

© Э.К.Петросян, 2016
УДК 616.61-008.6-053.32-07:577.175.62

Э.К. Петросян¹

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И СТЕРОИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ОДНА ИЛИ ДВЕ БОЛЕЗНИ?

¹Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского Национального исследовательского медицинского университета, Москва, Россия

E.K. Petrosyan¹

MINIMAL CHANGE DISEASE AND STEROIDS SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN: ONE OR TWO DISEASES?

¹V.A. Tabolin's Department of Hospital Pediatrics, Russian National Research Medical University Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Более трех десятилетий прошло после глобального исследования ISKDC (1981) нефротического синдрома у детей, позволившего сделать определенные рекомендации, такие как не проводить нефробиопсию у детей в дебюте заболевания и в случае положительного ответа на стероидную терапию признавать у больного наличие болезни минимальных изменений. Однако в последние годы отмечается прирост ФСГС у детей с первичным НС, в дебюте которого возможна стероидная чувствительность. В связи с чем следует пересмотреть восприятие первичного нефротического синдрома в детском возрасте как доброкачественное с благоприятным исходом. Более того, болезнь минимальных изменений, в патогенезе которой традиционно рассматривали только клеточно-опосредованный механизм, может развиваться и при других нарушениях, таких как дисрегуляция экспрессии CD80 на подоцитах или деструкция подоцита в связи с мутацией генов структурных белков последнего.

Ключевые слова: нефротический синдром, стероид-чувствительный, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IL-4, IL-13, CD80, подоцин, нефрин, дистрогликаны.

ABSTRACT

More than three decades have passed since the global study ISKDC (1981) of nephrotic syndrome in children allowed to make certain recommendations such as not to biopsy children at the onset of the disease and in the case of a sensitive to steroid therapy in a patient to recognize the presence of minimal change disease. However, in recent years there has been an increase FSGS in children with primary NS, in the onset of which steroid sensitivity is possible. Therefore, perception of primary nephrotic syndrome in children as a benign, with a favorable outcome should be revised. Moreover, minimal change disease, the pathogenesis of which is traditionally considered the only cell-mediated mechanism can be developed for other violations such as the dysregulation of CD80 expression in podocytes or podocyte destruction due to its structural proteins genes mutation.

Key words: nephrotic syndrome, steroid-sensitive, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, IL-4, IL-13, CD80, podocin, nephrin, dystroglycan.

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) – состояние, характеризующееся протеинурией (выше 40мг/кг/ч), гипопроteinемией, гиперхолестеринемией и отеками. Это наиболее частая клиническая форма гломерулярной патологии у детей, встречающаяся более чем в 90% случаев у пациентов от 1 года до 10 лет и в 50% случаев у детей старше 10 лет. Три морфологические формы: болезнь минималь-

ных изменений (БМИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и диффузный мезангиопротеративный гломерулонефрит (ДМПГН) являются наиболее частой причиной развития НС. Общим для всех морфологических форм является изменения структуры подоцитов: диффузное сглаживание «малых ножек» подоцитов, что позволяет рассматривать эти формы как варианты подоцитопатий. По данным международного исследования заболеваний почек у детей (ISKDC, 1981), в 76,6% случаев болезнь минимальных изменений являлась причиной развития первичного НС. Более того, у 95,5% пациентов с БМИ отмечалась чувстви-

Петросян Э.К. 115404, Россия, Москва, ул. Липецкая, д. 14/1-203. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: Ed3565@yandex.ru

тельность к стероидной терапии, на основании полученных данных были даны первые рекомендации по нефротическому синдрому: не проводить нефробиопсию у детей в дебюте заболевания и в случае положительного ответа на стероидную терапию признавать у больного наличие БМИ [1]. В этом же исследовании продемонстрировано, что второй по частоте встречаемости морфологической формой первичного НС у детей являлся ФСГС (6,9%), причем у половины пациентов отмечалась стероид-чувствительность [1].

В последние годы отмечается прирост ФСГС у детей с первичным НС [2]. Так, по данным T. Srivastava et al., частота БМИ среди детей с НС составляла всего лишь 52,7%, а ФСГС – 23%. По данным этого же исследования БМИ преобладал у детей до 6 лет, тогда как ФСГС – у детей старше 6 лет и среди афро-американцев [3]. В связи с этим исследователи сделали вывод, что восприятие первичного нефротического синдрома в детском возрасте, как доброкачественное состояние, должно быть пересмотрено, так как это заболевание не всегда имеет благоприятный исход. Более того, по данным L.R. Moura et al., у 58% детей с ФСГС отмечалась чувствительность к преднизолону [4]. Кроме того, среди стероид-зависимых форм НС БМИ отмечается только в 47% случаев [5]. Увеличение частоты встречаемости ФСГС и ДМПГН в группе детей с часторецидивирующим и стероид-зависимым НС, при которых клиническое течение НС ничем не отличалось от такого при БМИ, позволило N.J. Webb et al. сделать вывод, что определяющим прогноз заболевания является чувствительность к стероидам, а не морфологическая форма нефротического синдрома [6]. Следует отметить, что частота стероид-резистентной формы НС при БМИ также имеет тенденцию к возрастанию и, по данным разных авторов, колеблется от 6,9 до 40,8% [4, 7, 8].

Болезнь минимальных болезней

БМИ является причиной НС в 90% случаев у детей в возрасте от 1 до 10 лет, от 50 до 70% случаев – у детей более старшего возраста и от 10 до 15% случаев – у взрослых [9, 10]. БМИ характеризуется отсутствием гистологических изменений при световой микроскопии в клубочках, в сочетании с изменениями при ультраструктурном исследовании в виде диффузного сглаживания «ножек» подоцитов. Согласно рекомендациям ISKDC, под БМИ при отсутствии нефробиопсии следует понимать чувствительный к кортикостероидам НС у детей с благоприятным исходом [1]. Наличие НС в этом случае является важным, поскольку подобные гистологические изменения могут наблюдаться у

больных с протеинурией, не достигающей нефротического уровня. Прогноз заболевания у таких пациентов неоднозначный и требует особого подхода в определении терапевтической тактики.

Классическая БМИ характеризуется отсутствием изменений в клубочке и стероид-чувствительностью, однако это не исключает, что данные гистологические изменения могут быть в дебюте развития ФСГС и IgM-нефропатии как начальный этап морфологических изменений в ткани почек. Вполне возможно, что и БМИ, и ФСГС имеют сходные первоначальные гистологические проявления, но ФСГС в меньшей степени обладает стероид-чувствительностью, и с течением времени развиваются вторичные повреждения в виде склерозирования. Вопрос о том, можно ли объединить эти заболевания в одно, с разной чувствительностью к кортикостероидам, а стало быть с различным прогнозом или это два разных заболевания с различными патогенетическими механизмами, дискутируется до настоящего времени [9–12].

Патофизиология БМИ

В 1974 году R.J. Shalhoub предположил, что протеинурия при БМИ связана с циркулирующим фактором, секретируемым Т-клетками [13]. В экспериментальной работе Y. Lagrue et al. [14] продемонстрировали наличие протеинурии у крыс, получивших инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных с БМИ [15]. Эти данные позволили предположить о наличии циркулирующего фактора, продуцируемого периферическими иммунными клетками, который приводит к нарушению фильтрационного барьера клубочка. Данная гипотеза поддерживается наблюдениями за развитием НС после вирусных инфекций или эпизода атопии, ассоциации с HLA-антигенами и лимфомой Ходжкина, а также эффективностью кортикостероидов и циклоспорина А (ЦсА). Возникновение длительных ремиссий после корти, которая подавляет клеточно-опосредованный иммунитет, укрепляет предположение R.J. Shalhoub о роли Т-клеток в развитии НС. Связь БМИ с дисбалансом подтипов Т-клеток или их функций неоднократно подтверждалась в публикациях разных авторов [16–18]. При БМИ обнаружена активация Т-лимфоцитов посредством взаимодействия через поверхностные клеточные рецепторы Т-лимфоцитов и дендритных клеток в ответ на иммунную стимуляцию различными антигенами [19,20] и увеличение пула CD4⁺- и CD8⁺-клеток [21]. Выявлено, что при рецидивах заболевания отмечалось повышение концентрации CD4⁺/CD25, т.е. Т-клеток-экспрессирующих рецептор к IL-2 [22]. Рецептор IL-2 состоит из 3

отдельных, связанных с мембранной, субъединиц. α -субъединица представляет собой цепь в 55 кД и определяется как рецептор CD25⁺. Когда рецептор IL-2 экспрессируется на стимулированном Т-лимфоците, часть α -субъединиц могут отколоться или полностью высвободиться в кровотока. Обнаруженная данная частица в периферической крови рассматривается как растворимый компонент рецептора к IL-2. Повышение концентрации уровня сывороточного растворимого рецептора IL-2 и выраженность экскреции с мочой рецептора к IL-2 отмечены при рецидивах БМИ, что, по мнению S.A. Hulton, является всего лишь причиной активации и дифференцировки Т-лимфоцитов [23].

Активированные Т-лимфоциты, а именно хелперная фракция (CD4⁺), дифференцируются в две взаимоисключающие субпопуляции Th1 и Th2 под влиянием экспрессирующих цитокинов. Так, IL-12 и IFN- γ обуславливают созревание Th1, в то время как экспрессия IL-4 влияет на дифференцировку Th2 [20, 24]. В свою очередь, каждая из этих субпопуляций экспрессирует определенные цитокины, обладающие аутокринными и паракринными механизмами. Для Th1 характерна экспрессия IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8. IL-4, IL-5, IL-13 продуцируются Th2. Определение рецептора IL-12 на Т-клетках у больных при БМИ выявило снижение β 2-субъединицы рецептора и нормальную концентрацию β 1-субъединиц [25]. Stefanovic et al. установили, что для больных с БМИ отмечается высокий уровень Th2 [26]. Более того, продуцируемый Th2, т.к. называемый с-maf-фактор, в свою очередь также регулирует дифференцировку Т-клеточных субпопуляций в сторону Th2 с одновременным подавлением дифференцировки Th1 [27]. Высокая концентрация Th2 определяет гиперпродукцию IL-4 и IL-13, обнаруженную у больных с БМИ [26–28]. Известно, что IL-13 регулирует концентрацию IgE, высокий уровень которого часто определяют при БМИ [28, 29]. Кроме того, обнаруженные рецепторы к этим цитокинам на подоцитах и их выраженная экспрессия при БМИ подтверждают роль последних в патогенезе данного заболевания [30, 31].

Е.Н. Garin et al. указывают на повышенную концентрацию IL-8 при БМИ, также играющего важную роль в патогенезе нарушения селективности гломерулярного фильтра. Долгое время считалось, что фактор проницаемости, обнаруженный у больных с БМИ, есть ни что иное как IL-8 [32].

В настоящее время в развитии БМИ широко обсуждается роль транскрипционного фактора NF-kB активированных CD4⁺-клеток [22]. Активация

NF-kB происходит под влиянием широкого спектра патогенетических сигналов, таких как бактериальные агенты, Т- и В-клеточные митогены, цитокины и оксидативный стресс [33]. J. Das et al. [34] выявили активацию транскрипционного фактора под влиянием IL-13. В свою очередь активированный NF-kB увеличивает концентрацию протеасом. Следует отметить, что антагонистом NF-kB является I-kB [35]. Известно, что под действием глюкокортикоидов происходит увеличение концентрации последнего. Однако, несмотря на то, что БМИ характеризуется высокой чувствительностью к стероидной терапии, у некоторых пациентов активность NF-kB сохраняется на фоне приема глюкокортикоидов. Предполагают, что дополнительные факторы влияют на изменения транскрипционных факторов, обуславливая в дальнейшем стероидную резистентность [36].

Болезнь минимальных изменений и CD80

Одной из гипотез развития протеинурии при БМИ является повреждение щелевой диафрагмы, регулируемое экспрессией CD80 (B7-1) на подоцитах – трансмембранного протеина, экспрессирующегося на антиген-презентирующих клетках (АПК), натуральных киллерах и В-лимфоцитах. CD80 определяет ко-стимулирующий сигнал для Т-лимфоцитов, связываясь с последними посредством соединения с их рецепторами CD28 [37]. Данный механизм отмечается при представлении антигена АПК Т-клеткам с последующей их активацией. Однако связывание CD28 на Т-лимфоцитах с CTLA-4 – протеина, экспрессируемого на Foxp3⁺-регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует активацию последних. Мутация в гене Foxp3 у больных с БМИ приводит к снижению активации Treg-клеток, тем самым способствуя развитию протеинурии [38].

Reiser et al. продемонстрировали экспрессию CD80 на подоцитах под действием липополисахаридов (ЛПС). In vivo экспрессия CD80 на подоцитах происходит не только под влиянием ЛПС, но и других токсинов, например аминонуклеозидов. Важным является то, что экспрессия CD80 на подоцитах приводит к нарушению структуры последнего и развитию протеинурии [39]. С.С. Yu et al. обнаружили, что CD80-положительные подоциты теряют возможность присоединяться к базальной мембране посредством β 1-интегринов [40]. Повышение концентрации CD80 в моче и в нефробиоптатах у больных с БМИ в отличие от больных с ФСГС было обнаружено Garin E.N. et al. [41]. Однако, если предположить, что CD80 потенцирует протеинурию у больных с БМИ, какова

тогда роль IL-13 в патогенезе БМИ? По одной из гипотез именно IL-13 стимулирует экспрессию CD80 на подоцитах [42, 43]. По другой версии активация CD80 на подоцитах регулируется Toll-like рецепторами (TLR): TLR-3 и TLR-4, поскольку ЛПС активизируют иммунные клетки посредством TLR лиганд. В своей экспериментальной работе T. Ishimoto et al. обнаружили развитие протеинурии у крыс, получивших инъекцию TLR-3. Это исследование подтвердило, что экспрессия CD80 может быть определена как Т-клеточными цитокинами, так и TLR лигандами [44].

Генетические формы НС и БМИ

Подоциты являются хорошо дифференцированными клетками внешнего слоя клубочка. Они составляют окончательный барьер в потери белка с мочой посредством взаимодействия «ножек» подоцита (ПН) и щелевой диафрагмы. Базолатеральная часть ПН осуществляет центральную функцию подоцитов и содержит три мембранных домена: апикальная мембрана, комплекс белков щелевой диафрагмы и домен опорной пластины (т.е. базальную мембрану). ПН содержат динамичный, сократительный аппарат, состоящий из актина, миозина II, α -актинин-4, талина, винкулина и синаптоподина [45–47]. ПН крепятся к клубочковой базальной мембраны посредством $\alpha\beta$ 1-интегрина [48] и дистрогликана [49]. Было выявлено, что $\alpha\beta$ 1-интегрин сцеплен высокоаффинной связью с α 5-цепью ламинина-11 и низкоаффинной – с компонентами БМ [50]. Экспрессия $\alpha\beta$ 1-интегринов остается сохранной как при БМИ [51].

Дистрогликановые комплексы состоят из утсро-

фина и α - и β -дистрогликанов, и входят в состав мышечных и некоторых неммышечных клеток [52, 53]. По данным ряда исследователей, отмечается либо снижение, либо отсутствие экспрессии дистрогликанов, коррелирующее с активностью процесса при минимальных изменениях [53, 54], тогда как при ФСГС дистрогликаны в ткани почки сохранены [41]. Высокое сродство дистрогликановых комплексов к ламинину и агрину БМ обеспечивает целостность трехслойной структуры гломерулярного аппарата [52, 54, 55]. Интересно, что мутация гена, кодирующего синтез дистрогликана, приводит к летальному исходу уже внутриутробно [56].

Соединение ПН с аналогичными соседнего подоцита происходит с помощью щелевой диафрагмы, такое строение обеспечивает селективный проницаемый барьер в почках [57]. Следует отметить, что наше знание структуры и функции щелевой диафрагмы появилось после изучения генетических форм семейного НС, которые выявили несколько белков (подоцин, нефрин, α -актинин-4 и TRP6), мутация которых и определяет развитие последних [58–61]. Интересным оказалось, что среди пациентов с генетически детерминированными формами стероид-резистентного НС, по данным гистологического исследования, не более четверти (от 10 до 25%) имели морфологическую форму БМИ [58–61, 62]. Несмотря, что в целом БМИ не связана с мутациями известных генов, в ряде работ продемонстрирована ассоциация стероид-чувствительного НС с гетерозиготными мутациями генов подоцина, нефрина и TRP6 [63–66]. Более того, наличие семейных форм БМИ предполагает

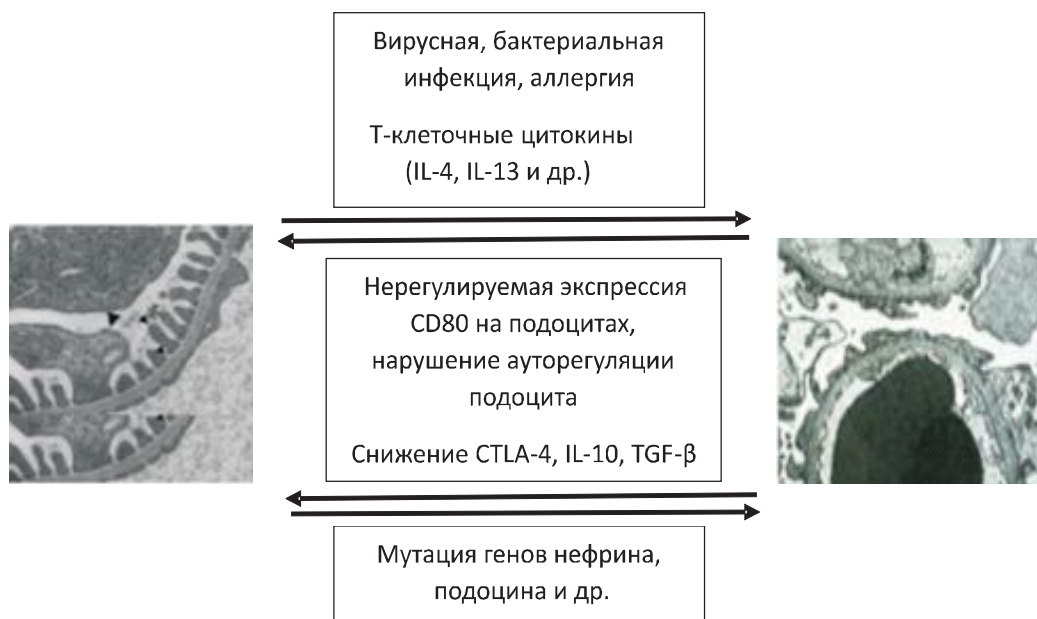


Рисунок. Патогенетические механизмы развития болезни минимальных изменений.

наличия генов, ответственных за развитие последних, среди которых может быть и ген эпителиального мембранного протеина-2, ответственного за развития НС в детской популяции [67].

Заключение

Накопленные знания о клинических и морфологических формах НС у детей за последние десятилетия демонстрируют, что в настоящее время его стероид-чувствительный вариант не всегда ассоциирован только с такой морфологической формой, как БМИ, но может наблюдаться у детей с ФСГС и при диффузном мезангиопролиферативном гломерулонефрите. Более того, в зависимости от этнической принадлежности БМИ имеет разную чувствительность к стероидам. Так, стероид-резистентность у пациентов с БМИ отмечается в 6,9% случаев. Среди детей Азии, Африки и Латинской Америки частота стероид-резистентности может достигать 40,8%. Такой высокий разброс, как мы полагаем, обусловлен различными патогенетическими механизмами БМИ: от иммунопатологических механизмов до генетических причин (рисунки).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-564
2. Boyer O, Moulder JK, Somers Michael JG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatric Nephrology* 2007; 22 (8) <http://link.springer.com/journal/467/22/8/page/1>: 1159-1166
3. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric Nephrology* 1999; 13: 13-18
4. Moura LRR, Franco MF, Kirsztajn GM. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure. *J Bras Nefrol* 2015;37(4):475-480
5. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS et al. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981;19(3):454-459
6. Webb NJ, Lewis MA, Iqbal J et al. Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis* 1996; 27(4):484-488
7. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1: 1353-1359
8. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK et al. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatric Nephrology* 2002; 17: 404-408
9. Siegel NJ, Kashgarian M, Spargo BH. Minimal change and focal sclerotic lesions in lipoid nephrosis. *Nephron* 1974; 13: 125-136
10. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974;13:105-108
11. Meyrier A. E pluribus unum: The riddle of focal-segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:135-140
12. Stokes BM, Markowitz GS, Lin J et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65:1690-1702
13. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2:556-560
14. Lagrue G, Branellec A, Blanc C et al. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine* 1975; 23: 73-75
15. Tanaka R, Yoshikawa N, Nakamura H, Ito H. Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron* 1992; 60: 35-41
16. Boulton Jones JM, Tulloch I, Dore B et al. Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol* 1983; 20: 72-77
17. Yoshizawa N, Kusumi Y, Matsumoto K et al. Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 1989; 51: 370-376
18. Mayurama K, Tomizawa S, Shimabukuro N et al. Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries. *Nephron* 1989; 51: 73-76
19. Fodor P, Saitua MT, Rodriguez E et al. T-cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child* 1982; 136: 713-717
20. Frank C, Herrmann M, Fernandez S et al. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510-517
21. Cunard R, Kelly CJ. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1409-1411
22. Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, Thornton AM. Control of T-cell activation by CD4q CD25q suppressor T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 58-67
23. Hulton SA, Neuhaus TJ, Callard RE et al. Circulating interleukin-2 receptor (IL2R) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997; 51(58): S83-S84
24. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693-1711
25. Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M et al. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 463-466
26. Ho IC, Lo D, Glimcher LH. c-maf promotes T helper cell type 2(Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin4-dependent and -independent mechanisms. *J Exp Med* 1998; 188: 1859-1866
27. Saxena S, Mittal A, Andal A. Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron* 1993; 65: 56-61
28. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin(IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1497-1501
29. Fuke Y, Endo M, Ohsawa I et al. Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 2002; 91: 769-770
30. Jos EG, Berg VD, Aten J et al. Interleukin-4 and Interleukin-13 Act on Glomerular Visceral Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 413-422
31. Van den Berg JG, Aten J, Chand MA et al. Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 413-422
32. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 8-9: 872-878
33. Sahali D, Pawlak A, Valancicute A et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1238-1247
34. Das J, Chen CH, Yang L et al. A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2001; 2: 45-50
35. Sahali D, Pawlak A, Le Gouvello S et al. Transcriptional and post-transcriptional alterations of I kappa B alpha in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648-1658

36. Cao C, Lu S, Dong C et al. Abnormal DNA-binding of transcription factors in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 790–795
37. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113:1390–1397
38. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P et al. CTLA-4 control over Foxp3 regulatory T cell function. *Science* 2008; 322: 271–275
39. Reiser J, Mundel P. Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2246–2248
40. Yu CC, Fornoni A, Weins A et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369:2416–2423
41. Garin EH, Mu W, Arthur JM et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78: 296–302
42. Lai KW, Wei CL, Tan LK et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1476–1485
43. Ishimoto T, Cara-Fuentes G, Wang H et al. Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes. *Pediatr Nephrol* 2013 Sep; 28(9):1803–1812
44. Ishimoto T, Shimada M, Gabriela G et al. Toll-like receptor 3 ligand, poly(I:C), induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6): 1439–1446
45. Kerjaszki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108:1583–1587
46. Drenckhahn D, Franke RP. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man. *Lab Invest* 1988; 59: 673–682
47. Mundel P, Gilbert P, Kriz W. Podocytes in glomerulus of rat kidney express a characteristic 44 KD protein. *J Histochem Cytochem* 1991; 39: 1047–1056
48. Adler S. Characterization of glomerular epithelial cell matrix receptors. *Am J Pathol* 1992; 141: 571–578
49. Regele HM, Fillipovic E, Langer B, et al: Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403–412
50. Kreidberg JA, Symons JM. Integrins in kidney development, function, and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 233–242
51. Heinrich M, Regele, Edith Fillipovic, Brigitte Lancer et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:403–412
52. Durbeej M, Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan in development and disease. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 594–601
53. Hemler ME. Dystroglycan versatility. *Cell* 1999; 97:543–546
54. Raats CJ, van den Born J, Bakker MA et al. Expression of agrin, dystroglycan, and utrophin in normal renal tissue and in experimental glomerulopathies. *Am J Pathol* 2000; 156: 1749–1765
55. Regele HM, Fillipovic E, Langer B et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403–412
56. Williamson RA, Henry MD, Daniels KJ et al. Dystroglycan is essential for early embryonic development: Disruption of Reichert's membrane in Dag1-null mice. *Hum Mol Gen* 1997; 6: 831–841
57. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 543–549
58. 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: 575–582
59. Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349–354
60. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251–256
61. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37: 739–744
62. Machuca E, Benoit G, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 2009; 18(R2): 185–194
63. Carrasco-Miranda JS, Garcia-Alvarez R, Sotelo-Mundo RR et al. Mutations in NPHS2 (podocin) in Mexican children with nephrotic syndrome who respond to standard steroid treatment. *Genet Mol Res* 2013; 24; 12(2):2102–2107
64. Lahdenkari HA, Кестилия М, Holmberg C et al. Nephrin ген (NPHS1) у пациентов с минимальным изменением нефротическим синдромом (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1856–1863
65. Mottl AK, Lu M, Fine CA, Weck KE. A novel TRPC6 mutation in a family with podocytopathy and clinical variability. *BMC Nephrol* 2013 May 10; 14:104
66. Петросян ЭК, Цыгин АН, Ильенко ЛИ и др. Полиморфный маркер R229Q гена подоцина у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология и диализ* 2006; 8(3): 268–271 [Petrosyan EK, Tzygin AN, Il'enko LI et al. Polymorphic marker R229Q of podocin gene at children with nephrotic syndrome. *Nephrology & dialysis* 2006; 8(3): 268–271]
67. Gee HY, Ashraf S, Wan X et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 95(6):884–890

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна

115404, Россия, Москва, ул. Липецкая, д. 14/1-203. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail Ed3565@yandex.ru

Prof. Edita K. Petrosyan,

Affiliations: 115404, Russia, Moscow, Lipetskaja str. 14 / 1-203. The Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.08.2015 г.

Принята в печать: 25.01.2016 г.