

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия

For cite: *Роски*. 2018;7(1):35-49. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218

Резюме. При фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) происходит исходное повреждение подоцитов. Генетические исследования человека за последние несколько лет показали, что ФСГС — это прежде всего подоцитопатия с более чем 20 мутированными генами, участвующими в патогенезе данного заболевания. Нефрин (ген *NPHS1*) вместе с подоцином (ген *NPHS2*) являются основными белками щелевой диафрагмы подоцитов. Аутомно-рецессивные мутации *NPHS1*, *NPHS2* связаны с более тяжелым состоянием пациентов, что проявляется ранней протеинурией и терминальной почечной недостаточностью, чем аутомно-доминирующие мутации *INF2*, *TRPC6* и *ACTN4*. Для инициального лечения ФСГС *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 г.* рекомендует использовать кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз; подоциты; мутации белков; лечение

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), известный также как фокальный и сегментарный гиалиноз, фокальный гломерулярный склероз, фокальный гломерулосклероз, фокально-сегментарный гломерулонефрит, фокальный склероз с гиалинозом, является одной из наиболее распространенных форм гломерулярного заболевания почек, приводящей к терминальной стадии почечной недостаточности, которая требует заместительной почечной терапии. «Фокальный» означает, что некоторые из клубочков преобразуются в рубцовую ткань, в то время как другие остаются нормальными, а «сегментарный» свидетельствует о том, что повреждена только часть отдельного клубочка. ФСГС составляет 7–20 % идиопатического нефротического синдрома у детей и 40 % — у взрослых [1].

В 1925 г. немецкий врач-патологоанатом Т. Fahr [2] опубликовал первый рисунок клубочка почки в мельчайших деталях. Позднее, в 1957 г., А. Rich [3] описал сегментарный склероз с участием юкстамедулярных клубочков в образцах после аутопсии у детей, умерших от нефротического синдрома, вызванного липоидным нефрозом. Ученый предположил, что развитие гломерулосклероза связано с прогрессированием почечной недостаточности, которая

наблюдалась в группе детей с идиопатическим нефротическим синдромом.

ФСГС характеризуется мезангиальным склерозом, облитерацией капилляров, гиалинозом, пенистыми клетками и адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена (рис. 1).

В 2004 г. группа врачей-патологов определила гистологические варианты и предложила стандартизировать патологическую классификационную систему ФСГС, которая полностью основывается на световой микроскопии. Данная система, известная как Колумбийская классификация, определяет 5 гистологических вариантов: перихилярный, Tip lesions (периферический), коллапсирующий, клеточный и классический NOS (Not Otherwise Specified) [4] (рис. 2).

Если ни одна из вышеупомянутых конкретных вариаций не наблюдается при биопсии, болезнь называется классическим ФСГС. Not Otherwise Specified означает, что «не указано иное». Частота встречаемости вариантов ФСГС: классический — 42 %, перихилярный — 26 %, Tip Lesion — 17 %, коллапсирующий — 11 % и клеточный — 3 %.

Гистологические варианты ФСГС различаются этиологически.

Этиологическая классификация ФСГС (5)

— Первичный ФСГС (идиопатический). Причиной развития данной патологии неизвестна.

— Вторичный ФСГС.

1. Генетические мутации: NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRPC6, ACTN4, INF2, ANLN, ARHGAP24, ARHGDI1, WT-1, LMX1B, LAMB2, PAX2, COQ2, COQ6, PDSS2, ADCK4 и др.

2. Вирус-ассоциированные: HIV-1, парвовирус B19, вирус Эпштейна — Барр, вирус Коксаки.

3. Индуцированные лекарственными препаратами (интерферон-альфа, литий, памидронат/алендронат, анаболические стероиды, героин и др.).

4. Адаптивные структурно-функциональные ответы, такие как гломерулярная гипертрофия или гиперfiltrация.

4.1. Уменьшение массы почки: олигомеганефрония, односторонняя почечная недостаточность, дисплазия почки, рефлюкс-нефропатия, хирургическая абляция почки, хроническая нефропатия аллотрансплантата, заболевание почек с уменьшением функционирования нефронов.

4.2. Первоначально нормальная масса почки: сахарный диабет, гипертензия, ожирение, врожденные цианозные пороки сердца, серповидноклеточная анемия.

5. Злокачественные новообразования (лимфома).

6. Неспецифический характер ФСГС, вызванный сморщиванием почки.

Фокальные пролиферативные гломерулонефриты (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, иммунный фокальный некротизирующий и крестообразный гломерулонефриты). Наследственный нефрит (синдром Альпорта), мембранная гломерулопатия, тромботическая микроангиопатия.

При ФСГС происходит исходное повреждение подоцитов или подоцитопатия с дальнейшим прогрессированием гломерулосклероза и увеличением мезангиальной матрицы.

Подоциты и их дисфункция при ФСГС

У взрослого человека почка имеет 0,33–1,4 миллионов клубочков (гломерул), представляющих собой капиллярную сеть, состоящую из ~ 50 петель [6]. Функция гломерул состоит в фильтрации маленьких растворенных веществ и генерировании первичной мочи. Во время процесса фильтрации кровь течет в капиллярные пучки от афферентной артерии. Молекулы, молекулярный вес которых составляет менее 40 кДа, включая глюкозу, мочевины, неорганические ионы и воду, проходят через фильтрационный барьер и входят в капсулу Боумена.

Фильтрационный барьер представляет собой 3-слойную структуру [7]:

1. Внутренний слой — плотноупакованный эндотелий.

2. Средний слой — гломерулярная базальная мембрана (ГБМ), образованная отрицательно заря-

женными и гликозилированными белками внеклеточного матрикса.

3. Внешний слой — висцеральные эпителиальные клетки или подоциты (рис. 3).

Подоциты являются высокодифференцированными и специализированными клетками, имеющими сложную цитоархитектуру, которые обертываются вокруг клубочковых капилляров и являются основным компонентом гломерулярного фильтрационного барьера (рис. 4).

Дисфункция подоцитов является главной особенностью современной парадигмы для патогенеза ФСГС [8]. В экспериментальных моделях с градуированными уровнями повреждения подоцитов степень подоцитопении сильно коррелировала с гистологической моделью повреждения [9]. Было показано, что потеря менее 20 % подоцитов может регенерироваться резидентными гломерулярными эпителиальными стволовыми клетками, которые мигрируют из ниши, прилегающей к капсуле Боумена в клубочек и заменяют поврежденные подоциты, которые могут теряться при некрозе или апоптозе. Если потеря подоцитов находится в диапазоне 20–40 %, появляются повреждения, характерные для ФСГС, а если потеря подоцитов превышает 40 %, то это приводит к глобальному склерозу. Хотя детали патогенеза ФСГС полностью не установлены, тем не менее доказано, что мутации генов, кодирующие белки щелевой мембраны подоцитов, лежат в основе развития наследственных форм этого заболевания [10]. У нескольких семей обнаружены и описаны разнообразные мутации генетических факторов при ФСГС [11].

Мутированные гены подоцитов и их участие в ФСГС

Генетические исследования человека за последние несколько лет показали, что ФСГС — это прежде всего подоцитопатия с более чем 20 мутированными генами подоцитов, участвующими в патогенезе данного заболевания [12] (рис. 5).

Основные белки и кодирующие их гены в подоцитах можно разделить на следующие категории (табл. 1):

1. Подоцит-ассоциированные молекулы щелевой диафрагмы и сигнальные белки.
2. Компоненты цитоскелета подоцита.
3. Ядерные белки.
4. Белки гломерулярной базальной мембраны.
5. Митохондриальные белки.
6. Лизосомальные белки.
7. Другие белки.

Характеристика наиболее важных белков подоцитов и мутации их генов, которые приводят к ФСГС

1. Нефрин

Первым геном подоцитов (NPHS1), обнаруженным у пациентов с врожденным нефротическим синдромом (ВНС) финского типа, был

Таблица 1. Основные белки и кодирующие их гены в подоцитах

Белок	Ген	Хромосома	Тип наследования	Функциональные свойства
1	2	3	4	5
Подоцит-ассоциированные молекулы щелевой диафрагмы и сигнальные белки				
Нефрин	NPHS1	19q13.1	Аутосомно-рецессивный	Основной структурный белок щелевой диафрагмы, член суперсемейства иммуноглобулинов, ассоциированный с сигнальными доменами процессов клеточной мембраны. Взаимодействует с CD2AP и подоцином
Подоцин	NPHS2	1q25-q31	Аутосомно-рецессивный	Трансмембранная молекула, которая структурно интегрирована в щелевую диафрагму. Взаимодействует с нефрином, CD2AP и NEPH-1
CD2AP	CD2AP	1p13.1	Аутосомно-рецессивный	Внутриклеточный адаптер связывания белков подоцита с цитоплазматическим доменом нефрина и актином цитоскелета. Участвует в ремоделировании, подвижности клеток, эндоцитозе
Транспортный рецептор белка катионного канала 6	TRPC6	11q21-q22	Аутосомно-доминантный	Регулирует вход Ca ²⁺ во время клеточной пролиферации
NEPH-1	KIRELL	1q23.1		Трансмембранный белок семейства иммуноглобулинов. Цитоплазматические домены NEPH-1 взаимодействуют с концом подоцина, а также с ZO-1 и нефрином
ZO1	TJP1	15q13.1		Мембранный белок, локально прикрепленный между щелевой диафрагмой и ножкой подоцита. Взаимодействует с NEPH-1 и актином цитоскелета. Может принимать участие как сигнальный белок через процесс тирозинфосфорилирования
mFAT1	FAT	4q35.2		Протокадхерин в щелевой диафрагме. Принимает участие в адгезии клеток.
P-кадхерин	CDH3	16q22.1		Молекула щелевой диафрагмы, включенная в клеточную адгезию.
Компоненты цитоскелета подоцита				
α-актинин-4	ACTN4	19q13	Аутосомно-доминантный	Наличие интактного α-актинина-4 в ножках подоцитов жизненно важно для клубочковой фильтрации
Инвертированный формин 2	INF2	14q32.33	Аутосомно-доминантный	Мутации INF2 составляют 9–17 % случаев ФСГС
Аниллин	ANLN	7p14.2		
Rho-GDP-диссоциации ингибитор 1	ARHGDI1	17q25.3	Аутосомно-рецессивный	
Rho-GTPаза-активированный белок 24	ARHGAP24	4q21.23-q21.3		
Ядерные белки				
Белок опухоли Вильямса	WT-1	11p13	Аутосомно-доминантный/аутосомно-рецессивный	Синдром Дениса — Драша: псевдогермафродитизм у мужчин, злокачественные опухоли (опухоль Вильямса) и прогрессирующая гломерулопатия. Может присутствовать как изолированный ФСГС в детском возрасте
LIM-транскрипционный фактор 1-бета	LMX1B	17q11	Аутосомно-доминантный	Синдром Nail-Patella. Дисплазия ногтей на пальцах и ногах, глаукома
Белки гломерулярной базальной мембраны				
Ламинин, субъединица бета-2	LAMB2	3p21	Аутосомно-рецессивный	Синдром Пирсона (микрокория и другие патологии зрения)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Интегрин В4	ITGB4	17q25.1	Аутосомно-рецессивный	Выполняет роль «якоря» в процессах прикрепления подоцита к гломерулярной базальной мембране. Служит мостиком между структурными белками к ГБМ (коллаген IV, ламинин) и цитоскелетом
Митохондриальные белки				
4-гидроксibenзоат-полипептилтрансфераза митохондриальная	COQ2	4q21.22-q21.23	Аутосомно-рецессивный	Идентифицированы у некоторых пациентов с ранним началом ФГС
Убихинонбиосинтетическая монооксигеназа	COQ6		Аутосомно-рецессивный	
Декапренилдифосфатсинтаза, субъединица 2	PDSS2	6q21	Аутосомно-рецессивный	
Лизосомальные белки				
Лизосомный мембранный белок 2 (LIMP2)	SCARB2	4q21.1	Аутосомно-рецессивный	
Другие белки				
Аполипопротеин L1	APOL1	22q12.3		Было показано, что гломерулярный APOL1 снижается в случае ФГС
Рецептор тирозин-протеин-фосфатазы O	PTPRO	12p12.3	Аутосомно-рецессивный	

мутированный белок нефрин, что явилось революционным открытием в понимании патогенеза ФГС [13]. Частота заболеваемости новорожденных в Финляндии составляет 1 : 10 000 и реже в других странах. Несмотря на то, что идентифицированы миссенс-мутации у пациентов с ВНС, две мутации Fin-major (делеция нуклеотидов 121 и 122) и Fin-minor (преждевременная остановка синтеза аминокислоты 1109) составляют более 90 % случаев в Финляндии. Рецидив протеинурии после трансплантации почки в результате появления антинефриновых антител составляет 20 % у пациентов с генотипами Fin-major/Fin-major. Мутации в гене NPHS1, отвечающие за ВНС финского типа, являются аутосомно-рецессивным типом наследования, который характеризуется массивной протеинурией [14]. Ген человека NPHS1 расположен на длинном плече хромосомы 19q13.1 и содержит 29 экзонов. Продуктируемый белок, называемый «нефрин», принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов [15, 16]. Нефрин представляет собой большой трансмембранный белок, состоящий из 1241 аминокислоты, имеющий восемь внеклеточных мест Ig-связывающих участков, фибронектин III-связывающий участок, трансмембранный и внутриклеточный домен (рис. 6).

Механизм действия нефрина состоит в том, что он, являясь сигнальной молекулой, стимулирует митогенактивированные протеинкиназы. Сигнал, индуцированный нефрином, значительно усиливается подоцином, который связывает цитоплазматический домен нефрина. Анализ мутаций под-

тверждает, что патологическая или неэффективная сигнализация через нефрин-подоциновый комплекс приводит к дисфункции подоцитов и протеинурии [17]. К настоящему времени идентифицированы более 90 мутаций гена NPHS1, которые распределены по всему гену NPHS1 [18–21]. Эти мутации включают небольшие делеции, инсерции, нонсенс-, миссенс- и сплайс-сайт-мутации. Самое большое количество мутаций NPHS1 принадлежит миссенс-мутациям, что приводит к единичным заменам аминокислот. Классические мутации наблюдаются у детей с нефротическим синдромом в течение от нескольких дней после рождения и до 3 месяцев [22]. Недавно A. Philippe и др. идентифицировали мутации у детей от 5 месяцев до 8 лет [23]. У пациентов с мутациями NPHS1, кроме почечной патологии, могут наблюдаться неврологические симптомы, включающие мышечную гипотонию, дискинезию, церебральную атрофию и нарушение слуха [24].

2. Подоцин

Подоцин — член семейства стоматиновых белков, кодируется геном NPHS2, расположенным на 1q25-q31-хромосоме [25]. Мутации NPHS2 впервые были описаны у детей с семейным стероидрезистентным идиопатическим нефротическим синдромом. NPHS2-мутации у человека в основном связаны с аутосомно-рецессивным стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС), однако могут встречаться спорадические случаи СРНС. Обнаружено более 116 патоген-

ных мутаций, связанных с данным заболеванием [26–28]. Эти мутации изменяют экспрессию гена и структуру белка. Подоцин, как и нефрин, связан с липидным слоем, обеспечивая стабильный и правильно функционирующий фильтрационный барьер. СООН-терминальный домен подоцина

связывается с NERF-1, структурным белком щелевой мембраны подоцитов. Мутированный подоцин может вызвать нарушения при встраивании нефрина в плазматическую мембрану, что сопоставимо с отсутствием нефрина в щелевой мембране [29]. Подоцин с вариантом R229Q встреча-

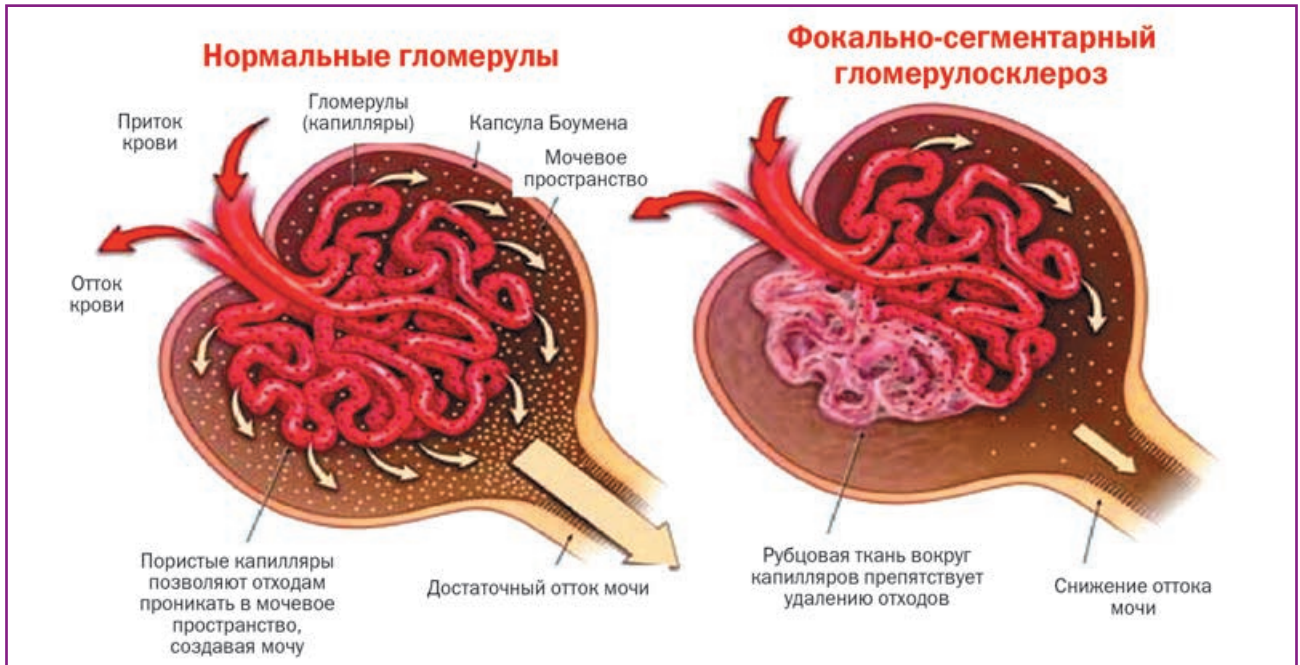


Рисунок 1. Гломерулярные капилляры в норме и при фокально-сегментарном гломерулосклерозе

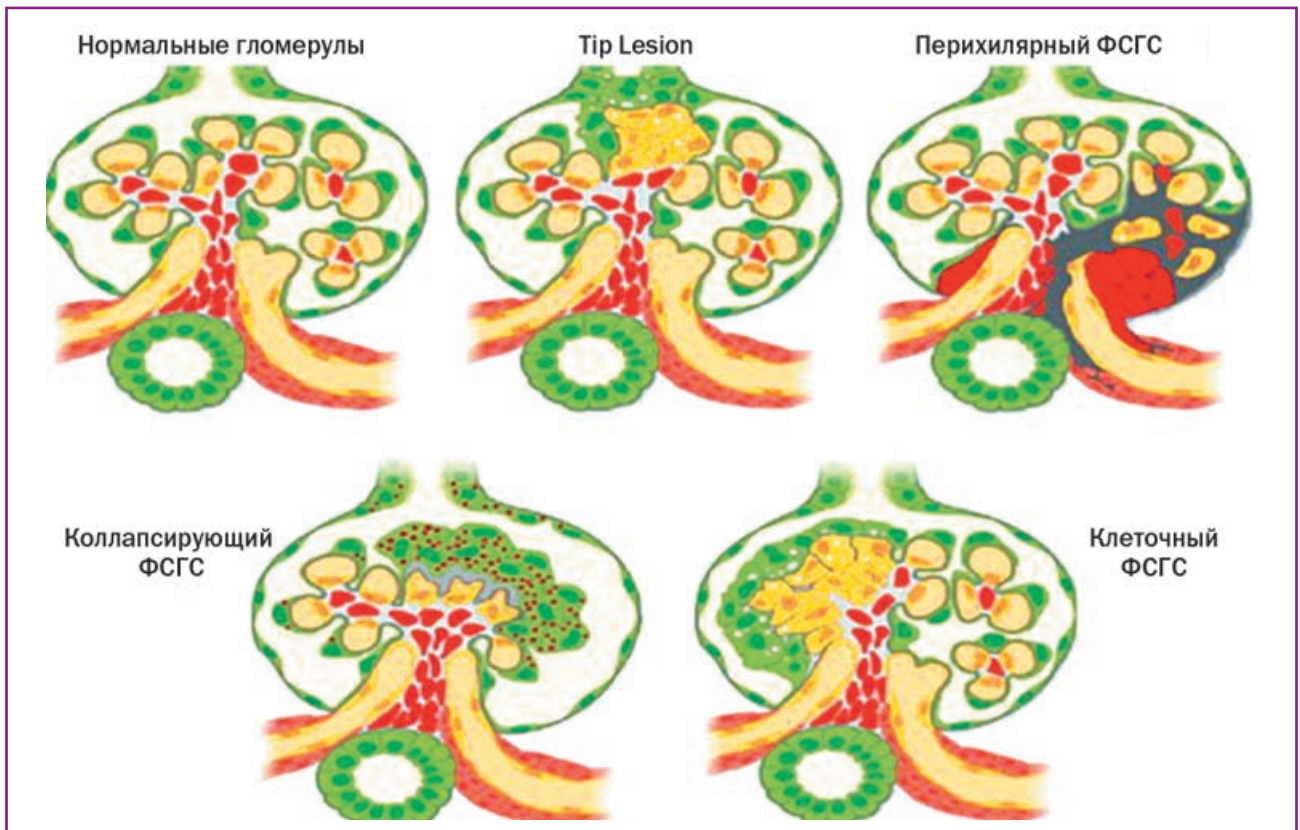


Рисунок 2. Гистологические варианты ФСГС

ется наиболее часто и имеет 3,6% частоту аллелей в популяции. Также отмечена связь варианта R229Q с микроальбуминурией [30]. Мутантная форма NPHS2 с вариантом R138Q (одна из наиболее часто встречающихся мутаций) приводит к мутации подоцина в эндоплазматическом ретикулуме. Оба мутантных белка не способны взаимодействовать с нефрином, в результате чего нефрин теряет свои свойства сигнального белка [31]. У пациентов с мутацией NPHS2 не было отмечено рецидивов ФСГС после трансплантации почки по сравнению с пациентами с идиопатической ФСГС [32]. Пациенты с гетерозиготной мутацией NPHS2 имеют более высокий риск ФСГС в отличие от пациентов с гомозиготными мутациями [33].

3. CD2-ассоциированный белок

CD2-ассоциированный белок (CD2AP) представляет собой молекулу, первоначально идентифицированную как лиганд для Т-клеточного адгезивного белка 2. CD2AP — цитоплазматический белок с м.в. 80 кДа, который экспрессируется во всех тканях, кроме мозга. Играет ключевую роль в почках, где он необходим для функционирования щелевой диафрагмы для обеспечения фильтрационных функций. Первично экспрессируется в клубочках подоцитов и взаимодействует с нефрином и подоцином [34, 35]. Отсутствие гломерулярной экспрессии CD2AP у животных способствует продуцированию пролиферации мезангиальных клеток с осаждением внеклеточного матрикса и гломе-

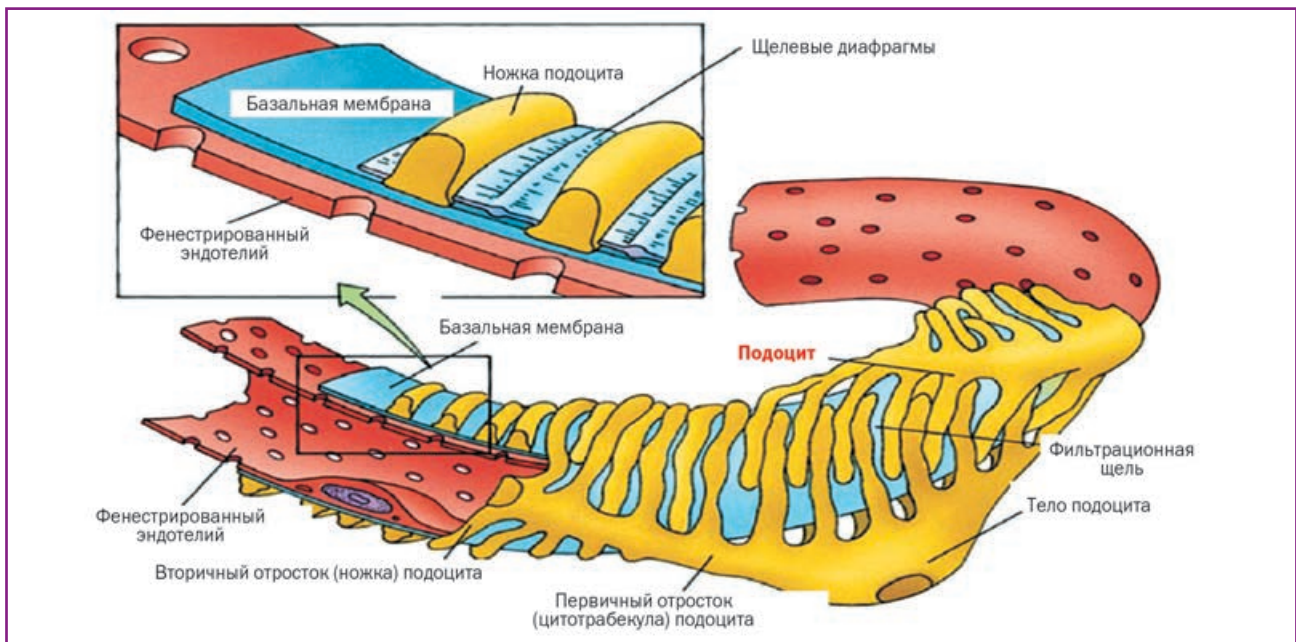


Рисунок 3. Подоциты образуют наружный слой фильтрационного барьера

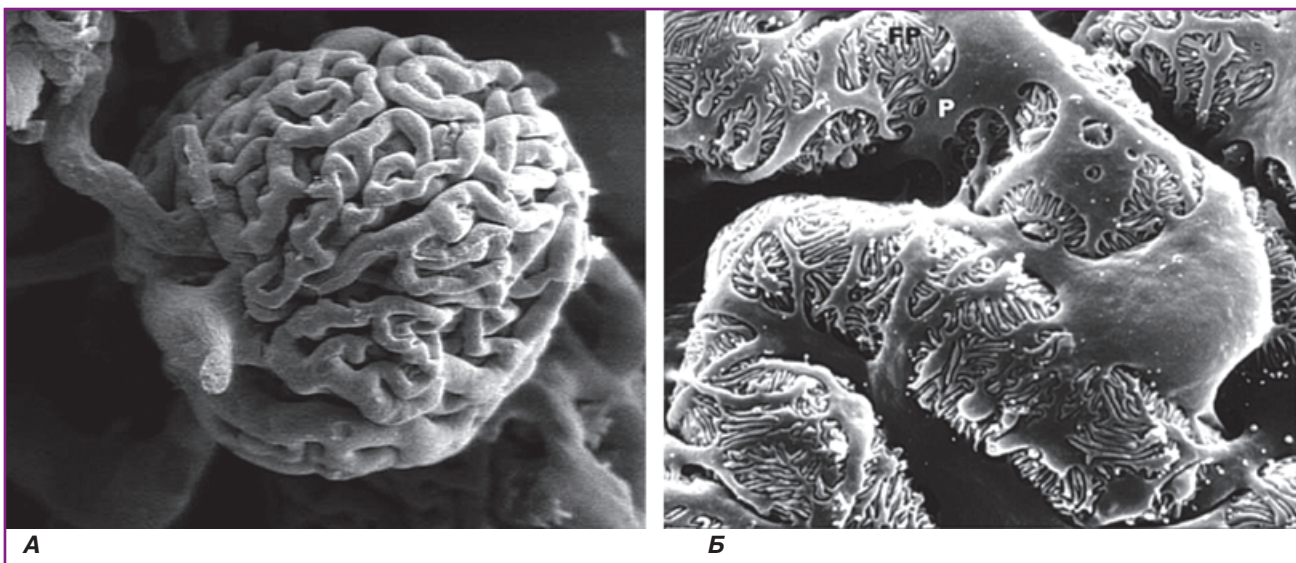


Рисунок 4. Электронная фотография гломерулярных капилляров (А), обертывание подоцитов вокруг гломерулярных капилляров (Б)

рулосклерозом [36]. Hubege и др. показали, что как нефрин, так и CD2AP взаимодействуют с регуляторной субъединицей p85 фосфоинозитид-3-ОН-киназы (PI3K) и вместе с подоцином стимулируют PI3K-зависимый сигнал АКТ (протеинкиназа В или серин-треонин-киназа) в подоцитах (рис. 7).

Подоциты, лишённые CD2AP, становятся очень восприимчивы к апоптозу, что приводит к апоптической гибели подоцитов *in vitro* [37]. В кодирующей

области гена CD2AP у пациентов с ФСГС обнаружены три мутации. Мутация p.K301M локализована на N-концевом остатке (аминокислоты 1-334), которая взаимодействует с регуляторной единицей p85 PI3K и вместе с подоцином и нефрином стимулирует активацию АКТ. Вторая мутация (p.delGlu525) приводит к удалению Glu525 с последующим образованием более короткого белка CD2AP. М. Lowik и др. [38] описали пациента с нефротическим синдромом, связанным с гомозиготной мутацией CD2AP (с.1834C>T) в С-терминальном участке, что привело к изменению белка (аминокислота в позиции 612 (p.R612X)).

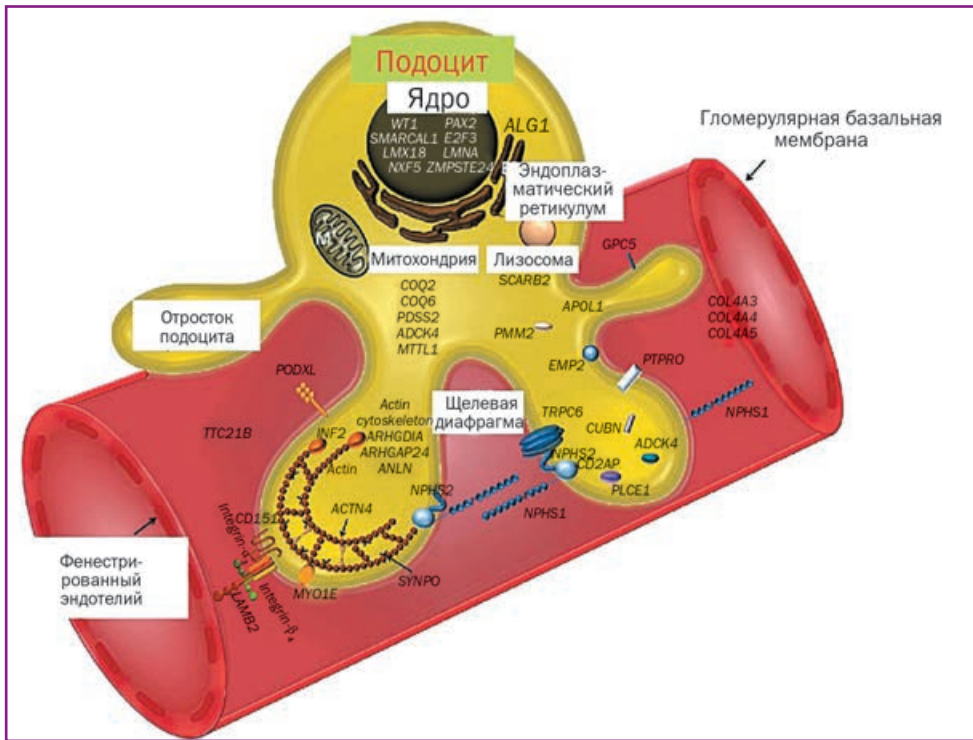


Рисунок 5. Подоцит и белки, локализованные в субклеточных структурах

дромом, связанным с гомозиготной мутацией CD2AP (с.1834C>T) в С-терминальном участке, что привело к изменению белка (аминокислота в позиции 612 (p.R612X)).

4. Транспортный рецептор белка катионного канала 6

Транспортный рецептор белка катионного канала 6 (TRPC6) представляет собой неселективный катионный канал классического субсемейства TRPC [39, 40]. TRPC опосредуют поступление кальция через гормональную стимуляцию через фосфолипазу С и последующее расщепление фосфа-

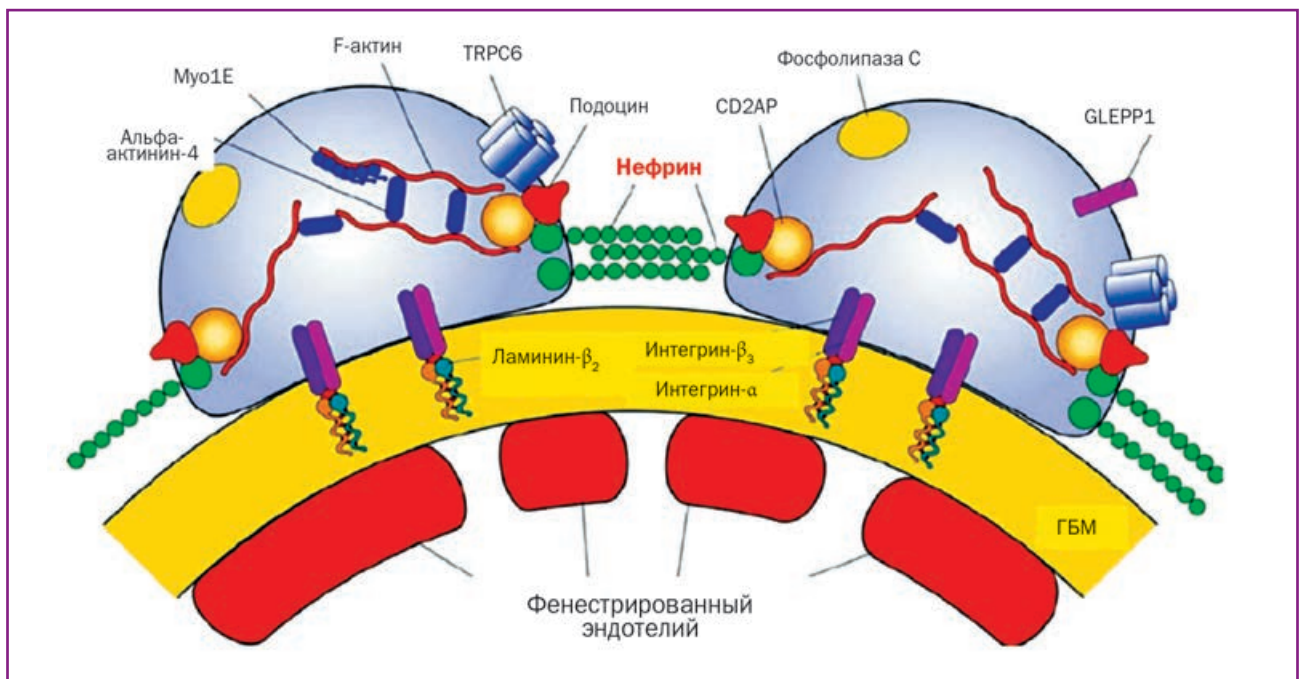


Рисунок 6. Нефрин в щелевой диафрагме подоцита

тидилинозитидов с образованием диацилглицерола, который напрямую активирует TRPC6 [41]. В почках TRPC6 обнаруживается вдоль гломерул и собирающего канальца. TRPC6 взаимодействует с подоцином, белком щелевой диафрагмы, интегрированным в сигнальный комплекс подоцита. Описано шесть мутаций TRPC6 (P112Q, N143S, S270T, K874*, R895C и E897K) [42, 43], а также мутации в гене TRPC6 человека (P15S, N110H, G109S, N125S, L780P, M132T, R175Q, R360H, L395A, A404V, Q889K, G757D, H218L, R895L) [44]. При функциональном исследовании мутантных кДНК TRPC6 обнаружено увеличение поступления кальция по сравнению с диким типом [45, 46]. Повышение поступления кальция в подоциты приводит к гибели подоцитов и развитию ФСГС.

5. Альфа-актинин-4

Альфа-актинины — это стержневидные белки, образующие гомодимеры по типу «голова — хвост». Альфа-актиновые мономеры содержат три различных домена: N-терминальный актинсвязывающий домен, четыре спектринсвязывающих повтора и C-терминальный остаток. Существует четыре альфа-актинина человека (ACTN 1–4). ACTN4 представляет собой актин-связывающий белок, который играет важную роль в целостности структуры цитоскелета подоцита и связан с подвижностью клеток. Экспрессия ACTN4 значительно выражена во многих тканях человека, однако фенотип, ассоциированный с мутацией ACTN4, проявляется только в почках и связан с аутосомно-доминантной формой семейной ФСГС. У ACTN4-трансгенных мышей развиваются тяжелое гломерулярное заболевание

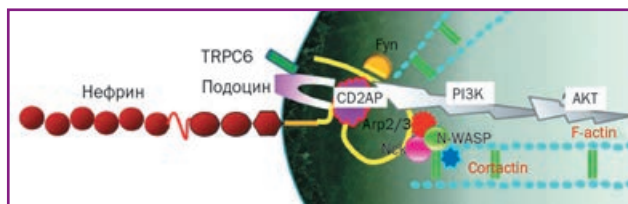


Рисунок 7. Механизм взаимодействия CD2-ассоциированного белка с нефрином и подоцином

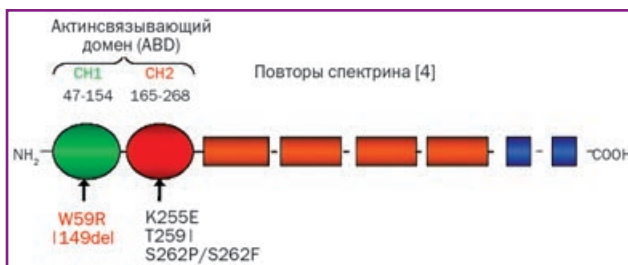


Рисунок 8. Функциональные домены белка ACTN4 человека. Актинсвязывающий домен (ABD) содержит CH1-домен (аминокислоты 47-154) и CH2-домен (аминокислоты 165-268). Мутации ACTN4 включают W59R и I149del в CH1-домене и K255E, T259I, S262P, S262F в CH2-домене, которые ассоциированы с ФСГС

и ФСГС [47]. К настоящему времени известны следующие миссенс-мутации ACTN4: K255E, T259I, S262P, W59R, I149del V801M, R348Q, R837Q и R310Q (48) (рис. 8).

Было показано, что мутированные ACTN4-белки имеют высокую связывающую аффинность к F-актину и могут изменять механические характеристики подоцитов [49]. Кроме того, конформационные изменения также приводят к увеличению актинсвязывающей стехиометрии и резистентности в регуляции Ca^{2+} [50].

6. Инвертированный формин 2

Мутация INF2 является наиболее распространенной причиной аутосомно-доминантного ФСГС. Инвертированный формин 2 (INF2) является членом субсемейства актинрегулирующих белков (mDia), которые служат эффекторами для RhoA (небольшие ГТФ-азные белки), регулируемыми актиновый цитоскелет и модулирующими клеточную поверхность, подвижность, полярность, клеточный цикл и транскрипцию. Избыточная активация RhoA индуцирует повреждение подоцитов и приводит к развитию ФСГС [51]. Большинство описанных мутаций INF2 являются гетерозиготными вариантами миссенс-мутаций, сгруппированных в экзонах 2–4, которые кодируют N-терминальный DID-белок [52]. Мутации INF2 приводят к утрате его ингибиторной функции и смещению баланса в сторону активации mDia. Мутации INF2 составляют 9–17 % семейных случаев ФСГС и редко связаны со спорадическими случаями [53].

7. Rho-GDP-диссоциации ингибитора 1

Мутации Rho-GDP-диссоциации ингибитора 1 (ARHGDI1) недавно были идентифицированы у младенцев [54]. ARHGDI1 регулирует GDP/GTP-связывание с RHO GTF-азами. Он может действовать как регуляторный переключатель, определяя долю RHO GTF-аз для связывания GDP (неактивная) по сравнению с GTP (активная). Экспрессия мутантного ARHGDI1 приводит к увеличению RAC1 и CDC42. Данные о мутации ARHGDI1 необходимы для информации о регуляции актинового цитоскелета при функционировании подоцитов.

8. Белок опухоли Вильямса

Белок опухоли Вильямса (WT1) — фактор транскрипции, регулирующий несколько программ клеточной пролиферации и дифференциации. Белок WT1 содержит 92 аминокислоты и экспрессируется в почках плода и селезенке. Ген WT1 позиционируется в связи с его ролью в развитии опухоли Вильямса, являющейся наиболее распространенной формой рака у детей [55]. Гетерозиготные мутации WT1 вызывают синдром Дениса — Драша (урогенитальные аномалии, почечная недостаточность, псевдогермафродитизм и опухоль Вильямса) и синдром Фрайзера (мужской псевдогермафродитизм,

прогрессирующая гломерулопатия). Это два перекрывающихся синдрома, характеризующиеся диффузным мезангиальным склерозом, ФСГС, мочеполовыми дефектами и высоким риском развития опухоли Вильямса [56]. Для синдрома Фрайзера характерно отсутствие опухоли Вильямса. WT1 имеет транскрипционно-регулирующий домен (экзоны 1–6) и ДНК-связывающий домен (экзоны 7–10).

9. Ламинин, субъединица бета-2

Мутации LAMB2 впервые были описаны у пациентов с нарушением центральной нервной системы в сочетании со сложными глазными аномалиями и тяжелыми нейродегенеративными расстройствами, например синдромом Пирсона [57]. Ген LAMB2 кодирует белок ламинин- β_2 , являющийся важным гликопротеиновым компонентом гломерулярной базальной мембраны, который связывает $\alpha_3\beta_1$ -интегрин, тем самым способствуя связи подоцитов с ГБМ [58]. Ламинин, связавшийся с ГБМ, может индуцировать модуляцию актинового цитоскелета. Синдром Пирсона наблюдается при усеченных мутациях LAMB2, в то время как пациенты с миссенс-мутациями, такими как R246Q и C321R, имеют нефротический синдром со значительно более мягкими экстраренальными дефектами [59].

10. Лизосомный мембранный белок 2 (LIMP2)

Гомозиготные усеченные мутации гена SCARB2, кодирующего LIMP2 (рецептор β -глюконозидазы), связаны с миоклонусуренальным синдромом [60]. Это аутосомально-рецессивный синдром, который проявляется у подростков и молодых людей как коллапсирующий ФСГС и прогрессирующий миоклонической эпилепсией. Неврологический фенотип подобен лизосомальной болезни накопления, наблюдаются дефекты аутофагии. При заболевании лизосомальной болезни накопления аутофагосомы не способны проникнуть в лизосомы, в результате чего происходит аккумуляция белков, митохондриальная дисфункция и гибель клеток [61]. Дисрегуляция аутофагии может рассматриваться как потенциальный механизм SCARB2-опосредованного повреждения подоцитов.

11. Митохондриальные белки

Идентификация мутаций в митохондриальных генах привела к пониманию важности митохондрий для функционирования подоцитов. Обнаруженные мутации A3243G в гене MT-TL1, кодирующем тРНК лейцина, вызывают респираторный дефект цепи и индуцируют ФСГС [62]. Некоторые генетические дефекты в синтезе митохондриального коэнзима Q10 (CoQ10) приводят к подоцитопатиям: мутации в гене COQ2 (кодирует парагидроксибензоат-полипренил-трансферазу) были идентифицированы у некоторых пациентов с ранним началом нефротического синдрома с нейромышечными симптомами или без них [63].

Мутации в гене PDSS2, кодирующем субъединицу 2 фермента декапренилдифосфатсинтазы, идентифицированы у некоторых пациентов с синдромом Leigh и нефротической протеинурией [64]. Обнаружены мутации в гене COQ6, который кодирует CoQ10-биосинтез монооксигеназы-6 в семьях с ранней стадией нефротического синдрома и сенсорно-невральной глухотой [65].

Лечение идиопатического ФСГС

1. Консервативное лечение

Независимо от клинической формы ФСГС рекомендуется консервативное лечение. При ФСГС артериальное давление должно быть < 130/80 мм рт.ст. с конечным показателем 125/75 мм рт.ст. для пациентов с протеинурией > 1 г/сутки. Неотъемлемой частью терапии является модификация образа жизни (ограничение соли, нормализация веса, регулярные физические упражнения, отказ от курения, потребление адекватного количества белка (0,8–1,0 г/кг/день) и ограничение жиров).

2. Инициальная терапия ФСГС

Пероральные кортикостероиды являются основным методом лечения ФСГС [66] (рис. 9).

Для инициального лечения ФСГС Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 г. [67] рекомендует кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию рассматривать только при идиопатическом ФСГС. KDIGO предлагает назначать преднизолон ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в режиме в один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально — 120 мг). KDIGO также предлагает назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель и продолжать при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель или до достижения полной ремиссии, если она наступит до 16 недель. Предлагается снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. Ингибиторы кальциневрина считаются терапией первой линии для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (неконтролируемый диабет, психические заболевания, остеопороз).

Лечение рецидивов у пациентов с ФСГС

Рецидив после ремиссии ФСГС является обычным явлением. Так, в большой когорте взрослых с ФСГС, 52 % из которых имели частичную ремиссию и 36 % — полную ремиссию, был отмечен рецидив в последующий период наблюдения [68]. В этом случае рекомендуется повторный курс стероидов, если инициальная терапия хорошо переносится. Возможно использование циклоспорина, так как его действие связано с более длительной ремиссией. Циклоспорин может уменьшить рецидив на 80 % [69]. Однако эти пациенты, как правило, становятся

ся циклоспоринзависимыми. Скорость ремиссии выше при дозе циклоспорина от 4 до 6 мг/кг/день [70]. Однако остаются вопросы относительно продолжительности использования циклоспорина, потому что у пациентов может развиваться почечная недостаточность из-за токсичности циклоспорина. Циклофосфамид может снизить риск рецидива. Комбинация циклофосфамида с кортикостероидами увеличивает продолжительность ремиссии в отличие от использования только циклофосфамида.

Лечение стероидзависимых пациентов с ФСГС

Пациенты с ФСГС считаются стероидзависимыми, если они имели два рецидива на протяжении 2 недель после завершения стероидной терапии. Для этих пациентов рекомендуются ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин или такролимус. Антипротеинурическое действие ингибиторов кальциневрина состоит в стабилизации актинового скелета подоцитов через их иммуномодулирующий эффект на Т-клетки. Эта стратегия требует очень тщательного мониторинга их уровней [71, 72]. В двух небольших проспективных исследованиях было описано использование такролимуса с

преднизолоном [73, 74]. В качестве второй линии могут быть предложены два альтернативных метода лечебной терапии, хотя имеется недостаточно данных об их эффективности. Они представляют собой алкилирующие агенты и моноклональные антитела против CD20. Алкилирующие агенты (пероральный циклофосфамид) связаны с высокой скоростью и более продолжительным временем ремиссии по сравнению с ингибиторами кальциневрина. Рекомендуемые дозы в различных клинических исследованиях для пациентов с ФСГС составляют от 2 до 2,5 мг/кг/день [75]. Ритуксимаб связан с более низкой скоростью рецидивов и необходим для уменьшения дозы других иммуносупрессоров у взрослых [76]. Роль ритуксимаба в физиопатологии ФСГС еще обсуждается.

Лечение стероидрезистентных пациентов с ФСГС

Стероидрезистентный ФСГС встречается в 40–60 % случаев. Он характеризуется стойкой протеинурией, несмотря на лечение преднизолоном 1 мг/кг/день (или 2 мг/кг/через день) в течение более четырех месяцев. В некоторых рандомизированных клинических исследованиях изучались различ-

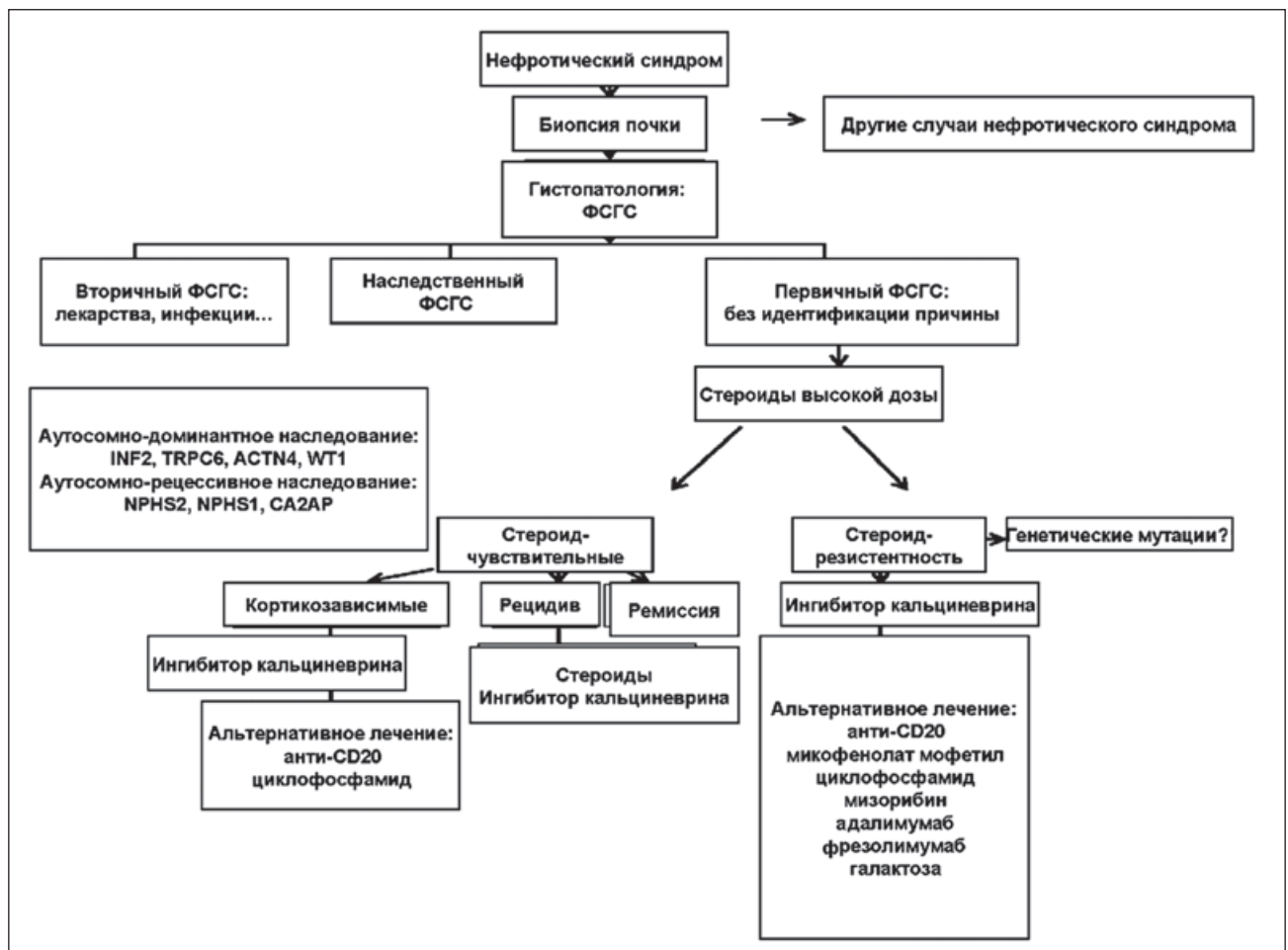


Рисунок 9. Алгоритм лечения первичного ФСГС

ные иммуносупрессивные стратегии. Были предложены ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин), которые показали одинаковую эффективность. Так, циклоспорин может вызвать ремиссию у приблизительно 60 % пациентов, которые устойчивы к стероидам [77]. Такролимус в дозе 0,1–0,2 мг/кг/день, разделенный на две дозы, был эффективен и хорошо переносился пациентами, что привело к полной ремиссии в 81 % случаев. Однако в этом исследовании пациенты получали и другие иммунодепрессанты. Рекомендованный целевой уровень для этих пациентов составлял от 5 до 7 нг/мл. Скорость ремиссии в исследованиях, в которых лечение проводилось такролимусом у пациентов, зависимых от кортикоидов или резистентных к ним, составляла 48–100 % [78]. Не была доказана разница в нефротоксичности между циклоспорином и такролимусом, которые имели такие побочные явления, как тремор, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Альтернативным лечением для пациентов с ФСГС после инициального лечения преднизолоном в течение 4 недель является метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/день с максимальной дозой 1 г каждый день в течение 2 недель. Протокол Mendoza относится к агрессивной стратегии лечения, основанной на высокодозовой терапии метилпреднизолоном и пероральным преднизолоном в течение 82 недель (табл. 2).

При использовании этого протокола для лечения ФСГС приблизительно 65 % пациентов имели полную ремиссию и только у 25 % было отмечено прогрессирование хронического заболевания почек. Однако длительное лечение стероидами вызывает значительные побочные явления, включающие ухудшение роста, ожирение, гипертонию, катаракту, остеопороз, подавление иммунитета, сахарный диабет, гирсутизм.

Циклофосфамид также является потенциальным вариантом для стероидрезистентных пациентов. Он может быть назначен в дозе 500 мг/м². Циклофосфамид не должен назначаться детям.

Дополнительные методы лечения идиопатического ФСГС

Дополнительные методы лечения ФСГС могут помочь в лечении стероидзависимой, стероидрезистентной или рецидивирующей ФСГС. Эти методы пока не подтверждены клиническими исследованиями.

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой моноклональные антитела, действующие селективно на поверхностный антиген В-лимфоцитов CD20. Кроме того, ритуксимаб имеет прямое защитное действие на подоциты [80]. Ритуксимаб вводят в виде 2 или 4 инъекций в дозе 375 мг/м² в неделю или раз в две недели.

Мизорибин

Мизорибин ингибирует инозинмонофосфатсинтетазу и гуанозинмонофосфатсинтетазу, что приводит к ингибированию синтеза ДНК и делению клеток. Мизорибин вводится в дозе 3 мг/кг один раз ежедневно до завтрака.

Адалimumаб

Адалimumаб является моноклональным антителом человека, направленным против фактора некроза опухоли альфа. Адалimumаб уменьшает протеинурию более чем на 50 %. Не имеет серьезных побочных эффектов и хорошо переносится [81].

Фрезолимумаб

Фрезолимумаб — рекомбинантные полностью человеческие моноклональные антитела, которые ингибируют активность всех изоформ трансформирующего фактора роста β [82].

Синтетический аналог адренкортикотропина

Несколько лет назад инъекции синтетического аналога адренкортикотропина (АКТГ) использовались в качестве терапевтического лечения у детей с нефротическим синдромом. Недавно описано использование инъекции АКТГ у 24 взрослых с ФСГС. Вводимой дозой были 80 единиц подкожно два раза в неделю [83].

Галактоза

Галактоза представляет собой моносахарид. Имеется всего лишь несколько сообщений о частичной ремиссии после пероральной терапии галактозой в дозе 0,2 г/кг дважды в день. Используется как нетоксический и вспомогательный агент.

Лечение вторичных ФСГС

Первым шагом для лечения вторичного ФСГС является устранение причины заболевания. Например, при вторичном ФСГС у пациентов с ожирением или тех, которые использовали героин, не-

Таблица 2. Протокол Mendoza для стероидрезистентного нефротического синдрома

Недели	Метилпреднизолон, 30 мг/кг	Пероральный преднизолон
1–2-я	Через день, 6 доз	Нет
3–10-я	Каждую неделю, 8 доз	2 мг/кг через день
11–18-я	Каждые две недели, 4 дозы	С уменьшением/без него
19–50-я	Каждые четыре недели, 8 доз	Медленное уменьшение
51–82-я	Каждые восемь недель, 4 дозы	Медленное уменьшение

обходимо добитися зниження ваги і відмовитися від героїну [84]. Аналогічно данному прикладу являється використання високоактивної ретровірусної терапії, яка виявилася ефективною для ВІЧ-асоційованої нефропатії [85].

Выводы

Молекулярні дослідження останніх років дозволили краще зрозуміти структуру і функцію гломерулярного фільтраційного бар'єра нирок. Генетичні дослідження пацієнтів з ФСГС являються дуже важливими для визначення стратегії лікування і дальнішого прогнозу. Наприклад, основна частина пацієнтів з мутаціями NPHS2 стійкі до стероїдної терапії, тому лікування стероїдами може бути припинено після отримання аналізу ДНК. Крім того, після ниркової трансплантації у даних пацієнтів немає рецидива нефротического синдрому. При виявленні мутації WT1 необхідні дальніші медичні регулярні дослідження з урахуванням більш високого ризику розвитку злоякісних новоутворень. Мутації мітохондріальної ДНК можуть викликати численні розлади, які вимагають неврологічного контролю і моніторингу глікемії. Аутосомно-рецесивні мутації NPHS1, NPHS2 пов'язані з більш важким захворюванням, що характеризується ранньою протеїнуриєю і термінальною нирковою недостатністю, в той час як аутосомно-домінантні мутації INF2, TRPC6 і ACTN4 асоційовані з проявом більш м'якого характеру захворювань. Розуміння функції подоцитів при генетичних порушеннях допоможе пояснити дію лікарських засобів, що використовуються для лікування гломерулярних розладів. Більшість препаратів, які застосовуються при лікуванні ФСГС, мають пряме вплив на подоцити (кортикостероїди, циклоспорин, мизорибін і др.). Ці нові важливі знання допоможуть клініцистам у вирішенні питання: який метод є найбільш підходящим для лікування пацієнтів з ФСГС?

Конфликт интересов. Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci Jr AA, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):878-83.
2. Fahr T, author. *Pathologische Anatomie des Morbus Brightii [Pathological anatomy of Brightii's disease]*. In: Fahr T, Gruber GB, Koch M, Lubarsch O, Stoerk O, authors. *Harnorgane Männliche Geschlechtsorgane [Urinary organs Male genitalia]*. Wien: Springer-Verlag Wien; 1925. 156-472pp. doi: 10.1007/978-3-7091-3054-4. (in German).
3. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1957 Apr;100(4):173-86. PMID: 13426687.
4. D'Agati V, Fogo A, Bruijn J, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004 Feb;43(2):368-82. PMID: 14750104.
5. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012 Jun;2(2):181-185. doi: 10.1038/kisup.2012.19.
6. Basgen JM, Steffes MW, Stillman AE, Mauer SM. Estimating glomerular number in situ using magnetic resonance imaging and biopsy. *Kidney Int.* 1994;45(6):1668-72. PMID: 7933814.
7. Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:299-323. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153238.
8. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advance in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Feb;133(2):201-16. doi: 10.1043/1543-2165-133.2.201.
9. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):2941-52. doi:10.1681/ASN.2005010055.
10. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet.* 2010 Apr 10;375(9722):1287-95. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.
11. Sánchez de la Nieta MD, Arias LF, de la Torre M, et al. Familial focal and segmentary hyalinosis. *Nefrologia.* 2003;23(2):172-6. PMID: 12778884. (in Spanish).
12. Schell C, Huber TB. New players in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3406-12. doi: 10.1093/ndt/gfs273.
13. 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;1(4):575-82. PMID: 9660941.
14. Ahvenainen EK, Hallman N, Hjelt L. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Paediatr Fenn.* 1956;2(3):227-241. PMID: 13373132.
15. Khoshnoodi J, Sigmundsson K, Ofverstedt LG, et al. Nephrin promotes cell-cell adhesion through homophilic interactions. *Am J Pathol.* 2003 Dec;163(6):2337-46. doi:10.1016/S002-9440(10)63590-0.
16. Pätäri-Sampo A, Ihalmo P, Holthöfer H. Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm. *Ann Med.* 2006;38(7):483-492. doi:org/10.1080/07853890600978149.
17. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol.* 2003;23(5):353-360. doi: 10.1159/000072917.
18. 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;64(1):51-61. PMID: 9915943.
19. Belicheva O, Martin P, Lenkkeri U, Tryggvason K. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome. *Hum Mutat.* 2001;17(5):368-373. doi:10.1002/humu.1111.
20. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C, Koskimies O, Jalanko H. Nephrin gene (NPHS1) in patients with mini-

mal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1856-63. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00583.x.

21. Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, et al. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3527-3533. doi:10.1093/ndt/gfn271.

22. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, 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 Apr;119(4):e907-19. doi:10.1542/peds.2006-2164.

23. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, et al. Nephtrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Oct;19(10):1871-8. doi: 10.1681/ASN.2008010059.

24. Laakkonen H, Lönnqvist T, Uusimaa J, et al. Muscular dystonia and atetosis in six patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Pediatr Nephrol.* 2006 Feb;21(2):182-9. doi :10.1007/s00467-005-2116-1.

25. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature Genetics.* 2000;24(4):349-354. doi:10.1038/74166.

26. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May;14(5):1278-86. doi: 10.1097/01.ASN.0000060578.79050.E0.

27. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (Podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):722-32. doi: 10.1097/01.ASN.0000113552.59155.72.

28. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):571-9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00776.x.

29. Roselli S, Heidet L, Sich M, et al. Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice. *Mol Cell Biol.* 2004 Jan;24(2):550-60. PMID: 14701729.

30. Pereira AC, Pereira AB, Mota GF, et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with micro-albuminuria in the general population. *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):1026-30. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00479.x.

31. Huber TB, 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 Dec 15;12(24):3397-405. doi: 10.1093/hmg/ddg360.

32. 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 Jun;41(6):1314-21. PMID: 12776285.

33. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res.* 2005 May;57(5 Pt 2):54R-61R. doi:10.1203/01.PDR.0000160446.01907.B1.

34. Shih NY, Li J, Cotran R, Mundel P, Miner JH, Shaw AS. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. *Am J Pathol.* 2001 Dec;159(6):2303-8. doi:10.1016/S0002-9440(10)63080-5.

35. Schwarz K, Simons M, Resier J, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest.* 2001 Dec;108(11):1621-9. doi:10.1172/JC112849.

36. Shih NY, Li J, Karpitskii V, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science.* 1999 Oct 8;286(5438):312-5. PMID: 10514378.

37. Huber TB, Hartleben B, Kim J, et al. Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling. *Mol Cell Biol.* 2003 Jul;23(14):4917-28. doi:10.1128/MCB.23.14.4917-4928.2003.

38. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int.* 2007 Nov;72(10):1198-203. doi: 10.1038/sj.ki.5002469.

39. Harteneck C, Plant TD, Schultz G. From worm to man: Three subfamilies of TRP channels. *Trends Neurosci.* 2000 Apr;23(4):159-66. PMID: 10717675.

40. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol Cell.* 2002 Feb;9(2):229-31. PMID: 11864597.

41. Hofmann T, Obukhov AG, Schaefer M, Harteneck C, Gudermann T, Schultz G. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature.* 1999 Jan 21;397(6716):259-63. doi:10.1038/16711.

42. Reiser J, Polu KR, Möller CC, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet.* 2005 Jul;37(7):739-44. doi:10.1038/ng1592.

43. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005 Jun 17;308(5729):1801-4. doi:10.1126/science.1106215.

44. Santín S, Ars E, Rossetti S, Salido E, et al. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Oct;24(10):3089-96. doi: 10.1093/ndt/gfp229.

45. Zhu B, Chen N, Wang ZH, et al. Identification and functional analysis of a novel TRPC6 mutation associated with late onset familial focal segmental glomerulosclerosis in Chinese patients. *Mutat Res.* 2009 May 12;664(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.11.021.

46. Gigante M, Caridi G, Montemurno E, et al. TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1626-34. doi: 10.2215/CJN.07830910.

47. Michaud JL, Lemieux LI, Dube M, Vanderhyden BC, Robertson SJ, Kennedy CR. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May;14(5):1200-11. PMID: 12707390.

48. 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 Dec;16(12):3694-701. doi: 10.1681/ASN.2005070706.

49. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2000 Mar;24(3):251-6. doi: 10.1038/73456.

50. Weins A, Schlondorff J, Nakamura F, et al. Disease-associated mutant alpha-actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin-binding affinity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 9;104(41):16080-5. doi:10.1073/pnas.0702451104.
51. Zhu L, Jiang R, Aoudjit L, Jones N, Takano T. Activation of RhoA in podocytes induces focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1621-30. doi: 10.1681/ASN.2010111146.
52. Sun H, Schlondorff J, Higgs HN, Pollak MR. Inverted formin 2 regulates actin dynamics by antagonizing Rho/diaphanous-related formin signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2013 May;24(6):917-29. doi: 10.1681/ASN.2012080834.
53. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, et al. Mutations in the formin gene *INF2* cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):72-6. doi: 10.1038/ng.505.
54. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, et al. ARHGDI2 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3243-53. doi: 10.1172/JCI69134.
55. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature*. 1990 Feb 22;343(6260):774-8. doi: 10.1038/343774a0.
56. McTaggart SJ, Algar E, Chow CW, Powell HR, Jones CL. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001 Apr;16(4):335-9. PMID: 11354777.
57. 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 Nov 1;13(21):2625-32. doi:10.1093/hmg/ddh284.
58. Pozzi A, Jarad G, Moeckel GW, et al. Beta1 integrin expression by podocytes is required to maintain glomerular structural integrity. *Dev Biol*. 2008 Apr 15;316(2):288-301. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.01.022.
59. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(6):1008-12. doi: 10.1038/sj.ki.5001679.
60. Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A, et al. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows *SCARB2/LIMP-2* deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. *Am J Hum Genet*. 2008 Mar;82(3):673-84. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.019.
61. Settembre C, Fraldi A, Rubinsztein DC, Ballabio A. Lysosomal storage diseases as disorders of autophagy. *Autophagy*. 2008 Jan;4(1):113-4. doi: 10.4161/auto.5227.
62. Lowik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, Wetzels JF, van den Heuvel LP. Mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):336-41. doi:10.1093/ndt/gfh546.
63. Diomedei-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2773-80. doi: 10.1681/ASN.2006080833.
64. Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet*. 2006 Dec;79(6):1125-9. doi: 10.1086/510023.
65. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):2013-24. doi: 10.1172/JCI45693.
66. Beaudreuil S, Lorenzo HK, Elias M, Nnang Obada E, Charpentier B, Durrbach A. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017 May 10;10:97-107. doi: 10.2147/IJNRD.S126844.
67. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012 Jun;2(2):181-185. doi: 10.1038/kisup.2012.19.
68. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1061-8. doi:10.1681/ASN.2004070593.
69. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(4):1049-1056. PMID: 7849244.
70. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines—application to the individual patient. *Kidney Int*. 2012 Oct;82(8):840-56. doi: 10.1038/ki.2012.280.
71. 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 Sep;14(9):931-8. doi: 10.1038/nm.1857.
72. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, et al. Clinical evaluation of chronic nephrotoxicity of long-term cyclosporine A treatment in adult patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Mar;16(3):319-25. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01425.x.
73. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2006 Jun;65(6):393-400.
74. Ren H, Shen P, Li X, Pan X, Zhang W, Chen N. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):84-90. doi: 10.1159/000346256.
75. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1326-1332. PMID: 8159300.
76. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int*. 2013;83(3):511-516. doi:10.1038/ki.2012.444.
77. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int*. 1999;56(6):2220-2226. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x.
78. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3062-3067. doi:10.1093/ndt/gfh536.
79. doi:10.1093/ndt/gfh536.
80. Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome.

Nephrol Dial Transplant. 2001;16(10):2013–2017. PMID: 11572890.

81. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231.

82. Joy MS, Gipson DS, Powell L, et al. Phase I trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):50–60. doi:10.1053/j.ajkd.2009.08.019.

83. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, et al. A phase I, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-beta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011;79(11):1236–1243. doi:10.1038/ki.2011.33.

84. Mittal T, Dedhia P, Roy-Chaudhury P, et al. Complete remission of posttransplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis with the use of adrenocorticotrophic hormone gel: case report. *Transplant Proc.* 2015 Sep;47(7):2219–22. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.07.013.

85. Fowler SM, Kon V, Ma L, Richards WO, Fogo AB, Hunley TE. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(4):851–5. doi: 10.1007/s00467-008-1024-6.

86. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2349–55. doi: 10.1093/ndt/gfr676.

Получено 12.12.2017 ■

Мельник О.О.

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», м. Київ, Україна

Фокально-сегментарний гломерулосклероз: генетичний аналіз і цільова терапія

Резюме. При фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС) відбувається початкове пошкодження подоцитів. Генетичні дослідження людини за останні кілька років показали, що ФСГС — це насамперед подоцитопатія з більш ніж 20 мутованими генами, що беруть участь у патогенезі даного захворювання. Нефрин (ген NPHS1) разом із подоцином (ген NPHS2) є основними білками щільної діафрагми подоцитів. Аутосомно-рецесивні мутації NPHS1 та NPHS2

пов'язані з більш тяжким станом пацієнтів, що проявляється ранньою протеїнурією і термінальною нирковою недостатністю, ніж аутосомно-домінуючі мутації INF2, TRPC6 і ACTN4. Для ініціального лікування ФСГС Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 р. рекомендує використовувати кортикостероїдну й імуносупресивну терапію.

Ключові слова: фокально-сегментарний гломерулосклероз; подоцити; мутації білків; лікування

O.O. Melnyk

Tertiary Medical Center "Optima-Pharm", Kyiv, Ukraine

Focal segmental glomerulosclerosis: genetic analysis and target therapy

Abstract. With focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is associated with initial damage of podocytes. Human genetic studies over the last few years have shown that FSGS is primarily a podocytopathia with more than 20 mutated genes involved in the pathogenesis of this disease. Nephtrin (NPHS1 gene) together with the podocin (NPHS2 gene) are the main proteins of podocytes slit diaphragm. Autosomal-recessive mutations of NPHS1, NPHS2 are associated with more severe condition of

patients, which is manifested by early proteinuria and end-stage renal disease compared with autosomal-dominant mutations of INF2, TRPC6 and ACTN4. For initial treatment of FSGS, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 recommends the use of corticosteroid and immunosuppressive therapy.

Keywords: focal segmental glomerulosclerosis; podocytes; protein mutations; treatment