

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

# Молекулярно-генетическая характеристика серии случаев врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ): пилотное исследование

Г.А. Янус<sup>1,2</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>1,2</sup>, С.Н. Алексахина<sup>2</sup>, Ю.А. Горгуль<sup>2</sup>, А.Е. Вощнина<sup>2</sup>,  
А.В. Тумакова<sup>1</sup>, Е.П. Федотова<sup>1</sup>, Р.А. Насыров<sup>1</sup>, А.Ю. Зверева<sup>3</sup>, Т.А. Дурасова<sup>3</sup>,  
К.В. Войсковая<sup>3</sup>, А.Л. Шавкин<sup>3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,

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

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Российская Федерация

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ,

198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д.14 лит А, Российская Федерация

**Для цитирования:** Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н. и соавт. Молекулярно-генетическая характеристика серии случаев врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ): пилотное исследование. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):165-175. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

## Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study

G.A. Yanus<sup>1,2</sup>, E.N. Suspitsyn<sup>1,2</sup>, S.N. Aleksakhina<sup>2</sup>, Y.A. Gorgul<sup>2</sup>, A.E. Voshchinina<sup>2</sup>,  
A.V. Tumakova<sup>1</sup>, E.P. Fedotova<sup>1</sup>, R.A. Nasyrov<sup>1</sup>, A.Yu. Zvereva<sup>3</sup>, T.A. Durasova<sup>3</sup>,  
K.V. Voyskovaya<sup>3</sup>, A.L. Shavkin<sup>3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,

2, Litovskaya Str, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, Russia,

posiolok Pesochny, 68, Leningradskaya Str, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Children's City multidisciplinary clinical specialized center for advanced medical technology,

14A, Avangardnaya Str., Saint-Petersburg, 198205, Russian Federation

**For citation:** Yanus G.A., Suspitsyn E.N., Aleksakhina S.N. et al. Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):165-175. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

**Ключевые слова:** САКУТ, врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей, мутации, высокопроизводительное секвенирование

### Резюме

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract) являются частой причиной развития хронической болезни почек у детей и молодых взрослых. Заболевания этого спектра нередко имеют генетическую природу и встречаются как в виде изолированных пороков развития, так и в структуре наследственных синдромов. Характерными чертами САКУТ являются выраженная генетическая гетерогенность, неполная пенетрантность и вариабельность фенотипических проявлений.

Адрес для переписки: Григорий Аркадьевич Янус

e-mail: octavedoctor@yandex.ru

Corresponding author: Grigoriy Ark. Yanus

e-mail: octavedoctor@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

**Цель:** Определить частоту и охарактеризовать структуру наследственных генетических дефектов у когорты российских больных САКУТ, проследить взаимосвязь генотипа и клинической картины заболевания.

**Материалы и методы:** пациентам с хронической болезнью почек на фоне САКУТ (5 изолированных и 11 синдромальных случаев) проведено клиническое секвенирование экзома; при анализе результатов первоочередное внимание уделялось поиску редких вариантов в генах, ассоциированных с развитием САКУТ ( $n=91$ ), а также кистозных дисплазий почек / нефронофтиза ( $n=72$ ).

**Результаты:** вероятная причина заболевания установлена у 7 из 16 больных (44%): обнаружены мутации генов *EYA1*, *PAX2*, *MAFB*, *KMT2D*, *GATA3*, *TMEM67*. Все случаи, в которых были выявлены патогенные / вероятно патогенные варианты, относились к синдромальным разновидностям САКУТ (бранхиооторенальный и колобомо-ренальный синдромы, мультицентрический карпотарзальный остеолит, синдромы Кабуки и Бараката, нефронофтиз типа 11). Еще у одного пациента обнаружены редкие миссенс-варианты *BNC2*, *NOTCH2*, *KMT2D* с неизвестным клиническим значением. За исключением аутосомно-рецессивного нефронофтиза 11, все выявленные наследственные заболевания имели аутосомно-доминантный тип наследования, причем по меньшей мере в 3/6 (50%) случаев мутации возникли *de novo*. Любопытно, что нефронофтиз, проявившийся в данном случае гиподисплазией почек, продемонстрировал отсутствие кистозных изменений и клинически расценивался в качестве САКУТ-синдрома.

**Заключение:** выявление генетической (монокенной) природы заболевания открывает возможности для медико-генетического консультирования семей и уточнения прогноза, а также позволяет обратить внимание на возможные экстраренальные проявления.

### Abstract

Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are a frequent cause of chronic kidney disease in children and young adults. Anomalies of the CAKUT spectrum are often associated with monogenic conditions and occur both as isolated malformations and in the structure of hereditary syndromes. CAKUT is characterized by marked genetic heterogeneity, incomplete penetrance, and variability of phenotypic manifestations.

**Objective:** to assess the spectrum of inherited genetic defects in a cohort of Russian CAKUT patients, to trace genotype/phenotype correlations.

**Materials and methods:** patients with CAKUT-related chronic kidney disease (5 isolated and 11 syndromal cases) underwent clinical exome sequencing; when analyzing the results, priority was given to the search for rare variants in genes associated with the development of CAKUT ( $n=91$ ), as well as cystic renal dysplasia/nephronophthisis ( $n=72$ ).

**Results:** Probable cause of the disease was identified in 7 of 16 patients (44%): *EYA1*, *PAX2*, *MAFB*, *KMT2D*, *GATA3*, and *TMEM67* mutations were detected. All pathogenic/likely pathogenic variants were identified in syndromal CAKUT varieties only (branchio-oto-renal and coloboma-renal syndromes, multicentric carpotarsal osteolysis, Kabuki and Barakat syndromes, nephronophthisis type 11). One patient was found to harbor rare missense *BNC2*, *NOTCH2*, and *KMT2D* variants of unknown clinical significance. Except autosomal recessive nephronophthisis 11, all identified inherited diseases had an autosomal dominant type of inheritance, with at least 3/6 (50%) of cases being caused by *de novo* mutations. Interestingly, nephronophthisis, presenting as renal hypodysplasia, demonstrated the absence of cysts and was clinically recognized as CAKUT syndrome.

**Conclusion:** identification of the genetic (monogenic) nature of the disease opens up opportunities for medical and genetic counseling of families and clarification of prognosis, as well as allows timely detection of the possible extrarenal manifestations.

**Key words:** CAKUT, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract, mutations, next-generation sequencing

### Введение

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, объединяемые международным термином САКУТ (Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract), являются результатом нарушения нормального эмбриогенеза и приводят к неблагоприятным последствиям в виде нарушения функции почек. Известно, что около 50% хронических заболеваний

почек, манифестирующих в первые три десятилетия жизни, возникают на фоне САКУТ [1]; в частности, у детей и подростков более половины случаев хронической болезни почек развиваются вследствие врожденных аномалий [2].

Поскольку процесс формирования почек и мочевыводящих путей в эмбриогенезе продолжается с 3 до 36 недели гестации, эти органы в течение продолжительного времени подвержены влиянию

различных внешних воздействий. Описана роль материнских факторов (патологические состояния, такие как ожирение и сахарный диабет, особенности диеты – гипо- и гипервитаминоз А, сниженное потребление фолатов; прием лекарственных препаратов, например ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина) [3]. В то же время, повышенный риск выявления пороков развития почек и мочевыводящих путей у родственников больных с САКУТ (высокая доля семейных форм САКУТ) свидетельствует о наличии выраженной генетической предрасположенности к развитию этих ВПР [4; 5]. В настоящее время известно более 50 генов, ассоциированных с развитием изолированных САКУТ, и 150 генов синдромальных разновидностей ВПР мочевыделительной системы, причем подавляющее большинство этих находок сделано в течение последнего десятилетия [6]. Не менее 6-15% случаев САКУТ у детей обусловлено моногенными причинами; эта доля закономерно выше в подгруппах пациентов с подозрением на синдромальную патологию, с билатеральными поражениями органов мочевыделительной системы, а также при наличии семейного анамнеза, отягощенного в отношении САКУТ [7; 8].

Спектр фенотипических проявлений САКУТ чрезвычайно широк, а тяжесть варьирует от относительно индолентных, таких как эктопия почек, до летальных состояний (двухсторонняя агенезия или мультикистозная дисплазия почек). Многие случаи могут оставаться недиагностированными в течение длительного времени, вплоть до развития значительного нарушения почечных функций.

Кроме изолированных наследственных поражений почек нередко встречаются синдромальные состояния, также наследуемые в соответствии с законами Менделя. Путь к установлению диагноза наследственного синдрома может быть очень длительным, учитывая исключительную редкость многих нозологических форм. Внепочечные проявления могут иметь стертый характер и развиваться с течением времени. Поэтому, зачастую диагноз может быть надежно установлен только благодаря молекулярно-генетическому исследованию с применением современных методик ДНК-анализа.

Для ряда нефропатий [9-12], в том числе, и некоторых разновидностей САКУТ [13], продемонстрировано существование так называемого “эффекта основателя”, т.е., преимущественного распространения одной или нескольких мутаций в пределах одной этнической группы. Несмотря на то, что клинические аспекты САКУТ активно обсуждаются отечественными нефрологами [2; 14-16], по-прежнему отмечается недостаток сведений о частоте и спектре молекулярно-генетических повреждений у российских пациентов, что и послужило поводом для проведения данного пилотного исследования.

## Материалы и методы

В исследование вошли 16 пациентов с САКУТ, проходивших лечение в отделении диализа №20 СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМГ в период с февраля 2022 до февраля 2023 года (Табл. 1). Диагноз САКУТ ставился на основании постнатальной ультрасонографии.

10 больных (63%) достигли почечной недостаточности. Средний возраст больных составил 11 лет (4 мес – 31 год). На момент поступления 5 пациентов были младше 5 лет, 5 – в возрасте 6-10 лет, еще 4 больных – в возрасте 11-18 лет. Также в исследование вошли 2 взрослых пациента (21 и 31 год), начавших проходить процедуру диализа в детстве. 5/16 (31%) случаев ВПР мочевыделительной системы носили изолированный характер, тогда как у 11 пациентов (69%) наблюдались также внепочечные проявления. Согласно опросу родителей, данных в пользу близкородственного брака не получено ни в одной семье. От всех пациентов и их родителей/опекунов было получено согласие на участие в исследовании. ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови соль-хлороформным методом.

Далее проводилось таргетное высокопроизводительное секвенирование (клиническое секвенирование экзома). Подготовка ДНК-библиотек выполнялась с помощью набора KAPA HyperPlus (Roche) по протоколу производителя; селективное обогащение по кодирующим последовательностям и экзон-интронным границам генов проводилось с помощью набора биотинилированных зондов KAPA HyperCap Heredity Panel (Roche). Секвенирование было выполнено на платформе NextSeq2000 (Illumina, США) по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной 116,5X (50,5X-198,5X) и эффективностью прочтения целевых последовательностей 95%. Алгоритм анализа включал выравнивание полученных фрагментов (alignment) на эталонный геном версии GRCh37 (hg19) с использованием программного обеспечения BWA 0.7.12, идентификацию вариантов с помощью инструмента HaplotypeCaller (GATK 3.3.0), фильтрацию по качеству с помощью инструментов bcftools 1.2 и аннотацию вариантов с использованием SnpEff4.1.

В процессе анализа данных первоочередной интерес представляли гены, мутации которых ассоциированы с врожденными пороками почек и мочевыводящих путей: *A2M, ACE, ACTB, AGT, AGTR1, ATP7A, BMP4, CHD7, CHRM3, CISD2, COL4A1, CREBBP, DCHS1, DHCR7, EP300, ETF4, ETFB, ETFDH, EYA1, FAM58A, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCE, FANCI, FANCL, FBN1, FGF8, FGF20, FLNA, FMN1, FOXP1, FRAS1, FREM1, FREM2, GATA3, GFRA1, GLI3, GPC3, GRIP1, HNF1B, HOXA13, HPSE2, ITGA8, JAG1, JAM3, KAT6B, KCTD1, KMT2D, LMX1B, LRIG2, LRP4, MID1, MYCN, NOTCH2, PAX2, PIGA, PIGN,*

Таблица 1 | Table 1

Клинико-генетическая характеристика пациентов  
Clinical-genetic characteristics of the patients

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / OMIM Тип наследования
KID 1	3 г	м	Агенезия правой почки, гипоплазия левой почки. ХБП 3-4 ст.	Задержка психомоторного развития.	-	-	-
KID 2	4 мес	м	Гипоплазия правой почки, уретерогидронефроз нефункционирующей левой почки. ХБП 5 ст.	Синдром двигательных нарушений. Гипокальцемия. Сигмы дизэмбриогенеза (короткая шея, башенный череп, седловидная переносица, низкопосаженные уши).	<i>GATA3</i> NM_001002295.2 c.895C>T (p.Arg299Trp) Гетерозигота De novo	ClinVar: вероятно патогенный вариант	Синдром Бараката (# 146255) Аутосомно-доминантный
KID 4	14 л	м	Агенезия левой почки. Хронический обструктивный пиелонефрит. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 7	12 л	м	Двусторонний рефлюксирующий уретерогидронефроз. Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря. ХБП 4 ст.	Эпилепсия	-	-	-
KID 8	31 г	ж	Гиподисплазия почек. Кистозная дисплазия почек: ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 11	21 г	ж	Рефлюкс-нефропатия. ХБП 5 ст.	Мультицентрический карпотарзальный остеолиз, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Неоваскуляризация роговицы правого глаза, помутнение роговицы обоих глаз. Киста правого яичника. Грубая деформация конечностей; деформация локтевых суставов с формированием сгибательных контрактур; деформация голеностопных, лучезапястных суставов с нарушением подвижности в суставах; сгибательные контрактуры дистальных межфаланговых суставов пальцев обеих кистей; дисплазия дистальных отделов конечностей с нарушением костеобразования.	<i>MAFB</i> NM_005461.5 c.185C>T (p.Trp62Ile) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Мультицентрический карпотарзальный остеолиз (# 166300) Аутосомно-доминантный
KID 12	9 л	м	Гиподисплазия обеих почек, рефлюкс-нефропатия (двусторонний рефлюксирующий мегауретер). ХБП 5 ст.	-	-	-	-

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / ОМIM Тип наследования
KID 13	10 л	м	Гиподисплазия почек, кистозная дисплазия почки; двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 ст. ХБП 4 ст.	Колобома диска зрительного нерва, ретинопатия.	PAX2 NM_000278.5 c.343C>T (p.Arg115*) Гетерозигота De novo	ClinVar: патогенный вариант	Колобомо-ренальный синдром (# 120330) Аутосомно-доминантный
KID 17	4 мес	ж	Гиподисплазия почек. ХБП 5 ст.	Задержка внутриутробного развития. Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток. Задержка психомоторного развития, задержка речевого развития. Жаберные свищи, тугоухость. Семейный анамнез: у матери – жаберные свищи, гипоплазия почки, повышение уровня креатинина.	EYA1 NM_000503.6 c.1044T>G (p.Tyr348*) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Бранхиоторенальный синдром (# 113650) Аутосомно-доминантный
KID 19	15 л	м	Гипоплазия почек. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 20	8 л	ж	Двусторонний обструктивный уретерогидронефроз, нефрактомия правой почки. ХБП 5 ст.	Гепатит неясной этиологии с синдромом холестаза. Гепатомегалия.	TMEM67 NM_153704.6 c.1843T>C (p.Cys615Arg) Гомозигота	ClinVar: патогенный / вероятно патогенный вариант	Нефронофтиз 11 типа (# 613550) Аутосомно-рецессивный
KID 21	10 л	ж	Гипоплазия левой почки, удвоение правой почки. ХБП 5 ст.	Пролактинома гипофиза. Структурная фокальная эпилепсия. Паралитическое косоглазие неутонченное. Хронический аденоидит, рецидивирующие отиты. Холестеатома среднего уха слева. Тонко-тонкокишечная инвагинация. Низкорослость. Тугоухость. Стыги дизэмбриогенеза (длинные глазные щели, фетальные подушечки пальцев). Фиброзная дисплазия костей левой нижней конечности. Киста нижней трети левой малоберцовой кости.	KMT2D NM_003482.4 c.12331del Гетерозигота De novo Ранее не описан	Критерии ACMG: вероятно патогенный	Синдром Кабуки Аутосомно-доминантный
KID 22	15 л	ж	Двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3 ст., двусторонний мегауретер. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 23	4 г	м	Двухсторонняя гипоплазия почек Колобомо-ренальный синдром? Двусторонний медулярный нефрокальциноз 2 ст. (осложнение) ХБП 2 ст.	Горизонтальный нистагм. Двухсторонняя колобома диска зрительного нерва.	PAX2 NM_000278.5 c.76dup (p.Val26fs) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Колобомо-ренальный синдром Аутосомно-доминантный
KID 25	3 г	м	Кистозная дисплазия левой почки, обструктивный уретерогидронефроз справа, уринома правой почки. ХБП 4 ст.	-	-	-	-

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / OMIM Тип наследования
KID 126	17 л	ж	Двусторонний ПМЛР 3 ст. Подвздошная дистопия правой почки с шеечной эктопией устья правого мочеточника. ХБП 3 ст.	Атрезия ануса и прямой кишки с ректостевибулярным свищом. Агенезия копчика. Спондиломелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника.	<i>BNC2</i> NM_017637.5 c.1511A>C (p.Asp504Thr) Гетерозигота Ранее не описан <i>NOTCH2</i> NM_024408.3 c.5673T>G (p.Asp1891Glu) Гетерозигота Ранее не описан <i>KMT2D</i> NM_003482.4 c.8470A>G (p.Thr2824Ala) Гетерозигота	Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 23,8 Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 24,6 Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 15,01	-

*PIGO, PIGT, PIGV, PKD1, PKD2, REN, RET, ROBO2, RPS19, RPS24, SALL1, SALL4, SETBP1, SHH, SIX1, SIX2, SIX5, SNAP29, SOX17, SRCAP, STRA6, TBX6, TFAP2A, TMEM67, TNXB, TP63, UMOD, UPF3B, WFS1, WNT3, WNT5A, WT1, ZIC3*, а также кистозными дисплазиями почек/нефронофтизом: *AHI1, ALG8, ALMS1, ANKS6, ARL13B, B9D1, B9D2, BBIP1, BBS1, BBS2, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12, C2CD3, C5orf42, CC2D2A, CCDC28B, CEP41, CEP83, CEP164, CEP290, CSPP1, DDX59, DYNC2H1, EVC2, GLIS2, IFT27, IFT43, IFT80, IFT122, IFT140, IFT172, INPP5E, INVS, IQCB1, KIF7, KIF14, LRP5, LZTFL1, MKKS, MKS1, NEK8, NPHP1, NPHP3, NPHP4, PDE6D, PKD1, PKD2, PKHD1, PRKCSH, RPGRIP1L, SDCCAG8, SEC63, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TRIM32, TTC21B, WDR34, WDR35, WDR60, XPNPEP3, ZNF423*.

Интерпретация клинического значения вариантов проводилась в соответствии с современными зарубежными (ACMG) и отечественными рекомендациями [17; 18]. Упомянутые руководства позволяют отнести тот или иной генетический вариант к одной из 5 категорий: “патогенный”, “вероятно патогенный”, “вариант с неясным клиническим значением”, “вероятно непатогенный” или “непатогенный”. При этом принимаются во внимание следующие сведения:

- тип генетического варианта в отношении влияния на кодируемый белок (нонсенс-мутация, сдвиг рамки считывания, миссенс-мутация и т.д.);
- наличие экспериментальных данных о влиянии варианта на функцию гена (функциональные эксперименты, свидетельства влияния на функцию белка, полученные *in silico*);
- эпидемиологические данные: редкость (отсутствии) или, напротив, высокая встречаемость варианта у здоровых лиц, высокая частота у больных (согласно базам данных и биомедицинской литературе);
- косвенные молекулярно-генетические свидетельства (например, локализация варианта в том же кодоне, что и известный патогенный вариант);
- установленная связь с фенотипом (сегрегация варианта с клиническими проявлениями заболевания).

В случаях, демонстрирующих низкое соотношение альтернативных и референсных прочтений (ниже 1:3) проводилась верификация выявленных вариантов с помощью секвенирования по методу Сенгера.

При доступности образцов крови родственников у них проводился анализ статуса генетического варианта, выявленного у пробанда. В частности, в трех случаях (KID2, KID13, KID21) проведено секвенирование по Сенгеру ДНК обоих здоровых родите-

лей, в одном случае (KID17) – матери пациентки с признаками того же заболевания; также проведено исследование образцов здоровых родственников (матери и двоих сестер) пациентки KID20.

## Результаты

Вероятную причину заболевания удалось выявить в 7/16 (44%) случаях, еще у одного больного обнаружены варианты неясной значимости, возможно имеющие отношение к фенотипу (Табл. 1). При этом патогенные/вероятно патогенные варианты были обнаружены в 7 из 11 синдромальных случаев и не найдены ни у одного из 5 пациентов с изолированными ВПР почек и мочевыводящих путей. Все выявленные варианты были гетерозиготными, за исключением мутации *TMEM67* (пациент KID20), обнаруженной в гомозиготном состоянии.

Все случаи САКУТ, в которых были выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты, относились к синдромальным, т.е., наряду с врожденными пороками развития почек и мочевыводящих путей, у больных наблюдались и экстраренальные проявления.

У двух пациентов (KID13, KID23) установлен диагноз колобому-ренального синдрома (мутации p.Val26fs\*, p.Arg115\* в гене *PAX2*). В структуре этого аутосомно-доминантного заболевания различные аномалии почек и мочевыводящих путей (гиподисплазия, гипоплазия, мультикистоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мочекишлый уролитиаз) сочетаются с аномалиями органа зрения (дисплазия зрительного нерва, колобомы) [19]. Благодаря исследованию здоровых родителей пациента KID13 удалось показать *de novo* статус мутации p.Arg115\*.

У пациента с гиподисплазией почек (KID17), жаберными свищами и тугоухостью выявлен случай аутосомно-доминантного бронхооторенального синдрома (патогенный вариант p.Tyr348\* в гене *EYAA1*); мутация унаследована от матери, которая также имеет признаки заболевания (бранхиогенные свищи, поражение почек).

У молодой женщины с рефлюкс-нефропатией (KID11) установлен диагноз очень редкого синдрома, объединяющего в себе скелетные нарушения и САКУТ – мультицентрического карпотарзального остеолита. В данном случае первыми жалобами пациентки, возникшими еще в детском возрасте, были боли и отек в области запястий, связанные с постепенным разрушением пястных костей, прогрессирующие затруднения при ходьбе. Помутнение роговицы также характерно для этого заболевания. Все описанные патогенные варианты *MAFB* кластеризуются в домене активации транскрипции, затрагивая кодоны 54-71 [20].

У пациента (KID 21) с гипоплазией левой и удвоенной правой почки был выявлен ранее не опи-

санный вероятно патогенный вариант *KMT2D* p.Ala4111Glnfs\*9. Исследование ДНК родителей показало, что данный вариант возник *de novo*. Внешний вид ребенка (длинные глазные щели, фетальные подушечки пальцев рук, короткие пятые пальцы кисти, широкие аркообразные брови, птоз, страбизм, редкие зубы, низкорослость) в совокупности с наличием тугоухости и поражением почек характерен для синдрома Кабуки.

У девочки с сочетанием двустороннего обструктивного уретерогидронефроза и синдрома холестаза (KID 20) был выявлен гомозиготный вариант *TMEM67* c.1843T>C (p.Cys615Arg), описанный в качестве патогенного у больных с аутосомно-рецессивным нефронофтизом-11 (сочетание поражения почек и фиброза печени) и синдромом Жубера 6 типа (нефронофтиз, фиброз печени, нистагм, окуломоторная апраксия, атаксия, ЗПМР) [21]. Как и ожидалось, мать пациентки, а также две ее сестры без признаков поражений почек, печени либо ЦНС продемонстрировали гетерозиготный генотип в отношении патогенного варианта в гене *TMEM67*.

У пациента KID2 выявлен вариант c.895C>T (p.Arg299Trp) в гене *GATA3*, описанный в базе ClinVar как вероятно патогенный. Исследование ДНК здоровых родителей ребенка показало, что имеет место мутация *de novo*. Миссенс-мутации, затрагивающие тот же кодон (p.Arg299Gly, p.Arg299Gln), ассоциированы с развитием синдрома Бараката (HDR-синдромом) [22; 23]. Классическая картина синдрома Бараката подразумевает сочетание трех компонентов (акроним HDR, где "H" – hypoparathyroidism, гипопаратиреоз, "D" – sensorineural deafness, нейросенсорная тугоухость, и "R", renal disease, поражение почек), однако, у многих пациентов отмечаются не все проявления этой триады [24]. У обследованного нами пациента отсутствуют тугоухость и гипопаратиреоз, но при этом выявлены лицевые микроаномалии, нехарактерные для синдрома Бараката. В то же время, учитывая наличие *de novo* варианта в «горячей точке» *GATA3*, диагноз вероятно следует расценивать как аттенуированную разновидность этого редкого заболевания.

Еще один пациент (KID 126) с сочетанием двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса и атрезии ануса является носителем трех вариантов неясной значимости. Обнаружен ранее не описанный вариант p.Asn504Thr в гене *BNC2*, обладающий высокой расчетной функциональной значимостью (CADD score 23,8). мутации в этом гене наблюдались у пациентов с гипоспадией, обструкцией уретры и, в отдельных случаях, атрезией ануса – пороки развития мочеточников у таких больных не обнаруживались [25; 26].

Кроме того, у пациента обнаружен миссенс-вариант c.5673T>G (p.Asp1891Glu) в гене *NOTCH2* с неизвестным клиническим значением. Мутации *NOTCH2* ассоциированы с синдромами Алажилла

и Хайду-Чейни, однако наблюдаемые клинические проявления не укладываются в рамки данных заболеваний. Также выявлен редкий (MAF 0,00008) миссенс-вариант *KMT2D* с неизвестным клиническим значением. Мутации в этом гене являются причиной большинства случаев синдрома Кабуки, однако подавляющее большинство дефектов представляют собой транкрирующие варианты (сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации). Фенотип пациента не соответствует клиническим критериям данного синдрома (отсутствуют характерные лицевые аномалии, низкорослость, задержка психоречевого развития).

Примечательно, что гетерозиготные миссенс-мутации *NOTCH2* описаны у пациентов с изолированными САКУТ (пузырно-мочеточниковым рефлюксом, обструкцией уретерovesикального соединения), а миссенс-вариант *KMT2D* – у пациента с агенезией почки [7]. По мнению авторов, эти генетические дефекты представляют собой гипоморфные мутации в генах, обычно связанных с развитием синдромальных форм САКУТ.

### Обсуждение

Выявление синдромального характера моногенных нефропатий должно служить поводом к дообследованию пациента, принимая во внимание возможное наличие незамеченных ранее внепочечных проявлений, требующих вмешательства врача. Например, у больных с синдромом Кабуки могут наблюдаться врожденные пороки сердца и ЖКТ, интеллектуальные и поведенческие расстройства, отставание в росте, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов и рецидивирующие инфекции [27], что подразумевает наблюдение целой команды специалистов.

Некоторые из синдромов, диагностированных в данном исследовании (например, колобомо-ренальный, бронхооторенальный) относительно легко распознаваемы по совокупности клинических признаков. В то же время такие состояния как синдром Бараката или множественный карпотарзальный остеолит гораздо менее известны практическим врачам по причине крайней редкости. В подобных случаях важнейшую роль играет высокопроизводительное таргетное секвенирование. Следует отметить, что отягощенный семейный анамнез в отношении поражений почек наблюдался лишь у одного из семи пациентов (1/7, 14%) с выявленными мутациями. В остальных 6 случаях семейный анамнез был негативен, причем в трех случаях нам удалось получить образцы крови родителей и подтвердить *de novo* статус мутаций.

Интересной находкой в рамках данного исследования представляется обнаружение гомозиготного варианта с.1843T>C (p.Cys615Arg) в гене *TMEM67* (rs201893408) у пациента с сочетанием САКУТ и гепатита неясной этиологии с синдромом холе-

стаза. Данную находку следует интерпретировать как фенкопию САКУТ. В недавнем европейском исследовании аллель *TMEM67* p.Cys615Arg относился к наиболее частым патогенным вариантам, обнаруживаемым у больных нефронофтизом типа 11 (NRHP11) [28]. Существует описание этой мутации в гомозиготном состоянии у российского пациента с нефронофтизом [29]. Согласно данным крупнейшего французского исследования почечных цилиопатий доля *TMEM67*-ассоциированных случаев была в целом низкой (1,8% пациентов), однако на аллель p.Cys615Arg приходится 27% патогенных вариантов внутри этой группы [30]. Цилиопатии и ассоциированный с ними нефронофтиз, формально не относящиеся к спектру САКУТ, могут проявляться гипоплазией или дисплазией почки без видимых на УЗИ кист; последние могут появляться лишь у пациентов, длительное время проходящих заместительную почечную терапию [31]. Неудивительно, что в крупных когортных исследованиях САКУТ выявляются отдельные случаи нефронофтиза [7].

Частота выявления мутаций в работах, использующих аналогичный подход (секвенирование нового поколения) сильно варьирует в зависимости от структуры исследуемых пороков развития и перечня исследованных генов [7; 32-36], составляя 3-24%.

Значительно более высокая частота обнаружения патогенных вариантов в нашем исследовании, вероятно, объясняется особенностями выборки пациентов: более половины больных имели лишь остаточную функцию почек, т.е., имеющиеся ВПР уже в раннем возрасте привели к очень серьезным функциональным последствиям. Очевидно, что более индолентные пороки спектра САКУТ в среднем демонстрируют более низкую выявляемость моногенных дефектов. Кроме того, во всех случаях с мутациями наблюдалось двустороннее поражение почек/мочевыводящих путей, что обусловило раннее развитие ХБП и необходимость в хроническом диализе. Билатеральность поражения парных органов относится к косвенным признакам наследственных болезней. Хотя односторонние пороки развития органов мочевыделительной системы также могут наблюдаться в структуре наследственных синдромов, встречаемость двусторонних САКУТ существенно выше у больных с генетически-обусловленными состояниями [7, 36]. Таким образом, характер набора больных в данное исследование (пациенты отделения диализа) способствовал «обогащению» выборки наследственными нефропатиями.

К числу ограничений настоящего исследования можно отнести малый размер исследованной выборки. Кроме того, использованный метод анализа не позволяет надежно оценивать вариации числа копий (CNV). Известно, что определенный процент случаев САКУТ связан с нарушениями копий-



ности (делециями, дупликациями) ряда локусов генома [1; 37]; возможно, применение хромосомного микроматричного анализа позволило бы повысить эффективность выявления мутаций.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о перспективности поиска моногенных причин врожденных ВПР почек и мочевыводящих путей. Наличие

некоторых категорий сопутствующей патологии (множественные микроаномалии развития, синдром холестаза, нарушения зрения, неврологическая симптоматика и т.д.) с высокой вероятностью указывает на наличие наследственного синдрома и повышает целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования. Расширение выборки пациентов с САКУТ позволит получить новую информацию о генетике синдромальных и изолированных форм этих пороков.

*Авторы не имеют конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

*Работа полностью поддержана грантом РНФ 22-45-08004.*

*The study was supported by RSF grant 22-45-08004.*

### Вклад авторов:

Г.А.Я, Е.Н.С, Р.А.Н, А.Л.Ш, Е.Н.И – дизайн исследования, координация работ; Г.А.Я, Е.Н.С, С.Н.А – написание исходного варианта текста рукописи; А.В.Т, Е.П.Ф, А.Ю.З, Т.А.Д, К.В.В, А.Л.Ш – сбор и обработка клинических данных; А.Ю.З, Т.А.Д, К.В.В, А.Л.Ш – взаимодействие с пациентами и их родственниками, уточнение фенотипа больных; Г.А.Я, С.Н.А, Ю.А.Г, А.Е.В – проведение и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований; Г.А.Я, Е.Н.С, С.Н.А, Р.А.Н, А.Л.Ш, Е.Н.И – окончательное редактирование текста рукописи.

### Author's contribution:

G.A.Ya, E.N.S, R.A.N, A.L.Sh, E.N.I – study design, coordination of work; G.A.Ya, E.N.S, S.N.A – writing the original version of the manuscript; A.V.T, E.P.F, A.Yu.Z, T.A.D, K.V.V, A.L.Sh – collection and processing of clinical data, A.Yu.Z, T.A.D, K.V.V, A.L.Sh – interaction with patients and their relatives, detailisation of patients' phenotype, G.A.Ya, S.N.A, Yu.A.G, A.E.V – genotyping and interpretation of the results of molecular genetic studies, G.A.Ya, E.N.S, S.N.A, R.A.N, A.L.Sh, E.N.I – final editing of the manuscript.

### Информация об авторах:

**Григорий Аркадьевич Янус** – канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>,

**Евгений Николаевич Суспицын** – д-р.мед.наук, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, старший научный сотрудник; ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>,

**Светлана Николаевна Алексахина** – канд. мед. наук, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: pamparam24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

**Юлий Андреевич Горгуль** – лаборант-исследователь ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gorgul.yuliy@gmail.com OR <https://orcid.org/0000-0001-5686-2871>

**Арина Егоровна Вощинина** – лаборант-исследователь ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: voarina@gmail.com

**Анастасия Валерьевна Тумакова** – аспирант, младший научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: nastenka\_0892@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

**Елена Павловна Федотова** – канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

**Руслан Абдуллаевич Насыров** – д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: ran53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

**Алексей Львович Шавкин** – зав. отд. диализа СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

**Алёна Юрьевна Зверева** – врач-нефролог СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

**Татьяна Александровна Дурасова** – врач-нефролог Спб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

**Ксения Вячеславовна Войсковая** – врач-нефролог СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

**Евгений Наумович Имянитов** – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, зав. каф. общей и медицинской молекулярной генетики; ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, зав. научным отд. биологии опухолевого роста e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

### Author's information:

**Grigoriy Arkad'evich Yanus**, e-mail: octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

**Evgeniy Nikolaevich Suspitsyn**, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

**Svetlana Nikolaevna Aleksakhina**, e-mail: pamparam24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

**Yuliy Aleksandrovich Gorgul**, e-mail: gorgul.yuliy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-2871>

**Arina Egorovna Voshchinina**, e-mail: voarina@gmail.com

**Anastasiya Valer'evna Tumakova**, e-mail: nastenka\_0892@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

**Elena Pavlovna Fedotova**, e-mail: kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

**Ruslan Abdullaevich Nasyrov**, e-mail: ran53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

**Aleksey Lvovich Shavkin**, e-mail: 7354838@gmail.com

**Alena Yur'evna Zvereva**, e-mail: 7354838@gmail.com

**Tat'yana Aleksandrovna Durasova**, e-mail: 7354838@gmail.com

**Kseniya Vyacheslavovna Voyskovaya**, e-mail: 7354838@gmail.com

**Evgeniy Naumovich Imyanitov**, e-mail: evgeniy@imyanitov.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

## Список литературы

1. *Kolvenbach SM, Sbril S, Hildebrandt F.* The genetics and pathogenesis of CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2023. doi: 10.1038/s41581-023-00742-9.
2. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* CAKUT-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология.* 2017. 21(3):69-74. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
3. *Lysova E.V., Savenkova N.D.* CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017. 21(3):69-74. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
4. *Murugapopathy V, Gupta IR.* A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. 15(5):723-731. doi: 10.2215/CJN.12581019
5. *Bulum B, Ozcakar ZB, Ustiuner E, et al.* High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013. 28(11):2143-2147. doi: 10.1007/s00467-013-2530-8.
6. *Suman Gök E, Ayraç A, Ağbaş A, et al.* The Frequency of Familial Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Should We Screen Asymptomatic First-Degree Relatives Using Urinary Tract Ultrasonography? *Nephron.* 2020. 144(4):170-175. doi: 10.1159/000505402.
7. *Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, et al.* Mild Recessive Mutations in Six Fraser Syndrome-Related Genes Cause Isolated Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25(9):1917-22. doi: 10.1681/ASN.2013101103.
8. *van der Ven AT, Connaughton DM, Ityel H, et al.* Whole-exome sequencing identifies causative mutations in families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29(9):2348-2361. doi: 10.1681/ASN.2017121265.
9. *Connaughton DM, Hildebrandt F.* Disease mechanisms of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract *American Journal of Medical Genetics Part C. Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022. 190(3):325-343. doi: 10.1002/ajmg.c.32006.
10. *Wolf MT, Beck BB, Zaucke F, et al.* The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int.* 2007. 71(6):574-581. doi: 10.1038/sj.ki.5002089
11. *Izzi C, Sanna-Cherchi S, Prati E, et al.* Familial aggregation of primary glomerulonephritis in an Italian population isolate: Valtrompia study. *Kidney Int.* 2006. 69:1033-1040. doi: 10.1038/sj.ki.5000185
12. *Žurovska AM, Bielska O, Dąca-Roszak P, et al.* Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int.* 2021. 99(6):1451-1458. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.040
13. *Пануж С.В., Шумихина М.В., Тюльпаков А.Н., и др.* Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1: клинико-генетическая характеристика российской когорты детей. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(1):76-88. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-76-88
14. *Papizh S.V., Shumikhina M.V., Tulpakov A.N., et al.* Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1: clinical and genetic features of Russian cohort of patients. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(1):76-88. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-76-88
15. *Kitzler TM, Schneider R, Kohl S, et al.* COL4A1 mutations as a potential novel cause of autosomal dominant CAKUT in humans. *Hum Genet.* 2019. 138(10):1105-1115. doi: 10.1007/s00439-019-02042-4
16. *Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.* CAKUT – синдром у детей. *Нефрология.* 2017. 21(3):18-24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
17. *Kutyrla I.E., Savenkova N.D.* CAKUT – syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017. 21(3):18-24. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
18. *Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.* Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре CAKUT-синдрома у детей. *Нефрология.* 2018. 22(3):51-57. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57
19. *Kutyrla I., Savenkova N.* Frequency and character of combined congenital anomaly of kidneys and urinary tract in structure CAKUT-syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018. 22(3):51-57. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57
20. *Сафина Е.В., Зеленцова В.А., Мышинская О.И., и др.* Особенности течения нефропатий в сочетании с CAKUT-синдромом у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2020. 1(3):24-32. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175
21. *Safina E.V., Zelentsova V.L., Myshinskaya O.I., et al.* Features of the course of nephropathies in combination with CAKUT-syndrome in young children. *Russian Pediatric Journal.* 2020. 1(3):24-32. (In Russ.) doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175
22. *Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al.* Standards and

guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015. 17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30

18. Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б., и соавт. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019. 18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б., et al. Guidelines for interpretation of human DNA sequence data obtained by massive parallel sequencing (MPS) methods (revision 2018, version 2). *Medical Genetics.* 2019. 18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

19. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. 2007 Jun 8 [Updated 2018 Feb 8]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1451/>

20. Zankl A, Duncan E L, Leo P J, et al. Multicentric carpotarsal osteolysis is caused by mutations clustering in the amino-terminal transcriptional activation domain of MAFB. *Am J Hum Genet.* 2014. 94(04):643. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.01.003

21. Otto EA, Tory K, Attanasio M, et al. Hypomorphic mutations in meckelin (MKS3/TMEM67) cause nephronophthisis with liver fibrosis (NPHP11). *J Med Genet.* 2009. 46(10):663-670. doi: 10.1136/jmg.2009.066613.

22. Belge H, Dahan K, Cambier JF, et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017. 32(5):830-837. doi: 10.1093/ndt/gfw271.

23. Okawa T, Yoshida M, Usui T, et al. A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2015. 15:66. doi: 10.1186/s12902-015-0065-7.

24. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A.* 2018. 176(6):1341-1348. doi: 10.1002/ajmg.a.38693.

25. Nordenvall AS, Cao J, Markljung E, et al. Evaluation of BNC2 as a new candidate gene for hypospadias. *Journal of Medical Genetics and Genomics.* 2015. 7(1):1-6. doi:10.5897/JMGG2015.0078

26. Fernandez-Prado R, Kanbay M, Ortiz A, et al. Expanding congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) genetics: basonuclein 2 (BNC2) and lower urinary tract obstruction. *Ann Transl Med.* 2019. 7(Suppl 6):S226. doi: 10.21037/atm.2019.08.73.

27. Кондратенко И., Суслицын Е., Вахлярская С., и др. Синдром Кабуки. Вопросы гематологии/онкологии

и иммунопатологии в педиатрии. 2017. 16(4):75-83. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83

Kondratenko IV, Suspitsin EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Kabuki syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017. 16(4):75-83. (In Russ.) doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83

28. König JC, Karsay R, Gerß J, et al. Refining Kidney Survival in 383 Genetically Characterized Patients With Nephronophthisis. *Kidney Int Rep.* 2022. 7(9):2016-2028. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.035.

29. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.А. Нефронофтиз вследствие мутации гена TMEM67. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022. 67(2):121-126. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

Andreeva E.F., Savenkova N.A. Nephronophthisis due to mutation in the TMEM67 gene. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2022. 67(2):121-126. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

30. Petzold F, Billot K, Chen X, et al. The genetic landscape and clinical spectrum of nephronophthisis and related ciliopathies. *Kidney Int.* 2023. 104(2):378-387. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.007.

31. Mache C, Hubmann H. Renal Agenesis, Dysplasia, Hypoplasia, and Cystic Diseases of the Kidney. In: Riccabona, M. (eds) *Pediatric Urogenital Radiology.* Medical Radiology. 2018. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-39202-8\_11

32. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ, et al. Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. *Kidney Int.* 2016. 89(2):476-486. doi: 10.1038/ki.2015.319

33. Heidet L, Morinière V, Henry C, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(10):2901-2914. doi: 10.1681/ASN.2017010043

34. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML, et al. Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet.* 2018. 93(4):860-869. doi: 10.1111/cge.13185

35. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019. 95(4):914-928. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.031.

36. Koenigbauer JT, Fangmann L, Reinhardt C, et al. Spectrum of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) including renal parenchymal malformations during fetal life and the implementation of prenatal exome sequencing (WES). *Arch Gynecol Obstet.* 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07165-8

37. Verbitsky M, Westland R, Perez A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet.* 2019. 51(1):117-127. doi: 10.1038/s41588-018-0281-y

Дата получения статьи: 21.09.2023

Дата принятия к печати: 19.03.2024

Submitted: 21.09.2023

Accepted: 19.03.2024