



Объединение
молодых нефрологов
России и Новых Независимых Государств



ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Шапран Ю. Ю., Грознова О.С., Папиж С.В., Приходина Л.С.

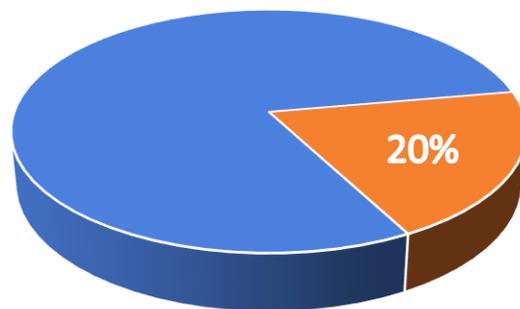
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГАО ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация



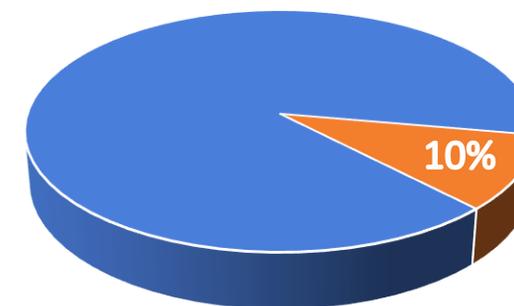
Моногенные заболевания почек

в структуре хронической болезни почек

у детей



у взрослых



- ▶ Известно ~450 генов, ответственных за развитие 70% заболеваний почек, прогрессирующих в хроническую болезнь почек 3-5 стадии в детском возрасте.
- ▶ Вносят генетический вклад в наследуемость скорости клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта электролитов.
- ▶ У 10-29% взрослых пациентов с ХБП 5 стадии отягощена наследственность по патологии органов мочевой системы.

Devuyst O. et al. *Lancet*. 2014; Connaughton D.M. et al. *Nephron*. 2015 Vivante A., Hildebrandt F. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; Ingelfinger J.R. et al. *Pediatr. Nephrol.* 2016; Moulin F. et al. *Kidney Int.* 2017

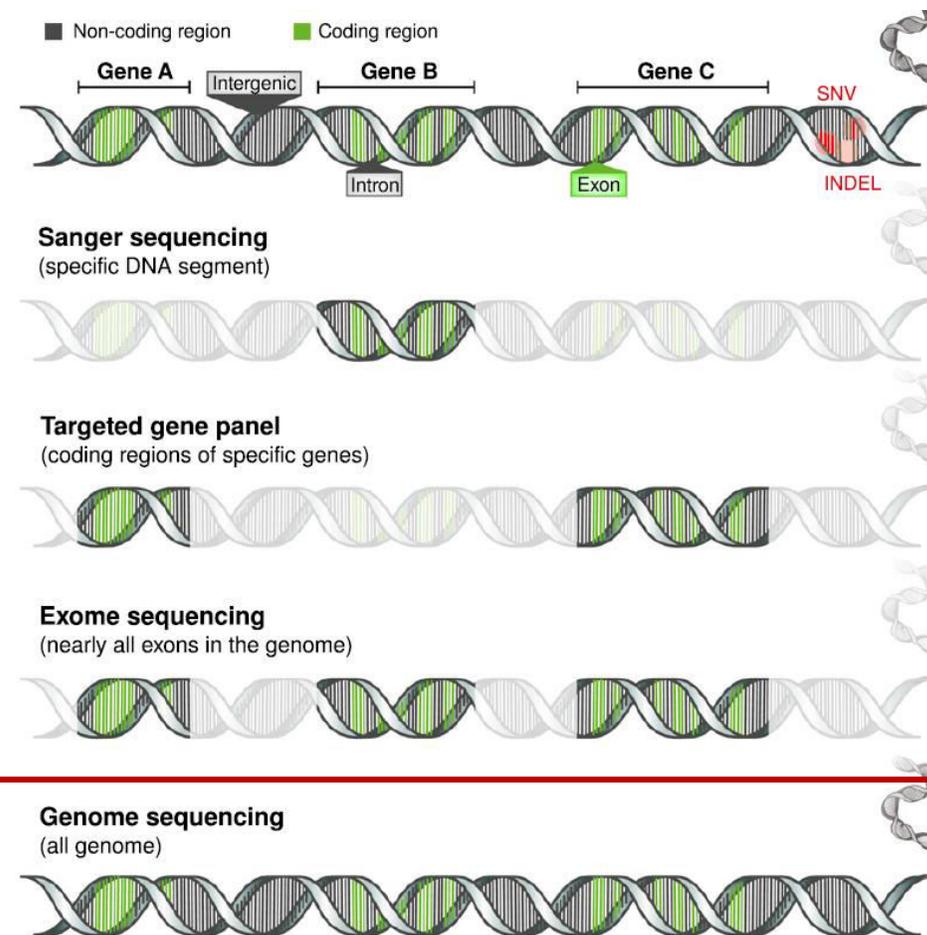


Полногеномное секвенирование



Технология определения последовательности **всех участков генома** (~ 3,1 млрд пар нуклеотидов)

Генетическое тестирование с использованием полногеномного секвенирования является **наиболее информативным методом** с наивысшей диагностической чувствительностью для подтверждения **моногенного генеза** заболевания.



Цель и методы исследования

Цель: проведение генетической диагностики с использованием полногеномного секвенирования у детей с клиническими проявлениями моногенных заболеваний почек.

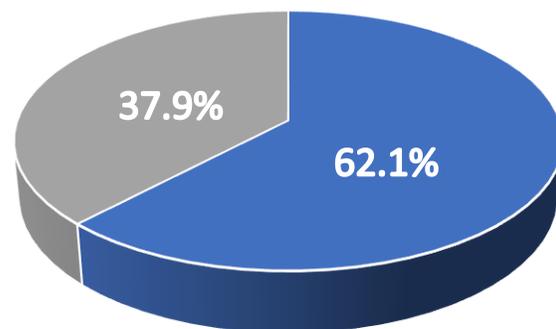
Исследование: ретроспективное

Обследовано 132 ребенка из 55 регионов РФ – с января 2020 по декабрь 2023 гг.
Возраст пациентов на момент генетической диагностики: 9,0 (IQR: 3,0; 12,0) лет

- ▶ Всем пациентам было проведено **полногеномное секвенирование** с целью верификации генетического диагноза.
- ▶ Только **патогенные и вероятно патогенные** генетические варианты, ассоциированные с фенотипом пациентов, рассматривались в качестве диагностических.

Результаты

Патогенные и вероятно-патогенные варианты идентифицированы у 82 детей (34 М/48 Д)



- установлен генетический диагноз
- не установлен генетический диагноз

Диагностировано 27 моногенных заболеваний почек, ассоциированных с генах:

с генами представленными на слайде

▶ *COL4A*

▶ *COL4A*

▶ *COL4A*

▶ *NPHS*

▶ *NPHS2*

▶ *TRPC6*

▶ *C3*

▶ *ANLN*

▶ *COQ8B*

▶ *TRIM8*

▶ *PAX2*

▶ *CUBN*

▶ *PC6*

▶ *PKD1*

▶ *GATM*

▶ *CEP164*

▶ *TTC21*

▶ *INVS*

▶ *TMEM67*

▶ *PKHD1*

▶ *HNF16*

▶ *CLCN5*

▶ *AQP2*

▶ *AVPR*

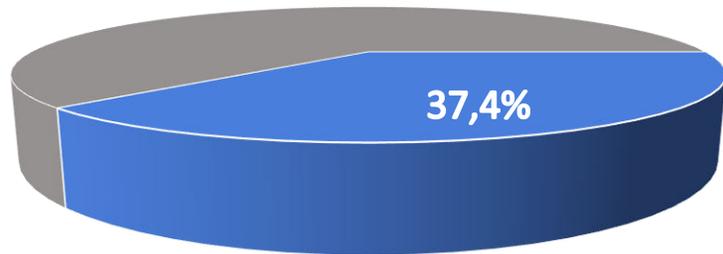
▶ *UMOD*

▶ *SLC34A3*

▶ *BSND*

Результаты

Среди генетически-ассоциированных заболеваний почек наиболее часто встречались гломерулопатии (37,4%), включая коллагенопатии - синдром Альпорта 1, 2, 3А, 3В типов (19,3%) и стероид-резистентный нефротический синдром/гломерулярная протеинурия (18,1%).

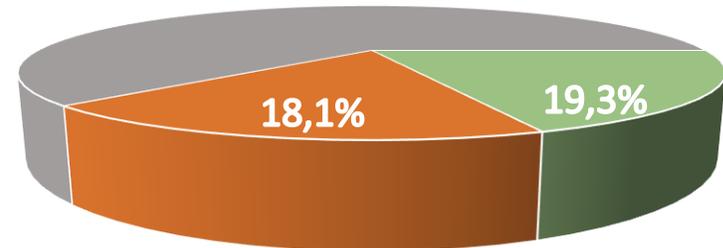


■ Гломерулопатии

■ Другие генетически-ассоциированные заболевания почек

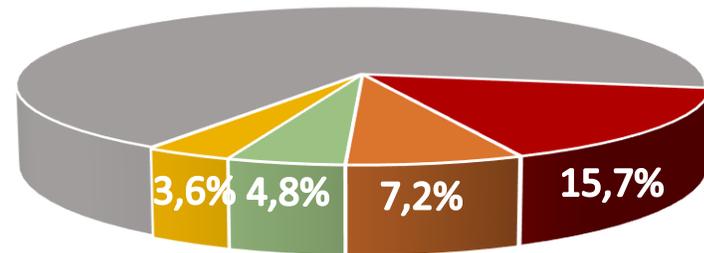
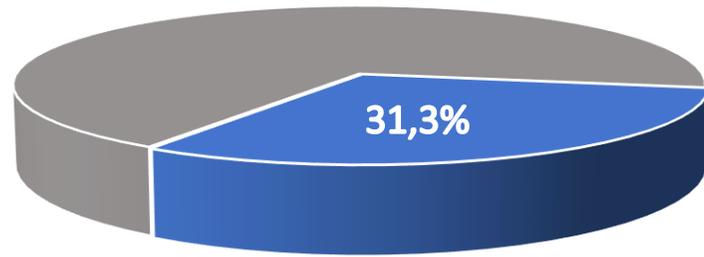
■ Коллагенопатии - синдром Альпорта 1, 2, 3А, 3В типов

■ Стероид-резистентный нефротический синдром



Результаты

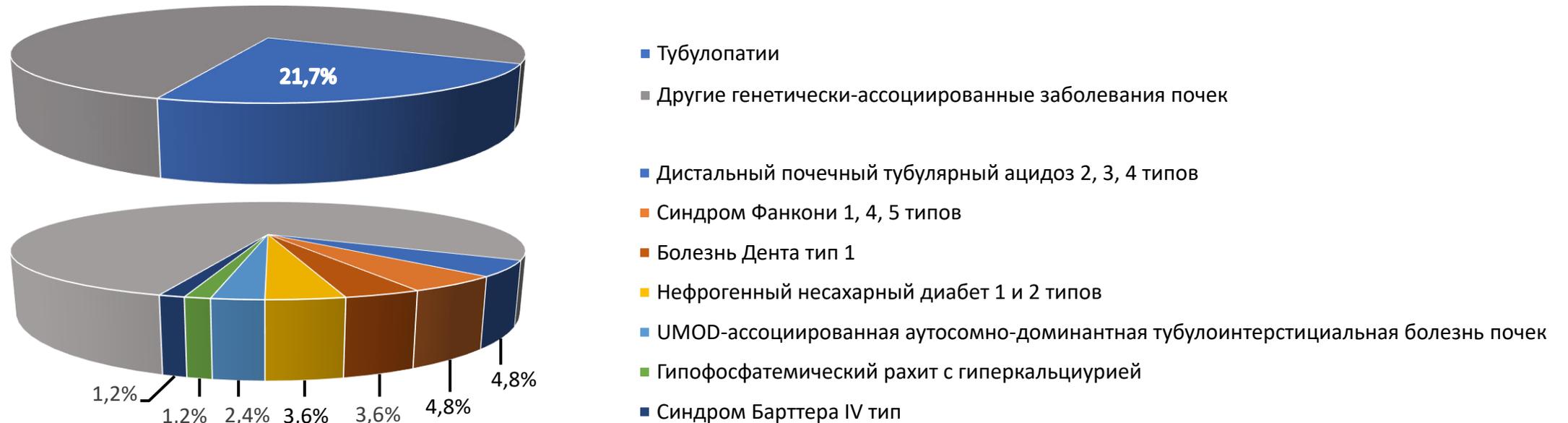
С несколько меньшей частотой верифицированы цилиопатии (31,3%), включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (15,7%), нефронофтиз 2, 11, 12, 15 типов (7,2%), аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек (4,8%) и HNF1B-ассоциированную нефропатию (3,6%).



- Цилиопатии
- Другие генетически-ассоциированные заболевания почек
- Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
- Нефронофтиз 2, 11, 12, 15 типов
- Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
- HNF1B-ассоциированная нефропатия

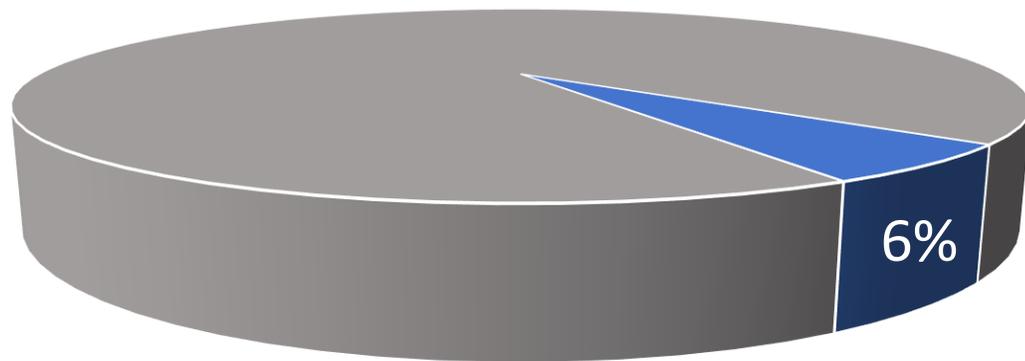
Результаты

Генетический диагноз тубулопатий был подтвержден у 21,7% пациентов, включая дистальный почечный тубулярный ацидоз 2, 3, 4 типов (4,8%), синдром Фанкони 1, 4, 5 типов (4,8%), болезнь Дента тип 1 (3,6%), нефрогенный несахарный диабет 1 и 2 типов (3,6%), UMOD-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (2,4%), гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (1,2%) и синдром Барттера IV тип (1,2%).



Результаты

Молекулярный диагноз врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей был подтвержден у 6% пациентов.

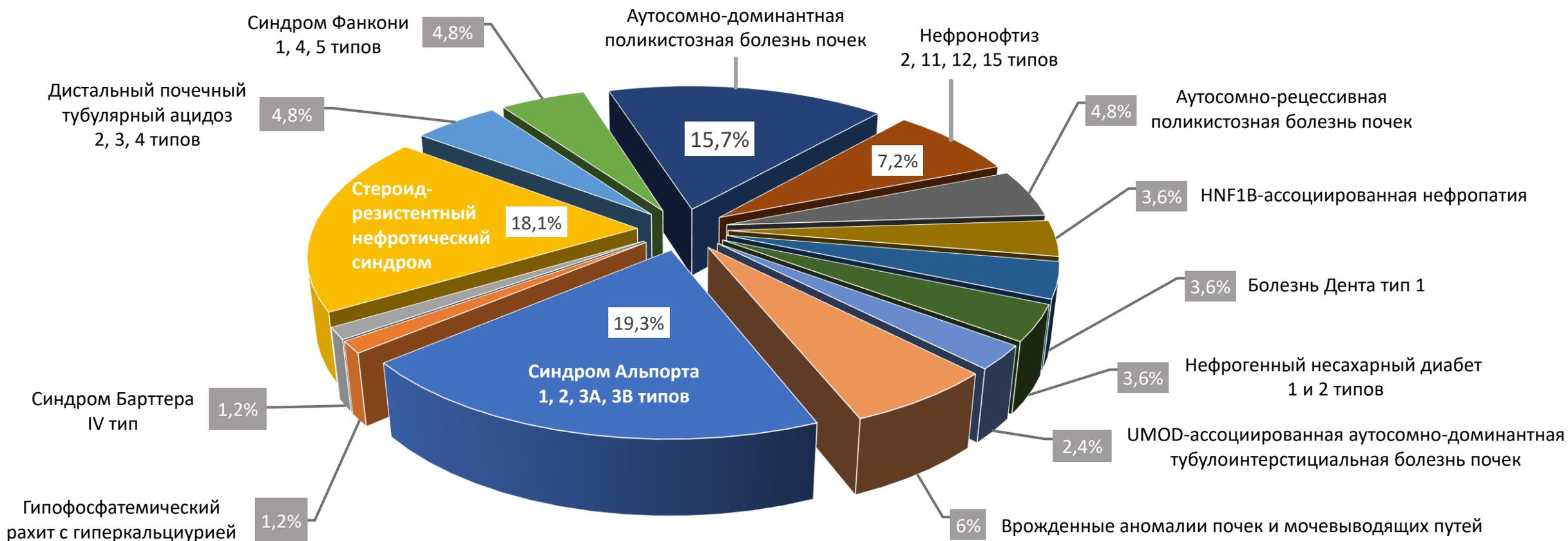


- Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей
- Другие генетически-ассоциированные заболевания почек



Результаты

Структура моногенных заболеваний почек (НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, n=82)



Выводы

Среди моногенных заболеваний почек, верифицированных у детей при полногеномном секвенировании:

- ▶ наиболее часто встречались коллагенопатии, стероид-резистентный нефротический синдром/гломерулярная протеинурия (37 % случаев)
- ▶ цилиопатии были выявлены в 31% случаев
- ▶ тубулопатии подтверждены в 22% случаев

Полногеномное секвенирование позволяет:

- ▶ установить точный генетический диагноз
- ▶ разработать индивидуализированные стратегии лечения
- ▶ провести скрининг родственников из группы риска
- ▶ оценить прогноз прогрессирования заболевания почек

