

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© С.Л. Морозов, В.В. Длин, 2023
УДК 616.611-002-021.3 : 616.61-002.27

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

ПРОБЛЕМА ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Сергей Леонидович Морозов^{1✉}, Владимир Викторович Длин²

^{1,2}Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

¹кафедра госпитальной педиатрии № 2, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹mser@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>

²vdlin@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748>

РЕФЕРАТ

Понятие фокально-сегментарного гломерулосклероза в клинической практике используется для описания как отдельного заболевания, так и для морфологической характеристики вторичного поражения почек. Наиболее часто фокальный сегментарный гломерулосклероз возникает в результате течения первичного гломерулонефрита и является причиной развития нефротического синдрома. Особенностью течения нефротического синдрома при фокальном сегментарном гломерулосклерозе является более длительный ответ на стероидную терапию или формирование зависимости/резистентности к глюкокортикостероидам. Несмотря на развитие научного прогресса, проблема фокального сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите остается по-прежнему актуальной. Понимание механизмов повреждения подоцитов, прогрессирования заболевания важно не только для фундаментальных исследований, но и для повседневной клинической практики.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, подоциты, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В. Проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите. *Нефрология* 2023;27(1):108-114. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

THE PROBLEM OF FOCAL-SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Sergey L. Morozov^{1✉}, Vladimir V. Dlin²

^{1,2} Research Clinical Institute of Pediatrics named after acad. Yu. E. Veltishcheva, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ Department of Hospital Pediatrics No. 2, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹mser@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>

²vdlin@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748>

ABSTRACT

The concept of focal segmental glomerulosclerosis in clinical practice is used to describe both a separate disease and morphological characteristics of secondary kidney damage. Most often, focal segmental glomerulosclerosis occurs as a result of the course of primary glomerulonephritis and is the cause of the development of nephrotic syndrome. A feature of the course of nephrotic syndrome in focal segmental glomerulosclerosis is a longer response to steroid therapy, or the formation of dependence/resistance to glucocorticosteroids. Despite the development of scientific progress, the problem of focal segmental glomerulosclerosis in primary glomerulonephritis is still relevant. Understanding the mechanisms of podocyte damage and disease progression is important not only for basic research, but also for everyday clinical practice.

Keywords: children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, podocytes, immunosuppressive therapy

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V. The problem of focal-segmental glomerulosclerosis in primary glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):108-114 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

ВВЕДЕНИЕ

Понятие фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в клинической практике используется для описания как отдельного заболевания, так и для морфологической характеристики вторичного поражения почек [1]. Термин гломерулосклероз применяют для описания поражения, связанного с облитерацией просвета капилляров внеклеточным матриксом, продуцируемым мезангиальными клетками. Как следует из определения, ФСГС включает в себя очаговое или фокальное поражение отдельных клубочков почек. При этом изменения носят преимущественно сегментарный характер, когда поражается только часть сосудистого пучка гломерулы, приводя к типичной морфологической картине. Спектр причин развития ФСГС достаточно разнообразен. Так, отмечено, что фокально-сегментарный-гломерулосклероз является последующей стадией болезни «минимальных изменений» – возрастная эволюция, что доказано повторными биопсиями почек [2]. Также формирование ФСГС отмечено при прогрессировании различных заболеваний, протекающих с поражением гломерулярного аппарата почек, таких как IgA-нефропатия, мембранозный гломерулонефрит (ГН), мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, реже бывает в результате рефлюкс-нефропатии на фоне дизэмбриогенеза почечной ткани [1–3].

Клинические проявления. Наиболее часто фокальный сегментарный гломерулосклероз возникает в результате течения первичного ГН и является причиной развития нефротического синдрома (НС) [3]. Особенностью течения НС при ФСГС является более длительный ответ на стероидную терапию или формирование зависимости/резистентности к глюкокортикостероидам. Ряд исследователей отмечают отсутствие ответа на терапию преднизолоном в течение 8 нед у

Таблица 1 / Table 1

**Морфологическая классификация ФСГС
(Клембовский А.И., 1989 г.)**
**Morphological classification of FSGS
(Klembovsky A.I., 1989)**

Тип	Морфологическая особенность
Клеточный	В ткани много мононуклеаров, есть клетки со вспененной цитоплазмой
Концевой	Склероз места выхода из гломерулы проксимального канальца, эпителий которого генетически близок подоцитам
Коллабирующий	Тяжелый вариант ФСГС с сегментарным и фокальным коллапсом капилляров, с дальнейшим склерозированием

50% пациентов с первичным гломерулонефритом, где морфологически определялся фокально-сегментарный гломерулосклероз [4–6]. При этом прогноз у таких пациентов по развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) неблагоприятный, примерно половина таких пациентов в течение пяти лет достигают развитие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) [6, 7].

Морфологическая характеристика. До настоящего времени нет единой морфологической классификации фокально-сегментарного гломерулосклероза. Попытка морфологической классификации ФСГС основывалась на степени и локализации поражения в отдельном клубочке, причем, на основании этих признаков, определялся прогноз заболевания. Одна из первых классификаций была разработана в отделе клинической патоморфологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии А.И. Клембовским в 1989 году (табл. 1) [2, 8, 9].

В дальнейшем представление о морфологической картине фокально-сегментарного гломерулосклероза расширялось, выделяя не только морфологические особенности, но и определяя их значение [10]. В настоящее время большинство морфо-

Таблица 2 / Table 2

Морфологическая классификация ФСГС, А.В. Fogo 2015 [1]
Morphological classification of FSGS, A.V. Fogo 2015 [1]

Тип	Морфологическая особенность	Значение
ФСГС (неуточненный тип)	Облитерация сегментарных участков капиллярного пучка клубочков внеклеточным матриксом	Не установлено
Коллапсирующий тип	Коллапс сосудистого пучка с пролиферацией клеток висцерального эпителия, гиперплазия подоцитов	Неблагоприятный прогноз. Частые рецидивы заболевания. Сниженный ответ на иммуносупрессивную терапию. Быстрое снижение функции почек
«Сотовый» ФСГС	Эндокапиллярная пролиферация, часто гиперплазия подоцитов	Ранняя стадия ФСГС
Концевой тип	Склерозирование проксимального участка сосудистого пучка	Благоприятный вариант течения ФСГС. Хороший ответ на иммуносупрессивную терапию
Прикорневой вариант	Склероз и гиалиноз на сосудистом полюсе гломерулы	Выраженный нефротический синдром. Чаще всего соответствует вторичным вариантам ФСГС

логов придерживаются классификации, разработанной группой авторов V.D. D'Agati, A.B. Fogo et al. (2004), которые выделяют 5 вариантов ФСГС (табл. 2) [1, 10].

Следует отметить, что оценка морфологического типа фокально-сегментарного гломерулосклероза может служить условным ориентиром эффективности назначаемой иммуносупрессивной терапии у пациентов с первичным ГН [11]. Группой авторов D. Agati, M. Alster et al. (2013) в ретроспективном исследовании у 138 пациентах с ГН оценивалась сравнительная эффективность микофенолата мофетила и циклоспорина А. Авторами было отмечено, что достоверной разницы эффективности между препаратами не получено, однако, было замечено, что наиболее низкий ответ на терапию, вне зависимости от используемых препаратов, был при «коллапсирующем типе» ФСГС, тогда как наилучший ответ на иммуносупрессивную терапию отмечен при «концевом типе» фокально-сегментарного гломерулосклероза [11].

Патогенез. Накопленный клинический и научный опыт определяет ФСГС как гетерогенное заболевание, имеющее множество причин, включая целый кластер моногенных заболеваний. В большинстве случаев термин фокально-сегментарный гломерулосклероз используется при первичном повреждении подоцитов вследствие повреждения циркулирующими иммунными комплексами. Те же изменения, возникающие на фоне системных заболеваний соединительной ткани, тромботических ангиопатий, тубулоинтерстициальных заболеваний приводят к вторичным повреждениям гломерул или вторичному ФСГС [12].

Наибольший интерес исследователей представляет изучение механизмов развития фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите. Несмотря на убедительные клинические доказательства того, что иммунная система играет решающую роль в развитии первичного ФСГС, точная характеристика иммунного фенотипа в значительной степени неизвестна, впрочем также остается неясным, осуществляется ли эта роль за счет прямого клеточного взаимодействия между иммунными и эпителиальными клетками или за счет действия различных цитокинов [13].

Ряд исследователей предполагают ключевую роль субпопуляций Т-клеток в качестве медиаторов первичного ФСГС. Так, анализ РНК образцов почек у детей с первичным гломерулонефритом для оценки роли Т-клеток в патогенезе ГН выявил профиль экспрессии транскриптов цитокинов,

вызывающий вовлечение Th2-клеток, в то время как цитокины Th1-клеток были подавлены [14, 15]. По данным X. Shao et al. (2009), в биоптатах почек с ФСГС выявлена высокая экспрессия IL-17, IL-23p19 и ядерного рецептора (RORc), которые непосредственно связаны с Th17-клетками [16]. Несмотря на то, что показана значимость роли субпопуляций Т-клеток в качестве медиаторов первичного ФСГС, точные механизмы патогенеза остаются неизвестными.

Важной представляется роль макрофагального звена иммунитета в патогенезе ФСГС. При морфологических исследованиях замечено, что внутрикапиллярное накопление пенистых клеток предшествует развитию ФСГС. Механизм образования пенистых клеток непосредственно связан с макрофагами, которые накапливаются в эндотелиальных участках клубочков, где поглощение липопротеинов низкой плотности приводит к дифференцировке их в пенистые клетки [10]. Le Berre L. et al. (2005) на биологических моделях продемонстрировали высокую транскрипцию цитокинов, ассоциированных с макрофагами, TNF α , IL-12, IL-6 и IL-17, а в образцах почек у детей с первичным ФСГС было обнаружено большее количество интерстициальных макрофагов CD68⁺ [14, 17].

Еще одним из ключевых звеньев в качестве иммунного поражения гломерул рассматриваются В-клетки. Анализ иммунного инфильтрата биоптатов почек детей с идиопатическим нефротическим синдромом выявил значительно более высокое количество гломерулярных CD20⁺ В-клеток у пациентов с ФСГС, что послужило поводом поиска таргетной терапии HC [17]. Гипотеза об участии В-клеток в патогенезе первичного ФСГС была предложена после успешного лечения пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом моноклональными антителами к CD20 В-клеток – ритуксимабом. Интересным является факт положительного влияния ритуксимаба на протеинурию при отсутствии интерстициальных или гломерулярных В-клеток в биоптатах почек, что объясняется прямым влиянием препарата на подоциты путем подавления активности сфингомиелин-фосфодиэстеразы-3b и стабилизации актин-цитоскелета подоцитов, потенциально приводя к замедлению повреждения ножек подоцитов, что ставит под сомнение исключительную роль В-клеток в генезе формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза [18].

Еще одним направлением стало изучение циркулирующих факторов проницаемости. В пяти-

десятилетиями прошлого столетия существовала теория о патогенезе первичного нефротического синдрома, вызванного некими циркулирующими в крови факторами. Косвенными подтверждениями явилось развитие СРНС у пациентов с трансплантатом почки, что самое интересное, при ретрансплантации другому пациенту без проявлений НС процесс в почке получал обратное развитие, также отмечена реакция больных с НС на использование плазмафереза [6, 19].

Одним из широкоизученных факторов циркуляции является рецептор активации урокиназы (uPAR) и его растворимая форма suPAR. Рецептор uPAR экспрессируется на множестве клеток, включая Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги, клетки гладких мышц и эндотелиальные клетки, участвуя в ряде клеточных функций, включая адгезию, пролиферацию, воспаление [6, 20]. В исследованиях Y. Xu (2001) была продемонстрирована высокая экспрессия uPAR во время нефрита, далее C. Wei (2008) доказал на биологических моделях значимость избыточной экспрессии рецептора в развитии подоцитопатии и появлении протеинурии у мышей [6, 21, 22]. При исследовании уровня экспрессии suPAR у пациентов с нефротическим синдромом отмечался его высокий уровень толь-

ко у пациентов с формированием ФСГС, тогда как при болезни минимальных изменений уровень соответствовал контрольной группе. Кроме того, было отмечено, что у детей с первичным СРНС (врожденный и инфантильный НС) имеет место высокий уровень экспрессии в плазме suPAR в отсутствие других маркеров воспаления, что свидетельствовало о его значении при генетически обусловленном НС [23].

В последние годы все чаще рассматриваются молекулярные механизмы патогенеза ФСГС у пациентов с первичным нефротическим синдромом. Jochen Reiser и его коллеги продемонстрировали активацию катионных каналов потенциального рецептора TRPC6 на выделенных изолированных клубочках биоптатов почек пациентов с «болезнью минимальных изменений», мембранозной нефропатией и ФСГС [24]. Высокая экспрессия ионных каналов TRPC6 при гломерулярных заболеваниях вызывает аналогичный механизм патогенеза, как и при мутациях гена TRPC6, т.е. повышение внутриклеточного кальция, что способствует развитию протеинурии и формированию гломерулосклероза [25, 26]. Помимо активации механизмов стимуляции кальциневрина и чувствительной к кальцию фосфатазы за счет высокой экспрессии

Таблица 3 / Table 3

Фенотипическая серия – фенотип/ген наследственных форм ФСГС
(<https://omim.org/phenotypicSeries/PS603278>)

Phenotypic Series – phenotype/gene of hereditary forms of FSGS
(<https://omim.org/phenotypicSeries/PS603278>)

Локализация	Клинический фенотип	Наследование	Ген	OMIM
19q13.2	ФСГС 1. Высокая протеинурия субнефротического уровня без развития нефротического синдрома, ХПН после 40–50 лет, морфологически ФСГС	АР	<i>ACTN4</i>	603278
11q22.1	ФСГС 2. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, ХПН после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>TRPC6</i>	603965
6p12.3	ФСГС 3. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС		<i>CD2AP</i>	607832
22q12.3	ФСГС 4. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС		<i>APOL1</i>	612551
14q32.33	ФСГС 5. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, нефротический синдром, артериальная гипертензия, гематурия, быстрое развитие тХПН в течение 5–7 лет после дебюта, морфологически ФСГС	АД	<i>INF2</i>	613237
15q22.2	ФСГС 6. Стероид резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС	АР	<i>MYO1E</i>	614131
10q24.31	ФСГС 7. Дебют заболевания на 2-м и 3-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, ХПН редко после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АР	<i>PAX2</i>	616002
7p14.2	ФСГС 8. Высокая протеинурия нефротического или субнефротического уровня без развития нефротического синдрома, ХПН после 40–50 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>ANLN</i>	616032
9q33.3	ФСГС 9. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, вентрикуломегалия, поликистоз почек, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС	АР	<i>CRB2</i>	616220
9q33.3	ФСГС 10. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, гематурия, ХПН редко после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>LMX1B</i>	256020

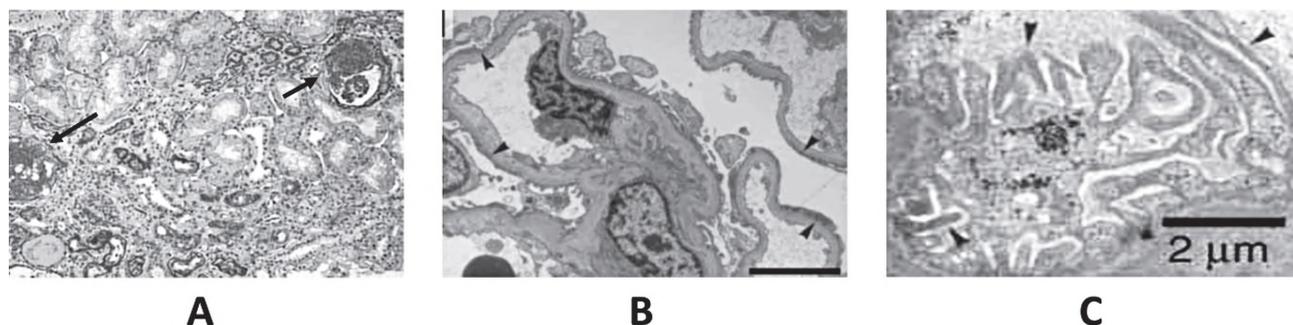


Рисунок. Примеры морфологии ФСГС, ассоциированного с мутацией гена CRB2 (собственное наблюдение). А – глобальный склероз; В – очаговое распластывания ножек подоцитов с чередованием сохранных участков гломерулярной базальной мембраны; С – выступающие пучки актина в области ножек подоцитов.

Figure. Examples of the morphology of FSGS associated with the mutation of the CRB2 gene (own observation) A – global sclerosis; B – Focal spreading of the pedicles of podocytes with alternating intact sections of the glomerular basement membrane; C – Protruding actin bundles in the region of podocyte pedicles.

TRPC6, включаются факторы транскрипции, рецепторы, ионные каналы, белки цитоскелета, белки, участвующие в механизмах апоптоза, которые приводят к прогрессированию фокального сегментарного гломерулосклероза [25]. В исследованиях, проведенных в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, С.Л. Морозовым и соавт. (2020), впервые продемонстрирована роль экспрессии катионных каналов потенциального рецептора TRPC в развитии фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей с первичным нефротическим синдромом. Полученные данные продемонстрировали высокую экспрессию катионных каналов потенциального рецептора TRPC6 и TRPC3 у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, причем показано достоверно отличие уровня экспрессии рецепторов TRPC 3-го и 6-го типа по сравнению с другими морфологическими вариантами у детей с первичным гломерулонефритом [25].

Особое место занимают моногенные формы фокально-сегментарного гломерулосклероза, определяющие его развитие вследствие мутаций, затрагивающих структурные или функциональные гены, определяющие строение гломерулярного аппарата почки.

Типичная клиническая картина нефротического синдрома и отсутствие каких-либо экстра-ренальных проявлений заболевания зачастую приводят к изначально неправильной интерпретации состояния ребенка, принимая его за дебют первичного нефротического синдрома, что приводит к необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии, так как такие больные изначально имеют первичную стероидную резистентность. В настоящее время выделяют 10 генетических вариантов ФСГС. В табл. 3 представлена фенотипическая серия, где показаны взаимосвязи

фенотип/ген, что позволило выделить отдельную нозологическую форму: фокально-сегментарный гломерулосклероз.

При морфологическом анализе наследственные формы ФСГС имеют особенности, учитывая которые можно предположить вариант заболевания. К ним относятся такие признаки, как глобальный склероз гломерул, очаговое распластывания ножек подоцитов с чередованием сохранных участков гломерулярной базальной мембраны и выступающие пучки актина в области ножек подоцитов [27] (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие научного прогресса, проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите остается по-прежнему актуальной. Понимание механизмов повреждения подоцитов, прогрессирования ФСГС важно не только для фундаментальных исследований, но и для повседневной клинической практики. Если рассматривать текущие исследования, посвященные проблематике ФСГС, на первый план выходят работы, посвященные способности к восстановлению гломерулярного барьера после повреждения. Подоциты представляют собой терминальные дифференцированные клетки с очень ограниченной способностью к регенерации или пролиферации. Поэтому механизм репопуляции подоцитов после их повреждения представляет большой интерес. D. Appel et al. (2009) было высказано предположение, что париетальные эпителиальные клетки (ПЭК), выстилающие Боуменову капсулу играют важную роль в регенерации подоцитов, мигрируя в очаг повреждения. [28]. Учеными показано, что ПЭК и подоциты происходят от общих мезенхимальных предшественников, а также продемонстрирована их способность экспрессировать молекулы плот-

ных контактов CD133 и CD24, являющихся маркерами стволовых клеток и влияющих не только на базальную мембрану клубочка, но и обеспечивающих канальцевую регенерацию [28, 29].

Таким образом понимание сложных взаимодействий клеток гломерул, включая эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и подоциты, потенциально позволит целенаправленно восстанавливать гломерулярный гомеостаз, препятствуя прогрессирующему нефросклерозу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):76–87. doi:10.1038/nrneph.2014.216
2. Клембовский ВИ, Длин ВВ, Османов ИМ, Морозов СЛ. Клиническая морфология заболевания почек у детей. Электронное издание. 2011
Klembovsky VI, Dlin VV, Osmanov IM, Morozov SL. Clinical morphology of kidney disease in children. Electronic edition. 2011
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2011;57(1 Suppl 1):A8, e1-526. doi:10.1053/j.ajkd.2010.10.007
4. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol JASN* 2013;24(5):702–711. doi:10.1681/ASN.2012070734
5. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(25):2398–2411. doi:10.1056/NEJMra1106556
6. Морозов СЛ, Длин ВВ. Маркеры стероидной резистентности первичного нефротического синдрома у детей. *Практическая медицина* 2021;19(1):15–21. eLIBRARYID: 45282134. doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-15-21 EDN GLNTLJ
Morozov SL, Dlin VV. Markers of steroid resistance of the primary nephrotic syndrome in children. *Practical medicine* 2021;19(1):15–21. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-15-21 EDN GLNTLJ
7. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017;62(6):29–44. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-44
Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017;62(6):29–44. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-44
8. Клембовский АИ. Диспластические основы развития нефропатий детского возраста. 1989;8(1):53–60
Klembovsky AI. Dysplastic bases for the development of childhood nephropathies. 1989;8(1):53–60 (In Russ.)
9. Клембовский АИ. Клиническая морфология нефропатии. В: *Детская нефрология*. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ, ред. Медицина, Л., 1989;27–59
Klembovsky AI. Clinical morphology of nephropathy. In: *Pediatric Nephrology*. Ed. Ignatova MS, Veltishcheva YuE. Medicine, Leningrad, 1989; 27–59
10. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2004;43(2):368–382. doi:10.1053/j.ajkd.2003.10.024
11. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2013;8(3):399–406. doi:10.2215/CJN.06100612
12. Rossini M, Fogo AB. Interpreting segmental glomerular sclerosis. *Curr Diagn Pathol [Internet]* 2004;10(1):1–10. doi:10.1016/j.cdip.2003.09.001. Available from: <https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968605303000735>
13. Braun F, Homeyer I, Alachkar N, Huber TB. Immune-mediated entities of (primary) focal segmental glomerulosclerosis. *Cell Tissue Res* 2021;385(2):423–434. doi:10.1007/s00441-021-03454-3
14. Le Berre L, Hervé C, Buzelin F, Usal C, Souillou J-P, Dantal J. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int* 2005;68(5):2079–2090. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00664.x
15. Steinmetz OM, Summers SA, Gan P-Y, Semple T, Holdsworth SR, Kitching AR. The Th17-defining transcription factor RORγt promotes glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011;22(3):472–483. doi:10.1681/ASN.2010040435
16. Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, Li Q, Xie YY, Wang XG et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2009;24(9):1683–1690. doi:10.1007/s00467-009-1194-x
17. Benz K, Büttner M, Dittrich K, Campean V, Dötsch J, Amann K. Characterisation of renal immune cell infiltrates in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2010;25(7):1291–1298. doi:10.1007/s00467-010-1507-0
18. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231
19. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Re-transplantation. *N Engl J Med [Internet]* 2012;366(17):1648–1649. doi:10.1056/NEJMc1202500. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1202500>
20. Desmedt S, Desmedt V, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]* 2017;54(2):117–133. doi:10.1080/10408363.2016.1269310. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1269310>
21. Xu Y, Berrou J, Chen X, Fouqueray B, Callard P, Sraer J-D et al. Induction of Urokinase Receptor Expression in Nephrotoxic Nephritis. *Nephron Exp Nephrol [Internet]* 2001;9(6):397–404. doi:10.1159/000052638. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/52638>
22. Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med [Internet]* 2008;14(1):55–63. doi:10.1038/nm1696. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm1696>
23. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ et al. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol [Internet]* 2012;23(12):2051–2059. doi:10.1681/ASN.2012030302. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2012030302>
24. Möller CC, Flesche J, Reiser J. Sensitizing the Slit Diaphragm with TRPC6 Ion Channels. *J Am Soc Nephrol [Internet]* 2009;20(5):950–953. doi:10.1681/ASN.2008030329. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008030329>
25. Морозов СЛ, Длин ВВ. Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021;66(5):67–74. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74
Morozov SL, Dlin VV. The role of cation channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2021;66(5):67–74. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74
26. Krall P, Canales CP, Kairath P, Carmona-Mora P, Molina J, Carpio JD et al. Podocyte-Specific Overexpression of Wild Type or Mutant Trpc6 in Mice Is Sufficient to Cause Glomerular Disease. *PLoS ONE [Internet]* 2010;5(9):e12859. doi:10.1371/journal.pone.0012859. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0012859>
27. Meyrier A. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol [Internet]* 2005;1(1):44–

54. doi:10.1038/ncpneph0025. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncpneph0025>

28. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20(2):333–343. doi:10.1681/ASN.2008070795

29. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, Brocheriou I, Ronco P, Gröne H-J et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 2014;184(12):3239–3248. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.007

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Тел.: +7(916)6099314, E-mail: mser@list.ru ORCID: 0000-0002-0942-0103

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Тел.: +7(916)634-34-53; E-mail: vdlin@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

About the authors:

Associate Professor Morozov Sergey Leonidovich MD, PhD.
125412 Moscow, st. Taldomskaya, d. 2. Research Clinical Institute of Pediatrics. acad. Yu. E. Veltishcheva, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Faculty of Pediatrics, Russian National

Research Medical University named after N. I. Pirogova Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7(916)6099314
E-mail: mser@list.ru ORCID: 0000-0002-0942-0103

Professor Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, DMedSci
125412 Moscow, st. Taldomskaya, d. 2. Research Clinical Institute of Pediatrics. academician Yu. E. Veltishchev, FGAOU VO RNIMU im. N. I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7(916)634-34-53; E-mail: vdlin@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Морозов С.Л.; анализ данных и написание статьи – Морозов С.Л.; научное редактирование – Морозов С.Л., Длин В.В.

Authors' contribution: The concept and design of the article – Morozov S.L. Data analysis and text writing – Morozov S.L. Scientific editing – Morozov S.L., Dlin V.V.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей», № 200080056.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 07.04.2022;
одобрена после рецензирования 30.06.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 07.04.2022;
approved after reviewing 30.06.2022;
accepted for publication 27.01.2023