

Клинико-генетическая характеристика иммуно-костной дисплазии Шимке у российских детей: одноцентровое исследование

Топчий А.В.^{1,2} (anastasia_topchiy@mail.ru), Приходина Л.С.^{2,3}

¹ Кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Clinical and genetic characteristics of Schimke immuno-osseous dysplasia in russian children: a single-centre study

Topchii A.V.^{1,2} (anastasia_topchiy@mail.ru), Prikhodina L.S.^{2,3}

¹ Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Актуальность проблемы. Иммуно-костная дисплазия Шимке (ИКДШ) (ОМIM #242900) – ультра-редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, ассоциированное с вариантами в гене *SMARCA1*, который кодирует АТФ-зависимый А-подобный белок, участвующий в процессах ремоделирования хроматина, репликации и репарации ДНК. Характерными клиническими проявлениями ИКДШ являются задержка роста, спондилоэпифизарная дисплазия, прогрессирующая гломерулопатия и Т-клеточный иммунодефицит.

Цель работы. Определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ИКДШ у российской когорты детей, оценить эффективность антипротеинурической терапии и почечные исходы.

Материалы и методы исследования. В ретро-проспективное одноцентровое исследование были включены 18 детей с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *SMARCA1*. Медиана возраста детей при первичном обследовании составила 4.5 (ИКР: 3.0; 5.6) года, при последнем обследовании – 6.0 (ИКР: 5.6; 7.0) лет. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 21.0 (ИКР: 7.0; 27.0) мес. Всем детям было проведено клинико-лабораторное обследование с определением уровня экскреции белка с мочой (г/л) и расчетной СКФ (pСКФ) по формуле *CKiD U25* для оценки почечных исходов. Молекулярно-генетическое исследование было проведено всем детям: секвенирование панели генов ($n=8$), полноэкзомное секвенирование ($n=5$), секвенирование по Сэнгеру ($n=3$), полногеномное секвенирование ($n=2$). Все дети получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего

фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину-II (БРА) с антипротеинурической и нефропротективной целью.

Полученные результаты. У всех детей выявлена низкая (<2500 г) и очень низкая (<1500 г) масса тела при рождении. Манифестация гломерулопатии в виде стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) отмечалась у 89% детей в возрасте 54.5 (ИКР: 43.5; 61.5) мес., у 11% детей – в виде изолированной гломерулярной протеинурии в возрасте 32.5 (ИКР: 19.0; 46.0) мес.

При первичном обследовании в отделении нефрологии Института Вельтищева у всех детей установлена выраженная задержка роста: SDS -4.5 (ИКР: -5.6; -2.5). У 67% пациентов выявлены спондилоэпифизарная дисплазия и первичный иммунодефицит. Артериальная гипертензия отмечалась в 56% случаев. Лейкопения обнаружена у 44% пациентов с ИКДШ.

При последующем наблюдении в Институте Вельтищева у 67% детей выявлена патология органов зрения в виде астигматизма, гиперметропии, помутнения роговицы и дистрофии сетчатки. Патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит и/или гипотиреоз) установлена у 61% пациентов. Гиперпигментация кожи в виде пятен цвета «кофе с молоком» была отмечена у 50% детей. Цереброваскулярные нарушения наблюдались в 28% случаев. Нефробиопсия выполнена у 17% детей, у всех пациентов выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз. При электронной микроскопии в 100% случаев определялись признаки подоцитопатии. Молекулярно-генетическая диагностика выполнена

в возрасте 51,5 (ИКР: 43,3; 60,0) мес., у всех детей были обнаружены гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты в гене *SMARCAL1*. В 89% случаев идентифицирован патогенный вариант с.2542G>T (p.Glu848Ter) в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SMARCAL1*. При первичном и последнем обследовании на терапии иАПФ/БРА не отмечалось статистически значимых различий уровня протеинурии: 3,0 (ИКР: 1,5; 10,7) пр. 5,0 (ИКР: 3,0; 6,5) г/л ($p=0,461$). Установлено прогрессирующее снижение рСКФ при первичном и последнем обследовании пациентов на терапии иАПФ/БРА: 58,6 (ИКР: 48,3; 68,1) пр. 25,9 (ИКР: 14,2; 50,8) мл/мин/1,73 м² ($p=0,055$). Прогрессиру-

вание в хроническую болезнь почек (ХБП) 5 стадии определено в 17% случаев. Летальный исход отмечался у 33% детей.

Заключение. ИКДШ является мультисистемным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим снижением функции почек до ХБП 5 и неблагоприятным прогнозом в виде летального исхода. В 89% случаев причиной ИКДШ у российских детей является патогенный вариант с.2542G>T (p.Glu848Ter) в гене *SMARCAL1*. У детей с ИКДШ установлено отсутствие антипротеинурического и нефропротективного эффекта терапии иАПФ/БРА, что подтверждает необходимость разработки эффективной терапии.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-4-482-483

Структура моногенных гломерулопатий у российских детей: одноцентровое исследование

Топчий А.В.^{1,2} (anastasia_topchiy@mail.ru), Приходина Л.С.^{2,3}

¹ Кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Spectrum of monogenic glomerulopathies in russian children: a single-centre study

Topchii A.V.^{1,2} (anastasia_topchiy@mail.ru), Prikhodina L.S.^{2,3}

¹ Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Актуальность проблемы. Гломерулопатии являются гетерогенной группой заболеваний, обусловленных поражением клубочкового аппарата почек и характеризующихся протеинурией. Среди клинических проявлений гломерулопатий выделяют стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) и изолированную гломерулярную протеинурию. У ряда детей гломерулопатия может отмечаться в рамках наследственных синдромов. Одной из причин развития гломерулопатий являются дисфункция, повреждение или потеря подоцитов. В настоящее время установлено, что более 60 генов являются причиной подоцитопатий.

Цель работы. Представить клиническую и молекулярно-генетическую характеристику моногенных гломерулопатий у российской когорты детей.

Материалы и методы исследования. В ретро-проспективное одноцентровое исследование были включены 120 детей (57М/63Д) со СРНС и изолированной гломерулярной протеинурией. Всем детям проводилось молекулярно-генетическое исследование: полногеномное секвенирование ($n=46$), полноэкзомное секвенирование ($n=20$), секвенирование панели генов ($n=44$), секвенирование по Сэнгеру ($n=10$).

Полученные результаты. Моногенный генез гломерулопатий, ассоциированный с патогенными и вероятно патогенными вариантами установлен у 38,4% детей ($n=46$). Медиана возраста клинической диагностики моногенных гломерулопатий у наших пациентов составила 49,0 (ИКР: 29,8; 69,8) мес., возраста молекулярно-генетической диагностики – 70,0