

СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ INF2

Наталья Сергеевна Журавлева¹, Татьяна Александровна Фрайфельд²,
Ольга Алексеевна Воробьева³, Анастасия Сергеевна Телина⁴,
Наталья Юрьевна Минеева⁵

^{1,2} ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

^{1,4,5} ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

³ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

¹ jurnas178@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4080-5343>

² tania.frayfeld@mail.ru

³ olvorob70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>

⁴ p-asja@mail.ru

⁵ mineevany@mis66.ru

Аннотация

Введение. Нефротический синдром (НС) – заболевание почечных клубочков, которое в детском возрасте встречается с частотой 12–16 на 100 000. Более 85 % детей с НС отвечают на терапию кортикостероидами, примерно 10–15 % остаются невосприимчивыми или позже становятся устойчивыми к ним. У 10–30 % пациентов, имеющих стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС), обнаружены мутации в структурных генах подоцитов, генах-модификаторах, также имеются данные об образовании циркулирующих антител к структуре подоцитов, влиянии факторов окружающей среды. Трудности диагностики и лечения СРНС определяются его гетерогенной этиологией, частым отсутствием ремиссии с развитием множественной лекарственной резистентности и прогрессированием заболевания с формированием терминальной стадии хронической почечной недостаточности и возврата НС после трансплантации почки. **Цель работы** – представить клинический случай стероидрезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, ассоциированного с мутацией с.1280_1285delCACCCC в гене INF2, локализованном в 14 хромосоме у ребенка 15 лет. **Материалы и методы.** Проведен анализ клинико-анамнестических данных: первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, анализом лабораторных, инструментально-диагностических и молекулярно-генетического методов исследования ребенка со стероидрезистентным нефротическим синдромом. **Результаты и обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует развитие у ребенка СРНС с ФСГС, ассоциированного с мутацией в структурном гене подоцитов INF2, которая также выявлена у близкого родственника. Течение заболевания характеризовалось множественной лекарственной резистентностью. **Заключение.** При развитии ФСГС у ребенка со СРНС необходимы морфологическая верификация заболевания, проведение молекулярно-генетического исследования не только самого пациента, но и его родителей – для прогнозирования рисков трансплантации почки, возврата НС у реципиента и донора. **Ключевые слова:** стероидрезистентный нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, INF2.

Для цитирования: Фрайфельд, Т. А. Стероидрезистентный нефротический синдром у ребенка, ассоциированный с мутацией в гене INF2 / Т. А. Фрайфельд, Н. С. Журавлева, О. А. Воробьева, А. С. Телина, Н. Ю. Минеева // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 107-113. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-107-113>

@ Журавлева Н. С., Фрайфельд Т. А., Воробьева О. А., Телина А. С., Минеева Н. Ю.
@ Zhuravleva N. S., Frayfeld T. A., Vorobieva O. A., Telina A. S., Mineeva N. Yu.

STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD ASSOCIATED WITH A MUTATION IN THE INF2 GENEN. S. Zhuravleva¹, T. A. Frayfeld², O. A. Vorobieva³, A. S. Telina⁴, N. Yu. Mineeva⁵^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,4,5} Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia³ National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia¹ jurnas178@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4080-5343>² tanias.frayfeld@mail.ru³ olvorob70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>⁴ p-asja@mail.ru⁵ mineevany@mis66.ru**Abstract**

Introduction. Nephrotic syndrome (NS) is a disease of the glomeruli that occurs in childhood with a frequency of 12–16 per 100,000. More than 85 % children with NS respond to corticosteroid therapy, approximately 10–15 % remain refractory or later become resistant to them. In 10–30 % of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), mutations in the structural genes of podocytes, modifier genes were found, there is also evidence of the formation of circulating antibodies to the structure of podocytes, the influence of environmental factors. Difficulties in the diagnosis and treatment of SRNS are determined by its heterogeneous etiology, the frequent absence of remission with the development of multidrug resistance and the progression of the disease with the formation of end-stage chronic renal failure and the return of NS after kidney transplantation. **The aim of the study** is to present a clinical case of steroid-resistant nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis associated with the c.1280_1285delCACCCC mutation in the INF2 gene, localized on chromosome 14 in a 15-year-old child. **Materials and methods.** An analysis of clinical and anamnestic data was used - primary medical documentation (medical history), the results of an objective examination with examination, analysis of laboratory, instrumental diagnostic and molecular genetic methods for studying a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. **Results and Discussion.** The presented clinical case demonstrates the development in a child of SRNS with FSGS associated with a mutation in the structural podocyte gene INF2, which was also detected in a close relative. The course of the disease was characterized by multiple drug resistance. **Conclusion.** The presented clinical case of the development of FSGS in a child with SRNS demonstrates the importance of morphological verification of the disease in a child, conducting a molecular genetic study not only of the patient himself, but also of his parents to predict the risks of kidney transplantation, the return of NS in the recipient and donor.

Key words: steroid-resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, INF2.

For citation:

Frayfeld T. A., Zhuravleva N. S., Vorobieva O. A., Telina A. S., Mineeva N. Yu. Steroid-resistant nephrotic syndrome in a child associated with a mutation in the INF2 gene. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 107-113. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-107-113>

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром является одним из наиболее часто встречающихся гломерулярных заболеваний, чаще наблюдающийся у детей в возрасте от двух до шести лет. Он проявляется массивной или нефротической протеинурией ($> 3,5$ г/24 часа или > 40 мг/м²/час) или отношением белка к креатинину в разовой моче > 2 наряду с триадой: гипоальбуминемией (сывороточный альбумин $< 2,5$ г/дл), отеками и гиперлипидемией (общий холестерин сыворотки > 200 мг/дл) [1, 2, 3]. Также у пациентов могут выявляться признаки нефротического синдрома, такие как гипертония, гематурия [3, 4]. Распространенность нефротического синдрома составляет 12–16 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Ежегодная заболеваемость детей колеблется от 1,2 до 3,5 новых случая на 100 000 в год в Западной Европе, 4,7:100 000 в год во всем мире и до 6,5:100 000 в год в Японии [5].

Приблизительно в 85 % случаев наблюдается стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС), для которого характерна полная ремиссия заболевания после ежедневного перорального приема преднизолона в стандартных дозах [6, 7, 8]. Пациенты, которые не достигли ремиссии после 4–6 недель лечения, с большой вероятностью имеют стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС). Курс терапии стероидами является предметом обсуждения, имеются данные о более длительных периодах лечения (6–8 недель), а также о назначении дополнительной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном [6]. Большинство детей со СРНС имеют фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит или болезнь минимальных изменений [6, 7, 8, 9]. ФСГС является ведущей причиной терминальной стадии

хронической болезни почек у детей и развивается вследствие иммунологических факторов, мутаций в генах, в том числе кодирующих белки подоцитов [7, 9, 10, 11].

СРНС является генетически и фенотипически гетерогенным заболеванием, идентифицировано более 60 моногенных причин его развития [5, 7, 10, 12, 13, 14]. Не менее 30 % случаев СРНС в детском возрасте вызваны мутацией, преимущественно в генах, регулирующих функцию барьера клубочковой фильтрации, включая белки щелевой диафрагмы подоцитов, актиновые цитоскелетные белки подоцитов, митохондриальные белки, белки адгезии и базальной мембраны клубочков, факторы транскрипции [4, 8, 10, 14, 15]. Установление причины СРНС определяет вероятность развития заболевания у членов семьи, риск рецидива после трансплантации почки у реципиента и ответ на иммуносупрессивную терапию [4]. У 10–30 % пациентов со спорадическими формами СРНС могут быть обнаружены мутации в генах, ассоциированных с подоцитами, тогда как в остальных случаях предполагается неопределенный циркулирующий фактор (факторы) [6]. Помимо генетических вариантов, факторы окружающей среды, такие как иммунные, инфекционные, токсические, гемодинамические и ожирение также являются важными причинами повреждения подоцитов и часто вместе вызывают протеинурию различной степени у детей [16]. Ведение СРНС является большой проблемой из-за его гетерогенной этиологии, частого отсутствия ремиссии, вызванной иммуносупрессивным лечением, и осложнений, включая лекарственную токсичность, инфекции, тромбоз, развитие терминальной стадии хронической болезни почек и рецидивы после трансплантации почки [6].

Цель исследования – представить клинический вариант течения стероидрезистентного нефротического синдрома у ребенка, ассоциированного с мутацией c.1280_1285delCACCCC в гене *INF2*, локализованном в 14 хромосоме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-анамнестических данных: первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, интерпретацией лабораторных (клинических, биохимических анализов, гемостазиограммы, измерения скорости клубочковой фильтрации (Schwartz), иммунологических исследований для исключения аутоиммунных заболеваний), инструментальных методов диагностики (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с доплерографией сосудов почек, динамическая нефросцинтиграфия с гломерулотропным радиофармпрепаратом ДТПА, холтеровское мониторирование ЭКГ, СМАД). Были выполнены: исследование костномозгового пунктата (миелограмма), нефробиопсия с морфологической верификацией биоптата при световой, электронной микроскопии, иммунофлуоресценции и молекулярно-генетический анализ клинической части экзона пациентки и ее родителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка П., 15 лет, находилась на обследовании и лечении в нефрологическом отделении ГАУЗ СО «ОДКБ». С возраста 2,5 года развился мочевого синдром: микрогематурия, кристаллурия (оксалатно-кальциевая, уратная). Девочка наблюдалась амбулаторно, получала метаболическую мембраностабилизирующую терапию. В период с мая 2010 по август 2017 г. сохранялась микрогематурия, транзиторная кристаллурия и отмечалась минимальная лейкоцитурия. В августе 2017 г. впервые выявлена протеинурия 0,49 г/л, также по данным УЗИ визуализирована пиелоектазия слева (13,7 × 8,2 × 6,7 мм).

Из анамнеза жизни известно, что течение антенатального периода было благоприятным. Пациентка от I беременности, первых срочных оперативных родов в сроке гестации 35 недель. Девочка родилась вторым ребенком из бихориальной биамниотической двойни, с массой 2010 г, ростом 44 см, оценкой по Апгар 7/7 баллов. В период новорожденности была диагностирована церебральная ишемия I–II степени, проведена вакцинация БЦЖ-М, гепатит В. Далее вакцинация проводилась по индивидуальному календарю. Пациентка росла и развивалась с отставанием в физическом развитии. Находилась на грудном вскармливании до двух лет и двух месяцев. Дошкольное учреждение посещала с трех лет, школу с восьми лет, в настоящее время пациентка переведена на домашнее обучение.

На первом году жизни отмечался аллергический дерматит, слипчивый вульвит, функциональное овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. У пациентки были установлены транзиторные проявления предполагаемой иммунной недостаточности: частые острые респираторные заболевания, эпизоды экзантемы неуточненной этиологии, афтозный стоматит, герпетическая ангина, катаральный отит, вирусные бородавки. Пациентка амбулаторно наблюдалась у профильных специалистов по поводу диагностированного левостороннего груднопоясничного сколиоза 2-й степени, гипермобильности связочного аппарата суставов, в дальнейшем с развившейся катарактой обоих глаз на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Выраженные клинические проявления заболевания возникли в 12 лет с развитием симптомокомплекса полного нефротического синдрома (отеки, гипопроteinемия 48 г/л, гипоальбуминемия до 13 г/л; протеинурия до 11 г/л, гиперхолестеринемия до 7,5 ммоль/л). В ГАУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга проведена нефробиопсия: морфологическая картина расценена как мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Получала стандартный курс преднизолона перорально 2 мг/кг в сутки с полной отменой в декабре 2018 г.

В последующем отмечалось рецидивирующее течение нефротического синдрома: первый рецидив развился через два месяца после отмены стероидной терапии на фоне интеркуррентного заболевания. В связи с установленной в условиях нефрологического отделения ГАУЗ СО «ОДКБ»

вторичной стероидрезистентностью заболевания в терапию был подключен циклофосфамид в виде пульс-терапии – до достижения курсовой дозы 168 мг/кг при последующих рецидивах.

Была проведена дифференциальная диагностика с аутоиммунными заболеваниями: антитела к нативной ДНК, ANCA не обнаружены. Выявлены изменения в иммунном статусе: повышение CD3+, CD4+, IgM, снижение IgG, активирован фагоцитоз, повышена бактериальная активность нейтрофилов; повышение C3-компонента комплемента. При последующей госпитализации была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 15 мг/кг № 3 через день – выраженного положительного ответа не наблюдалось. Был добавлен препарат микофеноловой кислоты в суточной дозе 620 мг/м², с последующим увеличением до 790 мг/м² в сутки. Через пять месяцев после начала приема данного препарата, во время третьего рецидива нефротического синдрома, лабораторно зарегистрированы: агранулоцитоз (лейкопения 2,28*10⁹/л; нейтропения 0,48*10⁹/л), анемия 71 г/л, тромбоцитоз 431*10⁹/л, креатининемия до 141 мкм/л; рСКФ (Schwarz) 48,9 мл/мин/1,73 м²; гиперфибриногенемия, признаки тромбинемии. В биохимическом анализе крови снижено количество фолиевой кислоты 2,5 нг/мл (референсные значения 3,1–20,5) и цианокобаламина 166 пг/мл (187,0–883,0), повышен уровень гомоцистеина крови 14,51 мкм/л (4,07–10,36). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, почек, гепатомегалия, асцит. Была проведена динамическая нефросцинтиграфия с гломерулотропным радиофармпрепаратом: установлено нарушение фильтрационной функции почек средней/тяжелой степени, экскреторной функции – тяжелой степени. Суммарная клубочковая фильтрация почек снижена. По данным суточного мониторирования АД зарегистрировано повышенное систолическое и диастолическое АД в дневные и ночные часы, с нарушением суточного профиля АД: недостаточное снижение систолического и диастолического АД в ночные часы («nondipper»). Снижение диастолического АД в ночные часы было в пределах нормы («dipper»).

Развитие панцитопении привело к отмене микофеноловой кислоты, назначению антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и симптоматической терапии. В связи с сохраняющимся цитопеническим синдромом на фоне отмены иммуносупрессивной терапии врачом-гематологом было рекомендовано выполнение костномозговой пункции (под наркозом из передней правой и левой подвздошной ости): пунктат полиморфный, представлены все ростки кроветворения, атипичных клеток нет. Пациентке была проведена трансфузия отмытых эритроцитов II(A) резус-положительной группы крови в объеме 340 мл, без осложнений. Также была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 10 мг/кг в сутки. Состояние с положительной динамикой: стала более активна, появился аппетит, уменьшились отеки, объем диуреза достигал 1500 мл в сутки, купировался гематологический синдром, нормализовался уровень азотемии. Отмечались подъемы АД до 141/88–166/99 мм рт. ст., которые

были скорректированы приемом эналаприла в дозе 0,1 мг/кг в сутки. Учитывая положительную динамику по цитопеническому синдрому на фоне отмены микофеноловой кислоты, вышеперечисленные изменения были расценены как цитотоксическое действие лекарственного препарата. Извещение о нежелательной реакции на микофеноловую кислоту (Майфортик) передано в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств.

В декабре 2019 г., через год после дебюта заболевания, в связи торпидным течением НС, нарастанием уровня азотемии, развитием вторичной стероидрезистентности была выполнена повторная нефробиопсия с целью верификации морфологического диагноза (вероятного формирования ФГС). Материал был направлен в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербурга.

Получено заключение по результатам нефробиопсии: выявлены ФГС (23 %), диффузная подоцитопатия с тотальным распластыванием малых отростков подоцитов (100 %), с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой»; без гиперклеточности, полного гломерулосклероза, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза, незначительная очаговая оксалурия (рис. 1, 2). Развитие нефротического синдрома обусловлено в данном случае диффузной подоцитопатией с формированием ФГС. Относительное динамическое снижение толщины гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) (280–300 нм → 200–230 нм) расценено как закономерное изменение при длительной диффузной подоцитопатии в связи с нарушением функции подоцитов по ремоделированию ГБМ. Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование на генетически-детерминированную патологию функциональных белков подоцитов, так как выявлена диффузная подоцитопатия с тотальным распластыванием малых отростков подоцитов (100 %), с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой».

Учитывая прогрессирующее непрерывно-рецидивирующее течение НС в течение полутора лет от дебюта заболевания на фоне кортикостероидной терапии, принято решение о назначении второго селективного иммуносупрессивного препарата такролимуса из расчета 0,1 мг/кг в сутки (при сохранении концентрации такролимуса крови в пределах целевых значений от 5 до 20 нг/мл). При наличии гломерулосклероза в 23 % клубочков, нарастании уровня азотемии назначение циклоспорина А не показано в связи с вероятным эндотелиотоксичным действием препарата. Тактика курации пациентки была согласована с ФГАУ МЗ РФ «НМИЦ здоровья детей» г. Москвы.

Проведено молекулярно-генетическое исследование в ООО «Генотек» г. Москва – анализ клинической части генома пациентки. В гене INF2 хромосомы 14 выявлена мутация с неопределенным значением – с. 1280_1285delCACCCC (делеция без сдвига рамки считывания в 8 экзоне). В генетических базах данных мутаций описана как доброкачественная с неопределенным значением. Мутации в указанном гене приводят к возникновению ФГС, тип 5. Тип наследования – аутосомно-

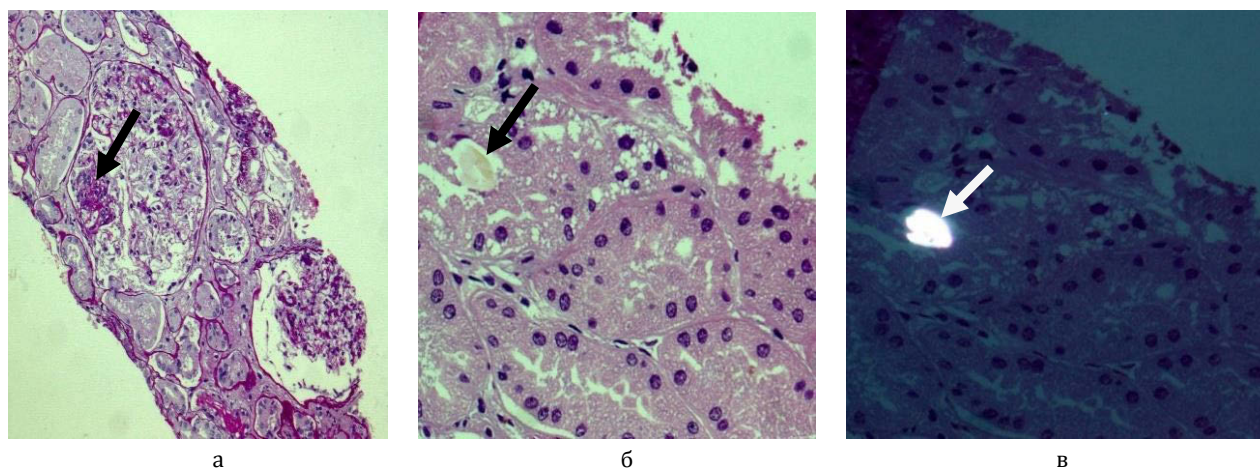


Рис. 1. Световая микроскопия. Субоптимальное качество (восстановленный материал): а – значительно увеличенный клубочек с участком сегментарного гломерулосклероза, окраска PAS-реакция; увеличение $\times 100$; б – в просветах канальцев полупрозрачные с желтоватым оттенком кристаллы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$; в – кристаллы обладают свойством анизотропии, демонстрируют яркое свечение в поляризованном свете за счет двойного лучепреломления, окраска гематоксилином и эозином, поляризованный свет, увеличение $\times 200$

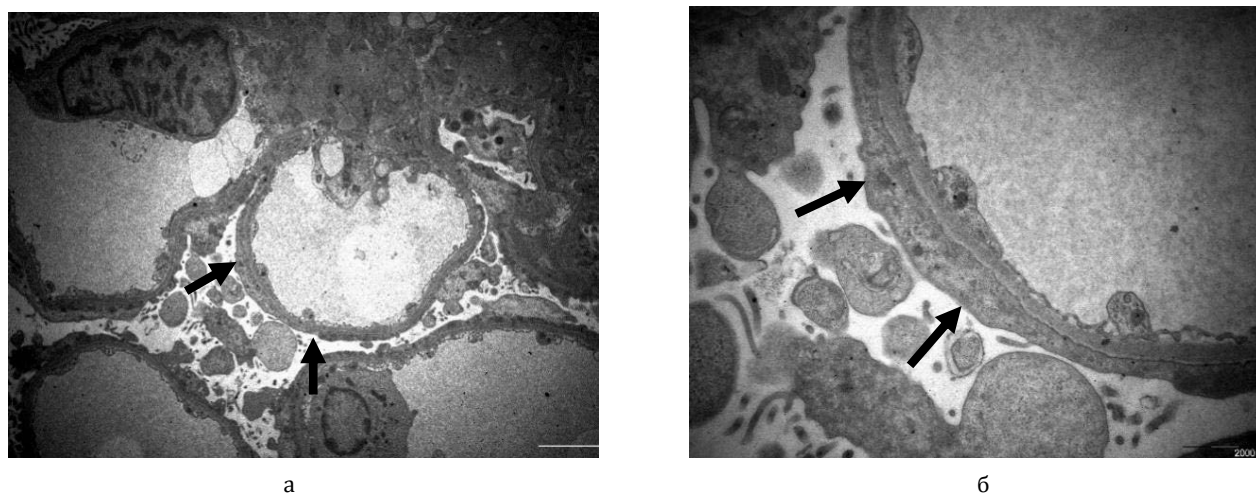


Рис. 2. Электронная микроскопия. Субоптимальное качество (восстановленный материал): а – тотальное визуальное распластывание малых отростков висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов), электроноплотные депозиты отсутствуют, увеличение $\times 5000$; б – малые отростки подоцитов визуально не дифференцируются, ультраструктура ГБМ сохранена, толщина 200–230 нм, электроноплотные депозиты отсутствуют; увеличение $\times 20\,000$

доминантный. На хромосоме 21 выявлена гетерозиготная микроделеция $\text{seg}[\text{GRCh38}] \text{del}(21)(\text{p}12)$ chr21: g.5010001_656394del протяженностью 1553948 пар нуклеотидов. Данная микроделеция ранее описана не была. Она содержит гены, мутации которых приводят к возникновению нескольких заболеваний, в том числе аутоиммунных. Возможно, сочетание указанной выше мутации с микроделацией явилось причиной заболевания.

В течение 2020 г., через два года от начала заболевания, отмечалось прогрессирование заболевания: при контрольном обследовании констатирована анемия тяжелой степени (гемоглобин 60,0 г/л), протеинурия 8,5 г в сутки, гипопротеинемия 37 г/л, гипоальбуминемия 16,7 г/л, гиперхолестеринемия 10,65 ммоль/л, нарастание уровня мочевины до 33,32 ммоль/л, креатинина до 668,0 мкмоль/л, мочевой кислоты до 511,0 мкм/л, гиперкалиемии до 5,71 мм/л, гиперфосфатемии до 2,5 мм/л, декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,304, ВЕ (-8,7) мм/л), гиперфибриногенемия

8,0 г/л; в цитратной крови при минимальной активации выраженная структурно-хронометрическая гиперкоагуляция, фибринолиз в пределах нормы, высокая концентрация фибрин-мономерных комплексов, признаки избыточной тромбоинемии. С учетом результатов нефробиопсии, молекулярно-генетического исследования был составлен клинический диагноз: идиопатический стероидрезистентный нефротический синдром с множественной лекарственной резистентностью (циклофосфан-, микофенолат-, такролимус-резистентный). Хроническая болезнь почек 5-й стадии (рСКФ (Schwartz) 9,8 мл/мин/1,73м²); была инициирована заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа.

Было проведено медико-генетическое обследование родителей пациентки: у матери обнаружен доброкачественный вариант аутосомно-доминантной мутации c.1280_1285del в гетерозиготном состоянии в гене INF2. Ребенок направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследова-

тельский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» МЗ РФ г. Москвы для проведения трансплантации почки от родственного донора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приводимое в статье наблюдение уникально тем, что в литературе описано мало случаев СРНС, ассоциированного с мутацией в гене *INF2*. У ребенка с впервые выявленным мочевого синдромом (микрогематурия, кристаллурия) в возрасте 2,5 года дебют НС развился в 12 лет, характеризовался торпидным непрерывно-рецидивирующим течением заболевания в течение трех лет с формированием множественной лекарственной резистентности, исходом в ХБП 5 стадии. Полученные результаты морфологического исследования нефробиоптата с большой вероятностью позволили предположить генетически-детерминированную природу заболевания с формированием ФСГС, диффузной подцитопатии с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой» с последующим подтверждением при проведении молекулярно-генетического исследования. У матери пациентки также была выявлена аналогичная мутация в гене *INF2*, которая была расценена как доброкачественная. Риск возврата НС в трансплантированную почку был спрогнозирован с вероятностью 50 %.

Инвертированный формин 2 (*IFN2*) является белком семейства форминов, регулирующих актин и ускоряющих его полимеризацию [4, 11, 17, 18]. Аутосомно-доминантные мутации в гене *INF2* обнаружены у 9–17 % семей с ФСГС и, редко, у пациентов со спорадическим ФСГС. У пациентов СРНС развивается в подростковом или юном возрасте [4, 8, 17, 18]. Большинство мутаций в *INF2* локализуется в прозрачном ингибиторном домене. Помимо регуляторной функции актина, *IFN2* взаимо-

действует с нефрином и *PLCε1* через адапторный белок *IQGAP1*, и нарушение этого взаимодействия также может играть роль в патогенезе ФСГС [4]. Мутации в *INF2* также ответственны за развитие у пациентов с ФСГС болезни Шарко – Мари – Тута [4, 11, 17].

У части пациентов с аутосомно-доминантным СРНС у близких родственников также могут быть проявления заболевания, причем самая высокая частота прослеживается у лиц с гетерозиготным патогенным вариантом *INF2* [19]. В случае решения вопроса о проведении трансплантации от живого родственного донора в семьях с мутациями в гене *INF2* члены семьи должны быть обследованы на наличие данной мутации. Поскольку это доминирующее заболевание имеет различную экспрессивность в семьях, существуют бессимптомные носители, у которых заболевание почек развивается после уменьшения массы почки на 50 %. Если у члена семьи будет выявлена мутация в гене *INF2*, это лишит его возможности быть донором почки для трансплантации. При отсутствии у донора явных признаков заболевания трансплантация почки может увеличить риск НС у реципиента и донора [10, 20, 21]. Возврат нефротического синдрома в почечный трансплантат встречается в 30–50 % случаев ФСГС после первой трансплантации и до 80 % при последующих трансплантациях [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай развития ФСГС у ребенка со СРНС демонстрирует важность морфологической верификации заболевания у ребенка, проведения молекулярно-генетического исследования не только самого пациента, но и его родителей для прогнозирования рисков трансплантации почки, возврата НС у реципиента и донора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Behera M. R., Kumar C. M., Biswal S. R. [et al.]. Clinico-Biochemical Profile and Identification of Independent Risk Factors of Frequent Relapse in Childhood-Onset Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Cureus*. 2022; 14 (1) : e21765. DOI: 10.7759/cureus.21765.
2. Uwaezuoke S. N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. *Ital J Pediatr*. Vol. 2015; 41 : 19. DOI: 10.1186/s13052-015-0123-9.
3. Hilmento D., Mawardi F., Lestari A., Widiasta A. Disease-Associated Systemic Complications in Childhood Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15 : 53–62. DOI: 10.2147/IJNRD.S351053.
4. Rheault M. N., Gbadegesin R. A. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016; 5 (1) : 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109.
5. Lee J., Kronbichler A., Shin J., Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (4) : 747–761. DOI: 10.1007/s00467-020-04476-9.
6. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S. [et al.]. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35 (8) : 1529–1561. DOI: 10.1007/s00467-020-04519-1.
7. Cheong H. I. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1) : 7–16. DOI: 10.23876/j.krcp.20.001.
8. Trautmann A., Lipska-Ziętkiewicz B. S., 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.
9. Liu I. D., Willis N. S., Craig J. C., Hodson E. M. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019 (11) : CD003594. 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.
10. Bensimhon A. R., Williams A. E., Gbadegesin R. A. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (11) : 2279–2293. DOI: 10.1007/s00467-018-4093-1.
11. Subramanian B., Chun J., Perez-Gill C. [et al.]. FSGS-Causing *INF2* Mutation Impairs Cleaved *INF2* N-Fragment Functions in Podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (2) : 374–391. DOI: 10.1681/ASN.2019050443.

12. Zaorska K., Zawierucha P., Świerczewska M., Ostalska-Nowicka D., Zachwieja J., Nowicki M. Prediction of steroid resistance and steroid dependence in nephrotic syndrome children. *Journal of translational medicine*. 2021; 19 (1) : 130. DOI: 10.1186/s12967-021-02790-w.
13. Schijvens A. M., Ter Heine R., de Wildt S. N., Schreuder M. F. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (3) : 389–403. DOI: 10.1007/s00467-018-3929-z.
14. Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. [et al.]. A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (6) : 1279–1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.
15. Sachdeva S., Khan S., Davalos C., Avanthika C., Jhaveri S., Babu A., Patterson D., Yamani A. J. Management of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Cureus*. 2021; 13 (11) : e19363. DOI: 10.7759/cureus.19363.
16. Kopp J. B., Anders H. J., Susztak K., Podesta M. A., Remuzzi G., Hildebrandt F., Romagnani P. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 6 (1) : 68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7.
17. Зверев Я. Ф., Рыкунова А. Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология*. 2019; 23 (4) : 96–111. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111
18. Sun H., Al-Romaih K. I., MacRae C. A., Pollak M. R. Human Kidney Disease-causing INF2 Mutations Perturb Rho/Dia Signaling in the Glomerulus. *EBioMedicine*. 2014; 1 (2–3) : 107–115. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.009.
19. Lipska-Ziętkiewicz B. S. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview. 2021. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573219/>. PMID: 34436835.
20. Warejko J. K., Tan W., Daga A. [et al.]. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (1) : 53–62. DOI: 10.2215/CJN.04120417.
21. Mason A. E., Saleem M. A., Bierzyńska A. A critical re-analysis of cases of post-transplantation recurrence in genetic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (11) : 3757–3769. DOI: 10.1007/s00467-021-05134-4.

Сведения об авторах:

Н. С. Журавлева – кандидат медицинских наук
Т. А. Фрайфельд – студент
О. А. Воробьева – кандидат медицинских наук
А. С. Телина – врач-нефролог
Н. Ю. Минеева – врач-нефролог

Information about authors:

Natalia S. Zhuravleva – MD
Tatiana A. Frayfeld – student
Olga A. Vorobieva – MD
Anastasia S. Telina – nephrologist
Natalya Yu. Mineeva – nephrologist

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.

Informed consent was signed by the patient's legal representative.

Статья поступила в редакцию 06.05.2022; одобрена после рецензирования 16.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 06.05.2022; approved after reviewing 16.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.