

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

doi : 10.52485/19986173_2024_2_135

УДК 626.61-002-053.2-056.7-037

¹ Батаева Е.П., ² Калинина Л.Р., ² Помулева Т.В., ² Иванова Н.П., ¹ Сущенко Р.А., ² Пляскина Е.В.
**НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ**
¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. Каждому педиатру-нефрологу неоднократно приходится сталкиваться со случаями рождения детей с ранними дебютами нефротического синдрома, который, как правило, отличается тяжелым течением, стойким прогрессированием симптомов, резистентностью к стандартной иммуносупрессивной терапии, сомнительными и, часто, неблагоприятными прогнозами на жизнь и здоровье, что требует постоянного усовершенствования имеющихся профессиональных знаний, диагностических и терапевтических навыков. В статье представлен обзор научной литературы отечественных и зарубежных авторов, позволяющий изменить представление о заболевании, улучшить исходы, предоставить шансы больному и его семье в условиях современной и своевременной диагностики и правильного выбора стратегии ведения пациентов.

Ключевые слова: врожденный и инфантильный нефротический синдром, дети, молекулярно-генетическое исследование

¹ Bataeva E.P., ² Kalinina L.R., ² Pomuleva T.V., ² Ivanova N.P., ¹ Sushchenko R.A., ² Plyaskina E.V.
**HEREDITARY CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN: FEATURES OF THE
COURSE, MODERN PROSPECTS FOR LIFE AND HEALTH**

¹ Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., , Chita, Russia, 672000;

² Regional Children's Clinical Hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, Russia, 672027

Summary. Every pediatrician-nephrologist repeatedly have to deal with cases of the birth of children with early onset of nephrotic syndrome, which is characterized by a severe course, persistent progression of symptoms, resistance to standard immunosuppressive therapy, questionable and, often, unfavorable prognoses for life and health, which requires constant improvement of existing professional knowledge, diagnostic and therapeutic skills. The article presents a review of the scientific literature of domestic and foreign authors, which allows changing the perception of the disease, improving outcomes, giving chances to the patient and his family in conditions of modern and timely diagnosis and the correct choice of patient management strategy.

Key words: congenital and infantile nephrotic syndrome, children, molecular genetic research

С прошлого века вопросы, связанные с диагностикой и терапией нефротического синдрома (НС) у детей, продолжают волновать педиатров, нефрологов и врачей разных специальностей вследствие высокого уровня заболеваемости, вариабельности причинных факторов, исходов, морфологических форм и представляют одно из первых мест среди всех болезней мочевой системы, регулярно пополняя когорту пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). НС, как правило, является тяжелой гломерулопатией, и, вне зависимости от этиологии, гистологического варианта, патогенеза, характеризуется выраженной протеинурией более 50 мг/кг/сут или 2,5 г/сут и более, гипопроteinемией, гипоальбуминемией (менее 25 г/л), гиперлипидемией и массивными динамичными рыхлыми, вплоть до полостных, отеками. В процессе эволюции число симптомов нефротического синдромакомплекса уменьшилось и, согласно современным Европейским клиническим рекомендациям, для постановки диагноза достаточно трех критериев: отеков, протеинурии и гипопроteinемии. В основе врожденного и инфантильного

нефротического синдрома (ВНС и ИНС) также лежит потеря белка с мочой, чаще альбумина, снижение онкотического давления крови с переходом жидкости из кровяного русла в ткани и полости на фоне одной из установленных генетических мутаций, отвечающих за состояние структурных компонентов белков, ответственных за процесс клубочковой фильтрации [1]. С учетом известных проявлений объяснимы возможные жизнеугрожающие состояния ранних форм НС: нефротический криз, нефротический шок, рожеподобная эритема, кининовый криз, тромботические осложнения, острое повреждение почек. Конечно же, существуют отдельная группа инфекционных осложнений вследствие вторичного иммунодефицита, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами, а также последствий медикаментозного лечения: синдром Иценко-Кушинга, стероидный диабет, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта и др. [2].

В литературе обсуждается множество классификаций НС с учетом этиопатогенеза (первичный, вторичный, на фоне инфекций, системных заболеваний соединительной ткани, опухолей, болезней обмена и др.), особенностей клинического течения (полный, неполный НС), сроков манифестации, морфологических вариантов в случае необходимости и возможности проведения биопсии (мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный, фокально-сегментарный, с минимальными изменениями клубочков (НСМИ) и др.), чувствительности к глюкокортикостероидной терапии (гормоно чувствительный (ГЧНС), гормонозависимый (ГЗНС), гормонорезистентный (СРНС)), и другие. Следует отметить, что среди пациентов с первичным СРНС выделяют две наиболее проблемные в плане диагностики и терапевтической тактики группы: врожденный (дебютирует в течение первых 3 месяцев жизни ребенка) и инфантильный (дебютирует в возрасте между 3 и 7 месяцами и 1 годом жизни) типы [3].

Многолетний мировой опыт наблюдений детей с ВНС стабильно подчеркивает резистентность к стандартной терапии препаратами иммуносупрессирующего действия, высокую скорость прогрессирования ХБП и, зачастую, неблагоприятный прогноз в отношении жизни и здоровья ребенка [4, 5].

Активные поиски генетических вариантов, ответственных за развитие НС у новорожденных и грудных детей, положили прочный фундамент знаний об особенностях патогенетических реакций, течения и, соответственно, выбора верной тактики ведения пациентов с данной патологией [6, 7]. Каталог Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) располагает номерами, соответствующими фенотипам и генам, поломки в которых реализуются ранней манифестацией нефротического синдрома у детей [8].

Во второй половине 2022 года в России завершен масштабный научный проект, исследующий спектр генетических причин ННС, в который вошли 250 детей с врожденным и инфантильным НС. Изучаемая когорта больных заняла первое место в регистре пациентов с подоцитопатиями (podonet.org), при этом впервые описана генетическая характеристика детей, проживающих в Российской Федерации, демонстрирующая спектр и частоту нуклеотидных вариантов, вызывающих НС и его фенотипы. Проведена корреляция полученных мутаций, кодирующих белки важнейшей структурной составляющей гломерулярного фильтра – подоцита, с описанными экстраренальными проявлениями. В отличие от остальных форм НС доказано неуправляемое и стремительное угасание фильтрационной функции почек в ситуациях дебюта его в периодах новорожденности и младенчества. Помимо этого, выявлены особенности чувствительности к иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальцинейрина при клинической манифестации заболевания в возрасте старше 1 года, и, что особенно интересно, определены варианты мутаций генов, ответственных за развитие НС в трансплантированной почке у реципиентного пациента [9].

Важно отметить, что врожденный и инфантильный нефротический синдром могут проявляться как изолированно, так и в составе редких генетических синдромов. Так, например, синдром Лоу (Lowe), при котором, наряду с протеинурией нефротического уровня, имеет место обязательное поражение глаз (катаракта, нистагм, микрофтальмия, микрокория, экзофтальмия, глаукома), центральной нервной системы (метаболическая энцефалопатия, аномалия развития белого вещества головного мозга), снижение мышечной массы, симптомы синдрома комплекса Фанкони. Следующим по частоте является синдром Дэниса-Драша (Denys–Drash), наследуемый по аутосомно-доминантному типу,

характеризующийся сочетанием НС с мужским псевдогермафродитизмом и нефробластомой. Не менее известным является синдром Найл-Пателла (Nail-Patella), проявляющийся полным нефротическим синдромом, либо изолированной протеинурией, гематурией в сочетании с артроонихоостеодисплазией с гипо- или аплазией надколенника, дистрофией ногтевых пластин, гиперостозами на гребнях подвздошных костей, аномалиями органа зрения (катаракта, глаукома). Описаны еще не один десяток генетических синдромов, в рамках которых в обязательном порядке присутствует полный или неполный нефротический синдром [10–12].

Изолированные формы НС – врожденный и инфантильный варианты являются определенно сложными в плане выбора эмпирической и поддерживающей терапии. В современной педиатрической нефрологии изучены мутации в генах: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1 [1, 2, 5, 7], являющихся причинными в развитии ВНС и ИНС, причем большинство больных (75% случаев) имеют поломки в NPHS1 и NPHS2, которые обеспечивают синтез белков нефрина и подоцина, представляющих основные структуры щелевой диафрагмы подоцитов и отвечающих также за полноценность цитоскелета ножек подоцитов, активно участвующих в процессе физиологической фильтрации белков [9, 10, 17]. В 2015 году в исследовании, состоящем из 1655 детей со СРНС, у 6% диагностирован врожденный НС, а из всех генетически идентифицированных пациентов в 23% случаях выявлена мутация в гене NPHS2, картированном на хромосоме 1q25–q31 (А. Trautmann и соавт.). Гистологический вариант, обнаруженный при анализе прижизненного исследования ткани почки при данном варианте НС, охарактеризован как фокально-сегментарный гломерулосклероз [10].

На территории Европы и европейской части России чаще остальных форм НС, дебютирующего до 1 года, регистрируется «врожденный нефротический синдром финского типа», впервые диагностированный у детей-финнов. Американским исследователем Хальманом (N. Hallman) и группой ученых еще в 1956 году впервые выдвинута версия о генетической составляющей заболевания, и еще более 40 лет понадобилось ученому из национального института общественного здравоохранения Marjo Kestila и его коллегам для идентификации мутации гена NPHS1 на хромосоме 19, представленного 29 экзонами и кодирующим трансмембранный протеин нефрина, как источника возникновения врожденного нефротического синдрома. У финнов известны всего две мутации: Fin-major (нарушение последовательности аминокислот в экзоне 2) и Fin-minor (делеция в экзоне 26). При этом утрата почечных функций у ребенка вероятна уже в младенчестве либо в раннем школьном возрасте. Интересен факт, что, несмотря на чрезвычайную редкость нефротического синдрома финского типа у лиц других национальностей, разнообразие других мутаций гена NPHS1 достигает 60 [8, 10].

Ген LAMB2, картированный на хромосоме 3p21 (тип 5) и кодирующий компонент базальной мембраны клубочка бета-2-ламинин, в случае дефекта вызывает врожденный стероидорезистентный НС синдром с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом и исходом в почечную недостаточность до 20 летнего возраста.

Другой вариант НС, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, развившийся вследствие мутации в гене PLCE1 (хромосома 10q23q24), отвечающего за синтез белков подоцина и нефрина в щелевой диафрагме (тип 3), гистологически представляет гломерулопатию с мезангиальным или фокально-сегментарным склерозом капилляров клубочка и ранней почечной недостаточностью [10].

Установление диагноза изолированного ВНС при выявлении признаков нефротического синдрома у пациентов до 3 месяцев не вызывает трудностей, однако идентификация генетического варианта составляет определенную проблему, связанную с территориальными возможностями и скоростью получения результатов. Не так давно при выявлении стероидорезистентности у детей грудного и раннего возраста в обязательном порядке проводилась нефробиопсия, при этом результаты гистологического исследования стабильно демонстрировали картину фокально-сегментарного гломерулосклероза либо диффузного мезангиального склероза [13, 14, 15].

Согласно постановлению Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2021 и 2022 годы», детям с ранней манифестацией НС предоставляется бесплатная возможность прохождения молекулярно-генетического исследования с условием его реализации до начала

иммуносупрессивной терапии и прижизненного исследования ткани почки [16]. Клиническое фенотипирование и целенаправленное генетическое тестирование в современной педиатрической нефрологии считается «золотым стандартом» диагностики наследственного НС у детей согласно научно обоснованной международной стратегии ведения пациентов с ВНС. R. Preston и соавт. (2019) рекомендуют детям со стероидорезистентным нефротическим синдромом проводить генетическое тестирование методом параллельного секвенирования путем применения секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) [12]. Если метод параллельного секвенирования реален в практической деятельности, то применяют панель генов с вероятными моногенными факторами СРНС – NPHS2, NPHS1, WT1, LAMB2, PLCE1, TRPC6, ACTN4, INF2, ADCK4, COQ2 и COQ6, LMX1B, APOL1 [11, 17]. Если же представленная технология NGS невозможна, то подход к диагностике меняется в сторону скринингового исследования генов для каждой возрастной группы. В случае подозрения у ребенка врожденного нефротического синдрома рекомендовано обязательное исследование группы генов: NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B, а при подозрении у младенцев на инфантильный НС предположительный изучается иной набор «виновных» генов: NPHS2, NPHS1, WT1, PLCE1, TRPC6, ACTN4, ADCK4, COQ2 и COQ6, а подростки с НС проверяются на полноценность NPHS2, TRPC6, ACTN4, INF2, ADCK4, WT1 [2]. Этнические находки и имеющиеся данные морфологической картины нефрита сужают спектр предполагаемых мутаций и определяют преимущественный скрининг определенных генов. При определении конкретного фенотипа и генотипа представляется возможным оценка и предположение вероятного ответа на стероидную или цитостатическую терапию, прогнозирование скорости прогрессирования снижения функции почек до стадии терминальной почечной недостаточности и даже риска рецидива патологического процесса после трансплантации почки [2, 10].

Тактика ведения ребенка до момента получения результатов генетических тестов сводится к обеспечению адекватного водно-питьевого режима с регулярной его коррекцией в зависимости от диуреза предшествующих суток и степени выраженности отечного синдрома, также организации полноценного питания с высокой калорийностью (не менее 130 ккал/кг/сут.) (при необходимости устанавливается назогастральный зонд). С заместительной целью для профилактики тромбозов, гиповолемического криза и других серьезных осложнений обоснованы регулярные внутривенные капельные инфузии 20% альбумина из расчета 5 мл/кг с последующим струйным введением фуросемида/лазикса (0,5–1 мг/кг). Однако при уже свершившихся осложнениях при тяжелой гипоальбуминемии и гиповолемии режим и дозирования альбумина увеличивается до 1–5 мл/кг двухкратно в течение 2 часов, затем через несколько недель однократно в течение 6 часов из расчета 15–20 мл/кг в течение 6 часов. Предложены и другие схемы применения альбуминов [14, 16].

Также с целью профилактики тромбозов, особенно при гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, снижения уровня антитромбина III, сопровождающих гипоальбуминемии, после 3 недель жизни ребенка используют варфарин натрия, а в случае необходимости проведения какого-либо инвазивного вмешательства, например, установки перитонеального катетера, заменяют на введение антитромбина III из расчета 50 МЕ/кг. Патогенетически оправдано применение низкомолекулярных гепаринов в средних возрастных дозировках [3, 4, 7].

С антипротеинурической целью в рамках нефропротективной терапии пациентам с врожденным нефротическим синдромом используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл в дозе 10–5 мг/кг/сут, эналаприл из расчета 0,1–0,5 мг/кг, а при отсутствии эффекта через 2–3 недели лечения добавляют блокаторы рецепторов к ангиотензину II – лозартан 0,4–1,3 мг/кг/сут. в 1 пероральное применение под контролем функции почек и уровня калия сыворотки крови и другие сартаны. Индометацин, ранее используемый у больных с аномальными генами NPHS1 и NPHS2 в качестве альтернативной терапии, не оправдал ожиданий в плане ожидаемой эффективности и возможных нежелательных побочных реакций [10].

С учетом результатов многолетних исследований, детям с врожденным нефротическим синдромом, как и в случае выраженной гипоальбуминемии при других формах НС проводят терапию L-тироксинном по 6,25–12,5 мкг/сут. утром под контролем показателей гормонов щитовидной железы, поскольку в

короткие сроки вследствие выраженной гипопроотеинемии обоснованно развивается вторичный гипотиреоз [10, 13].

Антибиотикотерапию назначают с целью профилактики и лечения ожидаемых бактериальных осложнений с учетом развивающихся патогенетических реакций, и выбор антимикробного препарата традиционно основан на предполагаемой его чувствительности и впоследствии полученных результатов бактериологических анализов. Внутривенные инфузии иммуноглобулинов дополнительно используют для профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний [15].

В ведущих педиатрических центрах больным врожденным НС проводится превентивная одно- или двусторонняя нефрэктомия и перитонеальный диализ, с последующей подготовкой больного к трансплантации почки по достижению массы тела 10-15 кг, а катетер для перитонеального диализа устанавливают за 2 недели до нефрэктомии [10, 13, 15].

Глюкокортикостероиды не являются препаратами первого выбора при лечении ребенка с врожденным нефротическим синдромом в отличие от остальных форм НС. Патогенетически обоснованы в качестве цитостатической терапии препараты циклоsporин и такролимус с учетом их взаимодействия с цитозольным белком иммунофиллином (FKBP12), подавления его активности и специфической связи с кальциневрином. Достаточно эффективным при некоторых стероидорезистентных формах НС проявили себя ритуксимаб и его аналоги, другие препараты, влияющие на генетическую предрасположенность [6, 9].

Прогноз врожденного инфантильного нефротического синдрома весьма серьезный, и лишь в отдельных случаях возможно достижение частичной, тем более полной ремиссии, неизбежны летальные исходы от осложнений НС и потери функции почек. Хронизация патологического процесса закономерна, а в случае трансплантации не исключено возобновление болезни в новом органе, что вынуждает проводить повторные пересадки. С учетом результатов регистра детей с врожденными и инфантильными вариантами НС ESPN/ ERA-EDTA (2016), наиболее благоприятные результаты терапии получены у пациентов – носителей мутантного гена *NPHS1*, и 5-летняя выживаемость у них после трансплантации почки достигает 91% [10].

Итак, основным звеном в ведении детей с врожденными и инфантильными формами нефротического синдрома является установка раннего генетического диагноза, что обеспечивает индивидуальный и грамотный подход к лечению конкретного ребенка с учетом генотипических и фенотипических особенностей.

Особенно до момента идентификации этиологического фактора, с учетом высокой резистентности к стандартной терапии НС, главной целью ведения таких пациентов является профилактика и лечение осложнений, адекватная посиндромная терапия.

Наш клинический случай демонстрирует врожденный нефротический синдром вследствие гетерогенной мутации гена *WT*. Ген *WT1* – супрессор опухоли Вильмса, картированный на хромосоме 11p13, кодирует белок опухоли Вильмса (*Wilm's Tumor Protein*), вызывает помимо изолированного врожденного НС 4 типа Frasier синдром, Meacham синдром. Мутации этого гена ответственны за развитие у новорожденных и грудных детей изолированных форм нефротического синдрома (тип 4) с диффузным мезангиальным склерозом и аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Нефротический синдром характеризуются гормонорезистентностью и исходом в почечную недостаточность и, чрезвычайно редко, чувствительностью к терапии и выходом в ремиссию [10, 16].

Егор С., родился 19.08.23 г. от 2-й беременности, 2-х быстрых родов на сроке 39 недель (первый ребенок здоров). Беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии, ХФПН, субкомпенсированной формы, хронической гипоксии плода, маловодия, гипертонической болезни 1 ст., контролируемой артериальной гипертензии, риск 3. ВАРС: ООО, гемодинамически незначимый. Бронхиальная астма, ремиссия ДН0. Распространенный остеохондроз с преимущественным поражением ШОП, вне обострения. Миопия слабой степени. ДИОВ (дородовое излитие околоплодных вод). ЭПА (эпидуральная анестезия). Разрыв промежности 1 ст. Ушивание разрыва.

На 3 сутки жизни у ребенка появились дыхательные нарушения, по данным выписки быстро купировались на фоне кислородотерапии. Выписаны домой на 4-е сутки. Находился на грудном вскармливании, грудь сосал активно, не срыгивал.

После получения результатов расширенного неонатального скрининга предположено наличие наследственной патологии обмена веществ (нарушение карнитинового обмена), в связи с чем с целью дообследования запланирована госпитализация в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в плановом порядке 04.09.23 г.

С рождения мама отмечала пастозность век, в динамике постепенно нарастающую. С 31.08.23 г. мальчик стал беспокойным, стул участился до 8 раз, пенистого характера, со слизью, ребенок отказался от груди, появились обильные срыгивания, позывы на рвоту, отечный синдром продолжал прогрессировать. Педиатром направлен в г. Читу. При осмотре в отделении патологии новорожденных ГУЗ «Краевая детская клиническая больница»: состояние тяжелое за счет выраженных электролитных нарушений, отечного синдрома, неврологической симптоматики, в связи с чем переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) указанного стационара. Тяжесть состояния при поступлении обусловлена отечным синдромом, полной анурией, неврологической симптоматикой. К концу 2 недели жизни ребенка появились и прогрессировали симптомы острого повреждения почек (креатинин – 440 мкмоль/л, мочевины – до 31 ммоль/л, калий – до 7,3 ммоль/л). По результатам обследования при поступлении: в гемограмме симптомы полицитемии, в общем анализе мочи белок – 10 гл, лейкоциты – 12–14, эритроциты 9–7 в поле зрения, ураты+; в копрограмме признаки ферментной недостаточности. При инструментальных исследованиях выявлен сегментарный ателектаз верхней доли правого лёгкого, по данным РгОГК; выраженные диффузные изменения паренхимы почек, со снижением кровотока по ЦДК.

Экографическое исследование определило повышение плотности паренхимы почек, отсутствие корково-медуллярной дифференциации и кровотока по ЦДК, параллельно – увеличение плотности паренхимы печени, умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости.

Ранняя манифестация нефротического синдрома, прогрессирующее снижение функции почек, установлен диагноз: Врожденный нефротический синдром. Назначена терапия 20% альбумином из расчета 1–5 мл/кг по схеме с последующим введением фуросемида 0,5 мг/кг, также применялись антибиотики широкого спектра действия, низкомолекулярные гепарины из расчета 50ЕД/кг/сут. под контролем анализов гемограммы и коагулологических тестов. Поскольку не получен ожидаемый стойкий эффект на лечение, и ребенок продолжал набирать вес за счет задержки жидкости, сохранялся выраженный мочевого синдром в виде протеинурии, появилось острое повреждение почек, гемодинамические, дыхательные нарушения, и 05.09.2023 г. начаты ИВЛ и перитонеальный диализ. На фоне ЗПТ первоначально получена положительная динамика — снизился уровень азотистых шлаков, уменьшился отечный синдром, вес ребенка, появилось самостоятельное дыхание. Основной проблемой в осуществлении эффективного диализа явилась окклюзия и миграция перитонеального катетера, что потребовало неоднократных оперативных вмешательств, а несколько позднее реализовался диализный перитонит, в связи с чем тщательно подбиралась системная и местная (введение препарата в диализную жидкость) антибактериальная терапия с учетом природной и фактической чувствительности микроорганизмов, полученных вследствие бактериальных посевов диализата. Состояние больного временно улучшилось с купированием контактного перитонита, диализ стал результативным. Однако через несколько дней – 18.10.2023 г. вновь диализ стал неэффективным, отмечено дальнейшее снижение функции почек, при сохранной проходимости катетера, что объяснили вероятным нарушением абсорбционной функции брюшины. Мальчик консультирован с НИИ им. Сперанского, где, с целью перспективы перевода в стационар научно-исследовательского центра, рекомендовано проведение гемодиализа (Призмафлекс), на фоне заместительной почечной терапии (цикл составил 57 часов) состояние стабилизировано – достигнута отрицательная весовая динамика за счет гипогидратации, однако, в связи с отсутствием мест, впоследствии в госпитализации отказано. Возобновление сеансов перитонеального диализа не стабилизировало достигнутые ранее результаты на целевом уровне, и у больного вторично обнаружены частичная непроходимость и миграция внутрибрюшного катетера.

Выполнена лапароскопия, окклюзия устранена, катетер фиксирован, диализ продолжен.

На фоне лечения дыхательные функции отрегулированы, легко отлучался от вентилятора. На 24.10.2023 г. – отрицательная динамика за счет реализации судорожного синдрома в виде тонико-клонических эквивалентов, назначена противосудорожная терапия, опять переведен на ИВЛ, обеспечен медикаментозный сон. При исследовании электрических потенциалов мозга зарегистрирована судорожная активность. По данным нейросонографии длительно не обнаруживались структурные изменения, однако впоследствии появились признаки расширения ликворных пространств. На фоне проводимой комбинированной антиконвульсивной терапии судороги купировались, при этом сохранялись периодические диспептические расстройства и трудности расширения энтеральной нагрузки. 31.10.2023 г. возникает эпизод геморрагического синдрома в виде срыгивания кофейной гущей с последующим развитием постгеморрагической анемии, назначены голодная пауза, гемостатики, а на 1.11.2023 г., проведены плазмотрансфузия, и синдромы купированы. После консультации с отделением перитонеального диализа ОДКБ г. Иркутска ребенок транспортирован в центр с целью дальнейшего проведения заместительной терапии, где находится по настоящее время.

Получены результаты медико-генетического исследования методом клинического секвенирования (838 Панель "Наследственные заболевания почек"): выявлена гетерозиготная мутация chr11:32392014C>T в гене. Заключительный диагноз: врожденный нефротический синдром, связанный гетерозиготной мутацией в гене WT1. Врожденная хроническая болезнь почек, 5Д. ХПН, терминальная стадия. Острое повреждение почек. В плане дальнейшей тактики ведения пациента планируется продолжение заместительной почечной терапии и трансплантация почки при достижения целевого веса 10–15 кг.

Описанный клинический случай подтверждает необходимость сплошного своевременного медико-генетического консультирования всех семей, планирующих рождение ребенка. В случае реализации нефротического синдрома вскоре, либо сразу после рождения, наличием отягощенного в плане наследственности анамнеза жизни и акушерского анамнеза необходимость полноценного целенаправленного генетического обследования неоспорима. Без сомнения, проблема представляется мультидисциплинарной и, по возможности, должна быть спрогнозирована специалистами еще до рождения, а, в идеале – до зачатия ребенка. Генетическая поломка у пациента со стероидрезистентным нефротическим синдромом изучается не только с позиций прогнозирования эффективности применения иммуносупрессивной терапии, но и идентификация ее обоснованно необходима для раннего обследования всех членов семьи с целью предположения возможного рецидива заболевания после трансплантации почки. Только в случае выполнения всех описанных диагностических и лечебных рекомендаций есть вероятность увеличения сроков продолжительности жизни больного, улучшения качества его жизни, здоровья и отдаленных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого из авторов:

Батаева Е.П. — 40% (анализ источников литературы по теме статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Калинина Людмила Руфовна — 15% (анализ истории болезни, интерпретация результатов инструментальных и лабораторных обследований).

Помулева Татьяна Владимировна — 10% (сбор данных анамнеза, инструментальных и лабораторных обследований).

Иванова Наталья Петровна — 15% (сбор и анализ истории болезни и развития пациента, результатов инструментальных и лабораторных обследований).

Суценко Руслан Алексеевич — 10% (анализ истории болезни и интерпретация инструментальных и лабораторных обследований).

Пляскина Елизавета Викторовна — 10% (анализ истории болезни и интерпретация инструментальных и лабораторных обследований).

Соответствие научной специальности 3.1.21 Педиатрия.

Список литературы:

1. Детская нефрология : учебник / под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 616 с. : ил.
2. Boyer O. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group / O. Boyer, F. Schaefer, D. Haffner, D. Bockenbauer [et al.] // *Nat Rev Nephrol*. 2021 Apr; 17 (4) : 277-289. doi: 10.1038/s41581-020-00384-1.
3. Noone D. K. Idiopathic nephrotic syndrome in children / D.G. Noone, K. Iijima, R. Parekh // *Lancet*. 2018. – Jul 7;392 (10141) :61-74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. Kemper M.J. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options / M.J. Kemper, L. Valentin, M. Husen // *Pediatr Nephrol*. 2018. – Oct; 33(10):1641-1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7.
5. Батаева Е.П., Балдынюк О.В., Казанцева А.Н., Замешаев М.С., Молчанова Т.С., Калинина Л.Р., Зеленева А.Ю. Редкий случай наследственного врожденного инфантильного нефротического синдрома у новорожденного ребенка *Забайкальский медицинский журнал*. 4. 2022 . 27–32.
6. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH, Liu HM, An Y, Xu H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol*. 2018 Dec 29;19(1):382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y. PMID: 30594156; PMCID: PMC6311020.
7. Braun D. A., Warejko J. K., Ashraf S., Tan W., Daga A., Schneider R., Hermle T., Jobst-Schwan T., Widmeier E., Majmundar A. J., Nakayama M., Schapiro D., Rao J., Schmidt J. M., Hoogstraten C. A., Hugo H., Bakaloglu S. A., Kari J. A., Desoky S. El, Daouk G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019; 3 (34) :485–493.
8. Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2020 Mar 31;39 (1): 7–16. doi: 10.23876/j.krcp.20.001. PMID: 32155690; PMCID: PMC7105627.
9. Милованова А.М. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома [диссертация ...канд. мед. наук]. Москва : ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2022.
10. Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. 65 (6). 12–21. DOI: org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21
11. Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология*. 2020; 24 (3): 15–27.
12. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34 (2): 195–210. DOI: 10.1007/ s00467-017-3838-6.
13. Chen Y., Zhang Y., Wang F., Zhang H., Zhong X., Xiao H., Yao Y., Jiang Y., Ding J., Hou X. Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; (7). 1-8. DOI:10.3389/fped.2019.00341.
14. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet*. 2023 Sep 2; 402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6. PMID: 37659779.
15. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children / S.A. Sanjad, T. Ulinski, B. Aoun // *Front Pediatr*. 2021 Nov 24;9:803923. doi: 10.3389/fped.2021.803923.
16. Braun D. A., Lovric S., Schapiro D., Schneider R., Marquez J., Asif M., Hussain M. S., Hildebrandt F. [и др.]. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2018; 10 (128) :4313–4328.
17. Boyer O., Mollet G., Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. *Pediatric Nephrology*. 2021; 11 (36) :3571–3583.

References:

1. Detskaya nefrologiya : uchebnik / pod red. P.V. SHumilova, E.K. Petrosyan, O.L. CHuginovoj. – M. : MEDpress-inform, 2021. – 616 s. : il.
2. Boyer O. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group / O. Boyer, F. Schaefer, D. Haffner, D. Bockenbauer [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* 2021 Apr; 17 (4): 277–289. doi: 10.1038/s41581-020-00384-1.
3. Noone D. K. Idiopathic nephrotic syndrome in children / D.G. Noone, K. Iijima, R. Parekh // *Lancet.* 2018. – Jul 7;392 (10141): 61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. Kemper M.J. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options / M.J. Kemper, L. Valentin, M. Husen // *Pediatr Nephrol.* 2018. – Oct; 33(10): 1641–1649. doi: 10.1007/s00467- 017-3780-7.
5. Bataeva E.P., Baldynyuk O.V., Kazanceva A.N., Zameshaev M.S., Molchanova T.S., Kalinina L.R., Zeleneva A.YU. Redkij sluchaj nasledstvennogo vrozhdennoho infantil'nogo nefroticheskogo sindroma u novorozhdennoho rebenka Zabajkal'skij medicinskij zhurnal. 4. 2022 . 27–32.
6. Li GM, Cao Q, Shen Q, Sun L, Zhai YH, Liu HM, An Y, Xu H. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.* 2018 Dec 29;19 (1): 382. doi: 10.1186/s12882-018-1184-y. PMID: 30594156; PMCID: PMC6311020.
7. Braun D. A., Warejko J. K., Ashraf S., Tan W., Daga A., Schneider R., Hermle T., Jobst-Schwan T., Widmeier E., Majmundar A. J., Nakayama M., Schapiro D., Rao J., Schmidt J. M., Hoogstraten C. A., Hugo H., Bakkaloglu S. A., Kari J. A., Desoky S. El, Daouk G., Mane S., Lifton R. P., Shril S., Hildebrandt F. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2019; 3 (34): 485–493.
8. Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2020 Mar 31;39(1):7-16. doi: 10.23876/j.krcp.20.001. PMID: 32155690; PMCID: PMC7105627.
9. Milovanova A.M. Klinicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya harakteristika vrozhdennoho i infantil'nogo nefroticheskogo sindroma [dissertaciya ...kand. med. nauk]. Moskva : FGau «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2022.
10. Savenkova N.D. Nasledstvennyj vrozhdennyj i infantil'nyj nefroticheskij sindrom u detej: strategiya vedeniya s novymi vozmozhnostyami geneticheskoy diagnostiki i terapii. *Rossijskij vestnik perinatologii v pediatrii.* 2020. 65 (6). 12–21. DOI: org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21
11. Savenkova N.D. Nasledstvennyj nefroticheskij sindrom u pediatricheskih i vzroslyh pacientov. *Nefrologiya.* 2020; 24 (3): 15–27.
12. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34 (2): 195–210. DOI: 10.1007/ s00467-017-3838-6.
13. Chen Y., Zhang Y., Wang F., Zhang H., Zhong X., Xiao H., Yao Y., Jiang Y., Ding J., Hou X. Analysis of 14 Patients With Congenital Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics.* 2019; (7). 1–8. DOI:10.3389/fped.2019.00341.
14. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet.* 2023 Sep 2; 402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6. PMID: 37659779.
15. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children / S.A. Sanjad, T. Ulinski, B. Aoun // *Front Pediatr.* 2021 Nov 24;9:803923. doi: 10.3389/fped.2021.803923.
16. Braun D. A., Lovric S., Schapiro D., Schneider R., Marquez J., Asif M., Hussain M. S., Hildebrandt F. [i dr.]. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2018; 10 (128) :4313–4328.
17. Boyer O., Mollet G., Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. *Pediatric Nephrology.* 2021; 11 (36) :3571–3583.