

DOI:10.26104/NNTIK.2022.49.68.018

Иранов Б.А., Джумалиев Э.А.

**ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИН ӨНҮГҮҮЧҮ
ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

Иранов Б.А., Джумалиев Э.А.

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РАЗВИТИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**

B. Iranov, E. Dzhumaliev

**ETIOPATOGENETIC FEATURES OF
GLOMERULONEPHRITIS DEVELOPMENT**

УДК: 616.611-002.151:504 (075.8)

Акыркы жылдары өнөкөт бөйрөк жетишсиздиги менен ооругандардын саны тынымсыз өсүүдө жана жыл сайын 5-8% га өсүү тенденциясына ээ. Гломерулонефрит бөйрөк оорусунун акыркы стадиясынын бардык учурларынын 25-30% түзөт – нефриттик синдром менен ооругандардын төрттөн бирине жакыны. Гломерулонефрит – бул сезгенүү процесси, бирок кээде бөйрөктүн, интерстицийдин жана түтүкчөлөрдүн кан тамырлары да эпителийдин таасирине дуушар болушу мүмкүн, бул оорунун күчөшүнө жана акырында өнөкөт бөйрөк жетишсиздигине алып келет. Тез өнүгүп жаткан молекулярдык, генетикалык жана маалыматтык башкаруу технологиялары гломерулонефриттин иммунологиялык ортомчу формаларынын көпчүлүгү аутоиммундук негизге ээ экенин жана адамдын айлана-чөйрөнүн стимулдарына кандай жооп кайтарарын жана бул жооп элементтерди камтый тургандыгын аныктоочу генетикалык тобокелдик факторлору менен байланышкандыгын таанууга алып келди. гломерулуза иммундук зыян алып келет. Микробиома жана анын физиологиялык жана патологиялык шарттардагы ролу жөнүндө билимдердин тез кеңеиши, ошондой эле гломерулардык ооруларга системалык биологиянын мамилеси гломерулонефриттин жаңы профилактикалык ыкмаларын иштеп чыгуу мүмкүнчүлүгүн сунуш кылат.

Негизги сөздөр: гломерулонефрит, аутоиммундук процесс, инфекция, мимикрия, дисрегуляция, комплементардык, нефриттик синдром.

В последние годы число больных с хронической почечной недостаточностью неуклонно растет и проявляет тенденцию к ежегодному увеличению на 5-8%. Гломерулонефрит составляет от 25% до 30% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности – около четверти пациентов с нефритическим синдромом. Гломерулонефрит – воспалительный процесс с преимущественным поражением клубочек, хотя иногда сосудистая сеть почек, интерстиций и каналы также может поражаться эпителий, что приводит к прогрессированию заболевания и, наконец, к хронической почечной недостаточности. Быстро развивающиеся молекулярные, генетические и информационные технологии управления привели к признанию того, что большинство иммунологически опосредованных форм гломерулонефрита имеют аутоиммунную основу и связаны с генетическими факторами риска, которые определяют, как человек будет реагировать на стимул окружающей среды и будет ли этот ответ включать элементы, вызывающие иммуноопосредованное повреждение клубочка. Быстрое расширение знаний о микробиоме и его роли в физиологических и патологических состояниях, а также подходы системной биологии к гломерулярным заболеваниям открывают потенциал для разработки новых профилактических подходов к гломерулонефриту.

Ключевые слова: гломерулонефрит, аутоиммунный процесс, инфекция, мимикрия, дисрегуляция, комплементарность, нефритический синдром.

In recent years, the number of patients with chronic renal failure has been steadily growing and tends to increase by 5-8% annually. Glomerulonephritis accounts for 25% to 30% of all cases of end-stage renal disease – about a quarter of patients with nephritic syndrome. Glomerulonephritis is an inflammatory process with a primary lesion of the glomerulus, although sometimes the vasculature of the kidneys, interstitium and tubules can also be affected by the epithelium, which leads to the progression of the disease and, finally, to chronic renal failure. Rapidly evolving molecular, genetic and information management technologies have led to the recognition that most immunologically mediated forms of glomerulonephritis have an autoimmune basis and are associated with genetic risk factors that determine how an individual will respond to an environmental stimulus and whether this response will include elements that cause immune-mediated damage to the glomerulus. The rapid expansion of knowledge about the microbiome and its role in physiological and pathological conditions, as well as systems biology approaches to glomerular diseases, offer the potential to develop new preventive approaches to glomerulonephritis.

Key words: glomerulonephritis, autoimmune process, infection, mimicry, dysregulation, complementarity, nephritic syndrome.

В настоящее время хроническая болезнь почек приводит к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. Гломерулонефрит составляет от 25% до 30% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности – около четверти пациентов с нефритическим синдромом [1]. Прогрессирование в большинстве случаев происходит относительно быстро, и терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться в течение нескольких недель или месяцев после начала острого нефритического синдрома. Термин «гломерулонефрит» охватывает подгруппу почечных заболеваний, характеризующихся иммуноопосредованным повреждением базальной мембраны, мезангиума и эндотелия капилляров, что приводит к гематурии, протеинурии и азотемии. Гломерулонефрит занимает 3-е место среди всех почечных заболеваний. Его распространенность составляет 10-15 на 10 000 взрослых. [2] В последние десятилетия увеличивается рост гломерулонефрита, что связано с экологической обстановкой и системными иммунологическими изменениями. В большинстве случаев в 2-3 раза преобладают лица более молодого возраста 10-20

лет, а также распространённость гломерулонефрита выше в холодном и влажном климате, чем при жарком и сухом. При рассмотрении гендерных показателей больше преобладают мужской пол, чем женский, что составляет 2:1 [3].

Прошедшее десятилетие стало свидетелем больших успехов в понимании этиологии и патогенеза гломерулонефрита. Быстро развивающиеся молекулярные, генетические и информационные технологии управления привели к признанию того, что большинство иммунологически опосредованных форм гломерулонефрита имеют аутоиммунную основу и связаны с генетическими факторами риска, которые определяют, как человек будет реагировать на стимул окружающей среды и будет ли этот ответ включать элементы, вызывающие иммуноопосредованное повреждение клубочка. Более чем в половине случаев этиология хронических гломерулонефритов остается неизвестной. В отношении острого гломерулонефрита установлен возбудитель – стрептококки группы А штаммов 1,3,4,12,49 и наиболее велика роль штамма 12. Кроме того, в качестве этиологических факторов рассматриваются стафилококки, энтерококки, диплококки, бледная трепонема, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гепатита В, Эпштейн-Бар, шистосома, малярийный плазмодий, токсоплазмы, лекарственные препараты, вакцины, яды. Инфекции инициируют большинство форм гломерулонефрита через многочисленные одновременные или последовательные пути, которые начинаются с активации врожденного иммунного ответа и приводят к аутоиммунитету. Эти пути включают иммунную дисрегуляцию, адьювантные эффекты, молекулярную мимикрию, конформационные изменения эпитопов и антигенную комплементарность, которые у генетически восприимчивых людей приводят к нефритогенным аутоиммунным реакциям, лежащим в основе гломерулонефрита [4].

В настоящее время считается, что постинфекционный гломерулонефрит вызывается инфекцией стрептококками группы А, содержащими стрептококковый гноеродный экзотоксин, который циркулирует и связывается с клубочками, инициируя активацию альтернативного пути комплемента через маннозо-связывающий лектиновый путь и индуцируя ответ антител. Аутоиммунные проявления распространены при постинфекционном гломерулонефрите и могут включать IgG анти-IgM ревматоидный фактор, анти-ДНК, и нефритический фактор C3 (C3Nef). [5] Пиогенный экзотоксин также проявляет молекулярную мимикрию с эндотелиальными клетками, хотя биологическое значение этого неясно. Единственным антителом, идентифицированным на сегодняшний день в гломерулах при постинфекционном гломерулонефрите является ревматоидный фактор IgG.

Многие хронические инфекции связаны с выра-

боткой аутоантител, включая криоглобулины, ревматоидные факторы, антиядерные антитела и даже антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA). Существует ряд факторов, это может способствовать переходу от первоначального иммунного ответа на экзогенный агент к аутоиммунному ответу. Во-первых, инфекция должна вызвать иммунный ответ. Хотя это может происходить при местной инфекции, вероятность увеличивается, если антигены попадут в общий кровоток. Это может быть связано со свойствами самой инфекции, но также можно ожидать, что она будет чаще возникать в дыхательных путях при наличии хронического раздражения/воспаления или в кишечнике при повышенном кишечной проницаемости.

Первой линией защиты является врожденный иммунный ответ, опосредованный нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, естественными клетками-киллерами, комплементом и цитокинами, который запускается связыванием молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном, с зародышевыми рецепторами, известными как рецепторы распознавания паттернов, которые активируют Toll-подобные рецепторы (TLR) и лектиновые рецепторы С-типа, способные активировать комплемент через маннозо-связывающий лектиновый путь. [6] Врожденная иммунная система действует, идентифицируя связанные с патогенами молекулярные паттерны, которые включают бактериальные углеводы и пептиды, маннозу и липополисахариды. Если антигенный стимул сохраняется, следует адаптивный иммунный ответ с презентацией антигенов дендритным и другим антигенпрезентирующим клеткам, что приводит к управляемому антиген-специфическому иммунному ответу, опосредованному Т- и В-клетками. В норме иммунная система направлена исключительно на вторгшийся патоген и аутоиммунитета не возникает, поскольку делеция аутореактивных Т-клеток в основном происходит во время развития тимуса. Если аутореактивные Т- и В-клетки попадают в кровоток, доступны другие механизмы для их удаления или подавления и поддержания толерантности к потенциально нефритогенным антигенам. Потеря толерантности, когда она возникает, связана с несколькими факторами, включая природу инфекционного агента и его антигенов, генетические факторы, отсутствие способности врожденной иммунной системы устранять инфекцию и природу антигена-мишени хозяина.

Многие считают, что отклонения в нормальных регуляторных механизмах, которые помогают предотвратить развитие аутоиммунитета, инициируют клиническое аутоиммунное заболевание у восприимчивых людей. Низкий уровень патогенных аутоантител может присутствовать у бессимптомных людей до развития аутоиммунного заболевания. Регуляция и подавление активация этих аутоиммунных явлений в значи-

тельной степени опосредована Т-регуляторными клетками (Treg). Контроль функции Т-регуляторных клеток частично опосредован генетическими полиморфизмами в различных генах, включая CTLA-4, молекулу, которая как экспрессируется на Т-регуляторных клетках, так и секретируется их, что блокирует костимуляторную активацию Т-клеток. [7] Таким образом, дефекты иммунной регуляции могут predispose некоторых людей как к инфекции, так и развитию аутоиммунных заболеваний. Однако дефекты ауторегуляторной функции часто могут иметь генетическую основу, существуют хорошо известные состояния, при которых инфекции могут модулировать общий иммунный ответ. Например, заражение вирусом кори приводит к формированию специфического иммунитета к вирусу кори, но за ним следует генерализованная иммуносупрессия, вызванная вирусно-опосредованным увеличением числа клеток Т-регуляторных клеток. Одним из возможных механизмов, может быть, продукция вирусных микро-РНК, которые могут действовать для усиления или блокирования иммунных регуляторных систем хозяина [8].

Следующим патогенетически важным механизмом является молекулярная мимикрия. Молекулярная мимикрия представляет собой тип антиген-специфического иммунного ответа, который вызывает аутоиммунную патологию. Самая классическая аутоиммунная реакция возникает, когда патоген имеет антигены, достаточно похожие по аминокислотной последовательности или структуре на собственные антигены, при этом антитела, активируемые в ответ на патоген, также реагируют с собственными антигенами. Это может происходить даже тогда, когда только небольшая пептидная последовательность, общая для собственного и микробного антигенов, связывается с Т-клеточным рецептором [9].

Конформация эпитопа относится к процессу, при котором локальное повреждение приводит к изменению конформации белка, что приводит к обнажению ранее скрытых компонентов, которые затем могут стать мишенью аутоиммунного ответа. Способность инфекций выявлять секвестрированные антигены при гломерулонефрите лучше всего изучена на примере гемолитико-уремического синдрома, наблюдаемого при пневмококковой пневмонии. В этом состоянии нейраминидаза А, продуцируемая пневмококком, отщепляет N-ацетилнейраминную кислоту (сиаловую кислоту) от клеточной поверхности эритроцитов и клубочков, что приводит к воздействию антигена Томсена-Фриденрайха. Это приводит к гемолитико-

уремическому синдрому, часто с выраженной почечной недостаточностью. Близкородственный механизм может включать модификацию антигена.

Вывод. Несмотря на значительные успехи в понимании генетической предрасположенности, аутоиммунных реакций и медиаторов повреждения тканей при иммунологически опосредованном гломерулонефрите, по-прежнему крайне не хватает информации об этиологических факторах, которые фактически запускают начало этого заболевания. Механизм повреждения клубочков осуществляется в результате активации иммунных реакций, возникающих в результате взаимодействия предрасположенных лиц с патогенными агентами. В результате еще необходимы дальнейшие усилия по выяснению генетической основы предрасположенности к гломерулонефриту, равно как и усилия по улучшению терапии новыми агентами, направленными против иммунного ответа и множества медиаторов, которые он активирует в клубочках. Быстрое расширение знаний о микробиоме и его роли в физиологических и патологических состояниях здоровья, а также подходы системной биологии к гломерулярным заболеваниям открывают потенциал для разработки новых профилактических подходов к гломерулонефриту.

Литература:

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. // Нефрология. 2006. №1. С.7-15.
2. Coresh V., Astor BC., Green T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 41(1). P.1-10.
3. Schiepati A., Remmuzzi G. Renal disease as a public health problem. Epidemiology, social and economic implications.// Kidney Int. 2005. Vol. 68. P.7-10.
4. Fester P., Ribstein J., du Cailar G., Mimran A. Determinants of cardiorenal damage progression in normotensive and never-treated hypertensive subjects // Kidney Int. 2005. Vol. 67 (5).
5. Kronbichler A., Kerschbaum J., Mayer G. The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review. J Immunol Res 2015.
6. Becker G. J., Garigali G., Fogazzi G.B. Advances in urine microscopy. Am J Kidney Dis. 2016. P. 954–964.
7. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2015. P. 748–755.
8. Addis T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. J Clin Invest 1926. P. 409–415.
9. Birch DF, Fairley KF. Haematuria: glomerular or non-glomerular? Lancet 1979. P. 845–846.
10. Тулепбергенов Н.Б., Джаналиев Б.Р. Морфологическая характеристика гломерулонефритов у жителей низкогогорья и высокогорья кыргызстана. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2019. №. 7. С. 84-87.