© 2026 коллектив авторов.
Работа находится под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 International License

© 2026 by the authors.
This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0 International License

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ И ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ИНФЕКЦИЯМ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА: ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М. БОЛТАБОЕВА[1], М. ГАНИЕВА[1], З. УРУМБОЕВА[1], Н. МАДЖИДОВА[1], А. ХАЙДАРОВ[1], Л. РАХМАНОВА[2]

[1] Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Республика Узбекистан
[2] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Введение: синдром Альпорта (СА) – это наследственная нефропатия, характеризующаяся прогрессирующей почечной недостаточностью, нейросенсорной тугоухостью и врождёнными офтальмологическими патологиями. Основой развития СА служат мутации в генах (*COL4A5, COL4A4, COL4A3*), кодирующих структуру коллагена IV типа. До недавнего времени считалось, что развитие СА происходит по неиммунному механизму, однако современные исследования подтвердили участие иммунных факторов в патогенезе заболевания. Иммунный дисбаланс при СА способствует развитию нефротического синдрома за счёт нарастающей протеинурии, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование болезни.

Цель исследования: изучить уровни интерлейкина-2 (ИЛ-2), компонентов комплемента С3 и С4, а также антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) у детей с СА и оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и частотой инфекционных заболеваний (ИЗ).

Материал и методы: обследовано 30 детей с диагнозом СА: 14 – только с СА, 16 – с СА + нефротическим синдромом (НС), а также 25 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. АСЛ определялись розеточным методом, комплементы С3 и С4 – методом иммунной турбидиметрии, ИЛ-2 – методом ИФА. Статистический анализ категориальных переменных был проведён с использованием точного теста Фишера. Количественные данные (M±SD) анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) и теста Tukey HSD. Взаимосвязи между переменными оценивались с помощью теста корреляции Пирсона.

Результаты: анализ данных продемонстрировал, что в группах СА+НС и СА уровни IL-2 и АСЛ были значительно выше, а С3, С4 были ниже ($p<0,001$). Корреляционный анализ в группе детей с СА выявил статистически значимую ($p=0,01$) обратную среднюю связь между ИЛ-2 и СКФ. В то же время, корреляционный анализ в группе детей с комбинированным СА+НС выявил статистически значимую ($p=0,01$) обратную сильную связь между ИЛ-2 и СКФ. В группе СА+НС выявлено, что показатели биомаркёров сильно коррелируют с числом случаев различных ИЗ (ОРВИ, бронхит, пневмония, стрептодермия) в течение года. Так, число случаев различных ИЗ в течение года положительно коррелирует с количеством ИЛ-2 и мочевины в крови и отрицательно – с С3-компонентом комплемента.

Заключение: иммунологические различия между группами СА и СА+НС, такие как повышенные уровни ИЛ-2, АСЛ и сниженные концентрации комплементов С3 и С4, ассоциированы с тяжестью течения синдрома. Полученные данные позволяют рассматривать иммунологические маркёры как потенциальные биомаркёры для оценки прогрессирования СА. Настоящее исследование впервые продемонстрировало связь иммунной дисфункции с частотой инфекционных заболеваний при СА.

Ключевые слова: *синдром Альпорта, интерлейкин-2, антигенсвязывающие лимфоциты, иммунный дисбаланс, скорость клубочковой фильтрации, комплемент.*

Для цитирования: Болтабоева М, Ганиева М, Урумбоева З, Маджидова Н, Хайдаров А, Рахманова Л. Иммунологические сдвиги и восприимчивость к инфекциям у детей с синдромом Альпорта: влияние на тяжесть заболевания. *Вестник Авиценны.* 2026;28(3):696-703. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

IMMUNOLOGICAL ALTERATIONS AND SUSCEPTIBILITY TO INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME: IMPACT ON DISEASE SEVERITY

M. BOLTABOEVA[1], M. GANIEVA[1], Z. URUMBOEVA[1], N. MADJIDOVA[1], A. HAYDAROV[1], L. RAKHMANOVA[2]

[1] Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan
[2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Background: Alport syndrome (AS) is an inherited nephropathy characterized by progressive renal failure, sensorineural hearing loss, and congenital ophthalmological abnormalities. AS is caused by mutations in the *COL4A5*, *COL4A4*, and *COL4A3* genes encoding the structure of type IV collagen. Until recently, AS was thought to develop through non-immune mechanisms; however, recent studies have confirmed the involvement of immune factors in its pathogenesis. Immune imbalance in AS may contribute to the development of nephrotic syndrome through increasing proteinuria, which, in turn, accelerates disease progression.

Objective: To investigate the levels of interleukin-2 (IL-2), complement components C3 and C4, and antigen-binding lymphocytes (ABLs) in children with AS and to assess their associations with the clinical course of the disease and the frequency of infectious diseases.

Methods: A total of 30 children diagnosed with AS were examined: 14 had AS alone, and 16 had AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS). The control group consisted of 25 healthy children aged 3-18 years. ABLs were determined using the rosette formation assay, complement components C3 and C4 – by immunoturbidimetry, and IL-2 – by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Categorical variables were analyzed using Fisher's exact

test. Quantitative data (M±SD) were analyzed using one-way analysis of variance (one-way ANOVA) followed by Tukey's HSD test. Associations between variables were assessed using Pearson's correlation analysis.

Results: Data analysis demonstrated that IL-2 and ABL levels were significantly higher, whereas C3 and C4 levels were lower, in both the AS+NS and AS groups ($p<0.001$). Correlation analysis in children with AS revealed a statistically significant ($p=0.01$) moderate inverse correlation between IL-2 levels and glomerular filtration rate (GFR). In the AS+NS group, a statistically significant ($p=0.01$) strong inverse correlation between IL-2 and GFR was observed. In the AS+NS group, biomarker levels were strongly correlated with the annual number of various infectious episodes, including acute respiratory viral infections, bronchitis, pneumonia, and streptoderma. Specifically, the annual number of infectious episodes positively correlated with IL-2 levels and blood urea concentrations and negatively correlated with complement component C3 levels.

Conclusion: Immunological differences between the AS and AS+NS groups, including elevated IL-2 and ABL levels and reduced concentrations of complement components C3 and C4, were associated with disease severity. These findings suggest that immunological markers serve as potential biomarkers for assessing AS progression. This study is the first to demonstrate an association between immune dysfunction and the frequency of infectious diseases in patients with AS.

Keywords: *Alport syndrome, interleukin-2, antigen-binding lymphocytes, immune imbalance, glomerular filtration rate, complement.*

For citation: Boltaboeva M, Ganiyeva M, Urumboeva Z, Madjidova N, Haydarov A, Rakhmanova L. Immunologicheskie sdvigi i vospriimchivost' k infektsiyam u detey s sindromom Al'porta: vliyanie na tyazhest' zabolevaniya [Immunological alterations and susceptibility to infections in children with Alport syndrome: Impact on disease severity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2026;28(3):696-703. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-696-703

Введение

Синдром Альпорта (СА) – это наследственное заболевание почек, связанное с мутациями в структуре коллагена IV типа, состоящего из трёх α-цепей. Цепи α3, α4 и α5 кодируются генами *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* соответственно. Эта структура коллагена присутствует в почечных канальцах, сетчатке, сосудистой оболочке глаза и внутреннем ухе. Её нарушение приводит к нейросенсорной тугоухости, миопии или переднему лентиконусу, а также к хронической почечной недостаточности [1-6]. Ранее считалось, что СА развивается исключительно по неиммунному механизму вследствие нарушения структуры коллагена IV типа. Однако последние исследования показали, что в патогенезе СА принимают участие иммунные клетки [6, 7].

Подобно другим гломерулопатиям, СА может развиваться с участием иммунных механизмов. В частности, последние исследования указывают на локальную активацию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-11, а также на инфильтрацию ткани почек Т-лимфоцитами ($CD3^+$ и $CD4^+$), и компонентами комплемента С3 и С4. Эти иммуновоспалительные процессы способствуют выраженной протеинурии и прогрессированию гломерулосклероза [6-11]. Аналогичные патогенетические механизмы описаны и при других гломерулярных заболеваниях, в частности при системной красной волчанке, что позволяет использовать данные исследования как аналогию для понимания патогенеза СА.

Хотя уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) и его влияние на течение гломерулонефрита были ранее изучены [10], роль ИЛ-2 в развитии СА и связанные с ним иммунные изменения до сих пор недостаточно исследованы. В настоящей работе сравнивались иммунологические параметры у детей с СА и СА+нефротическим синдромом (НС), а также оценивалось их влияние на функцию почек и восприимчивость к инфекциям. Такой подход позволяет глубже понять значение иммунной системы в патогенезе СА.

Цель исследования

Изучить уровни ИЛ-2, компонентов комплемента С3 и С4, а также антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) у детей с СА и оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и частотой инфекционных заболеваний (ИЗ).

Introduction

Alport syndrome (AS) is an inherited kidney disease caused by mutations that affect the structure of type IV collagen, which consists of three α chains. The α3, α4, and α5 chains are encoded by the *COL4A3*, *COL4A4*, and *COL4A5* genes, respectively. This collagen structure is present in the renal tubules, retina, choroid, and inner ear. Its disruption leads to sensorineural hearing loss, myopia or anterior lenticonus, and chronic kidney failure [1-6]. AS was previously believed to develop exclusively through non-immune mechanisms resulting from abnormalities in type IV collagen structure. However, recent studies have demonstrated that immune cells are involved in the pathogenesis of AS [6, 7].

Like other glomerulopathies, AS may develop through immune mechanisms. In particular, recent studies indicate local activation of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-11, as well as infiltration of renal tissue by T lymphocytes ($CD3^+$ and $CD4^+$) and complement components C3 and C4. These immunoinflammatory processes contribute to pronounced proteinuria and the progression of glomerulosclerosis [6-11]. Similar pathogenetic mechanisms have also been described in other glomerular diseases, particularly systemic lupus erythematosus, allowing findings from these studies to be used by analogy to improve understanding of AS pathogenesis.

Although interleukin-2 (IL-2) levels and their effects on the course of glomerulonephritis have previously been investigated [10], the role of IL-2 in the development of AS and the associated immunological alterations remains insufficiently studied. In the present study, immunological parameters were compared between children with AS and those with AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS), and their associations with renal function and susceptibility to infections were assessed. This approach may deepen understanding of the immune system's role in AS pathogenesis.

Purpose of the study

To investigate the levels of IL-2, complement components C3 and C4, and antigen-binding lymphocytes (ABLs) in children with AS and to assess their associations with the clinical course of the disease and the frequency of infectious diseases.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе нефрологического отделения Андижанского областного многопрофильного детского медицинского центра за период 2023-2024 годов. В исследование были включены 30 детей: у 14 из них имел место только СА, а у 16 – в сочетании СА с НС (СА+НС). Возраст участников составлял от 3 до 18 лет. Диагноз устанавливался совместно с врачами-нефрологами и генетиками. Контрольную группу составили 25 здоровых детей соответствующего возраста. Распределение по гендерному признаку обследованных представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в общей группе больных СА (изолирования СА и СА+НС) статистистически значимо больше было мальчиков.

У всех участников определялись уровень ИЛ-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА), компоненты комплементов С3 и С4 – методом иммунной турбидиметрии, а АСЛ – розеточным методом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца.

Этические положения. Исследование было одобрено этическим комитетом Андижанского государственного медицинского института (протокол № 2/14 от 06.01.2023). Информированное согласие на участие детей в исследовании было получено от родителей или законных представителей в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS версии 27. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием точного критерия Фишера. Количественные данные, представленные как M±SD, анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) с последующим тестом Tukey HSD для межгрупповых сравнений. Для парных сравнений использован t-критерий Стьюдента для независимых групп. Для оценки взаимосвязей между переменными проведён корреляционный анализ по Пирсону. Статистически значимые различия считались при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Результаты исследования биомаркёров в группах представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группах СА+НС и СА уровни IL-2 и АСЛ были значительно выше, а С3, С4 были ниже (p<0,001).

Корреляционный анализ в группе детей с СА выявил статистически значимую (p=0,01) обратную среднюю связь между ИЛ-2 и СКФ (рис. 1).

Methods

The study was conducted at the Nephrology Department of the Andijan Regional Multidisciplinary Children's Medical Center during 2023-2024. A total of 30 children were included: 14 had isolated AS, while 16 had AS combined with nephrotic syndrome (AS+NS). The participants were aged 3-18 years. The diagnosis was established jointly by nephrologists and geneticists. The control group consisted of 25 healthy children of comparable age. Table 1 presents the sex distribution of the participants.

As shown in Table 1, boys were statistically significantly more prevalent in the overall group of patients with AS, including both isolated AS and AS+NS.

In all participants, IL-2 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), complement components C3 and C4 by immunoturbidimetry, and ABLs by the rosette formation assay. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Schwartz formula.

Ethical considerations. The study was approved by the Ethics Committee of the Andijan State Medical Institute (Protocol No. 2/14 dated January 6, 2023). Informed consent for the participation of children in the study was obtained from their parents or legal guardians in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS version 27. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Quantitative data, presented as mean ± standard deviation (M±SD), were analyzed using one-way analysis of variance (one-way ANOVA), followed by Tukey's HSD test for intergroup comparisons. The independent-samples Student's t-test was used for pairwise comparisons. Associations between variables were assessed using Pearson's correlation analysis. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

Results

The results of the biomarker analysis across the study groups are presented in Table 2.

As shown in Table 2, IL-2 and ABL levels were significantly higher in the AS+NS and AS groups, whereas C3 and C4 levels were lower (p<0.001).

Correlation analysis in children with AS revealed a statistically significant moderate inverse correlation between IL-2 levels and GFR (p=0.01) (Fig. 1).

Таблица 1 *Распределение обследованных детей по полу в зависимости от групп исследования (n=55)*

Table 1 *Sex distribution of the examined children according to study group (n=55)*

Группы иследования Study groups	Распределение по полу Sex distribution						p
	Мальчики (n=37) Boys (n=37)		Девочки (n=18) Girls (n=18)		Всего (n=55) Total (n=55)		
	n	%	n	%	n	%	
CA AS	11	30	3	17	14	25	>0.05
CA+HC AS+NS	14	38	2	11	16	29	>0.05
Всего (СА и СА+НС) Total (AS and AS+NS)	25	68	5	28	30	54	=0.009
Здоровые дети Healthy children	12	32	13	72	25	46	=0.009

Примечание: p – статистическая значимость различий между мальчиками и девочками (по точному критерию Фишера)

Note: p – statistical significance of differences between boys and girls (Fisher's exact test)

Таблица 2 *Сравнительная характеристика средних значений ИЛ-2, комплементов С3, С4 и АСЛ у обследованных детей по группам (M±SD)*

Table 2 *Comparative characteristics of mean IL-2, complement C3 and C4, and ABL values in the examined children by study group (M±SD)*

Показатели Parameter	Группы исследования Study groups			p (df=2)
	CA SA (n=14)	CA+HC SA+NS (n=16)	Здоровые Healthy (n=25)	
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/mL	18.5±0.81	24.7±3.96 p_1<0.001	2.77±0.19 p_1<0.001 p_2<0.001	<0.001
АСЛ лёгкие, % Lung-specific ABLs, %	0.54±0.04	0.96±0.02 p_3<0.001		
АСЛ почки, % Kidney-specific ABLs, %	0.48±0.05	0.79±0.05 p_3<0.001		
С3, г/л C3, g/L	1.65±0.03	1.48±0.15 p_1<0.01	1.82±0.18 p_1<0.01 p_2<0.001	<0.001
С4, г/л C4, g/L	0.29±0.03	0.19±0.02 p_1<0.001	0.40±0.05 p_1<0.001 p_2<0.001	<0.001

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию One-way ANOVA); post-hoc: p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с изолированным СА; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с комбинированным СА+НС (post-hoc по критерию Tukey HSD); p_3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в группе детей с изолированным СА (по критерию Стьюдента)

Notes: p – statistical significance of differences among all groups according to one-way ANOVA; post hoc: p_1 – statistical significance of differences compared with the isolated AS group; p_2 – statistical significance of differences compared with the AS+NS group (Tukey HSD post hoc test); p_3 – statistical significance of differences compared with the isolated AS group (Student's t-test)

В то же время, корреляционный анализ в группе детей с комбинированным СА+НС выявил статистически значимую (p=0,01) обратную сильную связь между ИЛ-2 и СКФ (рис. 2).

В группе СА+НС выявлено, что показатели биомаркёров сильно коррелируют с числом случаев различных ИЗ (ОРВИ, бронхит, пневмония, стрептодермия) в течение года (табл. 3).

Установлено, что количество случаев различных ИЗ в течение года положительно коррелирует с количеством ИЛ-2 и мочевины в крови и отрицательно – с С3-компонентом комплемента.

At the same time, correlation analysis in the AS+NS group revealed a statistically significant strong inverse correlation between IL-2 levels and GFR (p=0.01) (Fig. 2).

In the AS+NS group, biomarker levels were strongly correlated with the annual number of various infectious diseases (acute respiratory viral infections, bronchitis, pneumonia, and streptoderma) (Table 3).

The annual number of infectious disease episodes correlated positively with IL-2 levels and blood urea concentrations and negatively with complement component C3 levels.

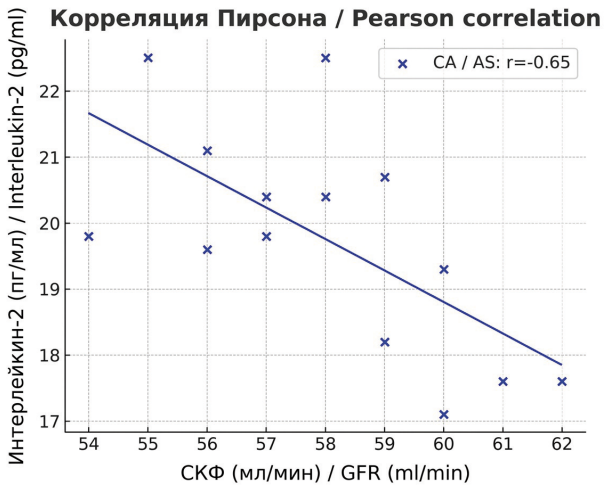

Рис. 1 *Коэффициент корреляции Пирсона между уровнями ИЛ-2 и СКФ в группе СА (n=14)*

Fig. 1 *Pearson's correlation coefficient between IL-2 levels and GFR in the AS group (n=14)*

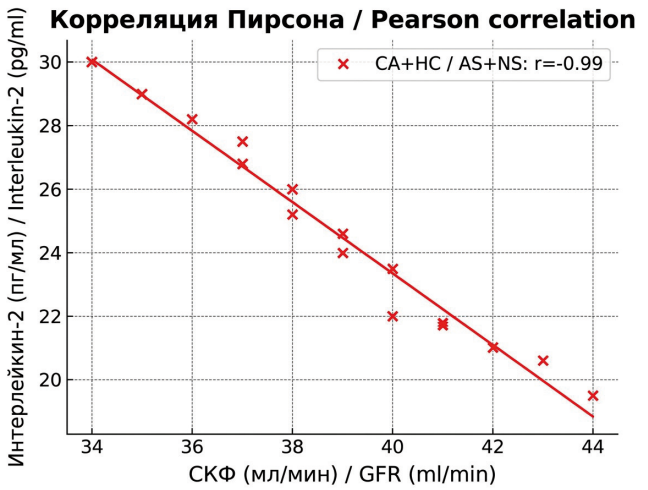

Рис. 2 *Коэффициент корреляции Пирсона между уровнями ИЛ-2 и СКФ в группе СА+НС (n=16)*

Fig. 2 *Pearson's correlation coefficient between IL-2 levels and GFR in the AS+NS group (n=16)*

Таблица 3 *Выраженность корреляции между различными биомаркёрами и числом случаев ИЗ в течение года в группе СА+НС*

Table 3 *Strength of correlations between various biomarkers and the annual number of infectious disease episodes in the AS+NS group*

Показатели Parmeters	r-значение r-value	p-значение p-value
ИЛ-2 и количество ИЗ в год IL-2 and annual number of infectious disease episodes	+0.57	<0.01
Мочевина крови и количество ИЗ в год Blood urea and annual number of infectious disease episodes	+0.52	<0.05
Complement C3 and annual number of infectious disease episodes	–0.44	<0.05

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, доля мальчиков среди пациентов с СА была значительно выше по сравнению с девочками, что согласуется с ранее опубликованными данными [6]. Это подтверждает Х-сцепленный характер наследования заболевания. Кроме того, у детей с СА были выявлены повышенные уровни АСЛ как в лёгочной, так и в почечной ткани. Рост этих показателей сопровождался более выражёнными клиническими проявлениями заболевания, что указывает на возможную связь между степенью иммуноактивации и тяжестью клинической картины.

Следует отметить, что в настоящее время существует крайне ограниченное количество работ, посвящённых изучению связи между уровнями АСЛ и клиническим течением СА. С этой точки зрения, полученные нами результаты вносят определённый вклад в понимание патогенеза заболевания.

СА обладает следующими иммунологическими особенностями: инфильтрация Т-лимфоцитами гломерулярной ткани, гистопатологическая дисрегуляция системы комплемента, а также мутация в структуре коллагена IV типа, в результате которой изменённая структура коллагена проявляет свойства неоантигена. Это приводит к местной активации иммунной системы, вследствие чего повреждаются базальная мембрана гломерул и подоциты, что в итоге вызывает склерозирование нефронов. Данные сведения на патогенетическом уровне свидетельствуют о комплексном участии как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной системы [12-14].

Ранее в научной литературе отмечалось, что локальное накопление компонентов комплемента, особенно С3 и С4, усиливает склеротические изменения в клубочках [10]. В нашем исследовании также был выявлен повышенный уровень ИЛ-2 у пациентов с СА и СА+НС. Это подтверждает активную роль цитокинов в развитии воспаления и фиброза почечной ткани при СА [6, 11].

На молекулярном уровне патогенез СА связан с мутациями в α3-α5 цепях коллагена IV типа, синтезируемого подоцитами. Эти цепи формируют базальную мембрану клубочков (БМК) в постнатальном периоде. Дефицит или полное отсутствие хотя бы одной из этих цепей приводит к химической и механической нестабильности БМК, что клинически проявляется прогрессирующей протеинурией, лентиконусом и дистрофией сетчатки. Инициация гломерулярного повреждения происходит за счёт активации мезангиальных, эндотелиальных и подоцитарных клеток, что запускает выработку экстрацеллюлярного матрикса под действием цитокинов и способствует перерастяжению базальной мембраны под внутренним давлением [15, 16].

В рамках нашего исследования также установлена отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-2 и СКФ, что указывает на возможное прогностическое значение ИЛ-2 при оценке тяжести течения заболевания. Кроме того, дети с СА имели высокую восприимчивость к ИЗ, что, вероятно, связано с развитием вторично-

Discussion

Our results show that the proportion of boys among patients with AS was significantly higher than that of girls, consistent with previously published data [6]. This finding supports the disease's X-linked inheritance pattern. In addition, children with AS had increased levels of ABLs specific to both lung and kidney tissues. Higher ABL levels were associated with more pronounced clinical manifestations, suggesting a possible link between the degree of immune activation and clinical severity.

At present, few studies investigate the relationship between ABL levels and the clinical course of AS. From this perspective, our findings contribute to a better understanding of the disease's pathogenesis.

AS is characterized by several immunological features, including T-lymphocyte infiltration of glomerular tissue, histopathological dysregulation of the complement system, and mutations affecting type IV collagen structure, resulting in an altered collagen structure that may exhibit neoantigenic properties. This may lead to local activation of the immune system, with subsequent damage to the glomerular basement membrane and podocytes, ultimately resulting in nephron sclerosis. These findings indicate the complex involvement of both humoral and cellular components of the immune system in AS pathogenesis [12-14].

Previous studies have reported that local accumulation of complement components, particularly C3 and C4, enhances sclerotic changes in the glomeruli [10]. In our study, elevated IL-2 levels were also observed in patients with AS and AS+NS. This finding supports the active role of cytokines in the development of inflammation and renal fibrosis in AS [6, 11].

At the molecular level, AS pathogenesis is associated with mutations affecting the α3-α5 chains of type IV collagen synthesized by podocytes. These chains form the glomerular basement membrane (GBM) during the postnatal period. Deficiency or complete absence of at least one of these chains results in chemical and mechanical instability of the GBM, which clinically manifests as progressive proteinuria, lenticonus, and retinal dystrophy. Glomerular injury begins with activation of mesangial, endothelial, and podocyte cells, which stimulates extracellular matrix production under the influence of cytokines and contributes to overstretching of the basement membrane under intraglomerular pressure [15, 16].

Our study also demonstrated an inverse correlation between IL-2 levels and GFR, suggesting a possible prognostic role of IL-2 in assessing disease severity. In addition, children with AS showed increased susceptibility to infectious diseases, which is likely associated with the development of secondary immunodeficiency in the setting of persistent proteinuria, particularly in patients with nephrotic syndrome [16]. These infections may further aggravate the patient's condition by increasing proteinuria and hematuria. Our study also confirmed these associations.

го иммунодефицита на фоне устойчивой протеинурии – особенно у пациентов с нефротическим синдромом [16]. Возникающие при этом инфекции дополнительно ухудшают состояние пациента, усиливая протеинурию и гематурию. Эти закономерности были подтверждены и в нашем исследовании.

Ограничения исследования. Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшая выборка и короткий период наблюдения, что может ограничивать обобщение полученных результатов. В будущем требуются более масштабные и продолжительные исследования с участием большего числа пациентов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунный дисбаланс у детей с СА способствует более тяжёлому течению заболевания и повышенной частоте ИЗ. Исследование показало, что повышение уровня ИЛ-2 и снижение компонентов комплемента С3 и С4 чётко ассоциированы с тяжёлым клиническим течением болезни, снижением СКФ и частыми эпизодами инфекций. Кроме того, повышение уровня АСЛ в лёгких и почках при СА подчёркивает важную роль иммунных клеток в патогенезе заболевания. Таким образом, регулярный иммунологический мониторинг пациентов с СА может способствовать снижению частоты инфекционных осложнений и замедлению прогрессирования заболевания. Это открывает перспективы для разработки и внедрения иммуномодулирующей терапии в будущем.

Study limitations. The limitations of the present study include the relatively small sample size and short follow-up period, which may restrict the generalizability of the findings. Future larger, longer-term studies with more patients are needed.

Conclusion

The findings indicate that immune imbalance in children with AS contributes to a more severe disease course and an increased frequency of infectious diseases. The study demonstrated that elevated IL-2 levels and reduced concentrations of complement components C3 and C4 were clearly associated with a more severe clinical course, decreased GFR, and frequent infectious episodes. In addition, increased levels of lung- and kidney-specific ABLs in AS highlight the important role of immune cells in disease pathogenesis. Thus, regular immunological monitoring of patients with AS may help reduce the frequency of infectious complications and slow disease progression. These findings may also provide a basis for the future development and implementation of immunomodulatory therapeutic approaches.

Литература

1. De Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med.* 2023;5(5):100631. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631
2. Huang HX, Tsai IJ, Greenbaum LA. Alport syndrome: Expanding diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(Suppl 1):S13-S17. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.10.005
3. Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – Elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(3):283-90. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000983
4. Savige J. Heterozygous pathogenic COL4A3 and COL4A4 variants (autosomal dominant Alport syndrome) are common, and not typically associated with end-stage kidney failure, hearing loss, or ocular abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933-8. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.001
5. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):143-54. https://doi.org/10.2215/CJN.04230321
6. Аксёнова МЕ. Синдром Альпорта: современные представления. *Медицинский академический журнал*. 2021;25(3):75-83. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
7. Adone A, Anjankar A. Alport syndrome: A comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(10):47129. https://doi.org/10.7759/cureus.47129
8. Lu CC, Wang GH, Lu J, Chen PP, Zhang Y, Hu ZB, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:195-232. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
9. Kadoya H, Yu N, Schiessl IM, Riquier-Brison A, Gyarmati G, Desposito D, et al. Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020;5(19):131252. https://doi.org/10.1172/jci.insight.131252
10. Liu S, Li J, Zhang Z, Meng D, Wang K. Serum IFN-γ predicts the therapeutic effect of belimumab in refractory lupus nephritis patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2024;17:443-52. https://doi.org/10.2147/PGPM.S476308

References

1. De Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med.* 2023;5(5):100631. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631
2. Huang HX, Tsai IJ, Greenbaum LA. Alport syndrome: Expanding diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(Suppl 1):S13-S17. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.10.005
3. Puapatanakul P, Miner JH. Alport syndrome and Alport kidney diseases – Elucidating the disease spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(3):283-90. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000983
4. Savige J. Heterozygous pathogenic COL4A3 and COL4A4 variants (autosomal dominant Alport syndrome) are common, and not typically associated with end-stage kidney failure, hearing loss, or ocular abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933-8. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.001
5. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):143-54. https://doi.org/10.2215/CJN.04230321
6. Aksyonova ME. Sindrom Al'porta: sovremennye predstavleniya [Alport syndrome: Modern concepts]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2021;25(3):75-83. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
7. Adone A, Anjankar A. Alport syndrome: A comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(10):47129. https://doi.org/10.7759/cureus.47129
8. Lu CC, Wang GH, Lu J, Chen PP, Zhang Y, Hu ZB, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:195-232. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
9. Kadoya H, Yu N, Schiessl IM, Riquier-Brison A, Gyarmati G, Desposito D, et al. Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020;5(19):131252. https://doi.org/10.1172/jci.insight.131252
10. Liu S, Li J, Zhang Z, Meng D, Wang K. Serum IFN-γ predicts the therapeutic effect of belimumab in refractory lupus nephritis patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2024;17:443-52. https://doi.org/10.2147/PGPM.S476308

11. Widjaja AA, Shekeran SG, Adami E, Wei Ting JG, Tan J, Viswanathan S, Lim SY, et al. A neutralizing IL-11 antibody improves renal function and increases lifespan in a mouse model of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):718-30. https://doi.org/10.1681/ASN.2021040577
12. Savige J, Harraka P. Pathogenic variants in the genes affected in Alport syndrome (COL4A3-COL4A5) and their association with other kidney conditions: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(6):857-64. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.017
13. Chjan Y, Chen X, Ma L. Complement system dysregulation in Alport syndrome: A histopathological perspective. *J Nephrol.* 2023;36(3). https://doi.org/10.1007/s40620-023-01524-y
14. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport syndrome classification and management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639-49. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014
15. Gyarmati G, Shroff UN, Izuhara A, Hou X, Da Sacco S, Sedrakyan S, et al. Intravital imaging reveals glomerular capillary distension and endothelial and immune cell activation early in Alport syndrome. *JCI Insight.* 2022;7(1):152676. https://doi.org/10.1172/jci.insight.152676
16. Tan Z, Hall P, Costin A, Crawford SA, Ramm G, Wong CHY, Kitching AR, et al. Removal of the endothelial surface layer via hyaluronidase does not modulate monocyte and neutrophil interactions with the glomerular endothelium. *Microcirculation*. 2023;30(7):12823. https://doi.org/10.1111/micc.12823

11. Widjaja AA, Shekeran SG, Adami E, Wei Ting JG, Tan J, Viswanathan S, Lim SY, et al. A neutralizing IL-11 antibody improves renal function and increases lifespan in a mouse model of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):718-30. https://doi.org/10.1681/ASN.2021040577
12. Savige J, Harraka P. Pathogenic variants in the genes affected in Alport syndrome (COL4A3-COL4A5) and their association with other kidney conditions: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(6):857-64. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.017
13. Chjan Y, Chen X, Ma L. Complement system dysregulation in Alport syndrome: A histopathological perspective. *J Nephrol.* 2023;36(3). https://doi.org/10.1007/s40620-023-01524-y
14. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport syndrome classification and management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639-49. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014
15. Gyarmati G, Shroff UN, Izuhara A, Hou X, Da Sacco S, Sedrakyan S, et al. Intravital imaging reveals glomerular capillary distension and endothelial and immune cell activation early in Alport syndrome. *JCI Insight.* 2022;7(1):152676. https://doi.org/10.1172/jci.insight.152676
16. Tan Z, Hall P, Costin A, Crawford SA, Ramm G, Wong CHY, Kitching AR, et al. Removal of the endothelial surface layer via hyaluronidase does not modulate monocyte and neutrophil interactions with the glomerular endothelium. *Microcirculation*. 2023;30(7):12823. https://doi.org/10.1111/micc.12823

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болтабоева Мукаддас, доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0000-8421-9592
E-mail: boltaboyeva.mukaddas@mail.ru

Ганиева Марифат, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0001-5662-5390
E-mail: ganieva.marifat@mail.ru

Урумбоева Замира, доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0003-2997-7226
E-mail: umarovazamirahon6@gmail.com

Маджидова Нилуфар, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0001-0509-0303
E-mail: magjidovanilufar87@gmail.com

Хайдаров Абдулхамид, магистрант кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной медицины Андижанского государственного медицинского института
ORCID ID: 0009-0007-7195-2542
E-mail: a_xaydarov@icloud.com

Рахманова Лола, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры детских болезней в семейной медицине Ташкентского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-7361-9953
E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHORS' INFORMATION

Boltaboeva Muqaddas, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0009-0000-8421-9592
E-mail: boltaboyeva.mukaddas@mail.ru

Ganieva Marifat, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0000-0001-5662-5390
E-mail: ganieva.marifat@mail.ru

Urumboeva Zamira, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0000-0003-2997-7226
E-mail: umarovazamirahon6@gmail.com

Madjidova Nilufar, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute
ORCID ID: 0009-0001-0509-0303
E-mail: magjidovanilufar87@gmail.com

Haydarov Abdulhamid, Master's Student, Department of Anaesthesiology-Reanimatology and Emergency Medicine, Andijan State Medical Institute

ORCID ID: 0009-0007-7195-2542
E-mail: a_xaydarov@icloud.com

Rakhmanova Lola, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Pediatrics Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7361-9953
E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Болтабоева Мукаддас
доктор философии по медицинским наукам, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Андижанского государственного медицинского института

170100, Республика Узбекистан, г. Андижан, ул. Ю. Отабекова, 1
Тел.: +998 (882) 725055
E-mail: doctormeeeee1999@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Boltaboeva Muqaddas
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Andijan State Medical Institute

170100, Republic of Uzbekistan, Andijan, Yu. Otabekova str., 1
Tel.: +998 (882) 725055
E-mail: doctormeeeee1999@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БМ, ГМ, ХА, РЛ
Сбор материала: УЗ, МН, ХА
Статистическая обработка данных: УЗ, МН, ХА
Анализ полученных данных: БМ, ГМ, РЛ
Подготовка текста: УЗ, МН, ХА
Редактирование: БМ, ГМ, РЛ
Общая ответственность: БМ, ГМ, УЗ, МН, ХА, РЛ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BM, GM, HA, RL
Data collection: UZ, MN, HA
Statistical analysis: UZ, MN, HA
Analysis and interpretation: BM, GM, RL
Writing the article: UZ, MN, HA
Critical revision of the article: BM, GM, RL
Overall responsibility: BM, GM, UZ, MN, HA, RL

Поступила *29.07.25*
Принята в печать *27.08.26*

Submitted *29.07.25*
Accepted *27.08.26*