

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.10.38-49>

Значение медико-генетического консультирования при планировании деторождения у пациентки с цистинурией и нарушением репродуктивной функции

Литвинова М.М.^{1,2}, Филиппова Т.В.¹, Гудкова А.П.¹, Карнаушкина М.А.³, Цапкова Л.А.², Субботина Т.И.¹, Чеботарёва Н.В.¹

- 1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119048, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8/2
- 2 – ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы
111123, г. Москва, Россия, шоссе Энтузиастов, д. 8б
- 3 – ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Мочекаменная болезнь (МКБ) – часто встречаемое заболевание мочевыделительной системы. Актуальной проблемой для пациентов с МКБ является решение вопроса здоровья их будущих детей. В то же время немаловажным аспектом является планирование деторождения и подготовка к вынашиванию беременности при уролитиазе у женщины.

Представлено описание медико-генетического консультирования 37-летней пациентки с цистинурией и нарушением репродуктивной функции при планировании беременности. Женщине и её супругу проведено комплексное лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование. Генетическая диагностика осуществлена методом массового параллельного секвенирования с последующей верификацией обнаруженных находок секвенированием по Сэнгеру.

На этапе обращения на консультацию супружеской паре уже были выполнены некоторые генетические исследования: кариотипирование обоих супругов (результат 46,XX и 46,XY) и генетическое тестирование женщины на наличие полиморфизмов генов *F2* и *F5*, предрасполагающих к развитию тромбофилии. В результате анализа у пациентки выявлен полиморфизм *rs1799963* гена *F2* в гетерозиготном состоянии. В ходе консультации для определения генетической причины цистинурии ей назначено секвенирование экзома. В гене *SLC7A9*, ответственном за развитие цистинурии типа В, был выявлен патогенный вариант с.313G>A (p.Gly105Arg) в гомозиготном состоянии, что уточнило причину редкой формы МКБ. Помимо этого, у женщины обнаружены патогенные варианты в генах *ABCA4*, *GPR179*, *C2*, *GALC*, связанные с рядом наследственных заболеваний. По результатам секвенирования экзома у супруга пациентки патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие цистинурии, не выявлено. Совпадений по вариантам в одних и тех же генах других аутосомно-рецессивных заболеваний также не обнаружено. Даны персонализированные рекомендации по подготовке и ведению беременности у пациентки, назначено лечение цистинурии, а также сформулированы рекомендации по профилактике развития осложнений у пациентки в будущем.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, цистинурия, *SLC7A9*, с.313G>A, p.Gly105Arg, медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическая диагностика, секвенирование экзома, лечение, планирование беременности, тромбозы.

Для цитирования: Литвинова М.М., Филиппова Т.В., Гудкова А.П., Карнаушкина М.А., Цапкова Л.А., Субботина Т.И., Чеботарёва Н.В. Значение медико-генетического консультирования при планировании деторождения у пациентки с цистинурией и нарушением репродуктивной функции. *Медицинская генетика*. 2024; 23(10): 38-49.

Автор для корреспонденции: Литвинова М.М.; e-mail: Litvinova_m_m@staff.sechenov.ru

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.10.2024

The importance of genetic counseling within planning of pregnancy by a patient with cystinuria and reproductive dysfunction

Litvinova M.M.^{1,2}, Filippova T.V.¹, Gudkova A.P.¹, Karnaushkina M.A.³, Tsapkova L.A.², Subbotina T.I.¹, Chebotareva N.V.¹

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119048, Russian Federation

2 – The Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department

86, Shosse Entuziastov st., Moscow, 111123, Russian Federation

3 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Milukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

Kidney stone disease (KSD) is a common disease of the urinary system. It is important to determine the risk of transmitting the disease to the next generation for the patients suffering from the severe forms of urolithiasis. At the same time, an important aspect is to prepare a woman with KSD for the pregnancy. In the current article we describe a case of genetic counseling of a 37-year-old patient with cystinuria and infertility problem who came for consultation because of pregnancy planning. The woman and her husband underwent comprehensive laboratory and instrumental investigation together with molecular genetic analyses. Genetic diagnostics were carried out using the next generation sequencing method (NGS, from the English Next Generation Sequencing) with subsequent verification of the detected findings using the Sanger sequencing method. Before genetic counseling the couple had already undergone several genetic tests: karyotyping of both spouses (results 46,XX and 46,XY) and genetic testing of the woman for the presence of polymorphisms in the *F2* and *F5* genes, predisposing to the development of thrombophilia. As a result of genotyping, the patient was determined to have the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene in a heterozygous state. During the consultation, to identify the genetic cause of cystinuria, the patient was prescribed whole exome sequencing. In the *SLC7A9* gene, attributable for the development of cystinuria type B, a pathogenic variant c.313G>A (p.Gly105Arg) was identified in a homozygous form. The diagnosis of rare form of KSD was confirmed. In addition, the woman also had other findings associated with a number of hereditary diseases (genes *ABCA4*, *GPR179*, *C2*, *GALC*). Based on the results of exome sequencing of the patient's husband, no matches were found for variants in the same genes of autosomal recessive diseases. Personalized recommendations were given for preparing and managing pregnancy, as well as preventing the development of complications of health condition in the future. Treatment of cystinuria was prescribed to the woman. The importance of medical genetic counseling is shown when planning childbearing in a patient with a rare form of KSD, who is additionally a heterozygous carrier of pathogenic variants in the genes of a number of monogenic diseases and genetically predisposed to thrombosis.

Keywords: kidney stone disease, urolithiasis, cystinuria, *SLC7A9*, c.313G>A, p.Gly105Arg, genetic counseling, molecular genetic diagnostics, whole exome sequencing, treatment, pregnancy planning, thrombosis.

For citation: Litvinova M.M., Filippova T.V., Gudkova A.P., Karnaushkina M.A., Tsapkova L.A., Subbotina T.I., Chebotareva N.V. The importance of genetic counseling within planning of pregnancy by a patient with cystinuria and reproductive dysfunction. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(10): 38-49. (In Russian)

Corresponding author: Maria M. Litvinova; **e-mail:** Litvinova_m_m@staff.sechenov.ru

Funding. The work had no sponsorship.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 17.10.2024

Введение

Обследование с целью планирования деторождения является одной из наиболее частых причин обращения супружеских пар репродуктивного возраста в медицинские учреждения генетического профиля. Совершенно очевидно, что среди такого контингента обследуемых большую долю составляют пациенты с наследственными и врождёнными заболеваниями, а также с различными видами многофакторной патологии, имеющей хроническое течение.

Среди супружеских пар, у которых востребован именно этот вид медико-генетической помощи, достаточно часто оказываются пациенты с мочекаменной

болезнью (МКБ). Это связано с тем, что МКБ является широко распространённым заболеванием мочевыделительной системы с высокой частотой рецидивирования и преимущественной манифестацией в молодом возрасте [1,2]. В настоящее время хорошо известны как моногенные, так и полигенные формы МКБ, в формировании которых участвуют генетические факторы [3,4]. Диагностика полигенных форм МКБ представляет определённые трудности вследствие взаимодействия множества средовых и генетических факторов, приводящих к камнеобразованию [5]. Моногенные формы МКБ диагностируются более точно, поскольку

ку можно выявить конкретный дефект в определённом гене [6]. Современные молекулярно-генетические технологии позволяют осуществить раннюю диагностику, лечение и профилактику заболевания в семье пациента, а также правильно определить алгоритм планирования и ведения беременности при наличии такой патологии у супружеской пары.

В настоящей работе представлен случай медико-генетического консультирования при планировании деторождения у пациентки с цистинурией и нарушением репродуктивной функции, обсуждены показания к назначению и результаты использования современных молекулярно-генетических технологий для формирования программы персонализированного ведения пациентки на этапах подготовки и вынашивания беременности.

Методы

Проведено медико-генетическое консультирование супружеской пары, планирующей деторождение. Женщина 37 лет страдает цистинурией и ожирением, мужчина 37 лет имеет в анамнезе оперативное лечение варикоцеле, в настоящее время тератозооспермия, в остальном здоров. Женщине проведены инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, КТ и сцинтиграфия почек), сделаны клинический анализ и биохимическое исследование крови (общий белок, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды, АЛТ, АСТ, общий билирубин), определены показатели минерального обмена (кальций, натрий, калий), скорость клубочковой фильтрации и коагулограмма (протромбин по Квику, МНО, тромбиновое время, фибриноген, АЧТВ), выполнены общий анализ мочи, исследование суточной экскреции с мочой фосфора, кальция, калия, натрия, хлора, мочевой кислоты, проведено исследование уровней аминокислот мочи методом газовой хроматографии (аргинин, лейцин, лизин, орнитин, цистин и другие аминокислоты), сделан спектральный анализ почечных конкрементов. Для выявления генетической причины цистинурии у женщины и возможного совпадения с супругом по статусу носительства патогенных вариантов в гене цистинурии и других генах, ответственных за развитие моногенных заболеваний, супружеской паре проведено секвенирование экзонов. ДНК-диагностика осуществлена методом секвенирования нового поколения (NGS, от англ. Next Generation Sequencing) с последующей валидацией обнаруженных находок методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

В 2022 году в медико-генетическую консультацию обратилась супружеская пара (оба супруга в возрасте 37 лет) по поводу планирования деторождения и прогноза здоровья будущего ребёнка в связи с наличием у женщины МКБ. Пациентка С., 37 лет, на протяжении более 15 лет страдает двухсторонним нефролитиазом, предъявляет жалобы на ежегодно повторяющиеся эпизоды почечных колик, связанные с отхождением конкрементов. За период своего заболевания трижды осуществляла спектральный анализ состава конкремента, который показал результат 100% L-цистин. В возрасте 28 лет ей было проведено два сеанса дистанционной ударно-волновой нефролитотрипсии (ДУВЛ), которые не дали положительного эффекта. В возрасте 34 лет, учитывая размер и локализацию конкремента, а также отсутствие эффекта от ДУВЛ, пациентке оперативно удалили камень из правой почки. Скорость клубочковой фильтрации в значительной степени была снижена и составляла 56,97 (при норме 80-160). В 35 и 37 лет пациентка перенесла коронавирусную инфекцию (COVID-19) (КТ-1, КТ-0, соответственно). После этого уровень креатинина в крови значительно повысился (максимально до 206, при норме 37-96 мкмоль/л).

На этапе обращения на консультацию к врачу-генетику супружеской паре уже был выполнен ряд генетических исследований, включая кариотипирование обоих супругов (результат: 46,XX – нормальный женский хромосомный набор и 46,XY – нормальный мужской хромосомный набор) и генетическое тестирование женщины на наличие полиморфизмов генов *F2* и *F5*, предрасполагающих к развитию тромбофилии. В результате генотипирования у пациентки было определено наличие полиморфизма *rs1799963* (20210G>A) гена *F2* в гетерозиготном состоянии.

Из особенностей фенотипа у пациентки выявлены: укороченные мизинцы на обеих кистях, клинодактилия вторых пальцев стоп, гиперемия кожи в области щек (розацеа?). Рост 168 см, вес 115 кг, ИМТ=40,7 (ожирение 3-й степени). Из сопутствующих заболеваний у женщины отмечаются артериальная гипертензия, миопия средней степени (оперирована в возрасте 35 лет), признаки гемералопии (ухудшение цветовосприятия и остроты зрения в сумеречное и ночное время).

В результатах биохимического исследования крови женщины обращает на себя внимание повышение креатинина до 206 мкмоль/л (37-96), мочевины до 12,5 ммоль/л (2,9-9,3), мочевой кислоты до 410 мкмоль/л (150-350), об-

щего холестерина до 6,86 ммоль/л (3,08-5,2). По результатам анализа суточной мочи на экскрецию мочевой кислоты, фосфора, кальция, натрия, калия и хлора отклонений от референсных значений не выявлено.

По результатам анализа аминокислот в моче методом газовой хроматографии у пациентки выявлено значительное увеличение аргинина до 285,07 ммоль/моль креат. (при норме 0,5-24), лизина до 464,79 ммоль/моль креат. (1,3-45), орнитина до 106,6 ммоль/моль креат. (0,3-14) и цистина до 176,56 ммоль/моль креат. (0,5-8,7).

Фенотип супруга: рост 184 см, вес 165 кг, ИМТ=48,7 (ожирение 3-й степени), в остальном без особенностей. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе оперативное лечение варикоцеле, в настоящее время тератозооспермия.

В семейном анамнезе пациентки отмечается МКБ. Бабушке со стороны матери проведено оперативное лечение МКБ в возрасте 50 лет, у матери по результатам УЗИ отмечается наличие микролитов в почках, онкологические заболевания у деда со стороны отца (злокачественное новообразование печени) и у двоюродной

тети со стороны матери (рак молочной железы). В семейном анамнезе супруга пациентки хронических заболеваний, наследственной и врожденной патологии со слов мужа не выявлено. Родословная пациентки представлена на рис. 1.

Отдельно стоит отметить обращение супружеской пары за медицинской помощью по поводу бесплодия. Известно, что супруги планировали беременность с 35 лет. В анамнезе 2 неудачные попытки использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Показанием к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) послужило бесплодие в паре на протяжении 1 года, возраст супруги старше 35 лет и вырикоцеле с тератозооспермией у супруга. При первой попытке ЭКО получено 4 эмбриона хорошего качества, 3 из них криоконсервированы, при этом преимплантационного генетического тестирования на хромосомные анеуплоидии (ПГТ-А) не проводилось. В результате трансфера 1 эмбриона наступила беременность, которая замерла на сроке 5 недель. По результатам исследования кариотипа эмбриональных тканей выявлена трисомия по хромосоме 22 (кариотип эмбриона: 47,XX,+22).

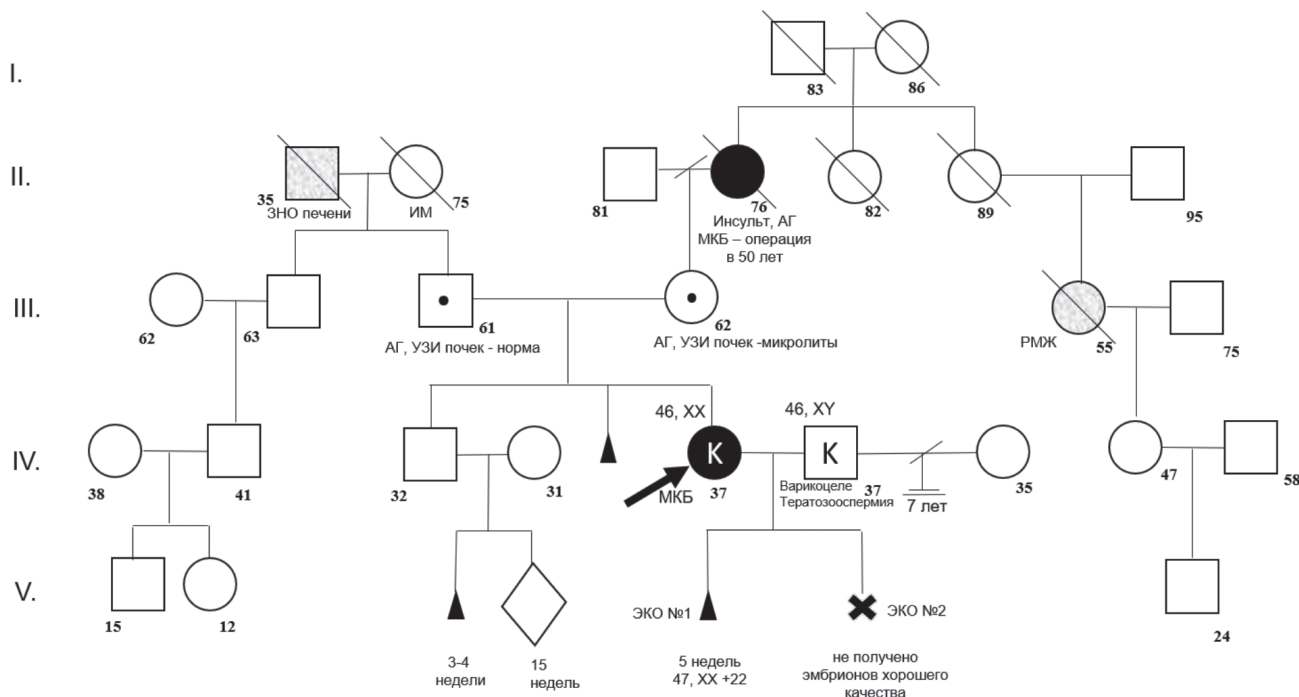


Рис. 1. Родословная пациентки с цистинурией. ЗНО – злокачественное новообразование; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; МКБ – мочекаменная болезнь; РМЖ – рак молочной железы; К – консультируемые.

Fig. 1. Patient's with cystinuria pedigree. ЗНО – malignant neoplasm; ИМ – myocardial infarction; АГ – arterial hypertension; ЭКО – in vitro fertilization; МКБ – urolithiasis; РМЖ – breast cancer; К – consulted.

Во втором протоколе ЭКО (ИКСИ) эмбрионов, удовлетворяющих критериям качества, получено не было. Оставшиеся после первого протокола ЭКО криоконсервированные эмбрионы супружеская пара приняла решение сохранить для возможного последующего обращения к услугам суррогатной матери. Стоит отметить, что в период стимуляции овуляции в протоколе ЭКО №2 у пациентки наблюдалось увеличение уровня Д-димера и фибриногена в крови (до 580 нг/мл при норме <243 и до 4,3 г/л при норме 2-4, соответственно). При введении препарата для седации в процедуре пункции фолликулов у пациентки развился тромбоз срединной вены локтя. Проводилась терапия низкомолекулярным гепарином эноксапарином натрия подкожно в дозировке 60 мг (раствор – 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл) в сутки.

При медико-генетическом консультировании в связи с подозрением на наследственное заболевание цистинурия (OMIM 220100) пациентке назначено секвенирование полного экзона.

По результатам секвенирования в гене *SLC7A9* выявлен вариант с.313G>A (p. Gly105Arg, rs121908480) в гомозиготном или гемизиготном состоянии. В мировой литературе вариант был неоднократно описан [7] и аннотирован в базе данных ClinVar как патогенный, о чем также свидетельствуют предсказательные компьютерные программы оценки патогенности (DEOGEN2, MVP, PROVEAN и другие). Частота этого варианта в популяции Европы составляет 0,06%. Наличие варианта и генотип пациентки валидированы методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, в результате которого у пациентки подтверждено наличие данного варианта гена *SLC7A9* в гомозиготном состоянии (рис. 2). Таким образом, диагноз цистинурии типа В подтвержден молекулярно-генетическим методом.

При секвенировании экзона у пациентки выявлены и другие молекулярно-генетические находки. В гене *ABCA4* обнаружен патогенный вариант с.5714+5G>A (rs61751407) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант относится к мягким мутациям сайта сплайсинга гена *ABCA4*, ассоциированным с относительно мягким фенотипом у пациентов [8, 9]. Частота варианта в популяции Европы составляет 0,04%. Мутации гена *ABCA4* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ответственны за развитие целого ряда ауто-сомно-рецессивных заболеваний, сопровождающихся нарушением зрения: колбочково-стержневой дистрофии 3 типа (OMIM 604116), желто-пятнистого глазного дна (OMIM 248200), тяжелой дистрофии сетчатки с ранним проявлением (OMIM 248200), пигментного ретинита 19 типа (OMIM 601718), болезни Штаргардта 1 типа (OMIM 248200). При этой группе заболеваний страдают острота зрения и цветовое визуальное восприятие, может развиваться ночная слепота, проявление патологии обычно происходит в течение первых 2-3 десятилетий жизни. Симптомы перечисленных выше заболеваний наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу и в тяжелой степени могут проявить себя у детей супружеской пары только в случае носительства какого-либо патогенного варианта гена *ABCA4* супругом пациентки. Однако известно, что мутации в гетерозиготном состоянии в гене *ABCA4* могут вызывать еще одно заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования – возрастную макулярную дегенерацию (дегенерацию желтого тела) 2-го типа (OMIM 153800), которая проявляется в пожилом возрасте нарушением зрения с потерей функций фоторецепторов

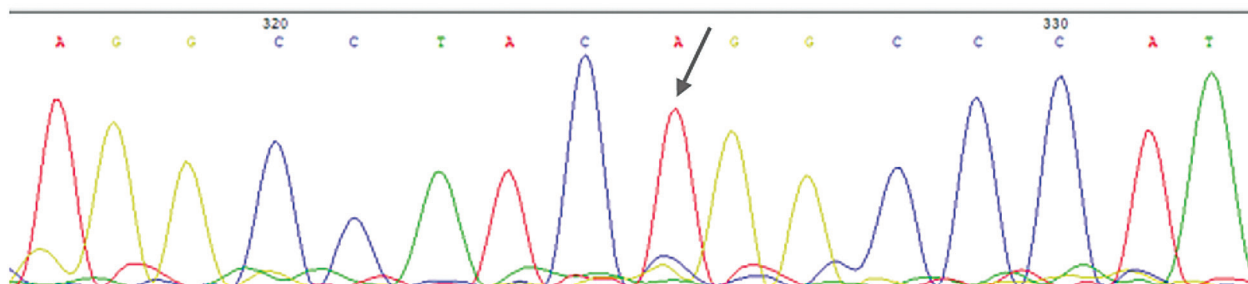


Рис. 2. Результаты секвенирования по Сэнгеру образца ДНК пациентки с цистинурией. Вариант с.313G>A (p. Gly105Arg, rs121908480) в гене *SLC7A9* отмечен стрелкой.

Fig. 2. Sanger sequencing results of a DNA sample from a patient with cystinuria. The с.313G>A (p. Gly105Arg, rs121908480) variant in the *SLC7A9* gene is marked with an arrow.

сетчатки и развитием сенильной дегенерации желтого тела. При этом нарушению зрения может предшествовать изменение офтальмологической картины, а общепризнанными факторами риска развития клинических признаков заболевания являются курение и гиперхолестеринемия. У пациентки имеется повышение уровня холестерина до 6,9 ммоль/л, который с учетом обнаруженной находки должен быть максимально быстро скорректирован. Вероятность передачи детям данного варианта составляет 50%.

В гене *C2* выявлен патогенный, ранее описанный в литературе вариант с.841_849+19del (rs9332736) в гетерозиготном состоянии. Частота варианта в популяции Европы составляет 1,01%. Мутации в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *C2* связаны с дефицитом комплемента C2 (OMIM 217000, аутосомно-рецессивный тип наследования), сопровождающемся проявлением аутоиммунных заболеваний в виде пурпуры Шенлейна-Геноха, мышечной боли с полимиозитом, системной красной волчанки, синдрома Шегрена и некоторых др. Отсутствие клинических проявлений этих заболеваний может свидетельствовать о том, что пациентка с высокой долей вероятности является бессимптомной гетерозиготной носительницей патогенного варианта в гене *C2*. В связи с выявленной находкой пациентке было рекомендовано провести обследование на наличие волчаночного антикоагулянта. В результате дополнительной диагностики выявлено: волчаночный антикоагулянт – 51,3 сек. (25,6 – 41,8), нормализованное соотношение – 1,44 (<1,2), волчаночный антикоагулянт – обнаружено. Показана консультация ревматолога. Риск передачи выявленного варианта гена *C2* детям пациентки составляет 50%.

В гене *GPR179* обнаружен патогенный вариант с.984delG (p.Ser329LeufsTerd, rs770066665) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант встречается в популяции Европы с частотой 0,017%. Мутации гена *GPR179* связаны с развитием аутосомно-рецессивного заболевания врожденной полной ночной слепоты 1Е типа (OMIM 614565). Клинические проявления патологии сопровождаются нарушением зрения в ночное время, наличием нистагма, миопии разной степени выраженности. Как известно из анамнеза и опроса, у пациентки есть миопия средней степени, а также снижение остроты зрения, особенно в ночное время. Не исключено, что у неё имеется вторая мутация в некодирующей части данного гена, которая не определяется при секвенировании экзома. В то же время невозможно однозначно исключить наличие минимальных (мяг-

ких) проявлений данного рецессивного заболевания у пациентки при наличии гетерозиготного носительства мутации, как это показано, например, для носителей мутации гена *CFTR* [10]. В любом случае, вероятность передачи выявленного варианта детям пациентки составляет 50%.

В гене *GALC* выявлен вероятно-патогенный вариант с.2041G>A (p.Val681Met, rs200607029) в гетерозиготном состоянии. Частота варианта в популяции Европы близка к нулю. Мутации в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии связаны с болезнью Краббе (OMIM 245200), сопровождающейся тяжелой неврологической симптоматикой в виде гипотонии, судорог, умственной отсталости, слепоты с атрофией зрительного нерва и глухоты. Признаков данных заболеваний у пациентки не наблюдается, поэтому с высокой долей вероятности она является бессимптомной гетерозиготной носительницей указанного вероятно-патогенного варианта и с 50%-ой вероятностью передаст его своим будущим детям.

Обобщенные данные по молекулярно-генетическим находкам, выявленным у пациентки при секвенировании экзома, приведены в **таблице**.

Если при медико-генетическом консультировании у одного из супругов диагностируется моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, то необходимым условием при планировании деторождения является обследование партнёра на гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене, ответственном за развитие этой патологии. В то же время при обнаружении мутаций в статусе бессимптомного гетерозиготного носительства у супруги важно аналогичным образом проанализировать генетический материал супруга на предмет их случайного совпадения в отношении носительства патогенных вариантов в одних и тех же генах.

Стоит отметить, что аллельная частота выявленного варианта с.313G>A (p.Gly105Arg) в гене *SLC7A9*, ответственном за развитие цистинурии типа В, составляет 1:3638. И это частота только одной из мутаций данного гена, что говорит о наличии большого числа гетерозиготных носителей в популяции и важности обследования мужа пациентки с целью выявления вероятного носительства патогенных вариантов в гене *SLC7A9*, ассоциированном с цистинурией.

Гипотетически, при обнаружении факта того, что партнер является скрытым носителем патогенного варианта в гене *SLC7A9*, риск рождения больного ребёнка составил бы 75%, что относится к категории высокого риска. Тактика планирования и ведения беременности в таком случае меняется. Супружеской паре предлага-

ется преимплантационная генетическая диагностика моногенных заболеваний (ПГТ-М).

В связи с этим, а также вследствие наличия у пациентки патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии в ряде генов других моногенных заболеваний, супругу пациентки также было проведено секвенирование полного экзома. В результате у супруга патогенных вариантов в кодирующей части гена *SLC7A9* не обнаружено. Таким образом, рождение ребенка с тяжелыми проявлениями цистинурии в данной семье маловероятно. Однако все дети окажутся гетерозиготными носителями варианта с.313G>A (p. Gly105Arg) в гене *SLC7A9*, унаследованного от матери. По остальным находкам в рамках гетерозиготного носительства патогенных и вероятно-патогенных вариантов в генах моногенных заболеваний супруги не пересекаются. Поэтому рождение детей с рецессивными заболеваниями, ассоциированными с генами *ABCA4*, *C2*, *GPR179* и *GALC*, маловероятно.

Вследствие подтверждения диагноза цистинурии типа В, пациентке было необходимо назначить соответствующее лечение. Рецидивирующее образование цистиновых камней не только отрицательно влияет на качество жизни пациентов, но приводит к развитию хронической болезни почек. Таким образом, подходы

к лечению касаются профилактики образования камней [11, 12]. При отсутствии эффекта консервативной терапии добавляют цистин-связывающие препараты. К ним относятся альфа-меркаптопропионилглицин (тиопронин) и D-пеницилламин [13]. Механизм действия препаратов обусловлен восстановлением дисульфидной связи цистина, что приводит к образованию более растворимого комплекса лекарственного средства с цистеином и снижению уровня свободного цистина в моче. Препараты эффективно уменьшают образование новых конкрементов и частоты урологических вмешательств [14, 15]. Однако тиопронин имеет высокую стоимость и не зарегистрирован в Российской Федерации.

Пациентке даны рекомендации наблюдения у нефролога/уролога с подбором дозирования цитрата калия для защелачивания мочи до pH 7,5 с целью повышения степени растворения и выведения цистина с мочой, усиленный питьевой режим (не менее 3,5 л в сутки), ограничение употребления соли до 2 г в сутки, ограничение метионин-содержащих продуктов (сыр, яйца, рыба) в питании. Однако процесс камнеобразования продолжался, у пациентки отмечались рецидивы почечных колик, в связи с чем ей был назначен D-пеницилламин в начальной дозе 1000 мг в сутки. Несмотря

Таблица. Результаты секвенирования экзома пациентки с цистинурией.

Table. Results of exome sequencing of a patient with cystinuria.

Ген	Вариант	Статус	Заболевание	Тип наследования	OMIM
<i>SLC7A9</i>	c.313G>A (p. Gly105Arg, rs121908480)	Hom	Цистинурии типа В	АР/АД	220100
<i>ABCA4</i>	c.5714+5G>A (rs61751407)	Het	Колбочково-стержневая дистрофия 3 типа	АР	604116
			Желто-пятнистое глазное дно	АР	248200
			Тяжелая дистрофия сетчатки с ранним проявлением	АР	248200
			Пигментный ретинит 19 типа	АР	601718
			Болезнь Штаргардта 1 типа	АР	248200
			Возрастная макулярная дегенерация (дегенерация желтого тела) 2-го типа	АД	153800
<i>C2</i>	c.841_849+19del (rs9332736)	Het	Дефицит комплемента C2	АР	217000
<i>GPR179</i>	c.984delG (p.Ser329LeufsTerd, rs770066665)	Het	Врожденная полная ночная слепота 1Е типа	АР	614565
<i>GALC</i>	c.2041G>A (p.Val681Met, rs200607029)	Het	Болезнь Краббе	АР	245200

Примечание: АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования; OMIM – онлайн база данных менделирующих заболеваний у человека (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org/>).

на сохранение повышенной экскреции цистина с мочой (выше нормы), за период наблюдения 6 мес. у пациентки не было отмечено рецидивов почечных колик с отхождением конкрементов. По данным ультразвукового исследования не было выявлено новых конкрементов, что позволяет расценивать проводимую терапию, как эффективную. Учитывая стабильное течение заболевания, отсутствие образования новых конкрементов, пациентке разрешена процедура ЭКО.

Кроме рекомендаций, данных пациентке по результатам секвенирования экзома, были даны рекомендации по подготовке и наблюдению во время беременности в связи с выявленной у неё существенной генетической предрасположенностью к развитию тромбозов (полиморфизм *rs1799963* гена *F2* в гетерозиготной форме). Рекомендации по профилактике тромбообразования, в том числе, важны и на этапе проведения гормональной стимуляции овуляции в протоколе ЭКО.

Обсуждение

Данный клинический пример демонстрирует многоуровневый подход врача-генетика при медико-генетическом консультировании к диагностике, планированию деторождения, ведению беременности и коррекции терапии наследственно-обусловленной формы МКБ – цистинурии. Цистинурия – это заболевание из группы аминокислотурии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинически проявляется рецидивирующим образованием почечных камней. Частота рецидивов нефролитиаза при отсутствии лечения составляет более 90%, при лечении – до 60% [16]. Дебют заболевания обычно происходит в течение первых двух десятилетий жизни.

Согласно современной классификации, выделяют несколько типов цистинурии в зависимости от гена, затронутого патогенной мутацией. Тип А обусловлен двумя патогенными вариантами в гене *SLC3A1* (45,2% случаев). Тип В – двумя мутациями в гене *SLC7A9* (53,2% случаев). При типе АВ нарушается экспрессия обоих генов (*SLC3A1* и *SLC7A9* – 1,6% случаев) [17]. Ген *SLC7A9* (Solute Carrier Family 7, Member 9), расположенный на 19q13.11, кодирует белок b(0,+)^{AT}, который наряду с rBAT, кодируемым геном *SLC3A1*, является второй субъединицей двухосновного переносчика аминокислот В0 [18]. В0 экспрессируется в виде стабильного тетрамера в проксимальных канальцах почек и слизистой оболочке кишечника.

При наличии патогенных вариантов в генах *SLC7A9* и *SLC3A1* нарушается структура В0, что приводит к его

недостаточности [19]. Вследствие дефицита В0 и канальцевого транспорта происходит обильная экскреция с мочой двухосновных аминокислот (цистин, орнитин, аргинин, лизин), концентрация цистина в моче составляет более 400 мг/день при норме менее 30 мг/день. Цистин при этом плохо растворим и кристаллизуется, образуя цистиновые уролиты. Реабсорбция лизина, орнитина, аргинина также нарушается, однако не вызывает никаких расстройств, благодаря работе альтернативных систем транспорта этих аминокислот. Также из-за большей степени растворимости в моче, их повышенная экскреция не приводит к образованию камней [20].

В классическом виде цистинурия типа В наследуется по аутосомно-рецессивному типу и может проявиться клинически у ребёнка, если он унаследует мутацию от обоих родителей. Т.е. для проявления заболевания в полной форме необходимо наличие мутации/мутаций в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Рождение у супружеской пары ребенка с такими же тяжелыми клиническими проявлениями цистинурии как у супруги было бы возможно в том случае, если бы ее муж оказался гетерозиготным носителем какой-либо мутации гена цистинурии. Однако, патогенных вариантов в генах *SLC7A9* и *SLC3A1* по результатам секвенирования экзома у него не обнаружено. Поэтому рождение ребенка с тяжелыми проявлениями цистинурии в данной семье крайне маловероятно. Проведение ПГТ-М эмбрионов на цистинурию не показано.

Однако все дети данной супружеской пары окажутся гетерозиготными носителями варианта с.313G>A (p.Gly105Arg) в гене *SLC7A9*. Известно, что в некоторых случаях гетерозиготное носительство мутации в гене, отвечающем за развитие цистинурии, может проявляться склонностью к образованию конкрементов в мочевыводящих путях за счет некоторого увеличения выведения цистина и других двухосновных аминокислот. Это зависит от типа мутации, которые подразделяются на мутации I типа и non-I мутации (подразделяются на мутации II и III типов). При мутациях I типа гетерозиготное носительство никак себя не проявляет, концентрация цистина в моче не увеличивается. При мутациях non-I типа у гетерозиготных носителей регистрируется повышенная экскреция цистина с мочой, что приводит к повышению кристаллизации цистина и солей кальция в мочевыводящих путях и способствует камнеобразованию в почках. Мутации из категории non-I типа II сопровождаются повышением в моче уровня цистина в 9-15 раз, при типе III уро-

вень цистина мочи увеличен примерно в 2 раза [21]. Именно поэтому в медико-генетических международных базах (<https://omim.org/entry/604144>) для цистинурии наряду с аутосомно-рецессивным типом наследования описывается и аутосомно-доминантный путь передачи болезни.

Известно, что 14% патогенных вариантов гена *SLC7A9* относятся к I типу, 5,5% – к типу II и 80,5% – к типу III [17]. Т.е. большая часть мутаций в гене *SLC7A9* в гетерозиготном состоянии может приводить к склонности к уролитиазу, в том числе, к развитию оксалатно-кальциевого уролитиаза, как показано в одном из наших прежде опубликованных клинических случаев гетерозиготного носительства мутации гена *SLC7A9* [22]. Такие особенности пациентов, гетерозиготных по мутациям генов, ответственных за развитие цистинурии, были отмечены в литературе и ранее [23]. Однако точная причина этого явления и разная степень выраженности признаков заболевания до конца по-прежнему не ясны. В реализации гетерозиготного генотипа цистинурии в фенотип можно предполагать сложное взаимодействие множества факторов как генетической, так и средовой природы.

Патогенный вариант с.313G>A (p.Gly105Arg) в гене *SLC7A9*, выявленный у нашей пациентки, является одной из самых частых мутаций при цистинурии типа В и относится к поп-I типу вариантов [24]. Это значит, что у детей, также как и у родителей пациентки, которые должны оказаться гетерозиготными носителями варианта с.313G>A (p.Gly105Arg) в гене *SLC7A9*, можно ожидать некоторое увеличение экскреции цистина с мочой и склонность к образованию конкрементов. Однако проявление этой предрасположенности будет зависеть от многих факторов, включая образ жизни, питьевой режим, рацион питания и др. Стоит отметить, что такое увеличение уровня цистина в моче крайне трудно зафиксировать лабораторными методами, т.к. известно, что цистин быстро деградирует при контакте с воздухом. Как видно из родословной пациентки, у её матери, являющейся гетерозиготной носительницей указанной мутации, присутствуют микролиты в почках. Однако ни почечных колик, ни оперативных вмешательств по этому поводу у неё никогда не случалось. У отца пациентки при УЗИ обследовании почек конкременты не обнаружены. По данным литературы у 1 из 32 гетерозиготных носителей варианта с.313G>A (p.Gly105Arg) в гене *SLC7A9* выявляются абсолютно нормальные уровни цистина и других двухосновных аминокислот в моче [25]. Это говорит о том, что не у всех носителей данного изменения

гена *SLC7A9* в гетерозиготном состоянии могут присутствовать фенотипические признаки МКБ.

Таким образом, медико-генетическое консультирование в данном случае позволяет информировать пациентку о том, что её дети будут являться носителями достаточно частого патогенного варианта в гене *SLC7A9*. Это позволяет осуществлять долгосрочный прогноз планирования деторождения и для будущих поколений. В то же время факт носительства патогенного варианта *SLC7A9* детьми может рассматриваться как фактор риска развития у них в более позднем возрасте проявлений МКБ, схожих с теми, что наблюдаются у матери пациентки. Поэтому все детям пациентки будет показано наблюдение у уролога и нефролога с проведением профилактики развития уролитиаза.

Самой пациентке на этапе планирования деторождения и ведения беременности, в случае её наступления, необходимо обеспечить максимально эффективную схему лечения МКБ врачом-урологом и нефрологом с учетом поставленного диагноза цистинурии.

Помимо диагностики цистинурии результатом медико-генетического сопровождения пациентки стало выявление дополнительных находок в генах преимущественно рецессивной наследственной патологии. Хорошо известно, что в ряде случаев даже гетерозиготное носительство мутации в гене аутосомно-рецессивного заболевания может проявляться в виде отдельных клинических симптомов. Выявление у пациентки мутаций в гетерозиготном состоянии в других генах, обнаруженное при использовании современных молекулярно-генетических технологий, позволяет обеспечить необходимые рекомендации по профилактике связанных с ними возможных клинических проявлений со стороны вовлечённых органов и систем. В этой связи необходимо предупреждать пациентов о факторах риска, провоцирующих клинические проявления таких вариантов. Так, у пациентки в гене *ABCA4* обнаружен патогенный вариант с.5714+5G>A в гетерозиготном состоянии. В гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, как уже описывалось выше, эта мутация отвечает за развитие ряда аутосомно-рецессивных заболеваний органа зрения, в том числе нарушение остроты зрения, цветового визуального восприятия, ночной слепоты [9]. В анамнезе пациентки отмечалось нарушение зрения в виде гемералопии и миопии, что, вероятно, связано с наличием мутации этого гена. К известным факторам риска, провоцирующим манифестацию некоторых клинических симптомов данного заболевания относятся курение и нарушение холестерина обмена. Поэтому для снижения вероятности развития данного

заболевания и уменьшения его проявлений пациентке противопоказано курение и рекомендуется наблюдение у офтальмолога с регулярным осмотром глазного дна, а также контроль за уровнем общего холестерина, липопротеидов и триглицеридов с проведением терапевтической коррекции при необходимости. С нарушениями со стороны органа зрения у пациентки может быть связано и наличие патогенного варианта с.984del (p.Ser329LeufsTerd) в гене *GPR179* в гетерозиготном состоянии [26]. Для исключения или подтверждения у пациентки заболеваний органа зрения, ассоциированных с патогенными вариантами с.5714+5G>A в гене *ABCA4* и с.984del (p.Ser329LeufsTerd) в гене *GPR179* в гетерозиготном состоянии рекомендовано офтальмологическое обследование. Кроме того, при полноэкзомном секвенировании у неё выявлен патогенный вариант с.2041G>A (p.Val681Met) в гетерозиготном состоянии в гене *GALC*, ответственном за развитие болезни Краббе [27]. Заболевание проявляется только при наличии мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, поскольку наследуется аутосомно-рецессивно. Пациентка является бессимптомной гетерозиготной носительницей этой тяжёлой наследственной патологии. Прогноз здоровья будущего ребёнка по этому заболеванию благоприятный, поскольку у мужа пациентки не выявлено патогенных вариантов в гене *GALC*.

Важен и подход относительно выявления возможных причин невынашивания и возникновения осложнений по время беременности. Например, выявление варианта rs1799963 (20210G>A) в гене *F2* в гетерозиготном состоянии не свидетельствует об обязательном возникновении тромбоэмболических осложнений, однако во время беременности, особенно в третьем триместре, сопровождающемся физиологической гиперкоагуляцией, может повышать риск акушерско-гинекологических осложнений в 2-12 раз (тромбоз глубоких и поверхностных вен, невынашивание беременности, отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная задержка развития плода, преэклампсия) [28-33]. Эта информация позволит принять соответствующие меры профилактики во время беременности и в процессе стимуляции овуляции при проведении ЭКО.

Необходимо отметить, что планирование деторождения с использованием технологий ВРТ супружеской парой нужно проводить с учетом выше изложенных результатов генетического обследования, принимая во внимание возраст супруги, который является фактором риска хромосомной патологии у плода.

Заключение

Таким образом, медико-генетическое консультирование пациентки с цистинурией, обратившейся по поводу планирования деторождения, позволило уточнить диагноз МКБ и выявить ряд патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии в других генах наследственных заболеваний. Учитывая отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез у данной пациентки, планирование и ведение беременности должно осуществляться мультидисциплинарной командой профильных специалистов с целью предупреждения осложнений со стороны матери и плода.

Литература

1. Palsson R., Indridason O.S., Edvardsson V.O., Oddsson A. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis*. 2019 Feb;47(1):11-21. doi: 10.1007/s00240-018-1094-2.
2. Aune D., Mahamat-Saleh Y., Norat T., Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2018 Nov;33(11):1033-1047. doi: 10.1007/s10654-018-0426-4.
3. Филиппова Т.В., Литвинова М.М., Руденко В.И. и др. Генетические факторы моногенных форм кальциевого уролитиаза. *Урология*. 2018;(4):154-160. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4.154-160>
4. Filippova T.V., Khafizov K.F., Rudenko V.I., et al. Genetic factors of polygenic urolithiasis. *Urologia Journal*. 2020;87(2):57-64. <https://doi.org/10.1177/0391560319898375>
5. Litvinova M.M., Khafizov K., Korchagin V.I., et al. Association of CASR, CALCR, and ORAI1 Genes Polymorphisms With the Calcium Urolithiasis Development in Russian Population. *Front. Genet*. 2021;12:621049. doi: 10.3389/fgene.2021.621049
6. Литвинова М.М., Филиппова Т.В., Светличная Д.В. и др. Молекулярно-генетические технологии в диагностике моногенных форм уролитиаза: клинические наблюдения. *Урология*. 2020;(3):81-86. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.81-86>
7. Lee B., Lee S.Y., Han D.H., Park H.D. Interpretation of SLC3A1 and SLC7A9 variants in cystinuria patients: The significance of the PM3 criterion and protein stability. *Urolithiasis*. 2023 Jul 13;51(1):94. doi: 10.1007/s00240-023-01466-y.
8. Fakin A., Robson A.G., Fujinami K., et al. Phenotype and Progression of Retinal Degeneration Associated With Nullizigosity of ABCA4. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Sep 1;57(11):4668-78. doi: 10.1167/iovs.16-19829.
9. Шеремет Н.Л., Грушкэ И.Г., Жоржоладзе Н.В. и др. Наследственные заболевания сетчатки при мутациях гена ABCA4. *Вестник офтальмологии*. 2018;(4):68-73. doi: 135. 10. 10.17116/ofalma201913504110.
10. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Сперанская А.С. и др. Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18(3):5-18. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18.
11. Barbey F., Joly D., Rieu P., et al. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol*. 2000 May;163(5):1419-23. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67633-1.

12. Sadiq S., Cil O. Cystinuria: An Overview of Diagnosis and Medical Management. *Turk Arch Pediatr.* 2022 Jul;57(4):377-384. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22105.
13. Johansen K., Gammelgård P.A., Jørgensen F.S. Treatment of cystinuria with alpha-mercaptopropionylglycine. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14(2):189-92. doi: 10.3109/00365598009179559.
14. Bhatt N.P., Deshpande A.V., Starkey M.R. Pharmacological interventions for the management of cystinuria: a systematic review. *J Nephrol.* 2024 Mar;37(2):293-308. doi: 10.1007/s40620-023-01795-6.
15. Azer S.M., Goldfarb D.S. A Summary of Current Guidelines and Future Directions for Medical Management and Monitoring of Patients with Cystinuria. *Healthcare (Basel).* 2023 Feb 24;11(5):674. doi: 10.3390/healthcare11050674.
16. Andreassen K.H., Pedersen K.V., Osther S.S., et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis.* 2016 Feb;44(1):65-76. doi: 10.1007/s00240-015-0841-x.
17. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C., et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Oct;13(10):2547-53. doi: 10.1097/01.asn.0000029586.17680.e5.
18. Sahota A., Tischfield J.A., Goldfarb D.S., et al. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis.* 2019 Feb;47(1):57-66. doi: 10.1007/s00240-018-1101-7.
19. Eggermann T., Venghaus A., Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Apr 5;7:19. doi: 10.1186/1750-1172-7-19.
20. Pereira D.J., Schoolwerth A.C., Pais V.M. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol.* 2015 Mar;83(3):138-46. doi: 10.5414.
21. Kelly S. Cystinuria genotypes predicted from excretion patterns. *Am J Med Genet.* 1978;2(2):175-90. doi: 10.1002/ajmg.1320020209.
22. Литвинова М.М., Филиппова Т.В., Хафизов К.Ф. и др. Сложное клиническое наблюдение кальциевого уролитиаза при носительстве мутации в гене SLC7A9, ответственном за развитие цистинурии. *Урология.* 2020;(6):126-131. DOI: 10.18565/urology.2020.6.126-130
23. Giugliani R., Ferrari I., Greene L.J. Heterozygous cystinuria and urinary lithiasis. *Am J Med Genet.* 1985 Dec;22(4):703-15. doi: 10.1002/ajmg.1320220407.
24. Feliubadaló L., Font M., Purroy J., et al. International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 1999 Sep;23(1):52-7. doi: 10.1038/12652.
25. Font-Llitjós M., Jiménez-Vidal M., Bisceglia L., et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 2005 Jan;42(1):58-68. doi: 10.1136/jmg.2004.022244.
26. Audo I., Bujakowska K., Orhan E., et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in GPR179 leading to autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2012 Feb 10;90(2):321-30. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.007. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2012 Jul 13;91(1):209.
27. Thompson-Stone R., Ream M.A., Gelb M., et al. Consensus recommendations for the classification and long-term follow up of infants who screen positive for Krabbe Disease. *Mol Genet Metab.* 2021 Sep-Oct;134(1-2):53-59. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.03.016.
28. Martinelli I., Taioli E., Cetin I., et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000b;343: 1015-8
29. Many A., Elad R., Yaron Y., et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 684-7
30. Kupfermirc M.J., Fait G., Many A., et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000a; 96: 45-9
31. Facchinetti F., Marozio L., Grandone E., et al. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica.* 2003; 88: 785-8
32. Howley H.E., Walker M., Rodger M.A. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 694-708
33. Benedetto C., Marozio L., Salton L., et al. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 1095-100

References

1. Palsson R., Indridason O.S., Edvardsson V.O., Oddsson A. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis.* 2019 Feb;47(1):11-21. doi: 10.1007/s00240-018-1094-2.
2. Aune D., Mahamat-Saleh Y., Norat T., Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2018 Nov;33(11):1033-1047. doi: 10.1007/s10654-018-0426-4.
3. Филиппова Т.В., Литвинова М.М., Руденко В.И., et al. Генетические факторы моногенных форм кальциевого уролитиаза [Genetic factors for monogenic forms of calcium urolithiasis]. *Урология [Urology].* 2018 Oct;(4):154-160. (In Russ.)
4. Филиппова Т.В., Хафизов К.Ф., Руденко В.И., et al. Genetic factors of polygenic urolithiasis. *Urologia Journal.* 2020;87(2):57-64. https://doi.org/10.1177/0391560319898375
5. Litvinova M.M., Khafizov K., Korchagin V.I., et al. Association of CASR, CALCR, and ORAI1 Genes Polymorphisms With the Calcium Urolithiasis Development in Russian Population. *Front. Genet.* 2021;12:621049. doi: 10.3389/fgene.2021.621049
6. Litvinova M.M., Filippova T.V., Svetlichnaya D.V., et al. Молекулярно-генетические технологии в диагностике моногенных форм уролитиаза: клинические наблюдения. [Molecular and genetic technologies for the diagnosis of monogenic forms of urinary stone disease: clinical cases]. *Урология [Urology].* 2020 Jun;(3):81-86. (In Russ.)
7. Lee B., Lee S.Y., Han D.H., Park H.D. Interpretation of SLC3A1 and SLC7A9 variants in cystinuria patients: The significance of the PM3 criterion and protein stability. *Urolithiasis.* 2023 Jul 13;51(1):94. doi: 10.1007/s00240-023-01466-y.
8. Fakin A., Robson A.G., Fujinami K., et al. Phenotype and Progression of Retinal Degeneration Associated With Nullizigosity of ABCA4. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Sep 1;57(11):4668-78. doi: 10.1167/iovs.16-19829.
9. Sheremet N.L., Grushke I.G., Zhorzholadze N.V., et al. Nasledstvennyye zabolvaniya setchatki pri mutatsiyakh gena ABCA4 [Inherited retinal diseases in patients with ABCA4 gene mutations]. *Vestnik oftal'mologii [Russian Annals of Ophthalmology].* 2018;134(4):68-73. (In Russ.)
10. Litvinova M.M., Khafizov K.F., Speranskaya A.S., et al. Spektr mutatsiy gena CFTR u bol'nykh khronicheskim pankreatitom v Rossii [Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia]. *Voprosy detskoy diyetologii [Pediatric Nutrition].* 2020; 18(3):5-18. (In Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18
11. Barbey F., Joly D., Rieu P., et al. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol.* 2000 May;163(5):1419-23. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67633-1.

12. Sadiq S., Cil O. Cystinuria: An Overview of Diagnosis and Medical Management. *Turk Arch Pediatr.* 2022 Jul;57(4):377-384. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22105.
13. Johansen K., Gammelgård P.A., Jørgensen F.S. Treatment of cystinuria with alpha-mercaptopropionylglycine. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14(2):189-92. doi: 10.3109/00365598009179559.
14. Bhatt N.P., Deshpande A.V., Starkey M.R. Pharmacological interventions for the management of cystinuria: a systematic review. *J Nephrol.* 2024 Mar;37(2):293-308. doi: 10.1007/s40620-023-01795-6.
15. Azer S.M., Goldfarb D.S. A Summary of Current Guidelines and Future Directions for Medical Management and Monitoring of Patients with Cystinuria. *Healthcare (Basel).* 2023 Feb 24;11(5):674. doi: 10.3390/healthcare11050674.
16. Andreassen K.H., Pedersen K.V., Osther S.S., et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis.* 2016 Feb;44(1):65-76. doi: 10.1007/s00240-015-0841-x.
17. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C., et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Oct;13(10):2547-53. doi: 10.1097/01.asn.0000029586.17680.e5.
18. Sahota A., Tischfield J.A., Goldfarb D.S., et al. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis.* 2019 Feb;47(1):57-66. doi: 10.1007/s00240-018-1101-7.
19. Eggermann T., Venghaus A., Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Apr 5;7:19. doi: 10.1186/1750-1172-7-19.
20. Pereira D.J., Schoolwerth A.C., Pais V.M. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol.* 2015 Mar;83(3):138-46. doi: 10.5414.
21. Kelly S. Cystinuria genotypes predicted from excretion patterns. *Am J Med Genet.* 1978;2(2):175-90. doi: 10.1002/ajmg.1320020209.
22. Litvinova M.M., Filippova T.V., Khafizov K.F., et al. Slozhnoye klinicheskoye nablyudeniye kal'tsiyevogo urolitiazia pri nositel'stve mutatsii v gene SLC7A9, otvetstvennom za razvitiye tsistinurii [A complicated case of calcium urolithiasis in a carrier of SLC7A9 gene mutation responsible for cystinuria]. *Urologiia [Urology].* 2020 Dec;(6):126-130. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2020.6.126-130
23. Giugliani R., Ferrari I., Greene L.J. Heterozygous cystinuria and urinary lithiasis. *Am J Med Genet.* 1985 Dec;22(4):703-15. doi: 10.1002/ajmg.1320220407.
24. Feliubadaló L., Font M., Purroy J., et al. International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 1999 Sep;23(1):52-7. doi: 10.1038/12652.
25. Font-Llitjós M., Jiménez-Vidal M., Bisceglia L., et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 2005 Jan;42(1):58-68. doi: 10.1136/jmg.2004.022244.
26. Audo I., Bujakowska K., Orhan E., et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in GPR179 leading to autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2012 Feb 10;90(2):321-30. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.007. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2012 Jul 13;91(1):209.
27. Thompson-Stone R., Ream M.A., Gelb M., et al. Consensus recommendations for the classification and long-term follow up of infants who screen positive for Krabbe Disease. *Mol Genet Metab.* 2021 Sep-Oct;134(1-2):53-59. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.03.016.
28. Martinelli I., Taioli E., Cetin I., et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000b;343: 1015-8
29. Many A., Elad R., Yaron Y., et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 684-7
30. Kupferminc M.J., Fait G., Many A., et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000a; 96: 45-9
31. Facchinetti F., Marozio L., Grandone E., et al. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica.* 2003; 88: 785-8
32. Howley H.E., Walker M., Rodger M.A. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 694-708
33. Benedetto C., Marozio L., Salton L., et al. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 1095-100.