202].

1.4.12. Нефротический синдром, развивающийся при сочетании двух и более нуклеотидных вариантов

При выявлении нуклеотидных вариантов в двух и более генах следует дифференцировать причинные и незначимые варианты. Большинство случаев сочетания не имеет клинического значения и является случайной находкой, однако встречаются случаи комбинаторной регуляции экспрессии. К примеру, в зарубежных экспериментальных исследованиях описана комбинаторная регуляция экспрессии подоцина при сочетании патогенных вариантов в генах *NPHS2* и *LMX1B* [98, 103], однако упоминания сочетания этих вариантов как причины НС у людей не существует.

Необходимо учитывать, что при обнаружении вариантов в нескольких генах на фенотип может оказывать влияние кумулятивный эффект, при котором один вариант вызывает болезнь, а другой, в свою очередь, модифицирует ее течение.

Наличие полиморфизма *p.A100G* в гене *WT1* при гомо- или компаунд-гетерозиготном патогенном варианте *p.R586G* в гене *NPHS1* ассоциировано с более ранним дебютом и агрессивным течением заболевания [169].

1.4.13. Редкие формы и фенокопии нефротического синдрома

Помимо упомянутых генетически детерминированных форм НС, к протеинурии могут приводить патогенные варианты более чем 50 генов (Приложение 1).

Среди пациентов с протеинурией нефротического уровня выделяют фенокопии НС – болезни, имеющие схожий фенотип, но принципиально отличные генетические причины и, соответственно, механизмы развития

протеинурии [19]. Например, у пациентов с селективной (низкомолекулярной) протеинурией в рамках болезни Дента, одной из фенокопий, протеинурия носит канальцевый характер.

Понятие «фенокопия» было впервые введено в 1935 г. Гольдшмидтом при описании различных типов фенотипических аномалий у личинок дрозофилы, вызванных нагреванием и химическими воздействиями. Он предположил, что негеномные модификации (т.е. модификации экспериментальных условий, такие как гипоксия, тепло, химические вещества) могут иметь такое же влияние на фенотип, что и генетические мутации, что выражается в клинически неотличимых признаках, копирующих фенотип мутантов [151]. С развитием современной концепции развития фенотипических признаков (влияние не только моногенных, но и полигенных альтераций, а также эпигенетических механизмов и внешней среды) расширилось и понятие фенокопий. На сегодняшний день под фенокопиями понимают фенотипический признак или заболевание, напоминающее признак, характерный для определенного генотипа, у человека, который не является его носителем [120]. Это означает, что мутации в генах, отличных от классически ассоциированых с фенотипом, могут приводить к сходным фенотипическим эффектам, которые невозможно различить клинически. Becherucci et al. [19] к фенокопиям НС относят синдром Альпорта (гены *COL4A3, COL4A4, COL4A5),* синдромальные и ассоциированные с экстраренальными проявлениями формы НС (*LAMB2, LMX1B, KANK1*), болезнь Фабри (*GLA*), окуло-ренальный синдром (*PAX2*), болезнь Дента (*CLCN5*), цистиноз (*CTNS*), нефропатии, вызваннные вариантами в генах *FAT1, FAT4.* В рекомендациях International pediatric nephrology association (IPNA) [254] синдромальные формы протеинурических гломерулопатий и синдром Альпорта с высокой протеинурией относят непосредственно к СРНС в связи со схожими механизмами возникновения протеинурии (повреждение клубочкового фильтра). В настоящем исследовании к фенокопиям НС мы отнесли болезнь Дента, характеризующуюся

низкомолекулярной протеинурией, имеющей канальцевое происхождение, а также амилоидоз и нефронофтиз.

1.5. Вторичный ВНС и ИНС

Среди причин вторичных вариантов ВНС и ИНС следует выделять врожденные инфекции: сифилис, краснуху, токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию и простой герпес. Эти причины выходят на второй план в развитых странах, где процент необследованных беременных женщин невелик, однако, учитывая высокую стоимость генетических тестов, исключение врожденных инфекций должно стоять в первых строках диагностического алгоритма НС с ранним дебютом. При морфологическом исследовании нефробиоптата при врожденном сифилисе выявляются иммунные депозиты, распространенность которых коррелирует с дозой антигена [243]. Также следует отметить, что обнаружение врожденной инфекции не исключает первичных генетических причин ВНС и ИНС, как в исследовании Chen et al. [50].

Также среди потенциальных причин ВНС и ИНС следует отметить аллоимунный конфликт матери и плода [44].

1.6. Терапевтические подходы при ВНС и ИНС

Принято считать [42, 43, 60, 111, 212, 224], что пациенты с генетически обусловленным СРНС не отвечают на иммуносупрессивную терапию. В когорте пациентов Podonet.org [255] 85% пациентов, которым проводилась попытка иммуносупрессивной терапии, оказались полирезистентны и не продемонстрировали снижения протеинурии при терапии преднизолоном, в том числе сверхвысокими дозами, ингибиторами кальцинейрина, микофенолата мофетила (ММФ) и циклофосфамидом, однако нет четких рекомендаций о применении иммуносупрессивной терапии при тех или иных генетических вариантов.

1.6.1. Терапия ингибиторами кальцинейрина

В рутинной практике при морфологическом варианте ФСГС чаще используются два препарата из группы ингибиторов кальцинейрина: циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (также известный как FK506). Иммуносупрессивные свойства ЦсА и такролимуса обусловлены ингибированием кальцинейрина, кальций- и кальмодулин-зависимой фосфатазы [37, 74]. Оба препарата ингибируют кальцинейрин: ЦсА – связываясь с циклофилином, а такролимус – связываясь с В-белком 12 и формируя FKBP12-комплекс, который и ингибирует кальцинейрин [37, 74]. Ингибирование кальцинейрина выражается в угнетении транскрипции интерлейкина-2 и последующей Т-клеточной активации [57, 183].

В дополнение к иммуносупрессивному эффекту антипротеинурическое действие ингибиторов кальцинейрина может объясняться изменением внутрипочечной гемодинамики и ингибированием кальцинейрин-зависимой деградации синаптоподина и стабилизации актинового цитоскелета путем регуляции экспрессии кофилина-1 [73, 91, 153]. Исследования показывают, что, как и глюкокортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина могут оказывать антипротеинурическое действие при СРНС, обусловленном структурными нарушениями подоцитов, однако большинство исследований приходят к выводу, что лишь ничтожно малый процент детей чувствителен к этой терапии [42, 43, 89, 137, 212, 253].

По сообщению Bucher M. et al. [43] около 47% пациентов со СРНС, манифестировавшем после 1 года, ответили на ЦсА, средняя продолжительность терапии до выхода в ремиссию составила 2,5 месяца, однако в данном исследовании не проводилось молекулярно-генетическое тестирование. В группе детей с ВНС чувствительными к ингибитору кальцинейрина оказались всего 16%, среднее время достижения ремиссии - 2 месяца.

Интересны исследования по эффективности ингибиторов кальцинейрина при патогенных вариантах в отдельных генах. Так, на настоящий момент наиболее популярны исследования терапии нефропатий, вызванных вариантами

в гене *WT1*, в которых отмечена избирательная чувствительность пациентов к ингибиторам кальцинейрина [43, 86, 267, 280]. Зависит ли данное свойство от патогенного варианта или локализации повреждения в определенном экзоне, еще предстоит выяснить.

Все ингибиторы кальцинейрина среди побочных эффектов имеют нефротоксичность, при терапии ЦсА более выражены гипертрихоз и гиперплазия десен, а при терапии такролимусом - гипертензия, нейротоксичность и сахарный диабет.

1.6.2. Терапия микофенолата мофетилом

При СЧНС активно применяется ММФ, однако его эффективность при СРНС сомнительна. ММФ – антипролиферативный агент, широко использующийся при органной трансплантации. ММФ действует через активный метаболит микофеноловую кислоту как неконкурентный ингибитор фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), который избирательно ингибирует пролиферацию В- и Т-лимфоцитов. ММФ также уменьшает экспрессию интерлейкина-2, интерлейкина-4 и молекул адгезии [11, 102, 199, 282]. Случаи выхода в полную или частичную ремиссию при СРНС немногочисленны [47, 172], однако отсутствие нефротоксичности и некоторых других побочных эффектов, наблюдаемых при терапии ингибиторами кальцинейрина, вновь и вновь обращает взгляды ученых в сторону этого препарата.

1.6.3. Терапия ритуксимабом

Ритуксимаб – химерный биологический препарат, содержащий вариабельные области генома мыши и константный домен человеческого IgG, направленный против компонента CD20. В литературе описаны случаи выхода в ремиссию детей со СРНС на фоне терапии ритуксимабом [92, 125, 129, 162, 201, 234]. По данным международного регистра подоцитопатий Podonet.org 44% пациентов после инициации биологической терпии ритукимабом достигли

полной, а 15% - частичной ремиссии [252]. Механизм действия препарата при СРНС не до конца ясен. Предполагается, что подоцитпротективное действие осуществляется за счет снижения экспрессии кислотоподобной сфингомиелинфосфодиэстеразы 3b (SMPDL-3b) независимо от иммуносупрессивных свойств биологического агента [77].

1.6.4. Рекомендации международной ассоциации детских нефрологов

При ВНС и ИНС, по данным рабочей группы ERKNet (European Rare Kidney diseases reference Network), рекомендовано воздерживаться от стероидной и другой иммуносупрессивной терапии до исключения генетической причины заболевания [154]. В случае отсутствия таковой возможно назначение стероидной терапии 2 мг/кг/сут по преднизолону.

Согласно рекомендациям IPNA (International pediatric nephrology association) при дебюте НС старше 1 года длительность стероидной терапии до констатации стероидрезистентности должна составлять не менее 6 недель. До получения результатов молекулярно-генетического исследования в качестве терапии первой линии СРНС при отсутствии противопоказаний (СКФ ниже 30 мл/мин, неконтролируемая АГ) назначается ингибитор кальцинейрина (такролимус или ЦсА), а при сохранении активности заболевания в течение 6 месяцев терапии или выявлении теоретически нечувствительного к ингибиторам кальцинейрина варианта препарат подлежит отмене с целью минимизации побочных явлений [254]. Сравнение такролимуса и ЦсА при СРНС не выявило значимых отличий в достижении ремиссии (относительный риск 1.05 [95% CI 0.87–1.25]) [55, 157]. При невозможности терапии ингибиторами кальцинейрина рекомендована терапия циклофосфамидом, в том числе в сочетании со сверхвысокими дозами преднизолона, однако данная терапия менее эффективна, чем ЦсА (40% против 78%, относительный риск 1,98 [95% CI 1.25–3.13]) [93, 200] при большей частоте побочных эффектов в группе циклофосфамида, показатели нефротоксичности не отличались [93]. Эффективности в отношении

полной ремиссии при СРНС циклофосфамид не показал, однако частичная ремиссия достигается в 50% случаев [16, 71, 157, 165, 231].

Приблизительно одинаковой эффективностью обладают ЦсА и комбинация ММФ с дексаметазоном в отношении достижения ремиссии (46% против 33%, относительный риск 1.38 [95% CI 0.9–2.10] [220]. Для поддержания длительной ремиссии ингибитор кальцинейрина такролимус показал большую эффективность, чем ММФ (90% против 45%, относительный риск 2,01 [95% CI 1.32–3.07] [233]. Значимых различий в отношении длительных прогнозов и функции почек по клубочковой фильтрации при терапии ЦсА, ММФ + дексаметазоном или такролимусом не выявлено [55, 91, 93, 233].

Подобные различия в терапевтической тактике ВНС, ИНС и НС с поздним дебютом объясняются процентной долей верифицированных патогенных нуклеотидных вариантов в том или ином гене (до 90% при ВСН и ИНС [232] против 30% при СРНС с дебютом старше года [19, 254]). Кроме того, с возрастом увеличивается число вторичных иммуноопосредованных форм НС, требующих безотлагательной и, часто, агрессивной иммуносупрессивной терапии.

1.6.5. Персонализированная терапия генетически обусловленного СРНС

Пациенты со СРНС могут иметь хороший прогноз в отношении функции почек в случае назначения патогенетической терапии на основе установленных особенностей генотипа. Так, в соответствии с мировой практикой, для пациентов с мутациями в генах, продукты которых участвуют в биосинтезе коэнзима Q10, может быть эффективна терапия высокими дозами убидекаренона [22, 280], а терапия кобаламином (витамином B12) у детей с патогенным вариантом в гене *CUBN* может способствовать длительной ремиссии [22, 187, 280].

Новый терапевтический подход исследуется при СРНС, обусловленном вариантами в гене *TRPC6*, кодирующем ионный канал. При дефектах в этом гене отмечается аномальная проводимость ионов кальция через мембрану, а в

экспериментальных моделях путем модификации ферментной активности *TRPC6* удалось уменьшить клинические проявления заболевания [281].

Как уже было написано выше, при нуклеотидных вариантах ряда генов может быть эффективна терапия ингибитором кальцинейрина (*WT1, CUBN, PLCE1),* однако четких рекомендаций в зависимости от пораженного гена на сегодняшний день не существует.

1.6.6. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа на настоящий момент считаются стандартом лечения наследственных нефропатий, сопровождающихся протеинурией. Данная группа препаратов дозозависимо уменьшает протеинурию и обеспечивает нефропротективный эффект, модулируя гемодинамику и уменьшая гломерулярную гиперфильтрацию и внутриклубочковое давление. Исследования подтвердили, что повышенная механическая нагрузка на подоциты ведет к повышению экспрессии рецепторов ангиотензина II типа, что ведет к слиянию малых отростков подоцитов и протеинурии без выраженного изменения артериального давления [68, 115]. Данная группа препаратов у пациентов со СРНС продемонстрировала снижение протеинурии на 40-50% [15], а по некоторым данным [252] даже способствовала полному купированию протеинурии у 27% детей.

1.6.7. Диета

Учитывая потери белка с мочой, склонность к отекам и АГ, группа детей со СРНС нуждается в назначении высокобелковой и высококалорийной диеты с ограничением соли и жидкости [23, 207], что способствует относительному контролю отеков и артериального давления. Основной задачей диетологов при ВНС и ИНС является назначение высококалорийной высокобелковой диеты, необходимой для адекватных роста и набора массы ребенка.

1.6.8. Сопутствующая и симптоматическая терапия

В связи с потерей с мочой тироксин-связывающего глобулина развивается вторичный по отношению к НС гипотиреоз, требующий заместительной гормональной терапии.

Применение статинов при ВНС и ИНС с целью снижения гиперхолестеринемии на настоящий момент не рекомендовано [211].

При высоких значениях фибриногена широко применяются прямые антикоагулянты с целью снижения числа тромботических осложнений, однако у детей с ВНС и ИНС вследствие болезненности длительного применения инъекционных форм антикоагулянтов путем контроля отечного синдрома и некоторого снижения протеинурии минимизируют дозы этой терапии [211]. Есть сообщения об успешном применении непрямых антикоагулянтов при альбумин-зависимом течении ВНС у детей в финской когорте [117, 126].

1.7. Прогрессирование ХБП до 5 стадии.

По данным когортных исследований, ХБП у 36-50% детей с СРНС прогрессирует до 5 ст. в течение 10 лет [170]. Дети с ВНС снижают функцию почек по клубочковой фильтрации до цифр, соответствующих ХБП 5 ст., в течение 2-3 лет [104]. По сообщению Klaassen et al. [137] средний возраст достижения ХБП 5 ст. в группе детей с ВНС также составил 48 месяцев. В исследовании Kari et al. [131] 2014 г. за время наблюдения 5-222 месяца (медиана - 73 месяца) общая выживаемость составила 64% для ВНС и 88% для ИНС, почечная выживаемость – 29% и 69% соответственно.

В конце XX – начале XXI века широко применялась тактика с нефрэктомией и ранним началом заместительной почечной терапии у пациентов с ВНС и ИНС с целью снижения потери белка, однако выраженных преимуществ по показателям детской смертности или посттрансплантационной почечной выживаемости не выявлено, а набор массы тела в контексте ВНС и ИНС в большей степени зависит от правильно подобранного высокобелкового

питания, в том числе парентерального, нежели от снижения почечных потерь белка. Около 75% детей с ВНС, получающих консервативную терапию, не нуждаются в начале заместительной почечной терапии в течение 2 лет [67], в связи с чем в нынешней практике превентивная нефрэктомия проводится редко.

По результатам многоцентрового исследования 2018 г. [67] среди трансплантированных пациентов с выявленными патогенными вариантами генома процент возврата заболевания в трансплантат низок (17,6%). По данным Weber et al. [269] лишь у 1 ребенка из 32 пациентов с гомо- или компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *NPHS2,* которым проведена аллотрансплантация почки, отмечался возврат заболевания в трансплантат. Годичная выживаемость аллографтов при наследственных и ненаследственных формах НС на 2012-2013 годы составляла 82% и 88-92% при возрасте реципиента более 1 года соответственно [121, 217], однако возврат ФСГС у детей с выявленными патогенными нуклеотидными вариантами генома встречается значительно реже [61, 167, 198, 269], что говорит в пользу трансплантации почки у детей с наследственными вариантами НС по достижении оптимальной массы тела.

Глава 2. Материалы и методы

Работа выполнена на базе нефрологического отделения (руководитель – д.м.н., профессор Цыгин А.Н.) и лаборатории медицинской геномики (руководитель – д.б.н. Савостьянов К.В.) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Фисенко А.П.).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Законными представителями пациентов, участвующих в проспективной части исследования, а также самими пациентами старше 14 лет, подписано информированное согласие на включение в исследование, обработку персональных данных и проведение молекулярно-генетического исследования.

2.1. Объем и дизайн исследования

Исследование носило двунаправленный (ретро- и проспективный) характер. В ретроспективной части исследования проанализирована медицинская документация детей, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 года по 2019 год. Также проводился проспективный набор детей, соответствующих критериям включения, при СРНС с возрастом дебюта старше 1 года детям при отсутствии противопоказаний выполнена пункционная нефробиопсия с обязательным иммунофлюоресцентным исследованием биоптата. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

Критерием включения явилось наличие протеинурии нефротического уровня в рамках симптомокомплекса НС (в т.ч. неполного) или носящей изолированный характер с дебютом до 17 лет 11 месяцев.

Критериями невключения в статистический анализ детей со СРНС явились:

- ответ на стероидную терапию в анамнезе, в т.ч. с последующим развитием резистентности (вторично стероидрезистентный вариант),

- наличие перинатальной инфекции, приведшей к развитию НС.

Критериями исключения из исследования явились:

- обнаружение клинических и лабораторных признаков системной патологии соединительной ткани (наличие в дебюте заболевания петехиальной сыпи, боли и припухлости суставов, абдоминального синдрома, положительные показатели ANCA, антитела к одно- и двуспиральной ДНК),

наличие морфологической картины IgA-нефропатии, явное свечение иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптата (однако С3 нефропатия не исключена из исследования в связи с редкостью и недостаточной изученностью состояния).

Всем детям, вошедшим в исследование, проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включившее:

- оценку активности заболевания (общий и биохимический анализ мочи с определением протеинурии, биохимический анализ крови с исследованием показателей общего белка, альбумина, холестерина, коагулограмма),
- оценку функции почек по клубочковой фильтрации (сывороточный уровень креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации осуществлялся по формуле Шварца [228]),
- исследования, направленные на выявление вторичных форм НС (детям с ВНС: ПЦР на цитомегаловирус, вирус простого герпеса, атнтитела к ветряной оспе, краснухе; всем детям с гематурией – ACNA, С3 и С4 компоненты комплемента, антитела к двуспиральной и односпиральной ДНК),
- исследования для иссключения экстраренальной патологии (консультация офтальмолога с осмотром глазного дна, консультации невролога, уролога, гастроэнтеролога по показаниям, девочкам с выявленным вариантом в гене *WT1* – кариотипирование, УЗИ органов малого таза, осмотр гинеколога).

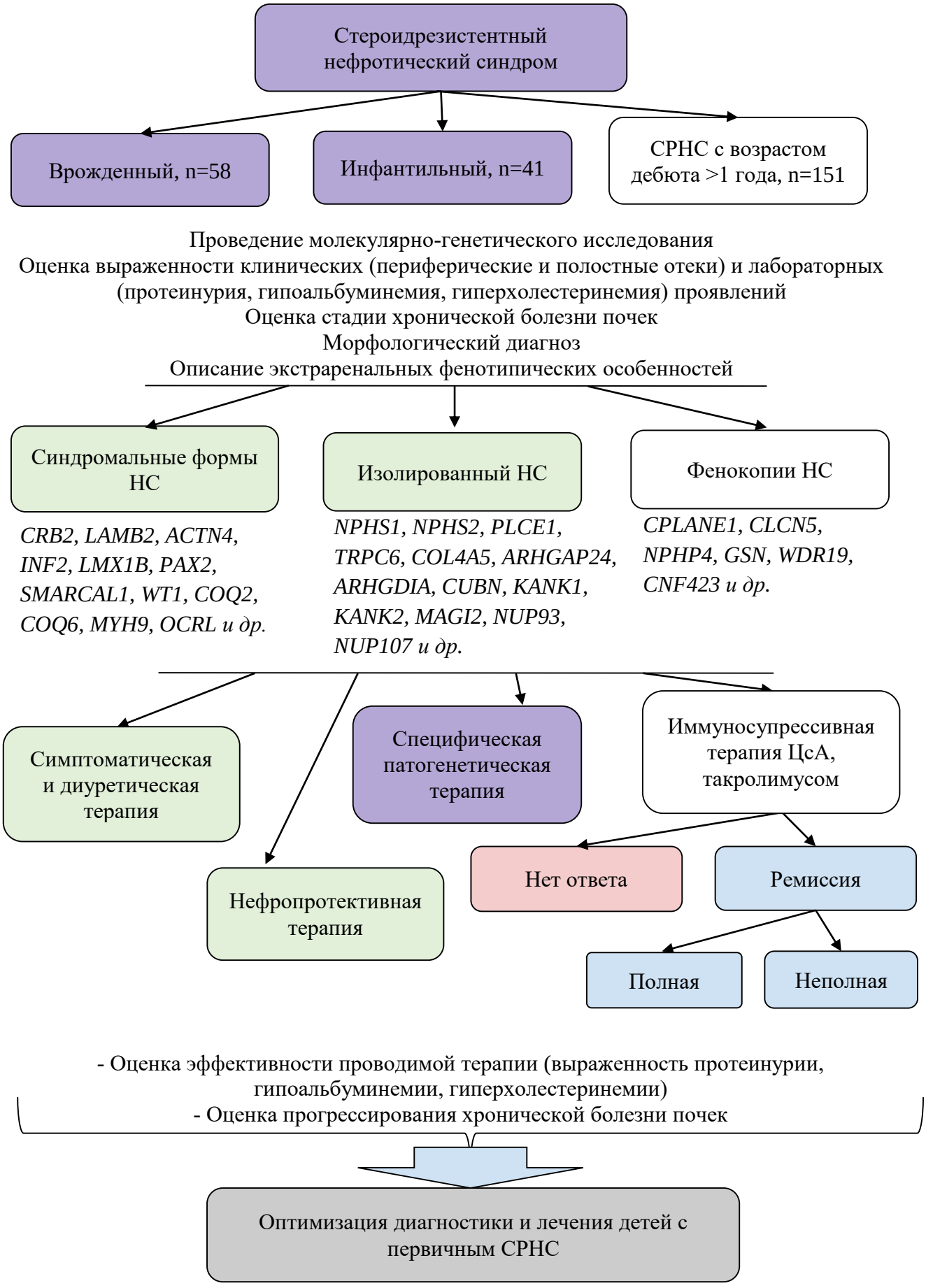


Рисунок 4. Дизайн исследования

Детям со СРНС, манифестировавшем старше 1 года, а также детям с гематурией, снижением функции почек по клубочковой фильтрации при отсутствии противопоказаний к инвазивному вмешательству проведена пункционная нефробиопсия. В зависимости от возраста и психо-эмоционального статуса пункционная нефробиопсия проводилась под масочным наркозом севораном или под инфильтрационной анестезией раствором новокаина. При наличии характерных клинико-фенотипических признаков синдромального состояния, раннем дебюте НС (до 1 года) либо при обнаружении противопоказаний к инвазивному исследованию (единственная почка, наличие патологии системы свертывания крови, выраженной анемии и тромбоцитопении) нефробиопсия не проводилась.

Оценка морфологической картины (СМ, иммунофлюоресценция) проводилась на базе отделения патоморфологии московской городской клинической больницы №52 или в отделении патоморфологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. ЭМ проводилась на базе ГБО Ростовской области «Патологоанатомическое бюро».

Всем детям проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS – new generation sequencing) таргентных областей 200 генов [7], ассоциированных с наследственными заболеваниями почек, в т.ч. НС. Общий размер панели составил 0,9Mb, средняя глубина прочтения таргетных областей составила 150X. Были исследованы экзоны и прилегающие интронные области (до 20 нуклеотидов) генов *ACE, ACTN4, ADAMTS13, ADCK3, ADCK4, AGT, AGTR1, AGXT, AHI1, ALG9, ALMS1, AMMECR1, ANKS6, ANLN, APOL1, APRT, ARHGAP24, ARHGDIA, ARL13B, ARL6, ATG5, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATXN10, AVPR2, B9D1, B9D2, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BICC1, BMP4, BRCC3, BSND, C3, CA2, CASP10, CASR, CC2D2A, CD151, CD2AP, CD46, CDC5L, CDKN1C, CEP120, CEP164, CEP290, CEP41, CEP83, CFAP410, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CHD7, CHRM3, CLCN5, CLCNKA, CLCNKB, CLDN16, CLDN19, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COQ2, COQ6, CPLANE1, CRB2, CREBBP, CRKL, CSPP1,*

CTNS, CUBN, CYP24A1, DGKE, DNAAF1, DNAAF2, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJB11, DNASE1L3, DSTYK, DYNC2H1, DZIP1L, EMP2, EXOC4, EXOC8, EYA1, FAM20A, FAM58A, FAN1, FAT1, FGA, FGF20, FGFR1, FN1, FOXP1, FRAS1, FREM1, FREM2, FXYD2, GANAB, GATA3, GDNF, GLA, GLI3, GLIS2, GPC3, GREB1L, GRHPR, GRIP1, GSN, HNF1B, HNF4A, HPSE2, IFT140, IFT172, IFT80, IGF2, INF2, INPP5E, INTU, INVS, IQCB1, ITGA3, ITGA8, ITGB4, JAG1, KAL1, KANK1, KANK2, KANK4, KCNJ1, KCNQ1, KDM6A, KIF14, KIF3A, KIF7, KMT2D, LAMB2, LMX1B, LPIN1, LRIG2, MAGED2, MAGI2, MAPKBP1, MKKS, MKS1, MNX1, MUC1, MYH9, MYO1E, NEK1, NEK8, NFIA, NIPBL, NME8, NOTCH2, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPHS1, NPHS2, NR3C1, NR3C2, NRIP1, NUP107, NUP205, NUP93, NXF5, OCRL, OFD1, PAX2, PBX1, PDSS2, PHEX, PKD1, PKD2, PKHD1, PLCE1, PRKCD, PTPRO, REN, RET, ROBO2, RPGRIP1L, RSPH4A, RSPH9, SALL1, SALL4, SCARB2, SCNN1A, SCNN1B, SDCCAG8, SEMA3A, SIX1, SIX2, SIX5, SLC12A1, SLC12A3, SLC17A5, SLC34A1, SLC3A1, SLC4A1, SLC4A4, SLC5A1, SLC5A2, SLC7A9, SLC9A3R1, SLIT2, SMARCAL1, SOX17, SRGAP1, STS, TBC1D1, TBX18, TCTEX1D2, TCTN1, TCTN2, TCTN3, THBD, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TNS2, TRIM32, TRNT1, TRPC6, TTC21A, TTC21B, TTC8, UMOD, UPK3A, USF2, VANGL1, VPS33B, WDPCP, WDR19, WDR34, WDR35, WDR73, WNK1, WNK4, WNT4, WT1, XDH, XPNPEP3, XPO5, ZAP70, ZNF423.

Выделение геномной ДНК осуществлялось на автоматической станции QIAcube (QIAGEN, Германия). Элюция ДНК осуществлялась в 100 мкл воды без ДНКаз. Качество и количество ДНК оценивали спектрофотометрически NanoPhotometer N60 (Implen, Германия), а также с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit для флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Библиотеки для секвенирования были приготовлены при помощи набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, США). Время фрагментации ДНК составляло 15 минут для достижения средней длины фрагментов 350 нуклеотидов. Обогащение библиотек целевыми областями исследуемых генов проводили при помощи гибридизационных проб KAPA HyperCap (Roche, США). Массовое

параллельное секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием химии V2 (500 циклов, парно-концевые чтения).

Биоинформатический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Alamut (Interactive Biosoftware, France). Все идентифицированные нуклеотидные варианты классифицированы согласно Российскому руководству интерпретации данных ДНК [5].

Валидацию выявленных вариантов осуществляли с помощью секвенирования методом Сэнгера с использованием набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Амплификацию проводили на термоциклерах Bio-Rad T100 (Bio-Rad, США) в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 300 нмоль смеси праймера M13 (M13-forvard, GTAAAACGACGGCCAGT или M13-reverse, CAGGAAACAGCTATGAC. Условия ПЦР: 98 °С / 3 мин – 1 цикл; 98 °С / 10 с, 50 °С / 10 с, 60 °С / 4 мин – 27 цикла. Капиллярный электрофорез осуществляли на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ хроматограмм выполнен с помощью программного обеспечения Geneious software, version R10 (Biomatters, New Zealand) с использованием референсной базы данных GenBank Accession.

С учетом возраста дебюта сформировано 3 группы: дети с возрастом дебюта заболевания в первые 3 месяца жизни (ВНС), между 3 и 12 месяцами (ИНС), а также после 1 года. Распределение детей по полу и возрасту дебюта представлено в таблице 1.

В группах проведено сравнение выраженности клинических и лабораторных проявлений, оценка ХБП и сравнение скорости прогрессии ХБП, сопоставление преобладающей морфологической картины, а также результатов молекулярно-генетического исследования.

В каждой группе выделены дети, получавшие ингибиторы кальцинейрина (ЦсА или такролимус), проведена оценка эффективности данной терапии в зависимости от выявленного генетического варианта.

Таблица 1. Распределение детей по полу и возрасту

		Возраст дебюта		
		ВНС	ИНС	НС >1 г
Пол	Мальчики	38	24	80
	Девочки	20	17	71
Возраст дебюта, мес.	Среднее	1	7	68
	Минимум	0	3	12
	Максимум	3	12	197
	Среднеквадратичное отклонение	1	3	50

2.2. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере в программе IBM SPSS Statistics 26 для Windows с использованием параметрических и непараметрических методов. Количественные данные в группах предварительно проверялись на нормальность распределения с помощью W теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде средних величин и стандартных квадратических отклонений: M±σ. Количественные показатели с распределением отличным от нормального представлены в виде медиан и квартилей: Me (Q1 – Q3).

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 выявления зависимости между парными показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Сила связи оценивалась при $r < 0{,}25$ как слабая, при $0{,}25 < r < 0{,}75$ как умеренная и при $r > 0{,}75$ как сильная.

Для попарного сравнения частот номинальных признаков использовался критерий Хи-квадрат с поправкой Фи при значениях частот менее 5. Для сравнения долей при оценке номинальных величин использовался биноминальный анализ.

Почечная выживаемость (прогрессирование ХБП до 3 и 5 ст.) оценена с помощью кривых Каплана-Майера, зависимость риска прогрессирования оценивалась с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса.

Проведено сравнение медиан возраста достижения ХБП 3 ст. и ХБП 5 ст. в группах ВНС, ИНС, НС с возрастом дебюта старше года с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Вероятность ошибки оценивалась с помощью показателя Хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$. При значении $p < 0,01$ – значимость различий считалась высокой. При значении $p \leq 0,001$ – равной 99,9%.

2.3 Характеристика выборки

Для проведения исследования было набрано 280 детей, однако 30 детей в связи с позитивными результатами иммунофлюоресценции были исключены. Таким образом, в исследование вошли 99 детей с ВНС и ИНС, а также 151 ребенок с НС или протеинурией нефротического уровня, манифестировавшими в возрасте старше 1 года. Возраст детей составил от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев. Все дети, получавшие стероидную терапию (часть пациентов с ранним возрастом дебюта не получали стероидную терапию в связи с заведомой неэффективностью), оказались к ней резистентны.

В результате научного исследования был выявлен 171 нуклеотидный вариант в 37 генах, причинные нуклеотидные варианты выявлены в 66% случаев (Рисунок 5).

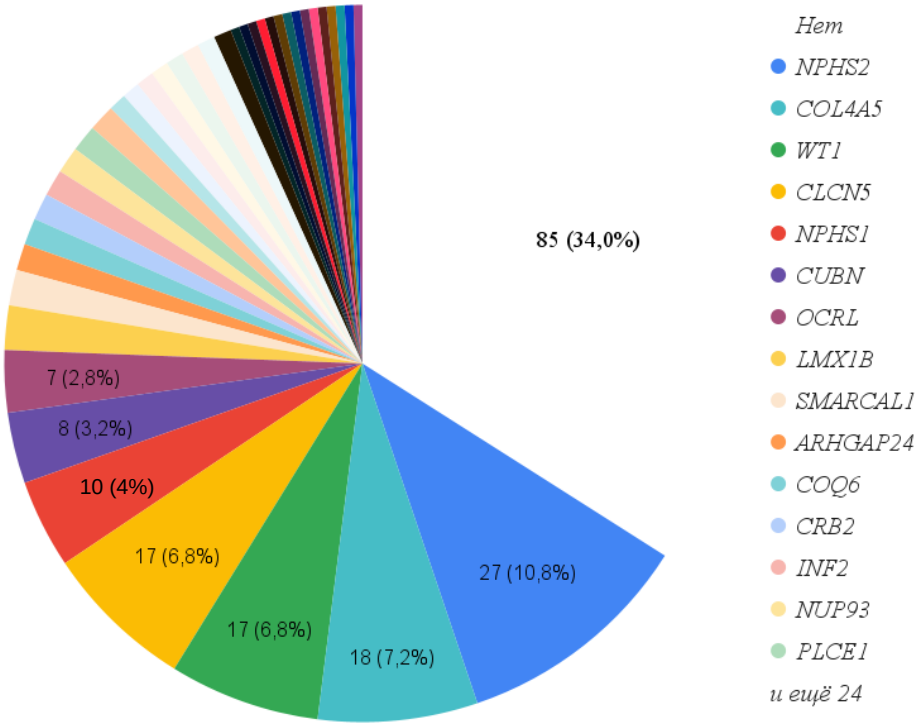


Рисунок 5. Результаты молекулярно-генетического исследования, n=250.

Нуклеотидные варианты в гене *NPHS2* были выявлены у 27 детей (10,8%), в гене *COL4A5* – у 18 детей (7,2%), в генах *WT* 1 и *CLCN5* – по 17 детей (6,8%), нуклеотидные варианты в остальных генах выявлены с долями менее 5%.

За время наблюдения 4 ребенка погибли: 1 ребенок обладал гомозиготным нуклеотидным вариантом *c.1146del, p.S383Qfs*5* в гене *PLCE1* (летальный исход в возрасте 1 года от осложнений ХБП 5 ст.), 2 ребенка с иммунокостной дисплазией Шимке - девочка с компаунд-гетерозиготными нуклеотидными вариантами *c.2542G>T, p.E848*/c.2290C>T, p.R784W* в гене *SMARCAL1* и мальчик с одним гетерозиготным патогенным нуклеотидным вариантом *c.2542G>T, p.E848**, однако имевший характерный фенотип (летальный исход от неврологических проявлений иммунокостной дисплазии Шимке в возрасте 6 и 8 лет соответственно), 1 девочка без выявленных мутаций (летальный исход в возрасте 6 лет от осложнений активного НС, детали неизвестны).

Глава 3. Клинические и молекулярно-генетические особенности врожденного нефротического синдрома

В группу ВНС (возраст дебюта – в течение первых трех месяцев жизни) набрано 58 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 месяцев (средний возраст – 6 лет 9 месяцев, SD 8 месяцев). Средний возраст дебюта составил 1,19 месяцев, SD 0,162 месяцев. Превалировали мальчики (65,5%). Клинические проявления отображены на рисунке 6.

Наследственный анамнез отягощен у 15 детей (25,8%), при этом один ребенок был рожден в близкородственном браке.

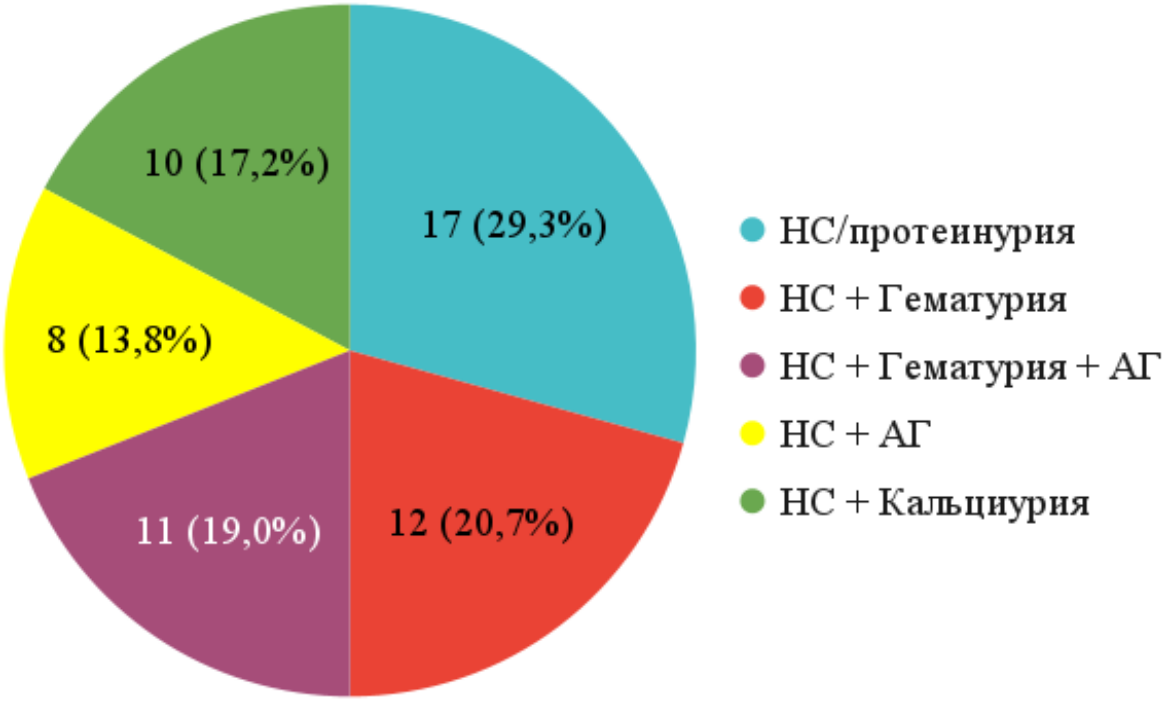


Рисунок 6. Клинические проявления в группе ВНС, n=58.

Именно в группе детей с ВНС отмечался самый большой процент гипотиреоза, обусловленного большими потерями белка с мочой, – 32,7%.

Пункционная нефробиопсия выполнена 34 детям, что составило 58,6%. СМ биоптата проведена всем биопсированным, данные об иммунофлюоресцентном обследовании были у 6 пациентов (10,3%), ЭМ выполнена 23 детям (39,7%).

По результатам морфологического исследования нефробиоптата преобладали ФСГС и БМИ (более 70%), при этом в группе ФСГС выявлено 6 пациентов с изменениями, характерными для финского типа НС (Рисунок 7).

Также выявлены изменения, описанные как ДМС, мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН, что гистологически схоже с БМИ и характеризуется большим числом лейкоцитов в мезангии). У троих детей при СМ отмечались пенистые клетки в отсутствие склеротических и пролиферативных изменений, а при проведении ЭМ было визуализировано расслоение ГБМ, что характерно для синдрома Альпорта.

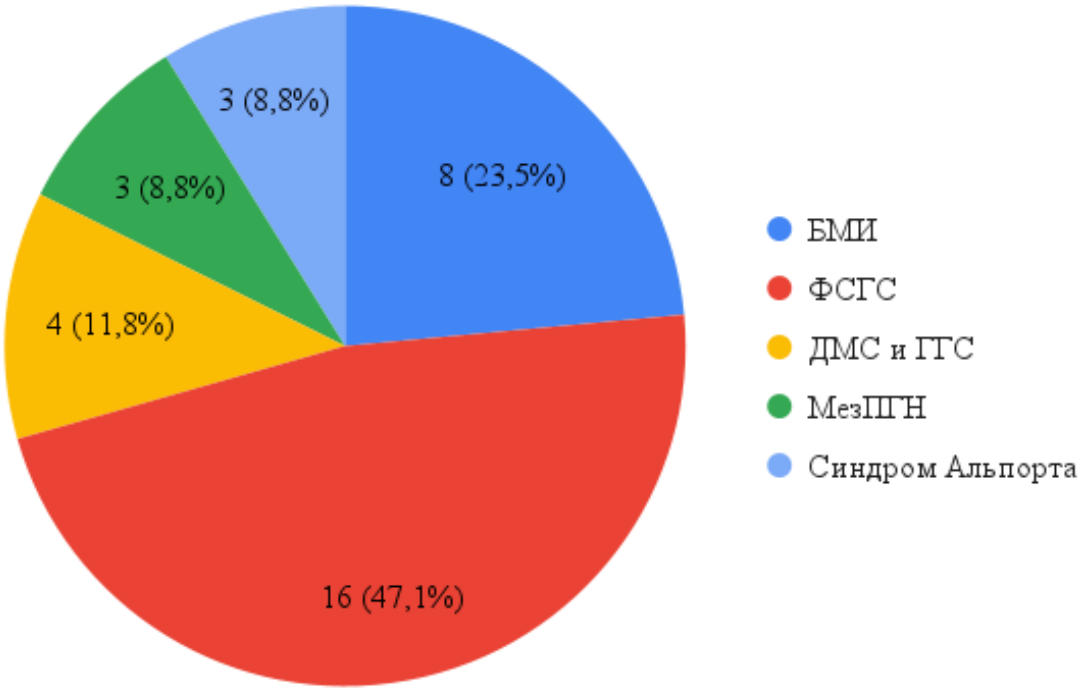


Рисунок 7. Морфологический диагноз в группе детей с ВНС, n=34.

По результатам молекулярно-генетического исследования всего у 5 детей не обнаружено клинически значимых вариантов НС, у остальных пациентов (91,4%) найдены варианты, которые были охарактеризованы как патогенные и вероятно патогенные, в генах, кодирующих белки ЩД (28 – 48,3%), ГБМ (5 – 8,6%), метаболизма и биосинтеза (5 – 8,6%), ядра и факторов транскрипции (8 – 13,8%) и др. (Рисунок 8).

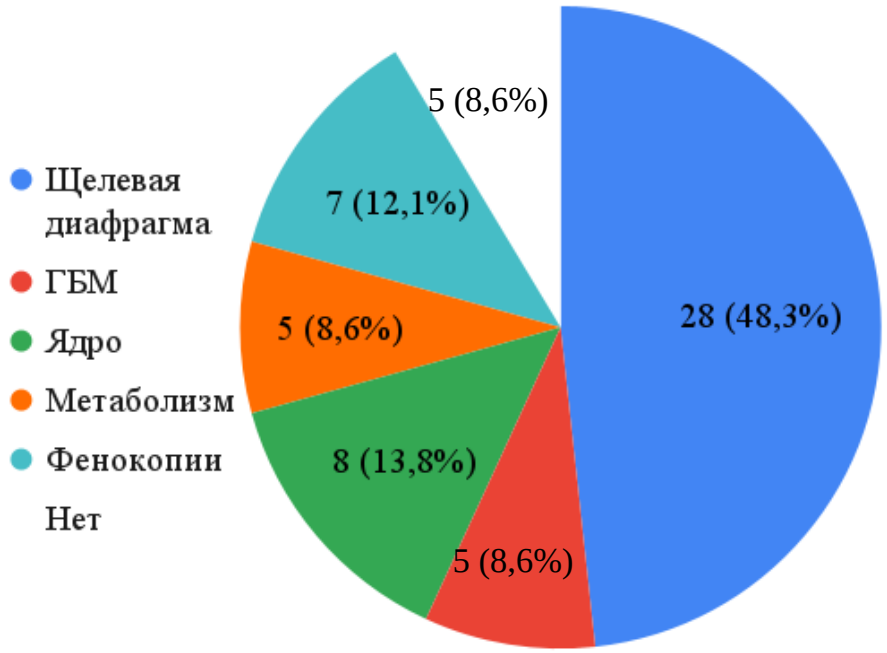


Рисунок 8. Дефект белка в группе детей с ВНС, n=58.

Преобладали варианты в генах *NPHS2* (15 – 25,9%), *NPHS1* (10 – 17,2%), *WT1* (6 – 10,3%), *CLCN5* (6 – 10,3%) и *OCRL* (5 – 8,6%) - рисунок 9.

Несмотря на очевидную неэффективность стероидной терапии в данной группе пациентов [2], преднизолон в анамнезе получили 24 ребенка, что составило 41,4%.

Попытка терапии ингибиторами кальцинейрина была предпринята у 20 детей (34,5%), при этом частичная ремиссия была достигнута лишь у одного ребенка – девочки с компаунд-гетерозиготным вариантом *c.686G>A, p.R229Q / c.897G>C, p.K299N* в гене *NPHS2*. (Рисунок 10).

В описываемой группе прогрессирование ХБП до 5 ст. было отмечено у 16 детей (27,6%), медиана возраста достижения ХБП 5 ст. составила 44 месяца (Q1-Q3 21-64 месяцев). Снижение функции почек по клубочковой фильтрации, соответствующее ХБП 3 ст., наблюдалось еще у 7 детей (всего 23 – 39,7%). Медиана возраста достижения ХБП 3 ст. составила 40 месяцев (Q1-Q3 30-62 месяца).

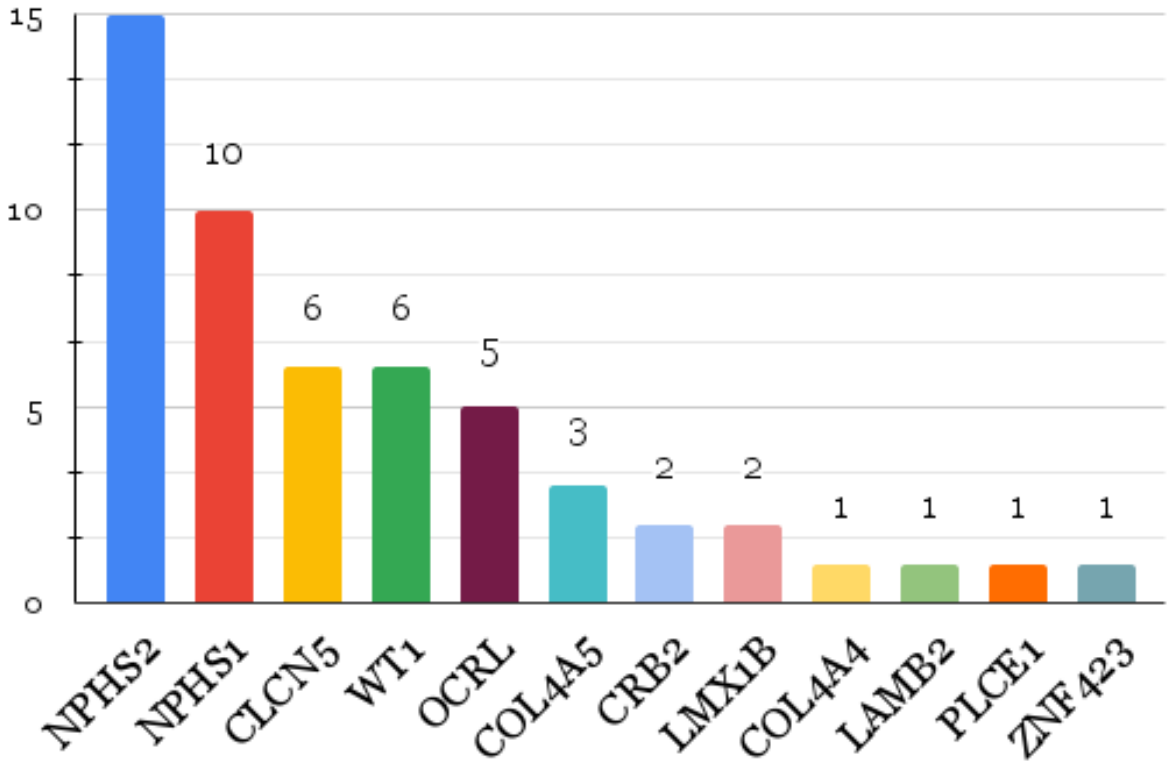


Рисунок 9. Распределение генов, содержащих клинически значимые нуклеотидные варианты, в группе детей с ВНС, n=53.

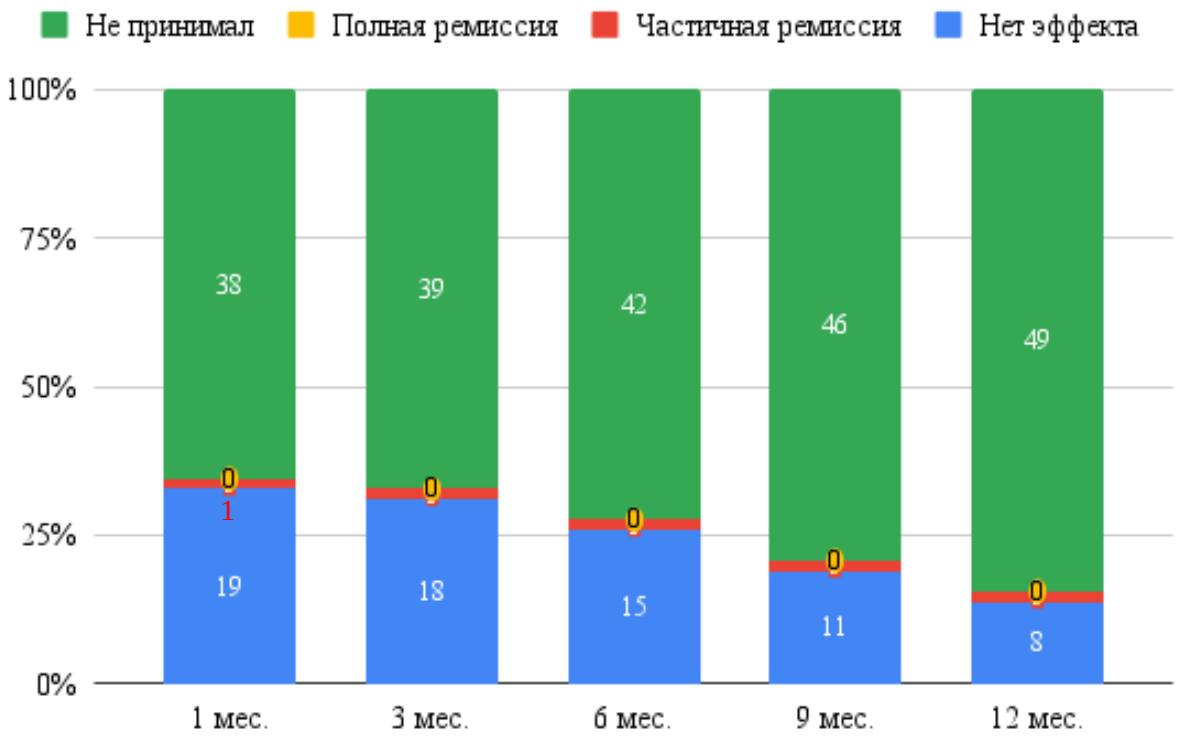


Рисунок 10. Эффективность терапии ЦсА в группе ВНС, n=58.

Глава 4. Клинические и молекулярно-генетические особенности инфантильного нефротического синдрома

В группу ИНС включен 41 ребенок с возрастом дебюта заболевания между 3 и 12 месяцами жизни, мальчики составили 58,5% (24 ребенка). Средний возраст дебюта составил 7,34 месяцев, SD 0, 477 месяцев. Возраст пациентов от 1 года 1 месяца до 17 лет 11 месяцев (средний возраст 8 лет 10 месяцев, SD 60 месяцев).

Наследственный анамнез по гломерулярным болезням отягощен у 15 детей (36,6%), из них двое рождены от близкородственных браков.

Клинические проявления заболевания представлены на рисунке 11.

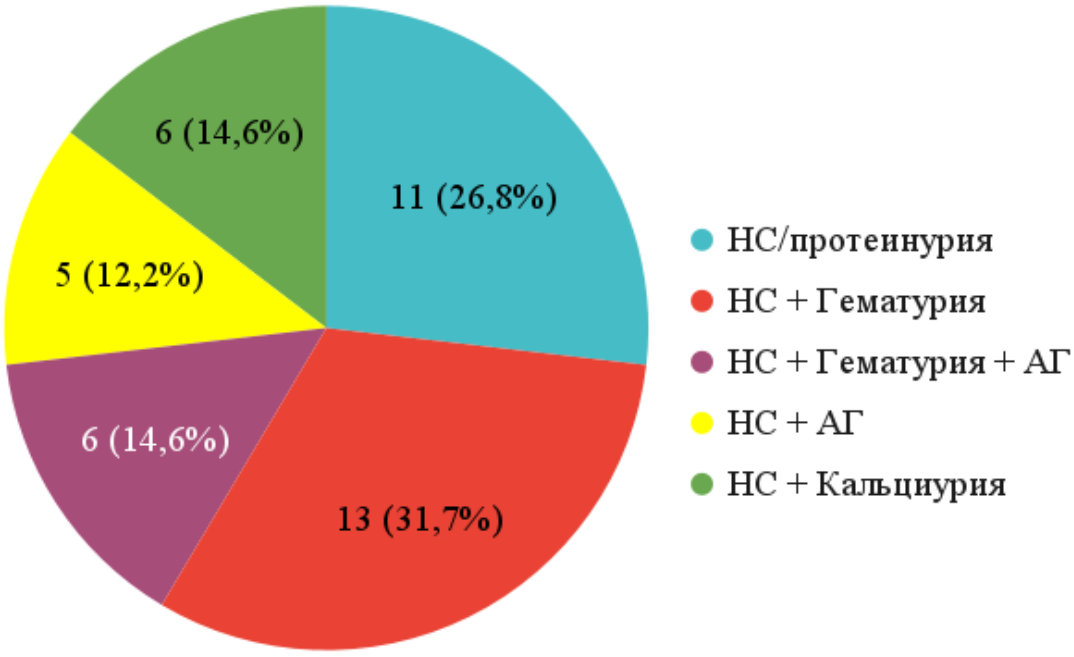


Рисунок 11. Клинические проявления в группе ИНС, n=41.

Гипотиреоз отмечался лишь у 6 больных (14,6%).

Пункционная нефробиопсия выполнена 27 детям с ИНС, что составило 65,9%. Иммунофлюоресценция проводилась 10 детям (24,4%), ЭМ выполнена 17 детям (41,5%).

По результатам морфологического исследования нефробиоптата в группе детей с ИНС превалировали минимальные изменения (14 – 51,9%), часто отмечался ФСГС (8 – 29,6%), в меньших процентах обнаружены

диффузный мезангиальный и глобальный гломерулосклероз (ГГС), а также МезПГН (по 2 ребенка – 7,4%) - рисунок 12.

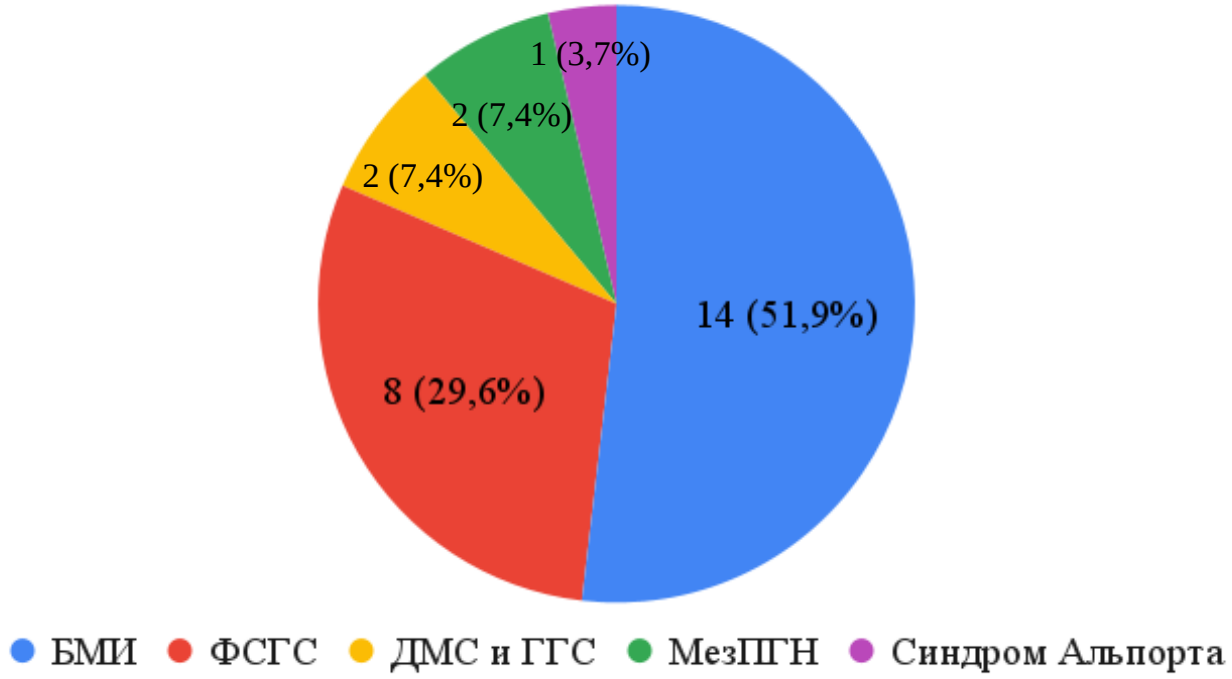


Рисунок 12. Морфологический диагноз в группе детей с ИНС, n=27.

При проведении молекулярно-генетического исследования у 10 детей (24,4%) не было выявлено клинически значимых вариантов. Чаще других встречались патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *CLCN5* (7 – 17,1%), что не было характерно для других групп. Варианты в гене подоцина, превалирующего в группе ВНС, у детей с возрастом дебюта от 3 до 12 месяцев жизни оказались более редкой причиной болезни – всего в 12,1% случаев (5 детей). Интересно, что среди частых вариантов при ИНС выявлены варианты в гене *CUBN* (Рисунок 14).

Таким образом, патология ЩД в данной группе отмечена лишь в 14,6% (у 6 детей), у относительно большого процента детей при проведении молекулярно-генетического исследования верифицированы фенокопии НС (Рисунок 13).

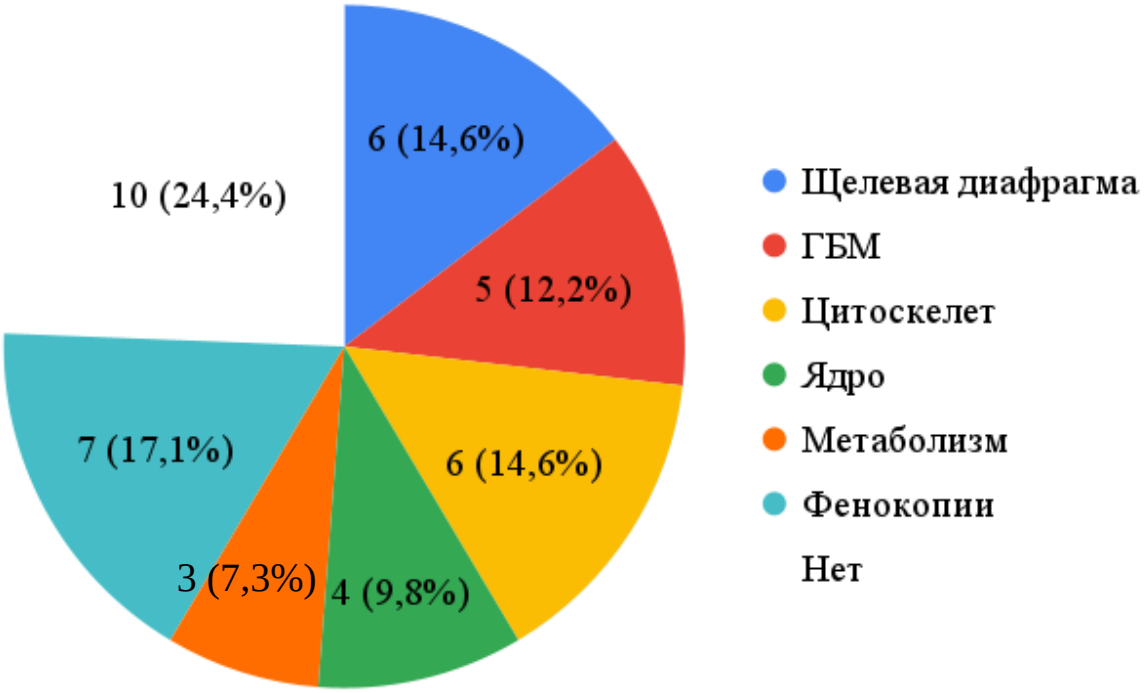


Рисунок 13. Дефект белка в группе детей с ИНС, n=41.

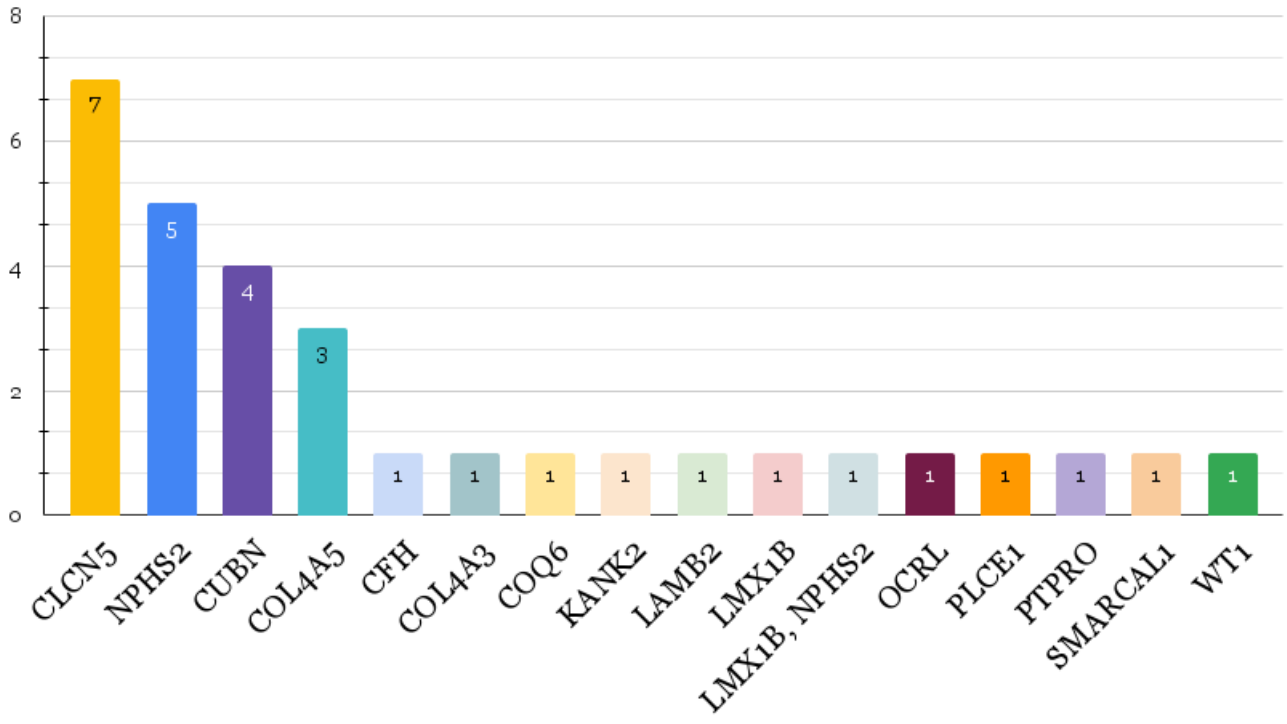


Рисунок 14. Распределение генов, содержащих клинически значимые нуклеотидные варианты, в группе детей с ИНС, n=31.

Стероиды были применены в анамнезе у 19 пациентов, что составило 46,3%.

Терапия ингибиторами кальцинейрина ЦсА или такролимусом была назначена 14 детям (34,1%), при этом эффект достигнут лишь у 4 пациентов (через месяц лечения 2 ребенка вышли в полную ремиссию, 1 – в частичную, еще у одного протеинурия снизилась до субнефротических значений через 3 месяца терапии). Только двое 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.* См. рисунок 15.

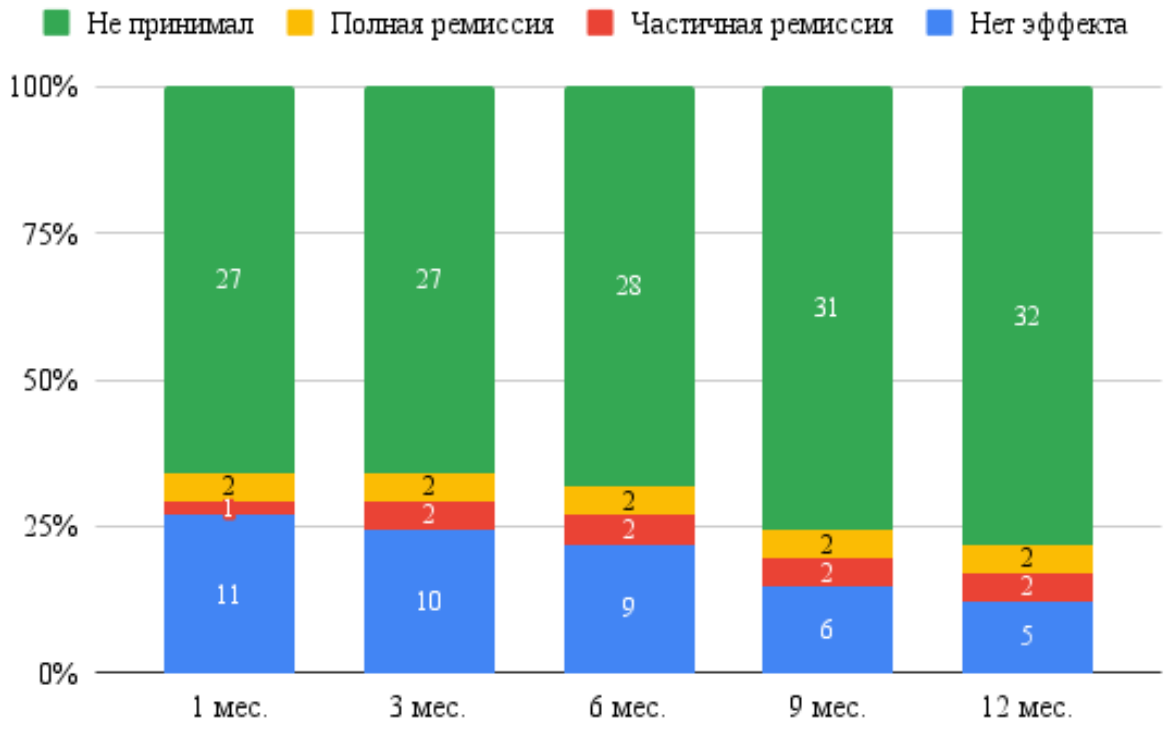


Рисунок 15. Эффективность терапии ЦсА в группе ИНС, n=41.

ХБП 5 ст. была достигнута у 7 детей (17,1%), еще 2 ребенка (всего 9 – 22%) снизили функцию почек по клубочковой фильтрации до значений, соответствующих ХБП 3 ст. Медиана возраста достижения ХБП 3 ст. составила 134 месяца (Q1-Q3 40-185 месяца), медиана возраста прогрессирования ХБП до 5 ст. составила 151 месяц (Q1-Q3 28-212 месяцев).

Глава 5. Клинические и молекулярно-генетические особенности стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта после 12 месяцев

В группу СРНС с возрастом дебюта старше 1 года включен 151 ребенок (80 мальчиков – 53%) в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев, средний возраст составил 10 лет 9 месяцев (SD 55 месяцев). Средний возраст дебюта - 5 лет 8 месяцев, SD 4,105 месяцев.

Наследственный анамнез по гломерулопатиям отягощен у 35 детей (23,2%), при этом 2 ребенка рождены от близкородственных браков.

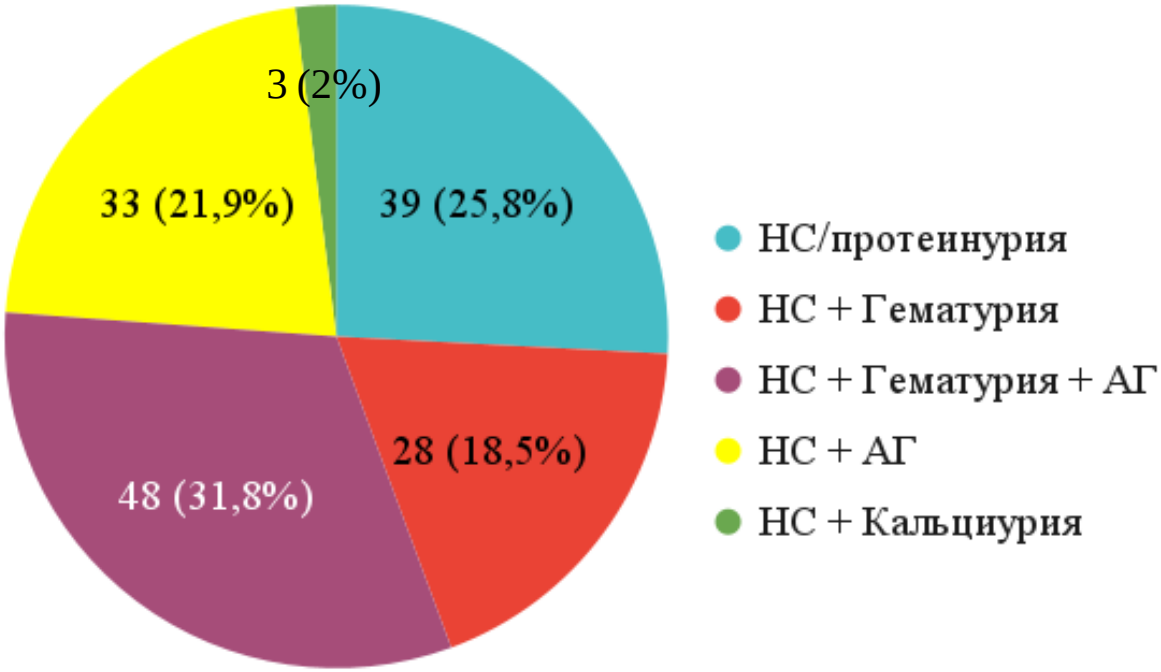


Рисунок 16. Клинические проявления в группе СРНС с возрастом дебюта старше 1 года, n=151.

Клинические проявления заболевания указаны на рисунке 16.

Гипотиреоз в данной группе обнаружен лишь у 12 детей (7,9%), что косвенно указывает на меньшую выраженность протеинурии в данной возрастной группе и более «мягкое» течение заболевания ($p<0,05$).

Пункционная нефробиопсия выполнена 132 детям (87,4%), иммунофлюоресценция проведена 68 детям (45%), ЭМ – 62 детям (41,1%).

По результатам морфологического исследования нефробиоптата в группе детей со СРНС с возрастом дебюта старше 1 года преобладал ФСГС (74 - 56,1%), минимальные изменения отмечались у четверти больных (35 – 26,5%), остальные морфологические типы отмечены у единичных детей (Рисунок 17).

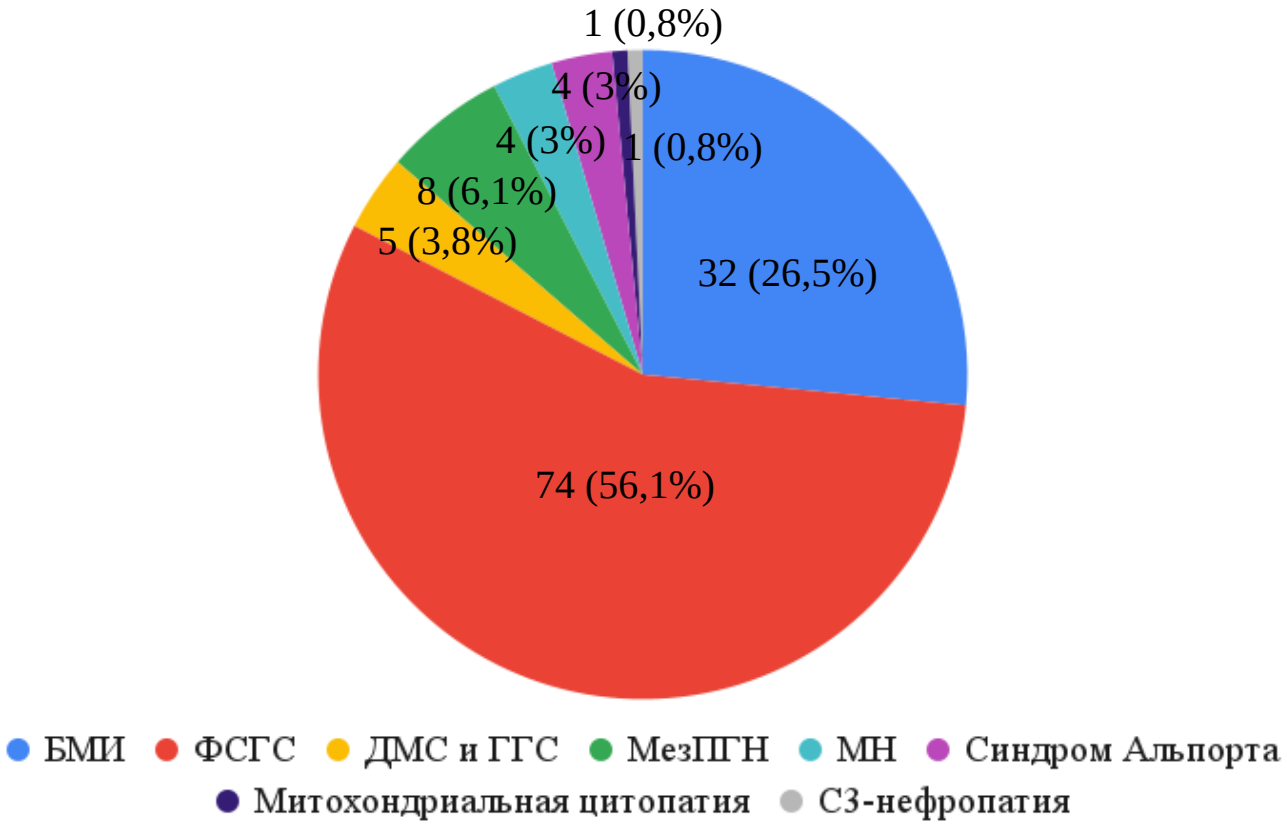


Рисунок 17. Морфологический диагноз в группе детей с стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года, n=132.

По результатам молекулярно-генетического обследования патогенные, вероятно патогенные варианты, а также варианты с неизвестной клинической значимостью выявлены всего в половине случаев (81 ребенок – 53,6%). Превалировали варианты в генах *COL4A5* (12 – 7,9%), *WT1* (10 – 6,6%), *NPHS2* (7 - 4,6%) – рисунки 18, 19.

Большинство пациентов данной группы получали стероидную терапию в анамнезе и оказались к ней резистентны (121 ребенок – 80,1%), 101 ребенку (66,9%) проводилась терапия ингибиторами кальцинейрина, при этом 25 детей (24,8%) на фоне терапии в течение года вышли в частичную, а 16 детей (15,6%) - в полную ремиссию (рисунок 20). Среди ответивших на терапию ЦсА

большинство не имели нуклеотидных вариантов, вызывающих НС (68,8% - 11 детей - вышедших в полную ремиссию, 68% - 17 детей - в частичную ремиссию).

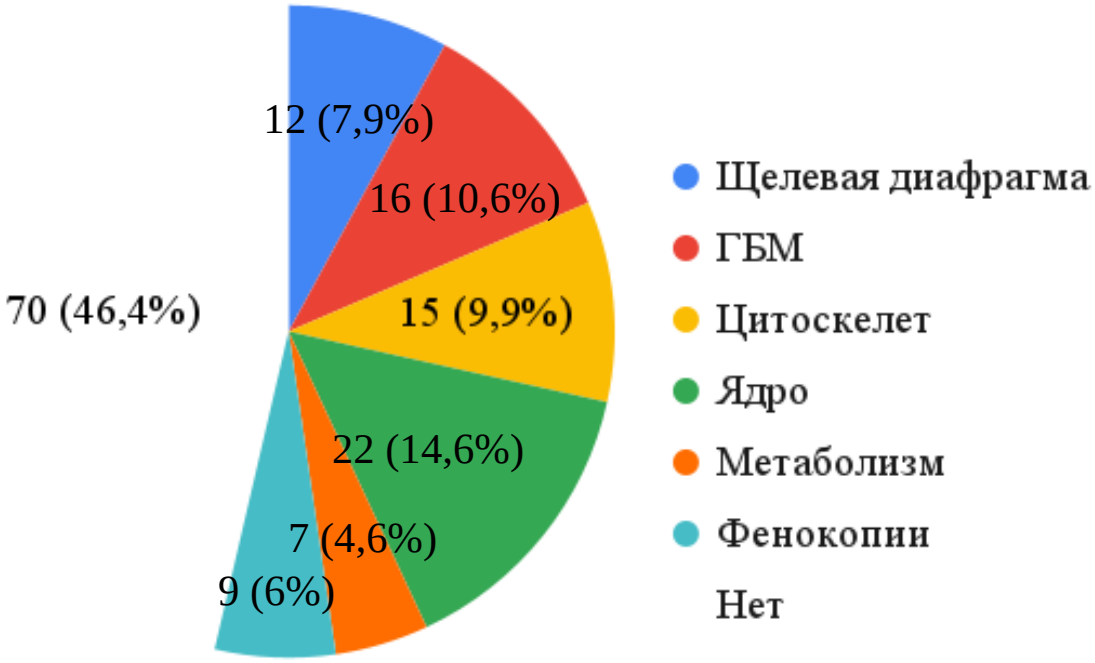


Рисунок 18. Дефект белка в группе детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года, n=151.

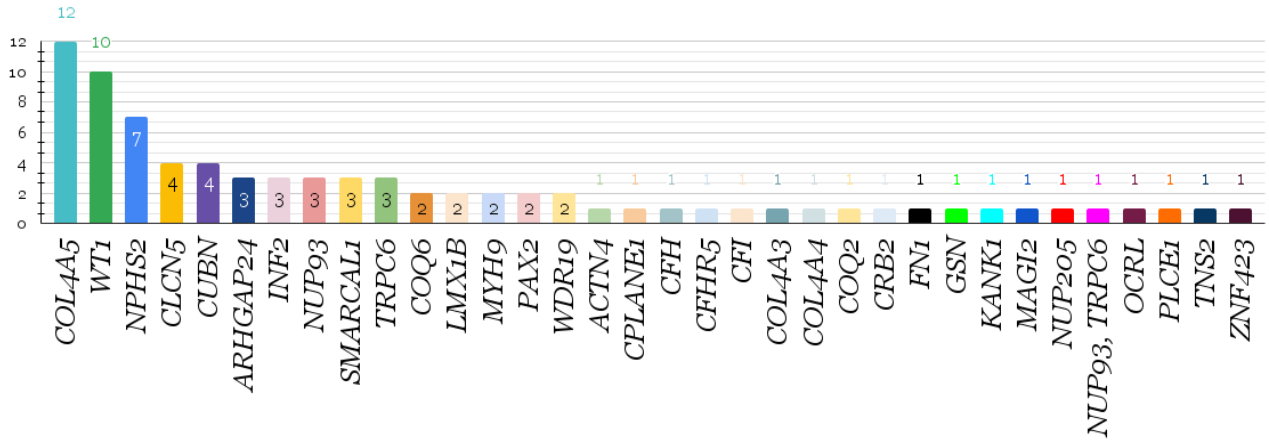


Рисунок 19. Распределение генов, содержащих клинически значимые нуклеотидные варианты, в группе детей с НС с возрастом дебюта старше 1 года, n=81.

Пациенты с верифицированными нуклеотидными вариантами, вышедшие в полную и частичную ремиссию, представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Таблица 2. Пациенты с верифицированными нуклеотидными вариантами, вышедшие в полную ремиссию на фоне терапии ЦсА

№	Ген	Вариант 1	Частота, описание	Вариант 2	Частота, описание	Морфологический диагноз
1	*CLCN5*	*c.2201A>C, p.E734A*	0.009% 4D	-	-	ФСГС
2	*COQ2*	*c.571-1G>A*	н/о, ВВП	*c.683A>G, p.N228S*	McCarthy, 2013	ФСГС
3	*INF2*	*c.1448C>T, p.S483f*	0,077% 2D	-	-	ФСГС
4	*NUP93*	*c.1772G>T, p.G591V*	Braun, 2016	*c.1782+1G>A*	н/о, ВВП	ФСГС
5	*TRPC6*	*c.719G>A, p.R240Q*	0.0018%	-	-	ГГС

Таблица 3. Пациенты с верифицированными нуклеотидными вариантами, вышедшие в частичную ремиссию на фоне терапии ЦсА

№	*Ген*	Вариант 1	Частота, описание	Вариант 2	Частота, описание	Морфологический диагноз
1	*COL4A5*	*c.2431G>A, p.G811R*	0% path Slajpah M	-	-	ФСГС
2	*INF2*	*c.327_344del, p.M109_G114del*	Высоковероятно патогенная	-	-	ФСГС
3	*MYH9*	*c.2037+4C>T*	0.0067%	-	-	ФСГС
4	*TNS2*	*c.1599G>T, p.P533P*	н/о	*c.3188C>T, p.P1063R*	0.02% 6D	ФСГС
5	*TRPC6*	*c.2408A>G, p.K803R*	0,0009%, 2D	-	-	ФСГС
6	*WT1*	*c.1432+5G>A*	0% path	-	-	БМИ
7	*WT1*	*c.1447+5G>A*	Wang, 2017	-	-	ФСГС
8	*WT1*	*c.1296T>G, p.F432L*	н/о, 3D	-	-	ФСГС

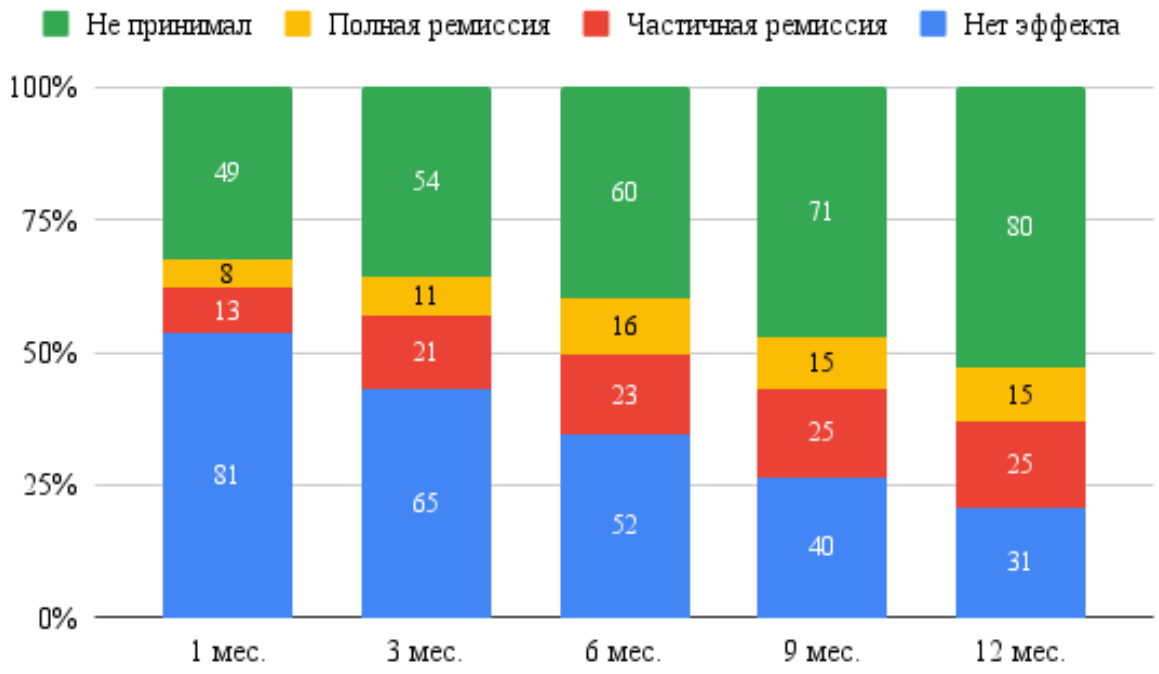


Рисунок 20. Эффективность терапии ЦсА в группе СРНС с возрастом дебюта старше 1 года, n=151.

В данной группе 7 детей получили курс селективной анти-CD20+ терапии ритуксимабом и вышли в ремиссию (однако ремиссия носила кратковременный характер).

ХБП 5 ст. достигли 14 детей (9,3%), ХБП 3 ст. еще 16 детей (30 пациентов - 19,9%). Медиана возраста достижения ХБП 3 ст. составила 82 месяца (Q1-Q3 60-117 месяцев), медиана возраста прогрессирования ХБП до 5 ст. составила 79 месяцев (Q1-Q3 69-126 месяцев).

Глава 6. Сравнение клинико-генетических характеристик НС в зависимости от возраста дебюта.

Симптомокомплекс НС (протеинурия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия) отмечались у 211 детей (84,4%). Изолированный НС наблюдался менее чем у трети пациентов (26-29%), у 40-50% отмечалась гематурия, у 26,5-53,5% - АГ, причем АГ достоверно чаще отмечалась при позднем НС. Кальциурия практически не встречалась у детей с возрастом дебюта заболевания >1 года (Таблица 4).

Таблица 4. Клинические проявления заболевания в зависимости от возраста дебюта

	НС/ Протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия
ВНС, n=58	17 (29%)	12 (21%)	8 (14%)	11 (19%)	10 (17%)
ИНС, n=41	11 (27%)	13 (32%), p<0,001	5 (12%)	6 (14,5%)	6 (14,5%)
НС >1 г, n=151	39 (26%)	48 (18,5%)	33 (22%), p=0,006	48 (31,5%), p<0,001	3 (2%), p<0,001

* p указано у статистически значимо отличающихся значений

Таблица 5. Клинические проявления заболевания в зависимости от наследственного анамнеза.

	НС/протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия p=0,001
Не отягощен, n=184	55 (30%)	34 (18%)	34 (18%)	53 (29%)	8 (4%)
Отягощен и/или близкородственный брак, n=66	12 (18%)	19 (29%)	12 (18%)	12 (18%)	11 (17%)

* p указано у статистически значимо отличающихся значений

Наследственный анамнез был отягощен у 26,4%, доли пацентов с отягощенной наследственностью достоверно отличались при клинических проявлениях в виде кальциурии (Таблица 5). При наследственных формах реже отмечался изолированный НС, а гематурия при наследственном и спорадическом НС выявлена в равных процентах (47%).

Значимые нуклеотидные варианты в генах, приводящих к повреждению ЩД, чаще отмечены при раннем дебюте НС. При поражении других структур статистически значимых различий по возрасту дебюта не отмечалось (Таблица 6).

Таблица 6. Возраст дебюта при поражении различных клеточных структур подоцитов и клубочкового фильтра.

	p	ВНС	ИНС	НС >1 г
Нет	<0,001	5 – 8,6%	10 – 24,4%	70 – 46,4%
ЩД	<0,001	28 – 48,3%	6 – 14,6%	12 – 7,9%
ГБМ	0,842	5 – 8,6%	5 – 12,2%	15 – 9,9%
Цитосклелет	0,019	0	6 – 14,6%	16 – 10,6%
Транскрипция и ядро	0,811	8 – 13,8%	4 – 9,8%	20 – 13,2%
Лизосомы	0,514	5 – 8,6%	3 – 7,3%	7 – 4,6%
Фенокопии	0,15	7 - 12,1%	7 – 17,1%	11 – 7,3%

Клинические проявления у пациентов с нуклеотидными вариантами в различных генах представлены в таблице 7.

Таблица 7. Клинические проявления заболевания в зависимости от поврежденного гена.

	НС/протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия
Нет	17	18	19	29	2
ACTN4	1	0	0	0	0
ARHGAP24	0	1	1	1	0
CFH	0	1	0	1	0
CFHR5	0	1	0	0	0
CFI	1	0	0	0	0
CLCN5	5	0	2	0	10

Таблица 7 (продолжение). Клинические проявления заболевания в зависимости от поврежденного гена.

	НС/протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия
COL4A3	0	1	0	1	0
COL4A4	0	1	0	1	0
COL4A5	2	11	0	5	0
COQ2	0	0	1	0	0
COQ6	1	2	0	0	0
CPLANE1	0	0	1	0	0
CR2	0	0	0	1	0
CRB2	1	0	1	0	0
CUBN	6	0	1	0	1
FN1	0	0	0	1	0
GSN	1	0	0	0	0
INF2	1	1	1	0	0
KANK1	0	0	1	0	0
KANK2	1	0	0	0	0
LAMB2	0	0	0	2	0
LMX1B	2	1	1	1	0
LMX1B, NPHS2	0	0	0	1	0
MAGI2	1	0	0	0	0
MYH9	0	0	0	2	0
NPHS1	6	4	0	0	0
NPHS2	6	9	6	6	0
NUP205	1	0	0	0	0
NUP93	0	0	2	1	0

Таблица 7 (продолжение). Клинические проявления заболевания в зависимости от поврежденного гена.

	НС/протеинурия	НС + Гематурия	НС + АГ	НС + Гематурия + АГ	НС + Кальциурия
NUP93, TRPC6	0	0	0	1	0
OCRL	1	0	0	0	6
PAX2	1	0	0	1	0
PLCE1	2	0	1	0	0
PTPRO	1	0	0	0	0
SMARCAL1	2	0	1	1	0
TNS2	0	0	0	1	0
TRPC6	0	1	0	2	0
WDR19	1	0	0	1	0
WT1	4	1	7	5	0
ZNF423	2	0	0	0	0

Экстраренальные проявления, отмеченные у 63,2% пациентов, были разделены на подгруппы по системам органов. Наиболее часто наблюдалось нарушение зрения, в т.ч. миопия средней и высокой степени, астигматизм, - у 54 детей (21,6%), ЗПМР и когнитивный дефицит – 34 ребенка (13,6%), множественные (более 5) стигмы дизэмбриогенеза – 36 детей (14,4%). Экстраренальные проявления в зависимости от поврежденных генов представлены в таблице 8.

У детей с ранним дебютом экстраренальные проявления отмечались статистически значимо чаще, чем у детей с НС с возрастом дебюта старше 1 года (70,7% против 57,6%, p=0,037).

Таблица 8. Экстраренальные проявления заболевания в зависимости от поврежденного гена.

	Всего n=250	Нарушение зрения	Снижение слуха	Задержка развития	Эпилепсия, пороки развития ЦНС	Периферическая нейропатия	Низкий рост	Патология ССС	Сосудистые мальформации	Множественные стигмы	Слабость соединительной ткани	Деформации, подвывихи	Анемия, лейкопения	Поликистоз почек, урология	Нарушения полового развития	Новообразования	Бронхиальная астма
Нет	85 – 34%	16	4	12	7	0	7	1	1	6	5	8	5	5	0	1	4
ACTN4	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
ARHGAP24	3 – 1,2%	1	0	1	1	0	1	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0
CFH	2 – 0,8%	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
CFHR5	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
CFI	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CLCN5	17 – 6,8%	1	0	1	2	0	**4**	1	2	2	1	2	0	**6**	0	0	1
COL4A3	2 – 0,8%	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
COL4A4	2 – 0,8%	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COL4A5	18 – 7,2%	3	**8**	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3	1	0	0	0
COQ2	1 – 0,04%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COQ6	3 – 1,2%	1	2	2	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	2
CPLANE1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
CR2	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRB2	2 – 0,8%	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
CUBN	8 – 3,2%	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
FN1	1 – 0,4%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GSN	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INF2	3 – 1,2%	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
KANK1	1 – 0,4%	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Таблица 8 (продолжение). Экстраренальные проявления заболевания в зависимости от поврежденного гена.

	Всего n=250	Нарушение зрения	Снижение слуха	Задержка развития	Эпилепсия, пороки развития ЦНС	Периферическая нейропатия	Низкий рост	Патология ССС	Сосудистые мальформации	Множественные стигмы	Слабость соединительной ткани	Деформации, подвывихи	Анемия, лейкопения	Поликистоз почек, урология	Нарушения полового развития	Новообразования	Бронхиальная астма
KANK2	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAMB2	2 – 0,8%	2	0	2	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
LMX1B	5 – 2%	2	0	0	0	0	1	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
LMX1B, NPHS2	1 – 0,4%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAGI2	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MYH9	2 – 0,8%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
NPHS1	10 -4%	2	1	2	2	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
NPHS2	27 – 10,8%	4	0	1	0	0	0	6	1	2	5	1	2	3	0	0	2
NUP205	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NUP93	3 – 1,2%	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
NUP93, TRPC6	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
OCRL	7 – 2,8%	4	0	4	3	0	2	0	2	4	2	4	2	0	0	1	0
PAX2	2 – 0,8%	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLCE1	3 – 1,2%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PTPRO	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
SMARCAL1	4 – 1,6%	3	0	1	2	0	4	0	3	3	3	4	3	2	0	0	0
TNS2	1 – 0,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
TRPC6	3 – 1,2%	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
WDR19	2 – 0,8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WT1	15 – 6%	5	0	2	1	0	4	3	1	5	2	3	0	6	5	2	0
ZNF423	2 – 0,8%	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0

У 37 детей (14,8%) вследствие высокой протеинурии отмечался гипотиреоз. Большую часть этих детей составили пациенты без найденных мутаций (12/37 – 32,4%), а также с мутациями в генах *NPHS1 (7*/37 – 18,9%), *NPHS2* (8/37 – 21,6%), *WT1* (2/37 – 5,4%), *LMX1B* (2/37 – 5,4%), и по 1 (2,7%) ребенку с мутациями в генах *LMX1B, PLCE1, SMARCAL1, MYH9, OCRL* и *CFH.*

У пациентов, включенных в исследование, среди морфологических типов преобладали БМИ и ФСГС (суммарно 62%), при клинически значимых нуклеотидных вариантах в генах *COL4A3, COL4A4* и *COL4A5* морфологическая картина соответствовала синдрому Альпорта. При мембранозной нефропатии мутаций не выявлено (Таблица 9).

Таблица 9. Морфологические типы в зависимости от поврежденных генов.

	Нет	БМИ	ФСГС	ДМС и ГГС	МезПГН	МН	С-м Альпорта	Митохондриальная цитопатия	С3-нефропатия
Всего n=250	57 – 22,8%	57 – 22,8%	98 – 39,2%	11 – 4,4%	13 – 5,2%	4 – 1,6%	8 – 3,2%	1 – 0,4%	1 – 0,4%
Нет	7	26	38	3	5	4	1	0	1
ACTN4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ARHGAP24	0	2	1	0	0	0	0	0	0
CFH	0	0	1	1	0	0	0	0	0
CFHR5	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CFI	0	1	0	0	0	0	0	0	0
CLCN5	12	1	3	1	0	0	0	0	0
COL4A3	0	0	1	0	1	0	0	0	0
COL4A4	0	0	0	0	0	0	2	0	0
COL4A5	4	0	6	0	3	0	5	0	0
COQ2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
COQ6	1	0	1	0	0	0	0	1	0
CPLANE1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CR2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CRB2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
CUBN	4	3	1	0	0	0	0	0	0
FN1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
GSN	1	0	0	0	0	0	0	0	0
INF2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
KANK1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
KANK2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
LAMB2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
LMX1B	1	1	2	1	0	0	0	0	0

Таблица 9 (продолжение). Морфологические типы в зависимости от поврежденных генов.

	Нет	БМИ	ФСГС	ДМС и ГГС	МезПГН	МН	С-м Альпорта	Митохондриальная цитопатия	С3-нефропатия
LMX1B, NPHS2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
MAGI2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MYH9	0	0	2	0	0	0	0	0	0
NPHS1	5	0	4	1	0	0	0	0	0
NPHS2	5	7	11	0	4	0	0	0	0
NUP205	0	0	1	0	0	0	0	0	0
NUP93	0	1	2	0	0	0	0	0	0
NUP93, TRPC6	0	1	0	0	0	0	0	0	0
OCRL	6	1	0	0	0	0	0	0	0
PAX2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
PLCE1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
PTPRO	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SMARCAL1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
TNS2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
TRPC6	0	0	2	1	0	0	0	0	0
WDR19	0	2	0	0	0	0	0	0	0
WT1	3	4	10	0	0	0	0	0	0
ZNF423	0	2	0	0	0	0	0	0	0

Половине детей (136 – 54,4%) проводилась попытка патогенетической терапии ингибиторами кальцинейрина ЦсА или такролимусом, полная ремиссия достигнута лишь у 18 детей (13,2%), частичная – у 28 детей (20,6%). Следует отметить, что ремиссия носила кратковременный и нестойкий характер.

У большей части детей, вышешдших в ремиссию (65,3%), не выявлено нуклеотидных вариантов, вызывающих НС. Среди ответивших детей с верифицированными нуклеотидными вариантами не обнаружено преобладающих генов, однако чаще отмечены неописанные нуклеотидные варианты в генах, наследуемые аутосомно-доминантно.

Все дети, включенные в исследование, получали нефропротективную

терапию ингибиторами АПФ, диуретики и терапию альбумином в дебюте заболевания получали 78 детей (31,2%), а 37 детям (14,8%) с гипотиреозом назначен препарат левотироксина.

За время наблюдения 62 ребенка (24,8%) снизили функцию почек по клубочковой фильтрации до цифр, соответствующих ХБП 3 ст., а у 38 детей (15,2%) ХБП прогрессировала до 5 ст. Анализ кривых выживаемости почечной функции достоверно отличался у пациентов с разным возрастом дебюта - лог-ранк критерий Мантеля-Кокса 0,001. Половина детей с ВНС снизила функцию почек по клубочковой фильтрации до цифр, соответствующих ХБП 3 ст., к возрасту 122 месяцев, с ИНС – к 185 месяцам, большая часть детей с возрастом дебюта старше 1 года (121 – 80,1%) имели сохранную функцию почек по клубочковой фильтрации (Рисунки 21 и 22).

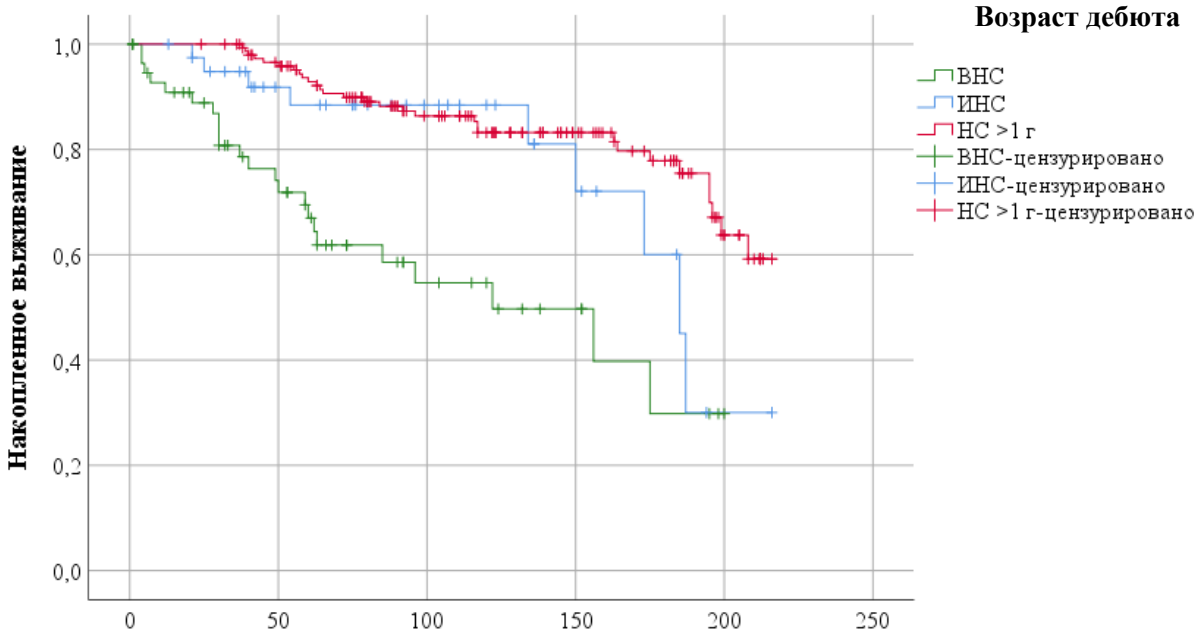


Рисунок 21. Кривая Каплана-Майера, отражающая прогрессирование ХБП до 3 ст. в зависимости от возраста, n=250.

На рисунке 23 отображены медианы возраста достижения ХБП 3 ст. в зависимости от возраста дебюта. Медианы достижения ХБП 3 ст. в группах ВНС и ИНС достоверно отличались.

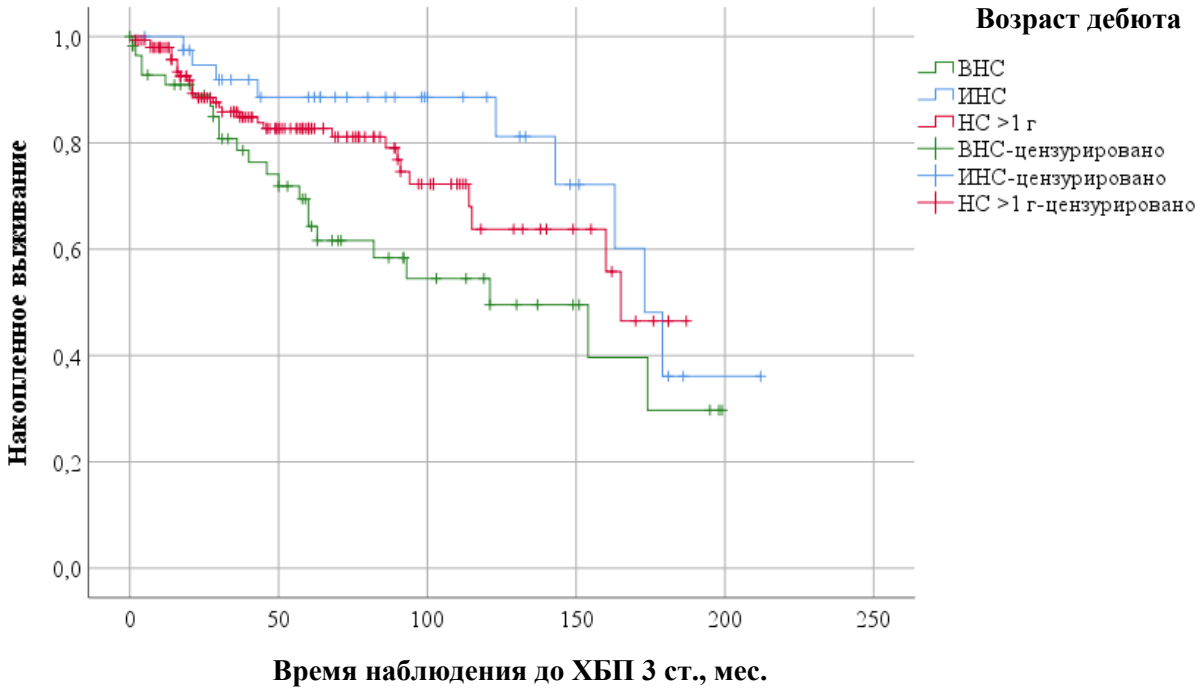
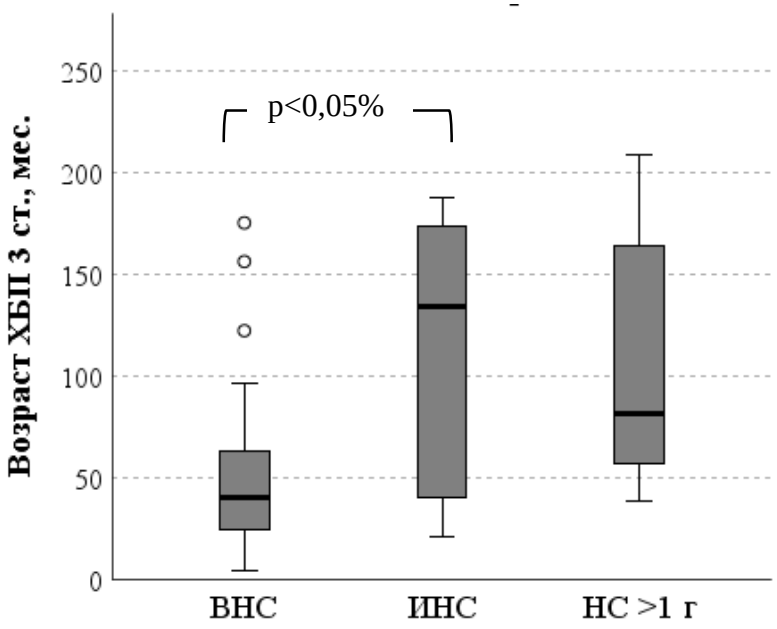


Рисунок 22. Кривая Каплана-Майера, отражающая прогрессирование ХБП до 3 ст. за время наблюдения (от дебюта), n=250.



Тип НС в зависимости от возраста дебюта

Рисунок 23. Различия между количественными величинами возраста достижения ХБП 3 ст. при ВНС, ИНС и НС с возрастом дебюта старше 1 года.

Среди детей, снизивших функцию почек по клубочковой фильтрации до цифр, соответствующих ХБП 3 ст., в группе ВНС превалировали дети с нуклеотидными вариантами в гене *NPHS1* (17,3%), *NPHS2* (26,1%), *WT1* (21,7%), в группах ИНС и НС с возрастом дебюта старше 1 года не обнаружены гены, ассоциированные с большей вероятностью снижения функции почек (Таблица 10).

Таблица 10. Пациенты, достигшие ХБП 3 ст. за время наблюдения.

Возраст дебюта	№	Ген	Возраст достижения ХБП 3 ст., мес.	Накопленная доля выживших в определенное время	Стандартная ошибка	N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
ВНС	1	*NPHS1*	4	.	.	1	22
	2	*PLCE1*	4	0,913	0,059	2	21
	3	Нет	5	0,87	0,07	3	20
	4	Нет	7	0,826	0,079	4	19
	5	*WT1*	12	0,783	0,086	5	18
	6	*NPHS1*	21	0,739	0,092	6	17
	7	*WT1*	28	0,696	0,096	7	16
	8	*CRB2*	30	.	.	8	15
	9	*NPHS1*	30	.	.	9	14
	10	*NPHS2*	30	0,565	0,103	10	13
	11	*WT1*	37	0,522	0,104	11	12
	12	*NPHS2*	40	0,478	0,104	12	11
	13	*LAMB2*	49	0,435	0,103	13	10
	14	*NPHS1*	50	0,391	0,102	14	9
	15	*OCRL*	59	0,348	0,099	15	8
	16	*NPHS2*	60	0,304	0,096	16	7
	17	*WT1*	62	0,261	0,092	17	6
	18	*NPHS2*	63	0,217	0,086	18	5
	19	*NPHS2*	85	0,174	0,079	19	4
	20	*NPHS2*	96	0,13	0,07	20	3
	21	*COL4A5*	122	0,087	0,059	21	2
	22	*WT1*	156	0,043	0,043	22	1
	23	*COL4A4*	175	0	0	23	0

Таблица 10 (продолжение). Пациенты, достигшие ХБП 3 ст. за время наблюдения.

Возраст дебюта	№	Ген	Возраст достижения ХБП 3 ст., мес.	Накопленная доля выживших в определенное время	Стандартная ошибка	N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
ИНС	1	*PLCE1*	21	0,889	0,105	1	8
	2	*LMX1B, NPHS2*	25	0,778	0,139	2	7
	3	*SMARCAL1*	40	0,667	0,157	3	6
	4	*OCRL*	54	0,556	0,166	4	5
	5	*NPHS2*	134	0,444	0,166	5	4
	6	*CLCN5*	150	0,333	0,157	6	3
	7	*COL4A3*	173	0,222	0,139	7	2
	8	*WT1*	185	0,111	0,105	8	1
	9	*CLCN5*	187	0	0	9	0
НС >1 г	1	*NPHS2*	38	0,967	0,033	1	29
	2	*COL4A5*	39	0,933	0,046	2	28
	3	*NUP93*	40	0,9	0,055	3	27
	4	Нет	42	0,867	0,062	4	26
	5	*ARHGAP24*	45	0,833	0,068	5	25
	6	Нет	50	0,8	0,073	6	24
	7	*SMARCAL1*	55	0,767	0,077	7	23
	8	Нет	57	0,733	0,081	8	22
	9	*NPHS2*	58	0,7	0,084	9	21
	10	*NUP205*	60	0,667	0,086	10	20
	11	*SMARCAL1*	63	0,633	0,088	11	19
	12	*WT1*	64	0,6	0,089	12	18
	13	*MYH9*	65	0,567	0,09	13	17
	14	*CRB2*	72	0,533	0,091	14	16
	15	Нет	79	0,5	0,091	15	15
	16	*TRPC6*	84	0,467	0,091	16	14
	17	*NUP93, TRPC6*	92	0,433	0,09	17	13
	18	Нет	96	0,4	0,089	18	12
	19	*ARHGAP24*	116	0,367	0,088	19	11
	20	*NUP93*	117	.	.	20	10

Таблица 10 (продолжение). Пациенты, достигшие ХБП 3 ст. за время наблюдения.

Возраст дебюта	№	Ген	Возраст достижения ХБП 3 ст., мес.	Накопленная доля выживших в определенное время	Стандартная ошибка	N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
	21	*ZNF423*	117	0,3	0,084	21	9
	22	*COL4A5*	163	0,267	0,081	22	8
	23	*CLCN5*	164	0,233	0,077	23	7
	24	*COL4A5*	175	0,2	0,073	24	6
	25	*INF2*	185	0,167	0,068	25	5
	26	Нет	195	.	.	26	4
	27	*ACTN4*	195	0,1	0,055	27	3
	28	*COL4A5*	196	0,067	0,046	28	2
	29	*COL4A5*	199	0,033	0,033	29	1
	30	*NPHS2*	208	0	0	30	0

Аналогично, анализ кривых выживаемости почечной функции в отношении ХБП 5 ст. достоверно отличался у пациентов с разным возрастом дебюта - лог-ранк критерий Мантеля-Кокса <0,001 (Рисунки 24 и 25).

Медиана срока прогрессирования ХБП до 5 ст. при ВНС составила 36 месяцев, при ИНС – 151 месяц, при НС с возрастом дебюта старше 1 года – 86 месяцев.

Средний срок прогрессирования ХБП до 5 ст. при ВНС составил 44,063 мес. ± 8,025 мес., при ИНС –122,857 мес. ± 32,020 мес., при НС с возрастом дебюта старше 1 года – 101,37 мес. ± 13,896 мес. (Рисунок 26).

Среди детей, снизивших функцию почек по клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин (ХБП 5 ст.), в группе ВНС превалировали дети с вариантами в гене *NPHS1* (26,7%), *NPHS2* (33,3%), *WT1* (26,6%), в группах ИНС и НС с возрастом дебюта старше 1 года не обнаружено генов, ассоциированных с большей вероятностью снижения функции почек (Таблица 11).

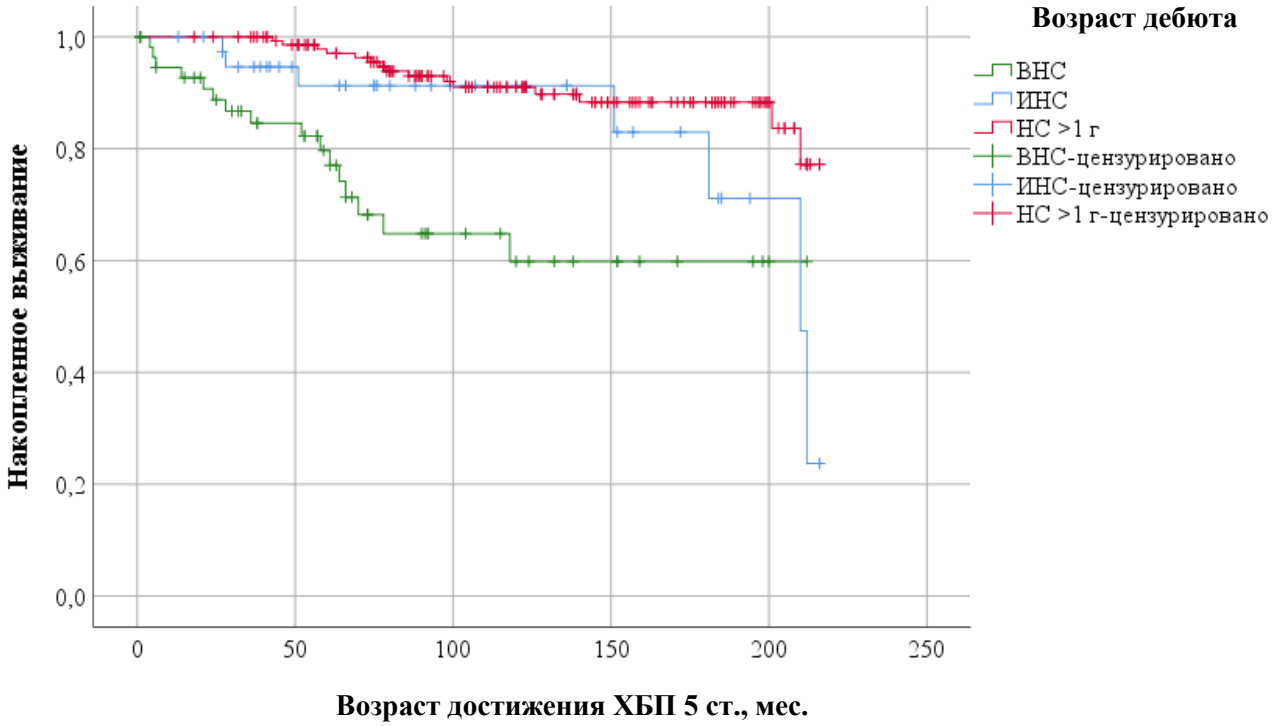


Рисунок 24. Кривые почечной выживаемости в зависимости от возраста, n=250.

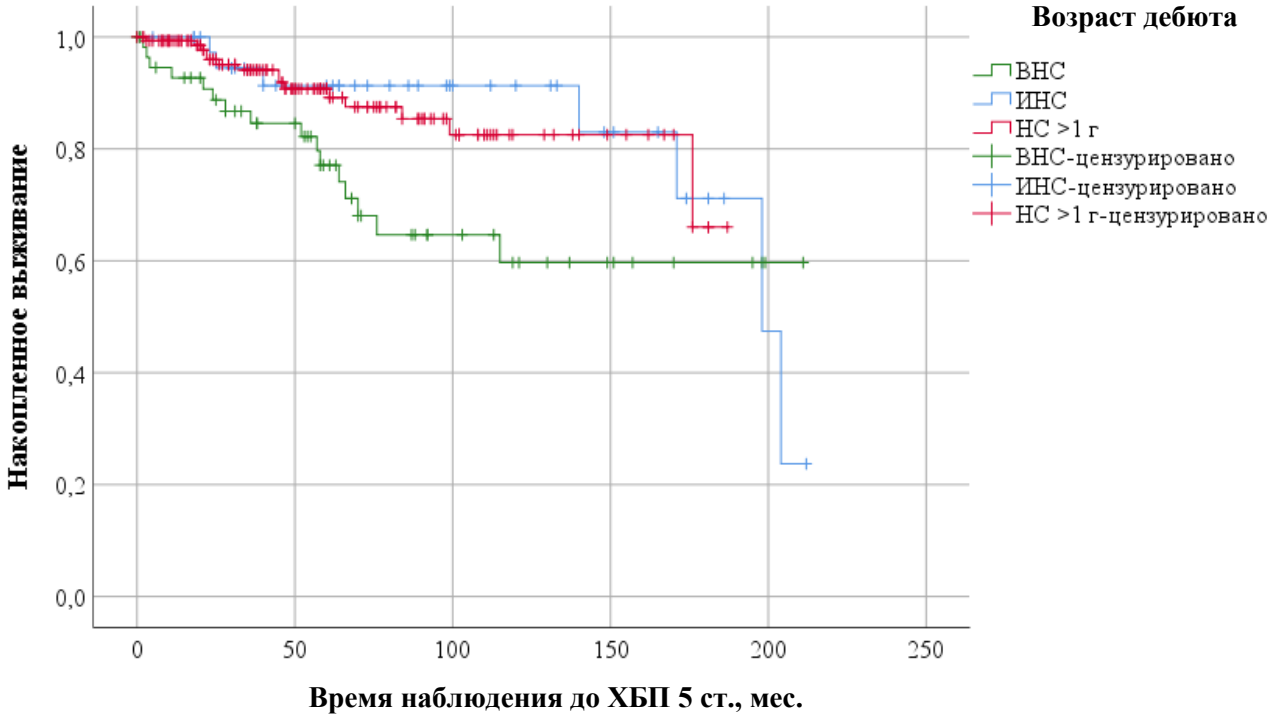
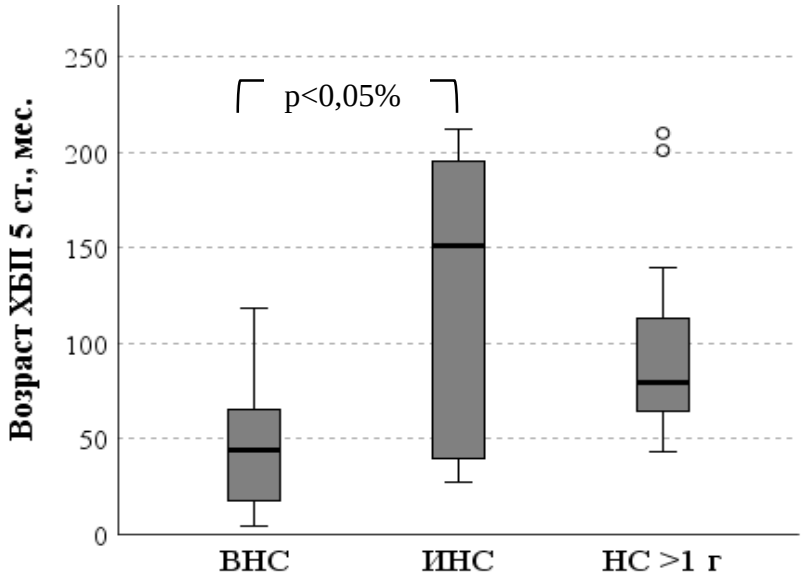


Рисунок 25. Кривые почечной выживаемости за время наблюдения (от дебюта), n=250.



Тип НС в зависимости от возраста дебюта

Рисунок 26. Различия между количественными величинами возраста достижения ХБП 5 ст. при ВНС, ИНС и НС с возрастом дебюта старше 1 года.

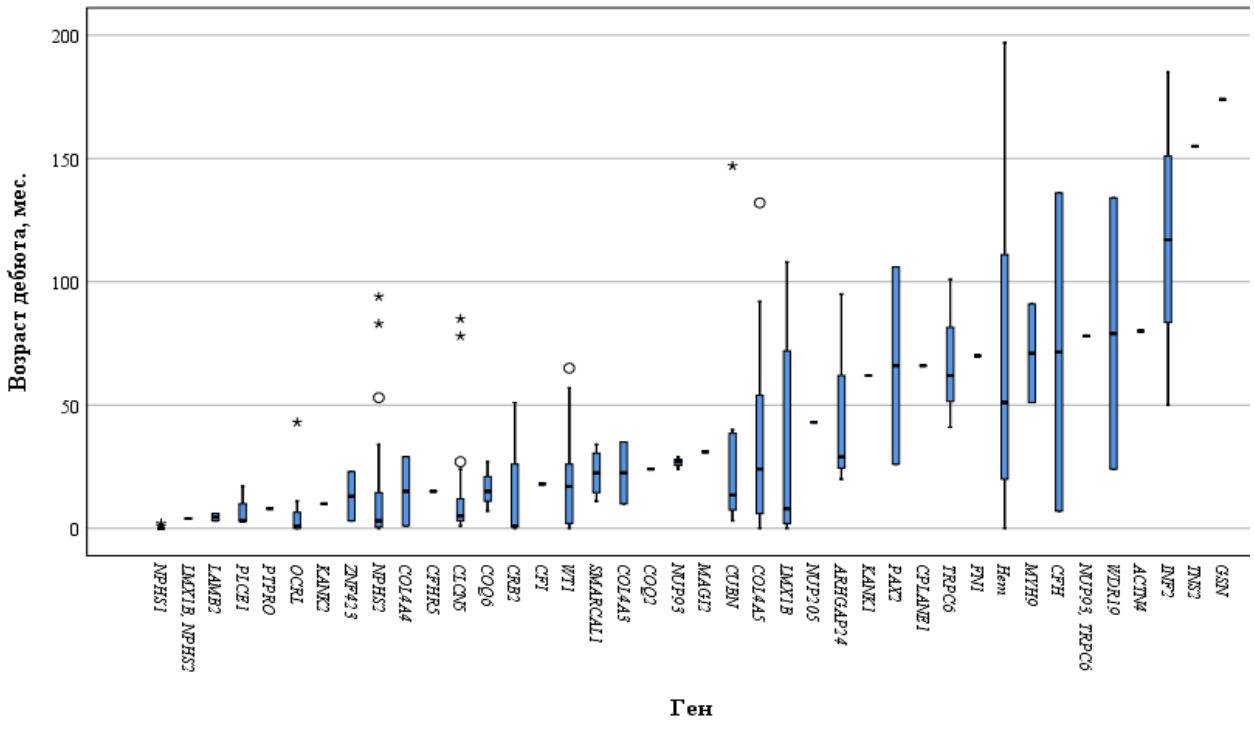


Рисунок 27. Возраст дебюта НС при повреждении разных генов.

Достоверной корреляции между возрастом дебюта и возрастом выхода в ХБП 5 ст. в ходе настоящего исследования не выявлено (p>0,05).

В отношении возраста дебюта и поврежденного гена отмечаются некоторые отличия (критерий Краскела–Уоллиса – <0,001): наиболее ранний

дебют характерен для пациентов с нуклеотидными вариантами в генах *NPHS1, NPHS2, PLCE1, LAMB2*, поздний дебют более характерен для пациентов с нуклеотидными вариантами в генах *COL4A5, ACTN4, NUP93, INF2, TRPC6, LMX1B* (Рисунок 27).

Корреляций между поврежденными генами и возрастом достижения ХБП 5 ст. не выявлено (критерий Краскела-Уоллиса - 0,149) - таблица 11.

Таблица 11. Пациенты, достигшие ХБП 5 ст. за время наблюдения.

Возраст дебюта	№	Ген	Возраст достижения ХБП 5 ст., мес.	Накопленная доля выживших в определенное время	Стандартная ошибка	N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
ВНС	1	*NPHS1*	4	0,933	0,064	1	14
	2	*PLCE1*	5	0,867	0,088	2	13
	3	Нет	14	0,8	0,103	3	12
	4	*WT1*	21	0,733	0,114	4	11
	5	*NPHS1*	24	0,667	0,122	5	10
	6	*WT1*	28	0,6	0,126	6	9
	7	*NPHS1*	36	0,533	0,129	7	8
	8	*NPHS2*	52	0,467	0,129	8	7
	9	*WT1*	58	0,4	0,126	9	6
	10	*NPHS2*	61	0,333	0,122	10	5
	11	*NPHS2*	64	0,267	0,114	11	4
	12	*NPHS1*	66	0,2	0,103	12	3
	13	*NPHS2*	70	0,133	0,088	13	2
	14	*WT1*	78	0,067	0,064	14	1
	15	*NPHS2*	118	0	0	15	0
ИНС	1	*LMX1B, NPHS2*	27	0,8	0,179	1	4
	2	*PLCE1*	28	0,6	0,219	2	3
	3	*SMARCAL1*	51	0,4	0,219	3	2
	4	*NPHS2*	151	0,2	0,179	4	1
	5	*CLCN5*	212	0	0	5	0
НС >1 г	1	Нет	43	0,929	0,069	1	13
	2	*NUP93*	46	0,857	0,094	2	12
	3	Нет	57	0,786	0,11	3	11

Таблица 11 (продолжение). Пациенты, достигшие ХБП 5 ст. за время наблюдения.

Возраст дебюта	№	Ген	Возраст достижения ХБП 5 ст., мес.	Накопленная доля выживших в определенное время	Стандартная ошибка	N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
	4	*NPHS2*	60	.	.	3	10
	5	*MYH9*	69	0,707	0,124	4	9
	6	*ARHGAP24*	74	0,629	0,133	5	8
	7	*CR2*	77	0,55	0,137	6	7
	8	*SMARCAL1*	79	0,471	0,138	7	6
	9	Нет	86	0,393	0,136	8	5
	10	Нет	98	0,314	0,129	9	4
	11	*NUP93, TRPC6*	100	0,236	0,119	10	3
	12	*NUP93*	126	0,157	0,102	11	2
	13	*ARHGAP24*	140	0,079	0,075	12	1
	14	*COL4A5*	210	0	0	13	0

Проведен анализ почечной выживаемости в зависимости от наличия генетической причины НС (Рисунок 28). Лог-ранг критерий Ментеля-Кокса равен 0,091, что подтверждает отсутствие статистически значимых различий. На рисунке 28 можно проследить параллельный ход линий на ранних этапах с наибольшим количеством наблюдений.

Проведен анализ почечной выживаемости в зависимости от морфологического диагноза, выявленного в дебюте заболевания (Рисунок 29). Лог-ранг критерий Ментеля-Кокса равен 0,627, что соответствует отсутствию статистически значимых отличий в отношении прогрессирования ХБП до 5 ст. при различных морфологических типах.

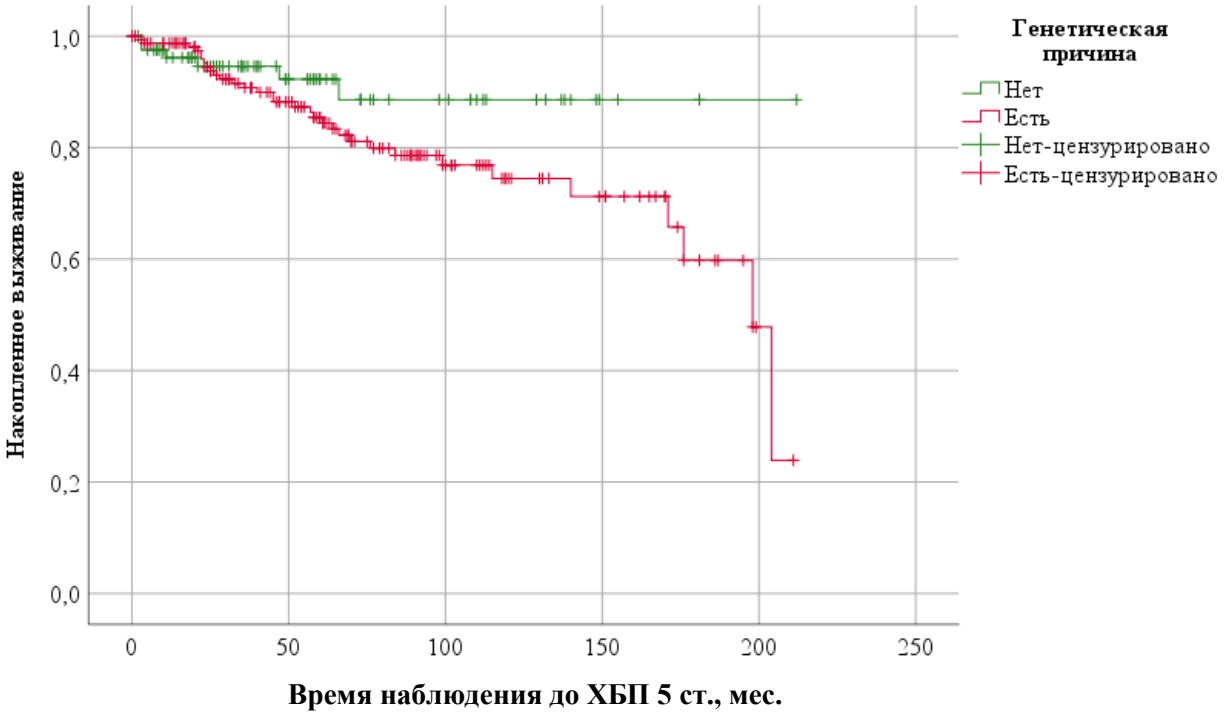


Рисунок 28. Кривые почечной выживаемости у детей с верифицированной генетической причиной заболевания и без нее.

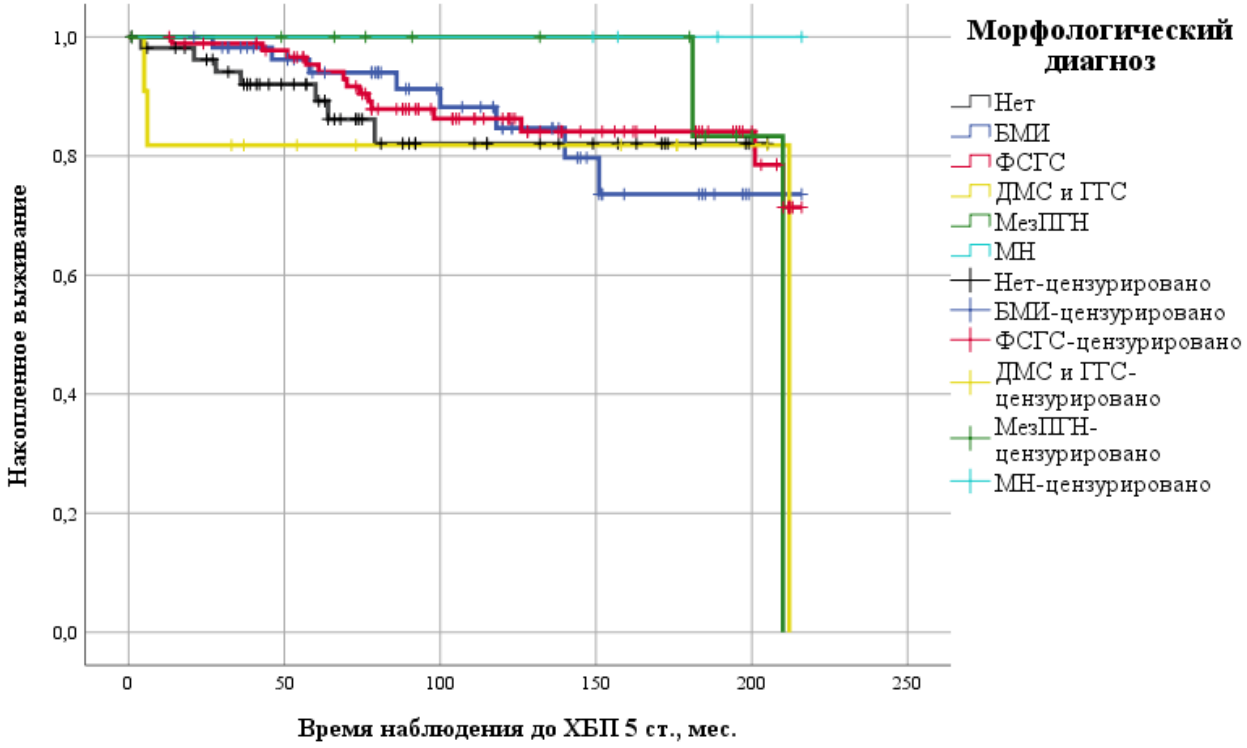


Рисунок 29. Кривые почечной выживаемости у детей при различных морфологических вариантах НС.

Таблица 12. Пациенты, получившие трансплантацию почки (ТП).

	ВНС	ИНС	НС >1 г
Нет	49	36	142
Родственная ТП	6	4	7
Трупная ТП	2	1	2
Родственная + трупная	1	0	0
Возврат заболевания в трансплантат	2 (22%)	0	3 (33%) (2 ребенка без мутаций)

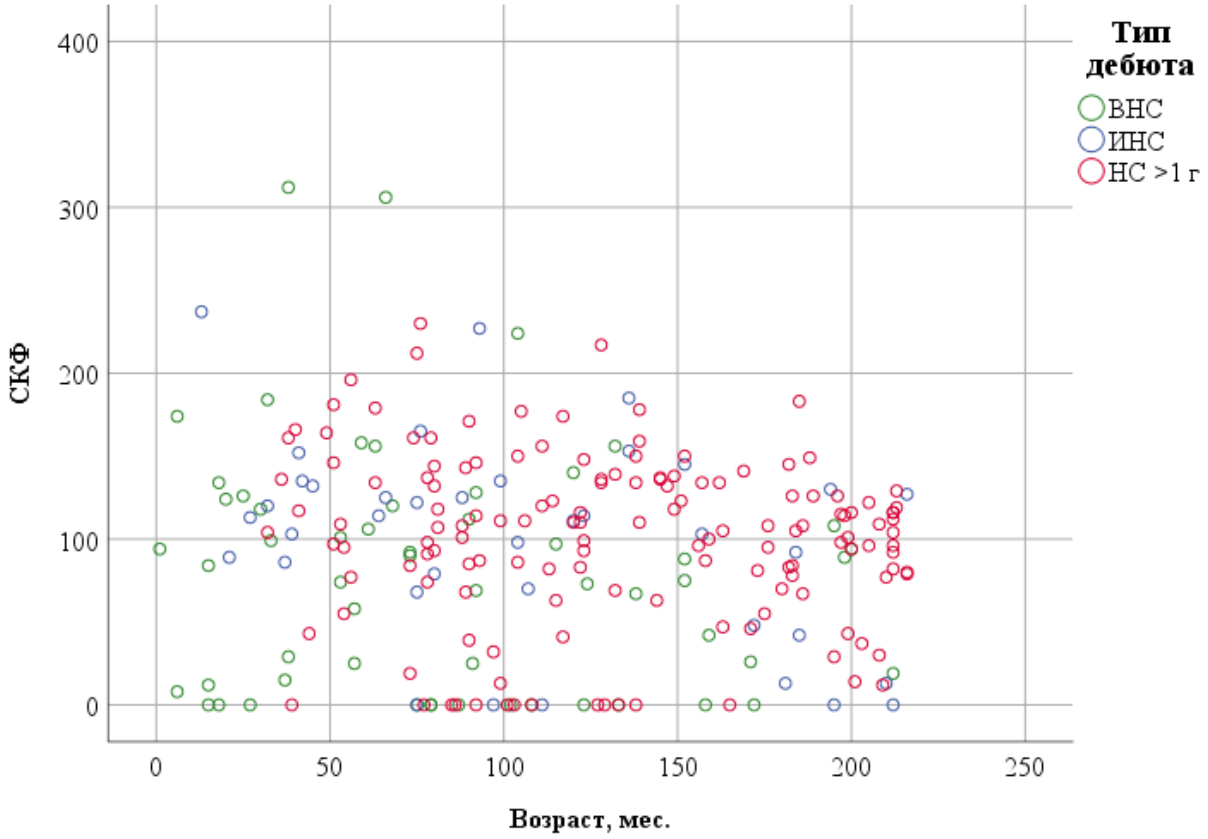


Рисунок 30. Скорость клубочковой фильтрации при последнем наблюдении. СКФ пациентов, получающих заместительную почечную терапию, обозначены 0.

Среди пациентов, достигших ХБП 5 ст., 14 (42,4%) в качестве метода выбора заместительной почечной терапии начат гемодиализ (ГД), еще 6 (18,2%) – перитонеальный диализ (ПД), 10 пациентов (30,3%) за время наблюдения получили и ГД, и ПД в связи с возникшими осложнениями проводимой эфферентной заместительной терапии. Оставшимся 8,1% выполнена

трансплантация почки без начала эфферентной заместительной почечной терапии. В таблице 12 приведены трансплантированные пациенты (включая пациентов без найденных нуклеотидных вариантов). Возврат заболевания в трансплантат составил 22-33%. Среди трасплантированных пациентов с выявленными мутациями процент возврата заболевания в трансплантат оказался значимо ниже - 12%.

Скорость клубочковой фильтрации при последнем наблюдении отображена на рисунке 30.

Глава 7. Обсуждение

Исследования генетических причин НС и, в частности, ВНС и ИНС как наиболее бесперспективных в отношении иммуносупрессивной терапии групп пациентов, проводятся давно, однако на территории РФ подобные данные до настоящего момента отсутствовали.

Объемы нашей работы сопоставимы с рядом зарубежных исследований (в т.ч. с международным многоцентровым регистровым исследованием Podonet.org), однако моноцентровых исследований такого объема ранее не проводилось. Среди лидеров по числу изученных и описанных случаев подоцитопатий следует отметить Институт Г. Гаслини, город Генуя (более 170 пациентов), Университет Hacettepe, город Анкара (более 140 пациентов).

У большинства пациентов с первичным СРНС среди морфологических вариантов преобладает ФСГС [26, 112, 131, 161, 232, 252], что позволяет сделать вывод о недостаточной специфичности нефробиопсии для выявления этиологии заболевания, однако значимой прогностической ценности [255]. Полученные нами результаты аналогичны.

У детей с дебютом НС на первом году жизни наиболее часто встречаются патогенные варианты в трех генах: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* [169, 218, 255], что подтверждается полученными нами данными. Частота причинных вариантов в остальных генах отличалась от ранее опубликованных данных, полученных в европейских исследованиях.

Среди всех детей со СРНС наибольшей относительной частотой обладал НС, обусловленный нуклеотидными вариантами в гене *NPHS2*, который встретился у 27 (10,8%) детей, причем среди детей с дебютом заболевания на первом году жизни доля пациентов с мутациями этого гена составила 20,2%. Среди патогенных вариантов в этом гене превалирует нонсенс-мутация *c.259G>T, p.E87*,* впервые описанная научным сотрудником нашего Центра [249]. Этот вариант встретился у 14 (51,9%) детей, причем у 10 из них в гомозиготном состоянии. Такой высокий процент может свидетельствовать о том, что данный вариант является мажорным для российской популяции.

Согласно базе данных HGMD, зарубежными авторами 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 в том числе польские центры и регистр Podonet [32]. Второй по частоте встречаемости нуклеотидный вариант в гене *NPHS2*, выявленный нами среди детей, проживающих на территории РФ, - *c.868G>A, p.V290M*, а также нуклеотидный вариант *c.686G>A, p.R229Q*, выявленные у 6 детей каждый (22,2% среди пациентов с патогенными вариантами в гене подоцина), характерны для европейских этнических групп [132, 133, 155]. Суммарно у 27 пациентов нами было обнаружено 12 различных вариантов в гене *NPHS2*, при этом 6 (58,3%) были описаны впервые *(c.897G>C, p.K299N, c.275G>C, p.G92A, c.794+7A>G, c.1027C>T, p.P343S, c.944C>T, p.T315I, c.579C>A, p.C193*).*

Второй по относительной частоте - НС, обусловленный мутациями гена *COL4A5*, – отмечен у 18 детей (7,2%). Такая большая доля коллагенопатий не описана в других мировых исследованиях и обусловлена, вероятнее всего, включением в данное исследование случаев неполного НС, в т.ч. и синдрома Альпорта с протеинурией нефротического уровня. Относить ли подобные случаи к НС или считать его фенокопиями [19], как болезнь Дента, до сих пор является предметом обсуждений, т.к., с одной стороны, больший процент детей с вариантами в генах коллагена 3-5 типов дебютируют с изолированной гематурии и/или невысокой протеинурии, а с другой – коллаген является одним из важнейших компонентов ГБМ. В гене *COL4A5* выявлено 16 патогенных вариантов без превалирования каких-либо вариантов, среди них 10 не описано ранее (*c.4731_4734del, p.V1578*, c.2509+2T>A, c.2623G>T, p.G875X, c.936+2T>A, c.60G>A, p.W20X, c.1817G>A, p.G606E, c.3713G>A, p.G1238D, c.2386G>T, p.G796X, c.609+2T>G, c.2650G>A, p.G884R),* родители обследованы.

В противовес синдрому Альпорта болезнь Дента, несомненно, относится

к фенокопиям НС вследствие низкомолекулярной селективной протеинурии и наличия кальциурии как обязательного симптома. При болезни Дента не наблюдается отеков. По полученным данным, варианты в гене *CLCN5* занимают третье место по относительной частоте встречаемости среди детей с высокой протеинурией (17 детей – 6,8%), причем в описываемых группах выявлено 16 различных нуклеотидных вариантов, среди них 15 не описано (*c.2201A>C, p.E734A, c.384G>A, p.W128*, c.275G>A, p.Trp92*, c.415+3A>G, c.1019A>G, p.S340N, c.1384_1385del, p.C462fs*, c.469G>T, p.E157*, c.604-2A>G, c.1574_1575del, c.438del, p.D146Efs*7, c.1576_1577dup, p.P527Sfs*9, c.1914del, p.E641Kfs*15, c.1375dup, p.L458fs*, c.102G>A, p.E338K, del7-8*).

Значительной относительной частотой также обладают случаи пациентов с нуклеотидными вариантами в гене *WT1*, наследуемыми аутосомно-доминантно (17 детей – 6,8%). Среди 12 патогенных и вероятно патогенных вариантов преобладал вариант *c.1447+5G>A* (у 6 детей), причем у половины девочек при дообследовании верифицирован ложный мужской гермафродитизм (кариотип XY). Также выявлен не описанный ранее нуклеотидный вариант *c.1296T>G, p.F432L* (родители обследованы).

Мутации гена *NPHS1* выявлены исключительно в группе ВНС (у 10 детей). Наиболее частым нуклеотидным вариантом была нонсенс-мутация *c.3478C>T, p.R1160**, которая встретилась в геномах 3 (30%) детей. Всего в этом гене нами выявлено 15 различных нуклеотидных вариантов, при этом 8 оказались не описанными ранее (*c.1673G>T, p.R558L, c.1316-1G>A, c.1283C>T, p.T428I, c.1598T>C, p.L533P, c.3286+1_3286+6del, c.1745del, p.K585fs*, c.3523_3524del, p.L1175fs*, c.589A>C, p.T197P).*

Всего в нашем исследовании был выявлен 171 нуклеотидный вариант в 37 генах, причем выявлена большая доля нуклеотидных вариантов, не описанных в базе Humal Gene Mutation Database (HGMD) ранее (40 неописанных вариантов в генах *NPHS1, NPHS2, WT1, COL4A5, CLCN5*).

Такое большое разнообразие выявленных нами нуклеотидных вариантов, среди которых высокая доля вариантов, не описанных ранее, может

свидетельствовать как о высокой генетической гетерогенности популяций, населяющих территорию Российской Федерации, так и о малом объеме проводимых генетических исследований среди российских детей с НС.

Интересно превалирование мальчиков в группе ВНС, обусловленное наличием в составе группы фенокопий НС, наследуемых по Х-сцепленному рецессивному типу. В остальных группах подобного феномена не выявлено, что подтверждает раннюю манифестацию фенокопий НС.

Клинические проявления гломерулопатии в отношении ВНС и ИНС также соотносятся с имеющимися литературными данными [56, 188]: у трети детей со СРНС отмечается микрогематурия, причем среди пациентов с ВНС и ИНС, вызванными вариантами в генах *NPHS1* и *NPHS2,* она отмечается значимо чаще (около 60%).

Chen et al. [49] отмечает, что при семейных формах ФСГС процент гематурии значимо больший, чем при спорадических формах 62.9 vs. 22.9%, p = 0.0001. По полученным нами данным разницы не отмечено: 47 vs. 47%.

АГ при СРНС с возрастом дебюта старше 1 года встречалась достоверно чаще, чем при дебюте на первом году жизни (53,5 vs 30,3%), при этом гипертензия чаще отмечена при НС, обусловленном нуклеотидными вариантами в гене *WT1* (70,6% детей), *NPHS2* (44,4% детей). Подобных наблюдений в литературе не описано.

Среди детей с кальциурией лишь у двоих не найдено мутаций, у 10 (53%) обнаружены клинически значимые нуклеотидные варианты в гене *CLCN5*, у 6 (32%) – в гене *OCRL,* что подтвердило болезнь Дента или Лоу. Лишь у одного ребенка выявлен компаунд-гетерозиготный нуклеотидный вариант в гене *CUBN*, что требует исключения гипервитаминоза D.

Экстраренальная патология выявлена у 62,8% детей, причем в группе НС с возрастом дебюта на первом году жизни процент значимо ниже – 29,3% (32,8% при ВНС и 24,4% при ИНС), что сопоставимо с данными Cil O. et al. [56] (41%) и Machuka E. et al. [161] (15%) и объясняется большой долей мутаций в генах *NPHS1* и *NPHS2*. Cil et al. [56] также отмечает значимый процент ВПС у

пациентов с мутациями в этих генах (13%), а также с мутациями в гене супрессора опухоли Вильмса (25%), что подтверждается нашими данными: ВПС и патология ССС при дефекте в гене подоцина отмечена в 22,2% случаев, в гене супрессора опухоли Вильмса – в 20%.

По полученным нами данным, при НС, обусловленном патогенными нуклеотидными вариантами в гене нефрина *(NPHS1)*, не выявлено характерных экстраренальных проявлений, однако среди наиболее частых находок отмечались ЗПРР, микроцефалия, сердечно-сосудистые аномалии (дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии), нарушения зрения, что соотносимо с данными европейских исследователей [112, 161].

Мутации в гене подоцина *(NPHS2)* также не ассоциированы с экстраренальной патологией [112, 161]. Интересно, что по нашим результатам у детей с патогенными вариантами в гене *NPHS2* часто (у 18,5%) имеются признаки, которые можно охарактеризовать как дефект соединительной ткани (множественные грыжи, пролапсы клапанов сердца, миопия). Подобные наблюдения в литературе ранее не описаны.

Известно, что у пациентов с патогенными вариантами в гене *PLCE1* НС может сопровождаться неврологической и офтальмологической симптоматикой [207]. Все три пациента, включенные в настоящее исследование, не имели какой-либо сопутствующей патологии. Несмотря на описания случаев частичной чувствительности к стероидам [110], все дети, включенные в исследование, не ответили на терапию преднизолоном. Наши данные не позволяют опровергнуть утверждения о потенциальной чувствительности к стероидам ввиду отсутствия стероид-чувствительных пациентов в описываемых группах.

В группе детей с мутациями гена *WT1* экстраренальные проявления типичны: у трети подтверждено нарушение полового развития, также отмечены нефробластомы, кисты почек, множественные доброкачественные новообразования, гемангиомы, птоз. Из внепочечной патологии, не упомянутой в литературе, в исследованной группе 1 ребенок имел дисплазию

тазобедренных суставов. У двоих пациентов на момент окончания наблюдения не отмечено каких-либо экстраренальных проявлений.

СРНС, вызванный патогенными вариантами в гене *SMARCAL1*, входит в симптомокомплекс синдрома Шимке. Все 4 пациента с верифицированными патогенными вариантами в этом гене имели характерные фенотипические особенности.

Исследования, посвященные СРНС, обусловленному патогенными вариантами в гене *CUBN* (белок - кубилин), в последние годы проводятся все чаще. Среди экстраренальных признаков НС, вызванного нуклеотидными вариантами в этом гене, отмечают мегалобластную анемию [187]. Половина (4 из 8) пациентов, включенных в настоящее исследование, не имели какой-либо сопутствующей патологии. У одного ребенка отмечен ряд симптомов, не характерных для патологии кубилина (гиперкальциурия, множественные стигмы, нарушения ментальной функции), что не исключает наличия коморбидного состояния.

СРНС, вызванный патогенными вариантами в гене *CRB2*, часто ассоциирован с аномалиями ЦНС (вентрикуломегалия, стеноз акведука, гипоплазия мозжечка, кисты вещества головного мозга и др.), сердца (ВПС), глаза (аномалии сетчатки, зрительного нерва), В-клеточной лимфомой и др. [144] У обоих детей нашей группы с мутациями гена *CRB2* отмечались кисты почек. Первый ребенок с дебютом НС в первые дни жизни, АГ, мегауретером, множественными кистами и гипоплазией правой почки, умеренной задержкой психо-речевого развития в первые месяцы жизни по месту жительства был расценен как случай врожденной аномалии развития почек и мочевыводящих путей (CAKUT), протеинурия рассматривалась как проявления рефлюкс-нефропатии. Функция почек по клубочковой фильтрации снизилась до цифр, соответствующих ХБП 4 ст., к возрасту 3 лет 2 месяцев, и на момент завершения исследования ребенок проходил подготовку к плановому началу заместительной почечной терапии. Второй ребенок, напротив, имел весьма мягкое течение заболевания: персистирующая субнефротическая протеинурия с

сохранной функцией почек по клубочковой фильтрации выявлена с первого месяца жизни, нарастание потерь белка до нефротического уровня - к 13 годам. Возникновение кист почек отмечено с 10 лет, что и послужило причиной дообследования и проведения молекулярно-генетического тестирования.

НС, ассоциированный с патологией коэнзима Q10 (гены *COQ2, COQ6*), как правило, сопровождается тугоухостью, задержкой психо-речевого развития, встречаются также атаксия, энцефалопатия, судороги [194, 207, 280]. У четырех детей, включенных в настоящее исследование, отмечались соответствующие изменения, снижение слуха отмечалось у всех пациентов, двое нуждались в кохлеарной имплантации. При ЭМ биоптата обращало на себя внимание обилие митохондрий, что также позволило предположить патологию коэнзима Q10.

Патогенные варианты в гене *LMX1B* могут приводить как к синдрому Nail-patella (протеинурия, в т.ч. нефротического уровня, аномалии ногтей, малый или отсутствующий надколенник), так и проявляться изолированным НС [99]. Двое из 6 детей имели лишь симптомы гломерулопатии, что соотносимо с данными зарубежных исследований [99], описывающих вариант *c.737G>A* в гене *LMX1B,* обнаруженный у троих наших пациентов.

Группа детей с двумя и более выявленными вариантами наиболее интересна. Среди детей, обследованных в рамках настоящего исследования, найдено трое детей с патогенными/вероятно патогенными вариантами в двух генах. У девочки с гетерозиготной заменой *c.737G>A, p.R246Q* в гене *LMX1B* и гомозиготным функциональным полиморфизмом *c.686G>A, p.R229Q* в гене *NPHS2* отмечалось более тяжелое течение заболевания, сопровождающееся снижением функции почек по клубочковой фильтрации, что объяснимо корегуляцией патогенных вариантов. Заболевание у ребенка, несущего в геноме ранее неописанный вариант *c.2384G>T, p.G795V* в гене *CFH* и нуклеотидную замену *c.2153C>T, p.T718M* в гетерозиготном состоянии в гене *GSN* с учетом клинических проявлений в виде последующего развития гемолитической анемии, тромбоцитопении, снижения функции почек по клубочковой фильтрации, морфологического варианта ДМС, следует рассматривать как

случай аГУС, вызванного мутацией в гене *CFH,* что впоследствии было подтверждено развитием острого почечного повреждения с картиной тромботической микроангиопатии. Варианты в гене *GSN,* также наследуемые по аутосомно-доминантному типу, как правило, вызывают морфологические изменения в виде амилоидоза и сопровождаются множественной экстраренальной патологией [244]. В данном случае нуклеотидный вариант в гене *GSN*, вероятно, не оказал влияния на клиническую картину болезни. Стоит также отметить, что в базе данных HGMD [108] в гене *CFH* преимущественно описаны варианты, приводящие к аГУС, однако имеются единичные описания мутаций, вызывающих изолированный НС [216].

У ребенка с гомозиготным вариантом *c.9079G>A, p.G3027R* в гене *CUBN* (частота по данным Genome Aggregation Database - gnomAD [87] - 0,02%) и компаунд-гетерозиготными вариантами *c.1535G>A, p.R512K* (частота по данным gnomAD [87] - 0,0008%) и *c.2604G>C, p.R868S* (нет данных в базе gnomAD) в гене *PTPRO,* имеющего клинику неполного НС с АГ и морфологическим вариантом БМИ, формирующей фенотип, вероятно, является нуклеотидная замена в гене *CUBN*.

В обследованной группе детей также отмечен низкий ответ на терапию ЦсА: 13,2% вышли в полную ремиссию и 20,6% - в частичную. У большей части пациентов, вышешдших в ремиссию (65,3%), не выявлено нуклеотидных вариантов, вызывающих НС. Преобладание среди ответивших на терапию ЦсА детей с нуклеотидными вариантами, наследуемыми аутосомно-доминантно или Х-сцепленно доминантно, ставит под сомнение патогенность выявленных вариантов и свидетельствует о необходимости подтверждения нарушенного синтеза белка в тканях или экспрессии мРНК.

Описаны случаи выхода в полную ремиссию у детей с мутациями в гене *WT1* на фоне терапии ЦсА [86, 163, 280], однако на настоящий момент связи между поврежденным геном или выявленным патогенным вариантом и чувствительностью к иммуносупресивной терапии не выявлено. Среди ответивших на терапию ингибитором кальцинейрина детей следует выделить

ребенка с компаунд-гетерозиготными нуклеотидными вариантами в гене *NPHS2,* вышедшего в полную ремиссию, что можно считать успехом [43], объяснимым антипротеинурическим эффектом, достигаемым за счет воздействия на внутриклубочковую гемодинамику, ингибиции деградации синаптоподина, стабилизации актинового цитоскелета подоцитов [73] и регуляции экспрессии кофилина-1 [91], а также обнаруженным полиморфизмом *c.686G>A, p.R229Q,* который характеризуется поздней манифестацией, мягким течением и благоприятным прогнозом [216].

Кроме того, пациенты со СРНС могут иметь хороший прогноз в случае, если возможно назначение патогенетической терапии на основе установленных особенностей генотипа. Так, в соответствии с мировой практикой, для пациентов с мутациями в генах, продукты которых участвуют в биосинтезе коэнзима Q10, может быть рекомендована терапия высокими дозами коэнзима Q10 [22, 280]. Все 4 ребенка с дефектом синтеза коэнзима Q10, верифицированных в ходе настоящего исследования, достигли ремиссии НС и сохраняют ее в течение 5,5-12 лет. Функция почек по клубочковой фильтрации остается сохранной.

Опыта назначения кобаламина (витамина В12) детям с НС, вызванным мутациями в гене *CUBN,* на территории РФ в настоящее время нет, однако по международным данным эта терапия может способствовать длительной ремиссии у данной группы больных [22, 187, 280], в связи с чем среди наших детей будет рассмотрен этот вариант терапии.

Девочка с гетерозиготной мутацией в гене *CFH,* заболевание которой было расценено как случай течения аГУС, в течение 9 месяцев получает патогенетическую терапию экулизумабом, направленную против С5 компонента комплемента, раннее начало которой стало возможным благодаря заблаговременному проведению молекулярно-генетического исследования ребенку с протеинурией нефротического уровня. На фоне терапии протеинурия купировалась, анализы крови нормализовались (анемия, тромбоцитопения). Эпизодов тромботической микроангиопатии на фоне терапии не было. Также

отмечено уменьшение уровня креатинина в динамике (137-118-43 мкмоль/л), СКФ по формуле Шварца 81 мл/мин/1,73м2.

Сопоставимые с полученными нами данные по срокам прогрессирования ХБП при ВНС отмечает Klaanssen et al. [137]: средний возраст достижения ХБП 5 ст. в группе детей с ВНС составил 48 месяцев (в нашем исследовании – 44 месяца). Однако следует отметить, что не все пациенты с ВНС достигли ХБП 5 ст. к моменту завершения исследования. Интересно, что ХБП у детей с ВНС прогрессировала до 5 ст. достаточно стремительно, о чем говорит малая разница медианы возраста прогрессирования ХБП до 3 и 5 ст. (40 и 44 месяца соответственно). В других группах столь быстрого снижения функции почек по клубочковой фильтрации не отмечалось.

Возраст дебюта при патогенных вариантах в гене *TRPC6* был выше (от 41,53 до 94,47 месяцев), что соответствует данным литературы, относящим этот ген к причинам НС, манифестирующего в подростковом и взрослом возрасте. Также поздний дебют характерен для пациентов с мутациями в генах *INF2*, *ACTN4*, тогда как раннее начало характерно для пациентов с мутациями в генах *NPHS1, NPHS2, LAMB2, OCRL.*

Среди трасплантированных пациентов с выявленными мутациями процент возврата заболевания в трансплантат оказался равен 12%, что сопоставимо с данными (17,6%) многоцентрового исследования 2018 г. [67]. Годичная выживаемость аллографтов по данным немногочисленных наблюдений при наследственных и ненаследственных формах НС на 2012-2013 гг. была соотносима (82% и 88-92% [121, 217] - при возрасте реципиента более 1 года), однако возврат заболевания у детей с выявленными патогенными вариантами ДНК встречался значительно реже (50% при ненаследственных формах и 16,7% при выявленной мутации против 20-40%, описанных в литературе [18]), что говорит в пользу трансплантации почки у детей с наследственными вариантами НС по достижении оптимальной массы тела.

Таким образом, в нашей работе впервые на статистически достаточной

выборке дана генетическая характеристика российских детей, которая может отражать реальную картину спектра и относительных частот нуклеотидных вариантов генома, обусловивших развитие НС у российских детей. Выявленные отличия по относительным частотам тех или иных вариантов позволяют предполагать популяционные особенности, что требует дополнительного изучения. Впервые проведен анализ эффективности иммуносупрессивной терапии, изучены прогнозы генетически детерминированного НС, обусловленного различными мутациями.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что проведение молекулярно-генетического исследования для первичного СРНС не только диагностически, но и прогностически более перспективно, чем наиболее точный и широко распространенный на сегодняшний день инвазивный метод – пункционная нефробиопсия, по результатам которой у большинства пациентов данной группы определяются БМИ или ФСГС. При выявлении генетической причины НС для большинства случаев не существует патогенетической терапии, а иммуносупрессивная/подоцитопротективная терапия может быть эффективна лишь у малого процента пациентов, причем предсказать потенциальный эффект, основываясь на выявленной мутации, на настоящий момент невозможно, что заставляет направлять основной вектор терапии в сторону нефропротекции. Напротив, с учетом выявленного генетического варианта можно прогнозировать вероятное прогрессирование ХБП до 5 ст., а также потенциальное развитие экстраренальной симптоматики. Трансплантация почки у пациентов с генетическим СРНС является приоритетным методом заместительной почечной терапии вследствие низких процентов возврата заболевания в трансплантат. Учитывая превалирование определенных нуклеотидных вариантов, следует рассмотреть возможность таргетной диагностики с учетом географических и популяционных особенностей.

С учетом вышесказанного, предложена схема оптимизации диагностичекого и терапевтического подхода при СРНС в зависимости от

возраста дебюта – рисунок 31.

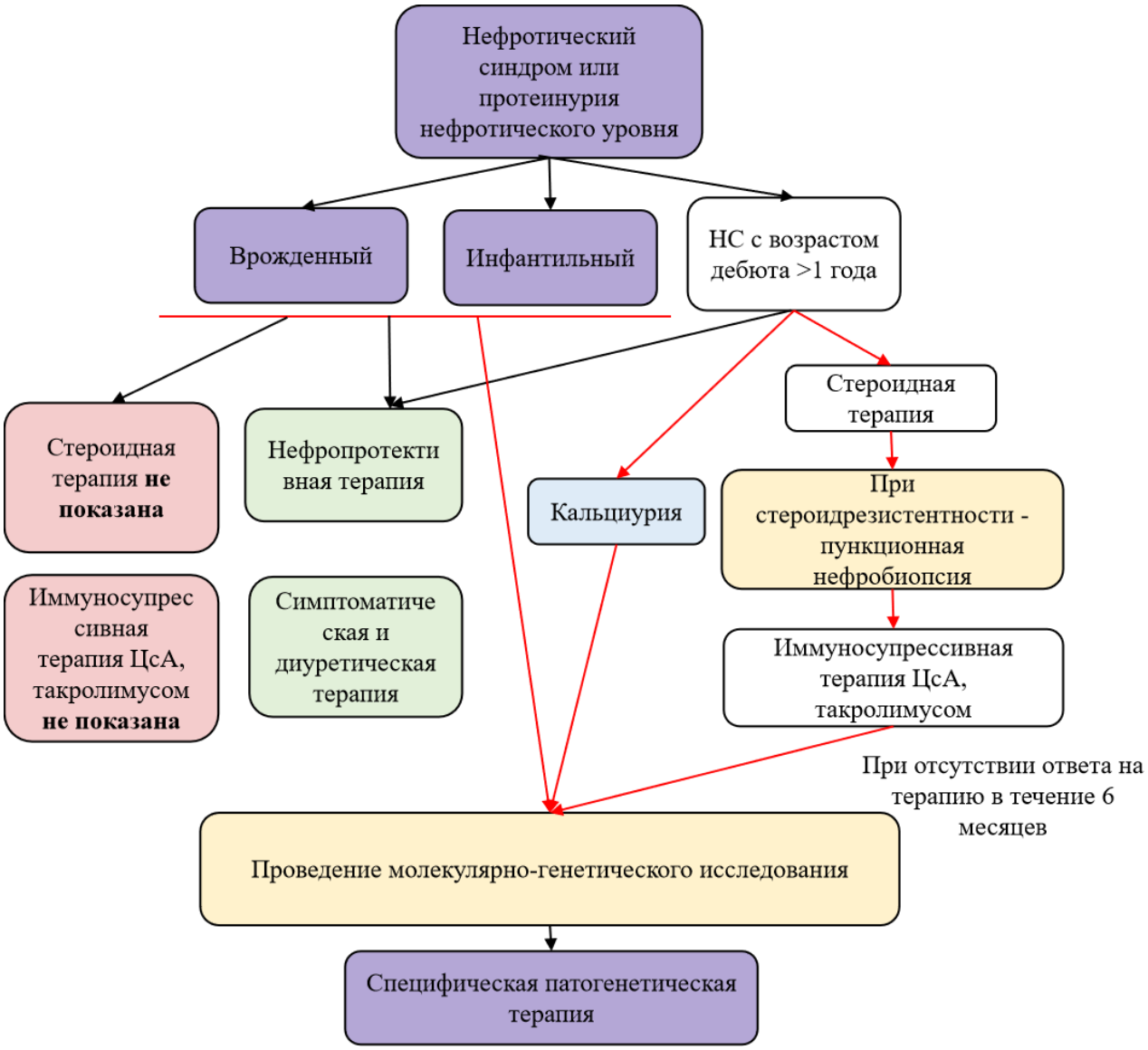


Рисунок 31. Диагностический и терапевтический подход при ВНС, ИНС и СРНС с возрастом дебюта >1 года, предложенный по результатам настоящего исследования.

Выводы

1. Среди детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом отмечается высокая частота генетически детерминированного нефротического синдрома - 85%, что существенно превышает этот показатель в группе с возрастом дебюта старше 1 года.

2. У детей с дебютом нефротического синдрома на первом году жизни превалируют патогенные варианты в генах *NPHS1, NPHS2, WT1*, что может быть использовано для оптимизации молекулярно-генетического обследования российских детей. В рамках настоящего исследования выявлены мажорные для российской группы детей нуклеотидные варианты (*NPHS2 c.259G>T, p.E87*, c.868G>A, p.V290M; NPHS1 c.3478C>T, p.R1160*).*

3. У детей с ранним дебютом нефротического синдрома реже встречается артериальная гипертензия (30,3% против 53,6%), однако экстраренальные проявления отмечаются в большем проценте (70,7% против 57,6%), чем при стероидрезистентном нефротическом синдроме с возрастом дебюта старше 1 года.

4. Наличие экстраренальных проявлений и характерная фенотипическая картина позволяют сузить круг диагностического поиска до одного гена, патогенетически ответственного за развитие заболевания.

5. Не выявлено зависимости более быстрого прогрессирования хронической болезни почек от определенных генетических или морфологических вариантов первичного нефротического синдрома.

6. Хроническая болезнь почек при раннем дебюте заболевания прогрессирует быстрее, что отчасти объясняется большей долей детей, мультирезистентных к терапии.

7. Несмотря на общепринятое мнение об отсутствии эффекта ингибиторов кальцинейрина у детей с наследственными вариантами нефротического синдрома, у небольшого процента данная терапия эффективна. В ходе исследования не выявлено взаимосвязи дефектного гена и ответа на терапию ингибиторами кальцинейрина.

8. Лишь в отношении малого числа вариантов врожденного и инфантильного нефротического синдрома (патогенные нуклеотидные варианты генов *COQ2, COQ6, CUBN*) существует патогенетическая терапия, однако данные формы не дифференцируются на основании результатов светооптического анализа биопсии почки с преобладанием фокально-сегментарного гломерулосклероза в большинстве случаев.

9. С учетом полученных результатов и международного опыта, проведение трансплантации почки в описанной группе детей перспективно в связи с низкими рисками возврата заболевания в трансплантат.

10. В большинстве случаев основным диагностическим инструментом при врожденном и инфантильном нефротическим синдроме следует признать молекулярно-генетический анализ, а тактику ведения свести к посиндромной и нефропротективной терапии.

Практические рекомендации

1. Проведение молекулярно-генетического исследования таргетных областей генов, вызывающих развитие НС, приоритетно по отношению к пункционной нефробиопсии в связи с большей диагностической и прогностической значимостью у детей с дебютом заболевания на первом году жизни.

2. Детям с возрастом дебюта заболевания старше 1 года рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования таргетных областей генов, вызывающих НС, лишь при резистентности к иммуносупрессивной терапии (стероиды, ЦсА в течение 6 месяцев).

3. Проведение пункционной нефробиопсии детям со СРНС с возрастом дебюта старше 1 года показано всем детям.

4. При молекулярно-генетическом тестировании российских детей с ВНС и ИНС (а также их фенокопиями) рекомендовано исследование таргетных областей 10 генов, имеющих наибольшую частоту встречаемости и/или возможности специфической терапии: *NPHS1, NPHS2, WT1, CUBN, COL4A5, COQ2, COQ6, ACTN, CLCN5, LMX1B.*

5. При характерном фенотипе и наличии синдромальных проявлений показано исследование конкретных генов, нуклеотидные варианты в которых вызывают соответствующую клиническую картину (НС в комбинации с CAKUT – *CRB2*, микрофтальм, микрокория, глаукома, ЗПМР – *LAMB2*, отсутствие надколенников, гипоплазия ногтей – *LMX1B*, костная дисплазия, нейтропения, гиперпигментация кожи – *SMARCAL1*, ложный мужской гермафродитизм – *WT1*).

6. У детей с верифицированными генетическими причинами нефротического синдрома терапия ингибиторами кальцинейрина может быть эффективна, однако это не должно служить основой для рутинной клинической практики. Решение должно приниматься на уровне лечебных учреждений третьего уровня с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

7. При верификации причинных нуклеотидных вариантов в генах *COQ2, COQ6, CUBN* следует незамедлительно начать специфическую патогенетическую терапию (убидекаренон, цианокобаламин).

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Нефротический синдром у детей», Союз Педиатров России, 2016.

2. Лойманн Э., Цыгин А. Н., Саркисян А. А. Детская нефрология: практическое руководство. 2010;

3. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е. Генетические маркеры нефротического синдрома у детей. Нефрология. 2006;

4. Повилайтите П.Е., Шаталов П.А., Приходина Л. С. Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. Нефрология и диализ, том 21 №2. 2019;

5. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2): №2 (2020) / №2 (2020). 2020;

6. Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. Нефрология. 2020;24(3). 2020; :15–27.

7. Сладков Д.Г., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. и др. Новый метод молекулярно-генетической диагностики стероидрезистентного нефротического синдрома. Медицинская генетика. 2016; № 5(167).(15) :38–41.

8. Agarwal A. K., Zhou X. J., Hall R. K., Nicholls K., Bankier A., Esch H. Van, Fryns J. P., Garg A. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with mandibuloacral dysplasia owing to ZMPSTE24 deficiency. Journal of Investigative Medicine. 2006;

9. Al-Hamed M. H., Al-Sabban E., Al-Mojalli H., Al-Harbi N., Faqeih E., Shaya H. Al, Alhasan K., Al-Hissi S., Rajab M., Edwards N., Al-Abbad A., Al-Hassoun I., Sayer J. A., Meyer B. F. A molecular genetic analysis of childhood

nephrotic syndrome in a cohort of Saudi Arabian families. Journal of Human Genetics. 2013;

10. Alazami A. M., Alshammari M. J., Baig M., Salih M. A., Hassan H. H., Alkuraya F. S. NPHP4 mutation is linked to cerebello-oculo-renal syndrome and male infertility. Clinical Genetics. 2014;

11. Allison A. C., Kowalski W. J., Muller C. J., Waters R. V., Eugui E. M. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules 1993.

12. Artuch R., Brea-Calvo G., Briones P., Aracil A., Galván M., Espinós C., Corral J., Volpini V., Ribes A., Andreu A. L., Palau F., Sánchez-Alcázar J. A., Navas P., Pineda M. Cerebellar ataxia with coenzyme Q10 deficiency: Diagnosis and follow-up after coenzyme Q10 supplementation. Journal of the Neurological Sciences. 2006;

13. Ashraf S., Antignac C., Hildebrandt F., Ashraf S., Gee H. Y., Woerner S., Xie L. X., Vega-warner V. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ 10 biosynthesis disruption Find the latest version : ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ 10 biosynthesis disruption. 2013; 12(123) :5179–5189.

14. Azukaitis K., Simkova E., Majid M. A., Galiano M., Benz K., Amann K., Bockmeyer C., Gajjar R., Meyers K. E., Cheong H. Il, Lange-Sperandio B., Jungraithmayr T., Frémeaux-Bacchi V., Bergmann C., Bereczki C., Miklaszewska M., Csuka D., Prohászka Z., Gipson P., Sampson M. G., Lemaire M., Schaefer F. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase e. Journal of the American Society of Nephrology. 2017; 10(28) :3066–3075.

15. Bagga A., Mudigoudar B. D., Hari P., Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2004;

16. Bajpai A., Bagga A., Hari P., Dinda A., Srivastava R. N. Intravenous cyclophophamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2003;

17. Bansbach C. E., Bétous R., Lovejoy C. A., Glick G. G., Cortez D. The

annealing helicase SMARCAL1 maintains genome integrity at stalled replication forks. Genes and Development. 2009;

18. Baum M. A. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children 2004.

19. Becherucci F., Landini S., Cirillo L., Mazzinghi B., Romagnani P. Look alike, sound alike: Phenocopies in steroid-resistant nephrotic syndrome // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020.

20. Becker-Cohen R., Bruschi M., Rinat C., Feinstein S., Zennaro C., Ghiggeri G. M., Frishberg Y. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due to anti-podocin antibodies. American Journal of Transplantation. 2007;

21. Bellmunt J. Stem-like signature predicting disease progression in early stage bladder cancer. The role of E2F3 and SOX4 // Biomedicines. 2018.

22. Bensimhon A. R., Williams A. E., Gbadegesin R. A. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. Pediatric Nephrology. 2019;

23. Bérody S., Heidet L., Gribouval O., Harambat J., Niaudet P., Baudouin V., Bacchetta J., Boudaillez B., Dehennault M., Parscau L. de, Dunand O., Flodrops H., Fila M., Garnier A., Louillet F., Macher M.-A., May A., Merieau E., Monceaux F., Pietrement C., Rousset-Rouvière C., Roussey G., Taque S., Tenenbaum J., Ulinski T., Vieux R., Zaloszyc A., Morinière V., Salomon R., Boyer O. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019; 3(34) :458–467.

24. Besbas N., Gulhan B., Soylemezoglu O., Ozcakar Z. B., Korkmaz E., Hayran M., Ozaltin F. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. BMC Nephrology. 2017; 1(18).

25. Bezdíčka M., Štolbová Š., Seeman T., Cinek O., Malina M., Šimánková N., Pr\ruhová Š., Zieg J. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93. Pediatric Nephrology. 2018; 8(33) :1347–1363.

26. Bierzynska A., McCarthy H. J., Soderquest K., Sen E. S., Colby E., Ding

W. Y., Nabhan M. M., Kerecuk L., Hegde S., Hughes D., Marks S., Feather S., Jones C., Webb N. J. A., Ognjanovic M., Christian M., Gilbert R. D., Sinha M. D., Lord G. M., Simpson M., Koziell A. B., Welsh G. I., Saleem M. A. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. Kidney International. 2017; 4(91) :937–947.

27. Bierzynska A., Soderquest K., Dean P., Colby E., Rollason R., Jones C., Inward C. D., McCarthy H. J., Simpson M. A., Lord G. M., Williams M., Welsh G. I., Koziell A. B., Saleem M. A. MAGI2 Mutations Cause Congenital Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2017; 5(28) :1614–1621.

28. Bitzan M., Babayeva S., Vasudevan A., Goodyer P., Torban E. TNFα pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β3 integrin activation. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2012; 12(27) :2217–2226.

29. Böger C. A., Chen M.-H., Tin A., Olden M., Köttgen A., Boer I. H. de, Fuchsberger C., Kao W. H. L. [и др.]. CUBN Is a Gene Locus for Albuminuria. Journal of the American Society of Nephrology. 2011; 3(22) :555–570.

30. Boitier E., Degoul F., Desguerre I., Charpentier C., François D., Ponsot G., Diry M., Rustin P., Marsac C. A case of mitochondrial encephalomyopathy associated with a muscle coenzyme Q10 deficiency. Journal of the Neurological Sciences. 1998;

31. Bongers E. M. H. F., Huysmans F. T., Levtchenko E., Rooy J. W. de, Blickman J. G., Admiraal R. J. C., Huygen P. L. M., Cruysberg J. R. M., Toolens P. A. M. P., Prins J. B., Krabbe P. F. M., Borm G. F., Schoots J., Bokhoven H. van, Remortele A. M. F. van, Hoefsloot L. H., Kampen A. van, Knoers N. V. A. M. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. European Journal of Human Genetics. 2005;

32. Bouchireb K., Boyer O., Gribouval O., Nevo F., Huynh-Cong E., Morinière V., Campait R., Ars E., Brackman D., Dantal J., Eckart P., Gigante M., Lipska B. S., Liutkus A., Megarbane A., Mohsin N., Ozaltin F., Saleem M. A., Schaefer F.,

Soulami K., Torra R., Garcelon N., Mollet G., Dahan K., Antignac C. NPHS2 Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Mutation Update and the Associated Phenotypic Spectrum. Human Mutation. 2014; 2(35) :178–186.

33. Boute N., Gribouval O., Roselli S., Benessy F., Lee H., Fuchshuber A., Dahan K., Gubler M. C., Niaudet P., Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nature Genetics. 2000;

34. Boyer O., Benoit G., Gribouval O., Nevo F., Pawtowski A., Bilge I., Bircan Z., Deschênes G., Guay-Woodford L. M., Hall M., Macher M. A., Soulami K., Stefanidis C. J., Weiss R., Loirat C., Gubler M. C., Antignac C. Mutational analysis of the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. Journal of Medical Genetics. 2010;

35. Boyer O., Woerner S., Yang F., Oakeley E. J., Linghu B., Gribouval O., Tête M.-J., Duca J. S., Klickstein L., Damask A. J., Szustakowski J. D., Heibel F., Matignon M., Baudouin V., Chantrel F., Champigneulle J., Martin L., Nitschké P., Gubler M.-C., Johnson K. J., Chibout S.-D., Antignac C. LMX1B Mutations Cause Hereditary FSGS without Extrarenal Involvement. Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 8(24) :1216–1222.

36. Boyer O., Mollet G., Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. Pediatric Nephrology. 2021; 11(36) :3571–3583.

37. Bram R. J., Hung D. T., Martin P. K., Schreiber S. L., Crabtree G. R. Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. Molecular and Cellular Biology. 1993;

38. Braun D. A., Sadowski C. E., Kohl S., Lovric S., Astrinidis S. A., Pabst W. L., Gee H. Y., Ashraf S., Lawson J. A., Shril S., Airik M., Tan W., Schapiro D., Rao J., Choi W.-I., Hermle T., Kemper M. J., Pohl M., Ozaltin F., Konrad M., Bogdanovic R., Büscher R., Helmchen U., Serdaroglu E., Lifton R. P., Antonin W., Hildebrandt F. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. Nature Genetics. 2016; 4(48) :457–465.

39. Braun D. A., Rao J., Mollet G., Schapiro D., Daugeron M.-C., Tan W., Gribouval O., Hildebrandt F. [и др.]. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. Nature Genetics. 2017; 10(49) :1529–1538.

40. Braun D. A., Lovric S., Schapiro D., Schneider R., Marquez J., Asif M., Hussain M. S., Hildebrandt F. [и др.]. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. Journal of Clinical Investigation. 2018; 10(128) :4313–4328.

41. Braun D. A., Warejko J. K., Ashraf S., Tan W., Daga A., Schneider R., Hermle T., Jobst-Schwan T., Widmeier E., Majmundar A. J., Nakayama M., Schapiro D., Rao J., Schmidt J. M., Hoogstraten C. A., Hugo H., Bakkaloglu S. A., Kari J. A., Desoky S. El, Daouk G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2019; 3(34) :485–493.

42. Büscher A. K., Kranz B., Büscher R., Hildebrandt F., Dworniczak B., Pennekamp P., Kuwertz-Bröking E., Wingen A. M., John U., Kemper M., Monnens L., Hoyer P. F., Weber S., Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;

43. Büscher A. K., Beck B. B., Melk A., Hoefele J., Kranz B., Bamborschke D., Baig S., Lange-Sperandio B., Jungraithmayr T., Weber L. T., Kemper M. J., Tönshoff B., Hoyer P. F., Konrad M., Weber S. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016; 2(11) :245–253.

44. Büscher A. K., Weber S. Educational paper: The podocytopathies // European Journal of Pediatrics. 2012.

45. Caridi G., Gigante M., Ravani P., Trivelli A., Barbano G., Scolari F., Dagnino M., Murer L., Murtas C., Edefonti A., Allegri L., Amore A., Coppo R.,

Emma F., Palo T. de, Penza R., Gesualdo L., Ghiggeri G. M. Clinical Features and Long-Term Outcome of Nephrotic Syndrome Associated with Heterozygous NPHS1 and NPHS2 Mutations. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009; 6(4) :1065–1072.

46. Caridi G., Perfumo F., Ghiggeri G. M. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. Pediatric research. 2005; 5 Pt 2(57) :54R--61R.

47. Cattran D. C., Wang M. M., Appel G., Matalon A., Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Clinical Nephrology. 2004;

48. Chaki M., Hoefele J., Allen S. J., Ramaswami G., Janssen S., Bergmann C., Heckenlively J. R., Otto E. A., Hildebrandt F. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. Kidney International. 2011; 11(80) :1239–1245.

49. Chen N. New Insights into Glomerulonephritis / N. Chen, под ред. N. Chen, Basel: S. KARGER AG, 2013.

50. Chen Y., Zhang Y., Wang F., Zhang H., Zhong X., Xiao H., Yao Y., Jiang Y., Ding J., Hou X. Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. Frontiers in Pediatrics. 2019; (7).

51. Cheong H. Il Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Research and Clinical Practice. 2020; 1(39) :7–16.

52. Chernin G., Vega-Warner V., Schoeb D. S., Heeringa S. F., Ovunc B., Saisawat P., Cleper R., Ozaltin F., Hildebrandt F. Genotype/Phenotype Correlation in Nephrotic Syndrome Caused by WT1 Mutations. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010; 9(5) :1655–1662.

53. Chinchilla D. S., Pinto S., Hoppe B., Adragna M., Lopez L., Roldan M. L. J., Peña A., Trascasa M. L., Sánchez-Corral P., Córdoba S. R. De Complement mutations in diacylglycerol kinase-ε–associated atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014;

54. Chinnery P. F. GeneReviews: Mitochondrial Disorders Overview / P. F.

Chinnery, Seattle (WA):, 1993.

55. Choudhry S., Bagga A., Hari P., Sharma S., Kalaivani M., Dinda A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. American Journal of Kidney Diseases. 2009;

56. Cil O., Besbas N., Duzova A., Topaloglu R., Peco-Antić A., Korkmaz E., Ozaltin F. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2015; 8(30) :1279–1287.

57. Clipstone N. A., Crabtree G. R. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature. 1992;

58. Cong E. H., Bizet A. A., Boyer O., Woerner S., Gribouval O., Filhol E., Arrondel C., Thomas S., Silbermann F., Canaud G., Hachicha J., Dhia N. Ben, Peraldi M. N., Harzallah K., Iftene D., Daniel L., Willems M., Noel L. H., Bole-Feysot C., Nitschké P., Gubler M. C., Mollet G., Saunier S., Antignac C. A homozygous missense mutation in the ciliary gene TTC21B causes familial FSGS. J. Am Soc Nephrol. 2014; 11(25).

59. Cooper D. N., Krawczak M., Antonarakis S. E. The Nature and Mechanisms of Human Gene Mutation // The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 2012.

60. Dhaybi R. Al, Powell J., McCuaig C., Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: Evaluation of 126 cases. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;

61. Ding W. Y., Koziell A., McCarthy H. J., Bierzynska A., Bhagavatula M. K., Dudley J. A., Inward C. D., Coward R. J., Tizard J., Reid C., Antignac C., Boyer O., Saleem M. A. Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 6(25) :1342–1348.

62. Diomedi-Camassei F., Giandomenico S. Di, Santorelli F. M., Caridi G., Piemonte F., Montini G., Ghiggeri G. M., Murer L., Barisoni L., Pastore A., Muda A. O., Valente M. L., Bertini E., Emma F. COQ2 nephropathy: a newly described

inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007; 10(18) :2773–2780.

63. Doimo M., Desbats M. A., Cerqua C., Cassina M., Trevisson E., Salviati L. Genetics of coenzyme q10 deficiency. Molecular syndromology. 2014; 3–4(5) :156–162.

64. Domingo-Gallego A., Furlano M., Pybus M., Barraca D., Martínez A. B., Mora Muñoz E., Torra R., Ars E. Novel homozygous OSGEP gene pathogenic variants in two unrelated patients with Galloway-Mowat syndrome: case report and review of the literature. BMC Nephrology. 2019; 1(20).

65. Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O., Welsh G. I., Bierzynska A., Schmitt A., Miserey-Lenkei S., Koziell A., Haq S., Benmerah A., Mollet G., Boyer O., Saleem M. A., Antignac C. TBC1D8B Loss-of-Function Mutations Lead to X-Linked Nephrotic Syndrome via Defective Trafficking Pathways. The American Journal of Human Genetics. 2019; 2(104) :348–355.

66. Dreyer S. D., Zhou G., Baldini A., Winterpacht A., Zabel B., Cole W., Johnson R. L., Lee B. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. Nature Genetics. 1998;

67. Dufek S., Holtta T., Trautmann A., Ylinen E., Alpay H., Ariceta G., Aufricht C., Bacchetta J., Bakkaloglu S. A., Bayazit A., Cicek R. Y., Dursun I., Duzova A., Ekim M., Iancu D., Jankauskiene A., Klaus G., Paglialonga F., Pasini A., Printza N., Said Conti V., Sameiro Faria M. do, Schmitt C. P., Stefanidis C. J., Verrina E., Vidal E., Vondrak K., Webb H., Zampetoglou A., Bockenhauer D., Edefonti A., Shroff R. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019; 8(34) :1369–1377.

68. Durvasula R. V., Petermann A. T., Hiromura K., Blonski M., Pippin J., Mundel P., Pichler R., Griffin S., Couser W. G., Shankland S. J. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. Kidney International. 2004;

69. Ebarasi L., Ashraf S., Bierzynska A., Gee H. Y., McCarthy H. J., Lovric S.,

Sadowski C. E., Pabst W., Vega-Warner V., Fang H., Koziell A., Simpson M. A., Dursun I., Serdaroglu E., Levy S., Saleem M. A., Hildebrandt F., Majumdar A. Defects of CRB2 Cause Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. The American Journal of Human Genetics. 2015; 1(96) :153–161.

70. Eddy A. A., Symons J. M. Nephrotic syndrome in childhood 2003.

71. Elhence R., Gulati S., Kher V., Gupta A., Sharma R. K. Intravenous pulse cyclophosphamide - a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 1994;

72. Emma F., Bertini E., Salviati L., Montini G. Renal involvement in mitochondrial cytopathies // Pediatric Nephrology. 2012.

73. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S., Chang Y. H., Franz S., Delfgaauw J., Chang J.-M. M., Choi H. Y., Campbell K. N., Kim K., Reiser J., Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nature medicine. 2008; 9(14) :931–938.

74. Flanagan W. M., Corthésy B., Bram R. J., Crabtree G. R. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. Nature. 1991;

75. Fogo A. B., Lusco M. A., Najafian B., Alpers C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: Congenital Nephrotic Syndrome of Finnish Type. American Journal of Kidney Diseases. 2015; 3(66) :e11–e12.

76. Fontaine E., Ichas F., Bernardi P. A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore. Journal of Biological Chemistry. 1998;

77. Fornoni A., Sageshima J., Wei C., Merscher-Gomez S., Aguillon-Prada R., Jauregui A. N., Li J., Mattiazzi A., Ciancio G., Chen L., Zilleruelo G., Abitbol C., Chandar J., Seeherunvong W., Ricordi C., Ikehata M., Rastaldi M. P., Reiser J., Burke G. W. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Science Translational Medicine. 2011; 85(3).

78. Frank M., Prenzler A., Eils R., Schulenburg J. M. G. von der Genome sequencing: A systematic review of health economic evidence // Health Economics Review. 2013.

79. Frishberg Y., Rinat C., Megged O., Shapira E., Feinstein S., Raas-Rothschild A. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;

80. Frishberg Y., Feinstein S., Rinat C., Becker-Cohen R., Lerer I., Raas-Rothschild A., Ferber B., Nir A. The heart of children with steroid-resistant nephrotic syndrome: is it all podocin? Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006; 1(17) :227–231.

81. Furue T., Hattori M., Tsukaguchi H., Kitamura A., Oomori T., Ogino D., Nakakura H., Ashida A., Miura K., Hisano M., Takahashi K., Chikamoto H., Akioka Y., Sakano T. Clinical features and mutational survey of NPHS2 (podocin) in Japanese children with focal segmental glomerulosclerosis who underwent renal transplantation. Pediatric Transplantation. 2008;

82. Gbadegesin R. A., Hall G., Adeyemo A., Hanke N., Tossidou I., Burchette J., Wu G., Homstad A., Sparks M. A., Gomez J., Jiang R., Alonso A., Lavin P., Conlon P., Korstanje R., Stander M. C., Shamsan G., Barua M., Spurney R., Singhal P. C., Kopp J. B., Haller H., Howell D., Pollak M. R., Shaw A. S., Schiffer M., Winn M. P. Mutations in the Gene That Encodes the F-Actin Binding Protein Anillin Cause FSGS. Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 9(25) :1991–2002.

83. Gee H. Y., Saisawat P., Ashraf S., Hurd T. W., Vega-Warner V., Fang H., Beck B. B., Gribouval O., Zhou W., Diaz K. A., Natarajan S., Wiggins R. C., Lovric S., Chernin G., Schoeb D. S., Ovunc B., Frishberg Y., Soliman N. A., Fathy H. M., Goebel H., Hoefele J., Weber L. T., Innis J. W., Faul C., Han Z., Washburn J., Antignac C., Levy S., Otto E. A., Hildebrandt F. ARHGDIA mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. Journal of Clinical Investigation. 2013; 8(123) :3243–3253.

84. Gee H. Y., Zhang F., Ashraf S., Kohl S., Sadowski C. E., Vega-Warner V., Zhou W., Lovric S., Fang H., Nettleton M., Zhu J., Hoefele J., Weber L. T., Podracka L., Boor A., Fehrenbach H., Innis J. W., Washburn J., Levy S., Lifton R. P., Otto E. A., Han Z., Hildebrandt F. KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and

nephrotic syndrome. Journal of Clinical Investigation. 2015; 6(125) :2375–2384.

85. Gee H. Y., Sadowski C. E., Aggarwal P. K., Porath J. D., Yakulov T. A., Schueler M., Lovric S., Ashraf S., Braun D. A., Halbritter J., Fang H., Airik R., Vega-Warner V., Cho K. J., Chan T. A., Morris L. G. T., ffrench-Constant C., Allen N., McNeill H., Büscher R., Kyrieleis H., Wallot M., Gaspert A., Kistler T., Milford D. V, Saleem M. A., Keng W. T., Alexander S. I., Valentini R. P., Licht C., Teh J. C., Bogdanovic R., Koziell A., Bierzynska A., Soliman N. A., Otto E. A., Lifton R. P., Holzman L. B., Sibinga N. E. S., Walz G., Tufro A., Hildebrandt F. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. Nature Communications. 2016; 1(7).

86. Gellermann J., Stefanidis C. J., Mitsioni A., Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. Pediatric Nephrology. 2010; 7(25) :1285–1289.

87. Genome Aggregation Database gnomAD [Электронный ресурс]. URL: https://gnomad.broadinstitute.org/ (дата обращения: 13.01.2022).

88. Genovese G., Friedman D. J., Ross M. D., Lecordier L., Uzureau P., Freedman B. I., Bowden D. W., Langefeld C. D., Oleksyk T. K., Uscinski Knob A. L., Bernhardy A. J., Hicks P. J., Nelson G. W., Vanhollebeke B., Winkler C. A., Kopp J. B., Pays E., Pollak M. R. Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans. Science. 2010; 5993(329) :841–845.

89. Giglio S., Provenzano A., Mazzinghi B., Becherucci F., Giunti L., Sansavini G., Ravaglia F., Roperto R. M., Farsetti S., Benetti E., Rotondi M., Murer L., Lazzeri E., Lasagni L., Materassi M., Romagnani P. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;

90. Gilbert R. D., Turner C. L. S., Gibson J., Bass P. S., Haq M. R., Cross E., Bunyan D. J., Collins A. R., Tapper W. J., Needell J. C., Dell B., Morton N. E., Temple I. K., Robinson D. O. Mutations in phospholipase C epsilon 1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. Kidney International. 2009;

91. Gipson D. S., Trachtman H., Kaskel F. J., Greene T. H., Radeva M. K., Gassman J. J., Moxey-Mims M. M., Hogg R. J., Watkins S. L., Fine R. N., Hogan S.

L., Middleton J. P., Vehaskari V. M., Flynn P. A., Powell L. M., Vento S. M., McMahan J. L., Siegel N., D'Agati V. D., Friedman A. L. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney International. 2011; 8(80) :868–878.

92. Gulati A., Sinha A., Jordan S. C., Hari P., Dinda A. K., Sharma S., Srivastava R. N., Moudgil A., Bagga A. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: Multicentric report. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;

93. Gulati A., Sinha A., Gupta A., Kanitkar M., Sreenivas V., Sharma J., Mantan M., Agarwal I., Dinda A. K., Hari P., Bagga A. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney International. 2012;

94. Haber D. A., Buckler A. J., Glaser T., Call K. M., Pelletier J., Sohn R. L., Douglass E. C., Housman D. E. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor. Cell. 1990;

95. Hall G., Lane B. M., Khan K., Pediaditakis I., Xiao J., Wu G., Wang L., Kovalik M. E., Chryst-Stangl M., Davis E. E., Spurney R. F., Gbadegesin R. A. The Human FSGS-Causing ANLN R431C Mutation Induces Dysregulated PI3K/AKT/mTOR/Rac1 Signaling in Podocytes. Journal of the American Society of Nephrology. 2018; 8(29) :2110–2122.

96. Hallman N., Hjelt L. Congenital nephrotic syndrome. The Journal of pediatrics. 1959; 2(55) :152–162.

97. Hao X., Xie J., Ma J., Wang Z., Zhou Q., Yang L., Pan X., Ren H., Chen N. Increased Risk of Treatment Failure and End-Stage Renal Disease in Familial Focal Segmental Glomerular Sclerosis Contributions to Nephrology / под ред. N. Chen, Basel: S. KARGER AG, 2013.C. 101–108.

98. Harendza S., Stahl R., Schneider A. The transcriptional regulation of Podocin (NPHS2) by Lmx1b and a promoter single nucleotide polymorphism. Cellular and Molecular Biology Letters. 2009; 4(14).

99. Harita Y., Kitanaka S., Isojima T., Ashida A., Hattori M. Spectrum of

LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. Pediatric Nephrology. 2017; 10(32) :1845–1850.

100. Has C., Spartà G., Kiritsi D., Weibel L., Moeller A., Vega-Warner V., Waters A., He Y., Anikster Y., Esser P., Straub B. K., Hausser I., Bockenhauer D., Dekel B., Hildebrandt F., Bruckner-Tuderman L., Laube G. F. Integrin a 3 Mutations with Kidney, Lung, and Skin Disease. New England Journal of Medicine. 2012; 16(366) :1508–1514.

101. Hasselbacher K., Wiggins R. C., Matejas V., Hinkes B. G., Mucha B., Hoskins B. E., Ozaltin F., Nürnberg G., Becker C., Hangan D., Pohl M., Kuwertz-Bröking E., Griebel M., Schumacher V., Royer-Pokora B., Bakkaloglu A., Nürnberg P., Zenker M., Hildebrandt F. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. Kidney International. 2006; 6(70) :1008–1012.

102. Hauser I. A., Renders L., Radeke H. H., Sterzel R. B., Goppelt-Struebe M. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. Nephrology Dialysis Transplantation. 1999;

103. He B., Ebarasi L., Zhao Z., Guo J., Ojala J. R. M., Hultenby K., Val S. de, Betsholtz C., Tryggvason K. Lmx1b and FoxC Combinatorially Regulate Podocin Expression in Podocytes. Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 12(25) :2764–2777.

104. Heeringa S. F., Vlangos C. N., Chernin G., Hinkes B., Gbadegesin R., Liu J., Hoskins B. E., Stuckert T. [и др.]. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;

105. Heeringa S. F., Chernin G., Chaki M., Zhou W., Sloan A. J., Ji Z., Xie L. X., Hildebrandt F. [и др.]. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. Journal of Clinical Investigation. 2011;

106. Henderson J. M., Alexander M. P., Pollak M. R. Patients with ACTN4 Mutations Demonstrate Distinctive Features of Glomerular Injury. Journal of the American Society of Nephrology. 2009; 5(20) :961–968.

107. Hermle T., Schneider R., Schapiro D., Braun D. A., Ven A. T. van der, Warejko J. K., Daga A., Widmeier E., Nakayama M., Jobst-Schwan T., Majmundar A. J., Ashraf S., Rao J., Finn L. S., Tasic V., Hernandez J. D., Bagga A., Jalalah S. M., Desoky S. El, Kari J. A., Laricchia K. M., Lek M., Rehm H. L., MacArthur D. G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. GAPVD1 and ANKFY1 Mutations Implicate RAB5 Regulation in Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2018; 8(29) :2123–2138.

108. HGMD Humal Gene Mutation Database // http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.

109. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet (London, England). 2010; 9722(375) :1287–1295.

110. Hinkes B., Wiggins R. C., Gbadegesin R., Vlangos C. N., Seelow D., Nürnberg G., Garg P., Verma R., Chaib H., Hoskins B. E., Ashraf S., Becker C., Hennies H. C., Goyal M., Wharram B. L., Schachter A. D., Mudumana S., Drummond I., Kerjaschki D., Waldherr R., Dietrich A., Ozaltin F., Bakkaloglu A., Cleper R., Basel-Vanagaite L., Pohl M., Griebel M., Tsygin A. N., Soylu A., Müller D., Sorli C. S., Bunney T. D., Katan M., Liu J., Attanasio M., O'Toole J. F., Hasselbacher K., Mucha B., Otto E. A., Airik R., Kispert A., Kelley G. G., Smrcka A. V, Gudermann T., Holzman L. B., Nürnberg P., Hildebrandt F. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nature Genetics. 2006; 12(38) :1397–1405.

111. Hinkes B., Vlangos C., Heeringa S., Mucha B., Gbadegesin R., Liu J., Hasselbacher K., Ozaltin F., Hildebrandt F. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2008; 2(19) :365–371.

112. Hinkes B. G., Mucha B., Vlangos C. N., Gbadegesin R., Liu J., Hasselbacher K., Hangan D., Ozaltin F., Zenker M., Hildebrandt F. 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; 4(119) :e907–e919.

113. Hirashio S., Yamada Y., Mandai K., Hara S., Masaki T. A Case of Fibronectin Glomerulopathy Caused by Missense Mutations in the Fibronectin 1 Gene. Kidney International Reports. 2017; 5(2) :969–972.

114. Hoefele J., Sudbrak R., Reinhardt R., Lehrack S., Hennig S., Imm A., Muerb U., Utsch B., Attanasio M., O'Toole J. F., Otto E., Hildebrandt F. Mutational analysis of theNPHP4 gene in 250 patients with nephronophthisis. Human Mutation. 2005; 4(25) :411.

115. Hoffmann S., Podlich D., Hähnel B., Kriz W., Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;

116. Holmberg C., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. Pediatric Nephrology. 2014; 12(29) :2309–2317.

117. Hölttä T., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome: is early aggressive treatment needed?—Yes. Pediatric Nephrology. 2020; 10(35) :1985–1990.

118. Horvath R., Schneiderat P., Schoser B. G. H., Gempel K., Neuen-Jacob E., Plöger H., Müller-Höcker J., Pongratz D. E., Naini A., DiMauro S., Lochmüller H. Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy. Neurology. 2006;

119. Hossain A., Saunders G. F. The Human Sex-determining Gene SRY Is a Direct Target of WT1. Journal of Biological Chemistry. 2001;

120. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics dictionary/def/phenocopy (accessed on 1 September 2020). NIH-National Cancer Insitute.

121. Huang P. C., Yang C. Y., Lee C. Y., Yeh C. C., Lai I. R., Tsau Y. K., Hu R. H., Tsai M. K., Lee P. H. Pediatric renal transplantation: Results and prognostic factors. Asian Journal of Surgery. 2013;

122. Huber T. B., Kottgen M., Schilling B., Walz G., Benzing T. Interaction with podocin facilitates nephrin signaling. The Journal of biological chemistry. 2001; 45(276) :41543–41546.

123. Huff V., Miwa H., Haber D. A., Call K. M., Housman D., Strong L. C.,

Saunders G. F. Evidence for WT1 as a Wilms tumor (WT) gene: Intragenic germinal deletion in bilateral WT. American Journal of Human Genetics. 1991;

124. Hurk J. A. J. M. van den, Rashbass P., Roepman R., Davis J., Voesenek K. E. J., Arends M. L., Zonneveld M. N., Roekel M. H. G. van, Cameron K., Rohrschneider K., Heckenlively J. R., Koenekoop R. K., Hoyng C. B., Cremers F. P. M., Hollander A. I. den Characterization of the Crumbs homolog 2 (CRB2) gene and analysis of its role in retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis. Molecular Vision. 2005;

125. Ito S., Kamei K., Ogura M., Udagawa T., Fujinaga S., Saito M., Sako M., Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2013;

126. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2009; 11(24) :2121–2128.

127. Jauregi-Miguel A., Santin I., Garcia-Etxebarria K., Olazagoitia-Garmendia A., Romero-Garmendia I., Sebastian-delaCruz M., Irastorza I., Castellanos-Rubio A., Bilbao J. R. MAGI2 Gene Region and Celiac Disease. Frontiers in Nutrition. 2019; (6).

128. Jiang K., Liu H., Xie D., Xiao Q. Differentially expressed genes ASPN, COL1A1, FN1, VCAN and MUC5AC are potential prognostic biomarkers for gastric cancer. Oncology Letters. 2019;

129. Kamei K., Okada M., Sato M., Fujimaru T., Ogura M., Nakayama M., Kaito H., Iijima K., Ito S. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2014;

130. Karamatic Crew V., Burton N., Kagan A., Green C. A., Levene C., Flinter F., Brady R. L., Daniels G., Anstee D. J. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. Blood. 2004; 8(104) :2217–2223.

131. Kari J. A., Montini G., Bockenhauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R. S., Tullus K., van’t Hoff W., Waters A., Ashton E., Lench N., Sebire N. J., Marks

S. D. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. Pediatric Nephrology. 2014; 11(29) :2173–2180.

132. 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. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002; 2(13) :388–393.

133. Kerti A., Csohány R., Szabó A., Arkossy O., Sallay P., Moriniére V., Vega-Warner V., Nyírő G., Lakatos O., Szabó T., Lipska B. S., Schaefer F., Antignac C., Reusz G., Tulassay T., Tory K. NPHS2 p.V290M mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2013; 5(28) :751–757.

134. Kestilä M., Lenkkeri U., Männikkö M., Lamerdin J., McCready P., Putaala H., Ruotsalainen V., Morita T., Nissinen M., Herva R., Kashtan C. E., Peltonen L., Holmberg C., Olsen A., Tryggvason K. Positionally Cloned Gene for a Novel Glomerular Protein---Nephrin---Is Mutated in Congenital Nephrotic Syndrome. Molecular Cell. 1998; 4(1) :575–582.

135. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidnet International Supplements. 2012;

136. Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J. J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2007.

137. Klaassen I., Özgören B., Sadowski C. E., Möller K., Husen M. van, Lehnhardt A., Timmermann K., Freudenberg F., Helmchen U., Oh J., Kemper M. J. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2015; 9(30) :1477–1483.

138. Koenig J. C., Rutsch F., Bockmeyer C., Baumgartner M., Beck B. B., Kranz B., Konrad M. Nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy caused by cobalamin C deficiency. Pediatric Nephrology. 2015; 7(30) :1203–1206.

139. Koide T., Banno M., Aleksic B., Yamashita S., Kikuchi T., Kohmura K., Adachi Y., Kawano N., Kushima I., Nakamura Y., Okada T., Ikeda M., Ohi K., Yasuda Y., Hashimoto R., Inada T., Ujike H., Iidaka T., Suzuki M., Takeda M., Iwata

N., Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. PLoS ONE. 2012; 5(7) :e36836.

140. Korkmaz E., Lipska-Zi\ketkiewicz B. S., Boyer O., Gribouval O., Fourrage C., Tabatabaei M., Schnaidt S., Gucer S., Kaymaz F., Arici M., Dinckan A., Mir S., Bayazit A. K., Emre S., Balat A., Rees L., Shroff R., Bergmann C., Mourani C., Antignac C., Ozaltin F., Schaefer F. ADCK4 -Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS. Journal of the American Society of Nephrology. 2016; 1(27) :63–68.

141. Kranz C., Denecke J., Lehle L., Sohlbach K., Jeske S., Meinhardt F., Rossi R., Gudowius S., Marquardt T. Congenital Disorder of Glycosylation Type Ik (CDG-Ik): A Defect of Mannosyltransferase I. The American Journal of Human Genetics. 2004; 3(74) :545–551.

142. Lahdenkari A. T., Kestilä M., Holmberg C., Koskimies O., Jalanko H. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) 2004.

143. Lalani S. R., Vladutiu G. D., Plunkett K., Lotze T. E., Adesina A. M., Scaglia F. Isolated mitochondrial myopathy associated with muscle coenzyme Q 10 deficiency. Archives of Neurology. 2005;

144. Lamont R. E., Tan W.-H., Innes A. M., Parboosingh J. S., Schneidman-Duhovny D., Rajkovic A., Pappas J., Altschwager P., DeWard S., Fulton A., Gray K. J., Krall M., Mehta L., Rodan L. H., Saller D. N., Steele D., Stein D., Yatsenko S. A., Bernier F. P., Slavotinek A. M. Expansion of phenotype and genotypic data in CRB2-related syndrome. European Journal of Human Genetics. 2016; 10(24) :1436–1444.

145. Lamperti C., Naini A., Hirano M., Vivo D. C. De, Bertini E., Servidei S., Valeriani M., Lynch D., Banwell B., Berg M., Dubrovsky T., Chiriboga C., Angelini C., Pegoraro E., DiMauro S. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 2003;

146. Lawley L. P., Cerimele F., Weiss S. W., North P., Cohen C., Kozakewich H. P. W., Mulliken J. B., Arbiser J. L. Expression of Wilms tumor 1 gene

distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. Archives of dermatology. 2005; 10(141) :1297–1300.

147. Lemaire M., Frémeaux-Bacchi V., Schaefer F., Choi M., Tang W. H., Quintrec M. Le, Fakhouri F., Taque S., Nobili F., Martinez F., Ji W., Overton J. D., Mane S. M., Nürnberg G., Altmüller J., Thiele H., Morin D., Deschenes G., Baudouin V., Llanas B., Collard L., Majid M. A., Simkova E., Nürnberg P., Rioux-Leclerc N., Moeckel G. W., Gubler M. C., Hwa J., Loirat C., Lifton R. P. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nature Genetics. 2013; 5(45) :531–536.

148. Lemley K. V. Kidney disease in nail-patella syndrome // Pediatric Nephrology. 2009.

149. Lenkkeri U., Männikkö M., McCready P., Lamerdin J., Gribouval O., Niaudet P., Antignac C., Kashtan C. E., Holmberg C., Olsen A., Kestilä M., Tryggvason K. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. American Journal of Human Genetics. 1999;

150. Lennon P. A., Scott D. A., Lonsdorf D., Wargowski D. S., Kirkpatrick S., Patel A., Cheung S. W. WAGR(O?) syndrome and congenital ptosis caused by an unbalanced t(11;15)(p13;p11.2)dn demonstrating a 7 megabase deletion by FISH. American Journal of Medical Genetics Part A. 2006; 11(140A) :1214–1218.

151. Lenz W Phenocopies. Journal of Medical Genetics. 1973; (10) :34–49.

152. Li G., Cao Q., Shen Q., Sun L., Zhai Y., Liu H., An Y., Xu H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. BMC Nephrology. 2018; 1(19).

153. Li X., Zhang X., Li X., Wang X., Wang S., Ding J. Cyclosporine A protects podocytes via stabilization of cofilin-1 expression in the unphosphorylated state. Experimental Biology and Medicine. 2014;

154. Lipska-Ziętkiewicz B. S., Ozaltin F., Hölttä T., Bockenhauer D., Bérody S., Levtchenko E., Vivarelli M., Webb H., Haffner D., Schaefer F., Boyer O. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet–

ESPN inherited glomerulopathy working group. European Journal of Human Genetics. 2020;

155. Lipska B. S., Balasz-Chmielewska I., Morzuch L., Wasielewski K., Vetter D., Borzecka H., Drozdz D., Firszt-Adamczyk A., Gacka E., Jarmolinski T., Ksiazek J., Kuzma-Mroczkowska E., Litwin M., Medynska A., Silska M., Szczepanska M., Tkaczyk M., Wasilewska A., Schaefer F., Zurowska A., Limon J. Mutational analysis in podocin-associated hereditary nephrotic syndrome in Polish patients: founder effect in the Kashubian population. Journal of applied genetics. 2013; 3(54) :327–333.

156. Lipska B. S., Ranchin B., Iatropoulos P., Gellermann J., Melk A., Ozaltin F., Caridi G., Seeman T., Tory K., Jankauskiene A., Zurowska A., Szczepanska M., Wasilewska A., Harambat J., Trautmann A., Peco-Antic A., Borzecka H., Moczulska A., Saeed B., Bogdanovic R., Kalyoncu M., Simkova E., Erdogan O., Vrljicak K., Teixeira A., Azocar M., Schaefer F. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. Kidney International. 2014; 5(85) :1169–1178.

157. Liu Y., Shi Y., Ren R., Xie J., Wang W., Chen N. Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis. Nephrology. 2018; (23) :57–61.

158. Lombel R. M., Gipson D. S., Hodson E. M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatric Nephrology. 2013; 3(28) :415–426.

159. Lovric S., Ashraf S., Tan W., Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? Nephrology Dialysis Transplantation. 2016; 11(31) :1802–1813.

160. Lu J. T., Campeau P. M., Lee B. H. Genotype–Phenotype Correlation — Promiscuity in the Era of Next-Generation Sequencing. New England Journal of Medicine. 2014;

161. Machuca E., Benoit G., Nevo F., Tête M.-J., Gribouval O., Pawtowski A., Brandström P., Loirat C., Niaudet P., Gubler M.-C., Antignac C. Genotype--Phenotype Correlations in Non-Finnish Congenital Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2010; 7(21) :1209–1217.

162. Magnasco A., Ravani P., Edefonti A., Murer L., Ghio L., Belingheri M., Benetti E., Murtas C., Messina G., Massella L., Porcellini M. G., Montagna M., Regazzi M., Scolari F., Ghiggeri G. M. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;

163. Malakasioti G., Iancu D., Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. Pediatric Nephrology. 2021; 6(36) :1353–1364.

164. Maldergem L. Van, Trijbels F., DiMauro S., Sindelar P. J., Musumeci O., Janssen A., Delberghe X., Martin J. J., Gillerot Y. Coenzyme Q- Responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. Annals of Neurology. 2002;

165. Mantan M., Sriram C. S., Hari P., Dinda A., Bagga A. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2008;

166. Marini M., Giacopelli F., Seri M., Ravazzolo R. Interaction of the LMX1B and PAX2 gene products suggests possible molecular basis of differential phenotypes in Nail-Patella syndrome. European Journal of Human Genetics. 2005;

167. Mason A. E., Saleem M. A., Bierzynska A. A critical re-analysis of cases of post-transplantation recurrence in genetic nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2021; 11(36) :3757–3769.

168. Matejas V., Hinkes B., Alkandari F., Al-Gazali L., Annexstad E., Aytac M. B., Barrow M., Bláhová K., Bockenhauer D., Cheong H. Il, Maruniak-Chudek I., Cochat P., Dötsch J., Gajjar P., Hennekam R. C., Janssen F., Kagan M., Kariminejad A., Kemper M. J., Koenig J., Kogan J., Kroes H. Y., Kuwertz-Bröking E., Lewanda A. F., Medeira A., Muscheites J., Niaudet P., Pierson M., Saggar A., Seaver L., Suri M., Tsygin A., Wühl E., Zurowska A., Uebe S., Hildebrandt F., Antignac C., Zenker M. Mutations in the human laminin b2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectruma. Human Mutation. 2010; 9(31) :992–1002.

169. McCarthy H. J., Bierzynska A., Wherlock M., Ognjanovic M., Kerecuk L.,

Hegde S., Feather S., Gilbert R. D., Krischock L., Jones C., Sinha M. D., Webb N. J. A., Christian M., Williams M. M., Marks S., Koziell A., Welsh G. I., Saleem M. A. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013; 4(8) :637–648.

170. Mekahli D., Liutkus A., Ranchin B., Yu A., Bessenay L., Girardin E., Damme-Lombaerts R. van, Palcoux J.-B., Cachat F., Lavocat M.-P., Bourdat-Michel G., Nobili F., Cochat P. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2009; 8(24) :1525–1532.

171. Miner J. H., Morello R., Andrews K. L., Li C., Antignac C., Shaw A. S., Lee B. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. Journal of Clinical Investigation. 2002;

172. Montané B., Abitbol C., Chandar J., Strauss J., Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. Pediatric Nephrology. 2003;

173. Montini G., Malaventura C., Salviati L. Early Coenzyme Q10 Supplementation in Primary Coenzyme Q10 Deficiency. New England Journal of Medicine. 2008;

174. Morello R., Zhou G., Dreyer S. D., Harvey S. J., Ninomiya Y., Thorner P. S., Miner J. H., Cole W., Winterpacht A., Zabel B., Oberg K. C., Lee B. Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by LMX1B contributes to renal disease in nail patella syndrome. Nature Genetics. 2001;

175. Musumeci O., Naini A., Slonim A. E., Skavin N., Hadjigeorgiou G. L., Krawiecki N., Weissman B. M., Tsao C. Y., Mendell J. R., Shanske S., Vivo D. C. De, Hirano M., DiMauro S. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 2001;

176. Nagano C., Yamamura T., Horinouchi T., Aoto Y., Ishiko S., Sakakibara N., Shima Y., Nakanishi K., Nagase H., Iijima K., Nozu K. Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria. Scientific Reports. 2020;

1(10).

177. Nakatsuka S., Oji Y., Horiuchi T., Kanda T., Kitagawa M., Takeuchi T., Kawano K., Kuwae Y., Yamauchi A., Okumura M., Kitamura Y., Oka Y., Kawase I., Sugiyama H., Aozasa K. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2006; 6(19) :804–814.

178. Nephrology I. S. of Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellualarity. 1981.

179. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney International. 1978;

180. Nester C.M., Barbour T., de Cordoba S.R., Dragon-Durey M.A. F.-B. V., Goodship T.H., Kavanagh D., Noris M., Pickering M., Sanchez-Corral P., Skerka C., Zipfel P., Smith R. J. Atypical aHUS: state of the art. Mol. Immunol. 2015;

181. Noone D. G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. The Lancet. 2018; 10141(392) :61–74.

182. Noris M., Mele C., Remuzzi G. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome. Nature Reviews Nephrology. 2015; 4(11) :245–252.

183. O'Keefe S. J., Tamura J., Kincaid R. L., Tocci M. J., O'Neill E. A. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. Nature. 1992;

184. Ogasahara S., Engel A. G., Frens D., Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1989;

185. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

186. Otukesh H., Otukesh S., Mojtahedzadeh M., Hoseini R., Fereshtehnejad S. M., Fard A. R., Sadigh N., Behzadi A. H., Javadi R., Hooman N., Mehrazma M. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2009;

187. Ovunc B., Otto E. A., Vega-Warner V., Saisawat P., Ashraf S.,

Ramaswami G., Fathy H. M., Schoeb D., Chernin G., Lyons R. H., Yilmaz E., Hildebrandt F. Exome sequencing reveals cubilin mutation as a single-gene cause of proteinuria. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2011; 10(22) :1815–1820.

188. Ozaltin F., Heeringa S., Poyraz C. E., Bilginer Y., Kadayifcilar S., Besbas N., Topaloglu R., Ozen S., Hildebrandt F., Bakkaloglu A. Eye involvement in children with primary focal segmental glomerulosclerosis. Pediatric Nephrology. 2008; 3(23) :421–427.

189. Ozaltin F., Ibsirlioglu T., Taskiran E. Z., Baydar D. E., Kaymaz F., Buyukcelik M., Kilic B. D., Balat A., Iatropoulos P., Asan E., Akarsu N. A., Schaefer F., Yilmaz E., Bakkaloglu A. Disruption of PTPRO Causes Childhood-Onset Nephrotic Syndrome. The American Journal of Human Genetics. 2011; 1(89) :139–147.

190. Ozaltin F., Li B., Rauhauser A., An S.-W., Soylemezoglu O., Gonul I. I., Taskiran E. Z., Ibsirlioglu T., Korkmaz E., Bilginer Y., Duzova A., Ozen S., Topaloglu R., Besbas N., Ashraf S., Du Y., Liang C., Chen P., Lu D., Vadnagara K., Arbuckle S., Lewis D., Wakeland B., Quigg R. J., Ransom R. F., Wakeland E. K., Topham M. K., Bazan N. G., Mohan C., Hildebrandt F., Bakkaloglu A., Huang C.-L., Attanasio M. DGKE Variants Cause a Glomerular Microangiopathy That Mimics Membranoproliferative GN. Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 3(24) :377–384.

191. Ozaltin F., Li B., Rauhauser A., An S. W., Soylemezoglu O., Gonul I. I., Taskiran E. Z., Ibsirlioglu T., Korkmaz E., Bilginer Y., Duzova A., Ozen S., Topaloglu R., Besbas N., Ashraf S., Du Y., Liang C., Chen P., Lu D., Vadnagara K., Arbuckle S., Lewis D., Wakeland B., Quigg R. J., Ransom R. F., Wakeland E. K., Topham M. K., Bazan N. G., Mohan C., Hildebrandt F., Bakkaloglu A., Huang C. L., Attanasio M. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;

192. Ozaltin F. Primary coenzyme Q10 (CoQ10) deficiencies and related nephropathies // Pediatric Nephrology. 2014.

193. Özçakar Z. B., Cengiz F. B., Çakar N., Uncu N., Kara N., Acar B., Yüksel S., Ekim M., Tekin M., Yalçinkaya F. Analysis of NPHS2 mutations in Turkish steroid-resistant nephrotic syndrome patients. Pediatric Nephrology. 2006;

194. Park E., Ahn Y. H., Kang H. G., Yoo K. H., Won N. H., Lee K. B., Moon K. C., Seong M.-W., Gwon T. rin, Park S. S., Cheong H. Il COQ6 Mutations in Children With Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis and Sensorineural Hearing Loss. American Journal of Kidney Diseases. 2017; 1(70) :139–144.

195. Park E., Kang H. G., Choi Y. H., Lee K. B., Moon K. C., Jeong H. J., Nagata M., Cheong H. Il Focal segmental glomerulosclerosis and medullary nephrocalcinosis in children with ADCK4 mutations. Pediatric Nephrology. 2017;

196. Patrakka J., Kestilä M., Wartiovaara J., Ruotsalainen V., Tissari P., Lenkkeri U., Männikkö M., Visapää I., Holmberg C., Rapola J., Tryggvason K., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. Kidney international. 2000; 3(58) :972–980.

197. Pei Y., Tang Z., Cai M., Yao Q., Xie B., Zhang X. The E2F3/miR-125a/DKK3 regulatory axis promotes the development and progression of gastric cancer. Cancer Cell International. 2019; 1(19).

198. Pelletier J. H., Kumar K. R., Engen R., Bensimhon A., Varner D., Rheaul M. N., Srivastava T., Straatmann C., Silva C., Davis K., Wenderfer S. E., Gibson K., Selewski D., Barcia J., Weng P., Licht C., Jawa N., Kallash M., John W., Brewer E. D., Nagaraj S. K., Greenbaum L. A., Rasheed A. Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. 2019; 10(33) :1773–1780.

199. Penny M. J., Boyd R. A., Hall B. M. Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: Association with Th2 cytokine inhibition. Journal of the American Society of Nephrology. 1998;

200. Plank C., Kalb V., Hinkes B., Hildebrandt F., Gefeller O., Rascher W. Cyclosporin a is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant

nephrotic syndrome - A randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Pediatric Nephrology. 2008;

201. Prytula A., Iijima K., Kamei K., Geary D., Gottlich E., Majeed A., Taylor M., Marks S. D., Tuchman S., Camilla R., Ognjanovic M., Filler G., Smith G., Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2010;

202. Quaggin S. E. DGKE and atypical HUS. Nature Genetics. 2013; 5(45) :475–476.

203. Quinzii C., Naini A., Salviati L., Trevisson E., Navas P., DiMauro S., Hirano M. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. American Journal of Human Genetics. 2006;

204. Rahman S., Hargreaves I., Clayton P., Heales S. Neonatal presentation of coenzyme Q10deficiency. Journal of Pediatrics. 2001;

205. Rahman S., Clarke C. F., Hirano M. 176th ENMC International Workshop: Diagnosis and treatment of coenzyme Q 10 deficiency. Neuromuscular Disorders. 2012;

206. Rao J., Ashraf S., Tan W., Ven A. T. van der, Gee H. Y., Braun D. A., Fehér K., George S. P., Esmaeilniakooshkghazi A., Choi W.-I., Jobst-Schwan T., Schneider R., Schmidt J. M., Widmeier E., Warejko J. K., Hermle T., Schapiro D., Lovric S., Shril S., Daga A., Nayir A., Shenoy M., Tse Y., Bald M., Helmchen U., Mir S., Berdeli A., Kari J. A., Desoky S. El, Soliman N. A., Bagga A., Mane S., Jairajpuri M. A., Lifton R. P., Khurana S., Martins J. C., Hildebrandt F. Advillin acts upstream of phospholipase C ϵ1 in steroid-resistant nephrotic syndrome. Journal of Clinical Investigation. 2017; 12(127) :4257–4269.

207. Reynolds B. C., Oswald R. J. A. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. Pediatric health, medicine and therapeutics. 2019; (10) :157–167.

208. Rheault M., Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome. Journal of Pediatric Genetics. 2016; 01(05) :15–24.

209. Roberts I. S. D., Gleadle J. M. Familial Nephropathy and Multiple

Exostoses With Exostosin-1 (EXT1) Gene Mutation. Journal of the American Society of Nephrology. 2008; 3(19) :450–453.

210. Rötig A., Appelkvist E. L., Geromel V., Chretien D., Kadhom N., Edery P., Lebideau M., Dallner G., Munnich A., Ernster L., Rustin P. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. Lancet. 2000;

211. Rovin B. H., Adler S. G., Barratt J., Bridoux F., Burdge K. A., Chan T. M., Cook H. T., Fervenza F. C., Gibson K. L., Glassock R. J., Jayne D. R. W., Jha V., Liew A., Liu Z. H., Mejía-Vilet J. M., Nester C. M., Radhakrishnan J., Rave E. M., Reich H. N., Ronco P., Sanders J. S. F., Sethi S., Suzuki Y., Tang S. C. W., Tesar V., Vivarelli M., Wetzels J. F. M., Floege J. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. 2021; 4(100) :S1–S276.

212. Ruf R. G., Lichtenberger A., Karle S. M., Haas J. P., Anacleto F. E., Schultheiss M., Zalewski I., Imm A., Ruf E. M., Mucha B., Bagga A., Neuhaus T., Fuchshuber A., Bakkaloglu A., Hildebrandt F. Patients with Mutations in NPHS2 (Podocin) Do Not Respond to Standard Steroid Treatment of Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;

213. Ruotsalainen V., Ljungberg P., Wartiovaara J., Lenkkeri U., Kestilä M., Jalanko H., Holmberg C., Tryggvason K., Kestila M., Jalanko H., Holmberg C., Tryggvason K. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999; 14(96) :7962–7967.

214. Sachs N., Kreft M., Bergh Weerman M. A. van den, Beynon A. J., Peters T. A., Weening J. J., Sonnenberg A. Kidney failure in mice lacking the tetraspanin CD151. The Journal of cell biology. 2006; 1(175) :33–39.

215. Sadej R., Lu X., Turczyk L., Novitskaya V., Lopez-Clavijo A. F., Kordek R., Potemski P., Wakelam M. J. O., Romanska-Knight H., Berditchevski F. CD151 regulates expression of FGFR2 in breast cancer cells via PKC-dependent pathways. Journal of Cell Science. 2018; 21(131) :jcs220640.

216. Sadowski C. E., Lovric S., Ashraf S., Pabst W. L., Gee H. Y., Kohl S., Engelmann S., Vega-Warner V., Fang H., Halbritter J., Somers M. J., Tan W., Shril S., Fessi I., Lifton R. P., Bockenhauer D., El-Desoky S., Kari J. A., Zenker M., Kemper M. J., Mueller D., Fathy H. M., Soliman N. A., Hildebrandt F. A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. 2015; 6(26) :1279–1289.

217. Saeed B. Pediatric renal transplantation // International Journal of Organ Transplantation Medicine. 2012.

218. Sako M., Nakanishi K., Obana M., Yata N., Hoshii S., Takahashi S., Wada N., Takahashi Y., Kaku Y., Satomura K., Ikeda M., Honda M., Iijima K., Yoshikawa N. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. Kidney international. 2005; 4(67) :1248–1255.

219. Salviati L., Sacconi S., Murer L., Zacchello G., Franceschini L., Laverda A. M., Basso G., Quinzii C., Angelini C., Hirano M., Naini A. B., Navas P., DiMauro S., Montini G. Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ10 deficiency: A CoQ10-responsive condition. Neurology. 2005;

220. Sampson M. G., Robertson C. C., Martini S., Mariani L. H., Lemley K. V, Gillies C. E., Otto E. A., Kopp J. B., Randolph A., Vega-Warner V., Eichinger F., Nair V., Gipson D. S., Cattran D. C., Johnstone D. B., O'Toole J. F., Bagnasco S. M., Song P. X., Barisoni L., Troost J. P., Kretzler M., Sedor J. R. Integrative Genomics Identifies Novel Associations with APOL1 Risk Genotypes in Black NEPTUNE Subjects. Journal of the American Society of Nephrology. 2016; 3(27) :814–823.

221. Sánchez-Martín D., Otsuka A., Kabashima K., Ha T., Wang D., Qian X., Lowy D. R., Tosato G. Effects of DLC1 Deficiency on Endothelial Cell Contact Growth Inhibition and Angiosarcoma Progression. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018; 4(110) :390–399.

222. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1977;

223. Santín S., Bullich G., Tazón-Vega B., García-Maset R., Giménez I., Silva

I., Ruíz P., Ballarín J., Torra R., Ars E. Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. (6) :1139–1148.

224. Santín S., Tazón-Vega B., Silva I., Cobo M. Á., Giménez I., Ruíz P., García-Maset R., Ballarín J., Torra R., Ars E. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011; 2(6) :344–354.

225. Sato Y., Tsukaguchi H., Morita H., Higasa K., Tran M. T. N., Hamada M., Usui T., Morito N., Horita S., Hayashi T., Takagi J., Yamaguchi I., Nguyen H. T., Harada M., Inui K., Maruta Y., Inoue Y., Koiwa F., Sato H., Matsuda F., Ayabe S., Mizuno S., Sugiyama F., Takahashi S., Yoshimura A. A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome. Kidney international. 2018; 2(94) :396–407.

226. Savostyanov K, Sladkov D T. A. Novel Mutations in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Russian Population. Archives of Disease in Childhood. 2017; (102, вып. S) :A24–A25.

227. Schrier R. W. Pathogenesis of Sodium and Water Retention in High-Output and Low-Output Cardiac Failure, Nephrotic Syndrome, Cirrhosis, and Pregnancy. New England Journal of Medicine. 1988;

228. Schwartz G. J., Muñoz A., Schneider M. F., Mak R. H., Kaskel F., Warady B. A., Furth S. L. New equations to estimate GFR in children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;

229. Schwarz K., Simons M., Reiser J., Saleem M. A., Faul C., Kriz W., Shaw A. S., Holzman L. B., Mundel P. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. The Journal of clinical investigation. 2001; 11(108) :1621–1629.

230. Sethi S., Fervenza F. C., Zhang Y., Smith R. J. H. Secondary Focal and Segmental Glomerulosclerosis Associated With Single-Nucleotide Polymorphisms in the Genes Encoding Complement Factor H and C3. American Journal of Kidney Diseases. 2012; 2(60) :316–321.

231. Shah K. M., Ohri A. J., Ali U. S. A randomized controlled trial of intravenous versus oral cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Indian Journal of Nephrology. 2017;

232. Sharief S. N., Hefni N. A., Alzahrani W. A., Nazer I. I., Bayazeed M. A., Alhasan K. A., Safdar O. Y., El-Desoky S. M., Kari J. A. Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. World Journal of Pediatrics. 2019; 2(15) :198–203.

233. Sinha A., Gupta A., Kalaivani M., Hari P., Dinda A. K., Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney International. 2017;

234. Sinha A., Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: Implications for patients' management // Nature Reviews Nephrology. 2013.

235. Sladkov D., Savostyanov K., Nikitin A., Zhurkova N., Pakhomov A., Rykunova A., Ananin P., Tsygin A. High Prevalence of WT1 Gene Mutations in Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Archives of Disease in Childhood. 2019; A1–A428(S3) :4.

236. Slavotinek A., Kaylor J., Pierce H., Cahr M., Deward S. J., Schneidman-Duhovny D., Alsadah A., Salem F., Schmajuk G., Mehta L. CRB2 mutations produce a phenotype resembling congenital nephrosis, Finnish type, with cerebral ventriculomegaly and raised alpha-fetoprotein. American Journal of Human Genetics. 2015;

237. Smith J. M., Stablein D. M., Munoz R., Hebert D., McDonald R. A. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). Pediatric Transplantation. 2007; 4(11) :366–373.

238. Sobreira C., Hirano M., Shanske S., Keller R. K., Haller R. G., Davidson E., Santorelli F. M., Miranda A. F., Bonilla E., Mojon D. S., Barreira A. A., King M. P., DiMauro S. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. Neurology. 1997;

239. Solanki A. K., Widmeier E., Arif E., Sharma S., Daga A., Srivastava P., Kwon S.-H., Hugo H., Nakayama M., Mann N., Majmundar A. J., Tan W., Gee H.

Y., Sadowski C. E., Rinat C., Becker-Cohen R., Bergmann C., Rosen S., Somers M., Shril S., Huber T. B., Mane S., Hildebrandt F., Nihalani D. Mutations in KIRREL1, a slit diaphragm component, cause steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney international. 2019; 4(96) :883–889.

240. Starr M. C., Chang I. J., Finn L. S., Sun A., Larson A. A., Goebel J., Hanevold C., Thies J., Hove J. L. K. van, Hingorani S. R., Lam C. COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. Pediatric Nephrology. 2018; 7(33) :1257–1261.

241. Strøm E. H., Sund S., Reier-Nilsen M., Dørje C., Leren T. P. Lecithin:Cholesterol Acyltransferase (LCAT) Deficiency: Renal Lesions with Early Graft Recurrence. Ultrastructural Pathology. 2011; 3(35) :139–145.

242. Sun C.-C., Zhou Q., Hu W., Li S.-J., Zhang F., Chen Z.-L., Li G., Bi Z.-Y., Bi Y.-Y., Gong F.-Y., Bo T., Yuan Z.-P., Hu W.-D., Zhan B.-T., Zhang Q., Tang Q.-Z., Li D.-J. Transcriptional E2F1/2/5/8 as potential targets and transcriptional E2F3/6/7 as new biomarkers for the prognosis of human lung carcinoma. Aging. 2018; 5(10) :973–987.

243. Suskind R., Winkelstein J. A., Spear G. A. Nephrotic syndrome in congenital syphilis. Archives of disease in childhood. 1973;

244. Taira M., Ishiura H., Mitsui J., Takahashi Y., Hayashi T., Shimizu J., Matsukawa T., Saito N., Okada K., Tsuji S., Sawamura H., Amano S., Goto J., Tsuji S. Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. neurogenetics. 2012; 3(13) :237–243.

245. Takii M., Suehiro T., Shima A., Yotsueda H., Hisano S., Katafuchi R. Fibronectin glomerulopathy complicated with persistent cloaca and congenital esophageal atresia: a case report and literature review. BMC Nephrology. 2017; 1(18).

246. Tasic V., Gucev Z., Polenakovic M. Steroid Resistant Nephrotic Syndrome-Genetic Consideration. PRILOZI. 2015; 3(36) :5–12.

247. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with

minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the international study of kidney disease in children 1981.

248. Thong K. M., Xu Y., Cook J., Takou A., Wagner B., Kawar B., Ong A. C. M. Cosegregation of Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Family with Familial Partial Lipodystrophy due to a Mutation in LMNA. Nephron Clinical Practice. 2013; 1–2(124) :31–37.

249. Tikhomirov E., Averyanova N., Bayazutdinova G., Voznesenskaya T., Tsygin A. Novel human pathological mutations. Gene symbol: NPHS2. Disease: steroid-resistant nephrotic syndrome. Human genetics. 2007; 5(122) :549.

250. Tonna S. J., Needham A., Polu K., Uscinski A., Appel G. B., Falk R. J., Katz A., Al-Waheeb S., Kaplan B. S., Jerums G., Savige J., Harmon J., Zhang K., Curhan G. C., Pollak M. R. NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. BMC Nephrology. 2008;

251. Tory K., Menyhárd D. K., Woerner S., Nevo F., Gribouval O., Kerti A., Stráner P., Arrondel C., Huynh Cong E., Tulassay T., Mollet G., Perczel A., Antignac C. Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. Nature genetics. 2014; 3(46) :299–304.

252. Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A., Azocar M., Anarat A., Caliskan S., Emma F., Gellermann J., Oh J., Baskin E., Ksiazek J., Remuzzi G., Erdogan O., Akman S., Dusek J., Davitaia T., Özkaya O., Papachristou F., Firszt-Adamczyk A., Urasinski T., Testa S., Krmar R. T., Hyla-Klekot L., Pasini A., Özcakar Z. B., Sallay P., Cakar N., Galanti M., Terzic J., Aoun B., Caldas Afonso A., Szymanik-Grzelak H., Lipska B. S., Schnaidt S., Schaefer F. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2015; 4(10) :592–600.

253. Trautmann A., Schnaidt S., Lipska-Ziętkiewicz B. S., Bodria M., Ozaltin F., Emma F., Anarat A., Melk A., Azocar M., Oh J., Saeed B., Gheisari A., Caliskan S., Gellermann J., Higuita L. M. S., Jankauskiene A., Drozdz D., Mir S., Balat A., Szczepanska M., Paripovic D., Zurowska A., Bogdanovic R., Yilmaz A., Ranchin B.,

Baskin E., Erdogan O., Remuzzi G., Firszt-Adamczyk A., Kuzma-Mroczkowska E., Litwin M., Murer L., Tkaczyk M., Jardim H., Wasilewska A., Printza N., Fidan K., Simkova E., Borzecka H., Staude H., Hees K., Schaefer F. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;

254. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., Gipson D., Sinha A., Schaefer F., Hui N. K., Boyer O., Saleem M. A., Feltran L., Müller-Deile J., Becker J. U., Cano F., Xu H., Lim Y. N., Smoyer W., Anochie I., Nakanishi K., Hodson E., Haffner D. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2020; 8(35) :1529–1561.

255. Trautmann A., Lipska-Zi\ketkiewicz B. S., Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. Frontiers in Pediatrics. 2018; (6).

256. Tsukaguchi H., Sudhakar A., Le T. C., Nguyen T., Yao J., Schwimmer J. A., Schachter A. D., Poch E., Abreu P. F., Appel G. B., Pereira A. B., Kalluri R., Pollak M. R. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. Journal of Clinical Investigation. 2002;

257. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes. 2004;

258. Villalba J. M., López-Lluch G., Santos-Ocaña C., Rodríguez-Aguilera J. C., Navas P. Extramitochondrial functions of coenzyme Q 2000.

259. Voskarides K., Makariou C., Papagregoriou G., Stergiou N., Printza N., Alexopoulos E., Elia A., Papachristou F., Pierides A., Georgaki E., Deltas C. NPHS2 screening with SURVEYOR in Hellenic children with steroid-resistant nephrotic syndrome // Pediatric Nephrology. 2008.

260. Wagner K. D., Wagner N., Vidal V. P. I., Schley G., Wilhelm D., Schedl A., Englert C., Scholz H. The Wilms' tumor gene Wt1 is required for normal development of the retina. EMBO Journal. 2002;

261. Waldmeier P., Zimmermann K., Qian T., Tintelnot-Blomley M., Lemasters J. Cyclophilin D as a Drug Target. Current Medicinal Chemistry. 2005;

262. Walter L., Miyoshi H., Leverve X., Bernardi P., Fontaine E. Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report. Free Radical Research. 2002;

263. Wang F., Zhang Y., Mao J., Yu Z., Yi Z., Yu L., Sun J., Wei X., Ding F., Zhang H., Xiao H., Yao Y., Tan W., Lovric S., Ding J., Hildebrandt F. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2017;

264. Wang L., Shen S., Xiao H., Ding F., Wang M., Li G., Hu F. ARHGAP24 inhibits cell proliferation and cell cycle progression and induces apoptosis of lung cancer via a STAT6-WWP2-p27 axis. Carcinogenesis. 2020; 5(41) :711–721.

265. Wang M., Li S., Zhang P., Wang Y., Wang C., Bai D., Jiang X. EMP2 acts as a suppressor of melanoma and is negatively regulated by mTOR-mediated autophagy. Journal of Cancer. 2019; 16(10) :3582–3592.

266. Warejko J. K., Tan W., Daga A., Schapiro D., Lawson J. A., Shril S., Lovric S., Hildebrandt F. [и др.]. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018;

267. Wasilewska A. M., Kuroczycka-Saniutycz E., Zoch-Zwierz W. Effect of cyclosporin A on proteinuria in the course of glomerulopathy associated with WT1 mutations. European Journal of Pediatrics. 2011;

268. Watanabe S., Numata S., Iga J., Kinoshita M., Umehara H., Ishii K., Ohmori T. Gene expression-based biological test for major depressive disorder: an advanced study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017; (Volume 13) :535–541.

269. Weber S., Gribouval O., Esquivel E. L., Morinière V., Tête M.-J., Legendre C., Niaudet P., Antignac C. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneityof steroid-resistant nephrotic syndrome and lowpost-transplant recurrence. Kidney international. 2004; 2(66) :571–579.

270. Wei C., Hindi S. El, Li J., Fornoni A., Goes N., Sageshima J., Maiguel D., Karumanchi S. A., Yap H. K., Saleem M., Zhang Q., Nikolic B., Chaudhuri A., Daftarian P., Salido E., Torres A., Salifu M., Sarwal M. M., Schaefer F., Morath C., Schwenger V., Zeier M., Gupta V., Roth D., Rastaldi M. P., Burke G., Ruiz P., Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nature Medicine. 2011;

271. Wen Y., Shah S., Campbell K. N. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. Frontiers in Medicine. 2018; (5).

272. Westland R., Bodria M., Carrea A., Lata S., Scolari F., Fremeaux-Bacchi V., D'Agati V. D., Lifton R. P., Gharavi A. G., Ghiggeri G. M., Sanna-Cherchi S. Phenotypic Expansion of DGKE -Associated Diseases. Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 7(25) :1408–1414.

273. Wing M. R., Bourdon D. M., Harden T. K. PLC-epsilon: a shared effector protein in Ras-, Rho-, and G alpha beta gamma-mediated signaling. // Molecular interventions. 2003.

274. Wong A. H., Tran T. CD151 in Respiratory Diseases. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020; (8).

275. Xie J., Hao X., Azeloglu E. U., Ren H., Wang Z., Ma J., Liu J., Ma X., Wang W., Pan X., Zhang W., Zhong F., Li Y., Meng G., Kiryluk K., He J. C., Gharavi A. G., Chen N. Novel mutations in the inverted formin 2 gene of Chinese families contribute to focal segmental glomerulosclerosis. Kidney international. 2015; 3(88) :593–604.

276. Zenker M., Aigner T., Wendler O., Tralau T., Müntefering H., Fenski R., Pitz S., Schumacher V., Royer-Pokora B., Wühl E., Cochat P., Bouvier R., Kraus C., Mark K., Madlon H., Dötsch J., Rascher W., Maruniak-Chudek I., Lennert T., Neumann L. M., Reis A. Human laminin b2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. Human Molecular Genetics. 2004; 21(13) :2625–2632.

277. Zenker M., Machuca E., Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. Journal of

Molecular Medicine. 2009; 9(87) :849–857.

278. Zhang S., Sui L., Zhuang J., He S., Song Y., Ye Y., Xia W. ARHGAP24 regulates cell ability and apoptosis ofcolorectal cancer cells via the regulation of P53. Oncology Letters. 2018;

279. Zhang Y., Niu C. The correlation of long non--coding RNA intersectin 1--2 with disease risk, disease severity, inflammation, and prognosis of acute ischemic stroke. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2020; 2(34).

280. Zhao J., Liu Z. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy. Pediatric Nephrology. 2020; 4(35) :569–579.

281. Zhou Y., Castonguay P., Sidhom E. H., Clark A. R., Dvela-Levitt M., Kim S., Sieber J., Wieder N., Jung J. Y., Andreeva S., Reichardt J., Dubois F., Hoffmann S. C., Basgen J. M., Montesinos M. S., Weins A., Johnson A. C., Lander E. S., Garrett M. R., Hopkins C. R., Greka A. A small-molecule inhibitor of TRPC5 ion channels suppresses progressive kidney disease in animal models. Science. 2017;

282. Ziswiler R., Steinmann-Niggli K., Kappeler A., Daniel C., Marti H. P. Mycophenolic acid: A new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Journal of the American Society of Nephrology. 1998.

Приложение 1. *Гены, связанные с развитием нефротического синдрома*

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
Белки щелевой диафрагмы								
CD2AP	AD/AR	21	CD2-ассоциированный белок	СРНС, АГ	ФСГС	Нет	Нет	[159, 169, 207, 254]
CRB2	AR	35	Компонент 2 комплекса полярности Crumbs клеток (Crumbs cell polarity complex component 2)	СРНС	ФСГС	Аномалии ЦНС Судороги ВПС Кисты почек Пороки развития почек и мочевыводящих путей Пороки развития глаза В-клеточная лимфома	Нет	[69, 159, 254]
FAT1	AR	82	FAT атипичный кадерин 1	СРНС, дилатация канальцев, гематурия	БМИ/ФСГС/ ДМС ТИН	Аномалии ЦНС Интеллектуальный дефицит Стеноз легочной артерии ПМР Новообразования: саркома, Ходжскинская лимфома и др. Птоз	Нет	[85, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
IRREL1	AR	3	Семейство IRRE-подобного белка 1	СРНС	ФСГС	Нет	Нет Такролимус?	[239, 254]
NPHS1	AR	398	Нефрин	ВНС/СРНС	НС финского типа/ФСГС	Плацентомегалия Синдром Поттера (малый вес для гестационного возраста, сгибательные деформации конечностей, небольшой нос, олигогидрамнион, гипоплазия легких, аномалии черепа) Микроцефалия ЗПРР Сердечно-сосудистые аномалии	Нет ЦсА - единичные случаи полной ремиссии, ММФ – случаи частичной ремиссии	[43, 116, 142, 157, 159, 161, 169, 207, 232, 246, 254, 255, 280]
NPHS2	AR	225	Подоцин	ВНС/СРНС	ФСГС	ЗПРР Низкий рост ВПС Гипоспадия Патология зрения	Нет	[43, 116, 157, 159, 161, 169, 188, 193, 207, 232, 246, 254, 255, 280]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
PLCE1	AR	85	Фосфолипаза C epsilon 1	ВНС/СРНС/ СЧНС	ДМС/ФСГС	Микроцефалия Нарушения зрения (катаракта, миопия), нистагм Задержка психо-моторного развития (ЗПМР), мышечная дистрофия Ларингомаляция	Преднизолон, ЦсА	[110, 116, 157, 159, 161, 169, 206, 207, 232, 246, 254, 255, 280]
TRPC6	AD	76	Транзиторный рецептор потенциального катионного канала, подсемейство C, компонент 6	СРНС с поздним дебютом	БМИ/ФСГС	Нет	ЦсА	[43, 157, 159, 169, 246, 254, 255, 280]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
Белки гломерулярной базальной мембраны								
CD151	AR	7	CD151 антиген	НС	БМИ/ФСГС Расщепление ГБМ, утолщение lamina densa	Сенсоневральная тугоухость Буллезный эпидермолиз Стеноз слезных протоков Дистрофия ногтей Бета-талассемия Рак молочной железы Более тяжелое течение болезней легких	Нет	[51, 130, 214, 215, 254, 274]
COL4A3	AR, AD	335	Коллаген тип 4 альфа 3	Синдром Альпорта	ФСГС ЭМ: расслоение, утончение ГБМ	Сенсоневральная тугоухость Ретинопатия	Нет	[169, 254, 255]
COL4A4	AR	321	Коллаген тип 4 альфа 4	Синдром Альпорта	ФСГС ЭМ: расслоение, утончение ГБМ	Сенсоневральная тугоухость Ретинопатия	Нет	[169, 254]
COL4A5	XR, XD	1286	Коллаген тип 4 альфа 5	Синдром Альпорта	ФСГС ЭМ: расслоение, утончение ГБМ	Сенсоневральная тугоухость Лентиконус, ретинопатия	Нет	[169, 254, 255]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
COL4A6	AR	15	Коллаген тип 4 альфа 6	Синдром Альпорта	ФСГС ЭМ: расслоение, утончение ГБМ	Сенсоневральная тугоухость Ретинопатия Лейомиоматоз	Нет	[2, 185]
FN1	AD	42	Фибронектин 1	Фибронектиновая гломерулопатия	Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) ЭМ: плотные субэндотелиальные и мезангиальные депозиты	Новообразования: фиброма, аденокарцинома и др. Атрезия пищевода	Нет	[113, 128, 245, 254]
ITGA3	AR	13	Интегрин альфа-3	НС	ФСГС	Врожденные интерстициальные изменения легких, буллезный эпидермолиз легкого течения	Нет	[51, 100, 159, 254]
ITGB4	AR	127	Интегрин бета-4	НС	ФСГС	Буллезный эпидермолиз и атрезия привратника Интерсициальные изменения легких	Нет	[51, 159, 254]

Ген	**Тип наследования**	**Число вариантов, описанных в HGMD**	**Кодируемый белок**	**Болезнь**	**Морфология**	**Экстаренальные симптомы**	**Упоминание об эффективности терапии**	**Ссылки**
LAMA5	AR	57	Ламинин-а5	Детский СРНС/ СЧНС/ СЗНС	ФСГС	Нет	Нет	[41, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
LAMB2	AR	149	Ламинин-b2	ВНС Синдром Пирсона (микрокория +ВНС+неврологические нарушения)	ДМС/ ФСГС/ БМИ	Нистагм, миопия, страбизм, лентиконус, катаракта, микрокория, гипоплазия радужки, хориоидит, хориоретинальная атрофия, гипопигментация сетчатки и др. аномалии глаз ЗПМР, интеллектуальный дефицит Судороги Мышечная гипотония Синдром Поттера (малый вес для гестационного возраста, сгибательные деформации конечностей, небольшой нос, олигогидрамнион, гипоплазия легких, аномалии черепа)	Нет	[36, 51, 101, 159, 161, 168, 169, 188, 207, 232, 246, 254, 255, 276]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
Белки цитоскелета								
ACTN4	AD, возможна неполная пенетрантность	43	а-актинин-4	СРНС с поздним дебютом или субнефротическая протеинурия	ФСГС ЭМ: плотные цитоплазма-тические включения	Нет	ЦсА - описаны случаи полной ремиссии (вариант с.2020C>T, p.R674C)	[106, 157, 159, 169, 254, 255]
ANLN	AD	11	Аниллин	СРНС (дебют преимущественно во взрослом возрасте)	БМИ/ФСГС	Нет	ЦсА	[82, 95, 159, 254]
APOL1	G1, G2 risk alleles AR?	10	Аполипопротеин L-I (сывороточный фактор, способствующий лизису трипаносом)	Склонность к развитию ФСГС и ХБП 5 ст. у пациентов африканского, испанского, американского происхождения	БМИ/ФСГС Редко - МН	Истончение интимы сонных артерий Повышенный риск инфарктов миокарда	Нет	[88, 169, 220, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
ARHGAP24	AD	13	Rho GTPаза-активирующий белок 24	СРНС, поздний дебют	ФСГС	Рак легких, молочной железы, колоректальный рак и другие новообразования Шизофрения, расстройства поведения	ЦсА	[159, 254, 264, 268, 278]
ARHGDIA	AR	4	Rho GDP (гуанозин дифосфат) ингибитор диссоциации α	ВНС	ФСГС/ДМС	Сенсоневральная тугоухость Кортикальная глухота Судороги Интеллектуальный дефицит	Эплеренон	[51, 83, 157, 159, 254, 280]
AVIL	AR	4	Адвиллин	СРНС	ДМС	Микроцефалия Интеллектуальный дефицит Сенсоневральная тугоухость Катаракта Дистрофия сетчатки Низкий рост	Нет	[185, 254]
CDK20	AR	2	Циклин-зависимая протеинкиназа	СЧНС	БМИ/ФСГС	Нет	Преднизолон ЦсА	[185]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
CUBN	AR	118	Кубилин	Протеинурия нефротического уровня	ФСГС	Эпилепсия Сахарный диабет 1 типа Мегалобластная анемия	Цианокобаламин	[29, 51, 157, 159, 246, 254, 280]
DLC1	AR	32	DLC1 Rho GTPаза-акти-вирующий белок	СЧНС СРНС	ФСГС	Онкологические заболевания (рак печени, легких, кишки, новообразования головного мозга, ангиосаркома и др.)	Преднизолон ЦсА	[221, 254]
EMP2	AR	3	Эпителиальный мембранный белок 2	Детский СРНС и СЧНС	ФСГС	Глиобластома, меланома и др. новообразования	Преднизолон	[159, 254, 265]
INF2	AD	96	Инвертированный формин 2	СРНС с поздним дебютом ± нейропатия Шарко-Мари-Тута	СМ: ФСГС, IgA-нефропатия (?)	Двигательная и чувствительная полинейропатия	Нет	[36, 51, 157, 159, 169, 254, 255, 275]
ITSN1	AR	22	Интерсектин 1	ВНС/СРНС/ СЧНС	БМИ/ ФСГС	Интеллектуальный дефицит? Повышенный риск развития ОНМК	Преднизолон ЦсА	[232, 254, 279]
ITSN2	AR	7	Интерсектин 2	СЧНС/ СЗНС	БМИ/ МПГН	Повышенный риск развития ОНМК	Преднизолон ЦсА	[185, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упомина-ние об эффек-тивности терапии	Ссылки
KANK1	AR	13	Почечный анкирин-повторяющий домен-содержащий белок 1	СЧНС	БМИ/ ФСГС	Расстройства аутистического спектра Интеллектуальный дефицит Церебральный паралич	Предни-золон	[84, 159, 254]
KANK2	AR	7	Почечный анкирин-повторяющий домен-содержащий белок 2	СЧНС/СЗНС ± гематурия	БМИ/ ФСГС	Нет	Предни-золон ЦсА	[84, 159, 254]
KANK4	AR	4	Почечный анкирин-повторяющий домен-содержащий белок 4	СРНС + гематурия	ФСГС	Интеллектуальный дефицит Низкий рост Деформации лицевых костей Дефект межпредсердной перегородки Дилатационная КМП	Нет	[84, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
MAGI2	AR	31	Мембраноассоциированная гианилаткиназа инвертированная 2	ВНС/СЧНС/ СРНС	Финский тип НС/ ФСГС	Неврологические нарушения, снижение интеллекта Пилоростеноз Полидактилия Тромбоцитоз Стеноз легочной артерии Целиакия	ЦсА	[27, 127, 139, 254]
MYH9	AD	212	Немышечнаями озина тяжелая цепь 9	MYH9-ассоциированная болезнь; синдромы Эпштейна и Фетчера	ФСГС	Тромбоцитопения Аномалии лейкоцитов Сенсоневральная тугоухость Альпорт-подобные синдромы	Нет	[51, 159, 169, 254]
MYO1E	AR	33	Немышечный миозин 1 класса, миозин 1E	СРНС	ФСГС	Нет	ЦсА	[159, 169, 254, 255]
PODXL	AD	16	Подокальцин	СРНС	ФСГС	Врожденное омфалоцеле Микрокория Новообразования почек	Нет	[51, 207, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
PTPRO/ GLEPP1	AR	12	Протеинтиро-зинфосфатаза, рецепторный тип, O/ гломерулярный эпителиальный белок 1	НС	БМИ/ФСГС	Нет	Метил-Преднизолон в сверхвысоких дозах + ЦсА	[159, 169, 189, 254, 255]
SYNPO	AD	6	Синаптоподин	СРНС	ФСГС	Нет	Нет	[185, 254]
TNS1	AR	11	Тензин-подобная C1 домен-содержащая фосфатаза	СЧНС	БМИ/ ФСГС	Нет	Преднизолон ЦсА	[185]
TNS2	AR	8	Тензин-2	СЧНС/СЗНС	БМИ/ ФСГС/ ДМС	Анемия	Преднизолон	[185, 254]
Ядерные факторы и факторы транскрипции								
CASP10	AD	11	Каспаза 10	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, тип II	ФСГС	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения Уртикарная сыпь Онкологические заболевания	Нет	[185]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
E2F3	AD	-	E2F транскриптор-ный фактор	СРНС	ФСГС	ЗПРР Рак легких, желудка, мочевого пузыря и др.	Нет	[21, 197, 242, 254]
LMNA	AD	764	Ламин А и С	Семейная частичная липодистрофия + протеинурия ± АГ	ФСГС	Дислипидемия Сахарный диабет Нарушения ритма сердца Аортальная регургитация КМП Сенсоневральная тугоухость Мандибулоакральная дисплазия Кифосколиоз Обструктивное апноэ сна Лицевой гирсуитизм	Нет	[51, 248, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
LMX1B	AD	220	LIM гомеобокс-Транскрипторный фактор 1-бета	Синдром Nail-patella или изолированный СРНС	ФСГС	Дисплазия надколенников Гипоплазия ногтей Дефекты скелета Мышечные контрактуры Мышечная гипотония Гипермобильность суставов Глаукома Микроцефалия	Нет	[51, 159, 169, 171, 207, 254, 255]
MAFB	AD	28	Транскрипторный фактор MafB	СРНС	ФСГС	Синдром ретракции Дуэйна (врожденный тип косоглазия) Карпотарзальный остеолиз Сенсоневральная тугоухость Полидактилия	Нет	[51, 225, 254]
NXF5	XR	6	Ядерный РНК экспортный фактор 5	СРНС	ФСГС	Нарушения ритма сердца ЗПРР	ЦсА	[51, 254]
NUP85	AR	9	Нуклеопорин, 85-kDa	СРНС ± микрогематурия	ФСГС	Низкий рост, дефицит гормона роста Интеллектуальный дефицит Микроцефалия	Нет	[40, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
NUP93	AR	22	Нуклеопорин, 93-kDa	Детский СРНС ± микрогематурия ± АГ	ФСГС/ДМС	Синдром Маркуса-Гунна (односторонний птоз)	Нет	[38, 40, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
NUP107	AR	18	Нуклеопорин, 107-kDa	Детский СРНС ± АГ или Galloway-Mowat syndrome	ФСГС/ ДМС	Микроцефалия Интеллектуальный дефицит Судороги Аномалии ушей Гипертелоризм Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм Птоз Микрогнатия Гипертелоризм Расщелина твердого неба, заячья губа, патология лицевого скелета Низкий рост Контрактуры суставов Гипопластичные ногти Дилатационная КМП	Нет	[40, 51, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
NUP133	AR	7	Нуклеопорин, 133-kDa	Детский СРНС ± АГ или Galloway-Mowat syndrome	ФСГС	Микроцефалия Интеллектуальный дефицит Судороги Аномалии ушей Гипертелоризм Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм Птоз Микрогнатия Гипертелоризм Расщелина твердого неба, заячья губа, патология лицевого скелета Низкий рост Контрактуры суставов Гипопластичные ногти	Нет	[40, 51]

Ген	**Тип наследования**	**Число вариантов, описанных в HGMD**	**Кодируемый белок**	**Болезнь**	**Морфология**	**Экстаренальные симптомы**	**Упоминание об эффективности терапии**	**Ссылки**
NUP160	AR	8	Нуклеопорин, 160-kDa	СРНС	ФСГС	Нет	Нет	[40, 254]
NUP205	AR	12	Нуклеопорин, 205-kDa	Детский СРНС	ФСГС	Бикуспидальный аортальный клапан, аортальная недостаточность, расширение корня аорты	Нет	[38, 40, 159, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
OSGEP	AR	19	O-Сиалогликопротеин Эндопептида-за	Galloway-Mowat syndrome	БМИ/ ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность Аномалии миелинизации Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/камптодактилия Гипопластичные ногти Нарушения слуха/зрения	Нет	[51, 64, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
PAX2	AD	137	Парный бокс белок 2	Папилло-ренальный синдром или изолированный СРНС с поздним дебютом	ФСГС	Колобома CAKUT (врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей) Вентрикуломегалия Судороги Множественные стигмы	Нет	[51, 254, 255]
SMARCAL1	AR	108	SWI/SNF-родственный матрикс-ассоциированный актин-зависимый регулятор хроматина подсемейства А-подобный белок 1	Иммунокостная дисплазия Шимке	ФСГС	Спондилоэпифизеальная дисплазия Задержка роста Стигмы дизэмбриогенеза Эпизодические нейтро-, лимфопения, тромбоцитопения Дефект Т-клеточного звена иммунитета Аутоиммунные заболевания Аномальная пигментация ОНМК	Нет	[51, 159, 169, 254, 255]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
TPRKB	AR	3	TP53RK-связывающий белок	Galloway-Mowat syndrome	БМИ/ ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность, контрактуры суставов Аномалии миелинизации Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/ камптодактилия Гипопластичные ногти Нарушения слуха/зрения, атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм	Нет	[51, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
TP53RK	AR	7	p53-ассоциированная киназа	Galloway-Mowat syndrome	БМИ/ ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность, контрактуры суставов Аномалии миелинизации Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм. Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/ камптодактилия Гипопластичные ногти Нарушения слуха/зрения, атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм	Нет	[51, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упомина-ние об эффективности терапии	Ссылки
WDR4	AR	9	WD повтор-содержащий белок 4	Galloway-Mowat syndrome	ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность, контрактуры суставов Аномалии миелинизации Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм. Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/ камптодактилия Гипопластичные ногти Нарушения слуха/зрения, атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм	Нет	[36, 51, 185]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
WDR73	AR	20	WD повтор-содержащий белок 73	Galloway-Mowat syndrome	ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность, контрактуры суставов Аномалии миелинизации Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм. Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/ камптодактилия Гипопластичные ногти Нарушения слуха/зрения, атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм	Нет	[36, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
WT1	AD	222	Фактор опухоли Вильмса 1	Спорадический СРНС (у детей может быть ассоциирован с аномалиями гениталий); синдромы Дениса-Драша и Фрайзера	ДМС (Синдром Дениса-Драша) БМИ/ФСГС (Синдром Фрайзера) Редко - МезПГН	Опухоль Вильмса Гонадобластома Урогенитальные аномалии Гермафродитизм Птоз Новообразования, в т.ч. солидные опухоли Гематологические злокачественные заболевания Сосудистые мальформации, гемангиомы, ангиокератомы, телеангиэктазии Диафрагмальные грыжи Низкий рост Аниридия Интеллектуальный дефицит Артрогриппоз	Иногда - ММФ, такролимус, ЦсА	[43, 51, 159, 161, 169, 177, 188, 207, 232, 235, 246, 254, 255, 280]
XPO5	AR	4	Экспортин 5	Детский СРНС	ФСГС	ЗПРР	ЦсА	[38, 159, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
		Белки метаболизма и биосинтеза						
ADCK4 (COQ8B)	AR	42	AarF домен-содержащая киназа 4	СРНС, нефрокальциноз	СМ: ФСГС ЭМ: обилие митохондрий, множество цитоплазматических вакуолей в эндоплазматическом ретикулуме	Судороги, поведенческие особенности, аутизм CACUT Низкий рост Гипертрофическая КМП Легочная гипертензия	Коэнзим Q10 ЦсА - частичная ремиссия	[13, 54, 72, 140, 157, 159, 192, 195, 207, 246, 254, 255, 280]
ALG1	AR	56	Маннозилтрансфераза I	Наследственное нарушение гликозилирования (Аспарагин-связанное гликозилирование 1 типа)	ФСГС	Фармакорезистентная эпилепсия Микроцефалия Мышечная гипотония Тяжелые нарушения гемостаза Эпизоды идиопатической лихорадки	Нет	[51, 141, 169, 254]

Ген	**Тип наследования**	**Число вариантов, описанных в HGMD**	**Кодируемый белок**	**Болезнь**	**Морфология**	**Экстаренальные симптомы**	**Упоминание об эффективности терапии**	**Ссылки**
CFH	AD/AR	386	Фактор комплемента H	НС / аГУС	МПГН II типа/ ФСГС Формирование двойного контура вдоль капиллярных стенок, субэндотелиальные гранулярные депозиты	Нет	Экулизумаб	[159, 230, 254]
CFHR5	AD	50	Фактор комплемента H5	НС / аГУС	МПГН II типа/ ФСГС Формирование двойного контура вдоль капиллярных стенок, субэндотелиальные гранулярные депозиты	Нет	Экулизумаб	[185, 230]

Ген	**Тип наследования**	**Число вариантов, описанных в HGMD**	**Кодируемый белок**	**Болезнь**	**Морфология**	**Экстаренальные симптомы**	**Упоминание об эффективности терапии**	**Ссылки**
CFI	AD/AR	184	Фактор комплемента I	НС / аГУС	МПГН II типа/ ФСГС Формирование двойного контура вдоль капиллярных стенок, субэндотелиальные гранулярные депозиты	Нет	Экулизумаб	[185, 230]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
COQ2	AR	56	Коэнзим Q2 4-парагидробензоат-полифренилтрансфераза	Митохондриальная цитопатия/ изолированная нефропатия/ СРНС	ФСГС/ collapsing glomerulopathy ЭМ: обилие митохондрий, множество цитоплазматических вакуолей в эндоплазматическом ретикулуме	Энцефаломиопатия, мультисистемная атрофия Судороги Атаксия ЗПРР Атрофия оптического нерва, нистагм, пигментная ретинопатия Сенсоневральная тугоухость Мышечная гипотония, генерализованная миопатия Гипертрофическая КМП Печеночная недостаточность Сахарный диабет Лактат-ацидоз Повышение КФК крови Анемия, панцитопения	Коэнзим Q10	[51, 54, 62, 63, 72, 157, 159, 161, 164, 169, 175, 192, 207, 240, 246, 254, 255, 280]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
COQ6	AR	21	Коэнзим Q6 монооксигеназа	Митохондриальная цитопатия/ изолированная нефропатия/ СРНС	ДМС/ФСГС ЭМ: обилие митохондрий, множество цитоплазматических вакуолей в эндоплазматическом ретикулуме	Сенсоневральная тугоухость Атаксия Атрофия зрительного нерва, ретинопатия, нистагм Мышечная гипотония, генерализованная миопатия Гипертрофическая КМП ЗПРР	Коэнзим Q10	[51, 54, 63, 72, 105, 157, 159, 164, 175, 192, 207, 246, 254, 255, 280]
CR2	AR	29	Рецептор комплемента 2 типа	аГУС, СРНС	МПГН/ФСГС	Иммунодефицит Предрасположенность к системной красной волчанке	Нет	[185, 230]
DGKE	AR	52	Диацилглицеролкиназа-epsilon (DGKε)	аГУС, СРНС	МПГН/ФСГС	Нет	Экулизумаб	[51, 159, 191, 202, 230, 254, 272]
EXT1	AR/AD	595	Экзостозин гликозилтрансфераза 1	СЧНС	ФСГС ЭМ: депозиты фибриллярного коллагена	Хондросаркома Экзостозы Остеосаркома Трихоринофалангеальный синдром	Преднизолон	[185, 209]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
LAGE3	AR XR	4	EKC/KEOPS комплекс субъединица L Антиген Семейство Member 3	HC Galloway-Mowat syndrome	ФСГС/ ДМС	Аномалии ЦНС (микроцефалия) Судороги Гипотония Спастичность, контрактуры суставов Аномалии миелинизации Гипопигментация Гипопластичные ногти Интеллектуальный дефицит ВПС Аномалии ушей Гипертелоризм. Эпикант Низкий лоб, плоский затылок Глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели Микрофтальмия Птоз Микрогнатия Низкий рост Арахнодактилия/камптодактилия Нарушения слуха/зрения, атрофия зрительного нерва, гипоплазия радужки, катаракта, страбизм, нистагм	Нет	[39, 51, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
LCAT	AR	132	Лецитин холестерол ацилтрансфераза	Болезнь Норума (семейный дефицит лецитин-Холестерол-трансферазы: дислипидемия, помутнение роговицы, гемолитическая анемия, протеинурия)	БМИ Мезотелиальные и субэндотелиальные депозиты (вакуоли с липидами)	Периферическая нейропатия Атеросклероз Гепатоспленомегалия Лимфаденопатия	Нет	[51, 241, 254]

Ген	Тип наслед-дования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
MMACHC	AR	127	Метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии тип С белок	НС	ФСГС	Метилмалоновая ацидурия Гомоцистинурия Анемия, агранулоцитоз. ТМА Микроцефалия Энцефалопатия ЗПМР Эпилепсия Метаболический ацидоз Гипераммониемия Электролитные нарушения Рвота, диарея Сердечная недостаточность Дыхательная недостаточность Печеночная недостаточность Сенсоневральная тугоухость Частые респираторные инфекции	Витамин B12	[138, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
NEU1	AR	84	Нейраминидаза	Нефросиалидоз (сиалидоз II типа + детский СРНС)	ФСГС Мезангиальные и субэндотелиальные депозиты	Брахицефалия Задержка роста и ЗПМР Судороги Дизостозы, остеопороз Дисплазия надоколенника Изменения лицевого скелета Низко посаженные уши Двусторонняя тугоухость Катаракта, изменения сетчатки, дегенерация зрительного нерва Гепатоспленомегалия Кардиомегалия Частые респираторные инфекции	Нет	[185, 254]
OCRL	XR	314	Инозитол фосфат 5-фосфатаза	Болезнь Дента (протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), синдром Лоу (окулоцеребро-ренальный синдром)	ФСГС	Нет	Нет	[185, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
PDSS2	AR	7	Декапренил дифосфат синтаза субъединица 2	СРНС	ФСГС Обилие митохондрий при ЭМ	Синдром Ли (подострый некротизирующий энцефаломиелит), атрофия коры зрительных областей Сенсоневральная тугоухость Лактат-ацидоз, пировиноградная ацидемия Повышение КФК крови	Коэнзим Q10	[157, 159, 161, 169, 207, 246, 254, 280]
PMM2	AR	144	Фосфоманномутаза 2	Врожденное нарушение гликозилирования	ФСГС/ Collapsing glomerulopathy	Гипотония ЗПРР Страбизм Перикардиальный выпот Аномальное распределение жиров Характерные черты лица	Нет	[169, 207, 254]
SCARB2/ LIMP-2	AR	33	Scavenger рецептор класса B, тип 2 (лизосомной мембраны белок 2)	Action myoclonus–renal failure (AMRF) syndrome	ФСГС	Сенсоневральная тугоухость Миоклонус, судороги, атаксия	Нет	[159, 169, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
SGPL1	AR	30	Сфингозин-1-фосфатлиаза 1	СРНС	ФСГС/ ДМС	Микроцефалия Судороги, атаксия ЗПРР, психо-речевая регрессия Гипотония Первичная надпочечниковая недостаточность Гипотиреоз Дисфункция гонад Микропенис, крипторхизм Ихтиоз Гиперпигментация Первичный иммунодефицит, лимфопения Скелетные аномалии Печеночная недостаточность Стигмы дизэмбриогенеза Птоз	Нет	[185, 254]
TBC1D8B	XR	9	TBC1 доменное семейство, член 8B	СРНС с ранним дебютом	ФСГС/ Collapsing FSGS	Нет	Нет	[65, 254]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
TTC21B	AR	91	Тетратрикопептид повторяющий белок 21B	СРНС + АГ	ФСГС с тубулоинтерстициальным компонентом	Церебральные аневризмы Situs inversus Миопия Сенсоневральная тугоухость	Нет	[58, 254]
ZMPSTE24	AR	45	Цинк металлопептидаза STE24	Mandibuloacral dysplasia (MAD) со СРНС	ФСГС/ Collapsing FSGS	Челюстно-акральная дисплазия Генерализованная липодистрофия Очаговая атрофия кожи Кифосколиоз Сахарный диабет Обструктивное апноэ сна	Нет	[8, 51, 169, 254]
Эндосомальные регуляторные белки								
ANKFY1	AR	2	Анкирин-повторяющий и FYVE-содержащий домен 1	Детский СРНС	ФСГС	Нет	Нет	[107, 254]
GAPVD1	AR	7	GTPаза-активирующий белок и VPS9 домен 1	СРНС с ранним дебютом	МПГН	Нет	Нет	[107, 254]

Приложение 1. Гены, связанные с развитием нефротического синдрома

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
Фенокопии НС								
CPLANE1	AR	154	Цилиогенез и планар-полярный эффектор 1	Синдром Жубера Orofaciodigital syndrome	Нефронофтиз	Костные деформации Пороки развития ротовой полости и зубов Лицевые дисморфизмы ЗПРР Окуломоторная апраксия Аномалии дыхательной системы Полидактилия, синдактилия Кисты почек	Нет	[185]
CLCN5	XR	352	Потенциал-зависимый хлоридный ионный канал K2	Болезнь Дента 1 типа (низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз)	ФСГС	Нет	Нет	[254, 255]
GSN	AD	33	Гелсолин	Амилоидоз	Амилоидоз	Нет	Нет	[185, 244]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
NPHP4	AR	144	Нефроцистин-4/нефроретинин	Нефронофтиз с ФСГС и протеинурией нефротического уровня	Нефронофтиз	Синдром Ушера (тугоухость + пигментный ретинит) Синдром Сеньора-Локена (пигментный ретинит) Церебелло-окуло-ренальный синдром Колобома Фиброз печени Спленомегалия Мужская инфертильность Интеллектуальный дефицит	Нет	[10, 48, 114, 254]
WDR19	AR	69	WD повтор-содержащий белок 19	Нефронофтиз	Нефронофтиз	Краниоэктодермальная дисплазия Синдром Сениора-Локена (кисты почек, пигментный ретинит) Костная дисплазия грудной клетки Короткие ребра Полидактилия	Нет	[51, 185]

Ген	Тип наследования	Число вариантов, описанных в HGMD	Кодируемый белок	Болезнь	Морфология	Экстаренальные симптомы	Упоминание об эффективности терапии	Ссылки
ZNF423	AD, AR	24	Zinc finger белок 423	Нефронофтиз	Нефронофтиз	Синдром Жубера (деформации, поликистоз почек, гпоплазия мозжечка, амавроз Лебера, зеркальное расположение органов)	Нет	[185]