

# Клинико-генетические характеристики российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу: опыт одного центра

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

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Российская Федерация

**Для цитирования:** Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В. и соавт. Клинико-генетические характеристики российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу: опыт одного центра. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):88-100. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-88-100

## Clinical and genetic characteristics of russian children with Dent's disease and Lowe syndrome: a single-center experience

A.M. Milovanova, P.V. Ananin, T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, A.N. Tsygin  
«National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russian Federation,  
2/1, Lomonosovsky pr. Moscow, 119991, Russian Federation

**For citation:** Milovanova A.M., Ananin P.V., Vashurina T.V. et al. Clinical and genetic characteristics of russian children with Dent's disease and Lowe syndrome: a single-center experience. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):88-100. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-88-100

### Резюме

Болезнь Дента и синдром Лоу – наследственные тубулопатии, характеризующиеся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Протеинурия может достигать высоких значений, что требует дифференциальной диагностики со стероид-резистентным нефротическим синдромом.

**Материалы и методы:** на базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с 2010 по 2025 годы наблюдался 41 ребенок с болезнью Дента или синдромом Лоу. Болезнь Дента 1 типа подтверждена у 29 детей (71%), 2 типа – у 3 детей (7%), 3 типа – у 3 детей (7%). Синдром Лоу диагностирован у 6 детей (15%).

**Результаты:** у всех детей отмечалась низкомолекулярная протеинурия – от 139 до 3653 мг/м<sup>2</sup>/сут., медиана 1590 (952; 2248) мг/м<sup>2</sup>/сут. УЗ-признаки нефрокальциноза отмечены у 61% пациентов, гиперкальциурия также отмечена в 66% случаев.

По результатам молекулярно-генетического исследования лишь у троих детей не найдено причинных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*. Среди обнаруженных патогенных вариантов практически все были уникальны, лишь один вариант *CLCN5 c.2320C>T* отмечен у пары неродственных детей.

К моменту написания статьи (средний возраст составил 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.) снижение функции почек по клубочковой фильтрации отмечено у 41% пациентов, при этом потребность в заместительной почечной терапии возникла лишь у 1 ребенка (2%). Мы не выявили корреляций

---

Адрес для переписки: Милованова Анастасия Михайловна  
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

Corresponding author: Anastasiia M. Milovanova  
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>

между снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и максимальным уровнем протеинурии, наличием нефрокальциноза, задержкой физического развития. Выявлена корреляция Z-score роста с уровнем суточной протеинурии ( $\rho = -0,451, p < 0,01$ ).

**Выводы:** диагноз болезни Дента и синдрома Лоу может быть выставлен клинически по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования.

С учетом большого разнообразия выявленных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL* оценка генотип-фенотипических корреляций сложна и требует дальнейшего исследования на больших выборках.

**Ключевые слова:** болезнь Дента, синдром Лоу, низкомолекулярная протеинурия, нефрокальциноз, наследственные болезни почек

### Abstract

Dent disease and Lowe syndrome are hereditary tubulopathies characterized by low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, and nephrocalcinosis. Proteinuria may reach high levels, necessitating differential diagnosis with steroid-resistant nephrotic syndrome.

**Materials and Methods:** from 2010 to 2025, 41 children with Dent disease or Lowe syndrome were followed at the Nephrology Department of the National Medical Research Center for Children's Health. Dent disease type 1 was confirmed in 29 children (71%), type 2 in 3 children (7%), and type 3 in 3 children (7%). Lowe syndrome was diagnosed in 6 children (15%).

**Results:** all children exhibited low-molecular-weight proteinuria, ranging from 139 to 3,653 mg/m<sup>2</sup>/day, with a median of 1,590 (952; 2248) mg/m<sup>2</sup>/day. Ultrasound signs of nephrocalcinosis were observed in 61% of patients, and hypercalciuria was detected in 66%.

Molecular genetic testing identified causative variants in the *CLCN5* and *OCRL* genes in all but three children. Nearly all detected pathogenic variants were unique; only one variant, *CLCN5 c.2320C>T* was found in two unrelated children.

At the time of analysis (mean age 9 years 8 months, SD 5 years 1 months), decreased renal function was present in 41% of patients. Renal replacement therapy was required in only one child (2%). No correlations were found between decreased estimated GFR and maximum proteinuria level, presence of nephrocalcinosis, or growth retardation. However, a significant correlation was observed between growth Z-score and the daily proteinuria level ( $\rho = -0.451, p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Dent disease and Lowe syndrome can be clinically based on laboratory and instrumental findings, with molecular genetic testing confirming the diagnosis.

Given the wide variety of variants identified in the *CLCN5* and *OCRL* genes, establishing genotype-phenotypic correlations is challenging and requires further investigation in larger cohorts.

**Key words:** Dent disease, Lowe syndrome, low-molecular-weight proteinuria, nephrocalcinosis, hereditary kidney diseases

Болезнь Дента и синдром Лоу – наследственные тубулопатии, характеризующиеся наличием низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, прогрессирующим снижением функции почек по клубочковой фильтрации [1, 2]. Помимо указанных изменений нозологические формы могут проявляться признаками синдрома де Тони-Дебре-Фанкони – полиурией, глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией, ацидозом. У половины пациентов хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до 5 стадии в возрасте между 25 и 50 годами [3, 4]. В отличие от болезни Дента, имеющей лишь почечные проявления, для синдрома Лоу характерны также врожденная катаракта, мышечная гипотония, задержка моторного и психоречевого развития (Рисунок 1, 2). Данные состояния схожи не только клинической картиной – оба заболевания характеризуются X-сцепленным рецессивным наследованием, соответственно, поражают мальчиков, однако описаны случаи низкомолекуляр-

ной протеинурии и умеренного снижения функции почек по клубочковой фильтрации у взрослых женщин-носителей [4, 5]. Если в основе болезни Дента лежит патогенный вариант в генах *CLCN5* или *OCRL* (1 и 2 типы, соответственно), то синдром Лоу обусловлен патогенным вариантом в гене *OCRL*.

В настоящее время отсутствуют четкие данные о неравномерном распределении мутаций по экзонам гена *CLCN5*, ассоциированных с болезнью Дента 1 типа. В литературе не описаны достоверные «горячие точки» [6]. Согласно нашему наблюдению, мутации чаще выявлялись в 11 и 12 экзонах гена *CLCN5*. Варианты, приводящие к болезни Дента 2 типа, преимущественно расположены в экзонах 1-15, а при синдроме Лоу – в 15-23 экзонах [7, 8].

Ген *CLCN5* кодирует хлоридный канал ClC-5 из 746 аминокислот, который принадлежит к семейству потенциал-зависимых хлоридных каналов (ClC1-7, ClC-Ka и ClC-Kb), участвующих в возбудимости мембраны, трансэпителиальном транспорте и,



Рис. 1, 2. Фенотипические особенности ребенка с синдромом Лоу: диспропорциональность тела, высокий лоб, долихоцефалия, гиперплазия десен, крупные диспластичные ушные раковины, эпикантус, запавшая переносица.

Fig. 1, 2. Phenotypic features of a child with Lowe syndrome: disproportionate body, high forehead, dolichocephaly, gingival hyperplasia, large dysplastic auricles, epicanthus, sunken nasal bridge.

возможно, в регуляции объема клеток [9]. В почках человека *CLC-5* в первую очередь экспрессируется в проксимальных канальцевых клетках, в кортикальных собирательных трубчатках, интеркалированных клетках, а также в толстой восходящей части петли Генле. В проксимальных клетках он преимущественно локализуется во внутриклеточных субапикальных эндосомах, которые участвуют в эндоцитозной реабсорбции низкомолекулярных белков, прошедших гломерулярный фильтр. В частности, известно, что *CLC-5* участвует во внутрипросветном закислении ранней эндосомы [10]. Кроме того, была продемонстрирована коэкспрессия *CLC-5* и мегалина на плазматической мембране, что приводит к нарушению рецептор-опосредованного эндоцитоза [10].

Однако позже две независимые группы специалистов одновременно продемонстрировали, что *CLC-4* и *CLC-5* могут функционировать как антипортер  $Cl^-/H^+$  при активации положительным напряжением [11, 12].

Поскольку комплекс мегалин/кубинин опосредует реабсорбцию витамин D-связывающего белка, 25(OH)-витамина D<sub>3</sub> и паратиреоидного гормона (ПТГ), которые фильтруются клубочками, потеря этих медиаторов с мочой может потенциально привести к противоположным эффектам в клетках проксимальных канальцев, что обуславливает различные уровни активного 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D<sub>3</sub> в сыворотке [13]. Такая изменчивость может объяснить, почему у одной линии мышей *CLC-5* KO (Knock-Out) развивается гиперкальциурия и уролитиаз [14], а у другой – нет [10], однако следует

отметить, что в данных исследованиях у мышей включались разные участки гена *CLCN5*. Небольшая часть пациентов с болезнью Дента может иметь нефрокальциоз без гиперкальциурии [15, 16], что действительно может отражать тот факт, что *CLC-5* распределяется в нескольких сегментах нефрона.

*OCRL* кодирует фермент фосфатидилинозитол 4,5 бифосфат-5-фосфатазу [16, 17]. Субстрат фермента, липид фосфат 4,5-бисфосфат (PIP<sub>2</sub>), накапливается в клетках проксимальных канальцев при синдроме Лоу [18], что приводит к нарушению эндоцитоза. Белок *OCRL1* локализуется в лизосомах клеток проксимальных канальцев и в транс-Гольджисети в фибробластах.

Иногда диагностика болезни Дента сложна вследствие отсутствия клинически значимых вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*, при соответствующей заболеванию клинической картине в таких случаях выставляется болезнь Дента 3 типа [19]. Болезнь Дента 3 типа – особый термин, который используется для случаев, когда фенотип заболевания присутствует (проксимальная тубулопатия с низкомолекулярной протеинурией), а причинный патогенный вариант не выявлен. Следует отметить, что болезнь Дента 3 типа не отличается по клиническим подходам: пациентам показано динамическое наблюдение и поддерживающая терапия.

В настоящее время описано более 250 вариантов в гене *CLCN5* (болезнь Дента 1 типа), наиболее частые – миссенс, сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации [20, 21]. На сегодняшний день корреляций генотипа и фенотипа при болезни Дента 1 типа не установлено [22-24].

Патогенность интронных и других белок-некодирующих вариантов подтверждается на животных моделях с использованием мРНК [25]. Метод основан на заборе пораженной ткани или образцов крови, если интересующий ген экспрессируется в лейкоцитах, однако метод сложен и может быть воспроизведен не во всех диагностических лабораториях. Патогенность большинства описанных интронных вариантов определена T. Inoue et al. с использованием системы экспрессии минигенов (minigene assay) [26].

При болезни Дента и синдроме Лоу протеинурия может достигать нефротических значений. Несмотря на канальцевый характер протеинурии, а также отсутствие других признаков нефротического синдрома (периферические отеки, гипопротенемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия), некоторые авторы расценивают болезнь Дента как фенотип нефротического синдрома [27, 28]. Болезнь Дента может проявляться протеинурией нефротического уровня, имеющей потенциально иной генез, чем при нефротическом синдроме и не сопровождающейся гипоальбуминемией, отеками и ответом на иммуносупрессивную терапию. Имеются описания [29] случаев полного нефротического синдрома, чувствительного к терапии стероидами и ингибиторами кальцинейрина, при болезни Дента, однако данные описания дискуссионны.

Несмотря на то, что низкомолекулярная протеинурия не является показанием к биопсии почки, некоторым пациентам эта процедура проводится до верификации диагноза. Морфологическая картина неспецифична и наиболее часто соответствует фокально-сегментарному гломерулосклерозу или болезни минимальных изменений [22].

Кроме того, широкий спектр патогенных вариантов, обуславливающих болезнь Дента и синдром Лоу, свидетельствует о генетическом полиморфизме этих заболеваний, однако уровень диагностики остается недостаточным.

**Цель исследования:** описать генотип-фенотипические особенности российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу.

## Методы

На базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ за период с 2010 по 2025 годы наблюдался 41 ребенок с болезнью Дента или синдромом Лоу. Диагноз болезни Дента или синдрома Лоу выставлен на основании следующих критериев: низкомолекулярная протеинурия и наличие патогенного или вероятно патогенного варианта в генах *CLCN5* и *OCRL*. В отношении болезни Дента 3 типа критериями были низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия и/или нефрокальциноз и отсутствие патогенного/вероятно патогенного варианта при про-

ведении молекулярно-генетического исследования в объеме секвенирования клинического экзона.

Всем пациентам были проведены оценка физического развития с расчетом Z-score по росту при рождении и при финальном наблюдении, ультразвуковое исследование почек, лабораторное исследование с расчетом функции почек по клубочковой фильтрации по формуле Шварца [30], оценка протеинурии, глюкозурии, фосфатурии, кальциурии, ацидоза; оценка физикальных и рентгенологических признаков рахита; проведена диагностика катаракты и задержки моторного, психо-речевого развития, а также исследование поведенческих особенностей.

Верификация проксимальной тубулярной дисфункции проводилась путем оценки полиурии, глюкозурии (тест-полоска), фосфатурии (расчет фракционной экскреции фосфатов), метаболического ацидоза (оценка анализа кислотно-щелочного равновесия).

Кальциурия была оценена биохимическим методом с расчетом 24-часовой экскреции кальция на массу тела (ммоль/кг/сут., норма менее 0,1 ммоль/кг/сут.) или соотношения кальция к креатинину (ммоль/ммоль, норма менее 2,6 ммоль/ммоль в возрасте 0-6 мес., менее 2,2 ммоль/ммоль в возрасте 6-12 мес., менее 1,5 ммоль/ммоль в возрасте 1-2 г., менее 1,4 в возрасте 2-3 г., менее 1,1 ммоль/ммоль в возрасте 3-5 лет, менее 0,8 ммоль/ммоль в возрасте 5-7 лет, менее 0,7 ммоль/ммоль в возрасте 7-17 лет) у детей при невозможности сбора суточной порции мочи. Протеинурия оценена по результатам исследования мочи биохимическим методом с расчетом суточной экскреции белка на метр квадратный поверхности тела (г/м<sup>2</sup>/сут., норма менее 0,15 г/м<sup>2</sup>/сут.) или соотношения белок/креатинин (г/мкмоль, норма менее 0,02 г/мкмоль). Низкомолекулярный характер протеинурии верифицирован путем исследования  $\beta$ 2-микроглобулина в моче (референсные значения менее 300 мг/л). В случае нефротического уровня протеинурии мы также оценивали экскрецию микроальбумина с мочой.

Всем детям с подозрением на болезнь Дента проведено высокопроизводительное секвенирование (ВПС) панели генов, включающей таргетные области более 200 генов, мутации которых обуславливают наследственные болезни почек, в том числе гены *CLCN5* и *OCRL*. Целевые участки генов были проанализированы при помощи метода массового параллельного секвенирования (NGS – Next Generation Sequencing). Обогащение целевыми фрагментами проводилось с использованием кастомной панели зондов SeqCapEZ (Roche, USA, Santa Clara). Секвенирование проводилось на платформах Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, USA, Waltham) и MiSeq (Illumina, USA, San Diego). Все каузальные нуклеотидные варианты, обнаруженные методом NGS, были валидированы при помощи секвенирования методом

Сэнгера на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Оценка выявленных вариантов проводилась в соответствии с Российским руководством по интерпретации нуклеотидных вариантов, а также в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) [31, 32].

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SPSS 26. Описательная статистика включала расчет медиан и межквартильных размахов количественных переменных, качественные данные представлены частотами. Для проверки различий количественных переменных в независимых выборках применялся критерий Краскала-Уоллиса, для связанных – ранговый критерий Вилкоксона, различия частот проверялись с помощью точного критерия Фишера. Также для оценки корреляций в отношении связанных выборок использовался двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони. Для определения корреляционной зависимости использовался коэффициент Пирсона. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В отделении нефрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдается 41 мальчик с болезнью Дента и синдромом Лоу. Болезнь Дента 1 типа подтверждена у 29 детей (71%), 2 типа – у 3 детей (7%), 3 типа (без верифицированной молекулярно-генетической причины) – у 3 детей (7%). Синдром Лоу диагностирован у 6 детей (15%).

В представленную выборку включены четыре пары sibсов, остальные дети не имеют между собой родственных связей.

Возраст на момент последнего наблюдения составил от 7 мес. до 17 лет 11 мес. Средний возраст составил 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.

Наследственный анамнез отягощен по протеинурии или мочекаменной болезни у 20 пациентов (49%): у 15 пациентов с болезнью Дента 1 типа, 3 – с болезнью Дента 2 типа, 2 – с синдромом Лоу.

При рождении дети имели удовлетворительные ростовые показатели – Z-score по росту 1,28 (0,7; 2,32), однако ростовые прибавки были недостаточны и на момент последнего наблюдения Z-score по росту составил -0,35 (-1,47; 0,33), минимальный рост за время наблюдения составил Z-score -0,92 (-1,83; -0,04). При рождении Z-score по росту не отличались при болезни Дента 1, 2 и 3 типа и синдроме Лоу ( $p=0,08$ ), однако к более старшему возрасту (на момент последнего наблюдения, медиана возраста 8 лет 2 мес.) показатели роста детей с болезнью Дента 1 типа и синдромом Лоу отличались ( $p=0,005$ ), а между детьми с болезнью Дента 1

и 2 типа и болезнью Дента 2 типа и синдромом Лоу значимой разницы по росту не было выявлено.

Медианный возраст первичного обращения к нефрологу составил 12 (3; 46) мес., основной причиной обращения была протеинурия, выявленная при рутинном обследовании, – у 81% детей. Также среди причин отмечены изменения по УЗИ (нефрокальциноз, конкременты), отягощенный по заболеваниям почек наследственный анамнез, костные деформации (в случаях с синдромом Лоу).

У всех детей отмечена низкомолекулярная протеинурия, подтвержденная анализом на  $\beta_2$ -микроглобулин в моче. Возраст обнаружения протеинурии составил 7 (2; 24) мес.

Уровень протеинурии составил от 139 до 3653 мг/м<sup>2</sup>/сут., медиана 1590 (952; 2248) мг/м<sup>2</sup>/сут., белок/креатинин мочи от 0,1 до 2,26 г/ммоль, медиана 0,4 (0,2; 0,53) г/ммоль. Гипопротеинемии, гипоальбуминемии не обнаруживалось.

По данным УЗИ при первичном обращении нефрокальциноз отмечен у 61%: у 17 детей (42%) – 1-я УЗ-стадия, у 7 детей (17%) – 2-я УЗ-стадия, у 1 ребенка (2%) – 3-я УЗ-стадия. Лишь у 7% (3 ребенка) отмечены единичные конкременты.

У 24 детей (59%) по данным исследования суточной порции мочи отмечалась гиперкальциурия (более 0,1 ммоль/кг/сут.), при этом медиана кальциурии (с учетом детей с нормальной экскрецией солей кальция с мочой) составила 0,15 (0,11; 0,22) ммоль/кг/сут., кальций/креатинин 1,11 (0,43; 1,76) ммоль/ммоль.

При обследовании у 7 детей отмечена фосфатурия, однако гипофосфатемия и признаки рахита наблюдались лишь у двоих детей – оба ребенка получали дотацию фосфатов и низкие дозы альфакальцидола. У обоих по данным УЗИ не было признаков нефрокальциноза или мочекаменной болезни.

Среди других признаков синдрома де Тони-Дебре-Фанкони отмечались полиурия (2 ребенка), глюкозурия (3 ребенка), ацидоз (при сохранной функции почек, 1 ребенок).

Экстраренальные проявления были выявлены лишь у пациентов с синдромом Лоу: у всех этих детей выявлена катаракта, у 4/6 (67%) – интеллектуальная недостаточность, у 2/6 (33%) – фокальная эпилепсия, у 1/6 – нистагм и косоглазие, у 1/6 – глаукома, у 1/6 – бicuspidальный аортальный клапан с недостаточностью кровообращения.

По результатам молекулярно-генетического исследования лишь у троих детей не было найдено каузальных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*, в связи с чем этим пациентам была выставлена болезнь Дента 3 типа. Среди найденных патогенных вариантов практически все были уникальны, в гене *CLCN5* лишь четыре варианта повторялись у двоих детей (среди них три пары sibлингов), вариант *CLCN5 c.2320C>T* отмечен у пары неродственных

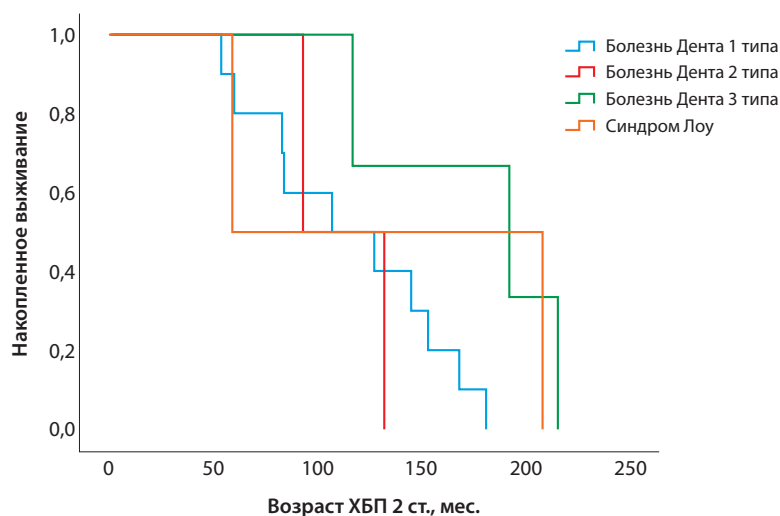


Рис. 3. Снижение функции почек по клубочковой фильтрации до значений СКФ, соответствующих хронической болезни почек 2 стадии.

Fig. 3. Decrease of renal function corresponding to chronic kidney disease stage 2.

детей, из соседних регионов (расстояние между населенными пунктами проживания 280 км). Среди всех найденных вариантов в гене *CLCN5* лишь 6 были описаны ранее.

Все обследованные матери (16 матерей, 39%) были носителями выявленного у ребенка нуклеотидного варианта.

В связи с протеинурией нефротического уровня в 11 случаях (27%) была проведена пункционная нефробиопсия, осложнений процедуры зафиксировано не было. Медиана возраста проведения нефробиопсии составила 6,5 (2; 9,8) лет.

По результатам морфологического исследования нефробиоптата картина без изменений на светоптическом уровне выявлена в 7 случаях (64%), фокально-сегментарный гломерулосклероз в 2 случаях, у одного ребенка описана умеренная мезангиальная пролиферация с тубулоинтерстициальной инфильтрацией, у одного – нефросклероз. Иммуногистохимическое исследование не выявило отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента.

Пятеро детей по месту жительства получили курс терапии преднизолоном 2 мг/кг/сут. – без эффекта, возраст назначения терапии составил 3,2 (1; 4) лет.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) получали 26 детей, из них эналаприл в дозе 0,12 (0,08; 0,14) мг/кг/сут. – 22 ребенка. На фоне данной терапии снижения протеинурии в динамике через 6 и 12 мес. не отмечено,  $p=0,779$ .

Цитратную смесь с целью замедления прогрессирования нефрокальциноза и/или конкрементообразования получали 25 детей, доза 0,52 (0,4; 0,83) ммоль/кг/сут. Диапазон целевых рН мочи поддерживался в пределах 6,8–7,2.

К моменту написания статьи (средний возраст 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.) сниженную функцию почек по клубочковой фильтрации, соответствующую

ступю ХБП 2 стадии, имели 11 детей (из них болезнь Дента 1 типа – 7 детей, см. рисунок 3), 3 стадии – 6 детей (из них болезнь Дента 1 типа – 3 ребенка). Потребность в инициации заместительной почечной терапии за время наблюдения возникла лишь у 1 ребенка (2%), ребенок трансплантирован премепитивно в 17 лет 7 мес.

Мы не выявили корреляций между снижением расчетной СКФ и максимальным уровнем протеинурии, наличием нефрокальциноза, задержкой физического развития. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы Z-score роста с уровнем суточной протеинурии ( $\rho=-0,451$ ,  $p<0,01$ ) и гиперкальциурией по данным исследования разовой порции мочи ( $\rho=-0,427$ ,  $p=0,021$ , корреляция значима на уровне 0,05).

## Обсуждение

Болезнь Дента и синдром Лоу рассматриваются нами в рамках одной статьи вследствие общности патогенетических механизмов и клинической картины.

Изолированная протеинурия отмечена у 32% (13/41) пациентов, причем при болезни Дента 1 типа – у 9/29 пациентов (31%), что несколько меньше, чем в многоцентровом исследовании С. Burballa et al. [33], в которое были включены 163 пациента с болезнью Дента 1 типа. Классическая триада, включающая низкомолекулярную протеинурию, гиперкальциурию и нефрокальциноз/нефролитиаз [34], отмечена у 17 пациентов (41%), из них при болезни Дента 1 типа у 13 пациентов (45%), что существенно выше, чем в других исследованиях [30].

Нефрокальциноз по полученным нами данным отмечался при болезни Дента 1 типа, но не при 2 типе (62% против 0%), что находит подтверждение в зарубежных публикациях [20].

Таблица 1 | Table 1

Фенотипические проявления болезни Дента 1, 2 и 3 типов и синдрома Лоу  
Phenotypic manifestations of Dent disease types 1, 2 and 3 and Lowe syndrome

	Болезнь Дента 1 типа, n=29	Болезнь Дента 2 типа, n=3	Болезнь Дента 3 типа, n=3	Синдром Лоу, n=6	p
Возраст обращения, мес. (Ме (Q1; Q3))	11 (3; 58)	12 (1; 12)	125 (12; 192)	2 (1; 12)	0,063
Протеинурия, г/1,73 м <sup>2</sup> /сут. (Ме (Q1; Q3))	1,59 (0,93; 2,33)	2,05 (1,55; 2,24)	1,05 (0,46; 1,77)	2,26 (0,40; 3,00)	0,555
Гиперкальциурия, %	55%	100%	50%	100%	0,316
Нефрокальциноз, %	62%	0%	100%	67%	0,183
Снижение СКФ*, %	34%	67%	100%	33%	0,124
pСКФ (Ме (Q1; Q3))	116 (87; 130)	77 (38; 106)	52 (49; 83)	119 (83; 130)	0,103

\* Менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Низкое физическое развитие чаще описано при болезни Дента 2 типа, чем при болезни Дента 1 типа – 54% против 27%,  $p < 0,01$  у L. Gianesello et al. [21], аналогичные результаты получены N. Sakakibara et al. [35]

Болезнь Дента и синдром Лоу являются прогностически неблагоприятными вследствие отсутствия эффективной терапии и высокого риска динамического снижения функции почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 стадии в возрасте между 30 и 50 годами [4]. Механизмы прогрессирования ХБП при болезни Дента и синдроме Лоу достоверно неизвестны, однако существует гипотеза, что кристаллы кальция индуцируют хроническое воспаление и фиброз интерстиция [36], что мы и наблюдали при морфологическом исследовании нефробиоптатов пациентов с болезнью Дента (ребенок №1).

Интересно, что несмотря на поздние сроки развития почечной недостаточности по данным зарубежных источников, в нашей выборке сниженная функция почек отмечалась уже к 10 годам 8 мес., SD 4 года 4 мес., а ХБП 3 стадии – к 14 годам 6 мес., SD 11 мес. На сегодняшний день существуют лишь единичные описания прогрессирования ХБП до 5 стадии в детском возрасте [19, 37, 38]. Подробный анализ медицинской документации и дополнительное клиническое обследование не выявили каких-либо факторов, которые можно было бы рассматривать в качестве предиктора снижения почечной функции при болезни Дента и синдроме Лоу.

N. Sakakibara et al. подтверждают более неблагоприятные прогнозы относительно почечной выживаемости при болезни Дента 2 типа, чем при болезни Дента 1 типа (ХБП 5 ст. 44% против 28%,  $p < 0,01$ ) [35], схожая тенденция наблюдается и по полученным нами результатам (Таблица 1).

Мы также сравнили уровни протеинурии и кальциурии у детей с сохранной функцией почек по клубочковой фильтрации (ХБП 1-2 стадий) и у пациентов с ХБП 3-5 стадиями и не обнаружили значимых различий, что может быть недостаточно достоверным вследствие малой выборки.

Интересно, что при болезни Дента и синдроме Лоу обнаружена связь снижения функции почек по клубочковой фильтрации и повреждения клубочков (сглаживания малых отростков подоцитов), а вот зависимости между функцией почек и степенью интерстициального фиброза, инфильтрации, повреждения канальцев или нефрокальцинозом не выявлено [39]. Следует отметить, что в данной работе также выявлена связь между снижением функции почек и уровнем суточной протеинурии, однако уровень альбуминурии не учитывался. Механизмы развития подоцитопатии требуют дальнейшего изучения.

Хотя болезнь Дента является проксимальной тубулопатией, направляющим клиническим диагнозом часто является стероид-резистентный нефротический синдром [40, 41]. Сложности диагностики болезни Дента и синдрома Лоу могут быть обусловлены невозможностью рутинного определения  $\beta 2$ -микроглобулина мочи при протеинурии нефротического уровня, что ведет к ошибочно выставленным показаниям к биопсии почки и проведению морфологического исследования, не являющегося специфичным. С обнаружением признаков фокально-сегментарного гломерулосклероза в биоптате связано ошибочное назначение иммуносупрессивной терапии вследствие трактовки состояния как стероид-резистентный нефротический синдром. Все пациенты с выполненной нефробиопсией были госпитализированы в нашу клинику с направляющим диагнозом «Стероид-резистентный нефротический синдром», несмотря на отсутствие гипопроteinемии, гипоальбуминемии, гиперхолестеринемии и отеочного синдрома.

Среди пациентов нефрологического отделения наблюдается ребенок с полным симптомокомплексом нефротического синдрома, оказавшегося стероид-резистентным, однако ответившим на терапию ингибиторами кальцинейрина в течение 4 месяцев. У ребенка по результатам молекулярно-генетического исследования выявлен вариант *c.2201C>T, p.Q761\** в гене *CLCN5*. Однако с учетом клинической картины (хороший ответ на иммуносупрессив-

ную терапию и высокий уровень альбуминурии) данный случай не может быть однозначно расценен как болезнь Дента. Наличие нуклеотидного варианта в гене *CLCN5*, который по данным компьютерного анализа расценивается как вероятно патогенный, в этой ситуации не позволяет установить диагноз болезни Дента безоговорочно. По данным литературы [29], описано два случая с подобной клиникой и патогенными вариантами – дупликация 7-8 экзона в гене *OCRL1* и *c.796A>G, p.I266V* в гене *CLCN5*. Во всех случаях гиперкальциурия, нефрокальциноз/нефролитиаз отсутствовали, а также оба пациента имели ответ на стероидную терапию.

В то же время, у одного из наших пациентов с низкомолекулярной протеинурией и отягощенным наследственным анамнезом, но без гиперкальциурии, нефрокальциноза/нефролитиаза, выявлен интронный вариант *c.415+3A>G* в гене *CLCN5* в отсутствие других потенциальных причинных вариантов. Данный вариант приводит к потере донорского сайта сплайсинга. Мы расценили данный случай как болезнь Дента 1 типа.

Ни один из найденных нами вариантов ранее не описан в литературе (однако часть найденных вариантов описана нами ранее в публикации С. Burballa et al. [33]), что, наряду с большим разнообразием выявленных вариантов (лишь один патогенный вариант выявлен у двоих неродственных пациентов, см. таблицу 1), может свидетельствовать о широком генетическом полиморфизме, характерном для X-сцепленных болезней, и низком уровне диагностики болезни Дента.

В последнее время многими авторами подчеркивается отсутствие генотип-фенотипических корреляций при болезни Дента 1 типа. На примере sibсов описано разное течение заболевания, когда один из братьев имел сохранную функцию почек, а второй – раннее прогрессирование до почечной недостаточности [42-46]. Среди описываемых нами пациентов значимой разницы в отношении тяжести течения заболевания отмечено не было (дети №5 и 6, №11 и 12, №28 и 29, №30 и 31).

Таким образом, проведение молекулярно-генетического исследования позволяет верифицировать диагноз, однако не позволяет спрогнозировать срок и скорость снижения почечной функции. На сегодняшний день клинических и лабораторных факторов риска раннего снижения функции почек по клубочковой фильтрации также не существует.

Кроме того, традиционная нефропротективная и антипротеинурическая терапия иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина также не показали эффекта в отношении болезни Дента и синдрома Лоу, и единственной терапевтической опцией при данных состояниях остается защелачивание мочи цитратной смесью в случае наличия гиперкальциурии с целью замедления прогрессирования нефрокальциноза. Имеются данные об эффективности иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в отношении снижения протеинурии при болезни Дента [22, 47], однако эти данные не нашли подтверждения по полученным нами результатам.

## Выводы

При отсутствии отечного синдрома и гипоальбуминемии даже на фоне массивной протеинурии врач должен заподозрить тубулопатию (в т.ч. болезнь Дента или синдром Лоу) и определить уровень низкомолекулярных белков в моче. Диагноз болезни Дента и синдрома Лоу может быть выставлен клинически по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования, что позволяет избежать проведения нефробиопсии и потенциально неэффективной иммуносупрессивной терапии.

С учетом большого разнообразия выявленных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL* оценка генотип-фенотипических корреляций сложна и требует дальнейшего исследования на больших выборках пациентов с синдромом Лоу и болезнью Дента для понимания патофизиологических механизмов заболевания и поиска новых терапевтических опций.

Пациентам с синдромом Лоу свойственны офтальмологические и неврологические проблемы, что требует мультидисциплинарного ведения.

Исследование обсуждено и одобрено на заседании локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ №1 22.01.2026.

The study was approved by the local independent ethical committee in the National Medical Research Center of Children's Health, protocol №1 22.01.2026.

### Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии сторонней финансовой поддержки.

### Funding source:

The authors declare no external funding.

### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests:**

The authors declare no conflict of interests.

**Вклад авторов:**

АММ – концепция работы, сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи; ПВА – сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи.; ТВВ – сбор данных, анализ и интерпретация данных, итоговая переработка статьи; ИОЗ – сбор данных, итоговая переработка статьи; ААП – сбор данных, анализ и интерпретация данных; КВС – концепция работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии для публикации; АНЦ – концепция работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии для публикации.

**Author's contribution:**

АММ – study concept and design, data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript writing; PVA – data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript writing; TVV – data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript editing; IOZ – data collection, manuscript editing; AAP – data collection, statistical analysis and data interpretation; KVS – study concept and design, statistical analysis and data interpretation, final editing and approving the manuscript; ANTs – study concept and design, statistical analysis and data interpretation, final editing and approving the manuscript.

**Информация об авторах:**

**Милованова Анастасия Михайловна** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

**Ананьин Петр Владимирович** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

**Вашурина Татьяна Валериевна** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

**Зробок Ольга Исофатовна** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

**Пушков Александр Алексеевич** – канд. биол. наук., в.н.с. лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

**Савостьянов Кирилл Викторович** – д-р биол. наук., начальник медико-генетического центра, зав.лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

**Цыгин Алексей Николаевич** – д-р биол. наук, проф., зав. нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a\_tsygin@mail.ru

**Author's information:**

**Anastasiia M. Milovanova**, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

**Petr V. Ananin**, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

**Tatiana V. Vashurina**, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

**Olga I. Zrobok**, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

**Alexandr A. Pushkov**, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

**Kirill V. Savostyanov**, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

**Alexey N. Tsygin**, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a\_tsygin@mail.ru

## Пациенты с болезнью Дента и синдромом Лоу. Описание вариантов с \* – упоминание в статье с нашим участием [32]

Patients with Dent's disease and Lowe's syndrome. Description of options with \* – mention in the article with our participation [32]

№	Возраст	Клиника	Ген, транскрипт	Нуклеотидный вариант	Белковый вариант	Частота минорного аллеля, v.4	Описание	Патогенность	Нефро-кальциноз, УЗ-стадия	Протеинурия, мг/1,73 м <sup>2</sup> /сут.	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1	17 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.415+3A>G	-	н/д	*	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	0	2744	ХБП 5 ст.
2	17 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.275G>A	p.W92*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	3325	136
3	17 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1574_1575del	p.F525Yfs*3	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0*	1592	33
4	17 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1229A>G	p.N410S	н/д	*	Вероятно патогенный (PM2+PM5+PP3+PP4)	1	2329	37
5*	13 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1576_1577dup	p.P527Sfs*9	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	3	2682	97
6*	10 лет	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1576_1577dup	p.P527Sfs*9	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	2	1531	119
7	7 лет 5 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1914del	p.E641Kfs*15	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1877	125
8	3 года 2 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.384G>A	p.W128*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1260	184
9	9 лет 5 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	seq[GRCh38] Chr11.23 (?_50,080,594-50,081,847_?)x0	-	н/д	*	Патогенный	0	2958	151
10	8 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.426del	p.G143Vfs*2	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	3653	87
11*	8 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.604-2A>G	Канонический сайт сплайсинга	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1934	130
12*	12 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.604-2A>G	Канонический сайт сплайсинга	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1308	100
13	10 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1609C>T	p.R537*	0,00009%	PMID19076289; PMID29084614	Патогенный	2	970	129
14	5 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.469G>T	p.E157*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	2	2000	105
15	15 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.2320C>T	p.R774*	0,0003%	PMID27174143; PMID37284679	Патогенный	0	1835	53
16	6 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1384_1385del	p.C462Wfs*10	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1185	140
17	9 лет 8 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1377dup	p.N460*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	1587	116
18	8 лет 2 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1162G>A	p.E388K	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	1	2160	75
19	6 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.310C>T	p.R104*	н/д	PMID36646056; PMID37284679	Патогенный	0*	400	130
20	7 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.2240T>C	p.L747P	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	1	н/д	130
21	5 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.315+1G>C	Канонический сайт сплайсинга	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	Б/кр 0,53	107

№	Возраст	Клиника	Ген, транскрипт	Нуклеотидный вариант	Белковый вариант	Частота минорного аллеля, v.4	Описание	Патогенность	Нефро-кальциноз, УЗ-стадия	Протеинурия, мг/1,73 м <sup>2</sup> /сут.	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
22	7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.941C&gt;T</i>	<i>p.S314L</i>	0,00009%	PMID37284679; PMID36646056	Патогенный	2	668	130
23	6 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2320C&gt;T</i>	<i>p.R774*</i>	0,0003%	PMID27174143; PMID37284679	Патогенный	0	780	110
24	4 года 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.1025A&gt;G</i>	<i>p.Y342C</i>	н/д	PMID30581818 PMID22913777	Патогенный	1	929	136
25	6 лет 9 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.1720dup</i>	<i>p.M574Nfs*24</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2625	128
26	4 года 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.626dup</i>	<i>p.N209Kfs*34</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	802	103
27	12 лет	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.933G&gt;C</i>	<i>p.E311D</i>	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	2	1521	63
28*	5 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2126-2133del</i>	<i>p.R779Pfs*30</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	934	80
29*	7 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2126-2133del</i>	<i>p.R779Pfs*30</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	139	130
30*	17 лет 9 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.479_482dup</i>	<i>p.K162Gfs*26</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2046	38
31*	10 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.479_482dup</i>	<i>p.K162Gfs*26</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2237	77
32	6 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.315_318del</i>	<i>p.L105Ffs*31</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1545	106
33	10 лет 4 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.262C&gt;T</i>	<i>p.Q87*</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	402	114
34	7 лет 10 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.2588_2589del</i>	<i>p.F864Hfs*2</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	2259	64
35	17 лет 11 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.1496G&gt;A</i>	<i>p.C498Y</i>	н/д	PMID29300302	Патогенный	1	2998	83
36	3 года 11 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i>	<i>Del весь ген</i>					1*	Б/кр 0,45	123
37	2 года 3 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i>	<i>Крупная делеция</i>					1	Б/кр 0,54	130
38	3 года 1 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.1847G&gt;C</i>	<i>p.R616P</i>	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	0	Н/д	130
39	16 лет 7 мес.	Болезнь Дента	-	-					1	1050	49
40	17 лет 11 мес.	Болезнь Дента	-	-					2	460	83
41	16 лет 7 мес.	Болезнь Дента	-	-					2	1770	52

ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью.

## Список литературы

1. *Eblayel AM, Copelovitch L.* Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:169-178. DOI 10.1016/j.pcl.2018.09.003
2. *Dent CE, Friedman M.* Hypercalciuric Rickets Associated with Renal Tubular Damage. *Arch Dis Child* 1964;39:240-249. DOI 10.1136/adc.39.205.240
3. *Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB et al.* X-Linked Recessive Nephrolithiasis with Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 1991;325:681-686. DOI 10.1056/NEJM199109053251003
4. *Wrong OM, Norden AGW, Feest TG.* Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 1994;87:473-493. DOI 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068957
5. *Приходина АС, Паниж СВ, Баширова ЗР, Людвиг М.* Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии? *Нефрология*. 2018;22(2):74-80 [*Prikhodina LS, Panizh SV., Bashirova ZR, Ludwig M.* Are mothers of boys with Dent's disease asymptomatic carriers for X-linked tubular disorder? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(2):74-80.] DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80 (In Russian)
6. *Böckenkamp A, Ariceta G, Böckenbauer D et al.* Dent disease: clinical practice recommendations. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2025;40:852-864. DOI 10.1093/ndt/gfaf003
7. *Shrimpton AE, Hoopes RR, Knobl SJ et al.* OCRL1 mutations in Dent 2 patients suggest a mechanism for phenotypic variability. *Nephron Physiol* 2009;112(2):27-36. DOI 10.1159/000213506
8. *Lin T, Orison BM, Leabey AM et al.* Spectrum of mutations in the OCRL1 gene in the Lowe oculocerebrorenal syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60(6):1384-1388. DOI 10.1086/515471
9. *Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA.* Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels. *Physiol Rev* 2002;82:503-568. DOI 10.1152/physrev.00029.2001
10. *Pivon N, Güntber W, Schwake M et al.* CIC-5 Cl-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000;408:369-373. DOI 10.1038/35042597
11. *Scheel O, Zdebik AA, Lourdel S, Jentsch TJ.* Voltage-dependent electrogenic chloride/proton exchange by endosomal CLC proteins. *Nature* 2005;436:424-427. DOI 10.1038/nature03860
12. *Piccolo A, Pusch M.* Chloride/proton antiporter activity of mammalian CLC proteins CIC-4 and CIC-5. *Nature* 2005;436:420-423. DOI 10.1038/nature03720
13. *Jentsch TJ.* Chloride and the endosomal-lysosomal pathway: emerging roles of CLC chloride transporters. *J Physiol* 2007;578:633-640. DOI 10.1113/jphysiol.2006.124719
14. *Wang SS.* Mice lacking renal chloride channel, CLC-5, are a model for Dent's disease, a nephrolithiasis disorder associated with defective receptor-mediated endocytosis. *Hum Mol Genet* 2000;9:2937-2945. DOI 10.1093/hmg/9.20.2937
15. *Ludwig M, Utsch B, Balluch B et al.* Hypercalciuria in patients with CLCN5 mutations. *Pediatric Nephrology* 2006;21:1241-1250. DOI 10.1007/s00467-006-0172-9
16. *Scheinman SJ.* X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998;53:3-17. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00718.x
17. *Leabey A-M, Charnas LR, Nussbaum RL.* Nonsense mutations in the OCRL-1 gene in patients with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Hum Mol Genet* 1993;2:461-463. DOI 10.1093/hmg/2.4.461
18. *Zhang X, Hartz PA, Philip E et al.* Cell Lines from Kidney Proximal Tubules of a Patient with Lowe Syndrome Lack OCRL Inositol Polyphosphate 5-Phosphatase and Accumulate Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:1574-1582. DOI 10.1074/jbc.273.3.1574
19. *Anglani F, D'Angelo A, Bertizzolo LM et al.* Nephrolithiasis, kidney failure and bone disorders in Dent disease patients with and without CLCN5 mutations. *Springerplus* 2015; 4:492. DOI 10.1186/s40064-015-1294-y
20. *Gianesello L, Del Prete D, Ceol M et al.* From protein uptake to Dent disease: An overview of the CLCN5 gene. *Gene* 2020;747:144662. DOI 10.1016/j.gene.2020.144662
21. *Gianesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA.* Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet* 2021;140(3):401-421. DOI 10.1007/s00439-020-02219-2
22. *Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T et al.* Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int* 2016;90:430-439. DOI 10.1016/j.kint.2016.04.022
23. *Smith AJ, Reed AAC, Lob NY et al.* Characterization of Dent's disease mutations of CLC-5 reveals a correlation between functional and cell biological consequences and protein structure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009;296:F390-397. DOI 10.1152/ajprenal.90526.2008
24. *Lourdel S, Grand T, Burgos J et al.* CIC-5 mutations associated with Dent's disease: a major role of the dimer interface. *Pflugers Arch* 2012;463:247-256. DOI 10.1007/s00424-011-1052-0
25. *Forino M, Grazzjotto R, Tosetto E et al.* Identification of a novel splice site mutation of CLCN5 gene and characterization of a new alternative 5' UTR end of CIC-5 mRNA in human renal tissue and leukocytes. *J Hum Genet* 2004;49(1):53-60. DOI 10.1007/s10038-003-0108-1
26. *Inoue T, Nagano C, Matsuo M et al.* Functional analysis of suspected splicing variants in CLCN5 gene in Dent disease 1. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:606-612. DOI 10.1007/s10157-020-01876-x
27. *Becherucci F, Landini S, Cirillo L et al.* Look alike, sound alike: Phenocopies in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 8363. DOI 10.3390/ijerph17228363
28. *Савостьянов КВ.* Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы. Научное издание. Москва: ООО "Полиграфист и издатель"; 2022. [*Savostyanov KV.* Modern algorithms for genetic diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients: Information materi-

als. Scientific publication. Moscow: OOO "Poligrafist i izdatel"; 2022.] ISBN 978-5-6047928-7-2. (In Russian)

29. *Chen Q, Li Y, Wu X.* Dent disease manifesting as nephrotic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2023;12(1):67-70. DOI 10.5582/irdr.2022.01125

30. *Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20(3):629-637. DOI 10.1681/ASN.2008030287

31. *Richards S, Aziz N, Bale S 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. *Genetics in Medicine* 2015;17:405-424. DOI 10.1038/gim.2015.30

32. *Рыжкова ОП, Кардымон ОА, Прохорчук ЕБ и др.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2): Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. [Рыжкова ОП, Кардымон ОА, Прохорчук ЕБ, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2): Medical genetics. 2019;18(2):3-23.] DOI 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23(In Russian)

33. *Burbulla C, Cantero-Recasens G, Prikhodina L et al.* Clinical and genetic characteristics of Dent's disease type 1 in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38:1497-1507. DOI 10.1093/ndt/gfac310

34. *Pook MA, Wrong O, Wooding C et al.* Dent's disease, a renal Fanconi syndrome with nephrocalcinosis and kidney stones, is associated with a microdeletion involving DXS255 and maps to Xp11.22. *Hum Mol Genet* 1993;2:2129-2134. DOI 10.1093/hmg/2.12.2129

35. *Sakakibara N, Nagano C, Ishiko S et al.* Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease 1 and Dent disease 2. *Pediatric Nephrology* 2020;35:2319-2326. DOI 10.1007/s00467-020-04701-5

36. *Perazella MA, Herlitz LC.* The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep* 2021;6:2942-2957. DOI 10.1016/j.ekir.2021.09.003

37. *Wong W, Poke G, Stack M et al.* Phenotypic variability of

Dent disease in a large New Zealand kindred. *Pediatric Nephrology* 2017;32(2):365-369. DOI 10.1007/s00467-016-3472-8

38. *Kubo K, Aizawa T, Watanabe S et al.* Does Dent disease remain an underrecognized cause for young boys with focal glomerulosclerosis? *Pediatrics International* 2016;58(8):747-749. DOI 10.1111/ped.12944

39. *Wang X, Anglani F, Beara-Lasic L et al.* Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016;11:2168-2176. DOI 10.2215/CJN.03710416

40. *Li F, Yue Z, Xu T et al.* Dent Disease in Chinese Children and Findings from Heterozygous Mothers: Phenotypic Heterogeneity, Fetal Growth, and 10 Novel Mutations. *J Pediatr* 2016;174:204-210. DOI 10.1016/j.jpeds.2016.04.007

41. *Trautmann A, Lipska-Zikotkiewicz BS, Schaefer F.* Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr* 2018;6:200. DOI 10.3389/fped.2018.00200

42. *Igarashi T, Günther W, Sekine T et al.* Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int* 1998;54:1850-1856. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00203.x

43. *Böckenkamp A, Böckenbauer D, Cheong H II et al.* Dent-2 Disease: A Mild Variant of Lowe Syndrome. *J Pediatr* 2009;155:94-99. DOI 10.1016/j.jpeds.2009.01.049

44. *Zhang H, Wang F, Xiao H, Yao Y.* Dent disease: Same CLCN5 mutation but different phenotypes in two brothers in China. *Intractable Rare Dis Res* 2017;6:114-118. DOI 10.5582/irdr.2017.01019

45. *Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Zaluska-Leśniewska I et al.* Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol* 2017;49:2005-2017. DOI 10.1007/s11255-017-1676-x

46. *Fischer AS, Marcussen N, Rasmussen M, Randers E.* Two brothers with identical variants of the CLCN5 gene—one developing Dent's disease. *Clin Kidney J* 2018;11:459-461. DOI 10.1093/ckj/sfx123

47. *Zaniew M, Böckenkamp A, Kolbus M et al.* Long-term renal outcome in children with OCRL mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;85-94. DOI 10.1093/ndt/gfw350

Дата получения статьи: 29.09.2025

Дата принятия к печати: 28.01.2026

Submitted: 29.09.2025

Accepted: 28.01.2026