Полногеномное секвенирование в диагностике заболеваний почек у детей

Ю.Ю. Шапран (yulya.fedolidze@bk.ru), О.С. Грознова, С.В. Папиз, Л.С. Приходина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им.акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Whole genome sequencing in the diagnosis of chronic kidney disease in children

Yu.Yu. Shapran (yulya.fedolidze@bk.ru), O.S. Groznova, S.V. Papizh, L.S. Prikhodina

Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics & Children Surgery Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Цели: Моногенные заболевания почек встречаются редко, но в совокупности приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) как минимум у 20-30% детей. Генетическое тестирование с использованием полногеномного секвенирования является наиболее информативным методом с наивысшей диагностической чувствительностью для подтверждения моногенного генеза заболевания. Целью данного исследования было проведение генетической диагностики с использованием полногеномного секвенирования у детей с клиническими проявлениями генетических заболеваний почек.

Методы: В ретроспективное исследование включено 82 детей (34 мальчика, 48 девочек), средний возраст которых составил 9,0 (IQR: 3,0; 12,0) лет, обследованных в период с января 2020 по декабрь 2023 гг. Всем пациентам было проведено полногеномное секвенирование с целью верификации генетического диагноза. Только патогенные и вероятно патогенные генетические варианты, ассоциированные с фенотипом пациентов, рассматривались в качестве диагностических.

Результаты: Диагностировано 27 моногенных заболеваний почек, ассоциированных с вариантами следующих генов: *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *NPHS1*, *NPHS2*, *TRPC6*, *C3*, *ANLN*, *COQ8B*, *TRIM8*, *PAX2*, *CUBN*, *PC6*, *PKD1*, *GATM*, *CEP164*, *TTC21B*, *INVS*, *TMEM67*, *PKHD1*, *HNF16*, *CLCN5*, *AQP2*, *AVPR*, *UMOD*, *SLC34A3*, *BSND*. Среди генетически-ассоциированных заболеваний почек наиболее частыми являлись гломерулопатии (37,4%), включая коллагенопа-

тии – синдром Альпорта 1, 2, 3А, 3В типов (19,3%) и стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС)/гломерулярная протеинурия (18,1%). С несколько меньшей частотой верифицированы цилиопатии (31,3%), включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (15,7%), нефронофтиз 2, 11, 12, 15 типов (7,2%), аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек (4,8%) и HNF1B-ассоциированную нефропатию (3,6%). Генетический диагноз тубулопатий был подтвержден у 21,7% пациентов, включая дистальный почечный тубулярный ацидоз 2, 3, 4 типов (4,8%), синдром Фанкони 1, 4, 5 типов (4,8%), болезнь Дента тип 1 (3,6%), нефрогенный несахарный диабет 1 и 2 типов (3,6%), UMOD-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (2,4%), гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (1,2%) и синдром Барттера IV тип (1,2%). Молекулярный диагноз врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей был подтвержден у 6% пациентов.

Заключение: Среди детей с моногенными заболеваниями почек, верифицированными при полногеномном секвенировании наиболее частыми являлись коллагенопатии и СРНС/гломерулярная протеинурия, почти в трети случаев выявлены цилиопатии, генетический диагноз тубулопатий был подтвержден в каждом пятом случае. Полногеномное секвенирование позволяет установить точный генетический диагноз, разработать индивидуализированные стратегии лечения, провести скрининг родственников из группы риска и оценить прогноз прогрессирования заболевания почек.

Клинико-генетическая характеристика и почечные исходы WT1-ассоциированной гломерулопатии у детей

А.В. Топчий¹ (anastasia_topchiy@mail.ru), Е.Н. Солодовникова², Л.С. Приходина^{1,3}

- ¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- ² ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва
- ³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Clinical and genetic characteristics and kidney outcomes of WT1-associated glomerulopathy in children

A.V. Topchii¹ (anastasia_topchii@mail.ru), E.N. Solodovnikova², L.S. Prikhodina^{1,3}

- ¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow
- ² Research Centre for Medical Genetics, Moscow
- ³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Актуальность проблемы. Патогенные варианты в гене *WT1* у детей могут быть ассоциированы с патологией почек в виде нефротического синдрома (НС) тип 4 (ОМIM # 256370) или в составе синдромов Денис-Драш (ОМIM # 194080) и Фрайзер (ОМIM # 136680). Ген *WT1* кодирует ДНК-связывающий белок – транскрипционный фактор, ответственный за формирование почек, мочевыводящих путей, половых желез и мезотеллиальной ткани во время эмбриогенеза.

Цель работы. Описать клинические и молекулярно-генетические особенности *WT1*-ассоциированной гломерулопатии у российской когорты детей, оценить почечные исходы и эффективность антипротеинурической терапии.

Материалы и методы исследования. В ретро-проспективное одноцентровое исследование были включены 9 детей с гломерулопатией, ассоциированной с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *WT1*. Медиана возраста детей на момент первичного обследования составила 3.7 (ИКР: 1.5; 11.3) лет; на момент последнего обследования – 10.9 (ИКР: 7.4; 14.9) лет. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 38.0 (ИКР: 13.0; 107.0) мес. Всем детям было проведено клинико-лабораторное обследование с определением расчетной СКФ (рСКФ) по формуле СКiD U25 для оценки почечных исходов. Молекулярно-генетическое исследование проводилось всем детям: секвенирование по Сэнгеру (n=5), секвенирование панели генов (n=3), полное секвенирование экзона (n=1).

Полученные результаты. Манифестация заболевания в виде НС наблюдалась у 7 (77.8%) детей в возрасте 24.0 (ИКР: 9.0; 147.0) мес. и в виде протеинурии – у 2 (22.2%) пациентов в возрасте 24 и 36 мес. Артериальная гипертензия отмечалась у 6 (66.7%) детей при первичном обследовании в отделении нефрологии Института Вельтищева. Нефробиоп-

сия выполнена 4 (44.4%) пациентам со стероид-резистентным НС, у всех выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз. Опухоль Вильмса идентифицирована у 3 (33.3%) пациентов (возраст нефрэктомии – 11, 13, 56 мес.). У 4 из 5 (80%) девочек выявлен кариотип 46,XY и дисгенезия гонад, в связи с чем всем проведена превентивная гонадэктомия. У 2 из 4 (50%) мальчиков выявлялась дисгенезия гонад. Хирургическая коррекция пола была проведена 3 из 6 (50%) детям с выявленной дисгенезией гонад. Молекулярно-генетическая верификация диагноза проведена в возрасте 78.0 мес. (ИКР: 34.0; 152.0), которая идентифицировала варианты в интроне 9 (n=5), интроне 6 (n=1) и экзоне 9 (n=3) гена *WT1*. У 5 (55.6%) детей был верифицирован синдром Фрайзера, у 4 (44.4%) пациентов – синдром Денис-Драш. Все пациенты получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в дозе 0.28 (ИКР: 0.14; 0.43) мг/кг/сут. или блокаторами рецепторов к ангиотензину-II (БРА) в дозе 0.89 мг/кг/сут. Не выявлено значимых различий уровня протеинурии на терапии иАПФ и БРА при первичном и последнем обследовании пациентов: 1.36 (ИКР: 0.76; 3.89) пр. 2.53 (ИКР: 0.91; 3.24) г/м²/сут. (p=0.84). Установлено прогрессирующее снижение рСКФ при первичном и последнем обследовании пациентов: 67.9 (ИКР: 53.0; 70.0) пр. 35.9 (ИКР: 22.0; 71.0) мл/мин/1.73 м² (p=0.129). Хроническая болезнь почек 5 стадии наблюдалась у 1 (11.1%) пациента.

Заключение. В структуре *WT1*-ассоциированных гломерулопатий синдром Фрайзера выявлен у 55.6% детей, синдром Денис-Драш – у 44.4% пациентов. Проводимая терапия иАПФ и БРА не приводила к снижению протеинурии и стабилизации рСКФ. Пациентам с *WT1*-ассоциированными гломерулопатиями необходима эффективная терапия, направленная на снижение темпов прогрессирования заболевания.