

# Генетический фокальный сегментарный гломерулосклероз, диагностированный у взрослых

Клинические наблюдения

**Н.В. Чеботарева, А.З. Шерхова, Е.Ю. Андреева, Г.К. Чучин, О.А. Ли**

**ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация**

**Для цитирования:** Чеботарева Н.В., Шерхова А.З., Андреева Е.Ю. и соавт. Генетический фокальный сегментарный гломерулосклероз, диагностированный у взрослых. Клинические наблюдения. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):434-441. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-434-441

## Genetic focal segmental glomerulosclerosis with steroid-resistant nephrotic syndrome in adults

Case reports

**N.V. Chebotareva, A.Z. Sherkhova, E.Yu. Andreeva, G.K. Chuchin, O.A. Li**

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, 8/2 Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation**

**For citation:** Chebotareva N.V., Sherkhova A.Z., Andreeva E.Yu. et al. Genetic focal segmental glomerulosclerosis with steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. Case reports. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(3):434-441. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-434-441

**Ключевые слова:** нефротический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мутации, *NPHS2*, *COL4A3*, взрослые

### Резюме

Представлены два случая генетического ФСГС, ассоциированного с мутацией гена *NPHS2* (подоцина) и *COL4A3* (коллагена IV типа цепи альфа3). У пациента с мутацией гена *NPHS2* отмечен ранний дебют заболевания почек в возрасте 3 лет с небольшой протеинурии 0,33 г/л и формированием нефротического синдрома (НС) в возрасте 13 лет. У пациентки с мутацией гена *COL4A3* наблюдалось развитие НС в возрасте 23 лет. В обоих наблюдениях отсутствовал семейный анамнез, отмечалось развитие стероид-резистентного НС, у пациента с мутацией гена *NPHS2* достигнута частичная ремиссия при назначении ингибиторов кальциневрина.

В обсуждении клинических наблюдений приведены данные литературы по частоте известных в настоящее время мутаций генов, которые лежат в основе генетического ФСГС у взрослых. Показано, что в случаях моногенного ФСГС у взрослых наиболее частыми являются мутации генов *COL4A3* (коллагена 4 типа) и *NPHS2* (подоцина), на втором месте по частоте отмечают мутации раз-

---

Адрес для переписки: Чеботарева Наталья Викторовна  
e-mail: [natasha\\_tcheb@mail.ru](mailto:natasha_tcheb@mail.ru)

Corresponding author: Dr. Natalia V. Chebotareva  
e-mail: [natasha\\_tcheb@mail.ru](mailto:natasha_tcheb@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

личных генов подоцитарных белков, включая гены *NPHS1* (нефрина), *NPHS2* (подоцина), *LMX1B* (LIM homeobox транскрипционный фактор 1 бета), *COQ8B* (коэнзима Q8), *IFN2* (инвертированного формина 2) и других. Приведены некоторые клинические особенности течения генетического ФСГС – время дебюта заболевания почек, наступления терминальной хронической болезни почек, возможные внепочечные проявления, а также случаи частичной ремиссии при лечении ингибиторами кальциневрина. Представленные в статье клинические наблюдения являются демонстрацией основных закономерностей, установленных в различных исследованиях при генетическом ФСГС у взрослых. В заключении обсуждаются основные подходы к лечению больных с генетической формой заболевания, а именно приоритет нефропротективной терапии.

Таким образом, больных ФСГС со стероид-резистентным НС следует направлять на генетическое исследование, так как выявление генетической формы позволит избежать длительной иммуносупрессивной терапии и выбрать оптимальную схему и продолжительность лечения.

### *Abstract*

Two cases of genetic FSGS associated with mutations in the *NPHS2* (podocin) and *COL4A3* (collagen type IV alpha3 chain) genes are presented. A patient with a mutation in the *NPHS2* gene had an early onset of kidney disease at the age of 3 years with a mild proteinuria of 0.33 g/l and a manifestation of nephrotic syndrome (NS) at the age of 13 years. A patient with a *COL4A3* gene mutation developed NS at age of 23 years. In both cases, there was no family history, the steroid-resistant NS was noted, and a patient with an *NPHS2* gene mutation achieved partial remission with calcineurin inhibitor.

The discussion provides literature data on the prevalence and currently known gene mutations that underlie genetic FSGS in adults. It has been shown that in cases of monogenic FSGS in adults, mutations of the *COL4A3* (collagen type 4) and *NPHS2* (podocin) genes are the most frequent, mutations of various podocyte protein genes, including the *NPHS1* (nephrin), *NPHS2* (podocin) genes, are in second place in frequency. *LMX1B* (LIM homeobox transcription factor 1 beta), *COQ8B* (coenzyme Q8), *IFN2* (inverted formin 2), and others. Some features of the course of genetic FSGS, the time of manifestation of kidney disease, the end-stage renal disease, possible extrarenal manifestations, as well as cases of partial remission in the treatment with calcineurin inhibitors are provided. The clinical cases presented demonstrate the main trends established in different studies of genetic FSGS in adults. The main directions of treatment of patients with a genetic form of the disease are discussed, for example, the priority of nephroprotective therapy.

Thus, FSGS patients with steroid-resistant NS should be tested for mutations, since the identification of the genetic FSGS will allow avoiding long-term immunosuppressive therapy and choosing the optimal treatment strategy.

**Key words:** *nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, mutations, NPHS2, COL4A, adults*

Генетический ФСГС является термином, объединяющим все моногенные причины ФСГС, который может иметь фенотип с нефротическим синдромом (НС) или с протеинурией без формирования НС. Моногенный ФСГС может проявляться изолированным поражением почек, а может быть частью наследственного синдрома [1]. Чаще моногенный ФСГС дебютирует и диагностируется в детском возрасте. Так, по данным различных исследований частота выявления патогенных мутаций у детей составляет 20-30% [2-4]. Распространенность ФСГС у взрослых точно не установлена, так как генетическое исследование показано ограниченному кругу взрослых пациентов: при наличии семейного анамнеза почечного заболевания и при развитии резистентности к терапии. По данным генетического тестирования когорт в европейской популяции частота моногенного ФСГС у взрослых составила от 10 до 12% [5-7]. Одним из клинически значимых фенотипов генетического ФСГС и показаний к генетическому исследованию является стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС), который может де-

бютировать не только в детском возрасте, но также у подростков и взрослых [2, 8, 9]. Мутации генов, кодирующих структурные белки подоцитов и щелевой диафрагмы и коллагена 4 типа гломерулярной базальной мембраны, приводят к структурно-функциональным нарушениям гломерулярного барьера, развитию протеинурии и нефротического синдрома [6]. Мы наблюдали два случая генетического ФСГС у взрослых с резистентным к терапии стероидами нефротическим синдромом.

### **Клиническое наблюдение 1**

В возрасте 3 лет у пациента впервые была выявлена следовая протеинурия (ПУ) 0,33 г/л в сочетании с эритроцитурией 10-12 в п/зр. В возрасте 13 лет в связи с формированием НС предпринята попытка лечения высокими дозами преднизолона (ПЗ) (80 мг/сут). Лечение пациент переносил неудовлетворительно, сохранялся тяжелый нефротический синдром (НС) (альбумин 20 г/л, ПУ 11 г/л), отмечалось нарастание отеочного синдрома с раз-

витием анасарки. В течение следующих 13 лет пациент наблюдался амбулаторно, со слов пациента известно, что иммуносупрессивная терапия не проводилась, показатель ПУ варьировал в широких пределах от 0,6 до 10,6 г/сут. В возрасте 36 лет присоединилась артериальная гипертензия, впервые выявлено нарушение функции почек (креатинин 136 мкмоль/л, рСКФСД-ЕРІ 57,6 мл/мин), ПУ составляла 9 г/сут, альбумин сыворотки 26 г/л.

*Выполнена биопсия почки: Биоптат представлен корковым слоем (13 клубочков). 2 клубочка полностью склерозированы. В 4 клубочках фокальный склероз отдельных сегментов сосудистых петель в области рукоятки. В просвете канальцев белковые цилиндры. Очагово-распространенный склероз стромы с лимфомакрофагальными инфильтратами. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и распространенной атрофии (до 75%). Артериологипертрофия. (окраски: гематоксилин-эозин, PAS, трихром по Массону). При иммунофлуоресцентном исследовании свечения Ig G, M, A, C3, C1q капта, лямбда цепи, фибриногена не обнаружено. Заключение: Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Электронная микроскопия не выполнялась.*

Предпринята попытка иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина. Назначен циклоспорин А (ЦсА) 200 мг в сутки с достижением целевой концентрации препарата в крови (С0 164 нг/мл). В результате терапии ЦсА в течение 15 месяцев достигнута частичная ремиссия заболевания – альбумин сыворотки увеличился с 26 до 30 г/л, протеинурия снизилась с 9 г/сут до 2 г/сут. В связи с развитием хронической нефротоксичности (повышением креатинина до 170 мкмоль/л) ЦсА отменен. После отмены ЦсА уровень креатинина снизился до 150 мкмоль/л, однако отмечено нарастание суточной протеинурии до 4 г/сут и снижение альбумина сыворотки до 23 г/л. Попытка повторного назначения ПЗ в/в 1500 мг и per os (с общей длительностью лечения 6 месяцев) по м/ж не оказала эффекта на течение заболевания (суточная протеинурия 5,5 г/сут, альбумин сыворотки 20 г/л, креатинин 150-160 мкмоль/л). В течение следующих 7 месяцев пациенту проводилась терапия ММФ в дозе 2 г/сут без эффекта (протеинурия 5 г/сут, альбумин 25-28 г/л, креатинин 160-190 мкмоль/л). Сохранение резистентного к терапии НС, выявление протеинурии с детства, несмотря на отсутствие семейного анамнеза заболеваний почек, явилось основанием для исключения генетической формы заболевания. Пациенту проведено генетическое исследование. Выявлена гомозиготная миссенс-мутация гена *NPHS2* подоцина (нефротический синдром, тип 2, OMIM #600995), chr1:179557227C>T, ENST 00000367615, c538G>A, p.Vall80Met. Мутация описана как патогенная, ассоциированная с аутосомно-рецессивным заболеванием, протекающим с НС, морфологической формой которого является ФСГС. Во время последней госпитализации у пациента сохранялся

нефротический синдром (протеинурия 6,2 г/сут, альбумин 29 г/л), нарушение функции почек ХБП 3b (креатинин 160 мкмоль/л, рСКФСД-ЕРІ – 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Был отменен микрофенолата мофетил, акцент в лечении направлен на усиление нефропротективной терапии. Пациенту рекомендован прием блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в дозе (лозартан 50 мг в сутки) и дапаглифлозина 10 мг/сут.

## Клиническое наблюдение 2

У пациентки в возрасте 23 лет остро развился НС (ПУ составляла 10 г/л, альбумин 17 г/л), функция почек оставалась сохранной (креатинин 52 мкмоль/л, рСКФСД-ЕРІ – 127 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). АД сохранялось в пределах нормы 120/70-80 мм рт.ст. По месту жительства начата терапия высокими дозами ПЗ 50 мг в сутки и циклофосамида (ЦФА) в/в до достижения дозы 3 г, затем внутрь 50 мг/кг. В течение четырех месяцев кумулятивная доза в/в и per os ЦФА составила более 5 г, у пациентки развилась алопеция, терапия ЦФА прекращена, доза ПЗ снижена до 30 мг/сут. Диагностирован стероид- и ЦФА-резистентный НС.

*Выполнена биопсия почки. В биоптате 26 клубочков, склерозированных нет. В одном клубочке выявлен сегментарный коллапс капиллярных петель в месте выхода проксимального канальца. Остальные клубочки не увеличены, без признаков мезангиальной и эндокapиллярной гиперклеточности, с одноконтурной гломерулярной базальной мембраной. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза не выявлено. Стенки артериол и артерий не изменены (окраски: гематоксилин-эозин, PAS, трихром по Массону). По данным иммунофлуоресцентного исследования отложений IgA, IgM, IgG, C3, C1q, лямбда, капта цепей, а также фибриногена не выявлено. Заключение: Фокальный сегментарный гломерулосклероз, верхушечный вариант (tip lesion). Электронная микроскопия не выполнялась.*

Учитывая то, что выявленный вариант ФСГС (верхушечный tip lesion) предполагает хорошую чувствительность к стероидам и ингибиторам кальциневрина [9], назначен ЦсА с достижением максимальной дозы 225 мг в сутки (С0 циклоспорина А составляла 250 нг/мл), доза ЦсА уменьшена до 175 мг/сутки, на фоне приема которой отмечалось снижение С0 до 88 нг/мл. Учитывая снижение концентрации ЦсА в сыворотке ниже целевой, доза ЦсА вновь увеличена до 200 мг/сут (3 мг/кг/сут) (концентрация препарата в крови варьировала от 189 до 195 нг/мл), креатинин сыворотки составлял 90 мкмоль/л. Через пять месяцев терапии ЦсА уменьшилась выраженность отека, отмечено повышение уровня альбумина сыворотки крови с 20 г/л до 27-28 г/л, протеинурия снизилась с 9 до 3 г/сут, однако НС сохранялся, к терапии присоединен ММФ с достижением максимальной дозы 2 г/сут. Дополнительного

эффекта от назначения ММФ при оценке через 6 месяцев терапии не получено (сохранялась протеинурия 6 г/сут, альбумин 23 г/л). При осмотре офтальмологом патологии органа зрения не обнаружено, нарушений слуха пациентка не отмечает. Несмотря на то, что в семейном анамнезе нет указаний на случаи гематурии, ХБП или тугоухости, пациентке рекомендовано выполнение генетического исследования.

Выявлена гетерозиготная мутация гена *COL4A3* коллагена 4 типа, (синдром Альпорта 3, аутосомно-доминантный, #104200), chr2:227290858G>A, ENST00000396578, c.3182G>A, p.Gly1061Asp. По результатам проведенного обследования через два года после дебюта у пациентки сохраняется НС (протеинурия 7 г/сут, альбумин 27 г/л) при нормальной функции почек (креатинин 72 мкмоль/л, рСКФСД-ЕРІ – 101 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), отмечается небольшая эритроцитурия 4–6 в п/зр., стабильные цифры АД (120/70 мм рт.ст.). Рекомендована отмена циклоспорина А, ММФ и преднизолона. Усилена нефропротективная терапия за счет назначения БРА (лозартан 50 мг) и дапаглифлозина 10 мг.

### Обсуждение

Мы наблюдали два случая генетического ФСГС, связанных с мутацией гена *NPHS2* подоцина и гена *COL4A3* коллагена 4 типа. В первом клиническом наблюдении НС развился в возрасте 13 лет, во втором клиническом наблюдении – в 23 года при отсутствии семейного анамнеза заболеваний почек, глухоты или поражения органа зрения.

ФСГС представляет собой морфологический паттерн, который может иметь различные причины, включая генетические мутации генов подоцитарных белков и гломерулярной базальной мембраны, которые могут проявляться высокой протеинурией или НС [1]. В когорте взрослых больных ФСГС из Великобритании патогенные мутации генов подоцитарных белков были выявлены у 22% лиц с семейным анамнезом и у 10% лиц без семейного анамнеза заболеваний почек. При этом наиболее часто выявлялись мутации *COL4A* коллагена – у 38% лиц с семейным ФСГС и у 3% со спорадическим ФСГС, причем более половины мутаций приходилось на ген *COL4A5* [5]. В другом исследовании в Европе генетическая причина несиндромального ФСГС была установлена у 12% взрослых пациентов. Чаще обнаруживались мутации гена *COL4A3* и *COL4A5*, *IFN2*, *COQ8B*, *WT-1* [7].

В исследовании Sadowski CE и соавт. при выполнении секвенирования экзома в 1783 семьях генетическая причина стероид-резистентного нефротического синдрома была установлена у 21,4% пациентов с дебютом заболевания в возрасте от 19 до 25 лет. Основной морфологической формой нефротического синдрома был ФСГС, который был обнаружен более чем у 90% обследованных больных.

При семейном ФСГС среди мутаций, обнаруженных у молодых взрослых, наиболее часто встречались мутации генов *NPHS2*, *IFN2*, *WT-1*, *TRPC6* [2].

В исследовании несемейного ФСГС из регистра Торонто у 193 взрослых частота генетической патологии по данным секвенирования экзома составила 11%. Среди них у 55% были выявлены патогенные мутации в генах *COL4A* (*A3/A4/A5*), 40% – в генах подоцитарных белков (*NPHS2*, *NPHS1*, *IFN2*, *LMX1B*, *COQ8B*) и 5% – в гене *SAKUT* (ассоциированных с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей) *BMP4* [6]. Таким образом, мутации гена *COL4A* (коллагена 4 типа) и гена *NPHS2* (подоцина) по данным мировых исследований наиболее частыми причинами моногенного ФСГС у взрослых, что подтверждают и наши клинические наблюдения.

Так как специфические клинические и морфологические признаки генетического ФСГС отсутствуют, диагностика этой формы ФСГС у взрослых затруднена. Так, в обоих клинических наблюдениях не было установлено семейного анамнеза заболевания почек. Несмотря на то, что генетический моногенный ФСГС проявляется в большем проценте случаев в детском возрасте, развитие нефротического синдрома в более старшем возрасте и у взрослого также не исключает генетической причины болезни, то есть возраст дебюта не является абсолютным критерием генетической природы ФСГС. Если в нашем первом наблюдении есть указания на появление протеинурии в детстве и развитие НС в 13 лет, во втором случае нефротический синдром развился впервые у пациентки в возрасте 23 лет.

В первом клиническом наблюдении причиной заболевания оказалась патогенная мутация гена *NPHS2* (подоцина). Белок подоцин, кодируемый геном *NPHS2*, локализуется в межклеточных контактах между ножковыми отростками подоцитов, связан с липидным слоем щелевой диафрагмы и необходим для прикрепления нефрина и других компонентов. Большинство миссенс-мутаций этого гена нарушают прикрепление нефрина к липидному слою щелевой диафрагмы [10]. По данным мета-анализа Lu L. и соавт. установлен значительно более высокий риск СРНС у лиц, гомозиготных по аллелю p.R229Q гена *NPHS2* подоцина (ОИШ 7,411, 95% доверительный интервал 1,876–29,436, p=0,004) в европейской популяции [11]. В российской когорте детей развитие СРНС у 23,5% детей было ассоциировано именно с этим аллелем [12]. Однако описаны и другие патогенные мутации гена *NPHS2* (подоцина), которые могут быть причиной генетического ФСГС [13], как и в нашем случае.

Во втором наблюдении отмечался более поздний дебют резистентного к стероидам НС у молодой женщины 23 лет, у которой была выявлена мутация гена *COL4A3* (альфа3 цепи коллагена 4 типа). Изменения в одной из цепей альфа 3, 4 или 5 вслед-

Таблица 1 | Table 1

Мутации генов, ассоциированные с развитием ФСГС у взрослых			
Gene mutations associated with FSGS in adults			
Ген	Название	Частота	Комментарии
<b>COL4A</b>	<b>Цепи (A3/A4/A5) коллагена 4 типа</b>	6,7% [6]	
COL4A3	A3 цепь коллагена 4 типа	1,7%	Мутации чаще встречаются у женщин, гематурия отмечается в 60% случаев, распластывание ножек подоцитов при электронной микроскопии более 50% [6].
COL4A4	A4 цепь коллагена 4 типа	0,6%	
COL4A5	A5 цепь коллагена 4 типа	4,4%	
Гены подоцитов и щелевой диафрагмы		6,1% [6]	
<i>NPHS2</i>	Подоцин	1,1-11% [6, 13, 18]	Мутация гена <i>NPHS2</i> – дебют до 30 лет (медиана 26 лет) и более раннее снижение функции почек до ХБП 5 (медиана 43 года), чем при мутациях гена коллагена 4 типа (медиана 58 лет) [6, 13, 18].
<i>NPHS1</i>	Нефрин	0,6-2% [6, 17]	Мутации гена <i>NPHS1</i> выявлены у взрослых больных ФСГС в возрасте 25 и 27 лет. У одной пациентки со СРНС протеинурия уменьшилась после курса иммуносупрессивной терапии [6, 17].
<i>INF2</i>	инвертированный формин 2	0,6-6% [6, 19]	Мутация гена <i>INF2</i> – дебют (медиана 27 лет) с развитием протеинурии или НС, достижение терминальной ХБП (медиана 37 лет), в одной семье описаны случаи со стабильным течением ХБП и быстрым снижением почечной функции до терминальной ХБП [19].
<i>COQ8B</i>	Коэнзим Q8B	1,1% [20]	Клиническими проявлениями мутации гена <i>COQ8B</i> являются протеинурия и НС, дебют в возрасте 16-30 лет, для лечения эффективны блокаторы РААС и препараты коэнзима Q10 [20].
<i>LMX1B</i>	LIM homeobox транскрипционный фактор 1 бета	2,2% [21, 22]	Мутация гена <i>LMX1B</i> проявляется дисплазией надколенников, ногтей и поражением почек с развитием ФСГС. У всех пациентов обнаруживается протеинурия, у 15% после 40-50 лет – ХБП 5, возможно развитие глаукомы в возрасте от 40 до 77 лет [21, 22].
<i>TRPC6</i>	Переходный канал катионного потенциала рецептора, подсемейство C, член 6	0-2% [23]	Мутация гена <i>TRPC6</i> описана у взрослых 21 и 41 года; проявляется изолированной протеинурией или СРНС, отмечен эффект иммуносупрессивных препаратов (комбинации ЦсА и микофенолата мофетила) с достижением частичной ремиссии [23].

ствие мутации приводит к нарушению пространственной структуры молекулы коллагена и влечет за собой не только нарушение строения самой базальной мембраны, но и распластывание ножек подоцитов, прикрепленных к ГБМ [14]. Наиболее частыми мутациями, ассоциированными с развитием гломерулопатий в крупном исследовании Groopman EE и соавт. у пациентов старше 21 года, являлись мутации генов *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5*. У 35% больных диагностирован синдром Альпорта, в 16% случаев – ФСГС. Заболевание, ассоциированное с мутациями в генах *COL4A* характеризуются в первую очередь эритроцитурией и снижением функции почек до ХБП 5 ст. [15]. Malone AF и соавт. обследовали 70 семей с диагнозом ФСГС и выявили новые гомо- или гетерозиготные мутации генов *COL4A3* или *COL4A4*, которые проявлялись протеинурическим фенотипом ХБП. При световой микроскопии биооптата почек этих пациентов была выявлена картина ФСГС. При электронной микро-

скопии базальные мембраны клубочков имели неровный контур, но сохраняли нормальную толщину без признака расслоения, характерного для синдрома Альпорта [16]. Таким образом, отсутствие характерных для синдрома Альпорта изменений базальных мембран при ЭМ также не исключает генетической природы заболевания. Следует отметить, что мутации генов *COL4A* могут обнаруживаться также при кистозных болезнях почек, гипертонической нефропатии и у 22% пациентов с гломерулопатиями [15].

В представленных нами клинических наблюдениях описан генетический ФСГС с мутациями генов *NPHS2* (подоцина) и *COL4A3* (коллагена 4 типа, цепи альфа3) диагностированный у взрослых, однако основой развития генетического ФСГС у взрослых могут быть и другие мутации. Возможные мутации при генетическом ФСГС с дебютом у взрослых, которые описаны в литературе, представлены в таблице 1.

Морфологические исследования при генетическом ФСГС у взрослых показали отсутствие высокоспецифических признаков, в том числе и по данным электронной микроскопии. Первую попытку установить морфологические особенности у пациентов при генетическом ФСГС предприняли Miao J и соавт., которые обнаружили, что распластывание ножковых отростков подоцитов более 80% (характерное для первичного ФСГС) можно выявить у 26,3% пациентов с генетическим ФСГС, в то время как у 42,1% пациентов отмечается очаговое (от 49 до 70%) распластывание ножковых отростков подоцитов [24]. В наших наблюдениях электронная микроскопия биоптата не проводилась, а морфологическая светооптическая картина генетического ФСГС не имела каких-либо особенностей. Более того, во втором клиническом наблюдении диагностирован верхушечный вариант (*tip lesion*), при котором предполагают хороший ответ на терапию стероидами и ингибиторами кальциневрина [25], однако ремиссии в результате лечения этими группами препаратов достигнуто не было.

Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных исследований или мета-анализа по методам лечения генетического ФСГС, препаратами выбора при стабильном течении НС признают блокаторы РААС, основываясь на крупной доказательной базе эффективности этих препаратов в целом у больных с протеинурическими формами ХБП [26, 27]. Появляются также сообщения о том, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа могут снижать протеинурию у детей с генетической ХБП и у взрослых с синдромом Альпорта [28, 29]. Учитывая плейотропное действие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных ХБП с протеинурией [30], мы рекомендовали прием дапаглифлозина для дополнительного нефропротективного эффекта.

Без сомнения, большинство пациентов с генетической формой ФСГС характеризуются резистентностью к иммуносупрессивной терапии. Однако существуют доказательства того, что ингибиторы кальциневрина помимо иммуносупрессивного действия могут обладать непосредственным стабилизирующим эффектом на цитоскелет подоцитов [31]. Так, в исследовании Trautmann A. и соавт, в которое вошли 1520 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 20 лет, полные или частичные ремиссии генетического ФСГС при назначении ЦсА наблюдали у 19% пациентов [3]. Таким образом, положительная динамика показателей и достижение частичной ремиссии при лечении ЦсА также не позволяет исключить генетическую форму ФСГС [1]. Частичный, но не полный ответ на ЦсА описан, например, при мутации гена *NPHS2* подоцина [32], что мы также наблюдали и у нашего пациента, по-видимому, за счет прямого действия на цитоскелет подоцитов, при этом ремиссия не была стойкой. Таким обра-

зом, лечение ЦсА может приводить к уменьшению протеинурии и достигнуто частичной ремиссии, что не исключает моногенного ФСГС, в литературе дискутируется вопрос о возможности назначения этой группы препаратов при генетических формах с целью уменьшения выраженности НС и его проявлений [17, 33]. В отношении длительности терапии ЦсА также в настоящее время не существует доказательной базы. Известно, что эффект терапии ЦсА наступал в течение 2,5 месяцев [34]. Необходимость генетического тестирования для определения дальнейшей тактики лечения обусловлено и тем, что при некоторых формах генетического ФСГС, например, при мутации в гене *EMP2* (продукт которого регулирует *SAVEOLIN-1*) или мутации в гене фосфолипазы С-эпсилон (*PLCE1*) может быть достигнута частичная ремиссия при лечении глюкокортикостероидами, возможно за счет прямого действия на цитоскелет подоцитов, но пока эти данные получены в исследованиях у детей [35, 36].

Представленные клинические наблюдения генетического ФСГС и данные литературы определяют важность проведения расширенного генетического исследования для выявления возможных патогенных мутаций. В настоящее время предпринимаются попытки деления/стратификации ФСГС на подгруппы на основании клинической и морфологической картины. При этом подчеркивается важность исключения генетического моногенного ФСГС, который не имеет специфических клинико-морфологических особенностей, может дебютировать как у детей, так и у взрослых, иметь различные темпы прогрессирования, однако желательно наиболее раннее выявление этой формы для определения дальнейшей тактики лечения и прогноза пациента [1, 37, 38].

## Заключение

Таким образом, представлены два клинических наблюдения моногенного несиндромного ФСГС, диагностированного у взрослых. К особенностям обоих наблюдений относится отсутствие семейного анамнеза заболевания почек и развитие резистентного к терапии стероидами нефротического синдрома. У пациента с мутацией гена *NPHS2* (подоцина) удалось достичь частичного ответа на циклоспорин А, однако ремиссия была нестойкой. На основании данных литературы и нашего опыта мы полагаем, что у больных ФСГС с развитием стероид-резистентного НС необходимо рекомендовать проведение генетического тестирования даже в отсутствии семейного анамнеза заболеваний почек, так как своевременное выявление генетического ФСГС позволит избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии и ее побочных эффектов.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

**Вклад авторов:**

Ч.Н.В. – концепция, сбор клинических данных и написание исходного варианта, Ш.А.З. – сбор клинических данных и написание исходного варианта рукописи, А.У.Ю. – сбор клинических данных, Ч.Г.К. – сбор клинических данных, Л.О.А. – редактирование текста.

**Author's contribution:**

СНВ – conceptualization, data curation, original draft preparation; САЗ – data curation, original draft preparation; АЕУ and СГК – writing, original draft preparation; ЛОА – review and editing.

**Информация об авторах:**

**Чеботарева Наталья Викторовна** – профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru, ORCID 0000-0003-2128-8560

**Шерхова Адиса Зауровна** – ординатор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: adisasherkhova@mail.ru, ORCID 0009-0004-3943-8314

**Андреева Елена Юрьевна** – врач-нефролог Университетской клинической больницы №3, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: alena772004@mail.ru, ORCID 0009-0003-6188-1075

**Чучин Георгий Константинович** – врач-нефролог Университетской клинической больницы №3, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: gchuchin@yandex.ru, ORCID 0009-0001-4533-2960

**Ли Ольга Александровна** – заведующая отделением нефрологии Университетская клиническая больница №3, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: shoa1978@bk.ru, ORCID 0000-0003-1739-677X

**Author's information:**

**Dr Natalia V. Chebotareva**, e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Dr Adisa Z. Sherkhova**, e-mail: adisasherkhova@mail.ru, ORCID: 0009-0004-3943-8314

**Dr Elena Yu. Andreeva**, e-mail: alena772004@mail.ru, ORCID: 0009-0003-6188-1075

**Dr Georgy K.Chuchin**, e-mail: gchuchin@yandex.ru, ORCID: 0009-0001-4533-2960

**Dr Olga A. Li**, e-mail: shoa1978@bk.ru, ORCID: 0000-0003-1739-677X

**Список литературы**

1. Sambharia M., Rastogi P., Thomas C.P. Monogenic focal segmental glomerulosclerosis: A conceptual framework for identification and management of a heterogeneous disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022. 190(3):377-398. doi: 10.1002/ajmg.c.31990
2. Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. et al. SRNS Study Group; Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26(6):1279-89. doi: 10.1681/ASN.2014050489
3. Trautmann A., Schnaidt S., Lipska-Zietkiewicz B.S. et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(10):3055-65. doi:10.1681/ASN.2016101121
4. Bierzyńska A., McCarthy H.J., Soderquest K. et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017. 91(4):937-947. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.013
5. Gast C., Pengelly R.J., Lyon M. et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31(6):961-70. doi: 10.1093/ndt/gfv325
6. Yao T., Udvan K., John R. et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019. 14(2):213-223. doi: 10.2215/CJN.08750718
7. Braunisch M.C., Riedhammer K.M. Herr P.M. et al. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet.* 2021. 29(2):262-270. doi: 10.1038/s41431-020-00719-3
8. De Vriese A.S., Sethi S., Nath K.A. et al. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29(3):759-774. doi: 10.1681/ASN.2017090958
9. Lepori N., Zand L., Sethi S. et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J* 2018. 11(2):179-190. doi: 10.1093/ckj/sfx143
10. 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. 12(24):3397-3405. doi:10.1093/hmg/ddg360
11. Lu L., Wan H., Yin Y. et al. The p.R229Q variant of the NPHS2 (podocin) gene in focal segmental glomerulosclerosis and steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2014. 46(7):1383-93. doi:10.1007/s11255-014-0676-3
12. Петросян Э.К., Шумилов П.В., Резников А.Ю. и соавт. Роль мутации гена подоцина NPHS2 в развитии стероидрезистентного нефротического синдрома у детей. *Педнатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2014. 93 (2).

Petrosyan E.K., Shumilov P.V., Reznikov A.Yu., et al. The role of mutation NPHS2 podocin gene in the development of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatrics*. G.N. Speransky. 2014. 93(2).

13. Franceschini N., North K., Kopp J. et al. NPHS2 gene, nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: A HuGE review. *Genet Med*. 2006. 8:63-75. doi:10.1097/01.gim.0000200947.09626.1c

14. Sub J.H., Miner J.H. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. *Nat Rev Nephrol*. 2013. 9(8):470-7. doi: 10.1038/nrneph.2013.109

15. Groopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S. et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2019. 380:142-151, doi: 10.1056/NEJMoa1806891

16. Malone A.F., Phelan P.J., Hall G. et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2014. 86(6):1253-9. doi: 10.1038/ki.2014.305

17. Santin S., García-Maset R., Ruiz P. et al. FSGS Spanish Study Group. Nephtrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2009. 76(12):1268-76. doi: 10.1038/ki.2009.381

18. 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. 2(1):31-7. doi: 10.2215/CJN.02690806

19. Boyer O., Benoit G., Gribouval O. et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22(2):239-45. doi: 10.1681/ASN.2010050518

20. Maeoka Y., Doi T., Aizawa M. et al. A case report of adult-onset COQ8B nephropathy presenting focal segmental glomerulosclerosis with granular swollen podocytes. *BMC Nephrol*. 2020. 21(1):376. Published 2020 Aug 28. doi:10.1186/s12882-020-02040-z

21. Boyer O., Woerner S., Yang F., et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013. 24(8):1216-22. doi: 10.1681/ASN.2013020171

22. Vollrath D., Jaramillo-Babb V.L., Clough M.V. et al. Loss-of-function mutations in the LIM-homeodomain gene, LMX1B, in nail-patella syndrome. *Hum Mol Genet*. 1998. 7(7):1091-8. doi: 10.1093/hmg/7.7.1091. Erratum in: *Hum Mol Genet* 1998 Aug;7(8):1333.

23. 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. 24: 3089-3096.

24. Miao J., Pinto E., Vairo F. et al. Identification of Genetic Causes of Focal Segmental Glomerulosclerosis Increases With Proper Patient Selection. *Mayo Clin Proc*. 2021. 96(9):2342-2353. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.037

25. Laurin L.P., Gasim A.M., Poulton C.J. et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary

FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. 11(3):386-94. doi: 10.2215/CJN.07110615

26. Kemper M.J., Lemke A. Treatment of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2018. 6:72. doi: 10.3389/fped.2018.00072

27. Campbell K.N., Pennese N., Zaffalon A. et al. Efficacy and Safety of ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Therapies in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Med*. 2022. 4(5):100457. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100457

28. Liu J., Cui J., Fang X. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney Int Rep*. 2021. 7(3):638-641. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.019

29. Song Z.R., Li Y., Zhou X.J. et al. Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022. 7(9):2116-2117. doi: 10.1016/j.ekir.2022.06.017

30. Miyata K.N., Zhang S-L., Chan J.S.D. The Rationale and Evidence for SGLT2 Inhibitors as a Treatment for Nondiabetic Glomerular Disease. *Glomerular Dis*. 2021. 1:21-33. doi: 10.1159/000513659

31. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the anti-proteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008. 14(9):931-8. doi:10.1038/nm.1857

32. Li R., Dong W., Chen Y. et al. Effect of cyclosporine A on focal segmental glomerulosclerosis caused by MYO1E mutation in a Chinese adult patient: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023. 102(4):e32683. doi:10.1097/MD.00000000000032683

33. Malakasioti G., Iancu D., Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021. 36(6):1353-1364. doi: 10.1007/s00467-020-04695-0

34. Büscher A.K., Beck B.B., Melk A. et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. 11(2):245-53. doi: 10.2215/CJN.07370715

35. Gee H.Y., Ashraf S., Wan X. et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet*. 2014. 94(6):884-90. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.010

36. 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. 38(12):1397-1405. doi:10.1038/ng1918

37. De Vriese A.S., Wetzels J.F., Glassock R.J. et al. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol*. 2021. 17(9):619-630. doi:10.1038/s41581-021-00427-1

38. Rood I.M., Deegens J.K., Wetzels J.F. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. 27(3):882-90. doi: 10.1093/ndt/gfr771

Дата получения статьи: 28.04.2023

Дата принятия к печати: 12.08.2023

Submitted: 28.04.2023

Accepted: 12.08.2023