

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Цао Вэньцин

**Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у
больных первичными подоцитопатиями**

3.1.32. Нефрология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чеботарёва Наталья Викторовна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Определение и классификация первичной подоцитопатии.....	15
1.2. Этиология, патогенез и клинические проявления при разных формах первичной подоцитопатии.....	16
1.2.1. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).....	16
1.2.2. Болезнь минимальных изменений (БМИ).....	20
1.2.3. Мембранозная нефропатия (МН).....	21
1.3. Циркулирующие факторы проницаемости (ЦФП).....	23
1.3.1. Физиологическая роль растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR).....	24
1.3.1.1. Роль suPAR как биомаркера различных заболеваний.....	25
1.3.1.2. Клинические исследования suPAR при ФСГС.....	25
1.3.1.3. Экспериментальные исследования suPAR и исследования <i>in</i> <i>vitro</i>	28
1.3.2. Физиологическая роль кардиотрофиноподобного цитокинового фактора-1 (CLCF-1).....	29
1.3.2.1. Кардиотрофин-подобный фактор-1 (CLCF-1) при ФСГС.....	30
1.3.3. Анти-CD40 антитела при ФСГС.....	32
1.3.3.1. Исследования экспрессии CD40 в культуре клеток и анти-CD40 антител.....	32
1.3.4. Физиологическая роль убиквитино-протеасомной системы (УПС).....	33
1.3.4.1. Роль убиквитин С-концевой гидролазы (UCH-L1) при заболеваниях почек.....	34
1.3.5. Патофизиологическое значение Th17 (Т-хелперов 17 типа)/ИЛ-17 в почках.....	35
1.3.5.1. Связь между активацией Th17/ИЛ-17 и некоторыми заболеваниями почек.....	38

1.4. Заключение.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Определение структуры подоцитопатий и характеристика обследованных больных.....	40
2.2. Специальные методы исследования.....	44
2.2.1. Определение молекулярных биомаркеров повреждения подоцитов в сыворотке крови и моче с помощью ИФА.....	44
2.2.2. Определение количества Т регуляторных (Трег) клеток с помощью иммуногистохимического метода в ткани почки.....	45
2.3. Методы статистической обработки.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Структура гломерулопатий по данным нефробиопсий, проведенных в стационаре с 2007 по 2021 год.....	47
3.2. Молекулярные факторы повреждения подоцитов в сыворотке крови у больных первичными подоцитопатиями.....	51
3.2.1. Уровень рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в сыворотке крови (suPAR) больных ХГН.....	51
3.2.2. Уровень кардиотрофиноподобного цитокинового фактора-1 (CLCF-1) в сыворотке крови больных ХГН.....	56
3.2.3. Уровень антител к убиквитин-С-концевой гидролазе L1 (анти-UCH- L1 антител) в сыворотке крови больных гломерулопатиями/ХГН.....	60
3.2.4. Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных подоцитопатиями в сравнении с другими формами гломерулопатий.....	69
3.2.5. Информативность изученных факторов и сывороточных биомаркеров подоцитарного повреждения в определении морфологических форм ФСГС и/или БМИ.....	78
3.2.6. Информативность изученных факторов и биомаркеров подоцитарного повреждения для прогнозирования ответа на терапию стероидами у больных ФСГС и БМИ.....	82

3.3. Активация Th клеток у больных первичными подоцитопатиями.....	84
3.3.1. Уровень интерлейкина-17 (ИЛ-17) в моче больных ФСГС/БМИ по сравнению с другими формами ХГН.....	84
3.3.2. Количество Трег клеток в биоптате ткани почки у больных с различными морфологическими формами ХГН.....	86
3.4. Клинические примеры прогнозирования эффективности ритуксимаба у больных со стероид-резистентным ФСГС в зависимости от исходного уровня исследованных биомаркеров.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичные подоцитопатии – фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозная нефропатия (МН) относятся к группе первичных подоцитопатий и являются причиной тяжелого нефротического синдрома (НС). В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости первичными подоцитопатиями, например, частота выявления фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) по данным биопсий почек за последние 10 лет увеличилась на 41%, приближаясь к диабетической нефропатии [Sim J.J., 2016, Hommos M.S., 2017]. Растет вклад подоцитопатий в структуру терминальной хронической болезни почек (тХБП) и потребность в заместительной почечной терапии [Kitiyakara C., 2004]. Доля ФСГС составляет от 15 до 35% в структуре морфологически подтвержденных гломерулопатий с протеинурией и НС [Haas M., 1997, Rivera F., 2004], а МН – от 3 до 15% всех морфологических типов гломерулонефрита [Тушина А.К., 2021]. Патогенетические механизмы развития МН в настоящее время достаточно хорошо изучены [Ronco P., 2012, Liu W., 2019, Нохха Е., 2022, Бобкова И.Н. 2014, 2020], в то же время факторы, вызывающие повреждение подоцитов при БМИ и ФСГС, точно не установлены. Предполагают, что в патогенезе идиопатических (первичных) форм БМИ/ФСГС важную роль играют циркулирующие «факторы проницаемости» (ЦФП), которые вызывают повреждение подоцита и лежат в основе развития протеинурии [Savin V.J., 1996, Gallon L., 2012, Sharma M., 2015]. Под действием циркулирующих факторов происходит повреждение цитоскелета подоцитов и нарушение взаимодействия с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ), результатом является массивное отслоение жизнеспособных подоцитов или апоптоз подоцитов, приводящих к подоцитопении и развитию НС [Hara M. и соавт. 2007, Kriz W. и соавт. 1994, 1998; Sato Y. и соавт. 2009]. В качестве

наиболее вероятных кандидатов рассматривают цитокины (интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β) и др.), растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), кардиотрофин-подобный белок-1 (CLCF-1), анти-CD40 антитела, антитела к гидролазе убиквитина 1 (анти-UCH-L1 антитела) [Wei C., 2008, Araya C., 2009, Shao X.S., 2009, Shimada M., 2011, Wei C., 2011, Delville M., 2014, Ford M.L., 2014, Savin V.J., 2015, Sharma M., 2015, Jamin A., 2018]. Однако необходима дальнейшая оценка их значения как специфичных факторов повреждения подоцитов, а также возможности их применения в дифференциальной диагностике различных форм подоцитопатий, протекающих с НС.

Первичные подоцитопатии – ФСГС и БМИ до сих пор остаются заболеваниями с неизвестным патогенезом и характеризуются высокой частотой непрерывно-рецидивирующих или резистентных к иммуносупрессивной терапии (ИСТ) форм [Beer A., 2016, Gibson K.L., 2016, Beaudreuil S., 2017]. Изучение механизмов патогенеза подоцитопатий и прогнозирование ответа на терапию является актуальной проблемой нефрологии, в том числе для дальнейшей разработки подходов к диагностике и эффективных методов терапии.

Степень разработанности темы

Изучение роли подоцитов в механизмах развития протеинурии и прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН), особенно подоцитопатий (ФСГС, БМИ и МН), является предметом современного научного поиска. Предполагают, что прогрессирующее повреждение подоцитов при первичном ФСГС может быть связано с ЦФП. Эта гипотеза сформулирована еще в 1974г. Shalhoub R.J., который предположил существование циркулирующих лимфокинов, повреждающих гломерулярный барьер, а позднее группа Savin V.J. и Sharma M. выделили из сыворотки крови больных с возвратным ФСГС циркулирующий фактор, который до сих пор идентифицировать не удалось [Savin

V.J., Sharma M. 1996]. В 2008г. Wei C и соавт., опираясь на экспериментальные данные, изучили suPAR у больных ФСГС и показали, что сывороточная концентрация suPAR достоверно выше по сравнению с другими формами нефрита [Wei C., 2008 и 2011]. CLCF-1 был идентифицирован как потенциальный фактор проницаемости при первичном ФСГС более 7 лет назад [Savin V.J., 2015, Sharma M., 2015]. Но уровень CLCF-1 до сих пор не изучен в сыворотке крови больных ФСГС и другими подоцитопатиями.

Полагают, что Т-клеточный дисбаланс играет ключевую роль в патогенезе подоцитопатий. Повышение количества Th17 (Т-хелперов 17 типа) клеток и снижение процентного содержания Т регуляторных (Трег) клеток в ткани почки и циркулирующей крови было обнаружено у больных БМИ [Wang L., 2013, Boumediene A., 2017]. Кроме того, из плазмы больных с рецидивирующим идиопатическим НС были выделены анти-UCH-L1 антитела и анти-CD-40 антитела, которые вызывали разрушение актинового цитоскелета подоцитов в культуре, а при введении экспериментальным животным вызывали альбуминурию [Delville M. и соавт. 2014; Jamin A., 2018]. Таким образом, в настоящее время многие исследования направлены на поиск факторов, повреждающих подоцитов, однако эти исследования имеют противоречивые результаты.

Цель исследования

Определение в сыворотке крови, моче и ткани почек больных ХГН молекулярных биомаркеров подоцитарного повреждения и их значения для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий и прогнозирования ответа на терапию.

Задачи исследования

1. Изучить частоту первичных подоцитопатий (БМИ, ФСГС и МН), протекающих с протеинурией и НС, среди больных различными формами гломерулонефрита/гломерулопатий, охарактеризовать особенности клинического течения этих форм на современном этапе,
2. Определить уровень suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антител и анти-UCH-L1 антитела в сыворотке крови больных различными формами гломерулопатий и оценить их значение как факторов повреждения подоцитов и развития НС в зависимости от морфологического варианта подоцитопатии,
3. Изученные показатели сопоставить с клинико-лабораторными признаками тяжести НС и почечной дисфункции, выраженностью гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза (ТИФ),
4. Изучить количество Трег клеток в ткани почек и уровень ИЛ-17 в моче больных различными морфологическими формами гломерулопатий, сопоставить с показателями клинической активности подоцитопатий,
5. Оценить ответ на проводимую ИСТ в зависимости от уровня анти-UCH-L1 и анти-CD40 антител в сыворотке крови больных подоцитопатиями.

Научная новизна

Впервые в клинических условиях у больных с подоцитопатиями (ФСГС, БМИ и МН) проведена комплексная оценка нескольких белков-кандидатов на роль факторов проницаемости, повреждающих подоцит (suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антитела и анти-UCH-L1 антитела в сыворотке крови), ИЛ-17 в моче, а также количества Трег клеток в ткани почки.

Выделены специфические маркеры отдельных подоцитопатий. Впервые показано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике БМИ обладают анти-UCH-L1 антитела, в то время как анти-CD40 антитела

значимо повышены в сыворотке крови больных ФСГС и БМИ. Кроме того, у больных ФСГС подтверждено достоверное повышение в крови suPAR – фактора, ассоциированного с процессом отслоения подоцитов от ГБМ.

У больных ФСГС/БМИ выявлен дисбаланс Т лимфоцитов хелперов с гиперпродукцией ИЛ-17 и снижением количества Трег клеток в ткани почки. Определена возможность использования изученных показателей в сыворотке крови и моче для оценки течения ХГН и прогноза эффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов определено значение нескольких факторов, а именно suPAR, анти-UCH-L1 антител, анти-CD40 антител, Th17 и Трег клеток в механизмах повреждения подоцитов и патогенезе первичных подоцитопатий.

Сформулирована гипотеза о развитии Т клеточного дисбаланса локально в почке с гиперпродукцией ИЛ-17 и подавлением Трег клеток при подоцитопатиях, а также подтверждено участие В-клеток в повреждении подоцитов на основании повышения уровня анти-подоцитарных антител, действие которых направлено на область прикрепления подоцитов к ГБМ. Кроме того, определение уровня анти-CD40 антител, анти-UCH-L1 антител и suPAR в сыворотке крови имеет практическое значение для дифференциальной диагностики подоцитопатий - БМИ/ФСГС с МН и пролиферативными вариантами гломерулонефрита (IgA нефропатией и мембранопротролиферативным гломерулонефритом (МППН)). Кроме того, определение уровня антител может использоваться в клинической практике для прогнозирования ответа на терапию.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных о факторах повреждения подоцитов у больных подоцитопатиями, выделены наиболее перспективные для последующего изучения. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезней с 2007 по 2021г. и среди всех случаев ХГН определена частота первичных подоцитопатий (ФСГС, БМИ и МН). На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы о механизмах подоцитарного повреждения были собраны клиничко-лабораторные данные обследованных больных, прослежен ответ на лечение, изучены предполагаемые факторы повреждения подоцитов в крови, моче и ткани почки, выполнена статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За последние пять лет отмечается увеличение числа больных с первичными подоцитопатиями (ФСГС, БМИ и МН) в 1,4 раза. При ФСГС нарастает количество больных как первичной, так и вторичной формой заболевания. В патогенезе первичных подоцитопатий задействованы механизмы активации Т- и В-клеток, которые приводят к повреждению подоцитов, отслоению клеток от ГБМ и развитию НС.

2. У больных первичными подоцитопатиями, особенно при ФСГС и БМИ установлен дисбаланс Th17 и Трег клеток с повышением уровня ИЛ-17 в моче и снижением количества Трег клеток в ткани почки. Помимо Т-клеточной дисфункции в этой группе больных отмечается повышение продукции В-клетками специфических антител: анти-CD40 и анти-UCH-L1 антител, направленных на отдельные компоненты цитоскелета подоцитов и области их прикрепления к ГБМ. Повышение уровня suPAR в сыворотке крови больных

подоцитопатиями у больных первичным ФСГС также свидетельствует о нарушении адгезии подоцитов к ГБМ.

3. Отмечен достоверно более высокий уровень в сыворотке крови анти-UCH-L1 антител у больных БМИ и анти-CD40 антител – у больных ФСГС и БМИ, чем у больных МН и другими вариантами ХГН. Высокий уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови увеличивает вероятность диагностики первичного БМИ, в то время как высокий уровень анти-CD40 антител свидетельствует в пользу стероид-резистентного ФСГС.

4. По уровню анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител в сыворотке крови можно прогнозировать вероятность достижения ремиссии ФСГС/БМИ при проведении стероидной терапии. У больных со стероид-чувствительным ФСГС/БМИ уровень анти-UCH-L1 антител достоверно выше, а уровень анти-CD40 антител достоверно ниже, чем у больных со стероид-резистентным ФСГС. Эти сывороточные маркеры могут быть использованы для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий и прогнозирования ответа на терапию.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 21 июня 2022 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского. Материалы диссертации доложены на международном конгрессе «The World Congress of Nephrology 2021», Монреаль, 15-18 апреля 2021г., на международном конгрессе «International Congress on Autoimmunity 2021, Online», Онлайн, 28 мая – 01 июня 2021г., на международной конгрессе «58th ERA-EDTA Congress», Берлин, 05-08 июня 2021г., на международной конференции «The Korean Society of Nephrology», Сеул, 02-05 сентября 2021г., на международной конгрессе «13th International Congress on Autoimmunity», Афины, 10-13 июня 2022г., на XVII Общероссийской научно-практической конференции РДО», совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI

Северо-Западная нефрологическая школа РДО» при поддержке ISN, Санкт-Петербург, 27-28 мая 2022г.

Личный вклад автора

Соискатель участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач (набор пациентов, отбор биологических образцов, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, обсуждение результатов, формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений нефрологии Университетской клинической больницы №3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий при изучении дисциплины по выбору Нефрология для студентов ИКМ и Международной школы «Медицины будущего» по направлению подготовки Нефрология кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, а также используются в работе нефрологического отделения Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности подготовки 3.1.32. Нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 5 и 6 паспорта специальности Нефрология.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работы, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 3 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 196 источника, из которых 11 отечественных и 185 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками, 27 таблицами.

База проведения исследования

Исследование проведено в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница №3) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Общеклинические и специальные исследования проведены в подразделениях Первого МГМУ имени И.М. Сеченова:

В межклинической иммунологической лаборатории, изучение биопсийного материала выполнено профессором В.А. Варшавским на кафедре патологической анатомии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первичные подоцитопатии – это заболевания почек, связанные с первичным повреждением подоцита и развитием НС. К первичным подоцитопатиям относятся первичный ФСГС, БМИ и МН [72]. Клинические проявления и конкретные механизмы повреждения подоцитов различаются при этих формах подоцитопатий.

1.1. Определение и классификация первичной подоцитопатии

Подоциты - это клетки, отвечающие за обеспечение фильтрации в клубочковых капиллярах [11]. Подоциты являются висцеральными эпителиальными клетками клубочков и прикрепляются к поверхности ГБМ. Они состоят из тела клетки, первичных и вторичных отростков, между вторичными отростками располагается щелевая диафрагма, выполняющая функцию фильтрации.

Подоциты осуществляют функцию фильтрации белковых молекул и щелевая диафрагма несет отрицательный заряд, что влечет за собой изменение давления в гломерулярных капиллярах и изменяет коэффициент ультрафильтрации [53]. Кроме того, подоцит расщепляет ряд ферментов, продуцируемых ГБМ, тем самым поддерживая целостность эндотелиальных клеток клубочков [185]. Подоцитопатия [3] - это патология, характеризующая процесс повреждения подоцитов, потерю и слияние отростков подоцитов с уменьшением общего числа подоцитов. Термин подоцитопатия был впервые введен в 2002 году.

1.2. Этиология, патогенез и клинические проявления при разных формах подоцитопатий

1.2.1. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)

ФСГС развивается вследствие повреждения висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов), и относится к группе подоцитопатий. По патогенетическому механизму ФСГС можно разделить на первичный, вторичный и генетически детерминированный. При первичном ФСГС распространенное повреждение подоцитов связывают с циркулирующими в крови «факторами проницаемости». Предполагают, что эти факторы вызывают структурно-функциональные изменения подоцитов, способствуют распластыванию их ножковых отростков, апоптозу и отслоению от ГБМ с нарушением гломерулярного барьера и развитием протеинурии.

У 70-100% пациентов с первичным ФСГС начало заболевания острое с развитием НС: отеки, вплоть до степени анасарки, протеинурия более 3,5 г/сут, гипоальбуминемия менее 35г/л, гиперлипидемия. Гематурия выявляется приблизительно у 50 % пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – в 20 % случаев [76, 77]. Нарушение функции почек (повышение сывороточного креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) в дебюте болезни может наблюдаться у 25–50 % больных ФСГС при обращении, не обязательно отражает хроническое повреждение почек, поскольку при тяжелом остро развивающемся НС может возникать острый канальцевый некроз [33, 129, 138, 160].

По особенностям морфологической картины ФСГС подразделяют на:

- Классический вариант характеризуется сегментарными участками коллапса и склероза мезангия и некоторых капиллярных петель (сегментарные изменения) в отдельных, но не во всех клубочках (очаговые изменения). Повреждения первоначально локализуются в юкстамедуллярных клубочках,

поэтому могут быть пропущены при поверхностной биопсии, содержащей только корковый слой. Выявляют также умеренную мезангиальную гиперклеточность и сегментарные отложения гиалина в клубочках. При иммунофлуоресцентном исследовании не выявляют отложений иммуноглобулинов и комплемента, однако в некоторых случаях обнаруживают неспецифическое связывание IgM и комплемента C3 и, возможно, C1 в очагах склероза и в мезангии. Ответ на стероидную терапию имеют только 30% больных с этим вариантом.

- Верхушечный вариант (tip lesion) характеризуется повреждением подоцитов и накоплением пенистых клеток в области «верхушке» клубочка вблизи выхода проксимального канальца, при иммунофлуоресценции может выявляться неспецифическое свечение IgM и C3 в очагах склероза и в мезангии. Считают, что при верхушечном варианте ФСГС лучше ответ на терапию глюкокортикоидами по сравнению с другими вариантами.
- Перихилярный вариант - склероз и гиалиноз развивается в перихилярной области (вокруг сосудистого пучка), при этом вовлекается более чем 50 % клубочков. Может также наблюдаться неспецифическое отложение IgM и C3 в очагах склероза. Эта форма чаще выявляется при вторичном ФСГС как следствие повреждения, связанного с внутриклубочковой гипертензией и гиперfiltrацией. Ответ на терапию глюкокортикоидами низкий.
- Клеточный вариант диагностируется при наличии в биоптате по крайней мере одного клубочка с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью, заполняющей весь просвет капилляров. В других клубочках выявляются признаки, характерные для классического варианта ФСГС. При электронной микроскопии наблюдается диффузное распластывание ножек подоцитов. Для того, чтобы диагностировать клеточный вариант ФСГС, необходимо исключить верхушечный и коллапсирующий варианты гломеруллопатии. Ответ на терапию отмечается приблизительно в 20% случаев.

- Коллапсирующий вариант характеризуется коллапсом и склерозом всего сосудистого пучка клубочка, а не сегментарным повреждением. Причиной такого повреждения часто является ВИЧ-инфекция, однако и другие причины - инфекция парвовирусом В19, лекарства, системная красная волчанка, гемофагоцитарный синдром или инфекция COVID-19 могут быть причиной этой формы. Некоторые исследователи рассматривают этот вариант как отдельную форму поражения почек, не связанную с ФСГС. Проявляется тяжелым НС и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, резистентностью к ИСТ. Для ВИЧ-ассоциированного коллапсирующего варианта ФСГС характерны кистозные расширения канальцев и наличие тубуло-ретикулярных включений в мезангиальных и эндотелиальных клетках [120, 181].

Первичный ФСГС – специфическое повреждение подоцитов, не имеющее очевидных причин и вероятно связанное с образованием циркулирующих сывороточных факторов; чаще протекает с НС. При электронной микроскопии выявляют диффузное ($\geq 80\%$) распластывание ножек подоцитов; часто рецидивирует в трансплантате почки.

Вторичный ФСГС - обусловлен повреждением подоцитов вследствие внутриклубочковой гиперfiltrации/гипертензии или прямого воздействия токсинов или вирусов; характеризуется выраженной протеинурией зачастую без формирования НС и, как правило, нарушением функции почек. У этой категории пациентов ФСГС выявляют адаптивные изменения - гипертрофию клубочков и гиперfiltrацию, при электронной микроскопии - очаговое ($< 80\%$) распластывание отростков подоцитов. Причины развития вторичного ФСГС представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Причины вторичного ФСГС

<p>Лекарства Героин Анальгетические препараты Памидронат Литий Анаболические стероиды</p>
<p>Вирусы и внутриклеточные бактерии Гепатита В иС ВИЧ Парвовирус В19 Цитомегаловирус Эпштейна-Барр</p>
<p>Гемодинамические факторы со снижением количества нефронов: Единственная почка Трансплантированная почка Дисплазия почек Гипоплазия Олигонефрония Пузырно-мочеточниковый рефлюкс</p> <p>Гемодинамические факторы с нормальным количества нефронов: Сахарный диабет Ожирение Серповидно-клеточная анемия Врожденные «синие» пороки сердца</p>
<p>Системные неинфекционные заболевания, в том числе заболевания крови: Системная красная волчанка Болезнь Стилла Лимфомы (Ходжкина и неходжкинские) Полицитемия Эссенциальный тромбоцитоз Острый миело- и лимфолейкоз Хронический лимфолейкоз Первичный миелофиброз</p>
<p>Другие: Гипертонический нефроангиосклероз Синдром Альпорта Саркоидоз Действие радиации</p>
<p>Вторичные изменения при других формах гломерулонефрита IgA нефропатия Мембранозная нефропатия и др.</p>

1.2.2. Болезнь минимальных изменений (БМИ)

БМИ клинически проявляется НС. Частота этого заболевания у детей составляет более 70%, у взрослых - около 15% [5].

При световой микроскопии ткани почек больных с БМИ клубочки выглядят неизмененными, а при электронной микроскопии отмечается распространенное слияние ножковых отростков подоцитов, не выявляется отложений иммуноглобулинов или компонентов комплемента [6].

Значимым проявлением у больных БМИ с НС является гипогаммаглобулинемия. Несмотря на то, что гипогаммаглобулинемия развивается чаще всего вследствие потери гамм аглобулинов с мочой при НС, гипогаммаглобулинемия может иметь и другие причины вследствие иммунной дисрегуляции. Имеются доказательства нарушения продукции [56, 187], а также повышенного катаболизма IgG при БМИ [22]. Интересно и то, что различные подклассы IgG затронуты при БМИ в разной степени: уровни циркулирующих IgG1 и IgG2 глубоко подавлены, а синтез этих подклассов *in vitro* нарушен, в то время как уровень IgG3 и IgG4 сохраняется в пределах нормы [176]. Это еще одно свидетельство пользы того, что потеря иммуноглобулинов с мочой не может в полной мере объяснить гипогаммаглобулинемию. Уровни IgM в крови нормальные или высокие [47], IgE также заметно повышен [134, 186]. Повышение IgE в сыворотке крови не является абсолютно специфичным для БМИ, но встречается чаще по сравнению с другими заболеваниями, протекающими с НС [84, 148]. Повышение уровня IgE является признаком активного заболевания, но сохраняется в период ремиссии при прекращении лечения [134, 186].

Примерно 40 лет назад Shalhoub выдвинул гипотезу о том, что в основе развития БМИ лежит дисфункция Т-клеток, приводящая к продукции циркулирующего фактора. Эта гипотеза была основана на отсутствии обнаружения иммунных комплексов в клубочках при БМИ, быстром ответе на кортикостероиды и возникновении ремиссии после заражения вирусом кори,

который подавляет активность Т-клеток [140]. Лечение препаратами, подавляющими Т-клетки, такими как циклоспорин А (ЦсА) и базиликсимаб (антитело против рецептора интерлейкина-2) эффективно у пациентов с БМИ [43, 108].

Не исключают роль Трег клеток в механизмах подоцитарной дисфункции. Трег клетки являются отдельной субпопуляцией Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и толерантности к аутоантигенам [196]. Было показано, что нарушение регуляции Трег клеток играет важную роль в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [49]. Было высказано предположение, что Трег клетки могут участвовать также и в патогенезе БМИ [15, 116]. Shimada и соавторы сообщили о том, что дисфункция или снижение количества Трег клеток приводит к повышению экспрессии CD80 на подоцитах, этот фактор вызывает повреждение подоцитов и сопровождается развитием стойкой протеинурии [145]. Возможность влияния дисфункции Трег клеток при БМИ подтверждается наличием иммунной дисрегуляции с НС при X-сцепленном (IPEX) синдроме [107]. Синдром IPEX - редкое нарушение иммунной регуляторной системы, вызванное мутациями FoxP3, который является фактором транскрипции, ответственным за созревание Трег клеток. Развитие БМИ при синдроме IPEX связывают с дисфункцией Трег клеток [107].

1.2.3. Мембранозная нефропатия (МН)

Термин МН отражает определенный морфологический паттерн повреждения при световой микроскопии: преимущественное утолщение ГБМ лишь с незначительной пролиферацией или инфильтрацией клетками [13].

На МН приходится примерно от 20 до 30 % случаев НС у взрослых белой расы [30, 40].

МН развивается во всех этнических и расовых группах независимо от пола, но первичный МН чаще встречается у мужчин белой расы старше 40 лет. Развитие МН у молодых женщин является показанием для исключения системной красной волчанки. Реже МН встречается у детей, у которых он часто ассоциируется с гепатитом В или, реже, аутоиммунным заболеванием или заболеванием щитовидной железы [63].

Примерно 75% случаев МН у взрослых являются первичным (идиопатическим). По клинической картине отличить первичный МН от вторичного невозможно. Однако определенные результаты электронной микроскопии и иммунофлуоресценции позволяют предположить вторичное заболевание. Различаются методом иммунофлуоресценции, при первичной МН проявляется субэпителиальные отложения IgG (преимущественно IgG4) и C3, а при вторичной МН, IgG1, IgG2, IgG3, C1q, IgA, IgM и другие. С помощью электронной микроскопии, при первичной МН появляются электро-плотные субэпителиальные отложения, а при вторичной МН, кроме субэпителиальных отложений, ещё субэндотелиальные, тубуло-интерстициальные и сосудистые отложения. Кроме того, идентификация антител к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) при первичной, но не вторичной форме МН позволяет в большинстве случаев различать эти формы [13].

Патогенетические механизмы, приводящие к МН, были в первую очередь изучены на крысиной модели нефрита Хеймана, сходной с заболеванием у человека по клинической картине и морфологии [44, 117]. При нефрите Хеймана циркулирующие антитела направлены на эндоцитарный рецептор мегалина (gp330) на отростках подоцитов. Субэпителиальные иммунные комплексы активируют комплемент, что приводит к образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и повреждению мембраны подоцитов [38, 103]. Последующее опосредованное комплементом повреждение подоцитов приводит к двум изменениям:

1. Протеинурии через активацию сигнальных путей в подоцитах и перераспределению актина с потерей целостности щелевой диафрагмы [36, 38, 103];

2. Утолщению ГБМ за счет отложения иммунных комплексов и повышения продукции коллагена IV типа и ламинина поврежденными подоцитами [45, 67, 99].

Мегалин не экспрессируется в клубочках человека, хотя при МН человека мишенями являются другие антигены, такие как PLA2R, домен тромбоспондина типа 1, содержащий 7A (THSD7A), нервный эпидермально-подобный фактор роста 1 (NELL1) и нейтральной эндопептидазы (NEP) [13].

Создана новая модель трансгенных мышей, в которой мышиный PLA2R экспрессируется подоцитами [96]. Введение кроличьих антител к PLA2R этим мышам вызывает образование субэпителиальных иммунных комплексов, отложение C3 и признаки НС. Однако человеческие антитела к PLA2R не реагируют с мышиным PLA2R и не могут быть использованы в этой модели. Напротив, пассивный перенос анти-THSD7A сыворотки пациентов с МН мышам вызывает МН с развитием протеинурии, морфологически – гранулярные иммунные комплексы, содержащие человеческий IgG, и субэпителиальные электронно-плотные отложения [163]. Кроме того, была создана гетерологичная модель МН, когда мышам вводят кроличьи антитела против человеческого и мышинного THSD7A [162].

1.3. Циркулирующие факторы проницаемости (ЦФП)

В настоящее время меньше всего изучен патогенез ФСГС и БМИ, обсуждают участие ЦФП, природа которых не установлена до настоящего времени. В качестве ЦФП, повреждающих подоцит при ФСГС и БМИ, в настоящее время рассматривают несколько факторов: suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антитела и анти-UCH-L1 антитела.

1.3.1. Физиологическая роль растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR)

Рецептор урокиназы (uPAR) представляет собой гликозилфосфатидилинозитол- (GPI-) связанный белок клеточной мембраны, экспрессируемый во многих типах клеток, например, клетках иммунной системы [115, 189], эндотелиальных клетках [19], клетках опухолей [161], эпителиальных клетках почечных канальцев [127] и подоцитах [179]. uPAR состоит из трех доменов (DI, DII и DIII), которые связываются с активатором плазминогена урокиназного типа (uPA) благодаря взаимодействию с интегринами на поверхности базальной мембраны, способствуя таким образом миграции, пролиферации и выживанию клеток [151].

В результате отщепления uPAR от его клеточного якоря высвобождается suPAR, который свободно циркулирует в крови. Дальнейшее расщепление доменов DI и DII / DIII suPAR приводит к образованию других фрагментов suPAR. suPAR и uPAR являются высоко гликозилированными белками. В зависимости от степени гликозилирования и размера расщепляемых белков молекулярная масса suPAR варьирует от 25 до 50 кДа.

suPAR можно обнаружить в плазме, сыворотке, моче и других биологических жидкостях организма. У здоровых людей suPAR также можно выявить в крови в низких концентрациях. Полагают, что в норме suPAR способствует регуляции функции нейтрофилов и мобилизации стволовых клеток [25]. Инфекции и воспалительные заболевания приводят к повышению уровня suPAR, поэтому его также можно рассматривать в качестве острофазового белка [17, 73, 105, 118, 150].

1.3.1.1. Роль suPAR как биомаркера различных заболеваний

В исследованиях последних лет было показано, что suPAR может быть биомаркером различных заболеваний. Повышение концентрации suPAR в плазме крови ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий в популяции [90, 113]. Кроме того, повышенный уровень suPAR прогнозирует рецидивы инфаркта миокарда и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [17, 71, 88, 89]. Известно, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых событий. Согласно популяционным исследованиям в этой категории больных повышение suPAR также являлся предиктором летальных исходов и сердечно-сосудистых заболеваний [55].

В нескольких исследованиях была обнаружена обратная корреляция уровней suPAR в сыворотке крови с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) [149, 152, 168, 171]. Наук и соавторы в проспективном когортном исследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями установили связь suPAR со снижением СКФ и развитием ХБП. Кроме того, уровни suPAR положительно коррелировали с величиной протеинурии. Тем не менее, эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как число пациентов с протеинурией было низким, и протеинурия определялась полуколичественным методом [126].

1.3.1.2. Клинические исследования suPAR при ФСГС

Первые доказательства роли suPAR в повреждении подоцитов были представлены Wei и соавт. в 2008 году [179]. В 2011 году эта же группа авторов опубликовала данные, согласно которым suPAR был определен как возможный патогенетический фактор первичного ФСГС, так как повышенные концентрации suPAR были достоверно выше у больных с ФСГС по сравнению с другими

вариантами гломерулопатий - БМИ, МН и преэклампсией. Уровень 3000 пг/мл и выше в сыворотке крови определялся у двух третей пациентов с ФСГС и был значимо ниже при других заболеваниях почек, протекающих с протеинурией [178]. Самые высокие концентрации suPAR в сыворотке крови, коррелирующие с уровнем протеинурии, были обнаружены у пациентов с рецидивирующим ФСГС. В когорте 70 взрослых и 94 детей с первичной формой ФСГС Wei и соавторы изучили suPAR в сыворотке крови, ориентируясь на уровень 3000 пг/мл. По данным этого исследования suPAR в сыворотке был повышен у 84,3% (среди взрослых) или у 55,3% (среди детей) с первичным ФСГС. Этот показатель не коррелировал со значениями С-реактивного белка. Была обнаружена обратная корреляция suPAR в сыворотке крови с рСКФ. Интересным выводом, к которому пришли авторы являлось то, что ИСТ приводила к снижению suPAR в сыворотке крови [73, 122]. В исследовании у 109 пациентов с первичных ФСГС, 20 с БМИ, 22 МН и 96 здоровых людей Li и соавторы подтвердили, что уровни suPAR повышены примерно у половины пациентов с ФСГС в отличие от других нефропатий, протекающих с протеинурией [73]. Кроме того, уровни suPAR обладали прогностическим значением в определении ответа на терапию стероидами при ФСГС. В отличие от Wei и соавт. в работе Li не было выявлено связи уровней suPAR со степенью почечной дисфункции, но так как в исследование были включены пациенты с рСКФ > 40 мл/мин, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

С момента первого описания suPAR как потенциального фактора первичного ФСГС, получены противоречивые данные о значении suPAR в развитии этого заболевания у взрослых и детей [42, 58, 152, 168, 171]. Например, Meijers и соавт. изучили уровень suPAR у 44 пациентов с морфологически подтвержденным ФСГС. В этом исследовании не было выявлено различий по уровню suPAR среди больных ФСГС и в контрольной группе. Однако была обнаружена сильная обратная связь suPAR с рСКФ и сывороточным альбумином, отмечена положительная корреляция с возрастом и уровнем С-реактивного белка

[168]. В исследовании NEPTUNE (Nephrotic Syndrome Study Network) уровни suPAR были проанализированы у 241 пациента, включая взрослых и детей, из них с ФСГС (60), с БМИ (104), с IgA-нефропатией (57) и МН (82). В этой группе заболеваний почек получена обратная корреляция показателя suPAR с pСКФ независимо от морфологического варианта гломерулонефрита. Многофакторная линейная регрессионная модель показала, что концентрация suPAR в плазме не была связана исключительно с ФСГС после коррекции на pСКФ. Что касается конечных точек в группе NEPTUNE, уровень suPAR в плазме не являлся предиктором терминальной стадии почечной недостаточности, снижения СКФ на 50% или возникновения ремиссии [152]. Wada и соавт. в японской когорте больных с первичными гломерулярными заболеваниями, включая ФСГС, подтвердили взаимосвязь уровней suPAR и pСКФ у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73м², но не было получено достоверных различий между первичным ФСГС и другими гломерулярными заболеваниями [171]. Кроме того, несколько когортных исследований у детей не подтвердили первоначальные данные о том, что уровни suPAR в сыворотке или плазме могут служить в качестве биомаркера первичной ФСГС [26, 149]. В то же время Huang и соавт. сообщают об увеличенных концентрациях suPAR в сыворотке крови больных ФСГС в китайской когорте [58].

Таким образом, не во всех исследованиях suPAR в сыворотке крови являлся маркером первичного ФСГС в отличие от других заболеваний почек с протеинурией и может меняться в зависимости от уровня СКФ. Из-за своего молекулярного веса (25–50 кДа) suPAR вероятно, фильтруется через гломерулярный фильтр. Снижение pСКФ приводит к снижению фильтрации suPAR и потенциальному повышению уровня suPAR в сыворотке и плазме. В настоящее время нет данных о механизмах секреции suPAR в почечных канальцах.

Кроме того, имеющиеся данные, по-видимому, указывают на роль suPAR как маркера воспаления [168]. Кроме того, у больных ХБП повышенные уровни

suPAR предсказывают развитие сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Однако у пациентов с сохранной функцией почек повышенные уровни suPAR не могут быть объяснены теорией пониженной фильтрации suPAR [73]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли suPAR как биомаркера воспаления и развития ФСГС у пациентов с сохранной функцией почек.

1.3.1.3. Экспериментальные исследования suPAR и исследования *in vitro*

В исследованиях Wei и соавт. гипотеза о том, что suPAR может вызывать развитие ФСГС, сформулирована на основе экспериментов *in vitro* и *in vivo* [178]. После публикации оригинальной статьи Wei и соавт. была подтверждена гипотеза о роли suPAR в развитии протеинурии у мышей. Через 24 часа после внутривенного введения suPAR наблюдали повышение протеинурии и более высокую экспрессию suPAR в клубочках почек мышей Plaur ^{-/-}. Кроме того, с помощью конфокальной микроскопии наблюдали значительное подавление экспрессии нефрина у мышей Plaur ^{-/-}. С этими результатами согласуются работы Alfano и соавт., которые также показали, что высокие дозы suPAR, введенные мышам Plaur ^{-/-}, способствуют развитию протеинурии [12]. В качестве возможного патогенетического механизма действия suPAR, Alfano и соавт. предположили влияние на снижение экспрессии нефрина в подоцитах посредством подавления транскрипционного фактора опухоли Вильмса-1 (WT-1). Интересно, что только полноразмерная молекула suPAR взаимодействовала с β_3 -интегрином и вызывала повреждение подоцитов, в то время как отдельные цепи suPAR не способны активировать β_3 -интегрин. Delville и соавт. выявили, что рекомбинантный человеческий suPAR усугубляет протеинурию, опосредованную антителами к CD40 [131].

Однако Spinale и соавт. не выявили протеинурии через 24 ч после введения рекомбинантного suPAR у мышей дикого типа (рекомбинантная мышь suPAR-Fc)

[152]. Кроме того, эктопическая экспрессия полноразмерной молекулы suPAR (DI - DIII) в печени не сопровождалась повреждением подоцитов и развитием протеинурии в течение 44 дней наблюдения, несмотря на повышенные уровни suPAR в сыворотке. Cathelin и соавт. также не удалось продемонстрировать, что кратковременное или длительное введение suPAR вызывает протеинурию у мышей дикого типа [29].

Эти противоречивые данные могут быть частично объяснены различной генетической основой у мышей (Plaur $-/-$ против WT) в этих исследованиях. Кроме того, Wei и соавт. использовали объединенный вариант мышиногo suPAR, содержащий интрон 4, в своих экспериментах по переносу генов [152]. Экспрессия этого варианта гена suPAR, по-видимому, редка, и гомозиготный по этому аллелю вариант у людей не идентифицирован [152].

Таким образом, остается много нерешенных вопросов о потенциальной роли suPAR как фактора, повреждающего подоцит. Необходимы дополнительные доказательства того, что циркулирующий suPAR приводит к повреждению подоцитов и является причиной развития болезни при ФСГС.

1.3.2. Физиологическая роль кардиотрофиноподобного цитокинового фактора-1 (CLCF-1)

CLCF-1 является членом семейства цитокинов интерлейкина-6 с молекулярной массой 22 кДа [35]. CLCF-1 секретируется и образует гетеродимеры либо с рецептором CLCF-1 (CRLF-1), либо с растворимым цилиарным нейротрофическим рецептором α (sCNTFR α), что приводит к образованию цитокина [144]. Гетеродимерный CLCF-1 является эффектором передачи сигналов JAK/STAT (янус-киназа/сигнальный путь и активатор транскрипции) в В-клетках, влияющих на их пролиферацию и выработку иммуноглобулина [137]. Другие исследования предполагают роль этого пути в формировании нервной и почечной ткани на этапе эмбрионального развития [133,

166]. Функция CLCF-1 в подоците до сих пор неясна, но полагают, что этот фактор может активировать путь JAK/STAT.

1.3.2.1. Кардиотрофин-подобный фактор-1 (CLCF-1) при ФСГС

CLCF-1 был идентифицирован как потенциальный фактор проницаемости при первичной ФСГС группой Savin и соавт более 7 лет назад [35, 92, 142, 143, 144, 147, 164]. Благодаря исследованию биохимических характеристик активной фракции плазмы больных ФСГС удалось выделить возможный кандидат «фактора проницаемости» с помощью аффинной хроматографии (на галактозе) и масс-спектрометрии [92]. Таким образом CLCF-1 был обнаружен в активной фракции плазмы пациентов с рецидивирующим течением ФСГС [92, 147, 153]. Оказалось, что концентрация CLCF-1 в плазме пациентов с рецидивирующим ФСГС была в 100 раз выше, чем в контрольной группе [147]. Концентрация CLCF-1 у здоровых людей составляла всего 100 пг/мл [73]. Уровни CLCF-1 до сих пор не исследовались при ФСГС в нативных почках и при других нефропатиях.

Несколько лет назад группа Savin разработала исследование *in vitro* для изучения проницаемости клубочков [28]. В изолированных клубочках крыс изотонический онкотический раствор альбумина заменяли раствором с более низкой концентрацией альбумина. Это приводило к увеличению размера клубочков за счет набухания, если гломерулярный фильтрационный барьер не был повреждён. Напротив, инкубация клубочков с сывороткой больных ФСГС приводила к уменьшению размера клубочков по сравнению с контрольными клубочками. Это указывало на нарушение онкотического градиента вследствие увеличения проницаемости клубочков. CLCF-1 имитировал «эффекты» плазмы ФСГС на проницаемость для альбумина (P_{alb}), в то время как добавление антител к CLCF-1 предотвращало этот эффект [112, 153]. Инкубация мышинных подоцитов с CLCF-1 приводила к разрушению актинового цитоскелета в зависимости от времени и концентрации и приводила к повышению подвижности подоцитов

[132]. Кроме того, CLCF-1 снижал экспрессию нефрина в клубочках [51, 73, 132]. В последних исследованиях введение рекомбинантного человеческого CLCF-1 приводило к увеличению P_{alb} в изолированных клубочках крыс [144], а также появлению альбуминурии у мышей [51]. Однако гетеродимеры CLCF-1 с CRLF-1 блокировали увеличение P_{alb} при добавлении сыворотки больных ФСГС [144]. Кроме того, Вестерн-блот анализ показал, что CLCF-1 активирует фосфорилирование STAT3 (преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3) в клубочках почек, а ингибиторы JAK2 (янус-киназа 2) и STAT3 блокируют действие сыворотки с содержанием CLCF-1 или сыворотки больных ФСГС на P_{alb} . Savin и соавт. отметили, что цитокин CLCF-1-CRLF-1 уменьшал P_{alb} , вызванный сывороткой CLCF-1 ФСГС. На основании этих результатов авторы предположили, что альбуминурия при ФСГС связана с качественными или количественными изменениями в комплексе CLCF-1-CRLF-1, и что применение ингибиторов JAK2 или STAT3 могут быть новыми терапевтическими стратегиями для лечения ФСГС [35, 144].

Применение галактозы блокировало увеличение P_{alb} сыворотками ФСГС [147]. Тем не менее, применение галактозы в нескольких клинических наблюдениях имело противоречивые результаты [39, 75, 139]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании фазы I/II (FONT II) сравнивали стандартную терапию (СТ), СТ с адалимумабом (антитела к ФНО α) и СТ с галактозой [164]. Были включены пациенты с первичным ФСГС или генетической формой ФСГС с протеинурией >1 г/г Cr (креатинин) и рСКФ >40 мл/мин/1,73м². Пациенты получали терапию в течение 26 недель, и первичной конечной точкой было снижение протеинурии на 50% при стабильной СКФ. Из 21 пациента, включенного в исследование, 7 получили СТ с галактозой. 3 из 7 пациентов достигли ремиссии. Не было отмечено улучшения при лечении адалимумабом. Идентификация CLCF-1 как потенциального ЦФП является очень многообещающей. Однако его патофизиологическая роль должна быть подтверждена дополнительными исследованиями.

1.3.3. Анти-CD40 антитела при ФСГС

Костимулирующая молекула CD40 является членом суперсемейства рецепторов ФНО [32]. CD40 является важной молекулой для процессов иммунитета и воспаления. CD40 экспрессируется в различных тканях, главным образом на поверхности антигенпрезентирующих клеток, макрофагов/моноцитов, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [32]. Лиганд CD40 активирует эндотелий и приводит к повышенной экспрессии хемокинов, металлопротеиназ, uPA и suPAR [177].

Delville и соавт. выявили панель аутоантител при рецидивирующем ФСГС в трансплантате [65]. Используя данные иммуноферментного анализа (ИФА), были проанализированы сыворотки от 20 пациентов с подтвержденным биопсией ФСГС [73]. У 10 пациентов развился рецидив ФСГС в течение первого года после трансплантации, у 10 пациентов рецидивы не отмечено. Профиль IgG у пациентов с рецидивом и без значительно различались, и в результате исследования были идентифицированы анти-CD40 антитела как возможные «факторы проницаемости», которые могут быть ответственны за рецидив заболевания в трансплантате.

1.3.3.1. Исследования экспрессии CD40 в культуре клеток и анти-CD40 антител

CD40 экспрессируется в культивируемых подоцитах человека, и его экспрессия не может быть индуцирована *in vitro* [73]. Однако у больных ФСГС экспрессия CD40 была обнаружена в клубочках пациентов при рецидивирующем течении заболевания. Несмотря на то, что анти-CD40 антитела у больных с рецидивами ФСГС не распознают рекомбинантный человеческий CD40, очищенные анти-CD40 антитела, полученные у этих больных, разрушали актиновый цитоскелет подоцитов человека *in vitro*. Это указывает на возможную

посттрансляционную модификацию молекулы CD40 *in vivo*, которая связывается с антителами к CD40. Delville и соавт. предположили, что в этот процесс может быть вовлечен комплекс suPAR- β_3 -интегрин. Кроме того, введения только одних анти-CD40 антител от пациентов с рецидивирующим ФСГС было недостаточно для того, чтобы спровоцировать развитие альбуминурию у мышей дикого типа. Однако, формирование альбуминурии было выявлено при одновременном введении с анти-CD40 антителами рекомбинантного suPAR. Антитела против suPAR или нацеленные на $\alpha_v\beta_3$ -интегрин блокировали эффекты CD40/suPAR. Кроме того, не было отмечено увеличения проницаемости клубочков у CD40 +/- или у животных дикого типа, которым вводили рекомбинантный CD40. Авторы пришли к выводу, что анти-CD40 антитела могут играть патогенетическую роль в развитии рецидивирующей формы ФСГС опосредованно через взаимодействие с suPAR.

В дальнейшем Wei и соавт. сравнили уровень протеинурии и степень изменений в клубочках у мышей дикого типа, применив совместное введение анти-CD40 антител и suPAR. Первой группе мышей вводили анти-CD40 антитела, выделенные у пациентов с рецидивом ФСГС, а другой группе – антитела, выделенные у пациентов в ремиссии заболевания. Было отмечено, что протеинурия были значительно выше у мышей, которым вводили анти-CD40 антитела от пациентов с рецидивом ФСГС, в этой же группе наблюдалось значительное сглаживание отростков ножек подоцитов в клубочках [177].

Блокирующие анти-CD40 антитела (ASKP1240 или лукатумумаб) могут стать потенциальными вариантами лечения, опробованными в клинических испытаниях [170].

1.3.4. Физиологическая роль убиквитино-протеасомной системы (УПС)

У млекопитающих все внутриклеточные белки и многие внеклеточные белки непрерывно расщепляются до аминокислот. Деградация белков в основном

происходит двумя путями: лизосомной/аутофагосомной и убиквитин-протеасомной деградацией [48, 70]. В лизосомах разрушаются преимущественно внеклеточные белки, на этот процесс приходится примерно 20% белкового обмена. УПС в основном регулирует гидролиз внутриклеточных белков и устраняет неправильную укладку и повреждение белков в клетках, тем самым регулируя основные клеточные процессы, включая восстановление клеток после повреждений. Убиквитин представляет собой низкомолекулярный белок из 76 аминокислот [27]. Процесс убиквитинирования обычно требует синергетического действия трех убиквитинирующих ферментов: убиквитин-активирующего фермента E1, убиквитин-конъюгированного фермента E2 и убиквитинлигазы E3, которые обеспечивают каскадную реакцию и взаимодействуют с деубиквитинирующими ферментами. Деубиквитинирующие ферменты блокируют деградацию белка субстрата путем гидролиза и ингибируют деградацию белка. Убиквитин С-концевая гидролаза (UCH) относится к одному из деубиквитинирующих ферментов, блокирующих внутриклеточную деградацию белка [14].

УПС является одной из важнейших систем, регулирующих протеолиз, в том числе в подоцитах. Изменение процессов деградации белка внутри клетки может привести к стойкому повреждению [20]. Накопление убиквитина в подоцитах вследствие нарушения протеолиза было описано при ФСГС человека и МН у человека и лабораторных животных [121, 191].

1.3.4.1. Роль убиквитин С-концевой гидролазы-1 (UCH-L1) при заболеваниях почек

UCH-L1 экспрессируется при карциноме почек [136], а также в нормальных тканях почек. UCH-L1 участвует в эмбриональном развитии почечной ткани во всех клетках телец сомма-типа и ранних телец S-типа в почках, а также в клетках париетального эпителия телец позднего S-типа и клубочковых капилляров. На

моделях гломерулярных заболеваний в эксперименте было показано, что клетки полулуний при экстракапиллярном гломерулонефрите также экспрессируют UCH-L1 [146]. Кроме того, UCH-L1 экспрессируется подоцитами нормальной ткани почек человека и поврежденной почки - в эпителиальных клетках почечных канальцев и собирательных трубочек [41]. Некоторые авторы сообщают, что подоциты экспрессируют UCH-L1 в процессе дифференцировки, затем экспрессия UCH-L1 постепенно снижается или даже исчезает. Повышение экспрессии UCH-L1 выявляют при повреждении [97]. Например, на животных моделях МН повышение экспрессии UCH-L1 приводит к накоплению убиквитина, ингибированию протеасомы и прогрессированию заболевания [98].

UCH-L1 и убиквитин могут играть важную роль в повышении пролиферации при IgA нефропатии, их экспрессия может меняться в процессе накопления фиброза. Jia N. и другие обнаружили, что экспрессия UCH-L1 и убиквитина при IgA нефропатии снижается в мезангиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов [62]. Активация NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») с продукцией провоспалительных факторов увеличивала экспрессию UCH-L1 в мышечных подоцитах [191, 192]. Лю Ю и др. показали, что экспрессия UCH-L1 может увеличиваться в подоцитах при остром диффузном пролиферативном нефрите, волчаночном нефрите, МН и IgA нефропатии [87]. Jamin A и др. обнаружили, что у пациентов с рецидивом ФСГС наблюдалось увеличение анти-UCH-L1 антител по сравнению с пациентами в ремиссии и здоровым контролем [61].

1.3.5. Патофизиологическое значение Th17 (Т-хелперов 17 типа)/ИЛ-17 в почках

В почках Th17/ИЛ-17 участвует в нескольких механизмах повреждения, включающих изменения в структуре и функционировании специализированных почечных клеток, стимулирование и поддержание воспалительного процесса,

участие в повреждении тканей и неадекватном восстановлении, что приводит к прогрессированию почечного фиброза и потере функции [68, 110]. Таким образом, ось Th17/ИЛ-17 является одним из важнейших участников иммунного воспаления [23, 167].

Что касается влияния Th17/ИЛ-17 на элементы фильтрационного барьера, то появляется все больше данных о повреждающем воздействии ИЛ-17 на клетки клубочков.

При исследовании подоцитов в культуре клеток показано, что Th17 клетки продуцируют растворимый медиатор, который усиливает подвижность подоцитов, вызывая перестройку актинового цитоскелета в культуре и следовательно, может влиять на повышенную проницаемость [95]. В частности, была выявлена прямая корреляция между уровнем ИЛ-17 и протеинурии [130, 174]. Согласно исследованию, этот растворимый фактор может стимулировать сигнальные пути активации рецепторов-1 (PAR-1) [95].

Кроме того, в модели адриамицин-индуцированной нефропатии воздействие на подоциты мышей рекомбинантным ИЛ-17 индуцировало сверхпродукцию Стаф-индуцирующего белка (с-mip) с последующей дезорганизацией цитоскелета и апоптозом [86]. С-mip представляет собой белок, экспрессия которого подавлена в здоровых клубочках [101] и повышается при патологических состояниях, ассоциированных с дезорганизацией цитоскелета подоцитов и протеинурией [140, 188]. Интересно, что сайленсинг с-mip предотвращал апоптоз подоцитов, связанный с ИЛ-17, способствуя стойкой активации NF-κB и активации антиапоптотического белка Bcl-2 [86].

В другом исследовании на подоцитах мышей стимуляция ИЛ-17A нарушала морфологию подоцитов за счет снижения экспрессии подоцина и увеличения экспрессии десмина. В этом исследовании подоциты экспрессировали ИЛ-17RA, а стимуляция подоцитов ИЛ-17A вызывала изменения, связанные с активацией NLRP3-каспазы-1, продукцией внутриклеточных активных форм кислорода и

повышенной секрецией ИЛ-1 β . Напротив, блокада этих сигнальных путей восстанавливала морфологию подоцитов [183].

Дополнительные данные о повреждающем воздействии ИЛ-17 на подоциты получены в исследованиях с участием пациентов с НС [190]. У этих пациентов отмечалась высокая экспрессия ИЛ-17 в почечной ткани, причем выше в группе пациентов с ФСГС. По мере повышения экспрессии матричной РНК (мРНК) ИЛ-17 в ткани снижалась мРНК подокаликсина; и содержание мРНК ИЛ-17 прямо коррелировало с числом отслоившихся подоцитов, обнаруженных в моче. В эксперименте *in vitro*, ИЛ-17 индуцировал апоптоз подоцитов и снижал экспрессию в подоцитах нормальных белков, таких как нефрин, синаптоподин и подокаликсин. В то же время ИЛ-17 индуцировал экспрессию белков, таких как Fas, лиганда Fas (FasL), каспазы-3, каспазы-8 и фосфорилированной субъединицы p65, активирующих апоптоз и воспаление. Эти эффекты были сопряжены с активацией NF- κ B, напротив, его ингибирование ослабляло индуцированный ИЛ-17 апоптоз подоцитов, уменьшая или подавляя молекулярные пути, описанные выше [79]. В другом исследовании воздействие рекомбинантного ИЛ-17 на подоциты мыши также индуцировало апоптоз, увеличивая экспрессию каспазы-3, каспазы-8 и Fas и сопровождалось снижением экспрессии подокаликсина [173].

В мезангиальных клетках стимуляция ИЛ-17A или ИЛ-17F индуцирует продукцию и высвобождение хемокинов CCL2 и CXCL2. ИЛ-17 экспрессируется в этих клетках, а продукция хемокинов зависела от дозы и времени экспозиции [60].

Что касается гломерулярных эндотелиальных клеток, то специальных исследований в почке не проводилось, хотя известно влияние оси Th17/ИЛ-17 на эндотелий капилляров других органов.

Мало известно о потенциальном влиянии ИЛ-17 на базальную мембрану клубочков (БМК), например, добавление ИЛ-17 сопровождается утолщением БМК в модели диабетической нефропатии; в то время как блокада ИЛ-17A уменьшает этот эффект [184]. В модели анти-БМК гломерулонефрита пути

Th17/ИЛ-17 запускали процессы воспаления и индуцированного аутоантителами повреждения почек; а ингибирование ИЛ-17 блокировало эти эффекты [80, 194].

1.3.5.1. Связь между активацией Th17/ИЛ-17 и некоторыми заболеваниями почек

Роль Th17/ИЛ-17 как медиатора повреждения почек и фиброза была обнаружена при различных заболеваниях (как у пациентов, так и у животных) [66, 81, 83]. К ним относятся первичные гломерулярные заболевания [83, 85], диабетическая нефропатия [66, 79, 91], гипертоническая нефропатия [124], модели ишемии-реперфузии [81, 172], повреждения, опосредованные ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [165, 175], повреждение, связанное с односторонней обструкцией мочеточника [114, 119, 156], и повреждение, связанное с абляцией мочеточника или односторонней нефрэктомией [46].

Участие Th17/ИЛ-17 также было обнаружено при заболеваниях, сочетающих как воспалительное, так и фиброзирующее течение [82, 106, 125], например, фиброзе стенки кишки при воспалительном заболевании кишечника [37, 193], в легочном фиброзе при системной склерозе и муковисцидозе [82, 159], циррозе печени [21, 106] и перитонеальном фиброзе [125]. Блокада и/или подавление этого пути оказались многообещающими для уменьшения выраженности воспалительного и/или фиброзного процесса [50].

1.4. Заключение

Первичными подоцитопатиями называют заболевания с первичным тяжелым повреждением подоцитов, клинически проявляющимися развитием НС. К первичным подоцитопатиям относят ФСГС, БМИ и МН. При других формах

ХГН, протекающих с протеинурией и НС, повреждение подоцита носит вторичный характер.

При МН повреждение подоцита связано с продукцией антител к антигенам подоцита (антитела к PLA2R, тромбоспондину). Хуже изучен патогенез ФСГС и БМИ. Обсуждается влияние Т- и В-клеточной дисфункции с продукцией ЦФП, прямо или опосредованно повреждающих подоцит. В качестве таких факторов рассматривают suPAR, CLCF-1, анти-CD40 антитела, анти-UCH-L1 антитела и ИЛ-17, однако их патогенетическая роль окончательно не доказана, что создает предпосылки для более глубокого комплексного изучения этих факторов при первичных подоцитопатиях (ФСГС и БМИ) в сравнении с другими формами ХГН, протекающего с протеинурией и НС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Определение структуры подоцитопатий и характеристика обследованных больных

Частоту подоцитопатий в целом и отдельных морфологических вариантов (БМИ, ФСГС, МН) рассчитывали как процент от общего числа гломерулярных заболеваний по данным биопсий почки, проведенных в Университетской клинической больнице №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2007 по 2021 год.

Исследование молекулярных факторов подоцитарной дисфункции проведено у 106 больных ХГН: 48 женщин (44,9%) и 58 мужчин (55,1%) в возрасте от 18 до 71 год (медиана 40,3 [25-50] лет), наблюдавшихся в клинике с 2019 по 2021 годы. В контрольную группу вошли 11 здоровых лиц.

65 пациентов (60,7%) имели НС в дебюте, нарушение функции почек (рСКФ по формуле СКД-ЕРІ менее 60 мл/мин/1.73м²) на момент обследования отмечено у 46 больных (43%). При морфологическом исследовании у 35 пациентов был выявлен ФСГС, у 21 - МН, у 15 - БМИ, у 35 - другие морфологические формы: из них у 13 был обнаружен МПГН, 22 пациент имел IgA нефропатию.

Выраженность ТИФ оценивали с использованием полуколичественной шкалы: + соответствует минимальной степени <20% (очаговая), ++ соответствует умеренной выраженности 20-50%, а +++ соответствует диффузному интерстициальному фиброзу >50%. Количество склерозированных клубочков оценивали как процент склерозированных клубочков от общего количества клубочков в биоптате.

Первичный и вторичный ФСГС разделяли на основании ведущей клинической картины и выявления вероятных причин вторичного ФСГС.

К первичному ФСГС относили заболевание с острым началом, развитием НС: отеками, вплоть до степени анасарки, протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией менее 30г/л, гиперлипидемией.

К вторичному ФСГС относили заболевание при выявлении причин для вторичного варианта, который клинически проявлялся нарастающей протеинурией ненефротического уровня (менее 3-3,5г/сут), нормальным сывороточным альбумином, отсутствием НС, даже если протеинурия превышала 3г/сут.

У 48 больных ХГН образцы мочи и крови брали до начала ИСТ, у 58 пациентов – на фоне продолжения начатой ранее терапии преднизолоном и/или цитостатиками (ЦсА, микофенолата мофетил (ММФ), ритуксимаб).

При проведении ИСТ оценивали наличие/отсутствие ответа и сроки достижения ремиссии заболевания. Полной ремиссией считали снижение протеинурии менее 300 мг/сут со стабильной функцией почек; частичной ремиссией считали снижение протеинурии на 50% или более от исходной с нормализацией белков сыворотки крови – купированием НС при условии улучшения или сохранения стабильной функции почек.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ХГН представлена в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ХГН с нефротическим синдромом и без нефротического синдрома

Характеристика	ХГН с НС (n=65)	ХГН без НС (n=41)
Возраст, лет	45 [18-71]	33,5 [18-61]
Пол, процент мужчины (%)	39 (58,2)	20 (50)
Биопсия почки, количество (%)	65 (100)	41 (100)
БМИ	10 (15)	5 (12,2)
ФСГС	25 (38,5)	10 (24,4)
МН	16 (24,6)	5 (12,2)
МППН	8 (8,4)	5 (12,2)
IgA нефропатия	6 (9,2)	16 (39)

Продолжение Таблицы 2

Артериальная гипертензия, количество (%)	41 (61,2)	29 (72,5)
Суточная протеинурия, г/сут	4,6 [1,8-15,5]	1,7 [0-5,94]
Альбумин сыворотки, г/л	23,0 [12,9-26,7]	38,95 [32,7-47,0]
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	106,0 [46-200]	105,25 [50-440,7]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,7 [22-132,9]	73,6 [14-140]
рСКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , количество (%)	31 (46,3)	15 (37,5)

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных в зависимости от морфологического варианта ХГН

Характеристика	ФСГС n=35	БМИ n=15	МН n=21	МПГН n=13	IgA нефропатия n=22
Возраст, лет	35 [19-69]	30 [18-59]	46 [26-71]	38 [18-60]	34 [19-67]
Пол, мужчины, n (%)	19 (48,7)	4 (26,7)	17 (81)	7 (63,6)	12 (57,14)
Протеинурия, г/сут	3,5 [0,66-15,5]	3,51 [1,8-5,48]	3,6 [1,11-7,9]	3,7 [0,8-8,15]	2,735 [0,1-9]
Альбумин сыворотки, г/л	26,5 [12,9-44,7]	23,7 [20,8-26,9]	29,6 [19,8-36,7]	32,4 [19,6-45,4]	35,7 [20,2-47]
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	108,0 [46-198]	76,3 [50-144,8]	89 [64-146,3]	130,3 [75-200]	135 [56,9-440,7]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,2 [24-127]	91 [40-140]	78,8 [41-118]	51 [23-101]	54 [14-132,9]
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (66,7)	5 (33,3)	12 (57,14)	10 (90,9)	17 (81)

Продолжение Таблицы 3

Стероид-резистентный НС, n (%)	13/29 (44,8%)	0	-	-	-
Стероид-чувствительный НС, n (%)	10/29 (34,5%)	15 (100%)			
Полная ремиссия, n (%)	10+15				
Неполная ремиссия, n (%)	6/29 (20,7%)	0			

В таблице представлена медиана [min; max]

Медиана длительности терапии в группе со стероид-чувствительным ФСГС и БМИ составила 1 [0,26; 5,13] мес., Медиана длительности терапии в группе со стероид-резистентным ФСГС составила 31 [8,8; 58,5] мес.

У 6 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС и НС, резистентным к терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) и другим схемам лечения, включая ЦсА, такролимус, ММФ, циклофосфамид (ЦФА), был прослежен эффект терапии ритуксимабом. Лабораторные параметры выраженности НС и почечной дисфункции (СПУ, альбумин и креатинин сыворотки, pСКФ_{СКD-EPI}) анализировали до назначения ритуксимаба, а также через 6 и 12 мес после завершения курса лечения. У 2 пациентов оценивали количество CD20 В-лимфоцитов через 3 мес после введения препарата, у 3 оценивали биомаркеры подоцитарной дисфункции в сыворотке крови [9].

2.2. Специальные методы исследования

2.2.1. Определение молекулярных биомаркеров повреждения подоцитов в сыворотке крови и моче с помощью ИФА

С помощью специальных методов исследования у больных ХГН были изучены Молекулярные маркеры (факторы) подоцитопатий:

- Растворимый рецептор активатора плазминогена типа урокиназы (suPAR) – гликозилфосфатидилинозитол- (GPI-) связанный белок клеточной мембраны, экспрессируемый во многих типах клеток, например, клетках иммунной системы, эндотелиальных клетках, клетках опухолей, эпителиальных клетках почечных канальцев и подоцитах.
- Кардиотрофиноподобный цитокиновый фактор-1 (CLCF-1) – член семейства цитокинов интерлейкина-6
- Антитела к убиквитин-С-концевой гидролазе L1 (анти-UCH-L1 антитела) – деубиквитирующий фермент, который относится к суперсемейству протеаз.
- Анти-CD40 антитела – член суперсемейства рецепторов ФНО и важной молекулой для процессов иммунитета и воспаления.
- Интерлейкин-17 (ИЛ-17) – провоспалительный цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами.

Кровь собирали в стерильные контейнеры и центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Сыворотку хранили при -20°C для последующего анализа. Образцы замораживали и размораживали только один раз перед анализом. 10 мл утренней мочи центрифугировали при комнатной температуре 15 минут с частотой 3000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость помещали в пробирки типа Эппендорф 2мл и замораживали при температуре -20°C .

Определение всего спектра медиаторов в сыворотке и моче больных гломерулопатиями было проведено на базе межклинической иммунологической

лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Факторы повреждения подоцитов в сыворотке и моче больных гломерулопатиями и методы их определения представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Методы определения факторов повреждения подоцитов в сыворотке крови и моче больных гломерулопатиями

Изученные показатели	Метод определения, наборы реактивов для исследования	Количество больных
suPAR (сыворотка)	ИФА (Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США)	44
CLCF-1 (сыворотка)	ИФА (Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США)	44
Анти-CD40 антитела (сыворотка)	ИФА (Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США)	106
Анти-UCH-L1 антитела (сыворотка)	ИФА (Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США)	106
ИЛ-17 (моча)	eBioscience (Bender MedSystems) Австрия	60

2.2.2. Определение количества Т регуляторных (Трег) клеток с помощью иммуногистохимического метода в ткани почки

У 39 пациентов в биоптате оценили экспрессию ядерного фактора Трег FoxP3, чтобы определить количество этих клеток в воспалительных интерстициальных инфильтратах на площади биоптата 1,5 мм². Для этой цели использовали набор поликлональных антитела кролика к FoxP3 «SpringBioscience» США, в разведении 1:200.

Факторы повреждения подоцитов в ткани почек больных гломерулопатиями и методы их определения представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Показатели в ткани почки больных ХГН

Изученные медиаторы	Метод определения, наборы реактивов для исследования	Количество больных
FoxP3 (количество Treg клеток в воспалительных инфильтратах)	поликлональные антитела кролика к FoxP3, SpringBioscience, США	39

2.3. Методы статистической обработки

Анализ полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью программных пакетов SPSS 23. Для описания клинико-лабораторных данных рассчитывались медиана и межквартильный размах (IQR), включающий 25-й и 75-й процентиля. Применены непараметрические критерии для попарных и множественных сравнений. При сравнении двух независимых групп использовали U-критерий Манна –Уитни. Для сравнения трех независимых групп и более использовали ранговый анализ вариаций Краскел-Уоллис ANOVA с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями – непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки информативности изученных показателей проведен ROC-анализ и рассчитана площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Показатели, продемонстрировавшие достоверное значение в диагностике и прогнозировании ответа при ФСГС/БМИ в монофакторном корреляционном анализе, включались в модель логистической регрессии для проведения многофакторного анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Структура гломерулопатий по данным нефробиопсий, проведенных в стационаре с 2007 по 2021 год

Частота выявления первичных подоцитопатий (ФСГС, МН и БМИ) среди взрослых с протеинурией и НС, обследованных в клинике Тареева с 2007 по 2021 год, составила 48,5%: у 10% диагностирован ФСГС, у 16,5% - БМИ, у 22% - МН (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество больных с морфологически подтвержденным диагнозом гломерулопатии (хронического гломерулонефрита) с 2007 по 2021г.

Морфология Год	ФСГС	БМИ	МН	IgA нефропатия	МППН
2007	0	4 (40%)	0	2 (20%)	4 (40%)
2008	1 (8,3%)	0	2(16,7%)	6 (50%)	3 (25%)
2009	3 (12,5%)	3 (12,5%)	6 (25%)	8 (33,3%)	4 (16,7%)
2010	0	3 (16,7%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)	7 (38,9%)
2011	4 (13,8%)	5 (17,2%)	9 (31%)	9 (31%)	2 (6,9%)
2012	1 (3,4%)	8 (27,6%)	5 (17,2%)	6 (20,7%)	9 (31%)
2013	10 (27,8%)	7 (19,4%)	6 (16,7%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)
2014	3 (7,5%)	12 (30%)	10 (25%)	9 (22,5%)	6 (15%)
2015	1 (2,5%)	8 (20%)	9 (22,5%)	10 (25%)	12 (30%)
2016	3 (7,5%)	2 (5%)	9 (22,5%)	14 (35%)	12 (30%)
2017	3 (6,4%)	5 (10,6%)	17 (36,2%)	13 (27,7%)	9 (19,1%)
2018	3 (8,3%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	9 (25%)	13 (36,1%)
2019	7 (18,9%)	5 (13,5%)	6(16,2%)	7 (18,9%)	12 (32,4%)

Продолжение Таблицы 6

2021	3 (12,5%)	3 (12,5%)	6 (25%)	9 (37,5%)	3 (12,5%)
Итого	42 (10%)	70 (16,5%)	93 (22%)	114 (27%)	103 (24,5%)

Если с 2014 г прослеживалась тенденция к уменьшению количества больных с подоцитопатиями до 35%, то за последние 5 лет (с 2017 по 2021г) вновь отмечается увеличение числа больных с первичными подоцитарными заболеваниями до 50% (Рисунок 1).

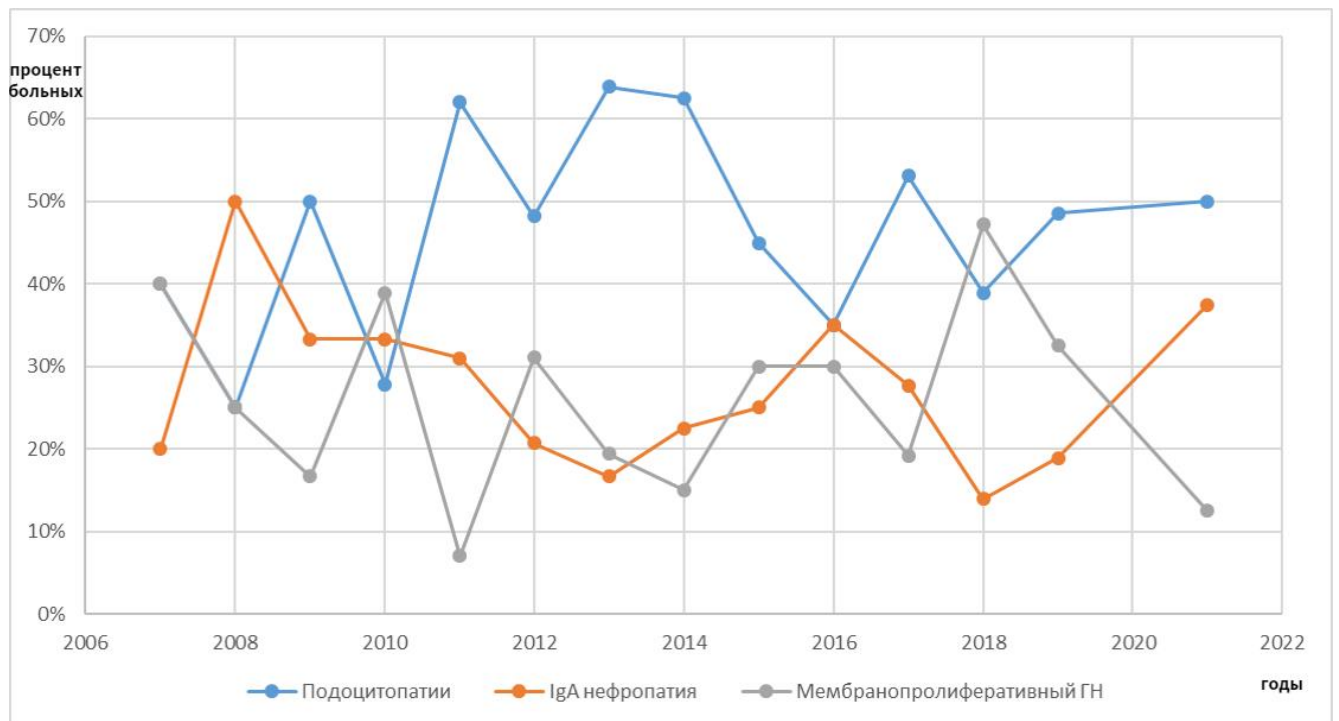


Рисунок 1 – Структура гломерулопатий по результатам нефробиопсий, проведенных с 2007 по 2021гг.

При рассмотрении частоты отдельных морфологических форм оказалось, что увеличение числа больных с подоцитопатиями за последние 5 лет происходит за счет большей доли больных ФСГС и БМИ, которые составляют в среднем около 30% биопсированных пациентов (Рисунок 2, Таблица 7 и 8).

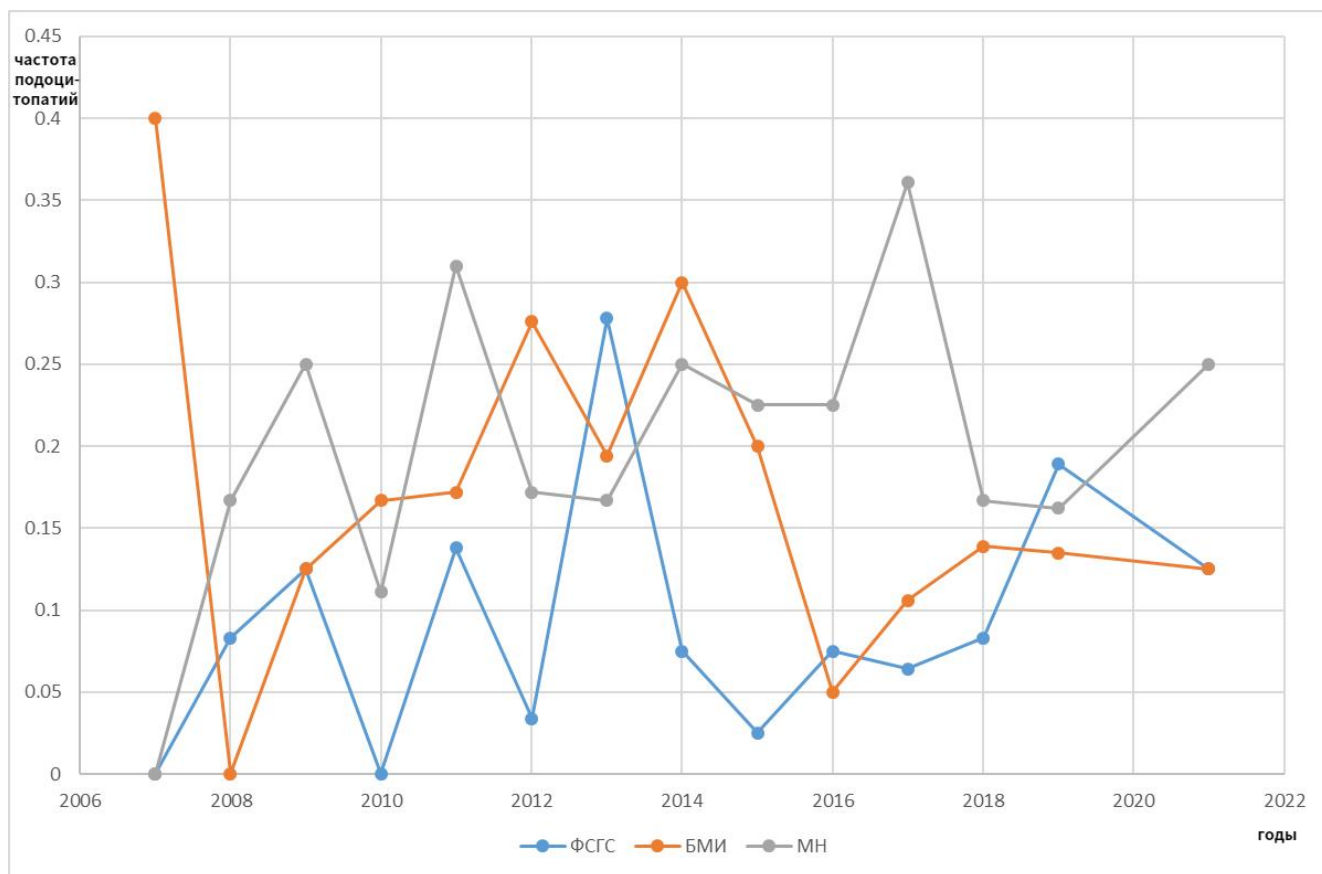


Рисунок 2 – Структура подоцитопатий по результатам нефробиопсий, проведенных с 2007 по 2021г.

Таблица 7 – Процент больных подоцитопатиями и пролиферативными формами ГН с 2007 по 2021гг.

Год	Морфология		
	Подоцитопатии	IgA нефропатия	МПГН
2007	40%	20%	40%
2008	25,00%	50%	25%
2009	50,00%	33,30%	16,70%
2010	27,80%	33,30%	38,90%
2011	62,10%	31%	6,9%
2012	48,30%	20,70%	31%
2013	63,90%	16,70%	19,40%
2014	62,50%	22,50%	15%
2015	45,00%	25%	30%
2016	35,00%	35%	30%
2017	53,20%	27,70%	19,1%
2018	38,90%	25%	36,1%
2019	48,70%	18,90%	32,40%
2021	50,00%	37,50%	12,50%

Таблица 8 – Процент больных с различными морфологическими вариантами подоцитопатий с 2007 по 2021гг.

Год \ Морфология	ФСГС	БМИ	МН
2007	0	40%	0
2008	8,30%	0	16,70%
2009	12,50%	12,50%	25%
2010	0	16,70%	11,10%
2011	13,80%	17,20%	31%
2012	3,40%	27,60%	17,20%
2013	27,80%	19,40%	16,70%
2014	7,50%	30%	25%
2015	2,50%	20%	22,50%
2016	7,50%	5%	22,50%
2017	6,40%	10,60%	36,10%
2018	8,30%	13,90%	16,70%
2019	18,90%	13,50%	16,20%
2021	12,50%	12,50%	25%

С 2017г. отмечено постепенное увеличение как первичных, так и вторичных форм ФСГС (Рисунок 3, Таблица 9).



Рисунок 3 – Количество больных с первичными и вторичными формами ФСГС с 2007 по 2021г.

Таблица 9 – Динамика первичных и вторичных форм ФСГС с 2007 по 2021г.

	2007	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Первичный ФСГС	0	2 (40%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	5 (83,3%)	2 (40%)	3 (75%)	4 (50%)
Вторичный ФСГС	1 (100%)	3 (60%)	0	0	1 (50%)	0	1 (16,7%)	3 (60%)	1 (25%)	4 (50%)

Таким образом, подоцитопатии занимают половину среди всех гломерулопатий (гломерулонефритов), отмечается рост количества пациентов с подоцитопатиями, главным образом за счет больных ФСГС/БМИ.

3.2. Молекулярные факторы повреждения подоцитов в сыворотке крови у больных первичными подоцитопатиями

3.2.1. Уровень рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) в сыворотке крови больных ХГН

Уровень циркулирующего suPAR как возможного фактора, повреждающего подоцит, был изучен в сыворотке крови в общей группе больных. Не было выявлено достоверных различий по уровню suPAR в зависимости от морфологического варианта гломерулопатии (ФСГС, БМИ, IgA-нефропатией, МН или МПГН), отмечалась лишь тенденция к повышению suPAR у больных ФСГС (Рисунок 4, Таблица 10).

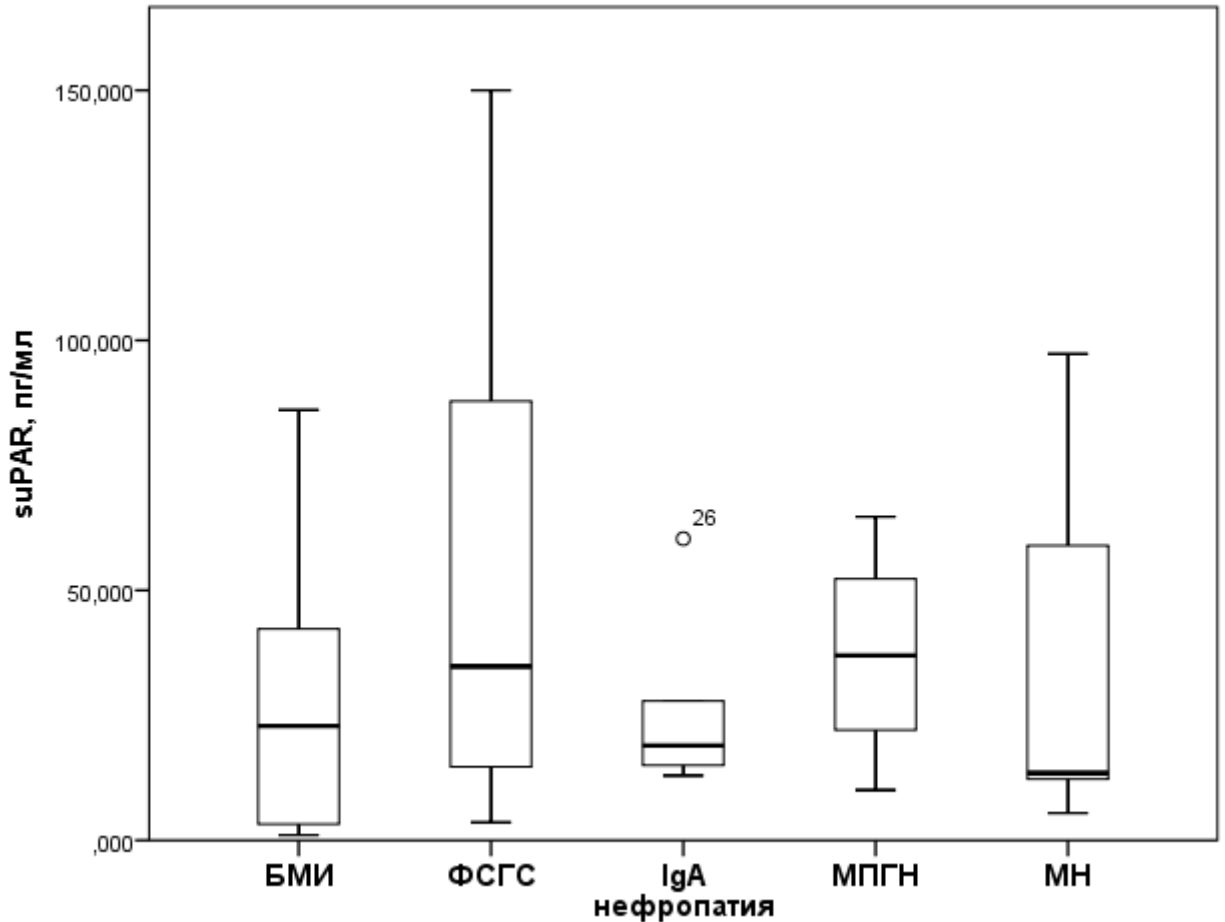


Рисунок 4 – Уровень suPAR в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями

Таблица 10 – Статистические различия по уровню suPAR в сыворотке между группами больных гломерулопатиями

Морфологические варианты гломерулопатий/ХГН		p
ФСГС 37,15 [15,71-99,88] пг/мл (n=16) vs	БМИ 14,74 [2,69-44,75] пг/мл (n=10)	0,983
	IgA нефропатия 23,40 [14,44-52,20] пг/мл (n=6)	0,056
	МПГН 36,98 [16,06-58,5] пг/мл (n=6)	0,991
	МН 12,25 [8,84-78,12] пг/мл (n=6)	0,953

Метод Краскела-Уоллеса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений

Не было установлено достоверных корреляций уровня suPAR в сыворотке с СПУ ($R_s = -0,114$, $p = 0,51$), креатинином сыворотки/рСКФ_{СКД-ЕП} ($R_s = 0,032$, $p = 0,847$ и $R_s = -0,054$, $p = 0,747$, соответственно), наличием/отсутствием АГ ($R_s =$

0,015, $p = 0,926$), процентом склерозированных клубочков ($R_s = 0,364$, $p = 0,07$) или выраженностью ТИФ ($R_s = -0,189$, $p = 0,517$).

При разделении группы ФСГС на подгруппы вероятной первичной и вторичной форм ФСГС была отмечена тенденция к более высокому показателю suPAR в сыворотке крови больных при первичной форме заболевания - с острым дебютом и развитием НС (Рисунок 5).

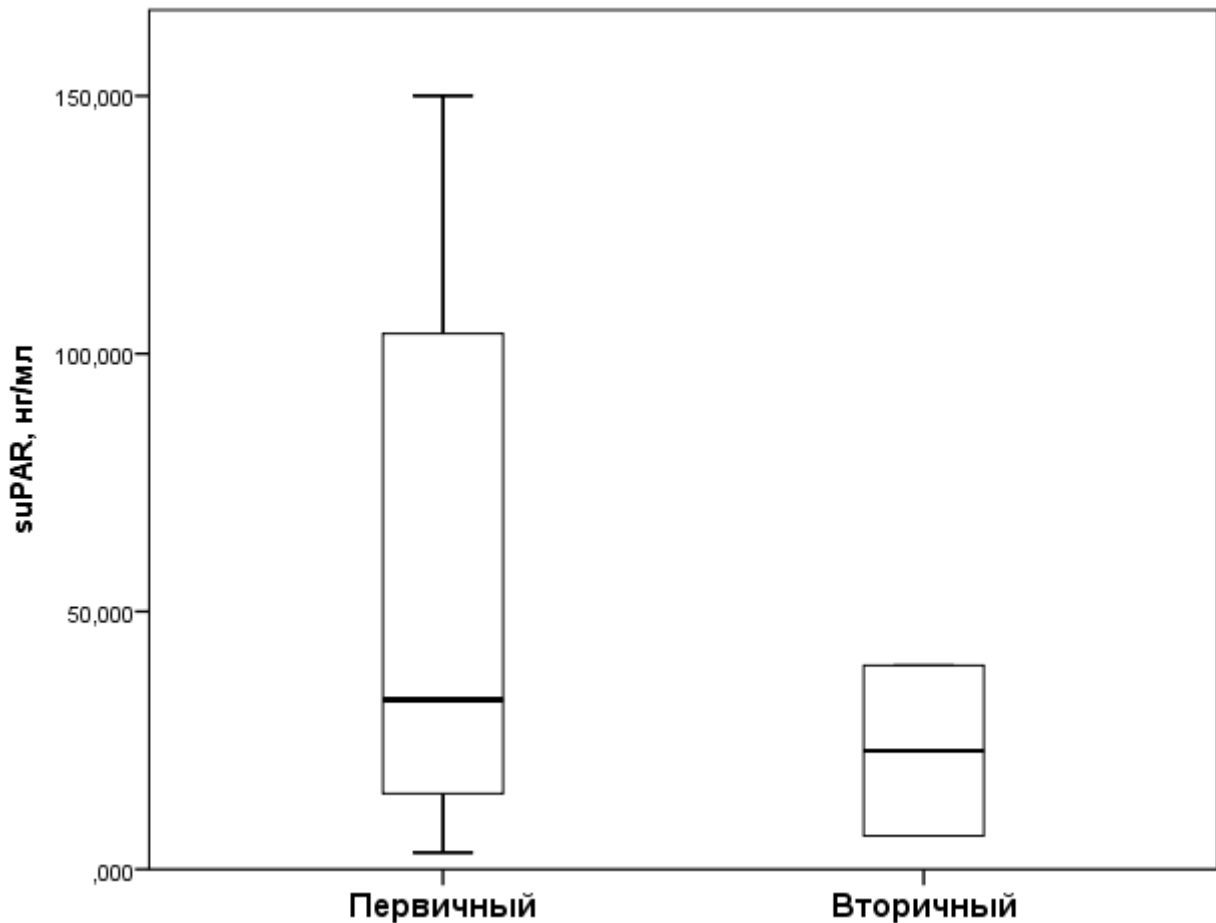
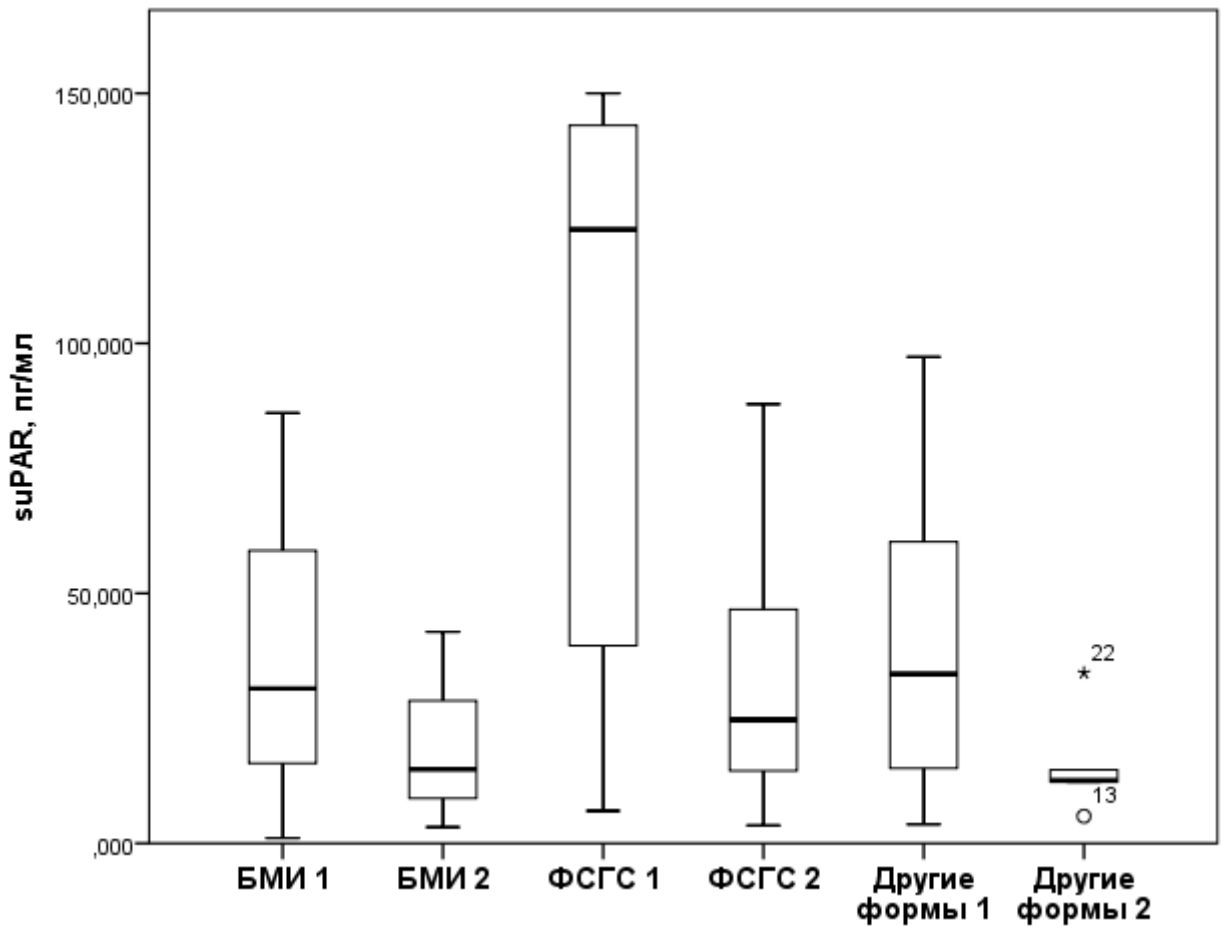


Рисунок 5 – Уровень suPAR в сыворотке крови больных с первичным и вторичным ФСГС

Однако при разделении общей группы на подгруппы 1) до назначения ИСТ, и 2) после назначения ИСТ, более высокие концентрации suPAR в сыворотке крови выявлялись у больных ФСГС до назначения ИСТ. Напротив, во второй подгруппе больных ФСГС, которые уже начали получать ИСТ, уровень suPAR в

сыворотке был сопоставим с таковым при остальных гломерулопатиях (Рисунок 6, Таблица 11).



БМИ 1 – до назначения ИСТ, БМИ 2 – подгруппа 2 получающие ИСТ, ФСГС 1 – до назначения ИСТ, ФСГС 2 – получающие ИСТ, другие формы – IgA-нефропатия, МПГН, МН, другие формы 1 – до лечения, другие формы 2 – получающие ИСТ.

Рисунок 6 – Уровень suPAR в сыворотке крови у больных различными гломерулопатиями до (1) и после (2) назначения ИСТ

Таблица 11 – Статистические различия по уровню suPAR в сыворотке в группах больных гломерулопатиями до и после назначения иммуносупрессивной терапии

Морфологические варианты гломерулопатий/ХГН		p
ФСГС 1 122,75 [31,25 – 145,2] пг/мл (n=9) vs	БМИ 1 30,97 [1,04 – 86,09] пг/мл (n=5)	0,011
	БМИ 2 14,79 [3,24 – 42,29] пг/мл (n=5)	0,036
	ФСГС 2 24,73 [14,33-58,82] пг/мл (n=7)	0,011
	Другие формы 1 (МН, IgA нефропатия, МПГН), 39,87 [16,99 – 62,65] пг/мл (n=10)	0,030

Продолжение Таблицы 11

	Другие формы 2 (МН, IgA нефропатия, МПГН), 12,59 [10,54 – 19,53] нг/мл (n=8)	0,003
--	--	-------

Метод Краскела-Уоллеса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений

При дальнейшем наблюдении за пациентами и оценке ответа на проводимую терапию больные со стероид-резистентным ФСГС имели более высокие показатели suPAR в сыворотке крови, чем больные БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным НС, однако различия между группами были недостоверны (Рисунок 7).

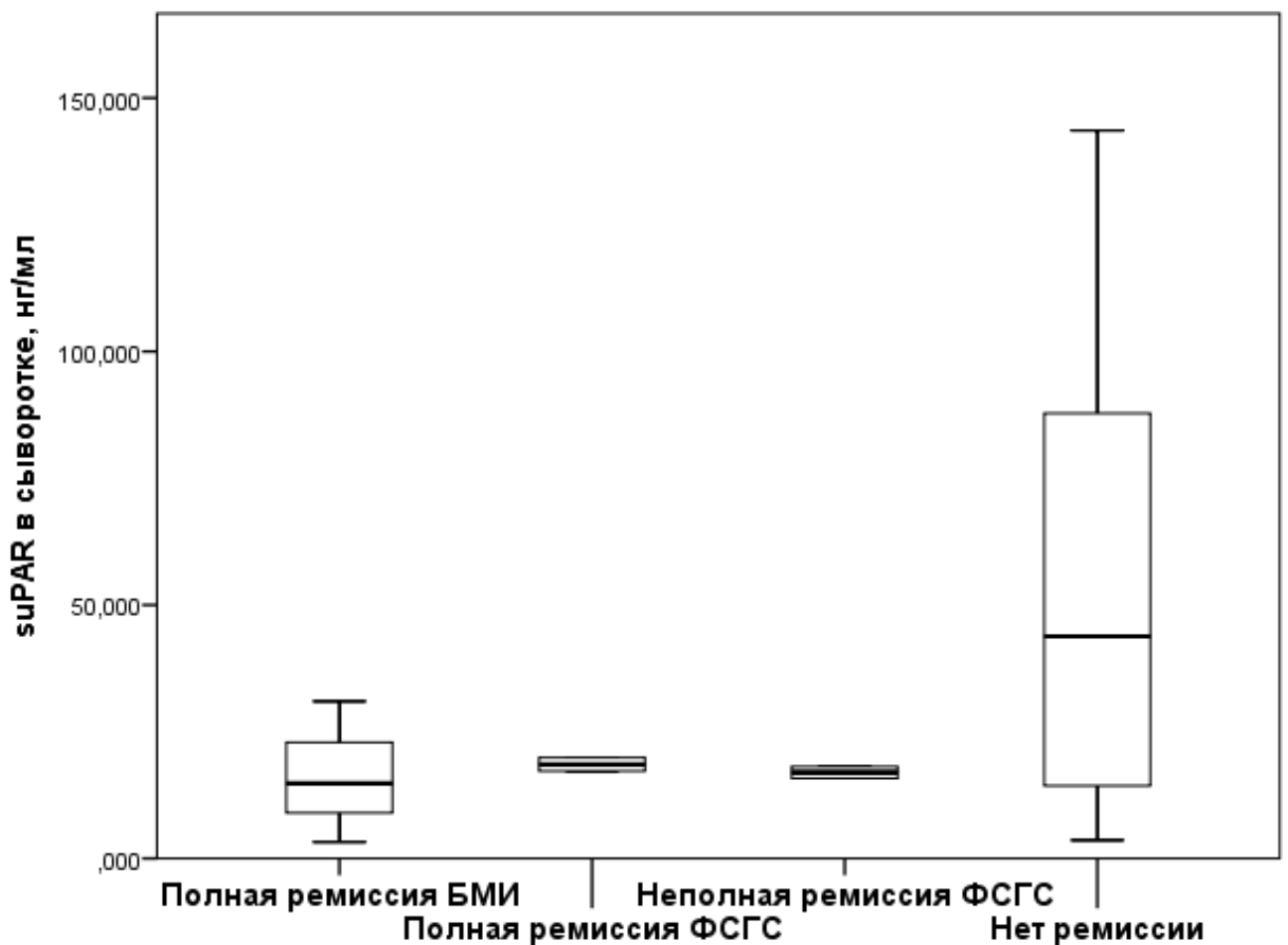


Рисунок 7 – Уровень suPAR в сыворотке крови больных со стероид-чувствительным и стероид-резистентным НС у больных ФСГС/БМИ (различия между группами статистически не достоверна)

3.2.2. Уровень кардиотрофиноподобного цитокинового фактора-1 (CLCF-1) в сыворотке крови больных ХГН

Другим кандидатом на роль фактора проницаемости, который выделили из сыворотки больных с возвратным ФСГС в трансплантированной почке, является член семейства интерлейкина-6 CLCF-1, который при добавлении к изолированным клубочкам повышал проницаемость гломерулярного фильтра в эксперименте.

Достоверных различий уровня CLCF-1 в сыворотке крови больных с различными морфологическими вариантами нефрита не установлено (Рисунок 8, Таблица 12).

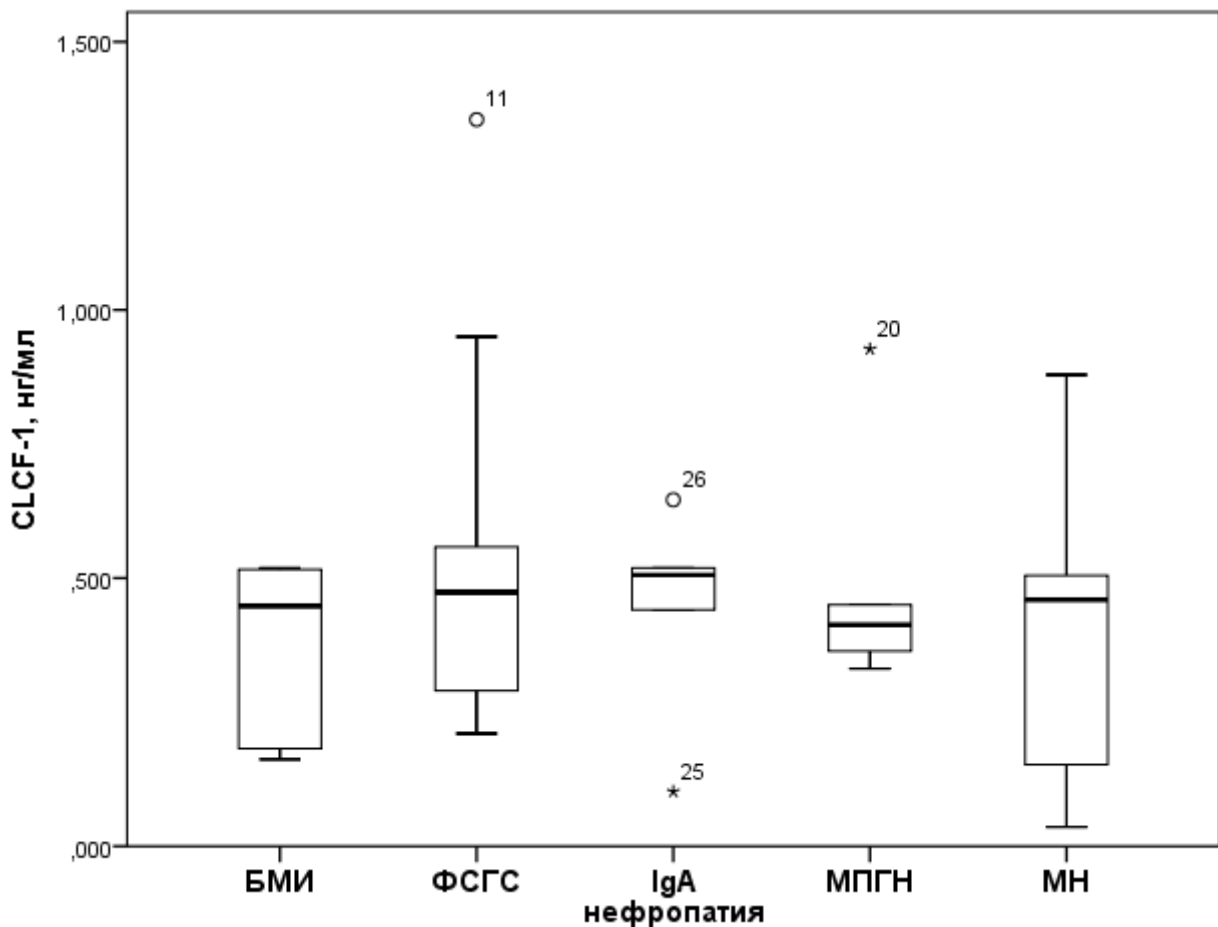


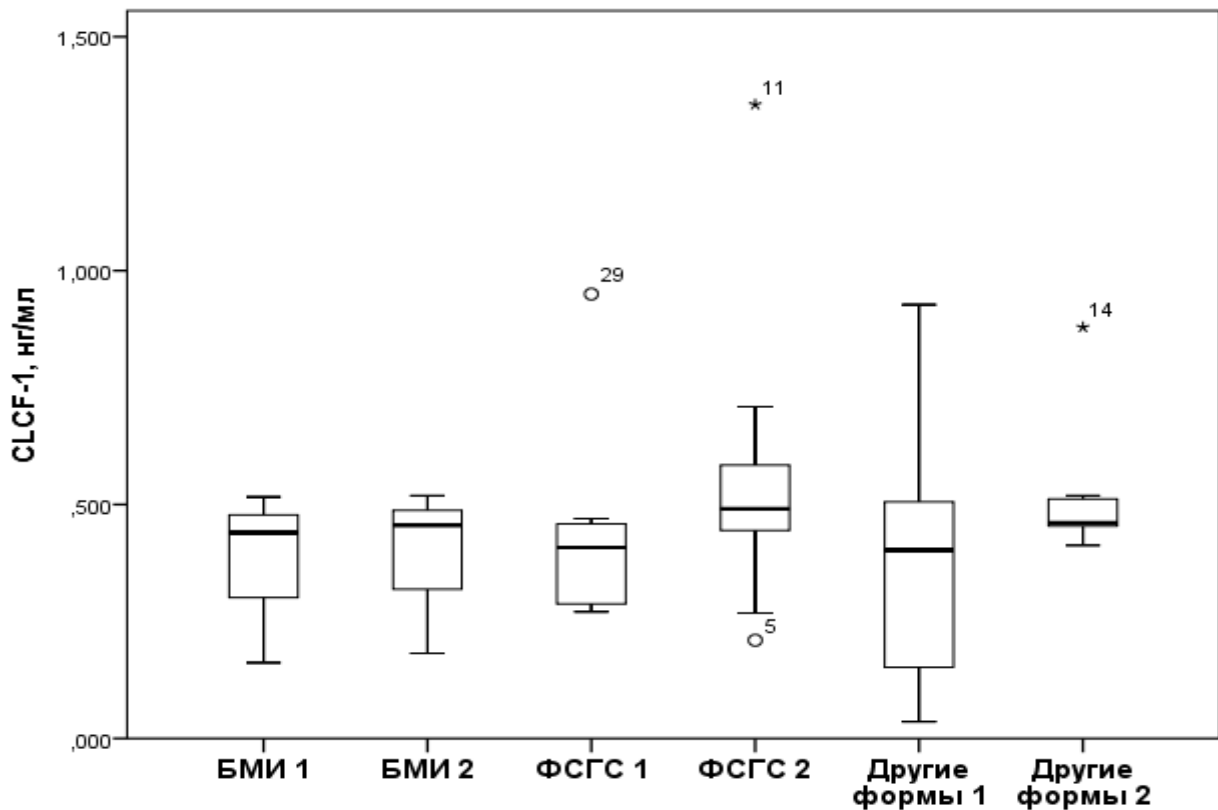
Рисунок 8 – Уровень CLCF-1 в сыворотке крови у больных различными гломерулопатиями

Таблица 12 – Статистические различия по уровню CLCF-1 в сыворотке в группах больных ХГН

		Морфологические варианты ХГН	p
ФСГС 0,477 [0,349-0,585] нг/мл (n=16) vs		БМИ 0,325 [0,177 – 0,471] нг/мл (n=10)	0,847
		IgA нефропатия 0,48 [0,187-0,614] нг/мл (n=6)	1,000
		МПГН 0,413 [0,348-0,689] нг/мл (n=6)	1,000
		МН 0,461 [0,094 – 0,692] нг/мл (n=6)	0,999

Метод Краскела-Уоллеса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений

При разделении на подгруппы по терапии было показано, что ИСТ не оказывала влияния на уровень CLCF-1 у больных с различными формами гломерулопатий (Рисунок 9, Таблица 13).



БМИ 1 – подгруппа 1 до проведения ИСТ, БМИ 2 – получающие ИСТ, ФСГС 1 – до проведения ИСТ, ФСГС 2 – получающие ИСТ, другие формы – IgA-нефропатия, МПГН, МН, другие формы 1 (МН, IgA нефропатия, МПГН) – до лечения, другие формы 2 (МН, IgA нефропатия, МПГН) – получающие ИСТ.

Рисунок 9 – Уровень CLCF-1 в сыворотке крови у больных различными гломерулопатиями до (1) и после (2) назначения ИСТ

Таблица 13 – Статистические различия по уровню CLCF-1 в сыворотке в группах больных ХГН до и после назначения иммуносупрессивной терапии

Морфологические варианты гломерулопатий/ХГН		p
ФСГС [0,285 – 0,47] нг/мл vs	БМИ 1 0,44 [0,162-0,516] нг/мл (n=5)	1,000
	БМИ 2 0,456 [0,182-0,52] нг/мл (n=5)	1,000
	ФСГС 2 0,49 [0,412-0,611] нг/мл (n=7)	0,996
	Другие формы 1 (МН, IgA нефропатия, МПГН), 0,364 [0,127-0,576] нг/мл (n=10)	0,997
	Другие формы 2 (МН, IgA нефропатия, МПГН), 0,46 [0,45-0,519] нг/мл (n=8)	1,000

Метод Краскела-Уоллеса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger для попарных сравнений

Не было обнаружено достоверных корреляций между уровнем CLCF-1 и уровнем альбумина сыворотки ($R_s = -0,081$, $p = 0,626$), креатинина/СКФ ($R_s = 0,285$, $p = 0,079$ / $R_s = -0,268$, $p = 0,099$ соответственно), наличием/отсутствием АГ ($R_s = 0,212$, $p = 0,195$), процентом склерозированных клубочков ($R_s = 0,28$, $p = 0,127$) или выраженностью ТИФ ($R_s = 0,238$, $p = 0,413$).

Достоверных различий по показателю CLCF-1 сыворотки не отмечено у больных с первичной и вторичной формой ФСГС (Рисунок 10).

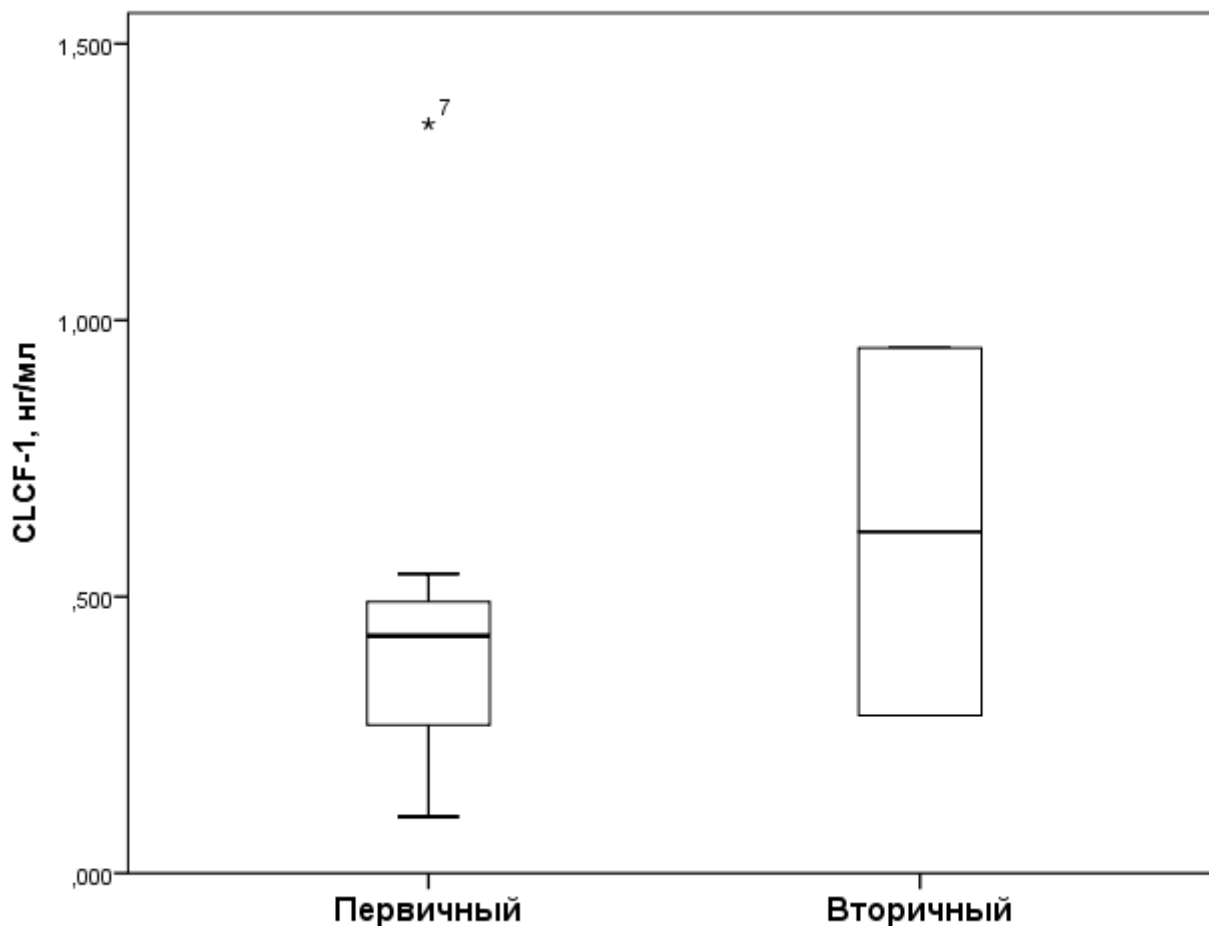


Рисунок 10 – Уровень CLCF-1 в сыворотке крови больных с первичным и вторичным ФСГС ($p > 0,05$)

Однако наблюдалась прямая корреляция уровня CLCF-1 в сыворотке с протеинурией ($R_s = 0,397$; $p = 0,015$). Кроме того, получены достоверные корреляции между уровнем CLCF-1, триглицеридами сыворотки ($R_s = 0,475$; $p = 0,003$), липопротеинами очень низкой плотности ($R_s = 0,467$, $p = 0,045$) и обратная корреляция - с липопротеинами высокой плотности ($R_s = - 0,599$, $p = 0,031$)

3.2.3. Уровень антител к убиквитин-С-концевой гидролазе L1 (анти-UCH-L1 антител) в сыворотке крови больных гломерулопатиями/ХГН

Для проверки гипотезы о роли анти-UCH-L1 антител при подоцитопатиях у человека мы исследовали их содержание в сыворотке крови больных различными формами гломерулонефрита. В общей группе прослеживается тенденция к увеличению анти-UCH-L1 антител у больных БМИ и ФСГС (Рисунок 11, Таблица 14, 15).

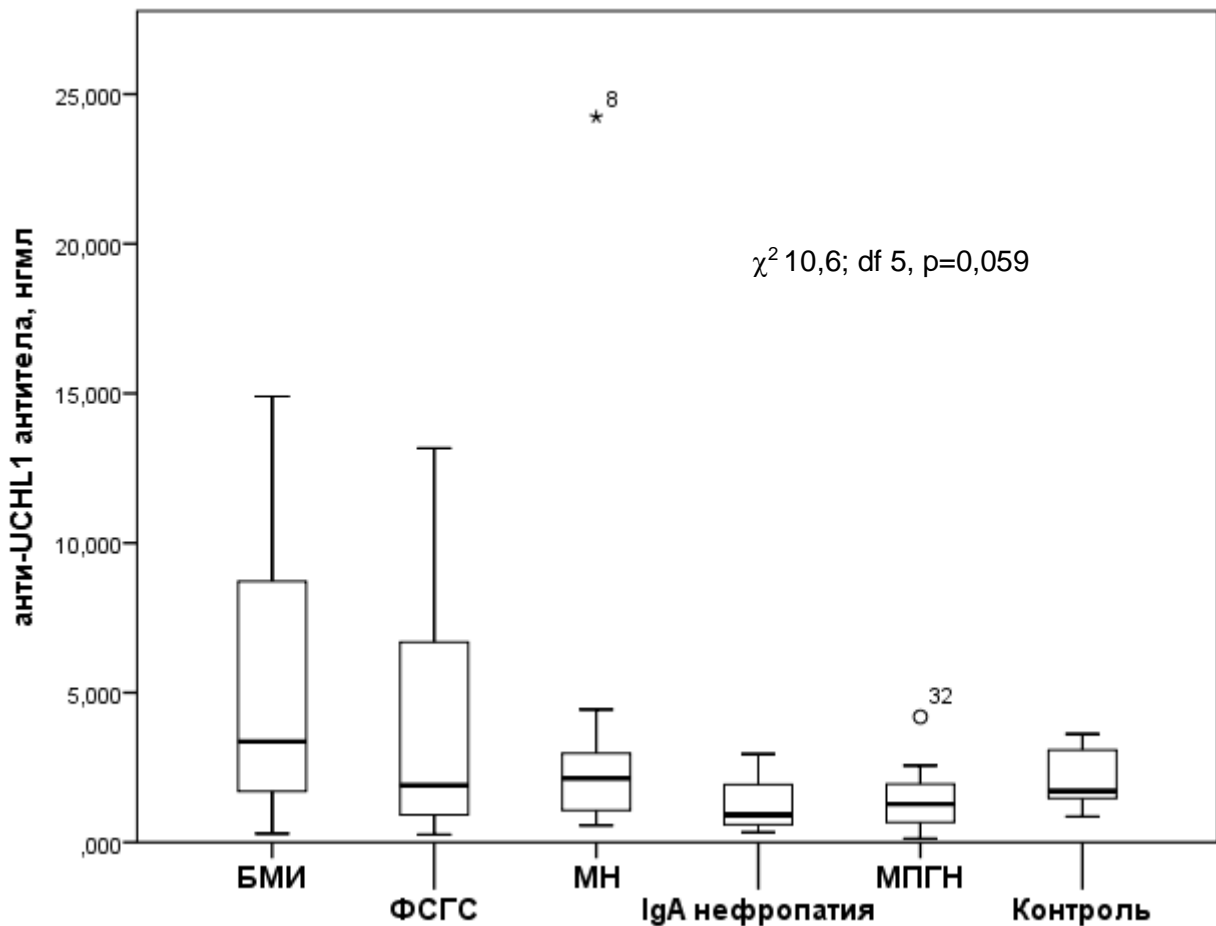


Рисунок 11 – Уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови в группах больных различными гломерулопатиями и в контрольной группе

Таблица 14 – Уровень анти-UCHL-1 антител в сыворотке крови у больных различными гломерулопатиями и в контрольной группе

Группы	Уровень анти-UCHL-1 антител, нг/мл
БМИ (n=15)	3,37 [1,387-10,73]
ФСГС (n=35)	1,904 [0,882 -6,775]
МН (n=21)	2,138 [1,067 – 3,157]
IgA нефропатия (n=22)	0,915 [0,53 – 1,994]
МПГН (n=13)	1,28 [0,28 – 2,57]
Контрольная группа (n=11)	1,71 [1,45 -3,33]

Таблица 15 – Статистические различия между группами гломерулопатий по уровню анти-UCHL-1 в сыворотке крови

		W	p
БМИ	ФСГС	-1.6176	0.863
БМИ	МН	-1.9583	0.737
БМИ	IgA нефропатия	-3.6085	0.110
БМИ	МПГН	-2.8310	0.341
БМИ	Контроль	-1.6562	0.851
ФСГС	МН	-0.0835	1.000
ФСГС	IgA нефропатия	-2.9915	0.280
ФСГС	МПГН	-1.8664	0.775
ФСГС	Контроль	-0.4083	1.000
МН	IgA нефропатия	-2.9673	0.288
МН	МПГН	-1.4343	0.914
МН	Контроль	0.2390	1.000
IgA нефропатия	МПГН	0.2492	1.000
IgA нефропатия	Контроль	2.4424	0.514
МПГН	Контроль	1.8974	0.762

После исключения случаев вторичной формы ФСГС и пациентов, уже ответивших на лечение на момент забора крови, различия стали статистически значимыми при БМИ, в этой группе наблюдались высокие показатели анти-UCHL-1 антител по сравнению с другими группами (Рисунок 12, Таблица 16, 17).

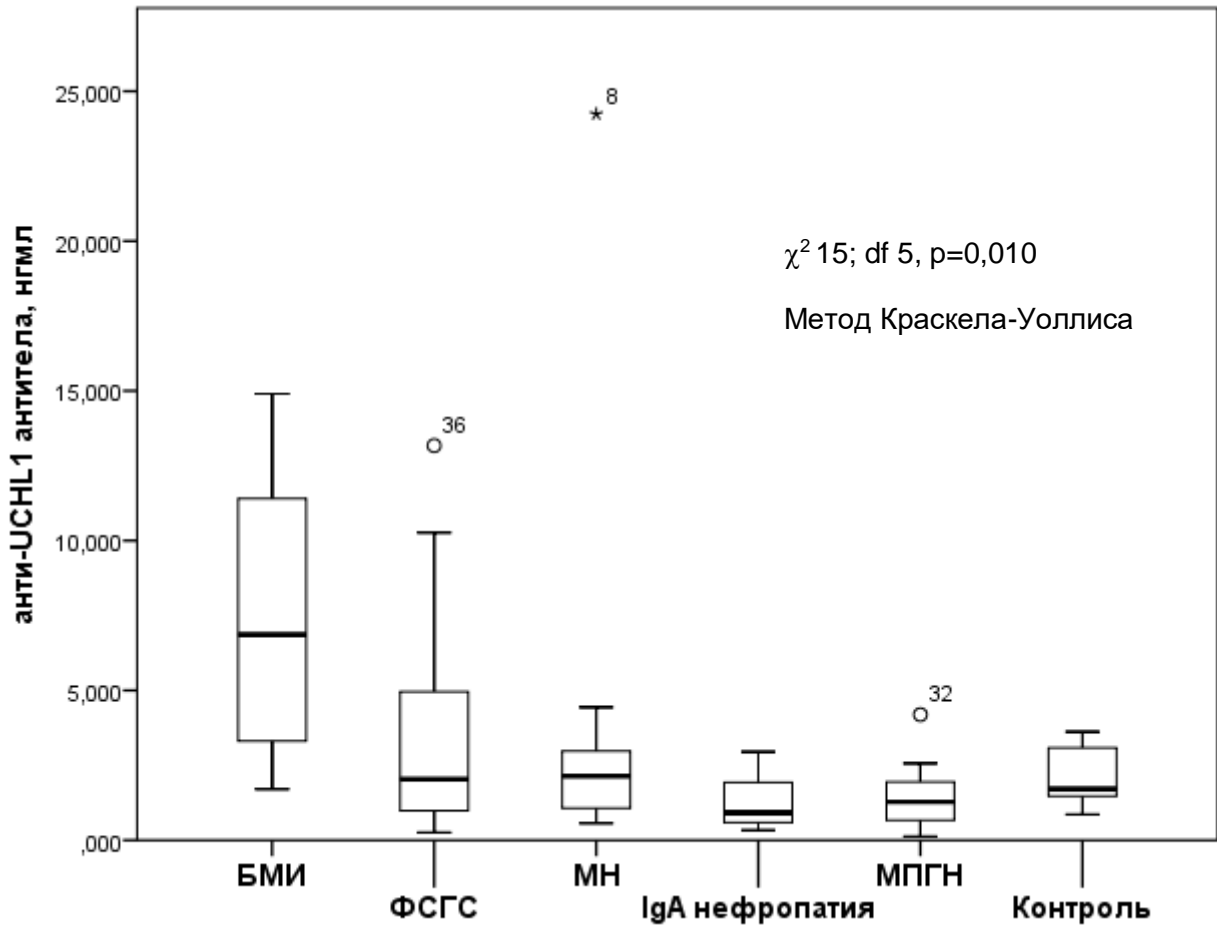


Рисунок 12 – Исходный уровень анти-UCHL1 антитела в сыворотке крови у больных с НС (после исключения вторичных форм ФСГС и леченых больных) ($p < 0,05$)

Таблица 16 – Исходный уровень анти-UCHL-1 антител в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями (после исключения вторичной формы ФСГС и леченых больных)

Группы	Уровень анти-UCHL-1 антител, нг/мл
БМИ (n=11)	6,86 [2,910-12,27]
ФСГС (n=25)	2,00 [0,987 -7,18]
МН (n=21)	2,138 [1,067 – 3,157]
IgA нефропатия (n=22)	0,915 [0,53 – 1,994]

Продолжение Таблицы 16

МПГН (n=13)	1,28 [0,28 – 2,57]
Контроль (n=11)	1,71 [1,45 -3,33]

Таблица 17 – Статистические различия между группами гломерулопатий по уровню анти-UCHL-1 в сыворотке крови (после исключения вторичных форм ФСГС и леченых больных) метод Краскела Уоллиса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger

Попарные сравнения

		W	p
БМИ	ФСГС	-4.722	0.039
БМИ	МН	-4.914	0.031
БМИ	IgA нефропатия	-4.294	0.029
БМИ	МПГН	-4.637	0.010
БМИ	Контроль	-4.030	0.027
ФСГС	МН	-0.371	1.000
ФСГС	IgA нефропатия	-3.358	0.165
ФСГС	МПГН	-1.839	0.785
ФСГС	Контроль	-0.563	0.999
МН	IgA нефропатия	-2.967	0.288
МН	МПГН	-1.434	0.914
МН	Контроль	0.239	1.000
IgA нефропатия	МПГН	0.249	1.000
IgA нефропатия	Контроль	2.442	0.514
МПГН	Контроль	1.897	0.762

Не было обнаружено достоверных корреляций между уровнем анти-UCHL-1 антител в сыворотке крови и показателем СПУ ($R_s = 0,014$, $p = 0,906$), альбумина сыворотки ($R_s = -0,196$, $p = 0,160$), систолического и диастолического артериального давления ($R_s = -0,166$, $p = 0,293$ и $R_s = 0,183$, $p = 0,286$, соответственно), процентом склерозированных клубочков ($R_s = -0,102$, $p = 0,425$) или выраженностью ТИФ ($R_s = -0,187$, $p = 0,142$), однако была выявлена слабая

корреляция между уровнями анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови и показателями почечной дисфункции креатинина/СКФ ($R_s = -0,376$, $p = 0,00$ / $R_s = 0,318$, $p = 0,007$, соответственно).

Уровень анти-UCH-L1 антител сыворотки у больных с первичной формой ФСГС достоверно выше, чем у больных со вторичной формой ФСГС (Рисунок 13).

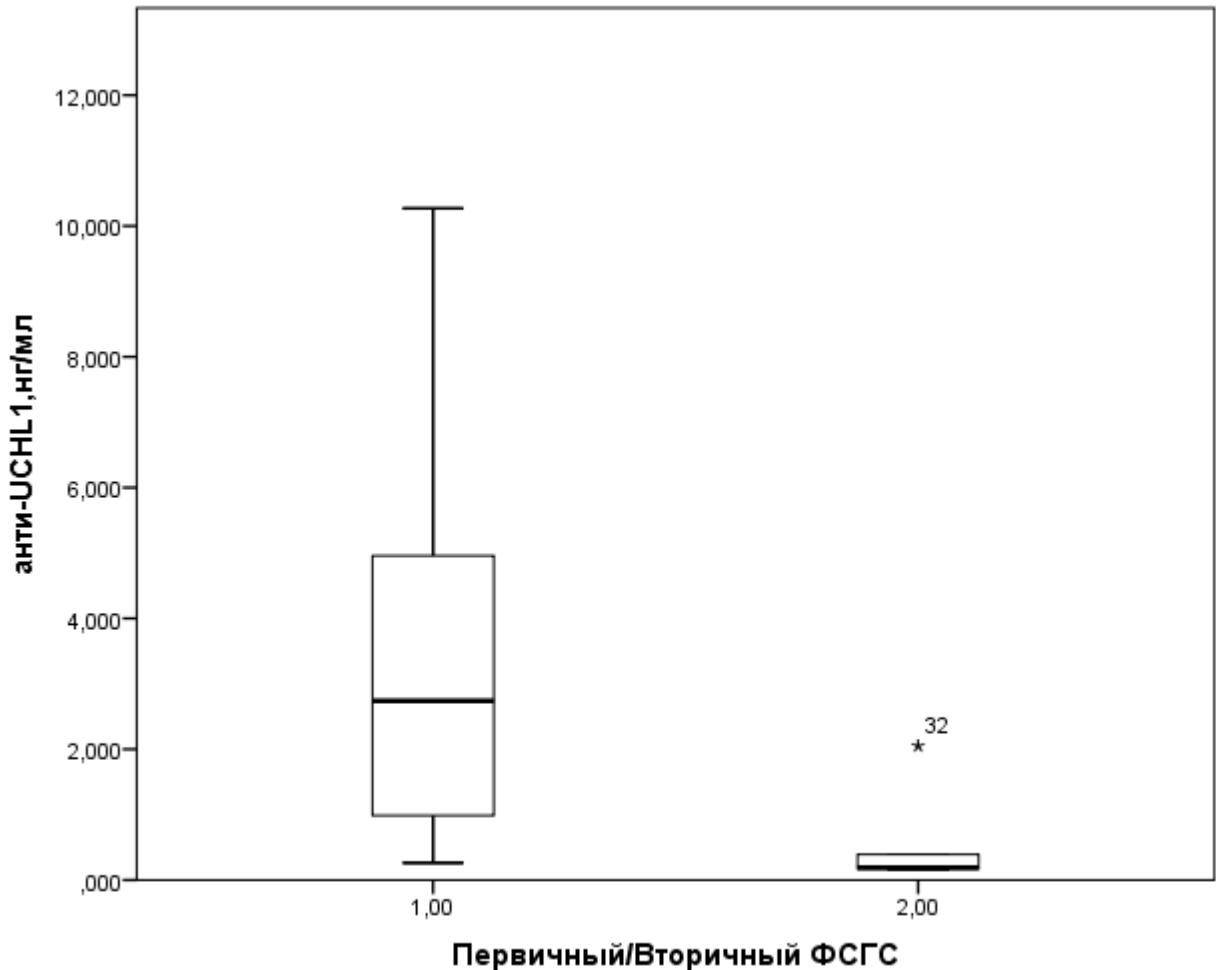


Рисунок 13 – Уровень анти-UCH-L1 антител у больных первичным и вторичным ФСГС ($p=0,007$)

При оценке ответа на проводимую терапию стероидами установлено, что уровень анти-UCH-L1 антител были достоверно выше у больных со стероид-чувствительным НС, чем при стероид-резистентном НС (Рисунок 14).

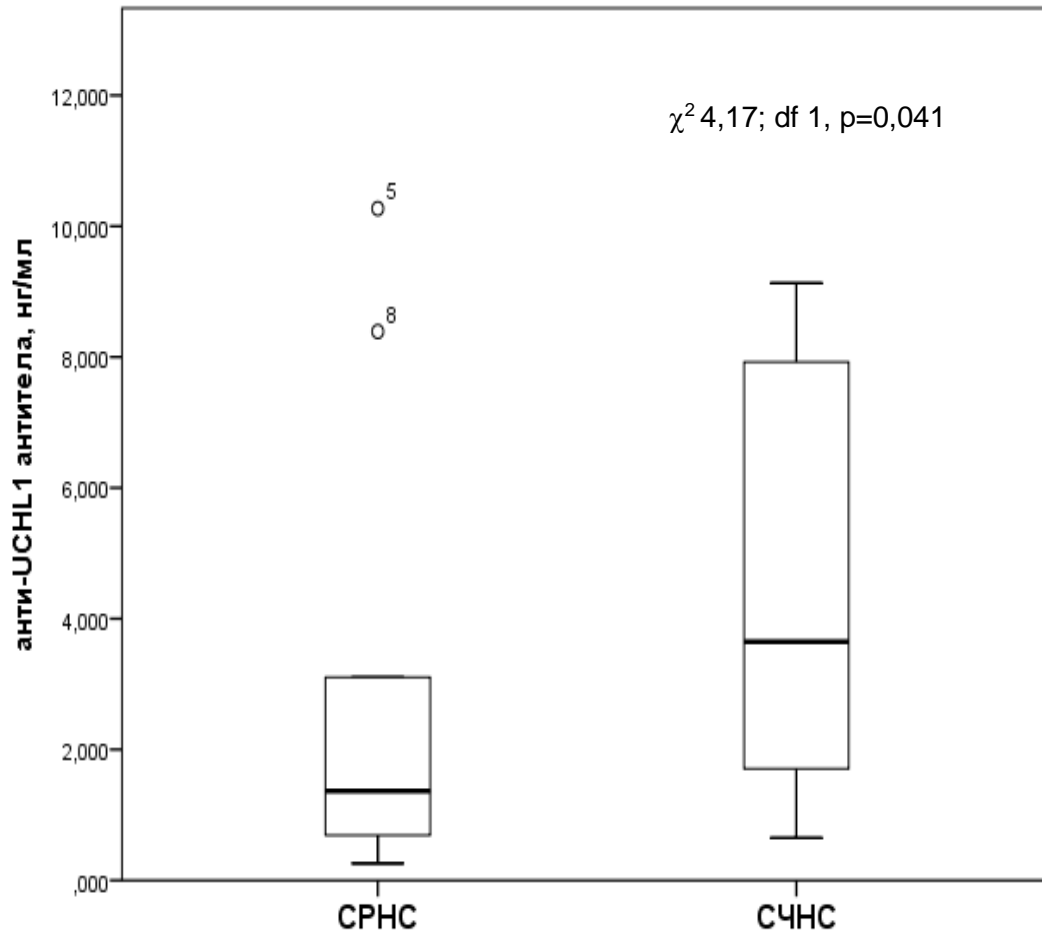


Рисунок 14 – Уровень анти-UCHL1 антител в сыворотке крови у больных со стероид-чувствительным НС (СЧНС) и стероид-резистентным НС (СРНС)

При этом исходный (до назначения ИСТ) уровень анти-UCHL1 антител был выше в группе больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным НС, достигших полной ремиссии; более низкий титр антител был обнаружен у больных ФСГС с неполной ремиссией и отсутствием ответа на лечение стероидами (Рисунок 15, Таблица 18).

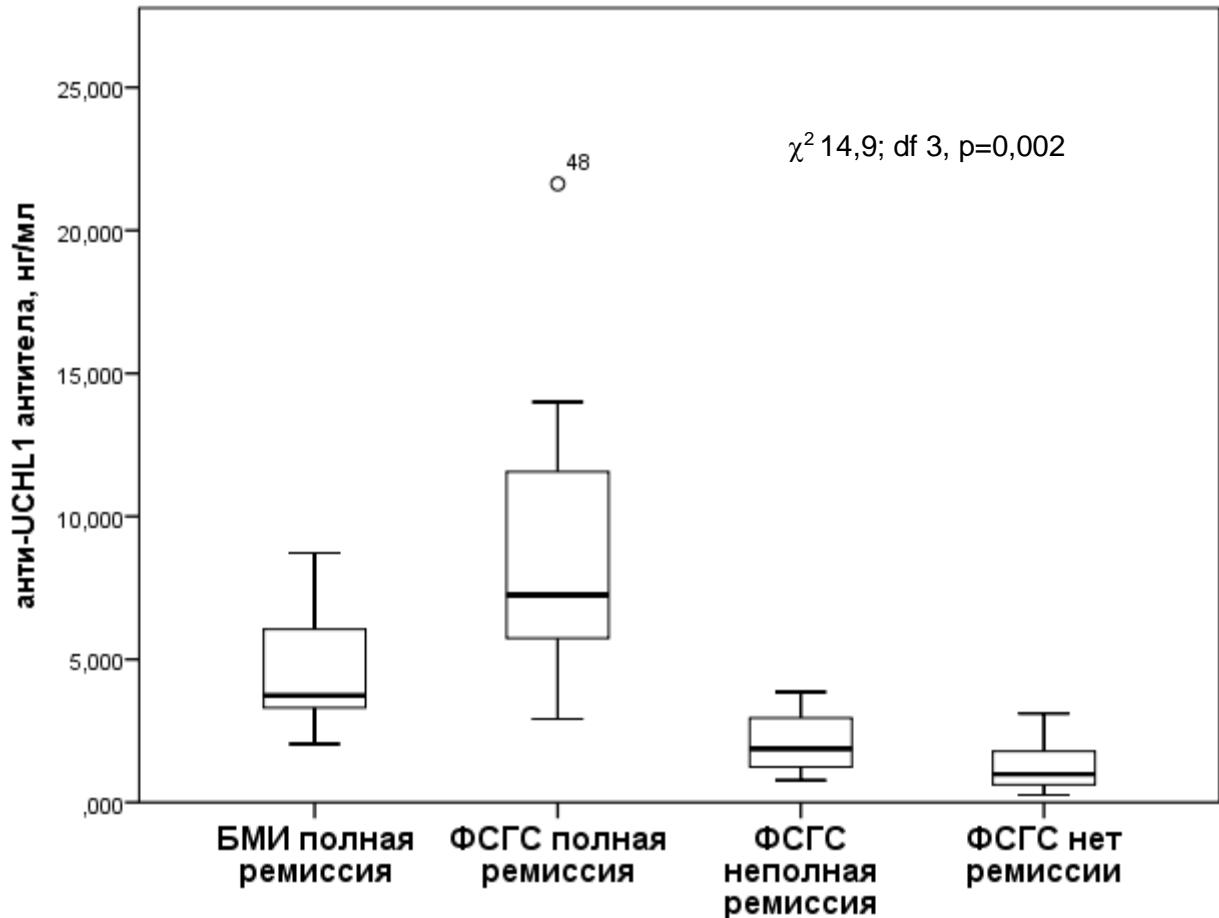


Рисунок 15 – Уровень анти-UCHL1 антител в сыворотке крови у больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным НС (полная и неполная ремиссия) и стероид-резистентным НС (СРНС)

Таблица 18 – Уровень анти-UCHL1 антител в сыворотке крови у больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным и стероид-резистентным НС с попарными сравнениями между группами (метод Краскела-Уоллиса с поправкой поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger)

БМИ полная ремиссия (n=15)	3,737 [2,999-6,722], нг/мл		
ФСГС полная ремиссия (n=10)	6,885 [6,45 -12,348], нг/мл		
ФСГС неполная ремиссия (n=6)	1,873 [1,001-3,41], нг/мл		
ФСГС нет ремиссии (n=13)	0,987 [0,55 – 1,834], нг/мл		
		W	p
БМИ полная ремиссия	ФСГС полная ремиссия	2.04	0.474
БМИ полная ремиссия	ФСГС неполная ремиссия	-2.71	0.120
БМИ полная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	-4.04	0.022
ФСГС полная ремиссия	ФСГС неполная ремиссия	-3.68	0.044

Продолжение Таблицы 18

ФСГС полная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	-4.04	0.022
ФСГС неполная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	-1.60	0.669

Выявлен более высокий уровень анти-USN-L1 антител у больных с сохранной функцией почек и достоверно меньший показатель в группе с нарушением функции почек и снижением $\text{pСКФ}_{\text{СКД-EPH}}$ менее 60 мл/мин/1,73м² (Рисунок 16).

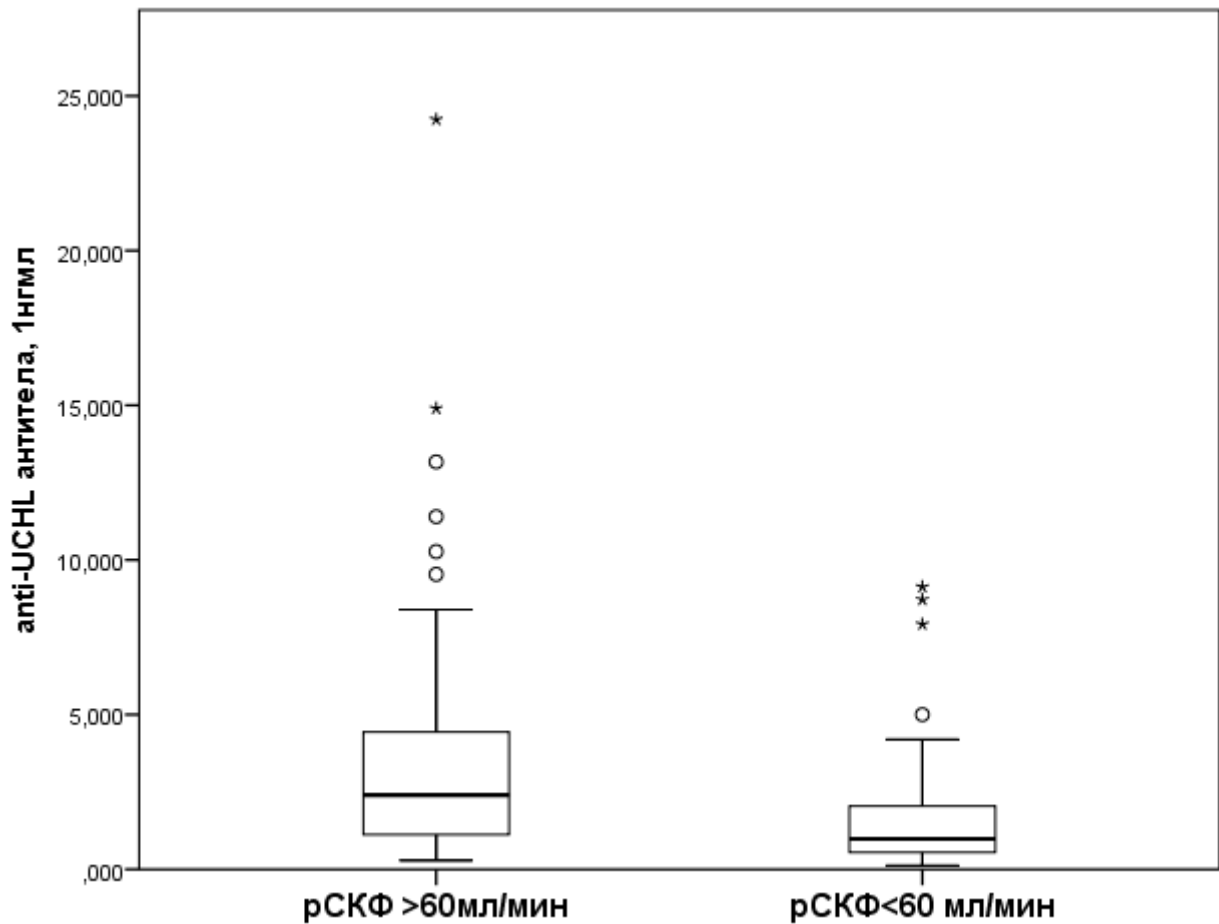


Рисунок 16 – Уровень анти-USN-L1 антител в сыворотке крови у больных с сохранной ($\text{pСКФ} >60\text{мл/мин}$) и сниженной ($\text{pСКФ} < 60\text{мл/мин}$) функцией почек ($p=0,025$)

Не было установлено достоверной корреляции уровня анти-USN-L1 антител в сыворотке в группе ФСГС/БМИ с процентом склерозированных клубочков и площадью ТИФ ($R_s=-0,124$, $p=0,33$ и $R_s=-0,152$, $p=0,231$ соответственно).

3.2.4. Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных подоцитопатиями в сравнении с другими формами гломерулопатий

Мы изучили также уровень анти-CD40 антител, которые, как предполагают, могут индуцировать протеинурию и усиливать повреждение подоцитов в присутствии suPAR. Уровень анти-CD40 антител в общей группе больных был также выше при БМИ и ФСГС, однако разница между группами была недостоверна (Рисунок 17, Таблица 19, 20).

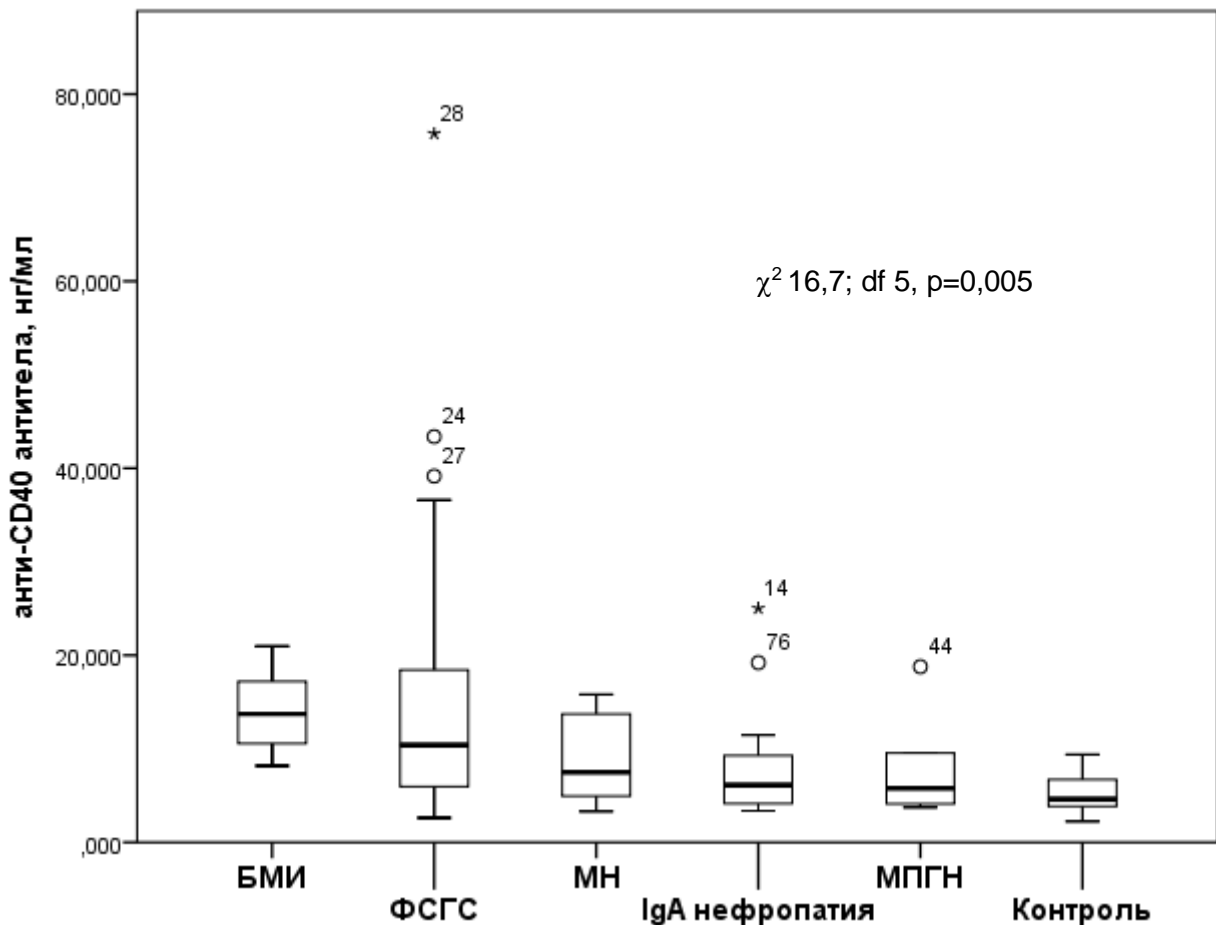


Рисунок 17 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями и в контрольной группе

Таблица 19 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями и в контрольной группе

Группы	Уровень анти-CD40 антител, нг/мл
БМИ (n=15)	14,22 [13,02-18,677]
ФСГС (n=35)	13,210 [5,054 -19,85]
МН (n=21)	7,485 [4,802 – 13,90]
IgA нефропатия (n=22)	6,12 [4,133 – 10,175]
МППН (n=13)	5,774 [4,028 – 11,85]
Контроль (n=11)	4,621 [3,615 -6,928]

Таблица 20 – Статистические различия между группами гломерулопатий по уровню анти-CD40 антител в сыворотке крови (метод Краскела Уоллиса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger)

Попарные сравнения

		W	p
БМИ	ФСГС	0.258	1.000
БМИ	МН	-2.605	0.439
БМИ	IgA нефропатия	-3.168	0.220
БМИ	МППН	-2.717	0.389
БМИ	Контроль	-4.406	0.023
ФСГС	МН	-2.970	0.287
ФСГС	IgA нефропатия	-3.103	0.241
ФСГС	МППН	-2.367	0.550
ФСГС	Контроль	-4.146	0.040
МН	IgA нефропатия	-1.154	0.965
МН	МППН	-0.620	0.998
МН	Контроль	-2.745	0.377

Продолжение Таблицы 20

IgA нефропатия	МППГН	0.000	1.000
IgA нефропатия	Контроль	-1.696	0.838
МППГН	Контроль	-1.279	0.946

Учитывая гетерогенность группы больных ФСГС, был использован прежний подход и в последующий анализ были включены пациенты с первичной формой ФСГС и НС (с исключением вторичных форм и пациентов, уже ответивших на терапию). Медиана уровня анти-CD40 антител стала более высокой при ФСГС, но оставалась сопоставимой с группой БМИ, что свидетельствует о существовании единого механизма повреждения при этих двух заболеваниях. При дальнейших расчетах пациенты с ФСГС и БМИ были объединены в одну группу (Рисунок 18, Таблица 21, 22).

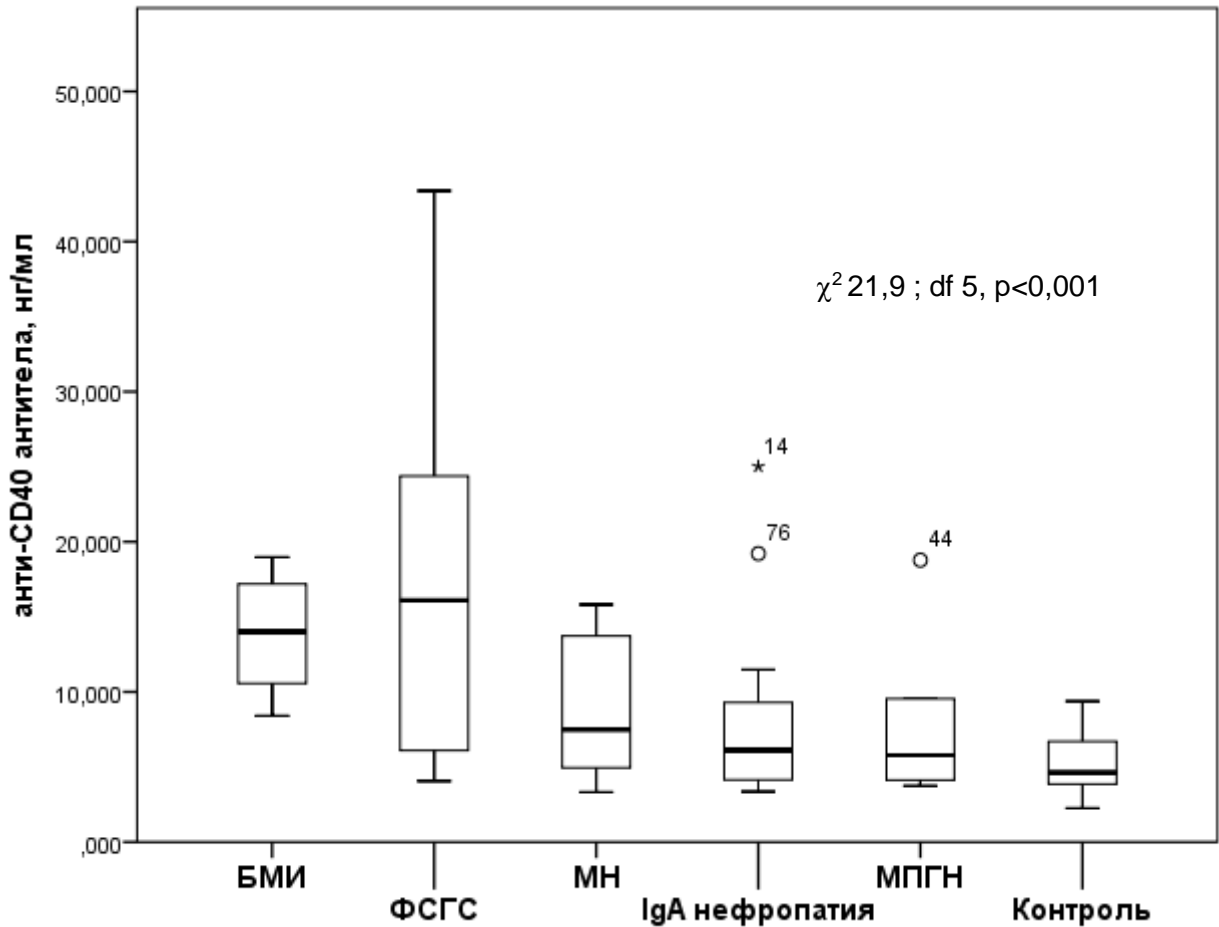


Рисунок 18 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями (после исключения вторичных форм ФСГС и пациентов, уже получающих терапию стероидами)

Таблица 21 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови больных различными гломерулопатиями (после исключения вторичных форм и пациентов, уже получающих терапию стероидами)

Группы	Уровень анти-CD40 антител, нг/мл
БМИ (n=11)	14,01 [10,02-17,635]
ФСГС (n=25)	16,755 [6,158 -25,54]
МН (n=21)	7,485 [4,802 – 13,90]
IgA нефропатия (n=22)	6,12 [4,133 – 10,175]
МПГН (n=13)	5,774 [4,028 – 11,85]

Продолжение Таблицы 21

Контроль (n=11)	4,621 [3,615 -6,928]
-----------------	----------------------

Таблица 22 – Статистические различия между группами гломерулопатий по уровню анти-CD40 антител в сыворотке крови (после исключения вторичных форм ФСГС и пациентов, уже получающих стероидную терапию) метод Краскела Уоллиса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger

Попарные сравнения

		W	p
БМИ	ФСГС	0.849	0.991
БМИ	МН	-4.025	0.043
БМИ	IgA нефропатия	-4.534	0.022
БМИ	МПГН	-3.717	0.038
БМИ	Контроль	-4.406	0.023
ФСГС	МН	-3.850	0.071
ФСГС	IgA нефропатия	-4.014	0.042
ФСГС	МПГН	-3.065	0.025
ФСГС	Контроль	-4.958	0.006
МН	IgA нефропатия	-1.154	0.965
МН	МПГН	-0.620	0.998
МН	Контроль	-2.745	0.377
IgA нефропатия	МПГН	0.000	1.000
IgA нефропатия	Контроль	-1.696	0.838
МПГН	Контроль	-1.279	0.946

Не было установлено достоверных корреляций уровня анти-CD40 антител в сыворотке с креатинином сыворотки/рСКФ_{СКД-ЕПІ} ($R_s = -0,089$, $p = 0,443$ и $R_s = 0,124$, $p = 0,283$, соответственно), процентом склерозированных клубочков ($R_s = -0,051$, $p = 0,679$) или выраженностью ТИФ ($R_s = 0,048$, $p = 0,7$), выявлена очень слабая корреляция с СПУ ($R_s = 0,282$, $p = 0,013$) и альбумином сыворотки ($R_s = -0,275$, $p = 0,016$).

Уровень анти-CD40 антител в сыворотке больных с первичной формой ФСГС был достоверно выше, чем у больных со вторичной формой ФСГС (Рисунок 19).

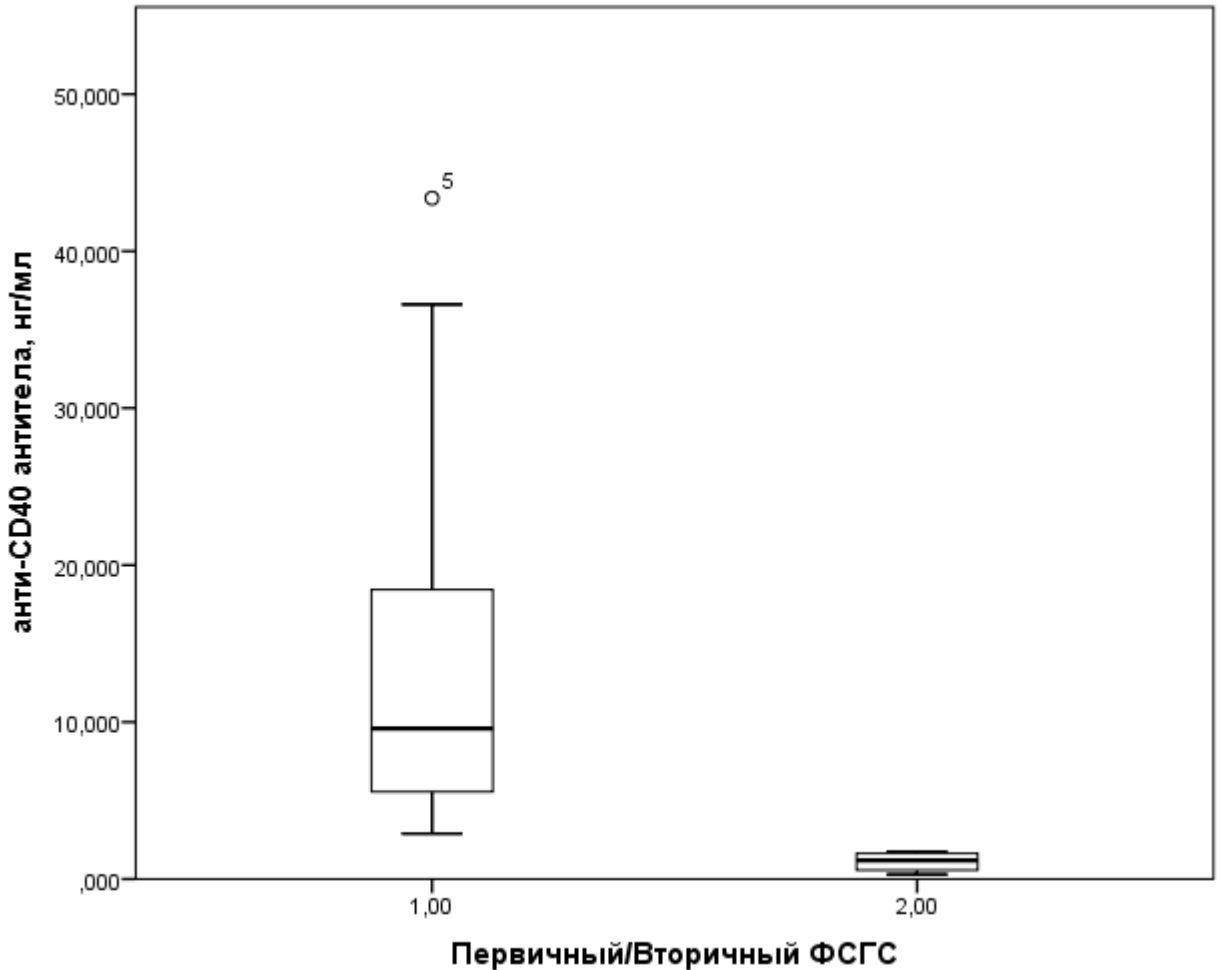


Рисунок 19 – Уровень анти-CD40 антител у больных первичным и вторичным ФСГС ($p=0,002$)

При оценке ответа на терапию исходный уровень анти-CD40 антител был выше у больных со стероид-резистентным НС по сравнению с уровнем антител у больных, быстро ответившими на терапию стероидами (Рисунок 20).

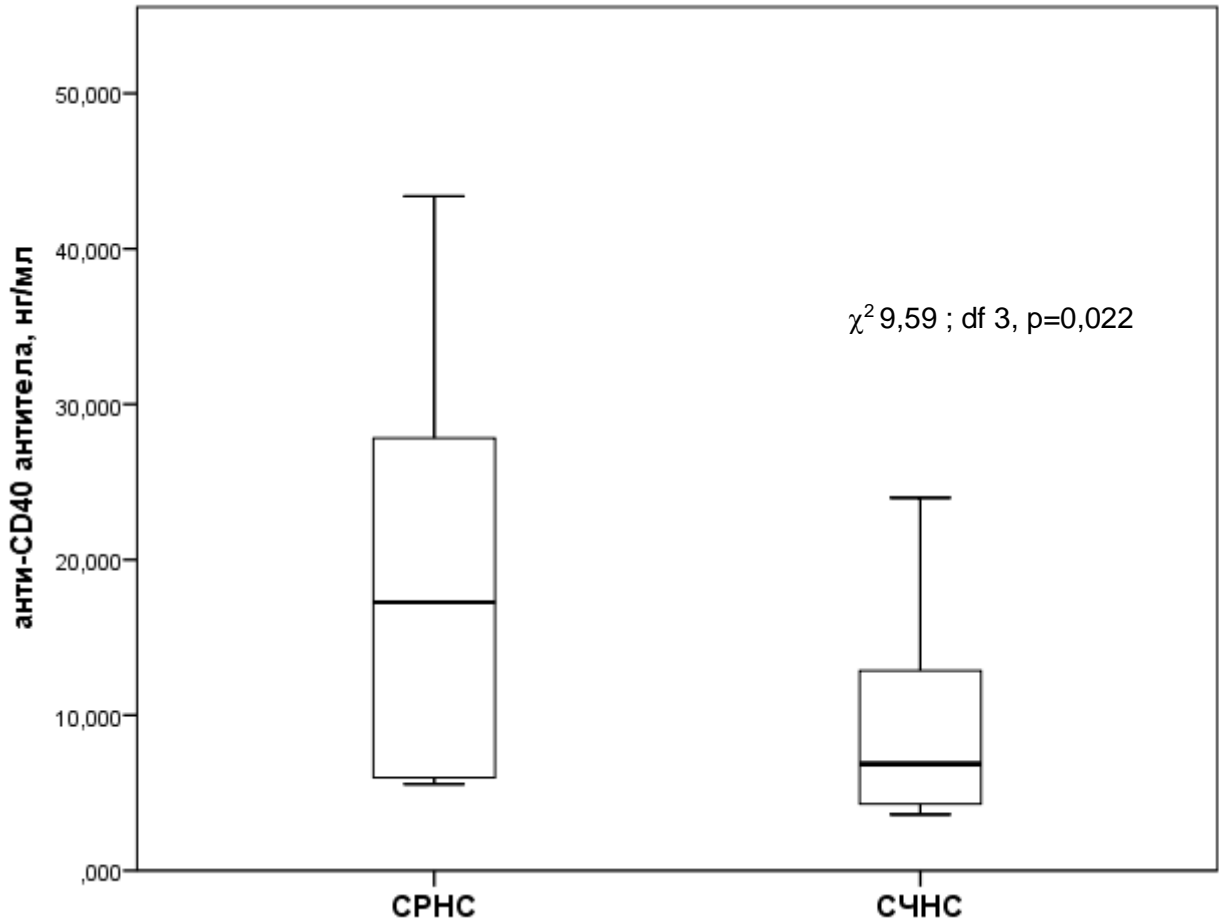


Рисунок 20 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови у больных со стероид-чувствительным НС (СЧНС) и стероид-резистентным НС (СРНС)

В отличие от анти-UCH-L1 антител анти-CD40 антитела были ниже в группах больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным НС, у которых быстро была достигнута полная ремиссия. Напротив, высокий титр анти-CD40 антител был обнаружен у больных ФСГС с неполной ремиссией или отсутствием ответа на лечение (Рисунок 21, Таблица 23).

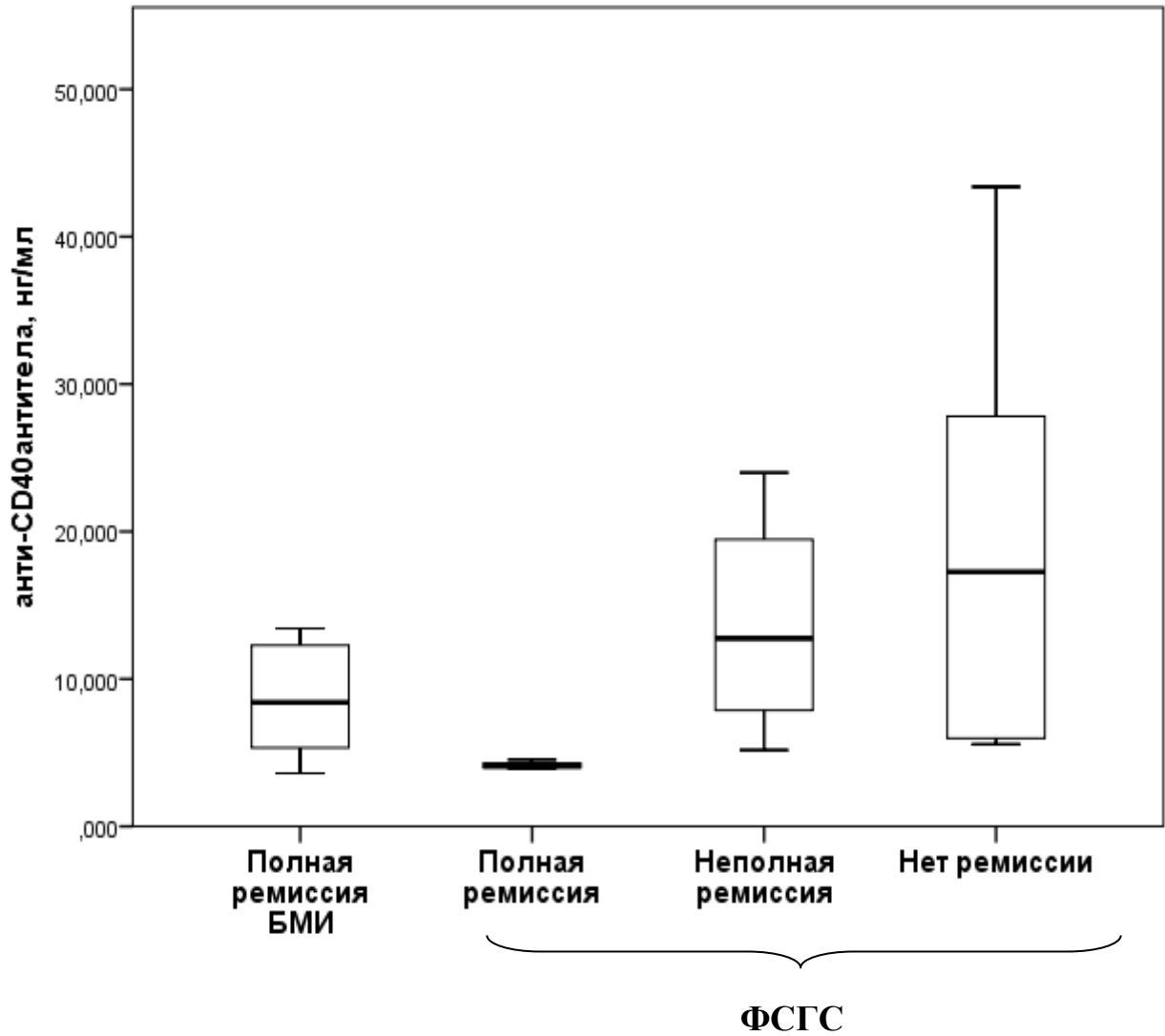


Рисунок 21 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови у больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным НС (полная и неполная ремиссия) и стероид-резистентным НС

Таблица 23 – Уровень анти-CD40 антител в сыворотке крови у больных БМИ и ФСГС со стероид-чувствительным и стероид-резистентным НС с попарными сравнениями между группами (метод Краскела-Уоллиса с поправкой Dwass-Steel-Crichlow-Flinger)

БМИ полная ремиссия (15)	9,32 [5,012 - 11,66]		
ФСГС полная ремиссия (10)	4,15 [4,05 - 5,01]		
ФСГС неполная ремиссия (6)	12,25 [9,10 -19,63]		
ФСГС нет ремиссии (13)	18,5 [5,56 – 28,4]		
		W	p
БМИ полная ремиссия	ФСГС полная ремиссия	-1.90	0.537
БМИ полная ремиссия	ФСГС неполная ремиссия	3.74	0.045
БМИ полная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	4.55	0.027
ФСГС полная ремиссия	ФСГС неполная ремиссия	3.16	0.114
ФСГС полная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	3.63	0.050
ФСГС неполная ремиссия	ФСГС нет ремиссии	1.98	0.499

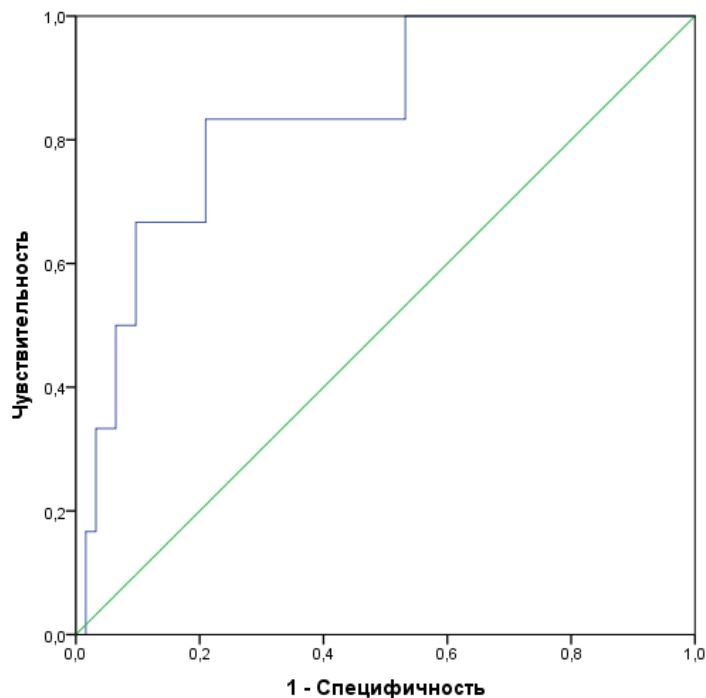
Были выявлены достоверные корреляции анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител между собой, но не было выявлено прямых корреляций этих факторов с уровнем suPAR и CLCF-1 (Таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционная взаимосвязь факторов подоцитарного повреждения

Факторы	suPAR	CLCF-1	Анти-UCH-L1 антитела
Анти-UCH-L1 антитела	p=0.856 Rs=0.040	p=0.884 Rs=0.031	-
Анти-CD40 антитела	p=0.966 Rs=0.009	p=0.733 Rs=0.073	p=0.002 Rs=0.341

3.2.5. Информативность изученных факторов и сывороточных биомаркеров подоцитарного повреждения в определении морфологических форм ФСГС и/или БМИ

Для определения информативности биомаркеров подоцитопатий был проведен ROC-анализ. Диагноз БМИ можно предполагать при повышении уровня анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови более 3,21 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 79,0%), площадь под кривой составила 0,841 [0,687-0,996], $p < 0,006$ (Рисунок 22).

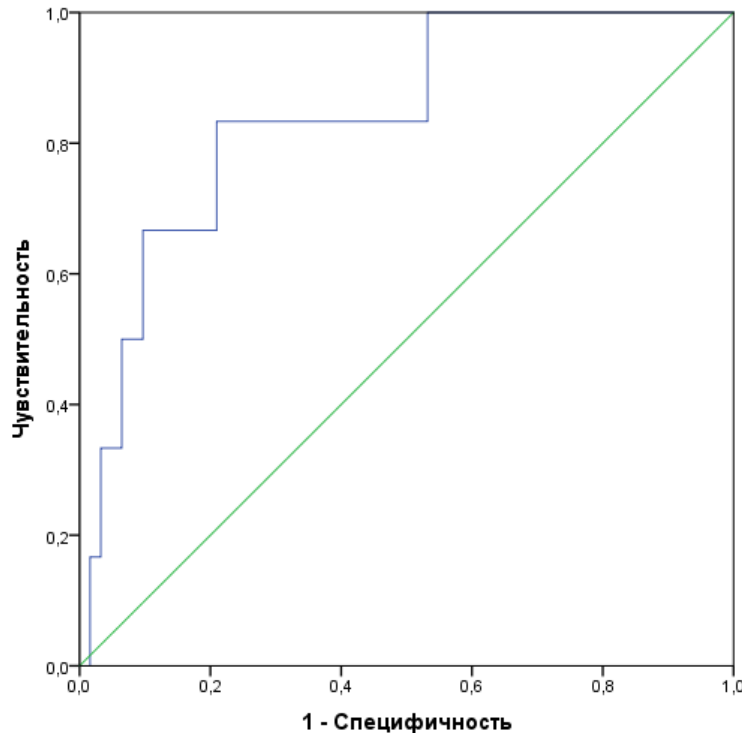


AUC 0,841 [95%ДИ 0,687 – 0,996]; стандартная ошибка 0,079; значение $p = 0,006$

Рисунок 22 – Показатели площади под кривой (AUC) и доверительного интервала для анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови для диагностики БМИ

Анти-CD40 антитела оказались информативными для определения обоих морфологических форм ФСГС или БМИ в сравнении с МН и пролиферативными вариантами гломерулонефрита. Обе формы с одинаковой вероятностью можно

предполагать при повышении уровня анти-CD40 антител в сыворотке крови более 9,74 нг/мл (чувствительность 72%, специфичность 76,6%), площадь под кривой составляет 0,794 [0,686-0,903], $p < 0,001$ (Рисунок 23).



AUC 0,794 [95%ДИ 0,686 – 0,903]; стандартная ошибка 0,055; значение $p = 0,001$

Рисунок 23 – Показатели площади под кривой (AUC) и доверительного интервала анти-CD40 антител в сыворотке крови для диагностики БМИ или ФСГС

В модель логистической регрессии были введены значения показателей, которые были достоверно выше у больных БМИ в монофакторном корреляционном анализе (уровень анти-UCH-L1 антител, рСКФ, и острое начало заболевания с НС). В многофакторной модели логистической регрессии факторами, ассоциированными с **морфологическим диагнозом БМИ**, были высокий уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови и сохранная функция почек в дебюте заболевания (Таблица 25). Факторами, коррелирующими с диагнозом **первичного ФСГС**, оказались высокий уровень анти-CD40 антител и низкий уровень альбумина сыворотки крови, а также дебют заболевания с НС (Таблица 26).

Таблица 25 – Факторы, ассоциированные с морфологическим вариантом БМИ (логистический регрессионный анализ)

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальдман	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)		
						Нижняя	Верхняя	
Шаг 1	1. Анти-UCH-L1 антитела	0,058	0,038	2,341	0,126	1,060	0,984	1,141
	2. Анти-CD40 антитела	0,380	0,691	0,303	0,582	1,463	0,378	5,665
	3. НС в дебюте	0,143	0,637	0,050	0,822	1,154	0,331	4,021
	4. pСКФ(СКD-EPI)	-0,028	0,008	12,268	0,0001	0,973	0,958	0,988
Шаг 2	1. Анти-UCH-L1 антитела	0,058	0,037	2,457	0,117	1,059	0,986	1,138
	2. Анти-CD40 антитела	0,451	0,616	0,534	0,465	1,569	0,469	5,252
	3. pСКФ (СКD-EPI)	-,027	0,007	14,741	0,0001	0,974	0,960	0,987
Шаг 3	1. Анти-UCHL1 антитела	0,063	0,046	1,866	0,172	1,065	0,973	1,165
	2. pСКФ(СКD-EPI)	-,024	0,005	19,387	0,0001	0,977	0,966	0,987

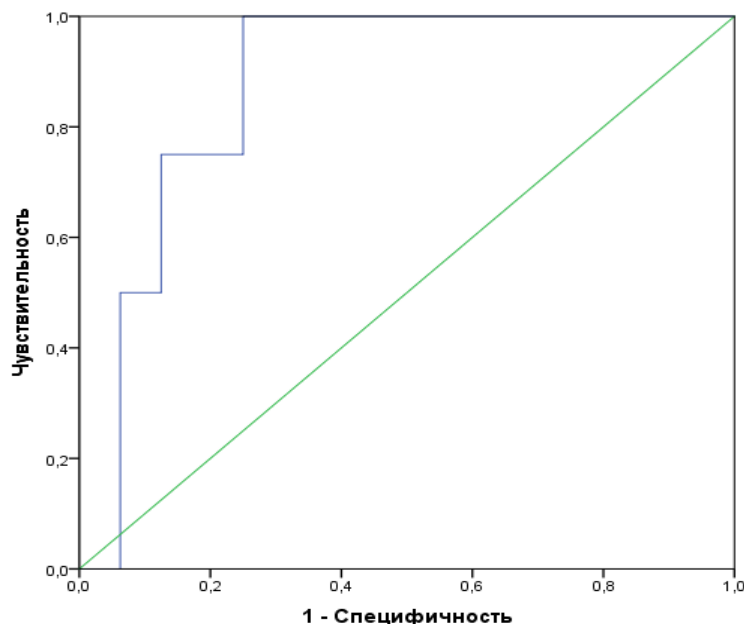
Таблица 26 – Факторы, ассоциированные с морфологическими вариантами ФСГС/БМИ (логистический регрессионный анализ)

	В	Среднеквадратическая ошибка	Вальдман	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)		
						нижняя	верхняя	
Шаг 1	Анти-UCHL-1 антитела	1,316	0,877	2,250	0,134	3,727	0,668	20,790
	Анти-CD40 антитела	0,071	0,049	2,065	0,151	1,073	0,975	1,182
	Альбумин сыворотки	-0,099	0,034	8,660	0,003	0,906	0,848	0,967
	Наличие НС	0,308	0,600	0,265	0,607	1,361	0,420	4,408
	НС в дебюте	1,267	0,952	1,771	0,183	3,550	0,549	22,941
	АГ	-0,330	0,681	0,235	0,628	0,719	0,189	2,733
Шаг 2	Анти-UCHL1 антитела	1,361	0,866	2,470	0,116	3,899	0,714	21,276
	Анти CD40 антитела	0,073	0,049	2,171	0,141	1,076	0,976	1,185
	Альбумин сыворотки	-0,104	0,032	10,424	0,001	0,901	0,846	0,960
	Наличие НС	0,247	0,579	0,182	0,670	1,280	0,411	3,982
	НС в дебюте	1,293	0,941	1,890	0,169	3,645	0,577	23,048
Шаг 3	Анти- UCHL-1 антитела	1,287	0,836	2,370	0,124	3,624	0,704	18,662
	Анти CD40 антитела	0,076	0,048	2,583	0,108	1,080	0,983	1,185
	Альбумин сыворотки	-0,097	0,027	12,657	0,0001	0,907	0,860	0,957
	НС в дебюте	1,548	0,740	4,376	0,036	4,703	1,102	20,059
Шаг 4	Анти CD40 антитела	0,096	0,044	4,747	0,029	1,101	1,010	1,201
	Альбумин сыворотки	-0,089	0,024	13,481	0,0001	0,915	0,872	0,959
	НС в дебюте	1,413	0,685	4,259	0,039	4,109	1,074	15,724

3.2.6. Информативность изученных факторов и биомаркеров подоцитарного повреждения для прогнозирования ответа на терапию стероидами у больных ФСГС и БМИ

На следующем этапе мы оценили информативность изученных факторов как предикторов ответа на ИСТ. Среди неинвазивных маркеров (suPAR, CLCF-1, анти-UCH-L1 антитела, анти-CD40 антитела в крови и ИЛ-17 в моче) ответ на терапию в нашем исследовании определяли только анти-CD40 антитела и анти-UCH-L1 антитела. Если брать за основу факт ответа на терапию у больных подоцитозомиями можно выделить две группы 1) группу БМИ и стероид-чувствительного ФСГС, и 2) группу стероид-резистентного ФСГС, которые отличались по спектру и количеству антител.

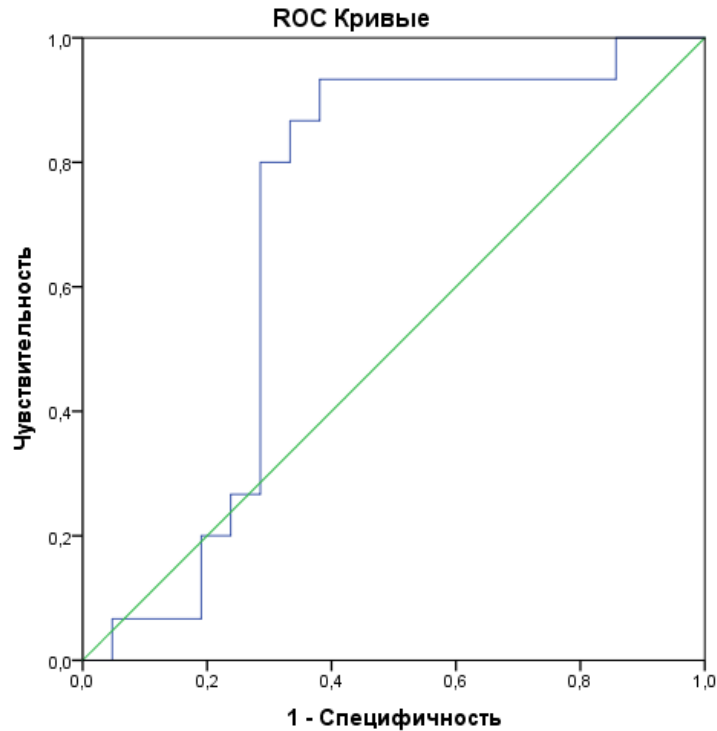
Ответ на терапию стероидами можно прогнозировать при более высоком уровне анти-UCH-L1 антител – более 6,44 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 87,5%). При этом площадь под кривой составляла 0,875 [0,718-0,999], $p < 0,023$ (Рисунок 24).



AUC 0,875 [95%ДИ 0,718 – 0,999]; стандартная ошибка 0,080; значение $p = 0,023$

Рисунок 24 – Показатели чувствительности и специфичности анти-UCH-L1 антител для прогнозирования ответа на стероиды при ФСГС/БМИ

Ответ на терапию стероидами можно прогнозировать при уровне анти-CD40 антител не более 9,65 нг/мл (AUC = 0,698 [0,515-0,881], $p < 0,045$ (чувствительность 80%, специфичность 71,4%) (Рисунок 25).



AUC 0,698 [95%ДИ 0,515 – 0,881]; стандартная ошибка 0,093; значение $p = 0,045$

Рисунок 25 – Показатели чувствительности и специфичности анти-CD40 антител в сыворотке крови для прогнозирования ответа на стероиды при ФСГС/БМИ

В окончательной модели логистической регрессии, включающей возраст пациентов, наличие НС в дебюте, уровень альбумина сыворотки крови, процент гломерулосклероза и ТИФ, а также уровень анти-UCH-L1 и анти-CD4 антител достоверно определяли ответ на терапию уровень анти-UCH-L1 антител и низкий уровень альбумина сыворотки. При уровне анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови более 6,44 нг/мл шанс ответа на терапию был в 1,625 раза выше, чем при более низком уровне (Рисунок 26).

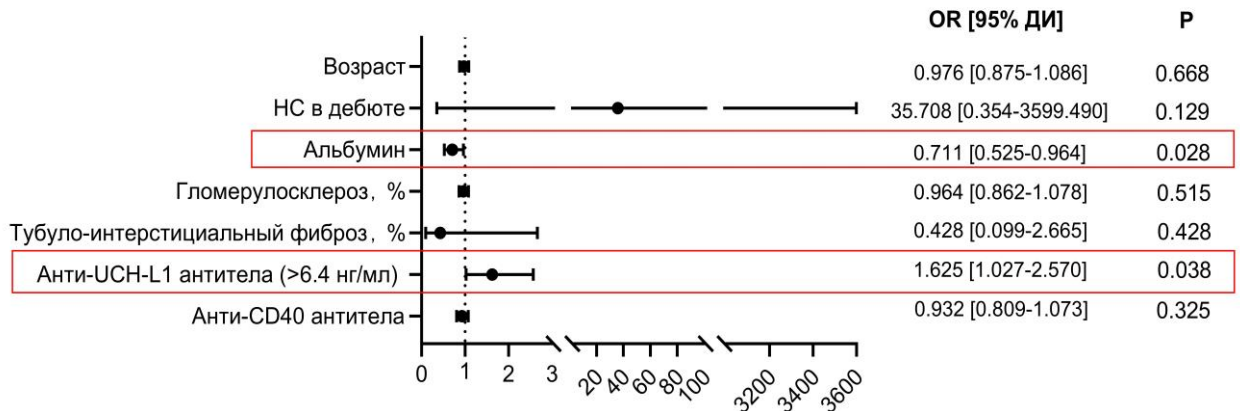


Рисунок 26 – Факторы, определяющие ответ на терапию ФСГС/БМИ

3.3. Активация Th клеток у больных первичными подоцитопатиями

3.3.1. Уровень интерлейкина-17 (ИЛ-17) в моче больных ФСГС/БМИ по сравнению с другими формами ХГН

У больных ХГН уровень ИЛ-17 в моче был достоверно выше, чем у здоровых лиц. При рассмотрении экскреции ИЛ-17 в зависимости от морфологической формы гломерулонефрита оказалось, что уровень этого фактора был достоверно выше в моче больных ФСГС/БМИ, чем при других морфологических формах гломерулопатий, значимых различий в уровне ИЛ-17 в моче больных МН, IgA нефропатией и МПГН выявлено не было (Рисунок 27).

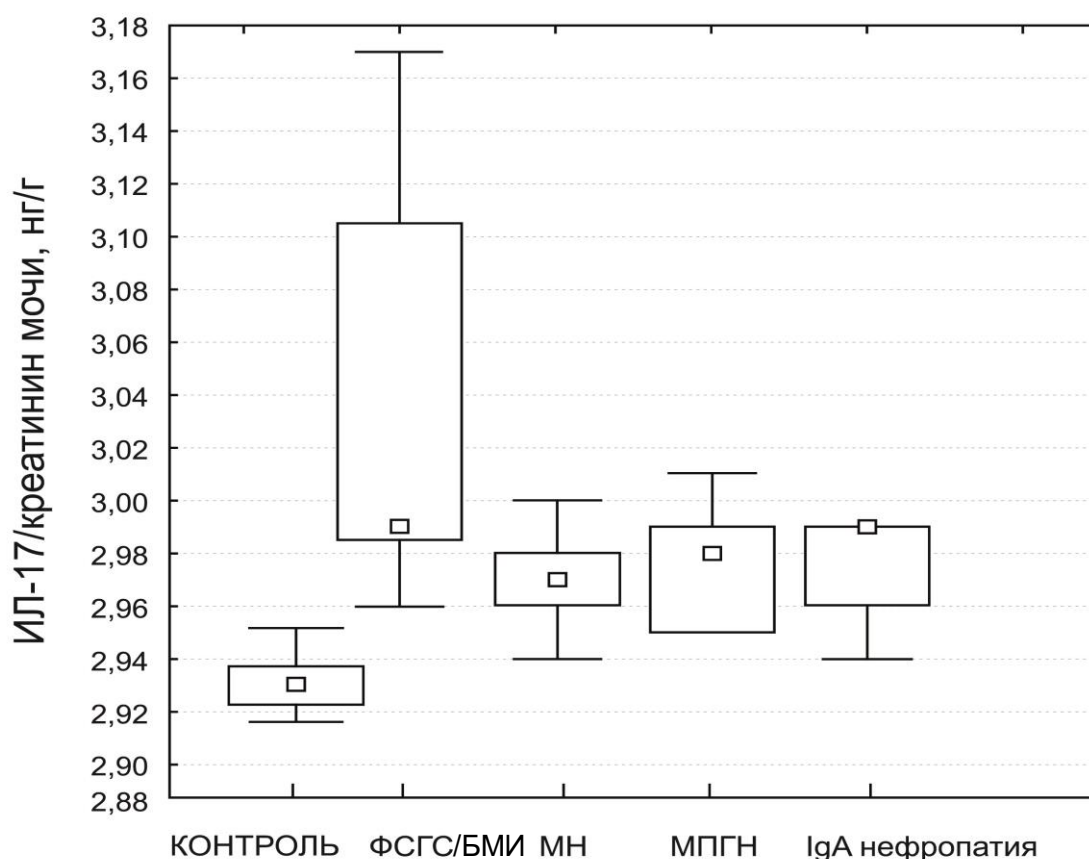


Рисунок 27 – ИЛ-17 в моче больных с различными морфологическими формами ХГН. $P < 0,01$ по сравнению группы больных ФСГС/БМИ с другими группами больных ХГН и здоровым контролем

Не было установлено значимых корреляций между уровнем ИЛ-17 в моче и показателями протеинурии ($R_s = -0,267$, $p = 0,161$) и альбумина сыворотки ($R_s = -0,006$, $p = 0,977$). Однако отмечено увеличение экскреции ИЛ-17 с мочой при нарушении почечной функции. У больных с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ отмечался достоверно более высокий показатель ИЛ-17 в моче $2,99 [2,98; 3,00]$ нг/г Cr, чем у больных с СКФ более $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ $2,97 [2,96; 2,99]$ нг/г Cr, $p < 0,05$.

Не было выявлено зависимости эффективности стероидной терапии от исходного уровня ИЛ-17 в моче (Рисунок 28).

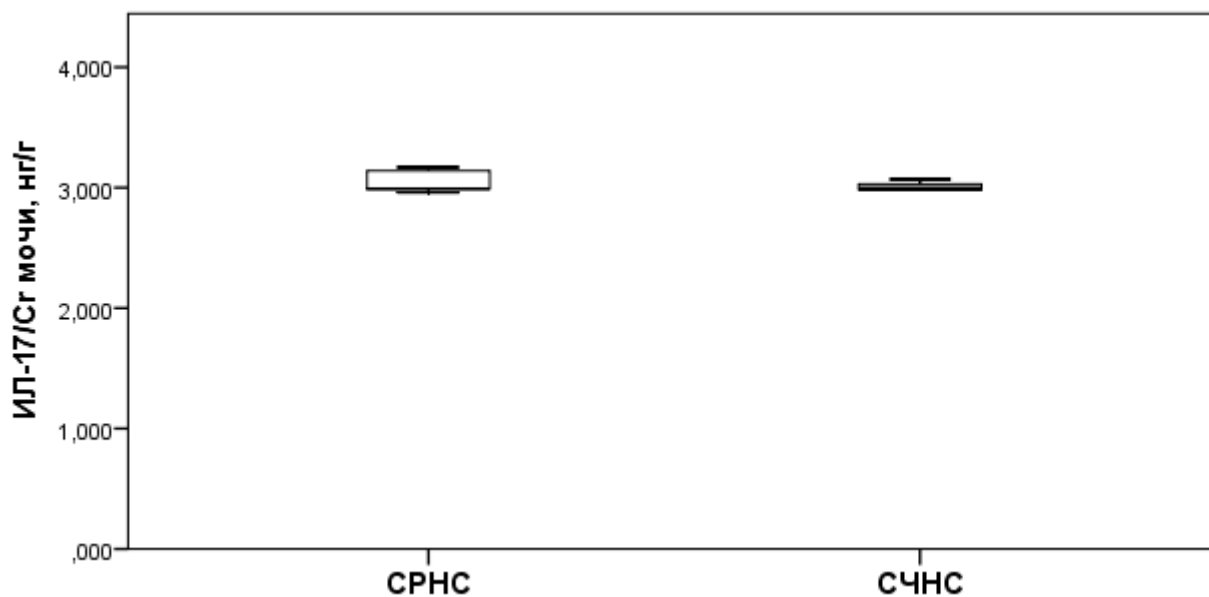


Рисунок 28 – Уровень ИЛ-17 в моче больных ФСГС/БМИ в зависимости от чувствительности к терапии стероидами ($p=0,978$)

3.3.2. Количество Трег клеток в биоптате ткани почки у больных с различными морфологическими формами ХГН

При иммуногистохимическом исследовании установлено снижение количества Трег FoxP3 позитивных клеток в интерстиции почки больных ФСГС и МН по сравнению с другими морфологическими вариантами ХГН (Рисунок 29).

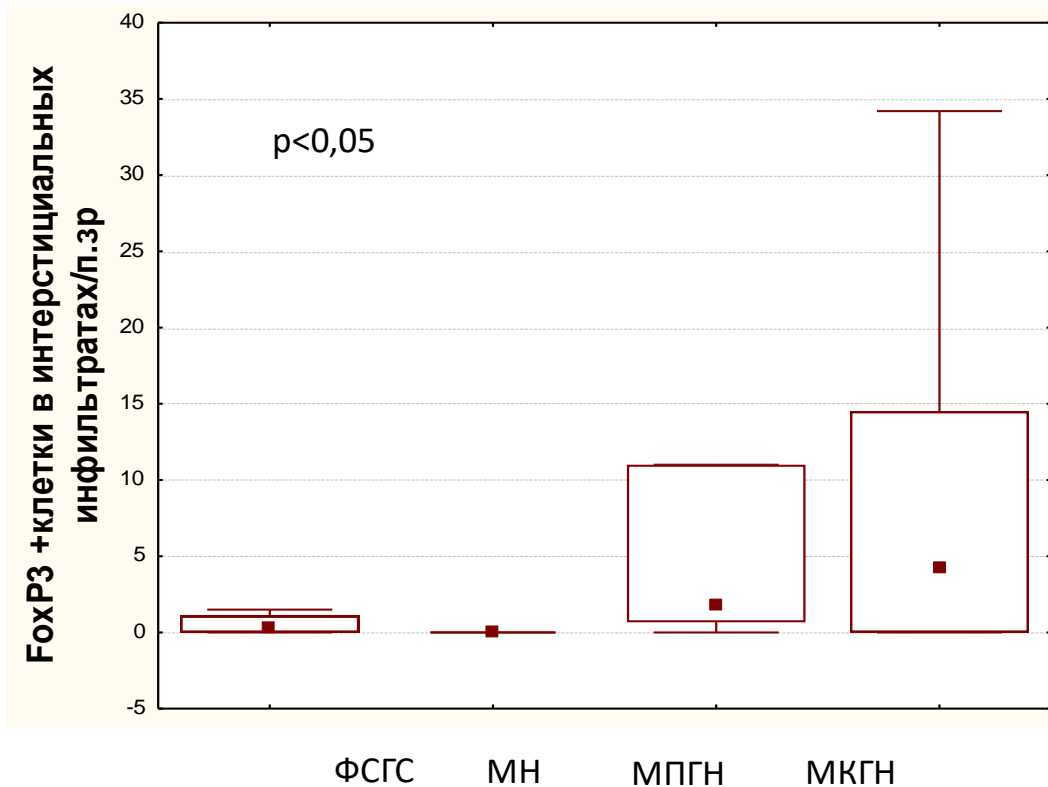


Рисунок 29 – Количество Трег клеток в биоптате ткани почки пациентов с различными морфологическими формами ХГН

3.4. Клинические примеры прогнозирования эффективности ритуксимаба у больных со стероид-резистентным ФСГС в зависимости от исходного уровня исследованных биомаркеров

У 6 больных – 4 мужчин и 2 женщин в возрасте от 20 до 60 лет медиана 40 [24–46] лет с резистентным к стандартной терапии ФСГС провели один курс инфузий ритуксимаба. У всех пациентов сохранялся НС к моменту назначения ритуксимаба. Длительность ИСТ до введения ритуксимаба составила 21 [18–36] мес. 4 из 6 пациентов получили 4 инфузии ритуксимаба еженедельно в суммарной дозе 2 г, пациенту №3 проведено 2 инфузии ритуксимаба в суммарной дозе 1 г, пациентке №4 проведено 3 инфузии, суммарно 1,5 г препарата (Таблица 27). До назначения ритуксимаба все пациенты получали преднизолон внутрь в дозе 15–20 мг/сут, 4 пациента – ММФ, 2 из них в комбинации с ЦсА или такролимусом.

Прием указанных препаратов, а также постоянная нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) были продолжены после инфузий ритуксимаба. По данным нефробиопсии в этой группе больных процент гломерулосклероза составлял от 0 до 27 %. У одного пациента отмечен ТИФ минимальной выраженности, у оставшихся 5 пациентов - умеренный (n=2) и выраженный (25% площади интерстиция и более) ТИФ (n=3) [9].

В результате терапии ритуксимабом у пациента №2 был купирован НС, функция почек оставалась стабильной в течение 12 месяцев наблюдения. У пациентов № 1, 3 и 5 сохранялся НС, однако отмечалось уменьшение его выраженности – увеличение уровня альбумина сыворотки крови и снижение протеинурии через 6 мес после введения ритуксимаба. У пациентки № 4 после введения ритуксимаба в течение 6 месяцев наблюдения отмечалось прогрессирование почечной дисфункции до тХБП при сохранении тяжелого НС. У одного пациента в течение 6 мес после введения ритуксимаба не отмечено значимой положительной динамики СПУ и альбумина сыворотки (Таблица 27). У пациентов № 3 и 5 сохранялась депляция CD19+ В-лимфоцитов через 3 и 6 мес после введения ритуксимаба, однако продолжалось прогрессирование болезни. При динамическом наблюдении в течение года после введения ритуксимаба не было отмечено развития серьезных побочных эффектов [9].

Таблица 27 – Эффективность ритуксимаба у больных с резистентностью к терапии ФСГС [9]

Пациенты	Пол, возраст (лет)	Терапия до ритуксимаба	Клиническое инфузий (доза) ритуксимаба	Показатели	До ритуксимаба	Через 6 мес	Через 12 мес
№ 1	Ж, 20	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг×4=2 г)	Протеинурия, г/сут	18	10	5,7
				Альбумин, г/л	14	22	26,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66	62	59
				suPAR, пг/мл	-	-	-
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	2,516	-	-
				анти-CD40 антитела, нг/мл	0,84	-	-
№ 2	М, 36	ГКС ЦсА ЦФА	4 (500 мг×4=2 г)	Протеинурия, г/сут	3	8,4	8,3
				Альбумин, г/л	24	29	30,6
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78	65	75
				suPAR, пг/мл	-	-	-
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	-	-	-
				анти-CD40 антитела, нг/мл	-	-	-
№ 3	М, 24	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	2 (500 мг×2=1 г)	Протеинурия, г/сут	12,18	10,5	2,56
				Альбумин, г/л	19	22,2	35,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	106	43	12
				suPAR, пг/мл	143,6	-	-
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	0,69	-	-
				анти-CD40 антитела, нг/мл	6,22	-	-
№4	Ж, 46	ГКС ЦсА ММФ	3 (500 мг×3=1,5 г)	Протеинурия, г/сут	22	11	11
				Альбумин, г/л	19,8	17	18
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62	10	12
				suPAR, пг/мл	87,82	-	-
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	8,39	-	-

Продолжение Таблицы 27

				анти-CD40 антитела, нг/мл	43,38		
№5	М, 45	ГКС ЦсА, такролим ус ЦФА ММФ	4 (500 мг×4=2 г)	Протеинурия, г/сут	11	12	6,2
				Альбумин, г/л	28	24	23,8
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87	18	13
				suPAR, пг/мл	14,68		
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	0,55		
				анти-CD40 антитела, нг/мл	18,43		
№6	М, 60	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг×4=2 г)	Протеинурия, г/сут	4,95	3,9	-
				Альбумин, г/л	24	25	-
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54	50	-
				suPAR, пг/мл	14,33		
				анти-UCH-L1 антитела, нг/мл	0,987		
				анти-CD40 антитела, нг/мл	5,567		

У 5 из 6 пациентов был оценен уровень биомаркеров подоцитарной дисфункции (suPAR, анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител). У большинства обследованных пациентов выявлен высокий показатель suPAR, анти-CD40 антител и невысокий уровень анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови, которые прогнозировали неэффективность проводимой ИСТ. У 3 из 6 пациентов в результате лечения ритуксимабом удалось добиться уменьшения выраженности НС, однако отмечалось дальнейшее прогрессирование почечной дисфункции [9].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение структуры и функции подоцитов, лежит в основе первичных подоцитопатий – БМИ, ФСГС и МН [74]. Выполняя важную роль в поддержании структуры и функции почечного клубочка в норме, подоциты имеют первостепенное значение при его повреждении и прогрессировании заболевания почек [78, 102]. ФСГС является частой морфологической формой нефрита среди взрослых с НС, ее распространенность составляет от 12 до 35 % всех случаев [52, 123].

По результатам оценки структуры гломерулопатий среди пациентов, которым была проведена биопсия почки в клинике Тареева, после наметившейся тенденции к снижению в 2015-2016 гг. за последние 5 лет вновь отмечается увеличение числа больных первичными подоцитарными заболеваниями, в том числе ФСГС, БМИ и МН до 50%. При этом количество больных с первичным и вторичным ФСГС увеличивается пропорционально.

Наши данные согласуются с мировыми: заболеваемость ФСГС непрерывно увеличивается, и если с 1994 по 2003 г. она составляла 1,4 на 100 000 человеко-лет, то в период с 2004 по 2013 г. увеличилась до 3,2 на 100 000 человеко-лет, при этом соотношение первичных и вторичных форм остается прежним, составляя приблизительно 1:3 [57]. Таким образом, согласно опубликованным данным ФСГС приближается по частоте к IgA-нефропатии и диабетической нефропатии. Растет вклад ФСГС в структуру причин тХБП. В 1980 г. ФСГС отмечался у 0,2% больных с тХБП; тогда как к 2000 году на него приходилось уже 2,3% случаев тХБП, то есть в последние годы произошло увеличение доли ФСГС как причины ХБП в 11 раз. Пропорция пациентов с тХБП, развившейся вследствие ФСГС, составляет 2,3%, по сравнению 0,4% для МН и 0,3% для IgA нефропатии [69].

Причина роста заболеваемости подоцитопатиями, так же как и патогенез этих заболеваний до конца не ясны. Однако, одна из гипотез развития ФСГС/БМИ заключается в формировании дисбаланса иммунных клеток, ведущего через

активацию локального иммунного ответа к повреждению подоцита. Нарушения иммунной системы могут быть обусловлены влиянием факторов окружающей среды, инфекций, в первую очередь вирусных, различных антигенных воздействий и аллергических реакций. Обсуждают участие малых белковых молекул, таких как цитокины и факторы роста, которые могут продуцироваться клетками иммунной системы, например, макрофагами, Th1, Th2 и Th17 в патогенезе первичных подоцитопатий [15, 18, 24, 94, 111, 140, 154, 157, 173].

В отечественной литературе ряд предшествующих публикаций посвящен маркерам подоцитарной дисфункции – нефринурии, подоцитурии, которые могут отражать степень повреждения и прогнозировать ответ на терапию [1, 7, 8, 10].

В настоящем исследовании был применен несколько другой подход, направленный на выявление причин подоцитарного повреждения при первичных подоцитопатиях, а также механизмов, лежащих в основе их развития.

Опираясь на ранее опубликованные данные о возможном участии Th17 в патогенезе идиопатического НС у детей, мы изучили количество ИЛ-17 в моче больных ХГН и обнаружили достоверно более высокую его концентрацию у больных ФСГС и БМИ по сравнению с другими морфологическими формами. Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными *in vitro* об усилении апоптоза подоцитов и уменьшении экспрессии некоторых подоцитарных белков под влиянием ИЛ-17 [15, 104, 141, 155]. Мы обнаружили повышение уровня ИЛ-17 в моче больных подоцитопатиями, что свидетельствует о локальной внутрипочечной активации Th17 клеток с гиперпродукцией ИЛ-17. Другие авторы с помощью цитофлоуметрии выявили значительное увеличение циркулирующих Th17 клеток и ИЛ-17 также и в периферической крови больных БМИ [83]. В работах Mahmoud В и соавт. и Wynn ТА и соавт было показано, что повышение продукции ИЛ-17 вызывает с одной стороны снижение экспрессии подоцитарных белков, активирует апоптоз подоцитов и с другой стороны может способствовать прогрессированию заболевания, являясь триггером процесса интерстициального фиброза [93, 182].

Помимо гиперпродукции ИЛ-17 в нашем исследовании было установлено уменьшение количества Трег клеток в ткани почки при всех первичных подоцитопатиях (ФСГС, БМИ и МН). Однако наиболее выраженный дисбаланс в системе Th17 и Трег клеток был установлен именно в группе ФСГС и БМИ. Наши результаты согласуются с результатами Shao и соавт. [141] и Araya и соавт. [15], которые показали, что отношение Th17/Трег в периферической крови изменяется с активностью заболевания: увеличивается при высокой активности БМИ и снижается у больных в ремиссии заболевания.

Баланс Th17/Трег контролирует аутоиммунитет и воспаление, а также играет важную роль в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний [4]. Трег могут оказывать подавлять активацию эффекторных и цитотоксических Т-лимфоцитов либо прямо, либо опосредованно с помощью активации выработки противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10 [2]. Трег могут влиять также и на ряд других иммунных клеток в инфильтрате (макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов и нейтрофилов), способствуя изменению провоспалительного фенотипа на противовоспалительный [100, 158].

У пациентов с НС в рамках БМИ наблюдается значительное увеличение количества Th17 клеток и Th17-связанных цитокинов (ИЛ-17 и ИЛ-23), а также явное снижение количества Трег клеток [83]. Соотношение Th17/Трег увеличивалось вместе с повышением уровня протеинурии и снижением уровня альбумина у пациентов с БМИ. Баланс Th17/Трег восстанавливался после начала терапии кортикостероидами.

В ткани почки снижение количества или активности Трег клеток может приводить к подоцитарной дисфункции за счет отсутствия контроля экспрессии CD80 и других антигенов на поверхности подоцита, которые в норме «подавляются» противовоспалительной активностью Трег [195]. Следовательно, снижение количества и функции Трег клеток может иметь решающее значение в пролонгированном повреждении подоцитов.

Полученные нами данные свидетельствуют о нарушении баланса цитокинов в сторону активации Th17 и снижения регуляторных противовоспалительных механизмов ткани почки не только при БМИ, но и при ФСГС, что отличает эти подоцитопатии от других, и предполагает участие Т клеточного звена иммунитета в патогенезе.

Еще в 1974г. Shalhoub и соавт. предположили гипотезу о возможном участии Т-клеток в продукции так называемых циркулирующих факторов, которые могут повреждать подоцит, приводя к формированию НС, и назвал эти факторы «факторами проницаемости» [140]. Однако происхождение факторов, вызывающих подоцитарное повреждение, остается неизвестным.

В 2008г. появились первые экспериментальные работы, свидетельствующие о возможном участии suPAR в повреждении подоцита [179]. Позднее достоверно более высокие концентрации suPAR были обнаружены и в сыворотке крови пациентов с ФСГС [58, 73, 122, 178].

В нашем исследовании при разделении группы ФСГС на подгруппы до и после назначения терапии оказалось, что suPAR в сыворотке крови был высоким у больных первичным ФСГС, у которых образцы сыворотки исследовались до начала лечения. Кроме того, у больных, у которых предполагали первичную форму заболевания значения suPAR в сыворотке были выше, чем при вторичной форме. Таким образом, наши данные согласуются с результатами исследований, продемонстрировавших, что ИСТ может приводить к снижению уровня suPAR в сыворотке крови у больных первичным ФСГС [73, 122, 171]. Также в исследовании Segara A. уровень suPAR был значительно выше у больных с первичным ФСГС при обострении НС и обладал высокой информативностью для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм [135]. Не установлено связи suPAR с уровнем протеинурии, тяжестью НС, гломерулосклероза и ТИФ, что свидетельствует о повышенной продукции этого фактора у больных ФСГС независимо от стадии заболевания и почечной дисфункции. Таким образом, по-видимому, определение suPAR в сыворотке

крови может оказаться полезным для диагностики первичной формы ФСГС при условии определения этого показателя до начала ИСТ.

Возможным объяснением повышения suPAR в сыворотке крови при подоцитарной дисфункции является гипотеза о том, что повышенная экспрессия uPAR на поверхности подоцита сопровождается повреждением соседних интегринов и отслоением подоцитов от ГБМ. Так как повышенная экспрессия uPAR подоцитов приводила к развитию подоцитарной дисфункции *in vitro* - распластыванию ножек подоцитов и перестройке актинового цитоскелета, как полагают, за счет активации $\alpha\beta 3$ -интегрина на поверхности подоцита [179]. Одновременно активируется процесс расщепления самой молекулы uPAR, в результате чего внеклеточная часть рецептора попадает в циркуляцию.

Другим фактором, который, как полагают, является молекулой проницаемости у больных БМИ и ФСГС, является CLCF-1. CLCF-1, член семейства цитокинов ИЛ-6 с молекулярной массой 22 кДа, также был идентифицирован как потенциальный фактор проницаемости в активной фракции плазмы пациентов с рецидивирующим ФСГС с помощью иммунокапиллярного электрофореза и масс-спектрометрии [35, 92, 144]. Мы впервые изучили CLCF-1 в сыворотке крови пациентов с НС, опираясь на данные экспериментальных исследований, но не обнаружили достоверных различий в уровне CLCF-1 в сыворотке крови больных различными формами нефрита, в том числе при ФСГС и БМИ. Однако интересной впервые выявленной закономерностью является прямая достоверная корреляция этого фактора с уровнями липидов - триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке и обратная корреляция с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) в общей группе больных НС. В недавно опубликованном исследовании Pasquin S. et al. было обнаружено, что CLCF-1 образует комплексы с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и ЛПОПН в сыворотке. Более того, липидный профиль, концентрация и соотношение между различными фракциями липопротеинов могут напрямую влиять на активность CLCF-1 [109]. Возможно, образуя

комплексы с ЛПОНП и ЛПНП фактор меняет свою активность, и оказывает повреждающий эффект, независимо от концентрации. В связи с этим можно предполагать, что эффективность процедур плазмафереза у больных НС может быть связана с удалением из плазмы CLCF-1 в комплексах с липидами. Однако значение CLCF-1 как фактора проницаемости, циркулирующего в сыворотке крови больных ФСГС и БМИ, требует дальнейшего уточнения.

Наряду с гипотезой о дисфункции Т-клеток, лежащей в основе подоцитопатий, выдвигается и другая гипотеза о том, что развитие ФСГС и БМИ может определяться активацией В-клеток, а повреждение подоцитов могут вызывать продуцируемые В клетками подоцит-специфические антитела [61]. Участие антител в патогенезе заболевания согласуется с полной обратимостью заболевания у пациентов, чувствительных к стероидам, за счет быстрого восстановления подоцитов при элиминации антител из плазмы после стероидной или ИСТ. Кроме того, увеличение числа В-клеток памяти при БМИ/ФСГС является предиктором рецидива после успешной терапии ритуксимабом, и применение ритуксимаба, воздействующего на В-клетки, также может вызывать длительную ремиссию у пациентов со стероидозависимой рецидивирующей формой заболевания [16, 34, 59].

Существует несколько исследований, предполагающих роль антител в развитии заболевания. Jamín A и соавт. впервые показали, что анти-UCH-L1 антитела могут участвовать в повреждении цитоскелета подоцитов при рецидивирующем идиопатическом НС [61]. Для проверки гипотезы о роли нарушений во внутриклеточных обменных процессах в подоците и участии анти-UCH-L1 антител при первичных подоцитопатиях мы исследовали их уровни в сыворотке крови больных с различными гломерулопатиями, и показали, что достоверно высокие уровни анти-UCH-L1 антител выявляются у больных БМИ по сравнению с другими морфологическим формами – ФСГС, МН, IgA-нефропатией, МПГН. ROC-анализ подтвердил высокую чувствительность и специфичность этих антител для диагностики БМИ. При оценке ответа на терапию мы

установили, анти-UCH-L1 антитела были высокоинформативны как предикторы ответа на терапию у больных БМИ и больных со стероид-чувствительной формой ФСГС. На основании полученных данных мы предполагаем, что анти-UCH-L1 антитела могут рассматриваться как специфические при БМИ и возможно, могут быть отнесены к группе «факторов проницаемости».

Jamin A и соавт. идентифицировали анти-UCH-L1 IgG как аутоантитела, нацеленные на подоциты. Анти-UCH-L1 антитела, выделенные у пациентов с рецидивом ФСГС, были способны индуцировать протеинурию и сглаживание отростков подоцитов у мышей [61]. Хотя механизм до сих пор полностью не известен, предполагают, что циркулирующие анти-UCH-L1 антитела могут индуцировать перекрестное связывание Fc-рецепторов, индуцируя апоптоз подоцитов либо за счет прямого действия антител, либо опосредованно за счет зависимой от антител клеточной цитотоксичности через активированные моноциты/макрофаги. Другая гипотеза состоит в том, что анти-UCH-L1 антитела могут подвергаться эндоцитозу и трансцитозу через подоцит посредством неонатального Fc-рецептора [128]. Захват деубиквитирующего фермента гидролазы убиквитина антителами может привести к нарушению метаболизма белков в подоцитах из-за нарушения процесса деубиквитинирования белков и привести к усиленному распаду подоцитарных белков, в первую очередь белков цитоскелета [87]. Read NC и соавт. показали, что экспрессия UCH-L1 может иметь неблагоприятное значение в развитии генетического ACTN4-ассоциированного ФСГС у мышей [121]. Это позволяет обсуждать важную роль убиквитиновой системы в поддержании метаболических процессов цитоскелета подоцитов и возможное ее повреждение анти-UCH-L1 антителами как механизм подоцитарной дисфункции.

Анти-подоцитарные антитела могут быть следствием вторичной активации В клеток в ответ на экспрессию некоторых неоантигенов на поверхности подоцита. Например, неоэкспрессия CD40 на поверхности подоцитов установлена у пациентов с возвратом ФСГС в трансплантате. Показано, что анти-CD40

антитела могут индуцировать протеинурию в присутствии рекомбинантного suPAR у экспериментальных животных [131]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что в основе заболевания ФСГС лежит повреждение подоцита в области взаимодействия подоцитарных интегринов с актиновым цитоскелета подоцитов. В то время как suPAR сам по себе может связывать интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ на поверхности подоцитов [24, 169], анти-CD40 антитела могут дополнительно усиливать повреждающее действие suPAR путем связывания с CD40 на мембранах подоцитов, продлевая suPAR-опосредованную активацию интегринов и/или соответствующих сигнальных путей, обеспечивающих повышенную подвижность подоцитов и нарушение функции щелевой диафрагмы подоцита [180].

Мы отметили достоверное повышение уровня анти-CD40 антител в сыворотке крови в группах ФСГС и БМИ по сравнению с другими формами нефрита. В отличие от анти-UCH-L1 антител, эффект стероидов был достигнут у больных ФСГС и БМИ с исходно более низкими титрами анти-CD40 антител. Напротив, высокие уровни анти-CD40 антител определялись у пациентов с тяжелым резистентным к ИСТ заболеванием. Принимая во внимание, данные предыдущих исследований становится ясно, что анти-CD40 антитела могут пролонгировать подоцитарное повреждение, препятствуя восстановлению подоцитов в процессе лечения.

Уровень анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител четко разделял больных ФСГС и БМИ на две группы – стероид-чувствительные формы БМИ и ФСГС и стероид-резистентные формы ФСГС. Характер продукции антител (анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител) позволяет предположить существование двух паттернов ФСГС, с различной чувствительностью к терапии.

Нельзя исключить существование и различных патогенетических механизмов их развития.

Ключевым вопросом является причина продукции анти-CD40 антител. Возможно, что первично suPAR-опосредованное повреждение подоцитов приводит к демаскировке некоторых эпитопов подоцитов, на которые и

формируется антительный ответ. Демаскировка эпитопов может происходить в результате повреждения клубочков под действием циркулирующих факторов в сыворотке пациентов с ФСГС. Кроме того, увеличение количества таких эпитопов может быть результатом активации аутореактивных Т-клеток. Возможно, что антигены-мишени, например, CD40, связываются с собственными (гломерулярными) антигенами у больных ФСГС.

Комбинация нарушений в определенных эпитопах антигена и изменение профиля Т-хелперов цитокинов также может объяснить повышенное количество ауто-антител, наблюдаемое у больных ФСГС. Кроме того, ауто-антитела, нацеленные на клубочковые белки, также могут активно участвовать в процессе повреждения [31].

Таким образом, анти-CD40 антитела, выделенные из сыворотки больных ФСГС, являются активирующими и патогенными *in vitro* и *in vivo* и взаимодействуют с suPAR, тогда как коммерческие моноклональные CD40-блокирующие антитела ингибируют этот эффект. Показано, что блокирование взаимодействия лиганда CD40-CD40 защищает от развития ФСГС на мышинных моделях [64]. Использование анти-CD40 антител тестируется в настоящее время при злокачественных опухолях и иммуноопосредованных заболеваниях [54], таким образом, в будущем возможно будет оценить антипротеинурический эффект терапевтических воздействий на анти-CD40 антитела при ФСГС человека.

Приведенные клинические случаи резистентного к стандартной терапии и ритуксимабу ФСГС подтверждают существование отдельной категории больных с особым механизмом подоцитарного повреждения. В этой подгруппе отмечаются высокие уровни в сыворотке suPAR и анти-CD40 антител (обладающих синергетическим действием при повреждении подоцитов), и невысокий уровень анти-UCH-L1 антител. По-видимому, у некоторых пациентов имеются предпосылки для быстрого развития тяжелого необратимого повреждения подоцитов и ускоренного формирования гломерулосклероза и ТИФ, что лежит в основе резистентности к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение числа гломерулярных заболеваний, связанных с первичным повреждением подоцитов, в том числе ФСГИ и БМИ, патогенез которых до конца не известен. Предполагают, что механизмы развития заболевания обусловлены дисфункцией Т лимфоцитов с выработкой ими провоспалительных цитокинов. В настоящем исследовании подтверждена гиперпродукция ИЛ-17 и снижение количества Трег клеток в ткани почки ФСГС и БМИ в отличие от других форм нефрита, свидетельствующее о развитии дисбаланса Th17/Трег при этих подоцитопатиях. Дисбаланс Т хелперов может приводит к выработке провоспалительных цитокинов или создавать условия для активации В-лимфоцитов, продуцирующих специфические анти-подоцитарные антитела. Мы установили, что два типа антител тесно связаны с определенными вариантами подоцитопатий – БМИ и первичным ФСГС. Специфичным для БМИ является повышение титра анти-UCH-L1 антител, а для первичного ФСГС и БМИ – анти-CD40 антител. По характеру изменения уровня антител и ответу на терапию среди больных БМИ и ФСГС можно выделить две подгруппы: 1) больные со стероид-чувствительным БМИ и первичным ФСГС, которые характеризуются исходным высоким уровнем анти-UCH-L1 антител и невысоким титром анти-CD40 антител; 2) больные со стероид-резистентным течением ФСГС или с неполным ответом на терапию – напротив, характеризуются исходным высоким уровнем анти-CD40 антител и невысоким титром анти-UCH-L1 антител. Полученные данные могут отражать разные механизмы, лежащие в основе формирования чувствительной и резистентной к терапии формы ФСГС, при этом стероид-чувствительная форма ФСГС по спектру антител приближается к БМИ.

Другим заключением, которое вытекает из полученных результатов является то, что повреждение локализуется в области взаимодействия ГБМ - интегринов с цитоскелетом подоцитов, способствуя их апоптозу и отслоению от

ГБМ. В частности, повышение suPAR и анти-CD40 антител тесно связано с нарушением экспрессии интегринов и отслоением подоцитов, а снижение Т регуляторных клеток также опосредованно приводит к нарушениям также в этой области гломерулярно-подоцитарного взаимодействия. Определение уровня специфических антител может применяться для дифференциальной диагностики подоцитопатий, протекающих с высокой протеинурией и НС, и прогнозирования эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления первичных подоцитопатий (ФСГС, МН и БМИ) среди больных с протеинурией и НС с 2007 по 2021 год составила 48,5%: у 10% диагностирован ФСГС, у 16,6% - БМИ, у 22% - МН; при этом последние 5 лет выявляется тенденция к увеличению числа больных БМИ и ФСГС с 35 до 50% (в 1,4 раза).

2. У больных первичным ФСГС и БМИ отмечается достоверное повышение уровня ИЛ-17 в моче, уменьшение количества Трег клеток в ткани почки по сравнению с другими морфологическими формами гломерулонефрита, что свидетельствует о развитии дисбаланса Th17/Трег клеток с гиперпродукцией интерлейкина-17 и подавлением Т рег.

3. Достоверно более высокий уровень анти-UCH-L1 антител определяется у больных БМИ, а анти-CD40 антител – у больных ФСГС и БМИ, чем у больных МН и пролиферативными формами гломерулопатий, что отражает активацию В клеток и продукцию ими специфических антиподоцитарных антител при БМИ/ФСГС; уровень анти-CD40 антител прямо коррелирует с показателями протеинурии и альбумина сыворотки, а анти-UCH-L1 антител – с рСКФ; достоверных корреляций с выраженностью гломерулосклероза и ТИФ не выявлено.

4. У больных первичным ФСГС обнаружено значимое повышение уровня suPAR в сыворотке крови по сравнению с другими группами больных гломерулопатиями, что наряду с высокими показателями анти-CD40 антител в сыворотке крови свидетельствует о более тяжелом повреждении подоцитов и определяет резистентность к терапии стероидами; оценка уровня CLCF-1 в сыворотке крови не имеет клинического значения для диагностики подоцитопатий.

5. Исходный уровень анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител у больных БМИ и первичным ФСГС позволяет определять ответ на терапию

стероидами. Быстрое достижение полной ремиссии НС при назначении стероидов можно прогнозировать при повышении уровня анти-UCH-L1 антител в сыворотке крови более 6,44 нг/мл ОШ 1,625 [95%ДИ 1,027-2,570], AUC= 0,875 [0,718-0,999], $p < 0,023$, и при уровне анти-CD40 антител не более 9,65 нг/мл (AUC = 0,698 [0,515-0,881], $p < 0,045$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня suPAR, анти-UCH-L1 антител и анти-CD40 антител в сыворотке крови можно рекомендовать больным с НС для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий – ФСГС, БМИ и МН.

2. У больных с НС диагноз БМИ можно предполагать при обнаружении в сыворотке крови анти-UCH-L1 антител в концентрации более 3,21 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 79,0%); диагноз первичного ФСГС или БМИ – при повышении уровня анти-CD40 антител в сыворотке крови более 9,74 нг/мл (чувствительность 72,0%, специфичность 76,6%).

3. Высокую вероятность ответа на терапию стероидами при БМИ и первичном ФСГС можно прогнозировать при уровне анти-UCH-L1 антител выше 6,44 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 87,5%), и анти-CD40 антител – не более 9,65 нг/мл (чувствительность 80%, специфичность 71,4%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
Анти-UCH-L1 антитела	–	антитела к убиквитин-С-концевой гидролазе-1
БМИ	–	болезнь минимальных изменений
БМК	–	базальная мембрана клубочков
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ГБМ	–	гломерулярная базальная мембрана
ГКС	–	глюкокортикостероид
ИЛ	–	интерлейкин
ИСТ	–	иммуносупрессивная терапия
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛПВП	–	липопротеин высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеин низкой плотности
ЛПОНП	–	липопротеин очень низкой плотности
МезПГН	–	мезангиопролиферативный гломерулонефрит
ММФ	–	микофенолата мофетил
МПГН	–	мембранопротеративный гломерулонефрит
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
НС	–	нефротический синдром
рСКФ	–	расчётная скорость клубочковой фильтрации
рСКФ _{СКД-ЕРІ}	–	расчётная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ
Синдром	–	X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции,
ПРЕХ	–	полиэндокринопатии и энтеропатии
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СПУ	–	суточная протеинурия
СТ	–	стандартная терапия

ТИФ	– тубулоинтерстициальный фиброз
Трег	– регуляторные Т-лимфоциты
тХБП	– терминальная хроническая болезнь почек
УПС	– убиквитино-протеасомная система
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФСГС	– фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ЦсА	– циклоспорин
ЦФА	– циклофосфамид
ЦФП	– циркулирующий фактор проницаемости
ACTN4	– альфа-актинин-4
C3	– центральный компонент системы комплемента, белок острой фазы воспаления
CD40	– костимулирующий белок антигенпредставляющих клеток, рецептор из надсемейства рецептора факторов некроза опухоли
CD80	– мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, содержащий постоянный иммуноглобулиновый домен и переменный рецептор-связывающий домен.
CLCF-1	– кардиотрофин-подобный фактор 1
COVID-19	– коронавирусная инфекция 2019 года
Cr	– креатинин
CRLF-1	– рецептор кардиотрофин-подобного фактора 1
C-mip	– Стаf-индуцирующий белок
Fc-рецептор	– белок, расположенный на поверхности нескольких видов клеток иммунной системы и принимающий участие в её защитных реакциях
FoxP3	– фактор транскрипции Т рег

IgA	– иммуноглобулин А
IgE	– иммуноглобулин Е
IgG	– иммуноглобулин G
IgM	– иммуноглобулин М
in vitro	термин и методика выполнения экспериментов, когда эксперименты проводятся «в пробирке» — в искусственных условиях, вне организма или естественной среды
in vivo	– «внутри живого организма» или «внутри клетки»
JAK2	– янус-киназа 2
JAK/STAT	– янус-киназа/сигнальный путь и активатор транскрипции
NF-kB	– ядерный фактор «каппа-би»
P _{alb}	– проницаемость для альбумина
PLA2R	– рецептор фосфолипазы A2
STAT3	– преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3
suPAR	– растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа
Th17	– Т-хелперов 17 типа
THSD7A	– домен тромбоспондина типа 1, содержащий 7A
UCH-L1	– убиквитин С-концевая гидролаза-1
uPA	– рецептор урокиназы
uPAR	– активатор плазминогена урокиназого типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста бета-1, как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита// Терапевтический архив. – 2006г.- № 5. -Т. 78 - стр. 9-14.
- [2] Быковская С.Н., Карасев А.В., Лохонина А.В., Клейменова Е.Б. Анализ Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FOXP3+ при аутоиммунных заболеваниях. Молекул. мед. 2013; (3): 20-7.
- [3] Вялкова, А.А. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.Н. Афолина, С.А. Чеснокова, Л.В. Куценко, Е.В. Лукерина// Нефрология. – 2017. – Т. 21, №3. – С. 25-38.
- [4] Камышный А. М., Гриневич И.В., Деген А.С., Топол И.А., Буга Т.М. ТН17-клетки и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний //Запорожский медицинский журнал. - 2011. - Т. 13. - №. 6.-С.81-87.
- [5] Петросян, Э.К. Болезнь минимальных изменений и стероид-чувствительный нефротический синдром у детей: одна или две болезни? / Э.К. Петросян// Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 33-38.
- [6] Цыгин А.Н. Нефротический синдром/ А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова// Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 5. – С. 41-47.
- [7] Чеботарева Н.В. Мочевые биомаркеры подоцитарного повреждения, значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита. /Н.В.Чеботарева, И.Н. Бобкова, Н.В.Непринцева, Л.В. Козловская, Малкандуева З.Т.// Терапевтический архив 2015; 6:34-39
- [8] Чеботарева Н.В. Нефринурия как показатель структурно-функциональных нарушений гломерулярного фильтра у больных протеинурическими формами

нефрита/Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В.// Клиническая нефрология - 2010г.- №4 - стр. 45-51

[9] Чеботарева Н.В. Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы. /Н.В. Чеботарева, А.М. Кучиева, О.А. Ли, С.В. Рощупкина, В. Цао //Нефрология. – 2020. – 24(2). – С.52-59. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

[10] Чеботарева Н.В. Оценка дисфункции подоцитов по степени нефринурии при протеинурических формах хронического гломерулонефрита/Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цопанова З.Г.// Терапевтический архив - 2011г.- №6 - стр. 18-23

[11] Чеботарева Н.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита/Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 6. – С. 92-97.

[12] Alfano M., Cinque P., Giusti G. et al. Full-length soluble urokinase plasminogen activator receptor down-modulates nephrin expression in podocytes//Scientific Reports, vol. 5, article 13647, 2015.

[13] Alsharhan L. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021/ L. Alsharhan, L.H. Beck Jr// Am J Kidney Dis. – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 440-453.

[14] Amerik A.Y., Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes//Biochim Biophysica Acta. 2004, 1695(1-3): 189-207.

[15] Araya C. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome/ C. Araya, L. Diaz, C. Wasserfall, M. Atkinson, W. Mu, R. Johnson, E. Garin// Pediatr Nephrol. – 2009. – N. 24. – P. 1691-1698.

[16] Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. // Pediatr. Nephrol. 2011;26: 927e932.

[17] Backes Y. et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review//Intensive Care Medicine,

vol. 38, no. 9, pp. 1418–1428, 2012.

[18] Bakr A, Shokeir M, El-Chenawi F, El-Husseni F, Abdel-Rahman A, El-Ashry R. Tumor necrosis factor- α production from mononuclear cells in nephrotic syndrome. // *Pediatr Nephrol.* 2003; 18(6): 516–520. doi: 10.1007/s00467-003-1122-4.

[19] Barnathan E.S., Kuo A., Kariko K. et al. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA// *Blood*, vol. 76, no. 9, pp.1795–1806, 1990.

[20] Beeken M, Lindenmeyer MT, Blattner SM, Radón V, Oh J, Meyer TN, Hildebrand D, Schlüter H, Reinicke AT, Knop JH, Vivekanandan-Giri A, Münster S, Sachs M, Wiech T, Pennathur S, Cohen CD, Kretzler M, Stahl RA, Meyer-Schwesinger C. Alterations in the ubiquitin proteasome system in persistent but not reversible proteinuric diseases. // *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11):2511-25.

[21] Beringer A, Miossec P. IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases. // *Autoimmun Rev.* (2018) 17:1176–85.

[22] Bernard D.B. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome/ D.B. Bernard// *Kidney Int.* – 1988. – Vol. 33, №6. – P. 1184–1202.

[23] Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity.// *Nat Immunol.* (2007) 8:345–50.

[24] Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, Goodyer P, Torban E. TNF α pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β 3 integrin activation. // *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27(12): 2217–2226. doi: 10.1007/s00467-012-2163-3.

[25] Blasi F. and Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator// *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 3, no. 12, pp. 932–943, 2002.

[26] Bock M.E., Price H.E., Gallon L., and Langman C.B. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report// *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 8, no. 8, pp. 1304–1311, 2013.

[27] Bullones-Bolaños A, Bernal-Bayard J, Ramos-Morales F. The NEL Family of

Bacterial E3 Ubiquitin Ligases. //International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(14): 7725.

[28] Carraro M, Zennaro C, Artero M, et al. The effect of proteinase inhibitors on glomerular albumin permeability induced in vitro by serum from patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. //Nephrology Dialysis Transplantation, 2004, 19(8): 1969-1975.

[29] Cathelin D., Placier S., Ploug M. et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice//Journal of the American Society of Nephrology, vol. 25, no. 8, pp. 1662–1668, 2014.

[30] Cattran D.C. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management/D.C. Cattran, P.E. Brenchley// Kidney Int. – 2017. – Vol. 91, №3. – P. 566-574.

[31] Charba DS, Wiggins RC, Goyal M, Wharram BL, Wiggins JE, McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Savin VJ. Antibodies to protein tyrosine phosphatase receptor type O (PTPro) increase glomerular albumin permeability (Palb) // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2009; 297: F138–F144.

[32] Chatzigeorgiou A., Lyberi M., Chatzilimperis G., Nezos A. and Kamper E. CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease//Biofactors, vol. 35, no. 6, pp. 474–483, 2009.

[33] Chun, M.J. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants/ M.J. Chun, S.M. Korbet, M.M. Schwartz, E.J. Lewi// J Am Soc Nephrol. – 2004. – Vol. 15(8). – P. 2169-2177.

[34] Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, Casiraghi F, Perna A, Rava L, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. //J. Am. Soc. Nephrol 2016; 27:1811e1822.

[35] Crisponi L, Buers I, Rutsch F. CRLF1 and CLCF1 in Development, Health and Disease. //International journal of molecular sciences, 2022, 23(2): 992.

- [36] Cunningham P.N. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy/ P.N. Cunningham, R.J. Quigg// *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 1214-1222.
- [37] Curciarello R, Docena GH, MacDonald TT. The role of cytokines in the fibrotic responses in crohn's disease. //*Front Med.* (2017) 4:126.
- [38] Cybulsky A.V. Experimental membranous nephropathy redux/ A.V. Cybulsky, R.J. Quigg, D.J. Salant// *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 4. – P. F660-F671.
- [39] De Smet E., Rioux J.-P., Ammann H., Deziel C. and Querin S. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy//*Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 9, pp. 2938–2940, 2009.
- [40] Debiec H. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update/ H. Debiec, P. Ronco// *Semin Immunopathol.* – 2014. – N. 36. – P. 381-397.
- [41] Diomedi-Camassei F., Rava L., Leru E. et al. Protein gene product 9.5 and ubiquitin are expressed in metabolically active epithelial cells of normal and pathologic human kidney.//*Nephrol Dial Transplant.* 2005, 20(12): 2714-2719.
- [42] Downie, M. L., Gallibois, C., Parekh, R. S., Noone, D. G. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. //*Paediatr Int Child Health* 37, 248–258 (2017).
- [43] Eddy A.A. Nephrotic syndrome in childhood/ A.A. Eddy, J.M. Symons// *The Lancet.* – 2003. – Vol. 362, №9384. – P. 629-639.
- [44] Farquhar M.G. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP/ M.G. Farquhar, A. Saito, D. Kerjaschki, R.A. Orlando// *J Am Soc Nephrol.* – 1995. – Vol. 6(1). – P. 35-47. 44
- [45] Floege J. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy/ J. Floege, R.J. Johnson, K. Gordon, A. Yoshimura, C. Campbell, L. Lruela-Arispe, C.E. Alpers, W.G. Couser// *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 42, № 3. – P. 573-585.
- [46] Ge S, Hertel B, Koltsova EK, Sörensen-Zender I, Kielstein JT, Ley K, et al.

Increased atherosclerotic lesion formation and vascular leukocyte Accumulation in renal impairment are mediated by interleukin-17A. //Circ Res. (2013) 113:965–74.

[47] Giangiacomo J. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome-A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome/ J. Giangiacomo, T.G. Cleary, B.R. Cole, P. Hoffsten, A.M. Robson// N Engl J Med. – 1975. – N. 293. – P. 8–12.

[48] Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. //Physiological Reviews 2002; 82(2): 373-42.

[49] Grant C.R. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and--yet--unanswered questions/ C.R. Grant, R. Liberal, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, M.S. Longhi// Autoimmun Rev. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 105-116.

[50] Gu L, Deng W-S, Sun X-F, Zhou H, Xu Q. Rapamycin ameliorates CCl4-induced liverfibrosis in mice through reciprocal regulation of the Th17/Treg cell balance. //Mol Med Rep. (2016) 14:1153–61.

[51] Ha T. S. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. //Childhood Kidney Diseases, 2019, 23(1): 7-21.

[52] Haas M. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. /M. Haas, S.M. Meehan, T.G. Karrison, B.H. Spargo //American Journal of Kidney Diseases, 1997, 30(5): 621-631.

[53] Hale L.J. 3D organoid-derived human glomeruli for personalised podocyte disease modelling and drug screening/ L.J. Hale, S.E. Howden, B. Phipson, A. Lonsdale, P. X. Er, I. Ghobrial, S. Hosawi, S. Wilson, K. T. Lawlor, S. Khan, A. Oshlack, C. Quinlan, R. Lennon, M. H. Little// Nature Communications – 2018. – N. 9. – Article number: 5167.

[54] Hamzah J., Nelson D., Moldenhauer G., Arnold B., Hämmerling G.J., Ganss R. Vascular targeting of anti-CD40 antibodies and IL-2 into autochthonous tumors enhances immunotherapy in mice. //J. Clin. Invest. 2008. 118:1691–1699. <https://doi.org/10.1172/JCI33201>.

[55] Hansrivijit P., Chen Y. J., Lnu K., Trongtorsak A., Puthenpura M. M.,

Thongprayoon C., et al. Prediction of Mortality Among Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. //World J. Nephrol. 2021, 10 (4), 59–75.

[56] Heslan J.M. Impaired IgG synthesis in patients with the nephrotic syndrome/ J.M. Heslan, J.P. Lautie, L. Inrator, C. Blanc, G. Lagrue, A.T. Sobel// Clin Nephrol. – 1982. – Vol. 18(3). – P. 144-147.

[57] Hommos M.S., De Vriese A.S., Alexander M.P., Sethi S., Vaughan L., Zand L., et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. //Mayo Clin Proc. 2017;92(12):1772–81.

[58] Huang J., Liu G., Zhang Y. M., Cui Z., Wang F., Liu X. J., Chu R., Zhao M. H., Urinary soluble urokinase receptor levels are elevated and pathogenic in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. //BMC Med. 12, 81 (2014).

[59] Iijima K. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. /K. Iijima, M. Sako, K. Nozu, R. Mori, N. Tsuchida, K. Kamei, K. Miura, R. Aya, K. Nakanishi, Y. Ohtomo, S. Takahashi, R. Tanaka, H. Kaito, H. Nakamura, K. Ishikura, S. Ito, Y. Ohashi //Lancet 2014; 384: 1273e1281.

[60] Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M, Hizawa N, Yamaoka T, Kokubu F, et al. IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF-alpha and IL-1beta. //Am J Physiol Renal Physiol. (2010) 298:F779–87.

[61] Jamin A, Berthelot L, Couderc A, Chemouny JM, Boedec E, Dehoux L, Abbad L, Dossier C, Daugas E, Monteiro RC, Deschênes G. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. //J Autoimmun. 2018; 89:149-161.

[62] Jia N., Wang H., Peng L . Expression of protein gene product 9.5 and ubiquitin in IgA nephropathy.//China Prac Med, 2011, 6(14): 28-9.

[63] Johnson R.J. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical,

immunopathogenetic and therapeutic considerations/ R.J. Johnson, W.G. Couser// *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37, № 2. – P. 663-676.

[64] Kairaitis L, Wang Y, Zheng L, Tay YC, Wang Y, Harris DC. Blockade of CD40-CD40 ligand protects against renal injury in chronic proteinuric renal disease. // *Kidney Int.* 2003; 64: 1265–1272.

[65] Kienzl-Wagner, K., Waldegger, S. & Schneeberger, S. Disease recurrence-the sword of Damocles in kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis. // *Front. Immunol.* 10, 1669 (2019).

[66] Kim K H, Hong G L, Jung D Y, et al. IL-17 deficiency aggravates the streptozotocin-induced diabetic nephropathy through the reduction of autophagosome formation in mice. // *Molecular Medicine*, 2021, 27(1): 1-10.

[67] Kim Y. Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy/ Y. Kim, R. Butkowski, B. Burke, M.M. Kleppel, J. Crosson, A. Katz, A.F. Michael// *Am J Pathol.* – 1991. – Vol. 139(6). – P. 1381-1388.

[68] Kitching A.R., Holdsworth S.R. The emergence of TH17 cells as effectors of renal injury.// *J Am Soc Nephrol.* (2011) 22:235–8.

[69] Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. // *Am J Kidney Dis* 2004; 44:815.

[70] Knecht E, Aguado C, Ctoe J, et al. Intracellular protein degradation in mammalian cells: recent developments. // *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66(15): 2427-2443.

[71] Koch A., Voigt S., Kruschinski C. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients// *Critical Care*, vol. 15, article R63, 2011.

[72] Koehler S. Single and Transient Ca²⁺ Peaks in Podocytes do not induce Changes in Glomerular Filtration and Perfusion/ S. Koehler, S. Brähler, A. Kuczkowski, J. Binz, M.J. Hackl, H. Hagmann, M. Höhne, M.C. Vogt, C.M. Wunderlich, F.T. Wunderlich, F. Schweda, B. Schermer, T. Benzing, P.T.

- Brinkkoetter //Scientific reports. – 2016. – N. 6. – Article number: 35400.
- [73] Konigshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates //BioMed Research International, vol. 2016, Article ID 3765608, doi: 10.1155/2016/3765608.
- [74] Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, Kawachi H, de Heer E, Paul LC, Bruijn JA. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases// J Am Soc Nephrol. – 2003. - №14. – p. 2063-2071.
- [75] Kopac M., Meglic A. and Rus R.R. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy//Therapeutic Apheresis and Dialysis, vol. 15, no. 3, pp. 269–272, 2011.
- [76] Korbet S.M. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis/ S.M. Korbet// Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney, 2nd ed. – Edited by H.R. Brady, C.S. Wilcox. – Published by W.B. Saunders in London, Philadelphia. – 2003. – P. 223–236.
- [77] Korbet S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis/ S.M. Korbet// Nephrology Forum. – 2002. – Vol. 62(6). – P. 2301–2310.
- [78] Kriz W. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? /W. Kriz, N. Gretz, K. Lemley //Kidney Int. – 1998. - №54. – p. 687–697.
- [79] Kuo H-L, Huang C-C, Lin T-Y, Lin C-Y. IL-17 and CD40 ligand synergistically stimulate the chronicity of diabetic nephropathy. //Nephrol Dial Transplant. (2018) 33:248–56.
- [80] Lee H, Lee JW, Yoo KD, Yoo J-Y, Lee JP, Kim DK, et al. Cln 3-requiring 9 is a negative regulator of Th17 pathway-driven inflammation in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. //Am J Physiol Renal Physiol. (2016) 311:F505–19.
- [81] Lee JW, Bae E, Kwon S-H, Yu M-Y, Cha R-H, Lee H, et al. Transcriptional modulation of the T helper 17/interleukin 17 axis ameliorates renal ischemia-reperfusion injury. //Nephrol Dial Transplant. (2019) 34:1481–98.
- [82] Lei L. Th17 cells and IL-17 promote the skin and lung inflammation and fibrosis process in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis. /L. Lei, C. Zhao,

- F. Qin, Z-Y He, X. Wang, X-N. Zhong //Clin Exp Rheumatol. (2016) 34 (Suppl. 100):14–22.
- [83] Li, Y. Y., Wei, S. G., Zhao, X., Jia, Y. Z., Zhang, Y. F., S.Z. Sun, S. Z. Th17/Treg cell expression in children with primary nephritic syndrome and the effects of oxLDL on Th17/Treg cells. //Genet. Mol. Res. 2016, 15, 1-8.
- [84] Lin C.Y. A study of the relationship between childhood nephrotic syndrome and allergic diseases/ C.Y. Lin, B.H. Lee, C.C. Lin, W.P. Chen// Chest. – 1990. – Vol. 97, № 6. – P. 1408–1411.
- [85] Lin F-J, Jiang G-R, Shan J-P, Zhu C, Zou J, Wu X-R. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy. //Scand J Clin Lab Invest. (2012) 72:221–9.
- [86] Liu Y, Su L, Lin Q, Han Y, You P, Fan Q. Induction of C-Mip by IL-17 plays an important role in adriamycin-induced podocyte damage.// Cell Physiol Biochem. (2015) 36:1274–90.
- [87] Liu Y., Wu J.J., Wu H.J. et al. UCH-L1 expression of podocytes in diseased glomeruli and in vitro. //J Pathol. 2009, 217(5): 642-653.
- [88] Lyngbæk S., Andersson C., Marott J.L. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain//Clinical Chemistry, vol. 59, no. 11, pp. 1621–1629, 2013.
- [89] Lyngbæk S., Marott J.L., Moller D.V. et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with stsegment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention//The American Journal of Cardiology, vol. 110, no. 12, pp. 1756–1763, 2012.
- [90] Lyngbæk S., Marott J.L., Sehestedt T. et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score//International Journal of Cardiology, vol. 167, no. 6, pp. 2904–2911, 2013.
- [91] Ma J, Li YJ, Chen X, Kwan T, Chadban SJ, Wu H. Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury. //Sci Rep. (2019) 9:2264.
- [92] Magno A L, Herat L Y, Carnagarin R, et al. Current knowledge of IL-6 cytokine

- family members in acute and chronic kidney disease. //Biomedicines, 2019, 7(1): 19.
- [93] Mahmoud, B., Abdel-Moneim, A., Negeem, Z. et al. The relationship between B-cell lymphoma 2, interleukin-1 β , interleukin-17, and interleukin-33 and the development of diabetic nephropathy. // Mol Biol Rep (2022). <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07221-7>.
- [94] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased Urinary Excretion of Interleukin-17 in Nephrotic Patients. //Nephron. 2002; 91(1): 243-249. doi: 10.1159/000058399.
- [95] May C.J., Welsh G.I., Chesor M., Lait P.J., Schewitz-Bowers L.P., Lee R.W.J. et al. Human Th17 cells produce a soluble mediator that increases podocyte motility via signaling pathways that mimic PAR-1 activation. //Am J Physiol Renal Physiol. (2019) 317:F913–21.
- [96] Meyer-Schwesinger C. A novel mouse model of phospholipase A2 receptor 1-associated membranous nephropathy mimics podocyte injury in patients/ C. Meyer-Schwesinger, N.M. Tomas, S. Dehde, L. Seifert, I. Hermans-Borgmeyer, T. Wiech, F. Koch-Nolte, T.B. Huber, G. Zahner// Kidney Int. – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 913-919.
- [97] Meyer-Schwesinger C., Meyer T.N., Munster S. et al. A new role for the neuronal ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in podocyte process formation and podocyte injury in human glomerulopathies.//J Pathol. 2009, 217(3): 452-464.
- [98] Meyer-Schwesinger C., Meyer T.N., Sievert H. Ubiquitin C-terminal hydrolase-11 activity induces poly ubiquitin accumulation in podocytes and increases proteinuria in rat membranous nephropathy.// Am J Pathol. 2011, 178(5): 2044-2057.
- [99] Minto A.W. Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (alpha3-alpha5) in experimental membranous nephropathy/ A.W. Minto, R. Kalluri, M. Togawa, E.C. Bergijk, P.D. Killen, D.J. Salant// Proc Assoc Am Physicians. – 1998. – Vol. 110(3). – P. 207-217.
- [100] Mistra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Cutting edge: human CD4+/CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells// J Immunol. – 2004. - № 172. – p. 4676-4680.

- [101] Moktefi A, Zhang S-Y, Vachin P, Ory V, Henique C, Audard V, et al. Repression of CMIP transcription by WT1 is relevant to podocyte health. //Kidney Int. (2016) 90:1298–311.
- [102] Mundel P, Shankland S J. Podocyte biology and response to injury. //Journal of the American Society of Nephrology, 2002, 13(12): 3005-3015.
- [103] Nangaku M. Cellular response to injury in membranous nephropathy/ M. Nangaku, S.J. Shankland, W.G. Couser// J Am Soc Nephrol. – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 1195-1204.
- [104] Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. //Immunity 2008; 29(4) 628-636. doi: 10.1016/j.immuni.2008.07.018.
- [105] Outinen T.K. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection/ T.K. Outinen, L. Tervo, S. Makela, R. Huttunen, N. Maenpaa, H. Huhtala, A. Vaheri, J. Mustonen, J. Aittoniemi //PLoS ONE, 2013, vol. 8, no. 8, Article ID e71335.
- [106] Paquissi FC. Immunity and fibrogenesis: the role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis. //Front Immunol. (2017) 8:1195.
- [107] Park E. Familial IPEX syndrome: different glomerulopathy in two siblings/ E. Park, H.J. Chang, J.I. Shin, B.J. Lim, H.J. Jeong, K.B. Lee, K.C. Moon, H.G. Kang, et al.// Pediatr Int. – 2015. – Vol. 57, № 2. – P. e59-e61.
- [108] Park S.S. Remission of refractory minimal change nephrotic syndrome after basiliximab therapy/ S.S. Park, W.H. Hahn, S.D. Kim, B.S. Cho// Pediatr Nephrol. – 2009. – N. 24. – P. 1403-1407.
- [109] Pasquin S, Chehboun S, Dejda A, Meliani Y, Savin V, Warner GJ et al. Effect of human very low-density lipoproteins on cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1) activity. //Scientific Reports 2018; 8:3990.
- [110] Paust H-J, Turner J-E, Steinmetz O.M., Peters A., Heymann F., Hölscher C. et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental

glomerulonephritis. // *J Am Soc Nephrol.* (2009) 20:969–79.

[111] Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T et al. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. // *J Clin Invest.* 2016; 126(9): 3336–3350. doi: 10.1172/jci85939.

[112] Peev V, Hahm E, Reiser J. Unwinding focal segmental glomerulosclerosis. // *F1000Research*, 2017, 6.

[113] Persson M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmo Diet and Cancer Study/ M. Persson, G. Engstrom, H. Bjorkbacka, B. Hedblad // *Atherosclerosis*, vol. 220, no. 2, pp. 502–505, 2012.

[114] Pindjakova J, Hanley SA, Duffy MM, Sutton CE, Weidhofer GA, Miller MN, et al. Interleukin-1 accounts for intrarenal Th17 cell activation during ureteral obstruction. // *Kidney Int.* (2012)81:379–390.

[115] Plesner T., Ploug M., Ellis V. et al. The receptor for urokinasetype plasminogen activator and urokinase is translocated from two distinct intracellular compartments to the plasma membrane on stimulation of human neutrophils// *Blood*, vol. 83, no. 3, pp. 808–815, 1994.

[116] Prasad N. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in childhood nephrotic syndrome: a longitudinal study/ N. Prasad, A.K. Jaiswal, V. Agarwal, B. Yadav, R.K. Sharma, M. Rai, H. Singh, S. Chaturvedi, A. Singh// *Cytokine.* – 2015. – Vol. 72, № 2. – P. 190-196.

[117] Quigg R.J. Why study membranous nephropathy in rats?/ R.J. Quigg// *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, № 6. – P. 2318-2319.

[118] Rabna P. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment /P. Rabna, A. Andersen, C. Wejse, I. Oliveira, VF Gomes, MB Haaland, P. Aaby, J. Eugen-Olsen // *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, DOI: 10.1371/journal.pone.0043933.

[119] Ramani K, Tan R J, Zhou D, et al. IL-17 receptor signaling negatively regulates

the development of tubulointerstitial fibrosis in the kidney. //Mediators of inflammation, 2018, Volume 2018, article ID 5103672, doi: 10.1155/2018/5103672.

[120] Rao T.K.S. Renal complications in HIV disease/ T.K.S. Rao// Med Clin North Am. – 1996. – Vol. 80(6). – P. 1437-1451.

[121] Read NC, Gutsol A, Holterman CE, Carter A, Coulombe J, Gray DA, Kennedy CRJ. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 deletion ameliorates glomerular injury in mice with ACTN4-associated focal segmental glomerulosclerosis. //Biochimica et Biophysica Acta 2014; 1842: 1028–1040.

[122] Reiser J, Alachkar N. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in Focal Segmental Glomerulosclerosis //Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Idiopathic Nephrotic Syndrome. Springer, Tokyo, 2016: 143-154.

[123] Rivera F. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. /F. Rivera, J.M. Lopez-Gomez, R. Perez-Garcia //Kidney international, 2004, 66(3): 898-904.

[124] Rodrigues-Diez R R, Tejera-Muñoz A, Orejudo M, et al. Interleukin-17A: Potential mediator and therapeutic target in hypertension. //Nefrología (English Edition), 2021, 41(3): 244-257.

[125] Rodrigues-Díez R. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. /R. Rodrigues-Díez, LS. Aroeira, M. Orejudo, M-A Bajo, JJ Heffernan, RR Rodrigues-Díez, S. Rayego-Mateos, A. Ortiz, G. Gonzalez-Mateo, M. López-Cabrera, R. Selgas, J. Egido, M. Ruiz-Ortega //Kidney Int. (2014) 86:303–15.

[126] Roehm B., McAdams M., Hedayati S.S. Novel Biomarkers of Kidney Disease in Advanced Heart Failure: Beyond GFR and Proteinuria. //Curr Heart Fail Rep (2022). <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00557-y>.

[127] Roelofs JJ, Rowshani AT, van den Berg JG, Claessen N, Aten J, ten Berge IJ, Weening JJ, Florquin S. Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor during acute renal allograft rejection. //Kidney Int. 2003, 64: 1845 –1853.

[128] Roopenian, D., Akilesh, S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. //Nat Rev Immunol 7, 715–725 (2007). <https://doi.org/10.1038/nri2155>.

- [129] Rydel J.J. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment/ J.J. Rydel, S.M. Korbet, R.Z. Borok, M.M. Schwartz// *Am J Kidney Dis.* – 1995. – Vol. 25(4). – P. 534-542.
- [130] Saber N.Z., Maroof S.H., Soliman D.A., Fathi M.S. Expression of T helper 17 cells and interleukin 17 in lupus nephritis patients.//*Egypt Rheumatol.* (2017) 39:151–7.
- [131] Saleem MA. What is the role of soluble urokinase-type plasminogen activator in renal disease? //*Nephron.* 2018;139(4):334–341. doi: 10.1159/000490118.
- [132] Savin V J, Sharma M, Zhou J, et al. Multiple targets for novel therapy of FSGS associated with circulating permeability factor. //*BioMed Research International,* 2017, 2017:6232616. Epub 2017/09/28. pmid:28951873.
- [133] Schmidt-Ott KM, Yang J, Chen X, Wang H, Paragas N, Mori K, Li J-Y, Lu B, Costantini F, Schiffer M. Novel regulators of kidney development from the tips of the ureteric bud. //*J Am Soc Nephrol,* 2005, 16(7):1993–2002.
- [134] Schulte-Wissermann H. IgE in patients with glomerulonephritis and minimal change nephrotic syndrome/ H. Schulte-Wissermann, W. Gortz, E. Straub// *Eur J Pediatr.* – 1979. – N. 131. – P. 105–111.
- [135] Segarra A., Jatem E., Quiles M.T., et al. Value of soluble urokinase receptor serum levels in the differential diagnosis between idiopathic and secondary focal segmental glomerulosclerosis. // *Nefrologia,* 34 (2014), pp. 53-61.
- [136] Seliger B., Fedorushchenko A., Brenner W. et al. Ubiquitin COOH-terminal hydrolase 1: a biomarker of renal cell carcinoma associated with enhanced tumor cell proliferation and migration.//*Clin Cancer Res.* 2007,13(1): 27-37.
- [137] Senaldi G, Stolina M, Guo J, Faggioni R, McCabe S, Kaufman SA, Van G, Xu W, Fletcher FA, Boone T. Regulatory effects of novel neurotrophin-1/b cell-stimulating factor-3 (cardiotrophin-like cytokine) on B cell function. //*J Immunol,* 2002, 168(11):5690–5698.
- [138] Sethi S. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations/ S. Sethi, L. Zand, S.H. Nasr, R.J. Glassock, F.C. Ferrvzena// *Clin Kidney*

J. – 2014. – Vol. 7(6), - P. 531-537.

[139] Sgambat K., Banks M. and Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome//Pediatric Nephrology, vol. 28, no. 11, pp. 2131–2135, 2013.

[140] Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function/ R.J. Shalhoub// The Lancet. – 1974. – Vol. 304, № 7880. – P. 556-560.

[141] Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephritic syndrome. //Pediatr. Nephrol 2009;24(9):1683-1690. doi: 10.1007/s00467-009-1194-x.

[142] Sharma M., Sharma R., McCarthy E.T. and Savin V.J. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: biochemical characteristics and biological effects//Experimental Biology and Medicine, vol. 229, no. 1, pp. 85–98, 2004.

[143] Sharma M., Sharma R., McCarthy E.T. and Savin V.J. ‘The FSGS factor:’ enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma//Journal of the American Society of Nephrology, vol. 10, no. 3, pp. 552–561, 1999.

[144] Sharma M., Zhou J., Gauchat J. et al. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier//Translational Research, vol. 166, no. 4, pp. 384–398, 2015.

[145] Shimada M. Minimal change disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? / M. Shimada, C. Araya, C. Rivard, T. Ishimoto, R.J. Johnson, E.H. Garin// Pediatr Nephrol. – 2011. – N. 26. – P. 645-649.

[146] Shirato I., Asanuma K., Takeda Y. Protein gene product 9.5 is selectively localized in parietal epithelial cells of Bowman's capsule in the rat kidney.// J Am Soc Nephrol. 2000, 11(12): 2381-2386.

[147] Shoji J. Mii A. Terasaki M. Shimizu A. Update on Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplantation // Nephron 2020; 144(suppl 1):65–70.

[148] Shu K. Serum IgE in primary glomerular diseases and its clinical significance/

- K. Shu, J. Lian, Y. Yang, Y. Lu, J. Wang// *Nephron*. – 1988. – N. 49. – P. 24–28.
- [149] Sinha A., Bajpai J., Saini S. et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children//*Kidney International*, vol. 85, no. 3, pp. 649–658, 2014.
- [150] Slot O., Brunner N., Loch H., Oxholm P., and Stephens R.W. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis//*Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 58, no. 8, pp. 488–492, 1999.
- [151] Smith H.W. and Marshall C.J. Regulation of cell signalling by uPAR//*Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 11, no. 1, pp. 23–36, 2010.
- [152] Spinale J.M., Mariani L.H., Kapoor S. et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease//*Kidney International*, vol. 87, no. 3, pp. 564–574, 2015.
- [153] Srivastava T, Joshi T, Heruth D P, et al. A mouse model of prenatal exposure to Interleukin-6 to study the developmental origin of health and disease. //*Scientific reports*, 2021, 11(1): 1-19.
- [154] Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, Korelidou L, Kouloukouriotou D, Scina M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian. //J. Nephrol.* 2016; 26(3): 159. doi: 10.4103/0971-4065.159303.
- [155] Steinmetz OM, Summers SA, Gan P, et al. The Th17 defining transcription factor ROR γ t promotes glomerulonephritis. //*J. Am. Soc. Nephrol* 2011;22(3):472-483. doi: 10.1681/asn.2010040435.
- [156] Sun B, Wang H, Zhang L, et al. Role of interleukin 17 in TGF- β signaling-mediated renal interstitial fibrosis. //*Cytokine*, 2018, 106: 80-88.
- [157] Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated Levels of Tumor Necrosis Factor- α in the Nephrotic Syndrome in Humans. //*Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21(3): 251-259. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80742-6.
- [158] Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, Jacobs KM, de Jong EC, Akbar

- AN, Bijlsma JW, Lafeber FP. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+/CD25+ regulatory T cells// *Hum Immunol.* – 200. - №66. – p. 222-230.
- [159] Tan H-L, Regamey N, Brown S, Bush A, Lloyd CM, Davies JC. The Th17 pathway in cystic fibrosis lung disease. // *Am J Respir Crit Care Med.* (2011) 184:252–8.
- [160] Thomas D.B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants/ D.B. Thomas, N. Franceschini, S.L. Hogan, S. ten Holder, C.E. Jennette, R.J. Falk, J.C. Jennette// *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 9(5). – P. 920-926.
- [161] Thunø M., MacHo B., and Eugen-Olsen J. SuPAR: the molecular crystal ball// *Disease Markers*, vol. 27, no. 3-4, pp. 157–172, 2009.
- [162] Tomas N.M. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy/ N.M. Tomas, C. Meyer-Schwesinger, H. von Spiegel, A.M. Kotb, G. Zahner, E. Hoxha, U. Helmchen, N. Endlich, F. Koch-Nolte, R.A.K. Stahl// *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 11. – P. 3262-3277.
- [163] Tomas N.M. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy/ N.M. Tomas, E. Hoxha, A.T. Reinicke, L. Fester, U. Helmchen, J. Gerth, F. Bachmann, K. Budde, F. Koch-Nolte, G. Zahner, G. Rune, G. Lambeau, C. Meyer-Schwesinger, R.A.K. Stahl// *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126(7). – P. 2519-2532.
- [164] Trachtman H., Vento S., Herreshoff E. et al. Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group// *BMC Nephrology*, vol. 16, no. 1, article 111, 2015.
- [165] Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. // *Kidney International.* Volume 77, Issue 12, 2010, P. 1070-1075.
- [166] Uemura A, Takizawa T, Ochiai W, Yanagisawa M, Nakashima K, Taga T. Cardiotrophin-like cytokine induces astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial

cells via activation of STAT3. //Cytokine, 2002, 18(1):1–7.

[167] Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity.// Nat Immunol. (2017) 18:612–621.

[168] Verdelho M., Ferreira A.C., Santos M.C., Góis M., Viana H., Carvalho F., Ribeiro F., Nolasco F. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biomarker for focal segmental glomerulosclerosis; a retrospective analysis. // Journal of Nephropathology, 2018; 7(3):182-187.

[169] Veron D., Villegas G., Aggarwal P.K., Bertuccio C., Jimenez J., Velazquez H., Reidy K., Abrahamson D.R., Moeckel G., Kashgarian M., Tufro A. Acute podocyte vascular endothelial growth factor (VEGF-A) knockdown disrupts alphaVbeta3 integrin signaling in the glomerulus. // PLOS One 7, e40589 (2012).

[170] Wada T. and Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues//Clinical Kidney Journal, vol. 8, no. 6, pp. 708–715, 2015.

[171] Wada T., Nangaku M., Maruyama S. et al. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease//Kidney International, vol. 85, no. 3, pp. 641–648, 2014.

[172] Wang F, Yin J, Lin Y, Zhang F, Liu X, Zhang G, et al. IL-17C has a pathogenic role in kidney ischemia/reperfusion injury. //Kidney Int. (2020) 97:1219–29.

[173] Wang L, Li Q, Wang L, Li C, Yang H, Wang X, et al. The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children. //Kidney Blood Press Res. (2013) 37:332–45.

[174] Wang N., Gao C., Cui S., Qin Y., Zhang C., Yi P. et al. Induction therapy downregulates the expression of Th17/Th cytokines in patients with active lupus nephritis.//Am J Clin Exp Immunol. (2018) 7:67–75.

[175] Wang Z, Shi W, Liang X, Wang W, Liang J. Association of interleukin 17/angiotensin II with refractory hypertension risk in hemodialysis patients. //Afr Health Sci. (2016) 16:766–71.

[176] Warshaw B.L. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome/ B.L.

Warshaw, I.J. Check// *Am J Clin Pathol.* – 1989. – Vol. 92, №1. – P. 68–72.

[177] Wei C, Sigdel TK, Sarwal MM, Reiser J. Circulating CD40 autoantibody and suPAR synergy drives glomerular injury. // *Ann Transl Med* 3:300. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.08>.

[178] Wei C. et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis// *Nature Medicine*, vol. 17, no. 8, pp. 952–960, 2011.

[179] Wei C., Moller C.C., Altintas M.M. et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor// *Nature Medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 55–63, 2008.

[180] Wen Y, Shah S and Campbell KN. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. // *Front. Med.* 2018, 5:98. [doi:10.3389/fmed.2018.00098](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00098).

[181] Winston J.A. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy/ J.A. Winston, G.C. Burns, P.E. Klotman// *Semin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 18(4). – P. 373-377.

[182] Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. // *Nature Med.* 18, 1028–1040 (2012).

[183] Yan J, Li Y, Yang H, Zhang L, Yang B, Wang M, et al. Interleukin-17A participates in podocyte injury by inducing IL-1 β secretion through ROS-NLRP3 inflammasome-caspase-1 pathway. // *Scand J Immunol.* (2018) 87:e12645.

[184] Yang Y-Q., Tan H-B., Zhang X-Y, et al. The Chinese medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule protects against renal injury and inflammation in mice with diabetic kidney disease// *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 292, 28 June 2022, 115165. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115165>.

[185] Yasuda-Yamahara M. FERMT2 links cortical actin structures, plasma membrane tension and focal adhesion function to stabilize podocyte morphology/ M. Yasuda-Yamahara, M. Rogg, J. Frimmel, P. Trachte, M. Helmstaedter, P. Schroder, M. Schiffer, C. Schell, T.B. Huber// *Matrix Biology.* – 2018. – Vol. 68-69. – P. 263-279.

[186] Yokoyama H. Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in

adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels/ H. Yokoyama, H. Kida, Y. Tani, T. Abe, N. Tomosugi, Y. Koshino, N. Hattori// Clin Exp Immunol. – 1985. – Vol. 61(3). – P. 601–607.

[187] Yokoyama H. Impaired immunoglobulin G production in minimal change nephrotic syndrome in adults/ H. Yokoyama, H. Kida, T. Abe, Y. Koshino, M. Yoshimura, N. Hattori// Clin Exp Immunol. – 1987. – Vol. 70(1). – P. 110–115.

[188] Yu L, Ye J, Liu Q, Feng J, Gu X, Sun Q, et al. c-Maf inducing protein inhibits cofilin-1 activity and alters podocyte cytoskeleton organization.// Mol Med Rep. (2017) 16:4955–63.

[189] Yuan C, Guo Z, Yu S, et al. Development of inhibitors for uPAR: blocking the interaction of uPAR with its partners. //Drug Discovery Today, 2021, 26(4): 1076-1085.

[190] Zhai S, Sun B, Zhang Y, Zhao L, Zhang L. IL-17 aggravates renal injury by promoting podocyte injury in children with primary nephrotic syndrome. //Exp Ther Med. (2020) 20:409–17.

[191] Zhang H, Mao X, Sun Y, Hu R, Luo W, Zhao Z, Chen Q and Zhang Z. NF- κ B upregulates ubiquitin C-terminal hydrolase 1 in diseased podocytes in glomerulonephritis. //Mol Med Rep 2015; 12: 2893-2901.

[192] Zhang H, Sun Y, Hu R, Luo W, Mao X, Zhao Z, Chen Q, Zhang Z (2013) The regulation of the UCH-11 gene by transcription factor NF- κ B in podocytes. //Cell Signal 25: 1574-1585.

[193] Zhang H-J, Zhang Y-N, Zhou H, Guan L, Li Y, Sun M-J. IL-17A promotes initiation and development of intestinal fibrosis through EMT. //Dig Dis Sci. (2018) 63:2898–2909.

[194] Zhang Q, Luan H, Wang L, He F, Zhou H, Xu X, et al. Galectin-9 ameliorates anti-GBM glomerulonephritis by inhibiting Th1 and Th17 immune responses in mice. //Am J Physiol Renal Physiol. (2014) 306:F822–32.

[195] Zhao B. CD80 and CTLA-4 as diagnostic and prognostic markers in adult-onset minimal change disease: a retrospective study/ B. Zhao, H. Han, J. Zhen, X.

Yang, J. Shang, L. Xu, R. Wang// Peer J. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P.e5400.

[196] Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy/ W. Zou//
Nat Rev Immunol. – 2006. – N.6. – P. 295-307.