

О.Л. Морозова, П.Ф. Литвицкий\*, Д.А. Морозов, Л.Д. Мальцева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом\*

*В обзоре для специалистов системы высшего медицинского образования обсуждается проблема рефлюкс-нефропатии: дано определение, охарактеризованы эпидемиология и факторы риска ее развития у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, причины и молекулярные механизмы формирования и прогрессирования фиброза почек при рефлюкс-нефропатии, а также маркеры диагностики и прогнозирования течения заболевания.*

**Ключевые слова:** рефлюкс-нефропатия, дети, фиброз почек, цитокины, биомаркеры повреждения почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.  
(Для цитирования: Морозова О.Л., Литвицкий П.Ф., Морозов Д.А., Мальцева Л.Д. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вестник РАМН*. 2018;73(4):273–278. doi: 10.15690/vramn1021)

## Введение

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — особая форма врожденных уротатий у детей, которая характеризуется нарушением замыкательной функции уретеро-везикального соустья, что приводит к обратному току мочи в верхние отделы мочевыводящих путей, повышению внутримочеточникового и внутрилоханочного давления, подавлению, вплоть до угнетения, сократительной активности стенок мочеточников и лоханок, лоханочно-почечному рефлюксу [1]. Распространенность ПМР в детской популяции колеблется в диапазоне от 0,4 до 1,8%. Самым опасным осложнением ПМР является фиброз почек, который развивается у 30–60% детей на фоне персистирующей инфекции мочевыводящих путей. Рефлюкс-нефропатия неизбежно приводит к формированию хронической почечной недостаточности, которая у 1/3 больных требует заместительной терапии и трансплантации почек.

Экспериментально подтверждено, что острое воспаление мочевыводящих путей с последующим развитием рефлюкс-нефропатии возможно даже при однократном забросе инфицированной мочи в вышележащие отделы [1]. ПМР играет ключевую роль в инициации фиброза паренхимы почек и диагностируется у 30–60% детей с фиброзом паренхимы почек, у 100% детей и 50% взрослых с фиброзом паренхимы на фоне хронического пиелонефрита, у 30–50% детей с рецидивирующим пиелонефритом [1].

При этом фиброз паренхимы почек более характерен для пациентов с пиелонефритом, чем для «стерильного» рефлюкса, а частота его возникновения коррелирует со степенью выраженности ПМР. В ряде случаев своевременное выявление и ликвидация высоких степеней ПМР (IV–V) дают возможность предотвратить повреждение почек и замедлить прогрессирование уже имеющейся рефлюкс-нефропатии. Однако у отдельных пациентов отмечается прогрессирование заболевания даже после устранения воспаления мочевыводящих путей на фоне ПМР. Это требует дополнительных исследований для определения факторов риска и изучения механизмов фиброза почечной паренхимы [1, 2].

273

## Рефлюкс-нефропатия

### Характеристика понятия

Рефлюкс-нефропатия (РН) — это форма патологии почек, возникающая вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса мочи и характеризующаяся развитием необратимых процессов в почечной ткани в виде фокального склероза [1, 3]. РН сопровождается интерстициальным воспалением, фиброзом паренхимы, дилатацией и атрофией стенок канальцев разной степени выраженности, а в 25–60% случаев становится причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности на фоне ПМР.

\* При написании обзора использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные в работах [1, 2].

Olga L. Morozova, Peter F. Litvitskiy\*, Dmitri A. Morozov, Larisa D. Maltseva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

## Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux

*The review discusses the issue of reflux nephropathy for specialists of the system of higher medical education: the article provides the definition, characterizes the epidemiology, risk factors for disease development in children with vesicoureteral reflux, causes and molecular mechanisms of renal fibrosis formation and progression in reflux nephropathy, markers for diagnosing and predicting the disease course.*

**Key words:** reflux nephropathy, children, renal fibrosis, cytokines, kidney injury biomarkers, vesicoureteral reflux.

(For citation: Morozova OL, Litvitskiy PF, Morozov DA, Maltseva LD. Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):273–278. doi: 10.15690/vramn1021)

Р. Р. Бейли в начале 70-х годов предложил термин «рефлюкс-нефропатия» для описания почечных аномалий, которые были отмечены в почках у пациентов с диагнозом ПМР при морфологическом исследовании [1]. Этот термин обсуждается по настоящее время, и в литературе можно встретить различные его варианты: рефлюкс-нефропатия, сморщивание почек, рубцевание почек, фиброз почек, нефросклероз. Это связано, прежде всего, с отсутствием однозначного понимания механизмов инициации фиброза почечной паренхимы, особенно места его первичной локализации. «Рубцевание почек» — термин, адекватный, в первую очередь, для описания фибротических изменений, обнаруживаемых посредством различных инструментальных методов визуализации — статической нефросканиграфии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования. В зависимости от локализации поражения нефрона «фиброз почек» и «нефросклероз» часто разделяют на гломеруло-склероз и тубулоинтерстициальный фиброз. В настоящее время четко установлено, что в основе развития фиброза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани [2]. Именно этот процесс предопределяет скорость прогрессирования хронических заболеваний почек, которые выражаются развитием неспецифического воспаления в интерстиции бактериальной или абактериальной природы с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов. Исход указанного процесса представлен межтубулярным фиброзом, атрофией канальцев и вторичным сморщиванием гломерул, которые составляют морфологический субстрат РН [1, 4, 5].

### Факторы риска развития рефлюкс-нефропатии

К основным факторам риска развития РН относят двустороннее поражение при ПМР, рефлюкс высоких степеней (IV–V), мужской пол и персистирующую инфекцию мочевыводящих путей [3].

Риск развития РН определяется также и уровнем внутрилоханочного давления, поскольку его повышение на фоне ПМР приводит к повышению внутриканальцевого давления. Длительное растяжение и компрессия повреждают тубулоэпителиальные клетки и активируют синтез ряда провоспалительных цитокинов, факторов роста, гемокинов и молекул адгезии. Эти цитокины стимулируют пролиферацию окружающих клеток, обеспечивают ремоделирование базальных мембран, приток лейкоцитов в область повреждения, обуславливая формирование воспалительного инфильтрата. Помимо этого, под действием вышеперечисленных цитокинов происходит ускорение синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса клетками паренхимы почек, что имеет существенное значение в формировании ее фиброза [1, 3].

Важно также, что как в эмбриональном, так и в более позднем периоде формирования мочеточников и нижних мочевыводящих путей решающее значение имеют сигнальные системы, влияющие на процессы роста, развития, репарации и регенерации различных органов и тканей [1]. К ним относятся рецепторы с тирозинкиназной активностью (гены *Gdnf*, *Ret*), сигнальная система Wnt- (гены *Ctnnb1*, *Wnt7b*, *Wnt9b*, *Fzd1*) и сигнальная система Hedgehog (гены *Shh*, *Gli3*, *Smo*, *Tshz3*), участвующие в регуляции процессов деления и созревания клеток, TGF β (трансформирующий фактор роста β — гены *Bmp4*, *Smad4*), ядерный рецептор ретиноевой кислоты (гены *Rara*, *Rarb*), геном ренин-ангиотензиновой системы (гены *Agt*, *Ren*, *Agtr1*, *Agtr2*). Некоторые заболевания нижних мочевыводящих путей, такие как инфекции, а также поли-

морфизм генов модифицируют активность этих сигнальных систем, что в конечном итоге приводит к возрастанию риска развития как ПМР, так и РН [1].

### Ключевые звенья патогенеза рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Рефлюкс-нефропатия развивается в результате хронического воспалительного процесса в почечной паренхиме под действием повреждающих факторов эндогенной (например, при повышенном давлении в мочевыводящих путях и повреждении тубулоэпителиальных клеток) и экзогенной (присоединение инфекции мочевыводящих путей) природы. Под хроническим понимают длительно (свыше 6 нед) протекающий воспалительный процесс, сопровождающийся повторными эпизодами альтерации, персистирующей инфильтрацией ткани мононуклеарными клетками (макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками и др.) и развитием фиброза [4–6].

Таким образом, в патогенезе РН можно выделить три ключевых компонента:

- повторяющееся повреждение тубулоэпителиальных клеток;
- активацию мононуклеаров и инфильтрацию ими зоны повреждения;
- эпи-/эндотелиально-мезенхимальный переход с образованием избыточного количества миофибробластов [1].

### Роль макрофагов в прогрессировании рефлюкс-нефропатии

В настоящее время роль макрофагов в патогенезе РН у детей изучена недостаточно. Предложена теория, согласно которой повреждение и воспаление паренхимы почек находятся в реципрокных отношениях. В зоне альтерации почечной ткани рекрутированные моноциты крови дифференцируются под влиянием микроокружения в макрофаги определенного фенотипа. Под фенотипом макрофага понимается популяция клеток, сходных по поверхностным маркерам, спектру продуцируемых цитокинов, метаболизму и функциям [2, 4, 6]. Согласно существующей в настоящее время концепции, макрофаги делятся на 2 группы — классически активированные (фенотип M1) и альтернативно активированные (фенотип M2) [2, 4]. В процессе повреждения паренхимы продукты распада клеточных элементов стимулируют Toll-подобные рецепторы макрофагов, что обеспечивает их активацию по классическому пути (M1). Активированные макрофаги синтезируют ряд провоспалительных цитокинов — интерлейкины (Interleukin, IL) 6 и 1 и фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α, а также супероксид-анионы и свободные радикалы, что способствует персистенции воспаления в почечной паренхиме и ее дальнейшему неспецифическому повреждению. Фенотип M1 формируется при стимуляции макрофагов липополисахаридом (Lipopolysaccharide, LPS), интерфероном (Interferon, IFN) γ и в целом характеризуется провоспалительной активностью. Макрофаги с фенотипом M2 подразделяются еще на 3 группы — M2a, индуцируемые IL4 и IL13; M2b, активируемые иммунными комплексами и IL-1β (или LPS); M2c, инициируемые IL10 и трансформирующим ростовым фактором β (Transforming growth factor, TGF) или глюкокортикостероидами. Для фенотипа M2 характерна противовоспалительная активность [2]. Следует подчеркнуть, что выделение указанных выше фенотипов весьма условно, поскольку *in vitro* они могут формироваться под влиянием определенных комбинаций цитокинов, взятых в конкретной дозировке. При

исследовании макрофагов в живых системах выявляется множество неполных и переходных фенотипических состояний. Более того, количество выделяемых фенотипов есть производная числа анализируемых фенотипических маркеров [2].

Важным свойством макрофагов является фенотипическая пластичность, то есть способность макрофагов изменять свой фенотип в зависимости от условий микроокружения [2, 4, 6]. Так, на ранних стадиях развития воспаления макрофаги приобретают фенотип M1, для которого характерна продукция таких медиаторов воспаления, как активные формы кислорода, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL6, IL12, IL15, IL18, IL23, монооксид азота, матриксная металлопротеиназа-12 (MMP-12) и др., способствующих вторичной альтерации ткани почки и развитию нефросклероза. По мере прогрессирования патологического процесса и развития фиброза наблюдается постепенная трансформация фенотипа M1 в фенотип M2. Макрофаги M2 продуцируют TGF- $\beta$ 1, инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор роста фибробластов 2 (Fibroblast growth factor, FGF-2) и другие профибротические цитокины. Многочисленные данные литературы [1, 2, 4] указывают на то, что TGF- $\beta$ 1, одним из основных источников которого являются именно рекрутированные макрофаги, играет ведущую роль в формировании и прогрессировании нефросклероза. Так, установлено, что TGF- $\beta$ 1 способствует превращению фибробластов, перидитов и клеток тубулярного эпителия в миофибробласты, являющиеся основными продуцентами компонентов экстрацеллюлярного матрикса, тогда как IGF-1, PDGF и FGF-2 способствуют выживанию и пролиферации миофибробластов. Определенный вклад в развитие нефросклероза вносят продуцируемые макрофагами галектин-3, стимулирующий активность фибробластов, и MMP-9, потенцирующая трансформацию клеток тубулярного эпителия в миофибробласты (эпителиально-мезенхимальный переход) [1, 2]. Кроме того, накопление большого количества макрофагов в интерстициальном пространстве приводит к нарушению внутривисцеральной гемодинамики и усиленному образованию ангиотензина II, обладающего выраженным профибротическим действием. Имеются также данные [2], что при изменении микроокружения макрофаги сами могут трансформироваться в коллагенпродуцирующие миофибробластоподобные клетки. Большинство исследований однозначно указывает на ведущую патогенную роль макрофагов в развитии нефросклероза [1, 2, 4]. Вместе с тем не исключено, что макрофаги могут также способствовать разрешению воспалительного процесса и препятствовать избыточному образованию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, макрофаги являются центральным звеном развития нефросклероза при РН. Этому существует ряд экспериментальных доказательств:

- макрофаги всегда присутствуют в зоне активного фиброгенеза почечной паренхимы;
- количество макрофагов в ткани почки прямо коррелирует с выраженностью нефросклероза;
- избирательное удаление макрофагов из очага воспаления значительно уменьшает выраженность нефросклероза;
- трансфузия макрофагов в очаг повреждения потенцирует альтерацию и ускоряет развитие нефросклероза [2].

### Миофибробласты — основной клеточный субстрат рефлюкс-нефропатии

В настоящее время вопрос о происхождении миофибробластов, в том числе в тканях почки при РН у детей, остается предметом многочисленных дискуссий исследователей. Допускается, что миофибробласты — результат трансдифференцировки. Этот процесс представляет собой превращение одной зрелой (!) специализированной клетки в другую зрелую (!) специализированную клетку под влиянием микроокружения без перехода в промежуточное плюрипотентное состояние (т.е. превращение «напрямую») [1, 2, 4]. Чаще всего трансдифференцировке подвергаются тубулоэпителиальные клетки. В результате этого происходит так называемый эпителиально-мезенхимальный переход. Существуют данные о преобладании и эндотелиально-мезенхимальной трансформации (прямой трансформации клетки эндотелия в клетку мезенхимы) [1]. Предшественниками миофибробластов также могут быть перидиты, резидентные фибробласты почек и моноцит-дифференцированные фибробласты. TGF- $\beta$ 1 является основным двигателем фиброгенеза почек, который включает повреждение/апоптоз эпителия канальцев клетки, инфильтрацию воспалительными клетками почечной паренхимы, интерстициальную активацию фибробластов и избыточный синтез/накопление избытка внеклеточного матрикса. Это приводит к нарушениям функций почек и в конечном счете к хронической и конечной стадии заболевания [1, 2]. TGF- $\beta$ 1 активирует рецептор ALK5 типа I с серин-тирозинкиназной активностью (который далее участвует в фосфорилировании SMAD2/3), а также неканонические пути (например, src-киназа, EGFR, JAK/STAT, p53), которые интегративно управляют генетической программой фиброгенеза. Такая интеграция сигналов имеет существенные патофизиологические последствия. Действительно, TGF- $\beta$ 1 стимулирует активацию и сборку комплексов p53-SMAD3, необходимых для транскрипции ингибитора активатора плазминогена-1, фиброзных генов, фактора роста соединительной ткани и TGF- $\beta$ 1.

Важную роль в процессе фиброобразования ткани почек играют миофибробласты. Эти клетки экспрессируют  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -Smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) и сходны по своим свойствам и функциям с фибробластами. В процессе повреждения почки в ее интерстиции появляется *de novo* множество  $\alpha$ -SMA-позитивных миофибробластов, которые продуцируют широкий спектр компонентов экстрацеллюлярного матрикса — коллагены, фибронектины, эластины, фибриллины, TGF- $\beta$ -связывающие белки, тенасцины и протеогликаны. Избыточное накопление этих компонентов матрикса ведет к развитию фиброза [1, 2].

В зависимости от источника синтез компонентов соединительной ткани может заканчиваться как их репарацией, так и грубыми фибротическими изменениями. Важную роль в процессе фиброобразования почек играют миофибробласты. Эти клетки экспрессируют  $\alpha$ -SMA и сходны по своим свойствам и функциям с фибробластами. В процессе повреждения почки в ее интерстиции появляется *de novo* множество  $\alpha$ -SMA-позитивных миофибробластов, которые продуцируют широкий спектр компонентов экстрацеллюлярного матрикса — коллагены, фибронектины, эластины, фибриллины, TGF- $\beta$ -связывающие белки, тенасцины и протеогликаны. Избыточное накопление компонентов экстрацеллюлярного матрикса сопровождается развитием фиброза [1–3].

*Диагностика рефлюкс-нефропатии и рубцовых изменений паренхимы почек*

В настоящее время в педиатрической практике применяется широкий арсенал методов диагностики РН: экскреторная урография, ультразвуковое исследование с доплерографией почечного кровотока, магнитно-резонансная и компьютерная томография, радиоизотопное сканирование [1, 3]. Однако каждый из методов имеет свои недостатки и ограничения, которые необходимо учитывать, особенно при обследовании пациентов младшей возрастной группы.

Основным методом стандартного обследования урологического пациента в предыдущее десятилетие являлась экскреторная урография, основанная на рентгенологической оценке состояния функционирующей паренхимы. Низкая информативность в ранней диагностике РН, а также нередкое развитие аллергических и токсических реакций на введение йодосодержащих препаратов привели к ограничению использования этого метода у детей.

В настоящее время в детской урологической практике скрининговым методом изменений структуры и размеров паренхимы, собирательной системы почек является ультразвуковое исследование благодаря своей относительной безопасности, скорости выполнения, экономичности и высокой точности. Однако метод позволяет улавливать фиброзные изменения в почках только на поздних этапах развития РН. Допплерография почечного кровотока и определение индекса резистивности на междолевых артериях позволяют заподозрить фибротические изменения в паренхиме почек. Показано, что у пациентов с тяжелой степенью фиброза, сопровождающейся значимым уменьшением размеров почки и количества функционирующей паренхимы, отмечается значительное разнообразие резистивных показателей ренального кровотока [1]. Однако повышение индекса резистивности у детей с фиброзом почек имелось не всегда, что связано с открытием артериовенозных шунтов — универсальным патофизиологическим механизмом компенсации повышенного периферического сопротивления. Этот феномен предопределяет отсутствие прямой зависимости между степенью фиброза почек и показателями периферического сопротивления артериального ренального кровотока. Известно, что у пациентов различных возрастных групп с obstructивными уропатиями скоростные характеристики почечного кровотока вариабельны, что не позволяет проводить однозначную трактовку результатов и достоверно диагностировать РН. Кроме того, методы ультразвуковой визуализации являются субъективными, зависят от квалификации специалиста, выполняющего их, и не дают информации о функциональном состоянии почек.

«Золотым стандартом» регистрации фиброза почек считается статическая нефросцинтиграфия с димеркаптоуксидиновой кислотой (ДМСА), с помощью которой можно определить степень повреждения и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата. Однако известно, что от начала повреждения почечной паренхимы до образования рубца проходит не менее 6 мес, что ограничивает возможность ранней диагностики и профилактики РН [1]. Помимо этого, статическая нефросцинтиграфия с ДМСА имеет ряд недостатков — высокую стоимость, ограничение применения у детей до трехлетнего возраста и высокий риск радиационного облучения.

Таким образом, несмотря на наличие современных высокотехнологичных методов визуализации фиброза почек, имеются ряд ограничений по их применению у

детей, неоднозначность в трактовке их диагностических данных, трудности в оценке начальных этапов развития и мониторинге РН у детей с ПМР.

*Перспективные молекулярные маркеры в диагностике рефлюкс-нефропатии*

Несовершенство инструментальных методов визуализации начальных этапов фиброобразования почек диктует необходимость разработки альтернативных, более чувствительных методов ранней диагностики РН. Одним из направлений такого поиска является молекулярная диагностика, которая позволяет обнаружить возможные повреждения почечной ткани на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии, персонализировать нефропротективную терапию и профилактику РН. Исследование молекулярных маркеров можно проводить в любых биологических жидкостях, в том числе и моче, что делает такой метод неинвазивным и доступным, отражающим изменения именно в мочевыводящих путях, а не в организме в целом. Выбор мишеней для молекулярной диагностики РН основан на понимании механизмов инициации и прогрессирования фиброза почек у детей с ПМР.

**Коллаген IV типа — молекулярная основа образования рубцов в почке**

Коллаген является полиморфным белком и основным молекулярным компонентом рубцовой ткани. Коллаген IV типа — ключевой компонент всех базальных мембран, которые представляют собой основу межклеточного вещества [1, 4, 5]. Известно, что в условиях гипоксии происходит нарушение метаболизма соединительной ткани базальной мембраны канальцев почки, что приводит к формированию рубцов за счет замещения коллагена I и III типов коллагеном IV типа. Коллаген IV типа синтезируется клетками проксимальных канальцев под воздействием TGF-β1, индуцированного ангиотензином II и миофибробластами. Показано [1], что определение уровня коллагена IV типа в моче в комплексе с традиционными показателями прогрессии хронического тубулоинтерстициального нефрита позволяет прогнозировать течение РН. Доказано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа оказывают ренопротективный эффект у пациентов с диабетической нефропатией [1]. Следовательно, уменьшение экскреции коллагена IV типа с мочой на фоне применения таких препаратов указывает на значимость этого фактора в развитии фиброза почек.

**TGF-β1 — основной регулятор ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса**

TGF-β1 играет ключевую роль в формировании и прогрессировании фиброза паренхимы почек и РН. Этот цитокин вырабатывается мезангиальными клетками, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами. В исследованиях с использованием культуры клеток показана возможность его синтеза тубулоэпителиальными клетками. Действие TGF-β1 на паренхиму почек многогранно и реализуется несколькими путями [1, 2, 4].

Во-первых, TGF-β1 является индуктором эпителиально-мезенхимального перехода [1, 2, 4], стимулируя трансдифференцировку тубулоэпителиальных клеток в миофибробласты, увеличивая тем самым их число в паренхиме почек. Именно это лежит в основе патогенеза фиброза почек [1]. Однако, несмотря на большое число исследований, показывающих возможность трансформации тубулоэпителиальных клеток через механизм эпители-

ально-мезенхимального перехода, *in vitro* подтверждения существования такой трансформации получить пока не удалось.

Во-вторых, TGF- $\beta$ 1 обеспечивает активацию резидентных фибробластов и миофибробластов через сигнальную систему Smad, что приводит к избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и в конечном счете негативно сказывается на функции почек. Аккумуляция коллагена I и IV типа в гломерулярной области ведет к нарушению гемодинамики и, соответственно, падению скорости клубочковой фильтрации. Избыточное образование экстрацеллюлярного матрикса в перитубулярном пространстве ухудшает условия трофики почечных канальцев, снижает устойчивость клеток к ишемии. Расстройство ауторегуляции почечного кровотока, обусловленное усилением синтеза реактогенных форм кислорода под влиянием TGF- $\beta$ 1, усиливает нарушение внутрипочечной гемодинамики. Выраженная гипоксия почечной паренхимы обуславливает последующую гипотрофию и постепенное уменьшение количества функционирующих нефронов [1].

В-третьих, под воздействием TGF- $\beta$ 1 тубулоэпителиальные клетки и миофибробласты синтезируют ряд провоспалительных и профибротических цитокинов, которые поддерживают персистенцию хронического воспаления и провоцируют фиброз паренхимы. Среди них высока значимость IL1 и ангиотензина II, которые замыкают порочный круг, усиливая продукцию TGF- $\beta$ 1 и ускоряя процесс эпителиально-мезенхимального перехода тубулоэпителиальных клеток [1, 2].

TGF- $\beta$ 1 экскретируется с мочой, что делает возможным измерение его уровня в моче. Благодаря этому использование TGF- $\beta$ 1 в качестве маркера РН представляется весьма перспективным.

#### **МСП-1 — ключевой фактор персистенции интерстициального воспаления**

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (Monocytic chemoattractant protein-1, MCP-1) относится к CC-семейству хемокинов и играет ключевую роль в формировании воспалительного инфильтрата в паренхиме почечной ткани [1, 2, 5]. MCP-1 вырабатывается тубулоэпителиальными клетками в ответ на действие провоспалительных цитокинов, гипоксию и протеинурию. Это подтверждается данными исследования образцов мочи детей с обострением хронического пиелонефрита: в моче наблюдалось достоверное повышение уровня как провоспалительных интерлейкинов, так и MCP-1 [1, 2]. MCP-1 активирует рецепторы CCR-2 на мембране подоцитов, вызывая тем самым реорганизацию их цитоскелета и увеличивая подвижность этих клеток. В результате этих процессов повышается проницаемость гломерулярного барьера для альбумина.

Диффундируя через базолатеральную поверхность тубулярных клеток в интерстиций, MCP-1 рекрутирует туда большое количество моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Наличие иммунокомпетентных клеток в зоне поражения дает начало формированию воспалительного инфильтрата и нередко — иммунопатологических процессов. Увеличение размеров воспалительного инфильтрата постепенно приводит к внешнему сдавлению области тубулогломерулярного соединения и образованию атубулярных клубочков. MCP-1 увеличивает количество активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками, что потенцирует их повреждение. Увеличение воспалительного

инфильтрата совместно с накоплением компонентов матрикса ухудшает условия трофики почечной паренхимы [1, 2].

Выделение MCP-1 через апикальную мембрану тубулоэпителиальных клеток обуславливает его появление в моче. Также показано, что среди других цитокинов именно MCP-1 является биомаркером раннего формирования почечных рубцов у пациентов с нормальной функцией почек [1].

#### **VEGF — ранний индикатор развития рефлюкс-нефропатии**

Повышение внутрипочечного давления в условиях ПМР изменяет гемодинамику в паренхиме почек, что сказывается на ее трофике и снижает устойчивость клеток к ишемии. В ответ на гипоксию почки в ней происходит активация синтеза васкулоэндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) [1, 6]. Он образуется подоцитами и принимает участие в регуляции таких процессов, как ангиогенез, лимфогенез и нефрогенез. В исследованиях на крысах определен основной механизм протективного действия VEGF: этот цитокин обеспечивает сохранение неповрежденных гломерулярных капилляров за счет пролиферации эндотелиальных клеток. При этом VEGF не влияет на гипертрофированные гломерулы. Установлена также важная роль VEGF в поддержании перитубулярного кровотока: он оказывает выраженный вазодилатирующий эффект, обусловленный активацией эндотелиальной NO-синтазы [1, 5].

В исследованиях [1] показано повышение уровня экспрессии VEGF у пациентов с хронической болезнью почек. Кроме того, отмечается, что экспрессия VEGF достоверно коррелирует с уровнем макрофагальной инфильтрации паренхимы, плотностью капиллярной сети и выраженностью рубцевания почек. Эти данные подтверждают возможность использования VEGF в качестве раннего маркера РН.

#### **Макрофаги как мишень антинефрофибротической терапии**

В настоящее время наиболее часто в клинической практике в качестве нефропротекторов используются блокаторы ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II. Такая терапия имеет ограничения в связи с трудностью подбора индивидуальной дозы и наличием нежелательных эффектов, в том числе гипотензии. В связи с этим продолжается разработка новых антифибротических терапевтических стратегий. Макрофаги, исходя из ключевой роли в патогенезе РН, являются привлекательными мишенями. Существует четыре основных направления антифибротической макрофаг-ориентированной терапии [2].

1. Снижение рекрутирования моноцитов и макрофагов в ткань почки.

Реализация этой стратегии возможна по нескольким направлениям:

- деплеция (снижение или негативная селекция) пула моноцитов с помощью индукторов апоптоза или препаратов поли- и моноклональных антител;
- предотвращение взаимодействия моноцитов с сосудистым эндотелием, например путем блокады молекул адгезии;
- торможение хемотаксиса моноцитов и макрофагов посредством блокады хемокиновых рецепторов;
- снижение пролиферации рекрутированных моноцитов через блокаду рецептора (c-fms) макрофагального

- колониестимулирующего фактора (M-CSF), регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток моноцитарного ряда.
- Инактивация сигнальных путей и транскрипционных факторов макрофагов.
  - Блокада медиаторов воспаления, продуцируемых макрофагами.
  - Перепрограммирование макрофагов:
    - модификация генотипа макрофагов;
    - изменение фенотипа макрофагов при сохранении исходного генотипа.

### Заключение

Несмотря на большое внимание к проблеме развития рефлюкс-нефропатии у детей и подростков, до настоящего времени не существует надежных методов ее ранней диагностики и эффективной ренопротективной терапии.

Понимание ключевых молекулярно-клеточных механизмов инициации начальных этапов повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом откроет новые перспективы для разработки методов

ранней диагностики рефлюкс-нефропатии, персонализированного лечения и профилактики осложнений этой социально-значимой патологии в широкой педиатрической практике.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., и др. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг // *Урология*. — 2017. — №4 — С. 107–112. [Morozova OL, Morozov DA, Lakomova DY, et al. Reflux nephropathy in children: early diagnosis and monitoring. *Urologiya*. 2017;(4):107–112. (In Russ).] doi: 10.18565/urolog.2017.4.107-112.
- Морозова О.Л., Будник И.А., Морозов Д.А., и др. Макрофаги — новая мишень антифибротической терапии у детей с обструктивными уропатиями // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т.94. — №3 — С. 182–187. [Morozova OL, Budnik IA, Morozov DA, et al. Macrophages — a new target for anti-fibrotic therapy in children with obstructive uropathy. *Pediatrics*. 2015;94(3):182–187. (In Russ).]
- Детская хирургия. Национальное руководство*/Подред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — С. 599–604. [Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. pp. 599–604. (In Russ).]
- Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ. / Под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павлова К.А. — М.: Логосфера; 2016. — Т. 1. — С. 76–84. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 1. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 76–84. (In Russ).]
- Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ. / Под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павлова К.А. — М.: Логосфера; 2016. — Т. 2. — С. 1029–1098. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 1029–1098. (In Russ).]
- Литвицкий П.Ф. *Клиническая патофизиология*. — М.; 2015. — С. 137–142. [Litvitskiy PF. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Moscow; 2015. pp. 137–142. (In Russ).]
- Литвицкий П.Ф. *Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания). Учебное пособие*. — М.: Практическая медицина; 2015. — С. 313–324. [Litvitskiy PF. *Algoritmy obrazovatel'nykh modulei po klinicheskoi patofiziologii (professional'nye zadachi i testovye zadaniya)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. pp. 313–324. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\**Литвицкий Петр Францевич*, д.м.н., профессор [Peter F. Litvitskiy, MD, PhD, Professor];  
 Адрес: Россия, Москва, 119991, ул. Трубетская, д. 8 [address: 8, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia];  
 e-mail: lisovikp@mail.ru; SPIN-код: 6657-5937; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0151-9114

*Морозова Ольга Леонидовна*, д.м.н., профессор [Olga L. Morozova, MD, PhD, Professor];  
 e-mail: morozova\_ol@list.ru; SPIN-код: 1567-4113; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2453-1319

*Морозов Дмитрий Анатольевич*, д.м.н., профессор [Dmitri A. Morozov, MD, PhD, Professor];  
 e-mail: morozovda209@mail.ru; SPIN-код: 8779-8960; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1940-1395

*Мальцева Лариса Дмитриевна*, к.м.н, доцент [Larisa D. Maltseva, MD, PhD, Professor];  
 e-mail: lamapost@mail.ru; SPIN-код: 7725-2499; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4380-4522