

Клинико-генетическая гетерогенность стероид-резистентного нефротического синдрома у детей (Обзор литературы)

Л.С. Приходина^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Минздрава России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедра педиатрии Минздрава России, Москва

Clinical-genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Review

L.S. Prikhodina^{1,2}

¹ The Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, Moscow

² The Russian Medical Academy of Postgraduate Medical Education, Department of Pediatrics, Ministry of Health, Moscow

Ключевые слова: дети, стероид-резистентный нефротический синдром, гены, наследственные синдромы

В обзоре представлены современные литературные сведения о клинико-генетической гетерогенности стероид-резистентного нефротического синдрома у детей, как спорадических случаев, так и в составе ряда наследственных синдромов с характерными экстраренальными проявлениями. Обращается внимание на различный спектр генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом в зависимости от возраста манифестации заболевания, семейного характера патологии, морфологических вариантов и наличия характерных экстраренальных проявлений. Освещаются генотип-фенотипические ассоциации и потенциальная взаимосвязь с эффективностью иммуносупрессивной терапии стероид-резистентного нефротического синдрома в детском возрасте.

The review presents up-to-date data about genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome in children including sporadic cases and inherited syndromes with kidney involvement. Different spectrum of genes associated with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome is manifested depending on the age of onset, family history of disease, histological types and the presence of typical extra-renal signs. The genotype-phenotype associations and potential link with efficacy of immunosuppressive treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children are discussed.

Key words: children, steroid-resistant nephrotic syndrome, genes, inherited syndromes

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) представляет собой генетически гетерогенную группу гломерулопатий с фенотипической вариабельностью морфологических вариантов патологии, ответа на иммуносупрессивную терапию, темпов прогрессирования в хроническую почечную недостаточность (ХПН) и частотой воз-

врата заболевания после трансплантации почки.

Нефротический синдром проявляется симптомокомплексом в виде выраженной протеинурии более 3,5 г/24 ч; у детей – более 40 мг/м²/час или протеин-креатининовый индекс мочи более 2000 мг/г (более 200 мг/моль), гипоальбуминемии менее 25 г/л и отеков [75]. СРНС наблюдается у 20%

Адрес для переписки: Лариса Серафимовна Приходина. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Телефон: 8-495-483-36-53 E-mail: prikhodina@rambler.ru

детей с нефротическим синдромом и характеризуется сохраняющейся протеинурией после 8 недель терапии преднизолоном в дозе 60 мг/м²/24 ч или 2 мг/кг/24 ч (максимум 60 мг/24 ч) [75, 99].

По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость нефротическим синдромом составляет 2-7 случаев на 100 000 детей, кумулятивная распространенность – 12-16 на 100 000 детского населения [99, 108]. Точные данные по заболеваемости и распространенности нефротического синдрома у детей в России до настоящего времени неизвестны в связи с отсутствием национального регистра.

Преобладающим морфологическим вариантом СРНС в детском возрасте является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), выявляемый у 60% пациентов [128]. Более чем у 50% пациентов со СРНС с ФСГС отмечается прогрессирование в ХПН в течение 5 лет от манифестации заболевания при отсутствии ремиссии заболевания [37, 46, 96, 108]. По данным международных регистров, СРНС составляет 20-38% в структуре терминальной ХПН у детей, являясь ведущим приобретенным заболеванием почек [32, 35, 86].

Изучение генетических основ СРНС у детей приобретает особую значимость в связи с высоким риском возврата заболевания после трансплантации почки, отмечаемого у 30-50% пациентов с последующей потерей трансплантата в 50-80% случаев [26, 77, 106, 111]. Несмотря на улучшение выживаемости детей с терминальной ХПН на заместительной терапии диализом и трансплантацией почки, отмечаемое в последние годы, до настоящего времени смертность пациентов остается крайне высокой, что связано с развитием сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [47, 97, 111].

Современные достижения в области молекулярной генетики продемонстрировали генетическую гетерогенность СРНС, обусловленную мутациями в более чем 30 генах, кодирующих белки комплекса щелевой диафрагмы (*NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1*, *CD2AP*, *TRPC6*, *MYO1E*), компоненты актинового цитоскелета подоцитов (*ACTN4*, *MYH9*, *APOL1*, *INF2*), а также в генах, экспрессируемых в гломерулярной базальной мембране (ГБМ) (*LAMB2*), митохондриях (*COQ2*, *PDSS2*, *COQ6*, *MTTL1*), лизосомах (*SCARB2*), ядерных факторах транскрипции (*WT1*, *LMX1B*, *SMARCA1*), необходимых для эмбрионального развития и функционирования подоцитов (табл. 1). Фенотипы генетически-детерминированного СРНС включают как СРНС в составе наследственных синдромов, как правило, с характерными экстраренальными проявлениями, так и несиндромальный спорадический СРНС.

Распространенность мутаций в генах, ассоциированных с развитием СРНС, широко варьирует в зависимости от возраста манифестации заболевания, семейного или спорадического характера пато-

логии, морфологического варианта, а также от этнического происхождения пациентов (табл. 2) [124].

При аутосомно-доминантном типе наследования СРНС развивается в нескольких поколениях семьи, при этом первый пациент в семье нередко рассматривается в качестве спорадического случая заболевания. Принимая во внимание данный аспект, у ребенка со СРНС от близкородственного брака с наибольшей вероятностью следует предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования болезни, нежели спорадический случай. Кроме того, как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы наследования могут быть не замечены при неполной пенетрантности, так как облигатные носители заболеваний могут не иметь клинических проявлений заболевания. Митохондриальные мутации в типичных случаях характеризуются материнским типом наследования, что нередко рассматривается в качестве аутосомно-доминантного наследования и митохондриальный генез СРНС может быть упущен из виду.

Современные знания биологии гломерулярного фильтрационного барьера и его ключевого клеточного компонента – подоцитов, являются необходимыми для понимания генетических аспектов СРНС. Выраженность протеинурии – характерного проявления СРНС, как правило, отражает степень дисфункции гломерулярного фильтрационного барьера, который в норме обладает высокоселективной проницаемостью и состоит из нескольких элементов, включая: фенестрированный эндотелий капилляров, 3-х слойную ГБМ и подоциты – высокоспециализированные висцеральные эпителиальные клетки, которые взаимосвязаны своими отростками с щелевой диафрагмой – мультибелковым структурным и сигнальным комплексом, обеспечивающим селективную ультрафильтрацию белков плазмы [50, 107, 122, 155].

Основными функциями подоцитов являются регуляция гломерулярной проницаемости, структурная поддержка гломерулярных капилляров, противостояние избыточному растяжению под действием внутрикапиллярного гидравлического давления за счет взаимосвязи с мезангиальными клетками, ремоделирование ГБМ совместно с эндотелиальными и мезангиальными клетками, а также эндоцитоз профильтрованных белков и продукция факторов роста и медиаторов воспаления [65, 82, 141, 143, 149].

Структурные элементы щелевой диафрагмы – белки нефрин, подоцин, *CD2AP* и актинового цитоскелета – α -актинин-4 – контролируют дифференцировку и выживаемость подоцитов, клеточную полярность и подвижность их цитоскелета (рис. 1) [93]. Эмбриональное развитие подоцитов и гломерула регулируется фактором транскрипции – *WT1* и фосфолипазой *Сe1*, участвующих в передаче клеточных сигналов [58]. Кальциевый канал *TRPC6*, который локализуется в липидных комплексах мембраны по-

Таблица 1

Гены, ассоциированные со СРНС (сводные данные MIM)

Ген/Локус (# MIM)	Белок: функции	Фенотип / синдром (морфологический вариант)	Тип наследования	Авторы
Белки комплекса щелевой диафрагмы				
<i>NPHS1</i> 19q13.12 (602716)	Нефрин: фиксация щелевой диафрагмы к актиновому цитоскелету, регуляция передачи сигналов, клеточной полярности	Нефротический синдром, тип 1; NPHS1: врожденный финского типа (диффузный мезангиальный склероз, микрокистоз канальцев), СРНС (НСМИ, ФСГС, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит)	AP	Kestila M. et al. (1998)
<i>NPHS2</i> 1q25.2 (604766)	Пододин: связь мембраны с актиновым цитоскелетом подоцитов, регуляция механовосприятия	Нефротический синдром, тип 2; NPHS2: врожденный, СРНС (ФСГС)	AP	Boute N. et al. (2000)
<i>CD2AP</i> 6p12.3 (604241)	CD2-ассоциированный протеин: фиксация щелевой диафрагмы к актиновому цитоскелету подоцитов	ФСГС, тип 3	AD / AP	Kim J.M. et al. (2003)
<i>TRPC6</i> 11q22.1 (603652)	Транзиторный рецептор потенциального катионного канала, подсемейство C, член 6 (TRPC6): транспорт Ca ⁺⁺ , регуляция механовосприятия	ФСГС, тип 2	AD	Winn M.P. et al. (2005)
<i>PLCE1</i> 10q23.33 (608414)	Фосфолипаза C ϵ 1: клеточная передача сигналов, участие в развитии гломерул	Нефротический синдром, тип 3; NPHS3: (диффузный мезангиальный склероз, ФСГС)	AP	Hinkes B. et al. (2006)
Компоненты актинового цитоскелета подоцитов				
<i>ACTN4</i> 19q13.2 (604638)	α -актинин-4: F-актин поперечная сшивка	ФСГС, тип 1	AD	Kaplan J.M. et al. (2000)
<i>MYH9</i> 22q12.3 (603743)	Немышечный миозин тяжелых цепей ПА (NMMHC-ПА): актин-зависимая сократительная способность	ФСГС, тип 4 (предрасположенность у афро-американцев)	-	Kao W.H. et al. (2008); Kopp J.B. et al. (2008)
<i>APOL1</i> 22q12.3 (603743)	Аполипопротеин L1: фактор лизиса трипаносом <i>Trypanosoma brucei</i>	ФСГС, тип 4 (предрасположенность у афро-американцев)	-	Genovese G. et al. (2010)
<i>INF2</i> 14q32.33 (610982)	Инвертированный формин 2: регуляция взаимосвязи с нефрином и <i>PLCE</i>	ФСГС, тип 5	AD	Brown E.J. et al. (2010)
<i>MYO1E</i> 15q22.2 (601479)	Немышечный миозин класса 1e: обеспечение сократительной способности подоцитов	ФСГС, тип 6	AP	Mele C. et al. (2011)
<i>Arhgap24</i> 14q21.2-q21.3 (610586)	Rho GTP-аза активирующий белок 24 (Arhgap24): ремоделирование актинового цитоскелета подоцитов, полярности и миграции клеток	ФСГС	AD	Akilesh S. et al. (2011)
Ядерные факторы транскрипции				
<i>WT1</i> 11p13 (607102)	Белок опухоли Вильмса 1: фактор транскрипции, супрессор нефробластомы, регулятор эмбрионального развития почек и гонад	Нефротический синдром, тип 4; NPHS4: (диффузный мезангиальный склероз, ФСГС)	AP	Jeanpierre C. et al. (1998)

		Синдром Денис-Драш: нефротический синдром, мужской псевдогермафродитизм, риск нефробластомы (диффузный мезангиальный склероз)	АД	Pelletier J. et al. (1991)
		Синдром Фрайзера: нефротический синдром, мужской псевдогермафродитизм, риск гонадобластомы (ФСГС)	АД	Barbaux S. Niaudet P, et al. (1997)
LMX1B 9q33.3 (602575)	Фактор транскрипции LIM 1 β : регуляция экспрессии α -3(IV) и α -4(IV) коллагена в процессе морфогенеза ГБМ	Синдром Нейл-Пателла: нефротический синдром, онихоостеодисплазия (ФСГС)	АД	Dreyer S.D. et al. (1998)
		СРНС без экстраренальных проявлений (ФСГС)	АД	Boyer O. et al. (2013)
SMARCA1 2q35 (606622)	SMARCA-подобный протеин 1: актин-зависимый регулятор хроматина	Синдром Шимке: СРНС, иммунокистозная дисплазия (ФСГС)	АР	Boerkoel C.F. et al. (2002)
E2F3 6p22.3 (del(6) (p22.1p22.3)	Фактор транскрипции (E2F3): ингибирование экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, индукция апоптоза в эмбриональном формировании сосудов	СРНС, задержка умственного развития (ФСГС)	-	Izu A. et al. (2011)
Белки гломерулярной базальной мембраны				
LAMB2 3p21.31 (150325)	Ламинин β 2: опорный компонент сборки коллагена IV типа	Нефротический синдром, тип 5; NRHS5: с/без патологии зрения – миопия, нистагм, косоглазие (ФСГС)	АР	Hasselbacher K. et al. (2006)
		Синдром Пирсона: врожденный нефротический синдром, патология зрения – микрокория, атрофия сетчатки, роговицы, задержка развития (диффузный мезангиальный склероз)	АР	Zenker M. et al. (2004)
CD151 11p15.5 (602243)	Антиген, тромбоцитарно-эндотелиальный, семейство тетраспонина 3: взаимосвязь с α , β -интегринами и ламинином	Врожденный нефротический синдром, буллезный эпидермолиз, нейросенсорная тугоухость (ФСГС)	АР	Karamatic C.V. et al. (2004)
ITGB4 17q25.1 (147557)	β 4-интегрин – рецептор ламинина: регуляция пролиферации и дифференциации клеток, адгезии эпителия к базальной мембране	Врожденный нефротический синдром, буллезный эпидермолиз (ФСГС)	АР	Kambham N. et al. (2000)
ITGA3 17q21.33 (605025)	α 3-интегрин: структурный компонент базальных мембран почек, легких, кожи	Врожденный нефротический синдром, интерстициальное поражение легких, буллезный эпидермолиз (ФСГС)	АР	Has C. et al. (2012)
Митохондриальные белки				
MTTL1 mtDNA (590050)	Митохондриальная т-РНК для лейцина 1 (tRNA-LEU): синтез протеина в митохондриях	Синдром МЕЛАС: СРНС, митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз, судороги (ФСГС)	По линии матери	Yasukawa T. et al. (2000)

COQ2 4q21.23 (609825)	Полипиренилтрансфераза: участие в биосинтезе коэнзима C ₀ Q10, тип 1	Синдром первичного дефицита C₀Q10, тип 1: СРНС, энцефалопатия, кардиомиопатия, (ФСГС)	AP	Forsgren M. et al. (2004)
PDSS2 6q21 (610564)	Декапиренилдифосфат- синтаза 2: участие в биосинтезе коэнзима C ₀ Q10, тип 3	Синдром первичного дефицита C₀Q10, тип 3: СРНС, патология центральной нервной системы (ФСГС)	AP	Lopez L.C. et al. (2006)
COQ6 14q24.3 (614647)	Белок COQ6: участие в биосинтезе коэнзима C ₀ Q10, тип 6	Синдром первичного дефицита C₀Q10, тип 6: СРНС, нейросенсорная тугоухость (ФСГС, диффузный мезангиальный склероз)	AP	Heeringa S.F. et al. (2011)
ADCK4 19q13.2 (615567)	Белок ADCK4: участие в биосинтезе коэнзима C ₀ Q10	Нефротический синдром, тип 9; NPHS9 (ФСГС)	AP	Ashraf S. et al. (2013)
Лизосомальные белки				
SCARB2 4q21.1 (602257)	Лизосомальный мембранный белок, тип 2 (LIMP II): деградация макромолекул, ДНК, РНК	Синдром миоклонуса и ХПН: СРНС, эпилепсия (ФСГС)	AP	Berkovic S.F. et al. (2008)
Другие белки				
PMM2 16p13.2 (601785)	Фосфоманномутаза 2: компонент биосинтеза гликопротеинов	Врожденный нефротический синдром с нарушением гликозилирования, тип 1a: СРНС, энцефалопатия, выраженная задержка развития, патология зрения (диффузный мезангиальный склероз)	AP	Van der Knaap M.S. et al. (1996)
ALG1 16p13.3 (605907)	Бета-1,4-маннозилтрансфераза (ALG1): компонент биосинтеза олигосахаридов	Врожденный нефротический синдром с нарушением гликозилирования, тип 1к: СРНС, патология центральной нервной системы	AP	Schwarz M. et al. (2004) Kranz C. et al. (2004)
ZMPSTE24 1p34.2 (606480)	Металлопротеиназа цинка STE24: компонент биосинтеза ламина А (LMNA)	СРНС с дисплазией нижней челюсти с липодистрофией, тип В (ФСГС)	AP	Agarwal A.K. et al. (2006)
PTPRO 12p12.3 (600579)	Рецептор протеин тирозин-фосфатазы, тип 0: регуляция структуры и функции подоцитов	Нефротический синдром, тип 6; NPHS6 (ФСГС)	AP	Ozaltin F. et al. (2011)
DGKE 17q22 (601440)	Диацилицерол-киназа-эпсилон (DGKE): участие в процессах внутриклеточного фосфорилирования	Нефротический синдром, тип 7; NPHS7: предрасположенность к атипичному гемолитико- уремическому синдрому (мембрано-пролиферативный гломерулонефрит)	AP	Ozaltin F. et al. (2013)
ARHGDI1 17q25.3 (601925)	Дифосфонат гуанозина (Rho GDP): регуляция актинового скелета подоцитов	Нефротический синдром, тип 8; NPHS8 (диффузный мезангиальный склероз)	AP	Gupta I.R. et al. (2013)

Примечание: AP – аутосомно-рецессивный тип наследования,
AD – аутосомно-доминантный тип наследования.

одоцитов, регулирует механовосприятие целевой диафрагмы, в то время как структурный компонент ГБМ – ламинин-β2, необходим для клеточно-матричных взаимодействий подоцитов [33, 123].

В экспериментальных моделях установлена ограниченная сократительная способность подоцитов – только вдоль ГБМ [117]. В настоящее время изменение подвижности подоцитов постулируется в све-

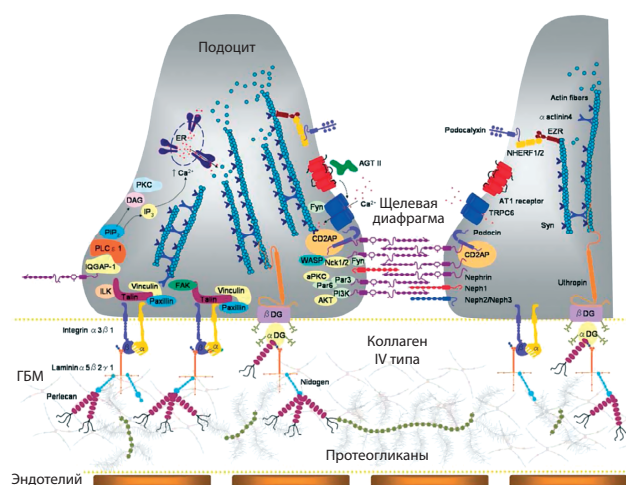


Рис. 1. Молекулярная структура комплекса щелевой диафрагмы и клеточно-матричных взаимосвязей подоцитов

те ряда специфических механизмов, приводящих к протеинурии с повышением экспрессии канала *TRPC6*, ингибирующего в норме перемещение подоцитов, с активацией $\alpha v \beta 3$ интегринных рецепторов урокиназы (uPAR), а также с вовлечением ферментативного гидролиза основных регуляторов динамики актинового цитоскелета подоцитов цитозольным катепсином L (CatL) с формированием гипермобильного фенотипа подоцитов [105, 146, 153].

Врожденный и инфантильный нефротический синдром

Нефротический синдром с манифестацией в 1-й год жизни ребенка – врожденный (0-3 месяцев) и инфантильный (3-12 месяцев) – характеризуется клинической, морфологической и генетической

гетерогенностью. У детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом наиболее часто установлены мутации в генах по сравнению с пациентами с манифестацией заболевания после 1 года жизни. В европейской когорте 89 детей из 80 семей у 66,3% пациентов с манифестацией нефротического синдрома в 1-й год жизни идентифицированы мутации в одном из 4 генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* [59]. Частота верифицированных мутаций у детей с врожденным нефротическим синдромом составляет 81-100% [59, 92, 131] и 44% с инфантильным нефротическим синдромом [59].

Ген *NPHS1* локализован в регионе 19q13, включает 29 экзонов и кодирует трансмембранный белок нефрин (M=185 кДа), являющийся основным структурно-функциональным компонентом щелевой диафрагмы, участвующим в регуляции актинового цитоскелета подоцитов и передаче клеточных сигналов [11, 43, 88]. Нефрин экспрессируется во всех органах и тканях, но, преимущественно, в подоцитах [61, 120]. В щелевой диафрагме нефрин и расположенные вблизи него белки, в том числе *Neph1* и *Neph2* формируют важный функциональный комплекс, связывающий щелевую диафрагму с актиновой частью цитоскелета подоцитов [74, 148]. Нарушения в структуре как самого нефрина, так и ассоциированного с ним белкового комплекса приводят к нарушениям архитектоники подоцитов, сглаживанию их отростков и протеинурии [16, 69, 73, 142].

В настоящее время известно более 120 различных мутаций в гене *NPHS1*, представленных миссенс- и нонсенс-мутациями, а также мутациями сдвига считывания рамки, сплайсинга, делециями и инсерциями [55, 136]. Гомозиготные мутации в гене *NPHS1* являются причиной развития врожденного нефротического синдрома финского типа,

Таблица 2

Распространенность мутаций в зависимости от возраста манифестации генетически-детерминированного СРНС

Гены	Врожденный нефротический синдром	Инфантильный нефротический синдром	Нефротический синдром у детей >1 года	Нефротический синдром у взрослых	
				Семейный	Спорадический
<i>NPHS1</i>	34-90%	0-2%	14%	?	2%
<i>NPHS2</i>	0-51%	19-41%	0-18%	4-24%	0-11%
<i>LAMB2</i>	3-9%	5%	?	?	?
<i>PLCE1*</i>	0-50%	?	?	0%	0%
<i>MYO1E**</i>	?	?	0-4%	?	?
<i>CD2AP</i>	?	?	0-11%	0%	0%
<i>WT1</i>	0-16%	9-13%	0-13%	?	0%
<i>ACTN4</i>	?	?	0%	3,5%	0%
<i>TRPC6</i>	?	5%	0-6%	0-12%	0-2%
<i>INF2</i>	?	?	?	12-17%	1%

Примечание: *PLCE1** – частота мутаций при диффузном мезангиальном склерозе: спорадическом – 21%, семейном – 50%; при ФСГС: спорадическом – 0%, семейном – 12%.

*MYO1E*** – частота мутаций при ФСГС: семейном – 3,5%, спорадическом и диффузном мезангиальном склерозе – 0%.

обусловленного, преимущественно, 2 мутациями: Fin major *LAI/IX90* в экзоне 2 и Fin minor R1109X в экзоне 26, которые приводят к структурному изменению белка нефрина с последующим снижением его распределения и повышению проницаемости гломерулярного фильтра, что проявляется протеинурией [73, 148]. Вышеуказанные *NPHS1* мутации крайне редко выявляются у детей нефинской популяции. Морфологические исследования почечной ткани больных с врожденным нефротическим синдромом финского типа выявили широкую вариабельность гломерулярных изменений от мезангиальной гиперклеточности до гломерулосклероза и диффузного мезангиального склероза. Тубулярные изменения включают диффузную псевдокистозную дилатацию проксимальных и дистальных канальцев, выраженность интерстициального фиброза увеличивается с возрастом [49].

В экспериментальных моделях нефротического синдрома и у пациентов с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) установлена взаимосвязь между снижением экспрессии *NPHS1* с нарушением ультраструктурного распределения нефрина в ГБМ и выраженностью протеинурии [38, 147, 156].

До настоящего времени остается неизученным вопрос потенциального влияния гетерозиготных мутаций гена *NPHS1* на клиническое течение спорадического СРНС у детей. Гетерозиготные мутации гена *NPHS1*, как простые, так и компаунд, определялись и у больных со спорадическим СРНС, при этом чаще у детей, чем у взрослых: в 14% и 2% случаев, соответственно [20, 118, 130]. У 1 из 53 (1,9%) детей российской выборки со спорадическим СРНС идентифицирована не описанная ранее мутация сайта сплайсинга *c.1218G>A (p.Ala406.Ala)* в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 гена *NPHS1* [4]. У данного больного с манифестацией СРНС с ФСГС в возрасте 2-х лет отмечено отсутствие эффекта иммуносупрессивной терапии циклоспорином А с формированием терминальной ХПН в возрасте 4,5 лет. После выполненной родственной трансплантации почки не отмечалось возврата ФСГС в трансплантате пациента в течение последующих 5 лет наблюдения.

В литературе обсуждается вопрос потенциального влияния полиморфных вариантов гена *NPHS1* на взаимосвязь нефрина с другими компонентами щелевой диафрагмы ГБМ – *Neph1*, подоцина и *CD2AP*, что приводит к снижению передачи клеточных сигналов и последующему повреждению гломерулярного фильтра [60, 84].

Вопрос потенциальных ассоциаций эффективности иммуносупрессивной терапии спорадического СРНС с носительством мутаций и полиморфизма подоцитарных генов остается не изученным до настоящего времени. Современные достижения в изучении биологии подоцитов позволили пред-

полагать, что подоциты являются основной мишенью терапии стероидами и ингибиторами кальциневрина. При экспериментально-индуцированном нефротическом синдроме установлено, что дексаметазон связываясь с рецепторами, экспрессируемыми в подоцитах, способствует восстановлению поврежденных подоцитов за счет повышения экспрессии нефрина [37, 121, 129, 158]. У детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом вследствие мутаций в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* и *LAMB2* установлено отсутствие эффекта от стероидной терапии, что подтверждает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования и нефробиопсии до назначения стероидной и иммуносупрессивной терапии у детей раннего возраста [59].

Недавно было показано, что подоциты являются непосредственной точкой приложения действия ингибитора кальциневрина – циклоспорина А, который способствует стабилизации их актинового цитоскелета [34, 105, 137].

Стероид-резистентный нефротический синдром с манифестацией в детском возрасте

У детей с манифестацией СРНС после 1-го года жизни частота выявления мутаций снижается с увеличением возраста пациентов при манифестации заболевания. По данным многоцентрового исследования в Испании мутации в генах, ассоциированных с развитием СРНС, выявлялись с частотой 24% у детей в возрасте 1-5 лет, 36% – у детей в возрасте 6-12 лет, 25% у подростков 13-17 лет и у 14% взрослых пациентов [131]. При этом у детей старше 1 года большинство мутаций идентифицировано в гене *NPHS2*, значительно реже выявлены мутации в генах *WT1* и *NPHS1* [59].

Ген *NPHS2* картирован в регионе 1q25-q31, включает 8 экзонов и кодирует мембранный интегральный белок – подоцин (M=42 кДа), состоящий из 383 аминокислотных остатков. Ген *NPHS2* экспрессируется исключительно в гломерулярных подоцитах, локализуясь на наружной поверхности ГБМ, а подоцин взаимодействует с внутриклеточными доменами нефрина и CD2-ассоциированным протеином (*CD2AP*), являясь ключевым функциональным компонентом щелевой диафрагмы ГБМ [60, 66, 125, 139].

Впервые мутации в гене *NPHS2* были выявлены у детей с манифестацией СРНС в возрасте 3-5 лет [16]. В последующем *NPHS2* мутации были идентифицированы при спорадических случаях СРНС с ФСГС у детей и у взрослых пациентов [21, 23, 72, 150]. В настоящее время идентифицировано более 100 патогенных мутаций и 25 полиморфных вариантов в гене *NPHS2* у больных с семейным и спорадическим СРНС. Большинство мутаций представлено миссенс-мутациями (57,7%), а также мутациями со сдвиге-

гом рамки считывания (26,9%), делециями без сдвига рамки считывания (3,9%), нонсенс-мутациями (7,7%) и мутациями сплайсинга (3,9%) [22, 25, 72, 152].

Большинство мутаций в гене *NPHS2* приводит к структурным изменениям синтезируемого белка подоцина с нарушением его внутриклеточной локализации, реже отмечены мутации, изменяющие функциональные свойства подоцина с последующим нарушением его взаимосвязи с нефрином и другими подоцитарными белками и изменением структуры щелевой диафрагмы ГБМ [24, 110, 126].

В результате широкомасштабного скринирующего анализа мутаций в гене *NPHS2*, проведенного в Европе у 901 пациента, установлено, что у больных с семейным аутосомно-рецессивным СРНС мутации выявлены чаще по сравнению со спорадическими случаями: в 53% и 10,3% случаев, соответственно [22, 23, 127, 152]. При этом гомозиготные и компаунд-гетерозиготные *NPHS2* мутации, а также комбинация гетерозиготных мутаций и полиморфного варианта *R229Q* были идентифицированы у 50% больных с семейным аутосомно-рецессивным СРНС и только у 8,2% случаев со спорадическим СРНС.

Основными клиническими особенностями спорадических случаев СРНС с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *NPHS2* являлись: детский возраст манифестации заболевания – до 10 лет, преимущественное развитие ФСГС (69,8%), первичная резистентность к стероидной терапии, прогрессирование с формированием терминальной ХПН в течение 1-й декады жизни [22, 24, 57, 72, 127]. У взрослых пациентов со СРНС и ФСГС гомозиготные и компаунд-гетерозиготные *NPHS2* мутации выявлялись достаточно редко, несколько чаще в семейных случаях по сравнению со спорадическими: у 8% и 1,2-2,8% больных, соответственно [53, 145].

Клиническое значение простых и компаунд-гетерозиготных мутаций, а также полиморфных вариантов в гене *NPHS2* остается неизученным до настоящего времени, так как СРНС, развивающийся вследствие мутаций генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы, является чаще аутосомно-рецессивным состоянием, для которого необходимо наличие молекулярного дефекта на обоих аллелях гена. На основании анализа экспрессии подоцина продемонстрировано, что даже у носителей простых гетерозиготных полиморфных *NPHS2* вариантов, как и комбинаций компаунд-гетерозиготных мутаций и полиморфных вариантов, отмечалось нарушение равномерного распределения подоцина с преимущественной локализацией только в теле подоцитов или вдоль ГБМ [161]. Возможными объяснениями роли простых гетерозиготных мутаций в гене *NPHS2* могут являться наличие других пока не идентифицированных мутаций в данном гене, вероятно, вовлекающих регуляторные последовательности или мутации в некодирующих регионах гена. Кроме того, возмож-

на комбинация нескольких мутаций в неизвестных генах, которые могут продуцировать дополнительный эффект в основу формирования заболевания. Наиболее достоверным объяснением механизма протеинурии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *NPHS2* может являться генетическая предрасположенность к развитию протеинурии в создавшихся условиях внешней среды, где другие генетические факторы могут быть ассоциированы с неблагоприятным почечным исходом [24].

У пациентов с гетерозиготными мутациями в гене *NPHS2* возраст появления протеинурии варьировал от нескольких месяцев до нескольких лет (описаны 2 случая после 20 лет), выявлены различные морфологические варианты заболевания, в том числе ФСГС, у 22,2% больных отмечена чувствительность к терапии стероидами и у 11,1% – ответ на терапию циклоспорином А [22, 127]. Прогрессирующее течение СРНС с развитием терминальной ХПН наблюдалось у 30-50% больных с гетерозиготными мутациями в гене *NPHS2* [22, 23]. У 1 из 68 (1,5%) детей российской выборки со спорадическим СРНС была выявлена ранее не описанная нонсенс-мутация *c.259G>T (p.87Glu>X)* в гетерозиготном состоянии в экзоне 1 гена *NPHS2* [4]. У данного пациента с манифестацией СРНС с ФСГС в возрасте 12 лет через 10 лет течения заболевания отмечено формирование терминальной ХПН с проведением заместительной почечной терапии гемодиализом и последующей трансплантацией почки.

У взрослых больных со спорадическим и семейным СРНС простые гетерозиготные мутации в гене *NPHS2* идентифицированы в 5% случаев [23]. Показано, что гетерозиготные мутации в гене *NPHS2* не всегда ассоциируются с протеинурией, как, например, у родителей детей с аутосомно-рецессивным СРНС, которые не являются больными [24].

Установлены различия в распределении определенных мутаций в гене *NPHS2* среди пациентов со спорадическим СРНС в европейской популяции: мутация *R138Q* наиболее часто встречалась в Германии и Франции [127, 152], в то время как мутация *P20L* наблюдалась чаще в Италии и Турции [22, 24]. У 2-х пациентов со спорадическим и 33 – с семейными случаями СРНС выявлена ассоциация гетерозиготных *NPHS2* мутаций с *R229Q* вариантом, который является полиморфизмом с функциональным эффектом [127, 150, 152].

У пациентов со СРНС отмечены генотип-фенотипические ассоциации в зависимости от вида мутаций в гене *NPHS2*: у детей с мутациями *p.R138Q* в отличие от больных с мутациями *p.V180M* и *p.R238S* манифестация заболевания наблюдалась в более раннем возрасте; у пациентов-носителей комбинации варианта *R229Q* с другими гетерозиготными *NPHS2* мутациями появление протеинурии наблюдалось в возрасте 10-20 лет с менее выраженными фенотипическими проявлениями заболевания

[25, 127, 150, 152]. По данным McKenzie L.M. et al. (2007), у взрослых пациентов со СРНС и ФСГС наиболее часто обнаруживаемым является гетерозиготный полиморфный вариант *R138Q* в гене *NPHS2*, носительство которого повышает риск развития заболевания у афро-американцев, но не ассоциировано с возникновением патологии у американцев европейского происхождения [98]. В выборке детей из российской популяции наиболее частым полиморфным вариантом, в гене *NPHS2*, ассоциированным со СРНС, являясь *R229Q* в гетерозиготном состоянии [3].

В литературе имеются немногочисленные описания дигенного носительства гетерозиготных мутаций и полиморфных вариантов генов *NPHS1* и *NPHS2* у пациентов с нефротическим синдромом. Представлены клинические наблюдения 5 пациентов с комбинацией гомозиготных *NPHS1* мутаций с *R229Q* гетерозиготными *NPHS2* мутациями; 4 больных с комбинацией гомозиготных *NPHS2* мутаций с 1-й гетерозиготной *NPHS1* мутацией; а также пациентов с гетерозиготными *de novo* *NPHS1* сплайс-мутациями и гомозиготной *NPHS2* *R138Q* мутацией [79, 112, 127, 138, 152]. Клиническое значение дигенного носительства гетерозиготных мутаций и полиморфных вариантов генов *NPHS1* и *NPHS2* до настоящего времени остается неизученным. В литературе обсуждается потенциальное модифицирующее влияние триаллельного дигенного наследования мутаций в генах *NPHS1* и *NPHS2* на фенотипические проявления СРНС и ответ на иммуносупрессивную терапию [20]. В качестве гипотезы рассматривается возможность выявления у пациентов со спорадическим СРНС с ФСГС ди- или даже тригенной комбинации не синонимичных вариантов в любом из известных подоцитарных генов – *NPHS2*, *ACTN4*, *TRPC6*, *CD2AP*, *PLCE1* или носительство мутаций в другом пока не известном гене [145].

Мутации в гене *PLCE*, кодирующем фосфолипазу С эпсилон 1, которая участвует в эмбриональном развитии гломерул и выполняет внутриклеточные сигнальные преобразования, были идентифицированы в 2006 году у 7 членов одной семьи со СРНС [58].

Манифестация СРНС отмечена в раннем детском возрасте от 2 месяцев до 4 лет с последующим прогрессированием в терминальную ХПН к 5 годам. В последующем *PLCE* мутации выявлены у 10-50% пациентов со СРНС с диффузным мезангиальным склерозом и у 12% больных с семейным аутосомно-рецессивным ФСГС [17, 39, 40, 58].

Механизмы индукции ремиссии у больных с мутациями и полиморфизмом генов щелевой диафрагмы до настоящего времени остаются неизученными. Результаты немногочисленных исследований эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов со СРНС в зависимости от носительства мутаций или полиморфизма данных генов крайне

противоречивы и требуют тщательного анализа с учетом морфологических вариантов патологии, а также дозы препаратов и длительности заболевания на момент назначения лечения.

В литературе описано несколько случаев частичной ремиссии спорадического СРНС у детей с мутациями в подоцитарных генах *NPHS2*, *PLCE1* и *WT1*, индуцированной терапией циклоспорином А [41, 58, 94]. По данным Ruf R.G. et al (2004), у 17,2% больных с *NPHS2* мутациями наблюдалось развитие частичной ремиссии СРНС, индуцированной иммуносупрессивной терапией циклоспорином А и циклофосфаном [127]. Ингибиторы кальциневрина способствовали индукции частичной ремиссии спорадического СРНС у 26,9% детей с мутациями в подоцитарных генах [10, 131]. Среди больных со СРНС и ФСГС отсутствие эффекта иммуносупрессивной терапии отмечено у 81,6% пациентов с гомозиготными мутациями в гене *NPHS2* и у 75% – с гетерозиготными мутациями в гене *NPHS1* [132].

Известно, что возврат ФСГС в трансплантате почки отмечается у 35-45% пациентов со СРНС, однако точные патогенетические механизмы возврата заболевания остаются не известными до настоящего времени. Кроме того, данные относительно ассоциации возврата ФСГС в трансплантате с мутациями в гене *NPHS2* достаточно противоречивы: низкая частота возврата ФСГС после трансплантации почки отмечена у пациентов с *NPHS2* мутациями (3-8%) по сравнению с больными без мутаций в данном гене (35%) [127, 152]. Однако в других исследованиях установлена сходная частота возврата ФСГС после трансплантации почки у больных с гомозиготными и гетерозиготными мутациями в гене *NPHS2* и при спорадическом СРНС с ФСГС: 38,5% и 37,5% [13].

Показано, что возврат ФСГС в посттрансплантационном периоде отмечен значительно чаще у гетерозиготных носителей мутаций или немолчащих полиморфных вариантов в гене *NPHS2* по сравнению с больными с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями: 62,5% и 7,7% [13, 127, 152]. В связи с чем, в настоящее время пациенты со СРНС с ФСГС и гетерозиготными *NPHS2* мутациями рассматриваются как больные группы высокого риска по возврату заболевания после трансплантации почки.

Стероид-резистентный нефротический синдром с манифестацией в подростковом возрасте

СРНС с поздней манифестацией представляет собой гетерогенную группу заболеваний, преимущественно, с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 1).

Генетический скрининг, проведенный международной группой PodoNet у 227 подростков в возрасте 10-20 лет с не-синдромным СРНС, выявил подоцит-

ассоциированные мутации у 7% всех пациентов, в том числе 13% с аутосомно-рецессивным типом наследования и 6% спорадических случаев [87]. При этом 56% пациентов были компаунд-гетерозиготами по не-нейтральному полиморфному варианту *r.R229Q*. У 4% подростков со спорадическим СРНС и 10% аутосомно-доминантным наследованием идентифицированы мутации в гене *WT1*. Патогенные *INF2* мутации обнаружены у 20% больных с аутосомно-доминантным наследованием. Проведенное исследование продемонстрировало, что генетические причины СРНС были выявлены у 30% подростков с аутосомно-доминантным типом наследования, 13% – с аутосомно-рецессивным типом наследования и 10% спорадических случаев. Общая частота выявляемости мутаций у подростков составляла 11%, что подтверждает обратную взаимосвязь генетически-детерминированного СРНС с возрастом манифестации.

В 2000 году идентифицированы мутации в гене *ACTN4*, картированном в регионе 19q13, который кодирует белок α -актинин-4, высоко экспрессируемый в цитоскелете подоцитов [69]. В экспериментальных моделях, нокаутированных по гену *ACTN4*, продемонстрирована фокальная и диффузная редукция малых отростков подоцитов с последующим полной деградацией их. Мутации в гене *ACTN4* являются достаточно редкой причиной развития генетически детерминированного ФСГС, составляя 4% от всех семейных случаев ФСГС [154]. Клиническое течение заболевания у пациентов с семейным СРНС с ФСГС, обусловленным мутациями в гене *ACTN4*, характеризуется протеинурией с подросткового возраста с последующим увеличением степени выраженности и развитием ХПН у взрослых. Интересно, что не у всех членов семей носителей *ACTN4* мутаций, описанных Kaplan J.M. et al. (2000), имеет место почечный фенотип заболевания в виде СРНС с ФСГС [69]. Данный факт может объясняться как неполной пенетрантностью гена *ACTN4*, так и возможными другими генетическими и приобретенными факторами, вовлеченными в патогенез патологии, которые при взаимосвязи с мутациями данного гена приводят к манифестации СРНС с ФСГС. Обсуждается роль мутаций в гене *ACTN4*, как факторов предрасположенности к заболеванию, также как и мутаций в генах *CD2AP* и *TRPC6*.

В 2003 году идентифицированы мутации в гене *CD2AP*, картированном на хромосоме в регионе 6p12.3, который кодирует CD2-ассоциированный белок – цитоплазматический лиганд CD2-рецепторов на Т-лимфоцитах и натуральных киллеров [76]. В экспериментальных моделях, нокаутированных по гену *CD2AP*, отмечен ФСГС с редукцией малых отростков подоцитов, сопровождаемый мезангиальной гиперклеточностью и депозицией экстрацеллюлярного матрикса [142].

Точные механизмы генетической предрасположенности к ФСГС с изменением экспрессии *CD2AP*

остаются не известными до настоящего времени. Предполагают, что *CD2AP* необходим для связывания с нефрином и, соответственно, целевой диафрагмы к цитоскелету подоцитов и при снижении функций *CD2AP* возможно повреждение подоцитов. С момента первоначального описания мутации в гене *CD2AP* у 2-х пациентов со СРНС и ФСГС не было идентифицировано других мутаций в данном гене. Поэтому клиническое значение мутации в гене *CD2AP* требует дальнейшего изучения.

В 2005 году был идентифицирован ген *TRPC6* на хромосоме 11q21-22, который содержит 13 экзонов и кодирует рецептор-активированный транзиторийный кальциевый катионный канал *TRPC6*, играющий важную роль в функционировании целевой диафрагмы ГБМ за счет обеспечения внутриклеточного гомеостаза ионов и поступления кальция в клетки [123]. Ген *TRPC6* привлекает внимание исследователей всего мира из-за мутаций, приводящих к повышению содержания кальция в подоцитах и вызывающих как развитие наследственных форм СРНС с ФСГС, так и ряд приобретенных гломерулопатий [102].

В настоящее время описано 10 мутаций в гене *TRPC6*, ассоциированных со СРНС с ФСГС у больных в возрасте от 16 до 61 лет, что составляет около 7% в структуре всех причин семейного ФСГС [25, 123, 157]. Функциональные исследования мутаций в гене *TRPC6* продемонстрировали повышение поступления кальция в клетки, что оказывает модифицирующее влияние на сократительную способность подоцитов и способствует развитию подоцитопении через индукцию апоптоза [25]. Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций в гене *TRPC6* ни у одного из 13 детей со спорадическим СРНС российской выборки [4].

В экспериментальных исследованиях было показано, что индуцированное отсутствие нефрина повышает активность *TRPC6* в подоцитах и приводит к изменению его клеточной локализации, что коррелирует с выраженностью гломерулярного повреждения [109, 123]. Установлено, что ангиотензин II может изменять поверхностный заряд подоцитов, что способствует увеличению протеинурии и прогрессированию заболевания, а передача сигналов, опосредованная *TRPC6* в ответ на воздействие рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, является необходимой для сохранения цитоскелета подоцитов [63].

До настоящего времени остаются неизвестными причины поздней манифестации СРНС с ФСГС, вызванной мутациями в гене *TRPC6*. Согласно гипотезе «второго удара», сформулированной Hindi S.E. (2011) мутации в гене *TRPC6* могут вызывать невыраженные изменения внутриклеточных функций белка, приводящих к необратимым повреждениям клеток только с течением времени или при наличии другого почечного повреждения [56]. В норме ген *TRPC6* обеспечивает функционирование белка с физиологической

регуляцией фильтрационного барьера почек; мутации в гене *TRPC6* приводят к поздней манифестации СРНС с ФСГС, который ассоциирован со сниженной адаптивной способностью подоцитов; повышение экспрессии белка *TRPC6* наблюдается при приобретенных гломерулопатиях – вторичный ФСГС и мембранозной нефропатии [56]. Кроме того, в подоцитах отмечена экспрессия ряда других субъединиц каналов *TRPC*, отличных от *TRPC6*, которые участвуют в обеспечении частичной функциональной избыточности белка, что может являться дополнительным объяснением поздней манифестации заболевания [30, 134].

Интересно, что у пациентов со СРНС с мутациями в гене *TRPC6* наблюдается исключительно ФСГС без наблюдений других морфологических вариантов заболевания. Предполагается, что данный гломерулярный фенотип является следствием уникальной роли *TRPC6* в функциональной организации гломерулярного фильтрационного барьера и повышенной предрасположенности недостаточно регулируемого аппарата фильтрации вследствие мутаций в гене *TRPC6* [56]. В этом аспекте ген *TRPC6* принадлежит к категории других генов, как *ACTN4* и *CD2AP*, мутации в которых приводят, прежде всего, к развитию гломерулопатий, несмотря на широкую распространенность кодируемых ими белков во многих клетках организма [69, 142].

Несмотря на то, что мутации в гене *TRPC6* выявлялись относительно в небольшом количестве семейных случаев с ФСГС, получены доказательства изменения активности *TRPC6* в экспериментальных

моделях приобретенных гломерулярных болезней *in vitro* и *in vivo* [56, 101]. Учитывая высокую пенетрантность ФСГС у пациентов с мутациями в гене *TRPC6* возможно полиморфные варианты данного гена, клиническое значение которых остается пока не известным, являются факторами предрасположенности или даже развития СРНС. Показано, что прогрессирование СРНС с ФСГС в терминальную ХПН наблюдалось у 50% больных с мутациями в гене *TRPC6* [157].

До настоящего времени остается неясным имеется ли эффект иммуносупрессивной терапии у больных со СРНС и ФСГС с мутациями в гене *TRPC6*. Установлено, что клеточная мембрана подоцитов взаимосвязана с *TRPC6*, который обеспечивает поступление кальция в клетку, что способствует активации кальциневрина с последующей активацией синтеза потенциального медиатора ФСГС – NFAT [104, 135]. В экспериментальных исследованиях показана способность ингибирования обоих механизмов с использованием терапии циклоспорина А и такролимуса [83, 104].

В литературе описан ряд клинических наблюдений пациентов со СРНС с мутациями в генах *NPHS2*, *MYO1E*, *TRPC6*, *WT1* и *COQ6*, с положительным эффектом в виде частичной или полной ремиссии, индуцированной терапией циклоспорином А [45, 54, 100, 133]. Учитывая вышесказанное, идентифицированные мутации в генах, ассоциированных с развитием СРНС у детей старшего возраста и взрослых пациентов, не должны ограничивать применение циклоспорина А в качестве иммуносу-



Рис. 2. СРНС без экстраренальных проявлений

прессивного препарата с потенциальной возможностью развития ремиссии заболевания.

Согласно гипотезе двойственной модели регуляции *TRPC6* в подоцитах, предложенной Hindi S.E. (2011), *TRPC6*, локализованный в малых отростках подоцитов обеспечивает регуляцию сократительной способности отростков подоцитов за счет воздействия на кальций-чувствительный фермент – кальциневрин [56]. В то время как *TRPC6*, локализованный в теле подоцитов, инициирует сигнальную передачу в ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (NFAT) с последующим изменением трансляции белка [135]. Кальциевые сигналы из отростков и тела подоцитов могут взаимно влиять друг на друга и подвергаться модификации под воздействием ряда генетических и приобретенных факторов или вследствие мутаций других генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы, которые при взаимодействии с *TRPC6* регулируют активность и локализацию данных каналов [56]. С учетом установленной особой роли *TRPC6* в функционировании гломерулярного барьера, предполагается, что не только мутации, но и полиморфные варианты гена *TRPC6* могут являться факторами предрасположенности к развитию приобретенных гломерулопатий [56].

Таким образом, возраст манифестации СРНС является важным фактором для выбора молекулярно-генетического исследования наиболее вероятных генов, мутации в которых могут быть ассоциированы с развитием заболевания в данной возрастной категории пациентов. Алгоритм клинических и молекулярно-генетических подходов у пациентов с не-синдромным СРНС в зависимости от возраста манифестации заболевания представлен на рис. 2 [91]. Первый подход в генетическом скрининге пациентов со СРНС должен проводиться с учетом возраста манифестации и фенотипических проявлений патологии. При отсутствии идентифицированных мутаций в генах, отмечаемых с наибольшей частотой в данной возрастной категории пациентов, целесообразно продолжать генетический поиск других более редких генов.

Нефротический синдром в составе наследственных синдромов

Отдельную группу составляет СРНС в составе других наследственных синдромов с экстраренальными проявлениями, включая синдромы Денис-Драш, Фрайзера, Нейл-Пателла, Пирсона, Шимке и другие (табл. 1). В основе клинической классификации наследственных синдромов с нефротическим синдромом лежат характерные экстраренальные признаки. Молекулярно-генетические основы были идентифицированы в последние годы лишь у небольшого количества наследственных синдромов. Большая часть наследственных синдромов с нефротическим синдромом, как например, синдром

Галловэй-Моват, остаются с невыясненными генами-кандидатами [27]. В России первые клинические описания ряда наследственных синдромов со СРНС с идентифицированными мутациями в генах представлены в работах Шатохиной О.В. (2004), Каган М.Ю. (2007), Вашпуриной Т.В. (2012) [1, 2, 5].

Синдромы Денис-Драш и Фрайзера

Ген *WT1* локализуется на хромосоме 11p13, содержит 10 экзонов и кодирует фактор транскрипции цинковых пальцев, регулирующего экспрессию многих генов в течение эмбрионального развития почек и половых органов. Впервые мутации в гене *WT1* выявлены у детей с опухолью Вильмса, аниридией, аномалиями органов мочевой и половой систем и задержкой умственного развития (WAGR синдром) [44]. В 1998 году идентифицированы мутации в экзонах 8 и 9 гена *WT1*, являющиеся причиной СРНС в составе синдромов Денис-Драш и Фрайзера с аутосомно-доминантным типом наследования [9, 115]. Большинство *WT1* мутаций у пациентов с синдромами Денис-Драш и Фрайзера выявлены de novo у детей и не идентифицированы у их родителей. Позднее мутации в гене *WT1* были выявлены у 7% пациентов со спорадическим СРНС с аутосомно-рецессивным типом наследования [103, 127].

Симптомокомплекс синдрома Денис-Драш включает СРНС с манифестацией в первые месяцы жизни в виде диффузного мезангиального склероза, мужской псевдогермафродитизм, дизгенезии гонад и развитие опухоли Вильмса более чем у 90% пациентов. У пациентов с синдромом Денис-Драш СРНС характеризуется быстрым прогрессированием с формированием ХПН в детском возрасте. У детей с ХПН рекомендуется проведение 2-сторонней нефрэктомии с целью предотвращения развития опухоли Вильмса. После трансплантации почки не отмечено возврата СРНС у пациентов с синдромом Денис-Драш. У детей с ранней манифестацией СРНС с диффузным мезангиальным склерозом рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования экзонов 8 и 9 гена *WT1* в связи с высоким риском развития опухоли Вильмса в случае выявления мутаций. У девочек со СРНС с диффузным мезангиальным склерозом рекомендуется исследование кариотипа для исключения возможного мужского псевдогермафродитизма.

Синдром Фрайзера характеризуется СРНС с ФСГС в более старшем возрасте, мужским псевдогермафродитизмом и высоким риском развития гонадобластомы. У пациентов наблюдается медленно прогрессирующее течение СРНС с формированием ХПН в возрасте 20-30 лет. У девочек с синдромом Фрайзера отмечается нормальное развитие мочеполовой системы, полная трансформация пола с дизгенезией гонад наблюдается у пациентов с кариотипом 46XY. Мутации, ассоциированные с синдромом

Фрайзера, представляют собой гетерозиготные мутации сайта-сплайсинга с локализацией в интроне 9 гена *WT1*. В настоящее время отмечается выраженная фенотипическая гетерогенность у носителей *WT1* мутаций: мутации сайта-сплайсинга, характерные для синдрома Фрайзера идентифицированы у пациентов с синдромом Денис-Драш и изолированным диффузным мезангиальным склерозом, также как и у детей с синдромом Денис-Драш и мутациями в гене *WT1* может быть выявлен ФСГС или опухоль Вильмса без СРНС [28, 70, 80].

Синдром Пирсона

Синдром Пирсона характеризуется врожденным нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом и специфической патологией глаз в виде микрокории – зрачка малого размера, а также дополнительным хрусталиком и аномалиями роговицы [119]. В 2004 году идентифицированы мутации в гене *LAMB2* на хромосоме 3p21, который кодирует протеин ламинин $\beta 2$, участвующий в соединении базолатеральной мембраны подоцитов с ГБМ [160]. Большинство *LAMB2* мутаций приводит к потере экспрессии ламинина $\beta 2$ в почках. Установлено, что некоторые миссенс-мутации в гене *LAMB2* могут быть ассоциированы с врожденным нефротическим синдромом изолированным или в сочетании с незначительной патологией глаз, отличной от синдрома Пирсона [52].

У детей с синдромом Пирсона при внутриутробном УЗИ (15 недель гестации) выявлены изменения в виде выраженной гиперэхогенности паренхимы

и пиелоектазии различной степени выраженности [95]. Отмечено увеличение плаценты и развитие олигогидроамниона, что свидетельствует о пренатальном снижении экскреторной функции почек.

Целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования гена *LAMB2* у детей с врожденным нефротическим синдромом при отсутствии мутаций в генах *NPHS1*, *NPHS2* и *WT1*.

Синдром Нейл-Пателла

Синдром Нейл-Пателла (наследственная остеоониходисплазия) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и развивается в результате мутаций в гене *LMX1B*, кодирующем фактор транскрипции Lmx1b, который играет центральную роль в эмбриональном развитии костно-суставной системы. Мутации в гене *LMX1B* приводят к нарушенному синтезу белка Lmx1b с развитием аномалий костно-суставной системы в виде отсутствия или гипоплазии надколенников, гипоплазии ногтей, дисплазии локтевых суставов, а также с формированием дисплазии почек, снижением слуха, глаукомой.

В настоящее время описано 164 гетерозиготных мутации в гене *LMX1B*, приводящих к развитию синдрома Нейл-Пателла [18]. В норме *LMX1B* экспрессируется в подоцитах, мутации в данном гене приводят к появлению протеинурии у ряда пациентов, развитию нефротического синдрома с прогрессированием в ХПН. Поражение почек при синдроме Нейл-Пателла наблюдается у 12-55% пациентов, а терминальная ХПН отмечена менее чем в 5-14% случаев [15, 89, 144]. Для пациентов с синдромом



Рис. 3. Экстраренальные проявления при СРНС в составе наследственных синдромов



Рис. 4. Экстрауренальные проявления при СРНС в составе наследственных синдромов

Нейл-Пателла характерны ультраструктурные изменения ГБМ с фибрилл-подобными депозитами коллагена, выявляемыми при электронной микроскопии нефробиоптата.

В 2013 г. группой французских исследователей при секвенировании экзона и анализе сцепления между генными локусами установлены 2 новые мутации в гене *LMX1B* в 3 неродственных семьях пациентов с аутосомно-доминантным ФСГС без экстрауренальной патологии [18]. Данный факт свидетельствует, что изолированный ФСГС может быть вызван мутациями в генах, вовлеченных в синдромальные формы заболевания, и подчеркивает необходимость исключать мутации данных генов при диагностике ФСГС.

Синдром Шимке

Синдром Шимке характеризуется СРНС с ФСГС с прогрессированием в ХПН в детском возрасте, задержкой роста вследствие спондилоэпифизарной дисплазии и Т-клеточным иммунодефицитом. Синдром Шимке развивается вследствие мутаций в гене *SMARCA1*, который кодирует актин-зависимый регулятор протенин 1, участвующий в ремоделировании хроматина, необходимого в регуляции, репликации и восстановлении ДНК. Установлены генотип-фенотипические взаимосвязи при синдроме Шимке: мутации, приводящие к полной потере функций белка *SMARCA1* (сдвига считывания рамки, сайта-сплайсинга), ассоциированы с ранними и выраженными клиническими проявлениями с неблагоприятным почечным исходом. В то время как миссенс-мутации с частично сохранными функциями белка *SMARCA1* приводят к развитию СРНС у подростков и взрослых пациентов с менее выраженными клиническими проявлениями и медленным прогрессированием в ХПН [14].

Таким образом, при СРНС в составе наследственных синдромов мутации в неподоцитарных генах приводят к изменению структуры и/или функции кодируемых белков, которые экспрессируются в различных клетках других органов. В таких случаях синдромального СРНС экстрауренальные проявления каждого отдельного синдрома имеют наиболее важное диагностическое значение. Алгоритм клинических и молекулярно-генетических подходов у пациентов со СРНС в составе наследственных синдромов в зависимости от характера экстрауренальных проявлений представлен на рис. 3 и 4 [91].

Достижения в области молекулярной генетики к настоящему времени позволили идентифицировать более 30 генов-кандидатов, мутации которых ответственны за развитие СРНС у детей и взрослых пациентов. Установленная фенотипическая вариабельность клинических и морфологических проявлений СРНС и генетическая гетерогенность заболевания в детском возрасте диктуют необходимость изучения потенциальных ассоциаций мутаций, полиморфных вариантов ряда генов и их ген-генных взаимодействий с риском прогрессирования заболевания, индивидуальным прогнозированием течения заболевания, обоснованной необходимостью и потенциальной эффективностью иммуносупрессивной терапии, риском возврата заболевания в трансплантат.

Современные методы молекулярной генетики с применением секвенирования 2-го поколения полной панели генов, ассоциированных со СРНС, позволят идентифицировать новые гены, ответственные за развитие заболевания, повысят эффективность выявления генетических дефектов, расширят клинические подходы в диагностике и терапии данной патологии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ваиурина Т.В., Зробок О.И., Маргиева Т.В. и соавт. Редкая форма митохондриопатии, обусловленной дефицитом коэнзима Q: стероид-резистентный нефротический синдром вследствие мутации CoQ6 // Нефрология и диализ. 2012. Т. 14. №2. С. 133-136.
2. Казан М.Ю., Бевина Н.Н., Жанетова А.А. Случай «мягкого» варианта синдрома Пирсона // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 2. С. 1-7.
3. Корниенко В.Ю., Алябьева Н.М., Ваиурина Т.В. и соавт. Изучение гетерогенности гена NPHS2 у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом // Молодой ученый. 2012. №1. Т. 2. С. 133-137.
4. Приходина Л.С. Клинические и генетические закономерности прогрессирования стероид-резистентного нефротического синдрома у детей и эффективность иммуносупрессивной терапии. Дисс. докт., М, 2012 г. 375 с.
5. Шатохина О.В., Платова М.С., Османов И.М. и соавт. Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдрома Дениса-Драша и Фрайзера // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. С. 337-343.
6. Agarwal A.K., Zhou X.J., Hall R.K. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with mandibulo-acral dysplasia owing to ZMPSTE24 deficiency // J. Invest. Med. 2006. Vol. 54. P. 208-213.
7. Akilesb S., Suleiman H., Yu H. et al. Arhgap24 inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. P. 4127-4137.
8. Ashraf S., Gee H. Y., Woerner S., Xie L. X., Vega-Warner V. et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption // J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123. P. 5179-5189.
9. Barbanx S., Nizard P., Gubler M.C. et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome // Nat. Genet. 1997. Vol. 17. P. 467-470.
10. Bensman A., Nizard P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25. P. 1197-1199.
11. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 1382-1391.
12. Berkovic S.F., Dibbens L.M., Oshlack A. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis // Am. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 82. P. 673-684.
13. Bertelli R., Ginevri F., Caridi G. et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 41. P. 1314-1321.
14. Boerkoel C.F., Takashima H., John J. et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia // Nat. Genet. 2002. Vol. 30. P. 215-220.
15. Bongers E.M., Huysmans F.T., Levchenko E. et al. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy // Eur J Hum Genet. 2005. Vol. 13. P. 935-946.
16. Boute N., Gribouval O., Roselli S., et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome // Nature Genet. 2000. Vol. 24. P. 349-354.
17. Boyer O., Benoit G., Gribouval O. et al. Mutational analysis of the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome // J. Med. Genet. 2010. Vol. 47. P. 445-452.
18. Boyer O., Woerner S., Yang F., Oakeley E.J. et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. 2013. Vol. 24. P. 1216-1222.
19. Brown E.J., Schlondorff J.S., Becker D.J. et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis // Nat. Genet. 2010. Vol. 42. P. 72-76.
20. Caridi C., Gigante M., Ravani P. et al. Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous NPHS1 and NPHS2 mutations // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 1065-1072.
21. Caridi G., Bertelli R., Carrea A. et al. Prevalence, genetics and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant non-familial focal segmental glomerulosclerosis // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 2742-2746.
22. Caridi G., Bertelli R., Di Duca M. et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 1278-1286.
23. Caridi G., Bertelli R., Scolari F. et al. Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood // Kidney Int. 2003. Vol. 64. P. 365.
24. Caridi G., Perfumo F., Ghiggeri G.M. NPHS2 (podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms // Pediatric Research. 2005. Vol. 57. P. 54-61.
25. Caridi G., Trivelli A., Sanna-Cherchi S. et al. Familial forms of nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25. P. 241-252.
26. Cochat P., Fargue S., Mestrallet G. et al. Disease recurrence in pediatric renal transplantation // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24. P. 2079-2108.
27. Cooperstone B.G., Friedman A., Kaplan B.S. et al. Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy // Am. J. Med. Genet. 1993. Vol. 47. P. 250-254.
28. Denamur E., Bosquet N., Baudoin V. et al. WT1 splice-site mutations are rarely associated with primary steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis // Kidney Int. 2000. Vol. 57. P. 1868-1872.
29. Dreyer S.D., Zhou G., Baldini A. et al. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome // Nat. Genet. 1998. Vol. 19. P.47-50.
30. Dryer S.E., Reiser J. TRPC6 channels and their binding partners in podocytes: role in glomerular filtration and pathophysiology // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2010. Vol. 299. P. 689-701.
31. Ebrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 2183-2193.
32. ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008. – 2010. - <http://www.espn-reg.org>
33. Faul C., Asanuma K., Yanagida-Asanuma E. et al. Actin up-regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton // Trends. Cell. Biol. 2007. Vol. 17. P. 428-437.
34. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A // Nat. Med. 2008. Vol. 14. P. 931-938.
35. Fletcher J., McDonald S., Alexander S.I. et al. Prevalence of genetic renal disease in children // Pediatr. Nephrol. 2013. Vol. 28. P. 251-256.
36. Forsgren M., Attersand A., Lake S. et al. Isolation and functional expression of human COQ2, a gene encoding a polypre-

nyl transferase involved in the synthesis of CoQ // *Biochem. J.* 2004. Vol. 382. P. 519-526.

37. *Fujii Y., Khoshnoodi J., Takenaka H. et al.* The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1350-1359.

38. *Furness P.N., Hall L.L., Shaw J.A. et al.* Glomerular expression of nephrin is decreased in acquired human nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. P. 1234-1237.

39. *Gbadegesin R., Bartkowiak B., Lavin P.J. et al.* Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. P. 281-285.

40. *Gbadegesin R., Hinkes B.G., Hoskins B.E. et al.* Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1291-1297.

41. *Gellermann J., Stefanidis C.J., Misioni A., Querfeld U.* Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25. P. 1285-1289.

42. *Genovese G., Tonna S.J., Knob A.U. et al.* A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9 // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. P. 698-704.

43. *Gerke P., Huber T.B., Sellin L. et al.* Homodimerization and heterodimerization of the glomerular podocyte proteins nephrin and NEPH1 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 918-926.

44. *Gessler M., Poustka A., Cavenee W. et al.* Homozygous deletion in Wilms tumors of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping // *Nature.* 1990. Vol. 343. P. 774-778.

45. *Gigante M., Caridi C., Montemurro E. et al.* TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and a typical phenotype // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 1626-1634.

46. *Gipson D.S., Chin H., Presler T.P. et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS // *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21. P. 344-349.

47. *Grootboff J.W., Gruppen M.P., Offringa M. et al.* Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 621-629.

48. *Gupta I.R., Baldwin C., Anguste D. et al.* ARHGDI2: a novel gene implicated in nephrotic syndrome // *J. Med. Genet.* 2013. Vol. 50. P. 330-338.

49. *Haltia A., Solin M.L., Holmberg C. et al.* Morphologic changes suggesting abnormal renal differentiation in congenital nephrotic syndrome // *Pediatr. Res.* 1998. Vol. 43. P. 410-414.

50. *Haraldsson B., Nystrom J., Deen W.M.* Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 451-487.

51. *Has C., Sparta G., Kiritsi D., Weibel L., Moeller A. et al.* Integrin alpha-3 mutations with kidney, lung, and skin disease // *New Eng. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 1508-1514.

52. *Hasselbacher K., Wiggins R.C., Matjas V. et al.* Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 1008-1012.

53. *He N., Zabirieh A., Mei Y. et al.* Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 31-37.

54. *Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M. et al.* COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 2013-2024.

55. *Heeringa S.F., Vlangos C.N., Chernin G. et al.* Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 3527-3533.

56. *Hindi S.E., Reiser J.* TRPC channel modulation in podocytes – inching toward novel treatments for glomerular disease // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. P. 1057-1064.

57. *Hinkes B., Vlangos C., Heeringa S. et al.* Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 365-371.

58. *Hinkes B., Wiggins R.C., Gbadegesin R. et al.* Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38. P. 1397-1405.

59. *Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al.* Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119. P. 907-919.

60. *Huber T.B., Kottgen M., Schilling B. et al.* Interaction with podocin facilitates nephrin signaling // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 41543-41546.

61. *Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al.* Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12. P. 3397-3405.

62. *Izu A., Yanagida H., Sugimoto K., Fujita S. et al.* Pathogenesis of Focal Segmental Glomerular Sclerosis in a Girl with the Partial Deletion of Chromosome 6p // *Tohoku J. Exp. Med.* 2011. Vol. 223. P. 187-192.

63. *Jacobo S.M.P., Billing D., Chiang W.C. et al.* TRPC6 channel signaling in response to angiotensin II type I receptors is essential for the preservation of the podocytes cytoskeleton // Presented at the ASN Conference. San Diego, 2009. October 29 – November 1.

64. *Jeanpierre C., Denamur E., Henry I. et al.* Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 62. P. 824-833.

65. *Jefferson J.A., Nelson P.J., Najafian B., Shankland S.J.* Podocyte disorders: core curriculum 2011 // *Am. J. Kidney Dis.* 2011. Vol. 58. P. 666-677.

66. *Johnstone D.B., Holzman L.B.* Clinical impact of research on the podocyte slit diaphragm // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2. P. 271-283.

67. *Kambham N., Tanji N., Seigle R.L. et al.* Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with beta4 integrin mutation and epidermolysis bullosa // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36. P. 190-196.

68. *Kao W.H., Klag M.J., Meoni L.A., Reich D. et al.* MYH9 is associated with non-diabetic end-stage renal disease in African Americans // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 1185-1192.

69. *Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al.* Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 24. P. 251-256.

70. *Kaplinsky C., Ghabremani M., Frisberg Y. et al.* Familial Wilms' tumor associated with WT1 zinc finger mutation // *Genomics.* 1996. Vol. 38. P. 451-453.

71. *Karamatic C.V., Burton N., Kagan A. et al.* CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin // *Blood.* 2004. Vol. 104. P. 2217-2223.

72. Karle S.M., Uetz B., Ronner V. et al. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 388-393.
73. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome // *Mol. Cell.* 1998. Vol. 1. P. 575-582.
74. Khoshnoodi J., Sigmundsson K., Ofverstedt L.G. et al. Nephrin promotes cell-cell adhesion through homophilic interactions // *Am. J. Pathol.* 2003. Vol. 163. P. 2337-2346.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // *Kidney Int.* 2012. Suppl 2. P. 139-274.
76. Kim J.M., Wu H., Green G. et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 1298-1300.
77. Knoll G.A. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. P. 1131-1144.
78. Kopp J.B., Smith M.W., Nelson G.W. et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 1175-1184.
79. Kozjell A., Grech V., Hussain S. et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11. P. 379-388.
80. Kozjell A.B., Grundy R., Barrat T.M. et al. Evidence for the genetic heterogeneity of nephropathic phenotypes associated with Denys-Drash and Frasier syndromes // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 64. P. 1778-1781.
81. Kranz C., Denecke J., Lehle L., Soblbach K. et al. Congenital disorder of glycosylation type 1k (CDG-1k): a defect of mannosyltransferase I // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. P. 545-551.
82. Kriz W., Hackenthal E., Nobiling R. et al. A role for podocytes to counteract capillary wall distension // *Kidney Int.* 1994. Vol. 45. P. 369-376.
83. Kuvahara K., Wang Y., McAnally J. et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 3114-3126.
84. Labdenkari A.T., Kestila M., Holmberg C. et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 1856-1863.
85. Lenkkeri U., Mannikko M., McCready P. et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 64. P. 51-61.
86. Lewis M.A., Shaw J., Sinha M.D. et al. UK Renal Registry 12th Annual Report: chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008 // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. P. 279-288.
87. Lipska B.S., Iatropoulos P., Maranta R. et al. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome // *Kidney Int.* 2013. Vol. 84. P. 206-213.
88. Liu G., Kaw B., Kurfis J. et al. Neph1 and nephrin interaction in the slit diaphragm is an important determinant of glomerular permeability // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 209-221.
89. Looij B.J.Jr., te Slaa R.L., Hogewind B.L., van de Kamp J.J. Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail-patella syndrome) with nephropathy // *J. Med. Genet.* 1988. Vol. 25. P. 682-686.
90. Lopez L.C., Schuelke M., Quinzii C.M., et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. P. 1125-1129.
91. Machuca E., Benoit G., Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol. 15. P. 185-194.
92. Machuca E., Benoit G., Nevo F. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1209-1217.
93. Machuca E., Esquivel E. L., Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Genetic Aspects. In: *Pediatric Nephrology.* Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa (Eds.). 6th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009. P. 643-666.
94. Malina M., Cineke O., Janda J., Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. P. 2051-2053.
95. Mark K., Reis A., Zenker M. Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome, a newly defined congenital nephrosis syndrome // *Prenat. Diagn.* 2006. Vol. 26. P. 262-266.
96. Martinelli R., Okumura A.S., Pereira L.J., Rocha H. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 656-661.
97. McDonald S.P., Craig J.C. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2654-2662.
98. McKenzie L.M., Hendrickson S.L., Briggs W.A. et al. NPHS2 Variation in sporadic focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2987-2995.
99. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T. et al. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 1040-1044.
100. Mele C., Latropoulos P., Donadelli R. et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis // *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 295-306.
101. Möller C.C., Wei C., Alintas M.M. et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 29-36.
102. Möller C.C., Flesche J., Reiser J. Sensitizing the slit diaphragm with TRPC6 ion channels // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 950-953.
103. Mucha B., Ozaltin F., Hinkes B.G. et al. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9 // *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 59. P. 325-331.
104. Mukerji N., Damodaran T.V., Winn M.P. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1772. P. 859-868.
105. Mundel P., Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? // *Kidney Int.* 2010. Vol. 77. P. 571-580.
106. Nathanson S., Cochat P., Andre J.L. et al. Recurrence of nephrotic syndrome after renal transplantation: influence of increased immunosuppression // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 1801-1804.
107. Neal C.R., Crook H., Bell E., Harper S.J., Bates D.O. Three-dimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1223-1235.
108. Niaudet P., Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. (ed.) *Pediatric nephrology.* 6th edition. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2009. P. 667-702.

109. *Nijenhuis T., Hoenderop J., Flesche J. et al.* Angiotensin II-mediated upregulation of TRPC6 expression via calcineurin/NFAT signaling in podocyte injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. 319A (abstract TH-P0910).
110. *Nishibori Y., Liu L., Hosoyamada M. et al.* Disease-causing missense mutations in NPHS2 gene alters normal nephrin trafficking to the plasma membrane // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 1755-1765.
111. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) // Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
112. *Obeidova H., Merta M., Reiterova J. et al.* Genetic basis of nephrotic syndrome - review // *Prague Med. Rep.* 2006. Vol. 107. P. 5-16.
113. *Ozaltin F., Ibsirlioglu T., Taskiran E.Z. et al.* Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 89. P. 139-147.
114. *Ozaltin F., Li B., Rauhauser A., An S.-W., Soylemezoglu O. et al.* DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 24. P. 377-384.
115. *Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E. et al.* Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome // *Cell.* 1991. Vol. 67. P. 437-447.
116. *Pelletier J., Bruening W., Li F. et al.* WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour // *Nature.* 1991. Vol. 353. P. 431-434.
117. *Peti-Peterdi J., Sipos A.* A high-powered view of the filtration barrier // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1835-1841.
118. *Philippe A., Nevo F., Esquivel E. et al.* Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1871-1878.
119. *Pierson M., Crdier J., Hernoauet F. et al.* An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and the kidney // *J. Genet. Hum.* 1963. Vol. 12. P. 184-213.
120. *Putala H., Soinen R., Kilpelainen P. et al.* The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 1-8.
121. *Ransom R.F., Lam N.G., Hallett M.A. et al.* Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 2473-2483.
122. *Reiser J., Kriz W., Kretzler M., Mundel P.* The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 1-8.
123. *Reiser J., Polu K.R., Moller C.C. et al.* TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function // *Nat. Genet.* 2005. Vol. 37. P. 739-744.
124. *Rood I.M., Deegens J.K.J., Wetzel J.F.M.* Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27. P. 1-9.
125. *Roselli S., Gribouval O., Boute N. et al.* Podocin localizes in the kidney to the slit diaphragm area // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 131-133.
126. *Roselli S., Heidet L., Sich M. et al.* Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice // *Mol. Cell Biol.* 2004. Vol. 24. P. 550-560.
127. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M. et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 722-732.
128. *Salem M.A.* New developments in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2013. Vol. 28. P. 699-709.
129. *Salem M.A., O'Hare M.J., Reiser J. et al.* A conditionally immortalized human podocyte cell line demonstrating nephrin and podocin expression // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 630-638.
130. *Santin S., Ars E., Rossetti S. et al.* TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 3089-3096.
131. *Santin S., Bullich G., Tazon-Vega B. et al.* Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 1139-1148.
132. *Santin S., Garcia-Maset R., Ruz P. et al.* Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. P. 1268-1276.
133. *Santin S., Tazon-Vega B., Silva I.* Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 344-354.
134. *Schaefer M.* Homo- and heteromeric assembly of TRP channel subunits // *Pflugers. Arch.* 2005. Vol. 451. P. 35-42.
135. *Schlöndorff J., Del Camino D., Carrasquillo R. et al.* TRPC6 mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis cause constitutive activation of NFAT-dependent transcription // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296. P. 558-569.
136. *Schoeb S.D., Chernin G., Heeringa S.F. et al.* Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2970-2976.
137. *Schonenberger E., Ebrich J.H., Haller H., Schiffer M.* The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. P. 18-24.
138. *Schultzeiss M., Ruf R.G., Mucha B.E. et al.* No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations // *Pediatr. Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 1340-1348.
139. *Schwarz K., Simons M., Reiser J. et al.* Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1621-1629.
140. *Schwarz M., Thiel C., Lubbehusen J. et al.* Deficiency of GDP-Man: GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase causes congenital disorder of glycosylation type Ik // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. P. 472-481.
141. *Shankland S.J., Pippin J.W., Reiser J., Mundel P.* Podocytes in culture: past, present, and future // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 26-36.
142. *Shih N.Y., Li J., Karpitskii V. et al.* Congenital NS in mice lacking CD2-associated protein // *Science.* 1999. Vol. 286. P. 312-315.
143. *St John P.L., Abrahamson D.R.* Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. P. 1037-1046.
144. *Sweeney E., Fryer A., Mountford R., Green A., McIntosh I.* Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. // *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. P. 153-162.
145. *Tian D., Jacobo S.M., Billing D. et al.* Antagonistic regulation of actin dynamics and cell motility by TRPC5 and TRPC6 channels // *Sci. Signal.* 2010. ra77.
146. *Tonna S.J., Needham A., Polu K. et al.* NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis // *BMC Nephrol.* 2008. Vol. 9. P. 13.

147. *Topham P.S., Kawachi H., Haydar S.A. et al.* Nephritogenic mAb 5-1-6 is directed at the extracellular domain of rat nephrin // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104. P. 1559-1566.
148. *Tryggnason K.* Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 2440-2445.
149. *Tryggnason K., Wartiovaara J.* Molecular basis of glomerular permselectivity // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001. Vol. 10. P. 543-549.
150. *Tsukaguchi H., Sudhakar A., Le T.C. et al.* NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 1659-1666.
151. *Van der Knaap M.S., Wevers R.A., Monnens L. et al.* Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type 1 carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome // *J. Inher. Metab. Dis.* 1996. Vol. 19. P. 787-791.
152. *Weber S., Gribouval O., Esquivel E. et al.* NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 571-579.
153. *Wei C., Moller C.C., Altintas M.M. et al.* Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 55-63.
154. *Weins A., Kenlan P., Herbert S. et al.* Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3694-3701.
155. *Welsh G.I., Saleem M.A.* The podocyte cytoskeleton - key to a functioning glomerulus in health and disease // *Nature.* 2012. Vol. 8. P. 14-21.
156. *Wernerson A., Dumer F., Pettersson E. et al.* Altered ultrastructural distribution of nephrin in minimal change nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 70-76.
157. *Winn M.P., Conlon P.J., Lynn K.L. et al.* A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis // *Science.* 2005. Vol. 308. P. 1801-1804.
158. *Yan K., Kudo A., Hirano H. et al.* Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. P. 65-73.
159. *Yasukawa T., Suzuki T., Suzuki T. et al.* Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs-Leu (UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 4251-4257.
160. *Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al.* Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities // *Hum. Mol. Genet.* 2004. Vol. 13. P. 2625-2632.
161. *Zhang S.Y., Marlier A., Gribouval O. et al.* In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephrotic patients with NPHS2 mutation // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 945-954.

Дата получения статьи: 2.04.14
Дата принятия к печати: 14.05.14