



## Современные Этиопатогенетические Механизмы Гломерулярных Патологий У Детей

Ганиева Ш.Ш., Эргашева М.У.

Бухарский государственный медицинский институт

## Modern Etiopathogenetic Mechanisms of Glomerulopathy in Children

Ganieva Sh.Sh., Ergasheva M.U.

Bukhara State Medical Institute

### ABSTRACT

В настоящем обзоре представлены современные исследования зарубежных авторов, раскрывающие иммунные аспекты патогенеза заболеваний клубочкового аппарата почек у детей. Автором обобщены и систематизированы наиболее значимые иммунологические факторы, участвующие в формировании гломерулопатий у детей.

This review presents modern studies by foreign authors that reveal the immune aspects of the pathogenesis of diseases of the glomerular apparatus of the kidneys in children. The author summarizes and systematizes the most significant immunological factors involved in the formation of glomerulopathies in children.

Гломерулопатии (ГП) – гетерогенная группа заболеваний, основным признаком которых является первичное страдание гломерулы (клубочка). Этим ГП отличаются от другой гетерогенной группы нефрологических заболеваний, где первичным является поражение тубулоинтерстициальной ткани и называется эта патология – тубулопатиями. Существует и третья группа поражения почек, когда одновременно наблюдается включение в патологический процесс и гломерул, и тубул, что предполагает название «нефропатия». Однако последний термин употребляется очень редко, хотя сочетание поражения гломерулярного и тубулярного отделов нефрона встречается практически во всех случаях прогрессирования патологии почек вне зависимости от первичного страдания того или иного его отдела. В настоящее время стало очевидным, что неблагоприятное развитие патологии почек как у взрослых, так и у детей связано с развитием тубулоинтерстициальных изменений, которые в сочетании с прогрессированием ГП приводят к неблагоприятному исходу – развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [2].

В науке за последнее десятилетие сделан значимый шаг в изучении и понимании этиологии и патогенеза гломерулонефритов (ГН). Механизмы формирования ГН имеют достаточно сложный

### ARTICLE INFO

**Received:** 26<sup>th</sup> September 2022

**Revised:** 13<sup>th</sup> October 2022

**Accepted:** 17<sup>th</sup> November 2022

**KEY WORDS:** Дети, Гломерулопатия, Гломерулонефрит, Иммунная Система, Патогенез

Children, glomerulopathy, glomerulonephritis, immune system, pathogenesis

характер, этиопатогенез данного заболевания не до конца понятен и изучен, поэтому представляет определенный интерес среди исследователей. Этиопатогенез ГН условно может быть разделён на два компонента: иммунокомплексный и антительный. Иммунокомплексный механизм обеспечен за счёт отложения в клубочках иммунных комплексов, содержащих в своём составе антигены и антитела к ним. Эти комплексы циркулируют в сосудистом русле, а затем откладываются на наружной поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и в мезангии клубочков. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают воспаление, вокруг них происходит скопление нейтрофилов и макрофагов, которые способны выделять вещества, способные повреждать структуру клубочков. Антительный механизм развития ГН определяется тем, что иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, повреждающие базальную мембрану капилляров. Антигены базальной мембраны становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатываются аутоантитела. Комплимент оседает на мембране в зоне локализации комплекса аутоантиген – аутоантитело. Затем происходит миграция нейтрофилов к базальной мембране, выделение ферментов, усиливающих повреждение мембраны. С тромбоцитами, находящимися в месте повреждения мембраны, связано выделение вазоактивных веществ, которые усиливают воспалительный процесс. Рассмотренные выше механизмы в развитии и прогрессировании ГН относятся к иммунным, но следует упомянуть и о существовании так называемых неиммунных механизмах заболевания, это прежде всего повышение в крови концентрации кининов, серотонина, ренина, простагландинов, АГ, выпадение фибрина в клубочковых капиллярах, повреждающее действие протеинурии на клубочки и канальцы [3].

Многочисленные заболевания почек, связанные с вирусными инфекциями появились за последние несколько десятилетий. Некоторые вирусы являются ренотропными и размножаются в почках, тогда как другие вызывают почечную патологию косвенно. Диагноз вирусассоциированной болезни почек обычно основывается на неспецифических клинических проявлениях. Серологическое тестирование, иммуногистохимия, электронная микроскопия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и флуоресцентные методы гибридизации *in situ* требуются для подтверждения конкретного диагноза. Механизм действия повреждения почек часто бывает сложным и состоит из прямых вирусных цитопатических эффектов, адаптивного иммунного ответа с возможным отложением иммунных комплексов и высвобождением цитокинов, способствующих воспалению [16].

Поражение почек является одним из наиболее распространенных внепеченочных проявлений хронической ВГВ-инфекции. ВГВ-ГН остается одним из наиболее распространенных вторичных гломерулярных заболеваний среди китайского населения. Среди детей с ГН преобладают пациенты мужского пола [18].

Вирусы способны индуцировать широкий спектр гломерулярных нарушений, которые можно классифицировать по длительности активной вирусемии: острые, подострые или хронические. Варибельные реакции адаптивной иммунной системы на каждый временной период вирусной инфекции механистически приводят к различным гистологическим формам повреждения клубочков. Уникальное наличие хронического вирусемического состояния носительства либо вирусного гепатита С (ВГС), либо ВИЧ привело к возможности детального изучения различных патогенетических механизмов вирусиндуцированного повреждения клубочков, включая прямое вирусное инфицирование почечной ткани и развитие ЦИК, состоящих из вирусных антигенов, осаждающихся вдоль базальной мембраны клубочков. Эпидемиологические данные показывают, что примерно 25-30% всех ВИЧ-инфицированных коинфицированы ВГС и 5-10% всех пациентов с ВГС коинфицированы ВИЧ. Эта ситуация часто может привести к сложной дифференциальной диагностике, когда гломерулярная болезнь возникает в этой двойной инфицированной популяции и требует, чтобы клиницист был знаком с клинической картиной, лабораторным исследованием и патофизиологией развития почечной недостаточности как для ВГС, так и для ВИЧ. Оба этих вируса могут быть классифицированы в соответствии с новой классификацией инфекционно-ассоциированного ГН, а не перечислены в качестве причин постинфекционного ГН, как это было применено к ним ранее. Ни один из этих вирусов не приводит к повреждению почек после латентного периода контролируемой и неактивной вирусемии. Генезы ВГС- и ВИЧ-ассоциированных гломерулярных заболеваний имеют общую зависимость от наличия активной вирусной репликации

для поддержания повреждения почек, поэтому заболевание почек не может быть включено в список "постинфекционных" ГН [9].

Несмотря на то, что роль основных классов Ig в развитии ГН в настоящее время не вызывает сомнений, в доступной литературе относительно небольшое число публикаций, посвященных исследованию Ig при ГН. Антитела класса IgM относятся к «ранним», по структуре являются наиболее крупномолекулярными, слабоспецифичными, могут связывать сразу пять молекул антигена. Это ведет к образованию крупных ЦИК и способствует более быстрому выведению антигена из циркуляции, а также предотвращает возможность их прикрепления к клеткам и инициации патологического процесса. Известно, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способности IgM в сотни раз выше, чем у IgG. Согласно литературным данным, повышение концентрации IgM в сыворотке крови нередко отмечается при ОГН либо обострении ХГН. IgG являются основными антителами вторичного иммунного ответа. За счет активации комплемента, опсонизации и активации фагоцитоза реализуют свою основную биологическую функцию – защиту организма от возбудителей и продуктов их жизнедеятельности. Обладая высокой специфичностью, они активно участвуют в иммунном ответе и одновременно регулируют его за счет других гуморальных и клеточных факторов, определяя в конечном итоге его полноценность. По данным некоторых исследователей, падение концентрации IgG в крови и увеличение уровня их экскреции с мочой при ГН является прогностически неблагоприятным симптомом и свидетельствует о хроническом течении ГН. В то же время сведения об уровне IgA при разных формах ГН остаются противоречивыми. Однако, несмотря на доказанную роль гуморальных факторов иммунитета (Ig, В-лимфоцитов) в развитии воспаления в почках, степень участия и значимые патогенетические механизмы реализации их эффекта, особенно в детском возрасте, остаются малоизученными [1].

Каскад комплемента является важным звеном врожденной и адаптивной иммунной системы и состоит из классических, альтернативных и лектиновых путей. Альтернативный путь постоянно находится под низким уровнем активации через процесс, называемый "тиковером", и контролируется регуляторами, расположенными вдоль пути. При активации генерируется C3b, который затем катализирует дальнейшую активацию альтернативного пути. Фактор комплемента Н является важным регулятором этого процесса, способствующим ассоциации критического фермента конвертазы C3. Поэтому неудивительно, учитывая, что фактор Н является основным регулятором комплемента жидкой фазы, что аномалии в этом белке связаны с несколькими заболеваниями, в том числе атипичным гемолитико-уремическим синдромом и ГН. У мышей с дефицитом фактора комплемента Н развивается почечная недостаточность с признаками патологии человека [7].

Лимфоциты, такие как В- и Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги, играют ключевую роль в патогенезе иммуноопосредованного ГН. В-клетки экспрессируют поверхностные молекулы клеток, включая CD19, которые регулируют антигенные реакции, развитие, индукцию толерантности, пролиферацию и дифференцировку. Отложенные антитела могут привести к воспалению, которое может привлечь макрофаги и вызвать их поляризацию в про- (M1) или противовоспалительные (M2) подтипы. Макрофаги содержат миелопероксидазу - фермент, который участвует в патогенезе заболеваний почек, поскольку как сама миелопероксидаза, так и ее продукты были продемонстрированы в пораженной почечной ткани [7,8].

Толерантность Т-и В-клеток к миелопероксидазе теряется, что приводит к секреции аутоантител АНЦА. АНЦА может связываться со своим родственным аутоантигеном на примированных нейтрофилах, индуцируя их активацию и поселение в клубочке. Эти нейтрофилы дегранулируют, производя активные формы кислорода и вызывая прямое повреждение клубочков. Дегрануляция приводит к обширным гломерулярным отложениям миелопероксидазы. Мышинные модели предполагают, что миелопероксидаза-специфические эффекторные Т-клетки распознают фермент, депонированный в клубочках, и способствуют повреждению клубочков [14].

Однако значение отдельных иммунных нарушений в формировании ГН, особенно у детей, остается малоизученным, нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза ОГН и ХГН. До настоящего времени по-прежнему не решены вопросы оценки прогноза течения и

исхода ГН, возникшего в детском возрасте, на основании анализа изменений клинико-лабораторных показателей в начальной стадии заболевания [5].

Эндостатин может быть одним из перспективных маркеров ГН, поскольку он приобрел все больший интерес в последние годы. Он является концевым фрагментом коллагена XVIII типа и появляется главным образом при ремоделировании внеклеточного матрикса [17].

Недавние исследования показали, что измененная экспрессия и повышенная концентрация циркулирующего эндостатина связаны с нарушением функции почек [6,11].

Важно отметить, что эндостатин также может быть использован в качестве маркера прогноза ОПШ у критически больных пациентов [13].

Для дальнейшего выявления биологической функции эндостатина в различных мышечных моделях при патогенезе почек необходимо достоверно и воспроизводимо измерять концентрацию эндостатина в сыворотке и плазме крови. Поскольку отсутствует высококачественный инструмент количественной оценки, в настоящем исследовании представлена разработка, валидация и применение иммуноферментного анализа (ИФА) для измерения уровня эндостатина. Биологическая значимость эндостатина как раннего биомаркера может быть доказана при определении концентрации эндостатина у трансгенных мышей BCL2 и ETV6/RUNX1; двойных трансгенных мышей BCL2 с нарушенной функцией почек [19].

По современным представлениям, среди механизмов прогрессирования ХБП большое значение имеет нарушение функции сосудистого эндотелия локально в почке и в системном русле. В ряде работ, главным образом экспериментальных, на моделях прогрессирующих форм ГН показано, что именно активированный сосудистый эндотелий является той структурно-функциональной единицей, которая сопрягает процессы воспаления с внутрисосудистой коагуляцией, фибринолизом и гемореологическими расстройствами в почке. Важнейшим регулятором функционального состояния эндотелия являются эндотелины. Почки служат одним из главных органов-мишеней системы эндотелинов: многие виды почечных клеток имеют на поверхности рецепторы к эндотелинам. Кроме того, внутрипочечные артерии характеризуются наибольшей по сравнению с другими органами чувствительностью к эндотелину-1 [4].

Процесс формирования и прогрессирования ГН сложен и включает в себя множественные взаимодействия между резидентными клетками, инфильтрирующими клетками и их растворимыми факторами. Однако взаимодействие между провоспалительными и фиброзными факторами в этом процессе до сих пор до конца не изучено. В целом острые и хронические гломерулярные нарушения характеризуются трехступенчатой последовательностью поражения почек. Это начинается с ухудшения резидентных клубочковых структур (фаза повреждения). Затем поврежденные резидентные клетки реагируют, увеличивая производство и накопление внеклеточного матрикса (фаза расширения матрикса). Наконец, накопление матрикса может разрешиться (в фазе разрешения), но это также может перейти в последующее разрушение нефрона (фаза прогрессирования). Повышенное расширение внеклеточного матрикса, в котором цитокин TGF- $\beta$ 1 представляет собой ключевой медиатор расширения матрикса и фиброза, коррелирует с продолжающейся потерей функции почек. Цитокин IL-17 вместе со своей сигнальной осью рецептора IL-17 разительно отличается по последовательности и структуре от таковых других семейств цитокинов. IL-17A и IL-17F, гомологичные примерно на 55%, являются наиболее характерными членами семейства цитокинов IL-17. Они включают шесть структурно связанных изоформ (IL-17 A - F). Известно, что IL-17A и IL-17F способствуют развитию воспалительной патологии при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и астма. Основным источником IL-17 является подтип CD4<sup>+</sup> T-хелперных клеток, известных как TH17-клетки. IL-17-экспрессирующие TH17 клетки играют определенную роль при воспалительных заболеваниях почек. Кроме того, известно, что естественные киллерные T-клетки, нейтрофилы, а также тучные клетки экспрессируют IL-17. Продукция IL-17 индуцируется комбинацией IL-6 и TGF- $\beta$ 1 и поддерживается IL-23. Однако IL-17 также необходим для защиты хозяина и действует главным образом путем индукции рекрутирования нейтрофилов. Что касается почек, то экспрессия IL-17 была показана в канальцевых эпителиальных клетках при опосредованном антителами отторжении почек человека [12].

Макрофагальная инфильтрация является универсальным признаком повреждения клубочков как у человека, так и при экспериментальных заболеваниях. Макрофаги делятся на подтипы M1 и M2 в зависимости от экспрессии различных поверхностных молекул и транскрипционные факторы. Одной из характерных особенностей макрофагов M2 является повышенная экспрессия CD163. Классически активированные или M1 макрофаги проявляют провоспалительное действие, тогда как альтернативно активированные или M2 макрофаги обладают противовоспалительными и восстанавливающими тканями свойствами [10].

Альбинурия, мочевины крови и СКФ являются классическими биомаркерами для классификации ХБП и являются сильными предикторами прогрессирования почечной недостаточности и заболеваемости человека. В настоящее время предпринимаются огромные усилия по определению новых биомаркеров или панелей биомаркеров для прогнозирования и диагностики заболеваний почек, а также для более глубокого понимания патологии почек и выявления потенциальных терапевтических мишеней [15].

### Заключение

1. Патогенез всех гломерулопатий объединяют два основных иммунных механизма: иммунокомплексный и антительный (гуморальный), в каждом из которых участвует сложный каскадный механизм цитокиновой регуляции. Течение острых и хронических гломерулонефритов имеет три постоянных - фаза повреждения, фаза расширения матрикса, фаза разрешения и одну непостоянную фазу – фаза прогрессирования, которая определяет прогноз заболевания.
2. Цитокин TGF- $\beta$ 1 представляет собой ключевой медиатор расширения матрикса и фиброза, коррелирует с продолжающейся потерей функции почек.
3. Макрофагальная инфильтрация и высвобождение миелопероксидазы макрофагами является универсальным признаком повреждения клубочков. Со временем толерантность Т-и В-клеток к миелопероксидазе теряется, что приводит к секреции аутоантител и активации нейтрофилов, которые оседают в клубочке. Эти нейтрофилы дегранулируют, производя активные формы кислорода и вызывая прямое повреждение клубочков. Дегрануляция приводит к обширным гломерулярным отложениям миелопероксидазы и миелопероксидаза-специфические эффекторные Т-клетки распознают фермент, депонированный в клубочках, и способствуют повреждению клубочков, вызывая замкнутый круг гломерулопатии.

### Список Литературы

1. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2017. – № 4.С42-45
2. Игнатова Майя Сергеевна (2011). Гломерулопатии у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 90 (3), 125-128.
3. НОВАКОВА О.Н., НЕКИПЕЛОВА Е.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕГО ФОРМИРОВАНИИ НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Серия Медицина. Фармация. 2014. № 4 (175). Выпуск 25, с 172-176
4. Сивцева Е.М., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Клиническое значение определения уровня эндотелина-1 в плазме крови у детей с нефротическим синдромом при гломерулонефрите. РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 5, 2012, С29-35
5. ХМЕЛЕВСКАЯ И.Г., ЖИЗНЕВСКАЯ И.И., РАЗИНЬКОВА Н.С. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Серия Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195). Выпуск 28/1 С 56-59

6. Carlsson AC, Östgren CJ, Länne T, Larsson A, Nystrom FH, Ärnlöv J. The association between endostatin and kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):351–7. 10.1016/j.diabet.2016.03.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Jacob A, Chaves L, Eadon MT, Chang A, Quigg RJ, Alexander JJ. Curcumin alleviates immune-complex-mediated glomerulonephritis in factor-H-deficient mice. *Immunology.* 2013;139(3):328-337. doi:10.1111/imm.12079
8. Janssen WJ, Henson PM. Cellular regulation of the inflammatory response. *Toxicol Pathol.* 2012;40:166–73. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1337-1342. doi:10.2215/CJN.04320416
10. Li J, Liu CH, Xu DL, Gao B. Significance of CD163-Positive Macrophages in Proliferative Glomerulonephritis. *Am J Med Sci.* 2015;350(5):387-392. doi:10.1097/MAJ.0000000000000569
11. Lin CHS, Chen J, Zhang Z, Johnson GVW, Cooper AJL, Feola J, et al. Endostatin and transglutaminase 2 are involved in fibrosis of the aging kidney. *Kidney Int.* 2016;89(6):1281–92. 10.1016/j.kint.2016.01.030 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Loof T, Krämer S, Gaedeke J, Neumayer HH, Peters H. IL-17 Expression in the Time Course of Acute Anti-Thy1 Glomerulonephritis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156480. Published 2016 May 31. doi:10.1371/journal.pone.0156480
13. Mårtensson J, Jonsson N, Glassford NJ, Bell M, Martling C-R, Bellomo R, et al. Plasma endostatin may improve acute kidney injury risk prediction in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):6 10.1186/s13613-016-0108-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, Elgass KD, McMillan PJ, et al. (2015) Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 88: 1030–1046. doi: 10.1038/ki.2015.202 [PubMed] [Google Scholar]
15. Pena MJ, de Zeeuw D, Mischak H, Jankowski J, Oberbauer R, Woloszczuk W, et al. Prognostic clinical and molecular biomarkers of renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 Suppl 4:iv86–95. [PubMed] [Google Scholar]
16. Prasad N, Novak JE, Patel MR. Kidney Diseases Associated With Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue Virus Infection: A Brief Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(3):207-219. doi:10.1053/j.ackd.2019.01.006
17. Ruge T, Carlsson AC, Larsson TE, Carrero J-J, Larsson A, Lind L, et al. Endostatin level is associated with kidney injury in the elderly: findings from two community-based cohorts. *Am J Nephrol.* 2014;40(5):417–24. 10.1159/000369076 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Sun LJ, Shan JP, Cui RL, Yuan WJ, Jiang GR. Combination therapy with lamivudine and angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with mild to moderate proteinuria: a clinical review of 38 cases. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(6):1049-1056. doi:10.1007/s11255-017-1563-5
19. Wallwitz J, Aigner P, Gadermaier E, et al. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for quantification of endostatin levels in mice as a biomarker of developing glomerulonephritis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220935. Published 2019 Aug 12. doi:10.1371/journal.pone.0220935