

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2007  
УДК 616.61-008.6-079.4-056.7

*Г.-Й. Грене, Е. Кисс*

## НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

*G.J. Grene, E. Kiss*

## NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGIC DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. PART 1: DEFINITION, CLASSIFICATION, PATHOPHYSIOLOGY, GENETIC FORMS

Отдел клеточной и молекулярной патологии Германского онкологического научного центра, Гейдельберг, Германия

**Ключевые слова:** нефротический синдром, определение, классификация, морфология, патофизиология, диагностика.  
**Key words:** nephritic syndrome, definition, classification, morphology, pathophysiology, diagnostics.

Точный диагноз патологии гломерулярного отдела нефрона является важным для назначения соответствующей терапии и существенным для оценки прогноза течения заболевания. Помимо самого описательного диагноза, гистопатологическая оценка биопсии почек может быть источником информации об активности и степени хронизации патологического процесса в почках.

Биоптаты почек фиксируются в формалине, заливаются в формалин и анализируются при помощи трех основных методик: световая микроскопия, иммуногистохимия и электронная микроскопия. Для получения дополнительной информации при проведении дифференцировки и уточнения диагноза могут применяться методы молекулярной диагностики. Молекулярные диагностические маркеры, с известной функцией в патологическом процессе, могут определяться в режиме реального времени посредством RT-PCR (РТ-ПЦР) метода. Молекулярные маркеры позволяют определить «отпечатки пальцев заболевания» и выявить потенциальные механизмы, обуславливающие патологию определенных заболеваний. **Если подозревается наследственное заболевание, генотипирование на мутации специфических белков может быть использовано для дифференцировки приобретенных заболеваний от генетически обусловленных** (т.е. скрининг рано развивающегося ФСГС при мутациях NPHS1, NPHS2 или ACTN4).

Протеинурия является характерным признаком почти каждой формы заболевания гломерул. Если

протеинурия превышает 40 мг/м<sup>2</sup>/ч, то в результате может развиваться гипальбуминемия, сопровождающаяся отеками. Тяжелая протеинурия (3,5 г/день/1,73 м<sup>2</sup>), отеки, гипальбуминемия и гиперлипидемия свидетельствуют о наличии нефротического синдрома (НС).

НС развивается при ряде первичных и вторичных заболеваний клубочков (табл. 1). Причины нефротического синдрома должны разграничиваться, поскольку разные гломерулярные повреждения имеют различное клиническое течение и требуют самостоятельного лечения. Двумя первичными заболеваниями почек, которые наиболее часто манифестируют в виде НС, являются болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозный гломерулонефрит (МГ). Среди вторичных форм, которые наиболее часто проявляются НС, выделяют диабетический гломерулосклероз и амилоидоз (в частности AL и AA амилоидозы).

### Патофизиология

Одной из важнейших функций зрелого/сформированного клубочка является фильтрация плазмы крови без высокомолекулярных протеинов, крупнее альбумина (68 кДа). Полупроницаемость гломерулярной мембраны лежит в основе гломерулярной фильтрационной единицы. Она состоит из: 1) фенестрированных эндотелиальных клеток капиллярных петель; 2) собственно гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), богатой специфическими формами коллагена, ламинина, гепарансульфатными протеогликанами; 3) подоцитов – дифференцированных гломерулярных эпителиальных кле-

Таблица 1

### Причины и состояния, связанные с нефротическим синдромом (НС)

*Наследственный и врожденный НС*

*Идеопатический первичный НС*

Болезнь минимальных изменений

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Мембранозный гломерулонефрит

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Другие пролиферативные гломерулонефриты (в т.ч. мезангио-пролиферативный Ig A нефрит)

*Вторичный НС. Заболевания или факторы, связанные с вышеперечисленными формами гломерулонефрита или реактивного фокально-сегментарного гломерулосклероза; сахарного диабета (диабетический гломерулосклероз) и амилоидоза.*

#### **Метаболические расстройства**

Сахарный диабет

#### **Генерализованные системные заболевания / аутоиммунные заболевания**

Первичный и вторичный амилоидоз

Волчаночный нефрит, болезнь Шенляйн-Геноха, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шарпа, синдром Сьегрена, синдром Такаясу

#### **Лекарственные/токсические факторы**

Золото, героин, нестероидные противовоспалительные препараты, каптоприл, инфекция

#### **Бактерии**

Эндокардит, связанный со стафилококком, инфекция артерио-вентрикулярного шунта, сифилис

#### **Вирусы**

Гепатит В и С, СПИД, мононуклеоз, цитомегаловирус, варицелла

Паразиты: филяриоз, шистозоматоз, трипаносомиазис,

#### **Злокачественные опухоли**

Лимфомы (миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз), Карциномы (легкого, желудка, молочной железы, почек, щитовидной железы, шейки матки, яичников), меланома

#### **Аллергия /Атопия**

Пыльцевая аллергия, сывороточная болезнь, укусы насекомых

#### **Наследственные заболевания**

Альфа-1 антитрипсин дефицит, синдром Альпорта, болезнь Фабри, преэклампсия, везикулоуретеральный рефлюкс

ток с большой клеточной протяженностью и маленькими ножковыми отростками, взаимодействующими между собой и образующими щелевую диафрагму (рис. 1). Разрушение этой единицы под воздействием внешних, иммунных или генетических факторов приводит к потере фильтрационной способности и в конечном счете к появлению некоторых или всех клинических признаков нефротического синдрома.

Подоциты формируют последний барьер на пути транспорта белков. Повреждение подоцитов типично для значительной протеинурии. Действительно большинство форм НС характеризуются альтерацией подоцитов. Ранним проявлением этого является утрата целостности ножковых отростков и щелевой диафрагмы, что ведет к слиянию отростков. Прогрессирующее тяжелое повреждение сопровождается вакуолизацией, формированием псевдоцист и отслойкой подоцитов от ГБМ. Адгезия оголенной ГБМ к боуменовской капсуле приводит к склерозированию и облитерации гломерулярных петель. Эти изменения необратимы и в конечном итоге приводят к развитию сегментарного склероза.

Ножки подоцитов имеют контрактильную систему, состоящую из актина, миозина II,  $\alpha$ -актинина-4, талина и винкулина. Ножковые отростки соединяются с ГБМ через  $\alpha\beta 1$  интегрин и  $\alpha$ - $\beta$  дистрогликаны.  $\alpha\beta 1$  интегрин представляет собой рецептор для ламинина 10/11 в ГБМ. В щелевой диафрагме связью между соседними ножковыми отростками является измененное слипающееся соединение, состоящее из многочисленных проте-

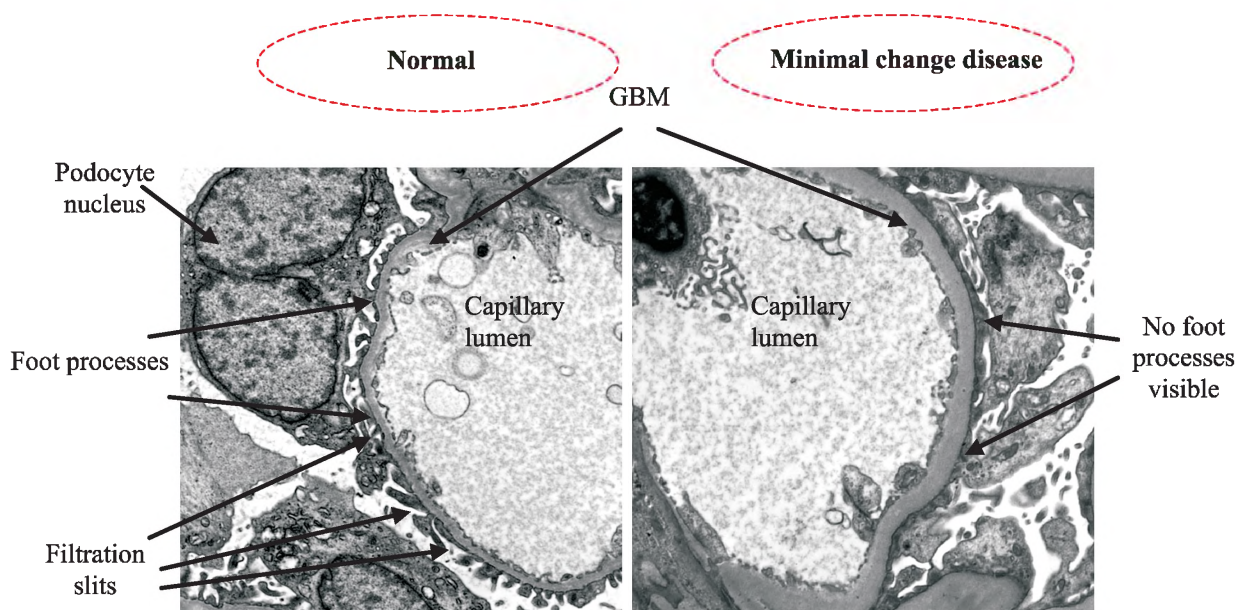


Рис. 1. Нормальный клубочек (слева): базальная мембрана капилляров клубочка, выстланная подоцитами с нормальными ножковыми отростками. Ножковые отростки сливаются при болезни минимальных изменений (справа). GBM – гломерулярная базальная мембрана.

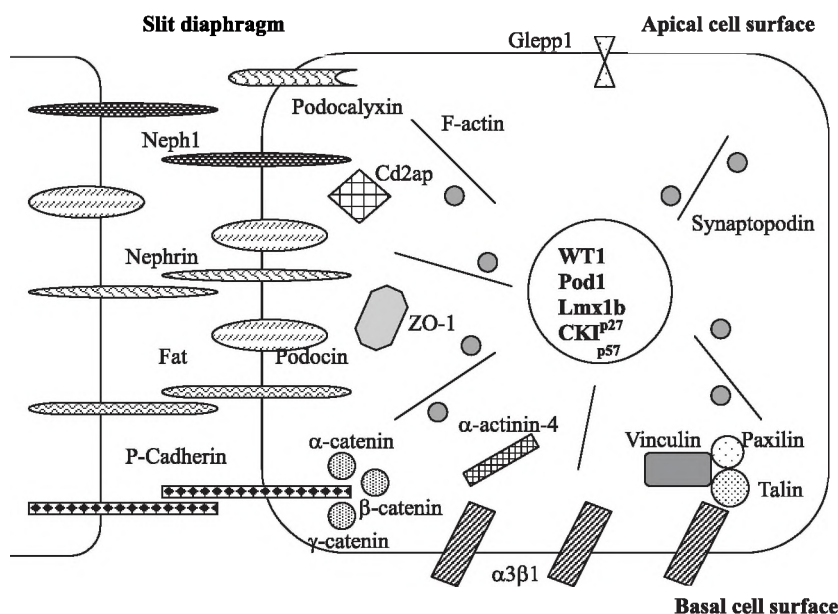


Рис. 2. Схема щелевой диафрагмы с перечнем генов, обычно экспрессирующихся зрелыми подоцитами. Межклеточные соединения и ассоциированные с ними белки: нефрин, P-кадхерин, Cd2ap, ZO-1; белки клеточной адгезии:  $\alpha 3 \beta 1$  интегрин; белки фокальной адгезии: талин, винкулин, паксиллин; цитоскелет ассоциированные протеины:  $\alpha$ -актинин-4, синаптоподин; трансмембранные рецепторные белки: подоцин, Glepp1, подокальцин; факторы транскрипции: WT1, Pod1, Lmx1b; белки клеточного цикла: p27, p57; [модифицировано по: Morello R, Lee R. *Pediatric Research*, 51:551-558, 2002]. Мутации генов этих протеинов связаны с НС.

инов, включая нефрин, P-кадхерин, CD2AP, ZO-1, FAT, подоцин и Neph1. Синаптоподин является членом класса пролин-насыщенных белков и, как  $\alpha$ -актинин-4, взаимодействует посредством плотного контакта с MAG-1, который также экспрессируется в подоцитах.

CD2 – ассоциированный протеин служит «соединительным устройством» для нефрина и подоцина, связывая эти протеины с актиновыми филаментами цитоскелета. С другой стороны, будучи кардинальными для структурной организации щелевой диафрагмы, эти протеины участвуют в сигнальных путях клеток (нефрин и CD2 AP связаны с фосфоинозитид -3- гидроксикаиназой (PI3K) и вместе стимулируют активацию серин-треонинкиназы, АКТ).

Механизмы повреждения гломерул, которые ведут к прогрессированию протеинурии, до конца не ясны.

1) Иммунные механизмы являются центральными в патогенезе большинства типов гломерулярных заболеваний.

2) Неиммунные механизмы также могут обеспечивать нарастание повреждений. Эти процессы включают адаптационные, гемодинамические и физические факторы, которые способствуют развитию интрагломерулярной гипертензии и повышению интраваскулярного давления.

Иммунные механизмы могут быть разделены

на две категории: гуморальные и клеточно-опосредованные. Выявлены две формы антител, опосредующих повреждение: с иммунными комплексами *in situ* и с циркулирующими иммунными комплексами. Характеристики заряда и размера иммунных комплексов определяют зону их интрагломерулярной локализации и соответственно клиническую картину заболевания. Субэндотелиальные и мезангиальные депозиты индуцируют, чаще всего, нефритический мочевой осадок, субэпителиальные депозиты – типичную тяжелую протеинурию и НС. Расположение иммунных депозитов частично определяет вовлечение клеток воспаления в развитие повреждений в развитии повреждений клубочков. Иммунные комплексы с субэпителиальной стороны отделены от микроцирку-

ляции базальной мембраной, которая ограничивает активацию интраваскулярного комплемента, активацию эндотелия и доступ лейкоцитов. Напротив, иммунные комплексы субэндотелиальной и мезангиальной локализации являются более доступными для циркулирующих клеток воспаления. Это может приводить к адгезии и активации лейкоцитов. Клетки воспаления высвобождают растворимые медиаторы, такие как цитокины, протеолитические ферменты (миелопероксидаза, нейтральная серин протеаза (эластаза, катепсин G), цистеиновые протеазы, металлопротеиназы (желатиназа) или реактивные метаболиты кислорода (гидроксирадикалы, водородные пероксиды, супероксиды, гипохлорные кислоты). Эти медиаторы могут усиливать существующий иммунный ответ, напрямую повреждая гломерулярные клетки, или способствуя деградации и денатурации белков, составляющих матрикс гломерулярного фильтрационного барьера.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НС

В течение нескольких последних лет были выявлены некоторые формы НС, вызываемые мутациями генов, которые кодируют структурные компоненты гломерулярного фильтра. Эти гены кодируют протеины, которые, по-видимому, являются незаменимыми для функции подоцитов. Они включают молекулы, которые располагаются в щелевой диафрагме (нефрин, подоцин), факторы транскрипции (WT1, LMX1B) и компоненты цитос-



Таблица 2

**Перечень человеческих генетических синдромов, ассоциированных с НС и их соответствующими генетическими локусами (модифицировано *Morello et al, Pediatric Research, 51:551-558, 2002*); объяснения в тексте. NPS - Nail-Patella синдром; WAGR: опухоль Вильома (Wilms tumor), аниридия (aniridia), урогенитальные аномалии (genitourinary anomalies), синдром умственной отсталости (mental retardation syndrome); AR- аутосомно рецессивный, AD- аутосомно доминантный)**

| Локус    | Ген          | Протеин             | Заболевание                                                                     |
|----------|--------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 19q13.1  | <i>NPHS1</i> | Nephrin             | Наследственный нефротический синдром, финский, AR                               |
| 1q25-q31 | <i>NPHS2</i> | Podocin             | Стероид-устойчивый НС, AR                                                       |
| 9q34     | <i>LMX1B</i> | LMX1B               | NPS, AD                                                                         |
| 19q13    | <i>ACTN4</i> | $\alpha$ -Actinin-4 | Фокально-сегментарный гломерулосклероз, AD                                      |
| 11p13    | <i>WT1</i>   | WT1                 | Денис-Драша (Denys-Drash) синдром, Фразье(Frasier) синдром, БАГР (WAGR) синдром |

келета (альфа-актинин-4). Описано довольно много семейных и спорадических случаев таких заболеваний.

*Нефрин* – основной компонент щелевой диафрагмы. Это трансмембранный белок, относящийся к иммуноглобулиновому суперсемейству. Он содержит восемь экстрацеллюлярных Ig областей и один фибронектиновый фрагмент (motif). Мутация нефринового гена (*NPHS1*) является ответственной за врожденный НС финского типа (CNF), который характеризуется тяжелой протеинурией, начинающейся уже в утробе. Частота данного заболевания 1/8200 новорожденных в Финляндии. Финские CNF-дети имеют две мутации Fin-major в экзоне 2 и Fin-minor в экзоне 26, которые являются причиной CNF в 97% случаев в Финляндии. Обе мутации ведут к образованию усеченного белка, который не экспрессируется на поверхности подоцитов. С другой стороны, у «нефинских» пациентов выявляются «индивидуальные» мутации. К настоящему времени описано более чем 60 мутаций *NPHS1*.

Заболевание прогрессирует быстро. После рождения сопровождается нефротическим синдромом. Смерть наступает в течение первых 2 лет жизни. CNF не имеет отличительных патологических признаков, но при электронной микроскопии выявляется диффузное слияние ножковых отростков подоцитов. Трансплантация почек служит единственным эффективным лечением. Однако более чем у 20% пациентов после трансплантации развивается посттрансплантационный нефротический синдром.

*Подоцин* является мембранным белком из семейства стоматинов. Мутация гена подоцина (*NPHS2*) вызывает аутосомно-рецессивную, стероид-устойчивую форму ФСГС, похожую на некоторые случаи «спорадического» ФСГС. Это заболевание течет более мягко, чем CNF, и проявляется развитием протеинурии, по крайней мере через несколько месяцев, а часто и через несколько лет после рождения. Исследование на мышах показало,

что CD2 – протеин-адаптор (CD2AP), который, как известно, собирает и связывает функционирующие CD2 рецепторы Т-клеток с цитоскелетом, взаимодействуя с внутриклеточными зонами С-окончаний нефрина и необходим для стабилизации щелевой диафрагмы. У мышей с дефицитом CD2AP развивается наследственный нефротический синдром со сглаживанием ножек подоцитов, увеличением продукции экстрацеллюлярного матрикса и гиперплазией клеток мезангия, что ведет к фатальной почечной недостаточности.

При исследовании гомологов нефрина было выявлено новое семейство генов, которые кодируют семейство NPH-белков. Делеция мышинного гена *NEPH1* приводит к тяжелой протеинурии и смерти мышей в течение 8 недель после рождения. Признаки повреждений, найденные в почке, были ограничены юктагломерулярными клубочками. В них наблюдали дилатацию пространства боуменовской капсулы. В то же время, субкапсулярные клубочки выглядели нормальными. Электронномикроскопически выявлялись слияния ножковых отростков подоцитов *NPH1*-/-мышей. Проявления заболевания в этом случае менее тяжелы, чем те, которые наблюдаются при мутациях *NPHS1*. Тем не менее очевидно, что *NEPH1* имеет важное значение в поддержании целостности щелевой диафрагмы.

Две дополнительные разновидности семейства белков NPH были недавно идентифицированы у мышей *NEPH2* и *NEPH3*. Неизвестно, могут ли мутации NPH белков вызывать нефротический синдром.

Мутации *ACTN 4*, который кодирует альфа-актинин-4, т.е. актиновый филамент – поперечно-связанный протеин, были найдены в семьях с аутосомно доминантной формой ФСГС, подчеркивая роль актинового цитоскелета в функции подоцитов. Эта форма ФСГС характеризуется медленно прогрессирующей нефротической протеинурией и почечной недостаточностью.

### Синдром Альпорта: классификация и вовлеченные гены

| Синдром                                | Ген                                             |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Х-хромосомный синдром Альпорта         | <i>COL 4A5</i>                                  |
| Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта | <i>COL 4A3</i><br><i>COL 4A4</i>                |
| Аутосомно доминантный синдром Альпорта | <i>COL 4A3</i>                                  |
| Семейная доброкачественная гематурия   | <i>COL4A3</i>   (гетерозигота)<br><i>COL4A4</i> |

Ген опухоли Вильмса (WT1) это цинковый палец (zinc finger) – транскрипционный фактор, который действует как в раннем периоде уретрально-почкового-метанефритического мезенхимального взаимодействия, так и в позднем периоде подоцитарного морфогенеза и существования. Несмотря на то, что потеря его функции и предрасполагает пациентов к риску развития опухоли Вильмса, мутации могут обеспечивать возникновение новообразований урогенитальной системы, наблюдающихся при Дэнис-Драш-синдроме и синдроме Фразье.

Синдром Дэнис-Драша характеризуется диффузным мезенхимальным склерозом с нефротическим синдромом, псевдогемафродитизмом у мужчин и опухолью Вильмса.

Синдром Фразье (Frasier) связан с тяжелым нефротическим синдромом, дисгенезом гонад и риском развития гонадных опухолей, особенно гонадобластомы. Морфология почек у этих пациентов часто демонстрирует ФСГС.

*WAGR(WAGR)*-синдром – редкое генетическое расстройство, характеризующееся делецией *de novo* 11p13 локуса хромосомы и клинически связанное с опухолью Вильмса, аниридией, мочеполовыми аномалиями и задержкой развития.

Значимость ГБМ-специфичных экстрацеллюлярных компонентов для поддержания интактности фильтрационной единицы (комплекса) было продемонстрировано в исследованиях человеческой и мышинной моделей почечных заболеваний.

Тип коллагена 4, состоящий из двух альфа-1 и одной альфа-2 цепей, является важнейшим компонентом базальной мембраны. Несмотря на повсеместное наличие альфа-1 и альфа-2 цепей в коллагене 4 типа, альфа-3,4,5 цепи коллагена четвертого типа были найдены в специфических зонах: базальная мембрана клубочка и дистальные каналы, нейромускулярные соединения глаз, легкое, ухо и семенные каналы. Во время нефрогенеза коллаген с альфа-3,4,5 цепями проявляется на стадии развития капиллярных петель и альфа-3,4,5 тример прогрессивно замещает альфа 1,2, как доминантный компонент ГБМ-мембраны.

Мутации в 4 типе коллагена генов альфа 3 и 4

(*COL4A3*, *COL4A4*) могут иметь доминирующий негативный эффект на коллагеновую сеть и структуру ГБМ, приводя в итоге к развитию различных фенотипов (заболеваний), начиная с классического синдрома Альпорта вплоть до семейной гематурии.

*Синдром Альпорта (CA)*. Синдром Альпорта – форма наследственного нефрита, при котором у пациентов обычно выяв-

ляется рецидивирующая гематурия, часто с развитием нейросенсорной глухоты и расстройств зрения, а также развитием терминальной почечной недостаточности во 2-й или 3-й декаде жизни. Могут встречаться формы с протеинурией и нефротическим синдромом.

#### Классификация

Синдром Альпорта – это генетически гетерогенное расстройство (табл. 3). Около 80-85% пациентов имеют X-связанное наследование (дефект *bXq22*), приводящее в результате к мутации *COL4A5* гена. Большинство остальных пациентов имеют аутосомно-рецессивный синдром Альпорта, благодаря мутации или *COL4A3* или *COL4A4* во второй хромосоме. В незначительном меньшинстве семей проявляется аутосомно-доминантное заболевание, которые является результатом мутации в генах *COL4A3* и *COL4A4*.

Гетерозиготность мутации *COL4A3* или *COL4A4* является причиной болезни тонкой гломерулярной базальной мембраны при доброкачественной семейной гематурии.

Многие аспекты гетерогенности и фенотипической вариабельности, очевидно, являются мутационно зависимыми. Например, семьи с X-связанным синдромом Альпорта, при крупных делециях, нонсенс (nonsens) мутациях или малых мутационных изменениях решетки считывания ассоциируются с 90% риском развития ТПН до 30 лет и 90% риском развития потери слуха. Несуществующие или сплайс (splice) мутации дают 50-70% риска. Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта является также гетерогенным, с missense мутациями ассоциированными с рядом фенотипов, начиная с болезни тонких мембран и кончая полной клинической картиной синдрома Альпорта.

#### Патология почек

Светооптические патогномичные повреждения при синдроме Альпорта отсутствуют. Биопсия почек на ранних этапах развития заболевания выявляет нормальные клубочки или минимальные клубочковые дефекты, проявляющиеся в нерегулярном расширении мезангия, фокальном утолщении капсулы клубочка, фокальной гиперклеточно-

стью мезангия или эндотелия, или их обоих. Эритроцитарные цилиндры могут быть найдены в канальцах или интерстиции, что считается достаточно обычным. Поздние повреждения состоят из сегментарной или диффузной мезангиальной клеточной пролиферации, увеличения матрикса и утолщения капиллярных стенок.

Тубулоинтерстициальные повреждения, характеризующиеся фокальным утолщением базальной мембраны, интерстициальным фиброзом, тубулярной экстазией и атрофией, часто имеют место. Нередко могут быть найдены пенистые интерстициальные клетки. О прогрессирующем характере заболевания говорит появление сегментарного склероза и гиалиноза в сосудистом полюсе клубочка.

Иммуногистохимически возможно выявление сегментарного или диффузного отложения C3 и IgM в мезангии и сосудистом полюсе. Позитивная диагностика X-связанной и аутосомно-рецессивной форм синдрома Альпорта может быть установлена иммуноокрашиванием в почечных биоптатах альфа цепей 4 типа коллагена. Коллаген  $\alpha 3-\alpha 5$  при флуоресценции отсутствует у большинства пациентов.

Биопсия почек является диагностически значимой при синдроме Альпорта тогда, когда электронномикроскопически наблюдается диффузное расщепления ГБМ. Однако чаще это наблюдается у мужчин с X-связанной формой синдрома Альпорта, которая имеет тяжелую форму течения заболевания. У женщин при X-связанном синдроме Альпорта наблюдаются преимущественно тонкие базальные мембраны, а не расщепление с прерванными волокнами коллагена, при окрашивании на  $\alpha 3-\alpha 5$  цепи (мозаичное окрашивание образца).

X-связанный синдром Альпорта (СА) может быть также диагностирован при *иммуногистохимическом* исследовании биоптатов кожи на альфа-5 цепь коллагена типа 4. Было установлено, что достоверность иммуногистохимического исследования кожи для диагностики X-связанного СА составляет 80% у больных мужчин и в меньшем проценте случаев у женщин. Совсем недавно было показано, что использование конофокальной микроскопии для исследования эпидермальной базальной мембраны позволяет выявлять измененное распределение альфа-4 цепи у значительно большей части пациентов с X-связанным СА. В значительной мере диагностика СА с помощью биопсии кожи основывается на использовании специфичных антител.

При *болезни тонких мембран* ультраструктурным проявлением является простое истонче-

ние базальной мембраны; прогрессирующее разрушение ГБМ, почечная недостаточность, экстраренальные проявления встречаются крайне редко. Есть предположения, что данное состояние встречается у 1% населения. Частота заболевания равномерно распределена между полами и наиболее частой формой наследования является аутосомно-доминантный тип, который редко отмечается при СА. Считается, что болезнь тонких базальных мембран очень редко ассоциируется с протеинурией.

Существенно, что у пациентов с делецией *COL4A5* при СА при проведении трансплантации почек весьма вероятно развитие в посттрансплантационном периоде анти- ГБМ-нефрита (3–7 % у трансплантированных пациентов с СА).

**Синдром Нейл-Пателла (СНП)** – это аутосомно-доминантное заболевание, связанное с хромосомой 9q34. Дефекты в *LMXB1* транскрипционном факторе являются ответственными за развитие данной патологии. *LMXB1* является LIM-хоумдоменинным (homedomain) транскрипционным фактором и способствует контролю за состоянием матриксных белков подоцитов. Такими же свойствами обладают гены *CD2AP*, контролирующие синтез подоцита. Тяжелая редукция гломерулярной экспрессии  $\alpha 3$  и  $\alpha 4$  цепей 4-го типа коллагена и подоцита и *CD2AP* наблюдалась при отсутствии *LMXB1* у мышей.

СНП характеризуется аномалиями ногтей и костей, ассоциируясь с вовлечением в процесс клубочков у 40% пациентов. Прогрессирование нефротического синдрома и/или терминальная почечная недостаточность встречается менее чем в 10% случаев. Типичные изменения клубочков состоят из накопления фибриллярного материала, в неравномерной по толщине гломерулярной базальной мембране. Клубки фибрилл могут располагаться и в мезангиальном матриксе. Такие нарушения наблюдаются у пациентов СНП с протеинурией и, что удивительно, могут встречаться у больных без отчетливого повышения экскреции белка с мочой.

Диагноз СНП устанавливается по рентгенологическим и клиническим признакам.

*(Продолжение следует)*

Перевод с английского:  
В.Г. Сиповский

Поступила в редакцию 05.02.2007 г.  
Принята в печать 07.06.2007 г.