

Литература

1. *Руководство по трансплантации почки*. Под ред. Г.М. Да-новича, пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 3-е изд. Тверь: Триада, 2004: 472.
2. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2003: 440.
3. *Altıparmak M.R., Apaydin S., Trablıs S.* Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (4): 284–288.
4. *Asberg A., Humar A., Rollag H.* et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106–2113.
5. *Chang G.C., Wu C.L., Pan S.H.* et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest* 2004; 125: 541–547.
6. *EBPG Expert Group on Renal Transplantation.* European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. *Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 39–43.
7. *Emery V.* Facing the facts: the indirect effects of cytomegalovirus. *Suppl. to Transplantation* 2007; 84 (6S): S7–S10.
8. *Fishman J.A., Emery V., Freeman R.* et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21. DOI: 10.1111/j. 1399–0012. 2006. 00618. x.
9. *Humar A., Michaels M.* American society of transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262–274.
10. *Humar A.* Cytomegalovirus prevention: prophylaxis and preemptive therapy. *Suppl. to Transplantation* 2007; 84 (6S): S11–S14.
11. *de Pauw B.E., Rubin R.H.* Individualization in the management of fungal disease in the transplant recipient. *Transplant Infect Dis* 2007; 9: 87–88.
12. *Pescovitz M.D.* Valganciclovir: What is the status in solid organ transplantation? *Future Virol* 2006; 1 (2): 147–156.
13. *Ram R., Swarnalatha G., Prasad N.* et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2007; 9: 97–101.
14. *Ravi Shankar M.S., Aravindan A.N., Sobal P.M.* et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2720–2724.
15. *Rubin R.H.* Infection in the organ transplant patient. In: Rubin R.H., Young L.S., eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York: Plenum, 1994: 629–669.
16. *Templeton K.E., Scheltinga S.A., Graffelman A.W.* et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4366–4371.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

(Обзор литературы)

А.Е. Наушабаева, А.Б. Канатбаева, С.А. Диканбаева**Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы, Казахстан**

The focal segmental glomerulosclerosis

Review

A.Ye. Naushabayeva, A.B. Kanatbayeva, S.A. Dikanbayeva*Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, фактор проницаемости, подоциты, белки щелевой диафрагмы, нефрин, подоцин.*

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) представляет собой целую группу заболеваний с различной этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями, среди которых основной – протеинурия [43]. ФСГС является первой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых [32] и первой причиной стероид-резистентного НС (СРНС) у детей. В последние десятилетия отмечается рост частоты ФСГС по всему миру. При ФСГС выявляется поражение подоцитов (П) различной этиологии, в связи с чем болезнь стала рассматриваться как «подоцитопатия».

Подоциты

Подоциты поддерживают архитектуру клубочка, участвуют в регуляции внутриклубочкового давления, препятствуют прохождению белков в мочевое пространство [9], а также синтезируют ГБМ [30]. Подоци-

ты – высокоспециализированные клетки мезенхимального происхождения [54] со строго определенным фенотипом [56]. От тела подоцитов отходят длинные первичные отростки (трабекулы), концы которых имеют «ножки», прикрепленные к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) [57] посредством интегринов [2], дистрогликанов [35] и подопланина [34, 49]. Между соседними ножками подоцитов натянута фильтрационная мембрана – «щелевая диафрагма» (ЩД), которая в последние десятилетия представляет собой предмет многочисленных исследований [43]. Подоциты имеют богатый актином цитоскелет, позволяющий менять форму клетки. Цитоскелет подоцитов состоит из 3 компонентов: микрофиламентов (7–9 нм в диаметре), промежуточных филаментов (10 нм) и микротрубочек (24 нм) [35]. Микрофиламенты составляют основную часть скелета ножек, содержащую плотную сеть F-актина и миозина, при этом большую

роль играют актинсвязывающие белки – синаптоподин [40, 46] и α -актинин-4 [41]. ЩД представляет собой размер- и зарядселективный барьер для белков плазмы крови [56]. Главной составной частью ЩД является белок нефрин, цитоплазматический «хвост» которого связан с подоцином [30]. Имеются и другие белки, составляющие ЩД, – CD2AP [59], Neph-1, -2, -3, ZO-1, денсин, TRPC6, LAMB2, кадгерин P, FAT [3]. Подоциты имеют несколько маркеров дифференциации: опухоли Вильмса (WT-1), транскрипционный фактор супрессии опухоли, подоцитспецифичная тирозинфосфатаза, GLEPP-1 и синаптоподин [43]. При потере маркеров дифференциации ввиду различных причин клетки регрессируют в фетальные мезенхимальные, способные пролиферировать [4]. В табл. представлены механизмы повреждения подоцитов, ведущие к протеинурии.

Экспериментальные исследования и исследования на людях показали, что подоциты могут повреждаться вследствие растяжения, воздействия вирусной инфекции, токсинов, иммунологических факторов, а также генетических мутаций [43]. Ниже перечислены установленные мутации в генах, кодирующих белки подоцитов:

1. NPHS1 (нефрин) – врожденная нефропатия финского типа, клинически сопровождающаяся неконтролируемой протеинурией с дебютом в возрасте до

1 года и быстрым прогрессированием до терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН).

2. NPHS2 (подоцин) – рецессивный СРНС с дебютом в возрасте до 1 года и быстрым прогрессированием до тХПН, чаще у европейцев.

3. ACT4 (α -актинин-4), мутации приводят к развитию семейного доминантного ФСГС с относительно медленным прогрессированием [33].

4. В недавнем исследовании установлена новая мутация PLCE1 (phospholipase C epsilon gene), морфологически проявляющаяся ФСГС и диффузным мезангиальным склерозом [57].

5. WT1 (синдромы Denis–Drash, Frasier) – диффузный мезангиальный склероз и быстрое прогрессирование НС до тХПН (развивается до 3 лет).

6. SMARCA1 (синдром Шимке) [8].

Митохондриальные цитопатии также могут привести к развитию ФСГС [8, 27]. В экспериментах на животных установлено, что свободные радикалы, пуромидин, адриамицин, протамина сульфат, ЦсА, TGF- β , цитокины активации комплемента и хемокины приводят к протеинурии и ФСГС через повреждение подоцитов [49]. К механическому повреждению подоцитов приводят состояния, связанные с абсолютным или относительным уменьшением массы действующих нефронов и гиперфльтрацией: односторонняя аплазия или гипоплазия почки [26], ожирение, рефлюкс-нефропатия, значительная потеря нефронов вследствие различных заболеваний почек, в том числе гломерулопатий [43, 51]. Показано влияние на развитие ФСГС ишемии почечной ткани – при эмболии кристаллами холестерина, стенозе почечной артерии, злокачественной артериальной гипертензии, токсичности ингибиторов кальцийневрина [43], а также при старении, врожденной болезни сердца, сопровождающейся цианозом.

Давние наблюдения показали, что протеинурия при ФСГС предшествует изменениям подоцитов [7], что связано с существованием фактора проницаемости, который вначале нарушает селективность фильтрационного барьера, а затем повреждает подоциты и эпителий канальцев [18]. Было показано, что фактор проницаемости из плазмы пациентов с НС нарушает сигналы в ЩД подоцитов, индуцируя транслокацию нефрина, подоцина и CD2-ассоциированного белка из мембраны в цитоплазму [14]. Однако плазма была получена от пациентов как с ФСГС, так и с волчаночной нефритом, что заставляет усомниться в специфичности данного фактора для ФСГС [43]. Более того, нормальная сыворотка нейтрализует протеинурический эффект фактора проницаемости при смешивании ее с неравведенной сывороткой от пациентов с ФСГС [25, 41].

Патоморфология ФСГС

Сегментарный склероз начинается с накопления внеклеточного матрикса или пролиферацией клеток либо сочетанием обоих [64]. Фокальные изменения начинаются либо пре-

Таблица 1
Механизмы повреждения подоцитов, ведущие к протеинурии (Shankland S.J., 2006 [57])

Повреждение подоцита, ведущее к протеинурии	Специфический дефект
Белки щелевой диафрагмы	Мутация гена нефрина у людей Мутация гена подоцина у людей CD2AP-гаплонедостаточность у людей FAT-1 направленная делеция у мышей Neph-1 направленная делеция у мышей
Снижение числа подоцитов	Отрыв от ГБМ Апоптоз Неспособность к адекватной пролиферации Повреждение ДНК Гипертрофия
Сглаживание ножек подоцитов	Изменения в белках ПЦД Аномалия взаимодействия ГБМ и подоцита Реорганизация актинового цитоскелета вследствие отсутствия синаптоподина, α -актинина-4, CDK5 Потеря отрицательного заряда Повреждение белков апикальной мембраны (подокаликсин, эзрин, NHERF2)
Потеря подоцитами анионного заряда	Снижение подокаликсина Снижение GLEPP
Аномалии ГБМ	Подоцитарные протеазы Подоцитарные оксиданты Утолщение ГБМ вследствие накопления матрикса, синтезированного подоцитом Снижение гепарансульфата
Дисфункция эндотелия клубочка	Снижение подоцитарного VEGF

Примечание. CDK – циклинзависимая киназа; GLEPP – белок гломерулярного эпителия; NHERF – регулятор обмена Na^+/H^+ ; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

валируют на кортико-медулярном уровне. Подоциты набухают, теряют форму, цитоплазма вакуолизируется. Отмечается расплавление ножек подоцитов, что выявляется при электронной микроскопии [18] и носит фокальный характер. Соответственно уменьшается число ШД между подоцитами [34, 49]. Нарушается связь подоцитов с ГБМ, происходит их отрыв от ГБМ и оголение последней. ГБМ имеет высокие адгезивные свойства, что приводит к слипанию нескольких капиллярных петель и их коллапсу, а также формированию синехий с капсулой Боумена. Петли облитерируются, склерозируются и гиалинизируются. Даже при отсутствии повреждения в остальных петлях клубочка проходимость нефрона в целом уже нарушена вследствие изменения направления гломерулярного ультрафильтра [37]. Однажды начавшись, повреждение распространяется на всю дольку клубочка, которая снабжается первичной ветвью афферентной артериолы, и неясно пока, почему патологический процесс выбирает дольку, прежде чем перейти на весь клубочек [42]. При ФСГС часто повреждаются тубулоинтерстиций и сосуды, прогноз заболевания ухудшается со степенью выраженности атрофии канальцев и интерстициального фиброза. При отсутствии изменений в клубочках признаки апоптоза эпителия канальцев заставляют подозревать ФСГС [55].

Согласно Columbia Classification 2004 [15], различаются 5 морфологических вариантов или подтипов ФСГС: верхушечный (tip-lesion), перихилярный, клеточный, коллабирующий (коллабирующая нефропатия) и неспецифический (not otherwise specified). Самым частым вариантом установлен неклассифицированный (42%), затем перихилярный (26%), реже встречаются верхушечный (17%), коллабирующий (11%) и клеточный (3%) варианты [18].

Верхушечный вариант (впервые описан A.J. Nowie и соавт. в 1984 г.) характеризуется пролапсом склерозированной дольки в начальный отдел проксимального канальца [28]. Повреждение тубулоинтерстициальной зоны и сосудов по сравнению с другими вариантами менее выражено, несмотря даже на больший возраст пациентов [64]. Клинически верхушечный вариант проявляется тяжелым НС (протеинурия до 10 г/сут и выше) [12], однако по сравнению с другими вариантами ФСГС функции почек страдают меньше, частота артериальной гипертензии ниже [64], процент ответа на стероидную терапию [5, 28, 62] и развития полных ремиссий НС выше (50%). Прогноз при верхушечном варианте более благоприятный [5, 28, 62]. Так, 5-летняя почечная выживаемость составляет 76% [64]. В связи с этим некоторыми авторами [12, 47, 62] верхушечный вариант предлагается отнести к группе болезни минимальных изменений. Верхушечный вариант чаще встречается у белой расы, реже у афроамериканцев (15%).

Перихилярный вариант характеризуется расположением склероза и гиалиноза в области ворот клубочка, часто выявляется гломеруломегалия [43]. Этот вариант рассматривается как вторичная форма ФСГС и развивается при заболеваниях, сопровождающихся уменьшением массы действующих нефронов [31, 66], внутриклубочковой гипертензией, при ожирении [15, 31]. Клинически НС при перихилярном ва-

рианте встречается реже – в 55%, тем не менее частота артериальной гипертензии наибольшая – 80%. Частота полной и частичной ремиссии ниже – по 10%, несмотря на это, почечная выживаемость составляет к 3 годам 75%. У афроамериканцев встречается нечасто [64].

Коллабирующая гломерулопатия (КГП) была описана как отдельный вариант в 1986 г. [15]. Данный вариант ФСГС развивается вследствие потери подоцитами маркеров дифференциации и приобретения новых – цитокератина и эпителиальных макрофагов CD68+ [33]. Происходит пролиферация и коллапс капиллярных петель всего клубочка с быстрым развитием склероза. При этом большое количество подоцитов напоминает полулуние. Некоторые подоциты обнаруживаются свободно в мочевом пространстве капсулы Боумена и просвете канальцев [43]. Подобные изменения наблюдаются при ВИЧ-ассоциированной нефропатии [43], нефропатии, вызванной памидронатом [40]. Интересно, что другие варианты ФСГС при этих состояниях не встречаются. Помимо ВИЧ, в почках пациентов с КГП встречаются другие вирусы: парвовирус В19 [45, 63], полиомавирус [39], цитомегаловирус [65], вирусы гепатита С [44] и Эпштейна–Барра [16]. В последние годы отмечается рост частоты КГП как у взрослых [9], так и у детей [21]. Клинически КГП проявляется агрессивным течением с высокой активностью НС, протеинурией более 10 г/сут, снижением почечных функций уже в начале болезни и быстрым (в течение 15 мес.) прогрессированием почечной недостаточности до тХПН [19, 66] по сравнению с другими вариантами ФСГС (38 мес.) [16]. При КГП ответ на кортикостероиды наблюдается в 25% [43], есть сообщения об эффективности циклоспорина А [16]. По сравнению с другими вариантами ФСГС (общая выживаемость 86 и 67% соответственно) КГП имеет наихудшую почечную выживаемость – 33% к 3 годам [64] и встречается несравненно чаще (91%) среди представителей черной расы.

Клеточный вариант является самым редким и наименее изученным вариантом ФСГС. Важную проблему представляет установление четких критериев, разделяющих КГП и клеточный вариант, так как ранее оба варианта упоминались как один. Имеют место различия в характеристике собственно клеточного повреждения. Одни авторы описывают данный вариант как пролиферацию подоцитов [43], другие – как пролиферацию эндотелия и стаз лейкоцитов в просвете капилляра [61]. M.B. Stokes и соавт. провели исследование, посвященное клеточному варианту, доказывающее его отличие от других вариантов по многим параметрам [61]. Было установлено, что клеточный вариант имеет прогноз (время наступления тХПН, ответ на лечение), отличный от других вариантов, и занимает промежуточное место между верхушечным вариантом и КГП. Тем не менее некоторые авторы подозревают, что редкость клеточного варианта, возможно, связана с отсутствием варианта как такового, потому что вышеуказанные изменения могут встречаться при других вариантах ФСГС, например при верхушечном варианте [64].

При неспецифическом варианте морфологические изменения клубочка трудно отнести к какому-

либо другому варианту, поэтому он встречается чаще всего. Клинические проявления занимают промежуточную позицию между другими вариантами ФСГС, а тубулоинтерстициальные повреждения, как правило, не выражены. По данным D.V. Thomas и соавт., НС (67%) и артериальная гипертензия (80%) достаточно часты, процент полных ремиссий достигает 13%, 3-летняя почечная выживаемость – 65% [64]. Вероятно, что неспецифический вариант является недодиагностированным другим вариантом ФСГС, так как для установления локализации поражения и собственно диагноза ФСГС требуется достаточно большое количество клубочков (более 20) и серийные срезы.

Недостатком данной классификации ФСГС является отсутствие терапевтической направленности [36], при некоторых вариантах – четких критериев диагностики [12, 55]. Морфологическая характеристика вариантов ФСГС включает типы повреждения клубочков, которые не являются фокальными, сегментарными и даже склеротическими [47], что противоречит самому понятию «ФСГС» [17]. Сегментарные склеротические изменения в клубочках могут встречаться при различных состояниях: полулунном гломеруло-нефрите, IgA-нефропатии, синдроме Альпорта, болезни Фабри, что отражает конечную точку в гистопатологической эволюции совершенно различных биологических процессов [18]. Поэтому очень важно исключить вторичность ФСГС.

Лечение и прогноз

Спонтанные ремиссии нефротического синдрома – редкое явление у пациентов с ФСГС [12, 36, 55]. ФСГС, ассоциированный с мутациями генов подоцитов, в большинстве случаев резистентен к иммуносупрессивной терапии, поэтому многие авторы согласны с мнением, что данная терапия в таких случаях противопоказана [20, 52]. Препаратом выбора при лечении ФСГС, не связанного с мутациями генов, является циклоспорин А в сочетании со стероидами. С целью снижения риска стероидотоксичности стероиды дают альтернирующим режимом в умеренных либо минимальных дозах. Доза циклоспорина А (сандимун-неорал) в начале терапии у взрослых 5 мг/кг/сут, у детей – 6 мг/кг/сут либо 150 мг/м²/сут. Терапия длительная, в течение нескольких лет, с постепенным снижением дозы иммунодепрессантов. При рецидиве НС назначаются пульсы метилпреднизолона. При лечении ЦСА важен мониторинг ввиду возможности развития ЦСА-токсичности. Рекомендуемый уровень C₀ ЦСА в сыворотке крови 50–150 нг/мл [23]. Факторы риска ЦСА-нефротоксичности – применение его более 3 лет, возраст ребенка младше 5 лет. При наличии морфологически подтвержденной ЦСА-нефротоксичности рецидивы НС встречаются чаще. С антипротеинурической и нефропротективной целью при ФСГС назначаются ингибиторы АПФ (иАПФ). В недавнем исследовании установлено, что иАПФ предупреждают развитие КГП в эксперименте [60]. Ранее считалось, что СРНС при ФСГС имеет невысокий процент ремиссий на фоне иммуносупрессивной терапии (39,1%) [48]. По данным недавнего исследования, при применении

интенсифицированной схемы лечения – преднизолон и ЦСА среди 52 детей со СРНС с ФСГС 77% вышли в полную ремиссию, а при добавлении пульсов метилпреднизолоном – 84% [20]. При наличии же стероидчувствительности НС 100% пациентов отвечают на ЦСА [58].

Примерно у 30% пациентов ФСГС возвращается в трансплантате [22]. При ФСГС, обусловленном мутациями, возврат маловероятен. Хотя имеются единичные сообщения о возврате НС при мутации гена WT1 с синдромом Frasier [24], аутосомно-доминантного ФСГС [53] при мутации гена NPHS2 [6]. Возможный механизм развития – формирование аутоантител против белка в трансплантированной почке. Рекомендуется с осторожностью применять родительские трансплантаты, гетерозиготные по мутациям белков подоцитов [22]. Предлагается проводить профилактику возврата ФСГС пред- и посттрансплантационным плазмаферезом (ПФ) и назначением ЦСА [13]. В случаях возврата ФСГС НС рекомендуется лечить сеансами ПФ, ритуксимабом на фоне текущей иммуносупрессии [29, 50]. Для разработки тактики профилактики и лечения возвратов НС и ФСГС требуется международное мультицентровое контролируемое исследование [22].

Имеются данные об эффективности такролимуса при резистентном к имеющемуся арсеналу иммунодепрессантов НС с ФСГС [38]. Изучалась эффективность сиролимуса, однако исследование преждевременно прекращено в связи с серьезными побочными явлениями [10]. Ингибитор монофосфатдегидрогеназы – мофетила микофенолат (ММФ) – показал эффективность у пациентов с ФСГС. Имеются данные по применению при ФСГС нового класса препаратов – антифибротика пирфенидона, который замедлил прогрессивное падение почечной функции у 18 пациентов с ФСГС за период 13 мес. [11]. Оральный гликозаминогликан сулодексид снижает протеинурию и склерозирование клубочков при ФСГС в эксперименте.

ФСГС прогрессирует до тХПН при персистировании протеинурии [1, 12, 36], повышении креатинина в дебюте, резистентности к лечению [35]. Показано, что морфологическим предиктором отсутствия эффективности является распространенный склероз, предикторами хорошего ответа – мезангиальная экспансия и верхушечный вариант, а также минимальные тубулоинтерстициальные изменения [48]. Зависимости прогрессирования от артериальной гипертензии не отмечено [20].

Перспективными в подходах к ФСГС являются фундаментальные исследования, направленные на генетику и патофизиологию подоцитарной болезни, а не попытки оценки эффективности каждого нового препарата, применяемого в трансплантации почек с надеждой на какой-то эффект [44]. В последние годы проводятся исследования по оценке белкового спектра мочи при различных заболеваниях почек – протеомика мочи. Так, изучение протеомики мочи у пациентов с ФСГС позволило установить белки-«кандидаты на звание» биомаркеров для определения причины гломерулярного заболевания [67], маркеры отличия стероид-резистентности от чувствительности [68].

Литература

1. *Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA* et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (2): 215–221.
2. *Adler S, Chen X*. Anti-Fx1A antibody recognizes a beta-1-integrin on glomerular epithelial cells and inhibits adhesion and growth. *Am J Physiol* 1992; 262: F770–F776.
3. *Abola H, Heikkila E, Astrom E* et al. A novel protein, densin, expressed by glomerular podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1731–1737.
4. *Barisoni L* et al. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51–61.
5. *Beaman M, Howie AJ, Harwicke J* et al. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 27: 217–221.
6. *Becker-Cohen R, Broschi M, Rinat C* et al. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due to antipodocin antibodies. *Am J Transplant* 2007; 7 (1): 256–260.
7. *Bertani T* et al. Adriamycin-induced nephritic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest* 1982; 46: 16–23.
8. *Boerker C.F.* et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* 2002; 30: 215–220.
9. *Braden G.L.* et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney* 2000; 35: 878–883.
10. *Cbo M.E., Hurley J.K., Kopp J.B.* Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2): 310–317.
11. *Cbo M.E., Smith D., Branton M* et al. Pirfenidone Slows Renal Function Decline in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, published ahead of print on August 16, 2007.
12. *Chun M.J., Korbet S.M., Schwartz M.M.* et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 8: 2169–2177.
13. *Couloures K, Pepkowitz S.H., Goldfinger D* et al. Preventing recurrence of focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation: a case report. *Pediatr Transplant* 2006; 10 (8): 962–965.
14. *Coward R.J.* et al. Nephrotic plasma alters slit diaphragm dependent signaling and translocates nephrin, podocin and CD2 associated protein in cultured human podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 629–637.
15. *D'Agati V., Fogo A, Bruijn J., Jennette J.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368–382.
16. *D'Agati V., Valeri A, Barfisoni L* et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734–1746.
17. *D'Agati V.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117–134.
18. *Daskalakis N, Wimm M.* Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underline a final histopathologic end point. *Semin Nephrol* 2006; 26: 89–94.
19. *Detwiler R.K., Falke R.J., Hogan S.L.* et al. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416–1424.
20. *Ebrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M.* et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2183–2193.
21. *Filler G.* et al. Is there really an increase in non-minimal change nephritic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1107–1113.
22. *Fine R.N.* Recurrence of nephrotic syndrome/ focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (4): 496–502.
23. *Fujinaga S., Kaneko K., Muto T.* et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91 (8): 666–670.
24. *Gbiggeri G.M., Aucella F., Caridi G.* et al. Posttransplant recurrence of proteinuria in a case of focal segmental glomerulosclerosis associated with WT1 mutation. *Am J Transplant* 2006; 6 (9): 2208–2211.
25. *Gbiggeri G.M.* et al. Permeability plasma factors in nephritic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 882–885.
26. *Gutierrez-Millet V., Nieto J., Praga M.* et al. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. *Arch Intern Med* 1986; 146: 705–709.
27. *Hall A.M., Unwin R.J.* The not so «mighty chondrion»: emergence of renal diseases due to mitochondrial dysfunction. *Nephron Physiol* 2007; 105 (1): 1–10.
28. *Howie A.J., Brewer D.B.* The glomerular tip lesion: a previously undescribed type segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984; 142.
29. *Hristea D., Hadaya K., Marangon N.* et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007; 20 (1): 102–105.
30. *Huber T.B., Kottgen M., Schilling B.* et al. Interaction with podocin facilitates nephrin signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 4153–4156.
31. *Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M.* et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498–1509.
32. *Kanjanabuch T., Lewsuwan S., Kitiyakara C.* et al. Update in pathophysiology and histopathology of focal segmental glomerulosclerosis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (Suppl. 2): S262–279.
33. *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; 24: 251–256.
34. *Kerjaschki D.* Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1583–1587.
35. *Kojima K., Kerjaschki D.* Is podocyte shape controlled by the dystroglycan complex? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 9): 23–24.
36. *Korbet S.M.* Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2002; 62: 2301–2310.
37. *Kris W., Le Hir M.* Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404–419.
38. *Kubn C., Kubn A., Markau S.* et al. Effect of immunoadsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis. *J Clin Apher* 2006; 21 (4): 266–270.
39. *Li R.M.* et al. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2320–2330.
40. *Markowitz G.S., Appel G.B., Fine P.L.* et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164–1172.
41. *McCarthy* et al. Sera from patients with collapsing focal segmental glomerulosclerosis increase albumin permeability of isolated glomeruli. *J Lab Clin Med* 2004; 143: 225–229.
42. *Meyrier A.* E pluribus unum: the riddle of focal-segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 135–140.
43. *Meyrier A.* Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 44–45.
44. *Meyrier A.* Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 10: 2437–2444.
45. *Moudgil A.* et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126–2133.
46. *Mundel P., Heid H.W., Mundel T.M.* et al. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes. *J Cell Biol* 1997; 139: 193–204.
47. *Nair R.* Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond. *Kidney Int* 2006; 70: 1676–1678.
48. *Paik K.H., Lee B.H., Cho H.Y.* et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (3): 389–395.
49. *Pavenstadt H.* et al. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253–307.
50. *Pescovitz M.D., Book B.K., Sidner R.A.* Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006; 354 (18): 1961–1963.
51. *Praga M., Morales E., Herrero J.C.* et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52–58.

52. Reusz G, Szabo A, Fekete A. Nephrotic syndrome in childhood. *Orv Hetil* 2006; 147 (47): 2251–2260.
53. Sanna-Cberchi S, Somenzi D, Carnevali ML et al. Recurrent autosomal-dominant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1664–1665.
54. Saven L. Organogenesis in the Kidney. Cambridge University Press: Cambridge, 1997.
55. Schwartz M.M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1900–1907.
56. Shankland S.J., Al-Douabji M. Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Exp Nephrol* 1999; 7: 207–211.
57. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131–2147.
58. Sbatat I.F., Schoeneman M., Flynn J.T. et al. Association of steroid and cyclosporine resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (6): 834–839.
59. Shib N.Y., Li J., Cotran R. et al. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. *Am J Pathol* 2001; 159: 2303–2308.
60. Smeets B., Steenbergen M.L., Dijkman H.B. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of collapsing focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3087–3097.
61. Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783–1792.
62. Stokes M.B., Markowitz G.S., Lin J. et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690–1702.
63. Tanawattanachaoren S. et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1166–1174.
64. Thomas D.B., Franceschini N., Hogan S.L. et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920–926.
65. Tomlinson L. et al. Acute cytomegalovirus infection complicated by collapsing glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 187–189.
66. Valeri A., Barisoni L., Appel G.B. et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734–1746.
67. Varghese S.A., Powell T.B., Budisaljevic M.N. et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 913–922.
68. Woroniecki R.P., Sbatat I.F., Supe K. et al. Urinary Cytokines and Steroid Responsiveness in Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Am J Nephrol* 2007; 28 (1): 83–90.

Синдром Пирсона: новый вариант врожденного нефротического синдрома (Обзор литературы)

М.Ю. Каган

ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург

Pierson syndrome: a novel variant of congenital nephrotic syndrome

Review

M.Iu. Kagan

Ключевые слова: врожденный нефротический синдром, β_2 -ламинин, синдром Пирсона.

Врожденный нефротический синдром (ВНС) развивается в первые 3 месяца жизни и объединяет гетерогенную группу заболеваний. Первичный ВНС имеет в большинстве случаев генетическую природу, в то время как вторичные варианты наиболее часто вызываются перинатальными инфекциями [2].

За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в изучении молекулярных основ гломерулярных заболеваний. Было определено, что наиболее частыми генетическими причинами ВНС являются мутации в генах *HPHS1*, *NPHS2* и *WT1* [4]. Тем не менее у ряда пациентов с изолированным ВНС и особенно у детей с синдромными формами этиология болезни до сих пор остается неизвестной. Эти случаи продолжают интенсивно исследоваться. Одним из самых важ-

ных недавних достижений в понимании молекулярных механизмов ВНС является открытие мутаций гена *LAMB2*, кодирующего β_2 -ламинин, как причины, лежащей в основе синдрома Пирсона (Pierson syndrome – OMIM # 609049) [18].

Ламинин, один из основных компонентов базальных мембран, был открыт в 1979 г. в экстракте, полученном из экстрацеллюлярного матрикса опухолевых клеток [13]. Было установлено, что молекула ламинина образуется в результате взаимодействия (полимеризации) трех отдельных полипептидных цепей: α , β , и γ . В последующем с помощью иммуногистохимического исследования у млекопитающих удалось идентифицировать пять различных α -цепей (α_1 – α_5), четыре β -цепи (β_1 – β_4) и три γ -цепи (γ_1 – γ_3) и опреде-

Телефон: 8-3532-572004. **Каган Михаил Юдович**
E-mail: mkaganorenburg@yahoo.com