

И. А. Ракитянская<sup>1</sup>, С. И. Рябов<sup>2</sup>, Т. С. Рябова<sup>2</sup>, А. Л. Арьев<sup>3</sup>

## РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕНОВ В РАЗВИТИИ IgA-НЕФРОПАТИИ

<sup>1</sup> МСЧ № 70

<sup>2</sup> СПб ГУЗ Святого Великомученика Георгия

<sup>3</sup> СПб Медицинская Академия последипломного образования

**Введение.** IgA-нефропатия является вариантом мезангиопролиферативного гломерулонефрита, который впервые был описан Berger в 1968 г. после тщательного исследования биоптатов почек методом иммунофлюоресцентного анализа. В дальнейшем IgA-нефропатию стали называть болезнью Берже. В настоящее время IgA-нефропатия выделяется в самостоятельную форму заболевания.

В настоящее время IgA-нефропатия является самой часто встречающейся морфологической формой гломерулонефрита в мире из всех форм [1]. Частота IgA-нефропатии является преобладающей во всех этнических группах, однако в Японии и Корее этот процент наиболее высок. По данным литературы, в Европе и США на эту форму гломерулонефрита приходится 39,4–60,0% больных гломерулонефритом, в Австралии — до 46,5% больных, в Азии — 67,5%, в Японии — 46% [2]. В России (по нашим данным в СПб) при использовании иммунофлюоресцентного метода исследования биоптата почечной ткани болезнь Берже выявляется у 66,7% всех больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (или у 52% от всех форм заболевания).

Доказано, что 50% первичных гломерулонефритов и 40% из всех заболеваний, приводящих к терминальной почечной недостаточности, — это IgA-нефропатия. В США и Западной Европе эти показатели 10 и 30% соответственно [3]. В связи с этим вопросы этиологии данного заболевания являются наиболее актуальными.

Вопрос об этиологии IgA-нефропатии постоянно обсуждается в литературе. Обычно указывают на роль простудных заболеваний в развитии процесса. Так, Т. Linne и соавт. (1991) [4] обнаружили инфекцию верхних дыхательных путей у 79,2% детей с IgA-нефропатией. Роль стрептококковой инфекции в развитии заболевания показана в работах последних лет [5; 6], авторы указывают на положительный эффект проводимой тонзиллэктомии, после которой наблюдается развитие ремиссии заболевания. В последние десятилетия активно исследовалась роль вирусной инфекции в развитии IgA-нефропатии. Так, в биоптатах обнаружены протеины HBsAg, HBcAb, HBeAg [7; 8]. При исследовании биопсийной ткани у больных IgA-нефропатией, имеющих гепатит С или цирроз печени как результат гепатита С, выявлено наличие вируса в биопсийной ткани [9]. Более 20 лет назад была показана и доказана этиологическая роль цитомегаловируса, который был выявлен в почечной ткани и в крови больных IgA-нефропатией многими исследователями [10; 11]. Имеются данные о роли вируса Эпштейн-Барр [12], энтеровирусов, особенно — вируса Коксаки В4 [13] в развитии заболевания.

Достаточно длительное время существовало мнение о том, что болезнь Берже является прерогативой детского возраста. Однако после того, как было выявлено существование вторичной формы заболевания (на фоне болезни Шенлейн–Геноха, СПИДа,

ревматоидного артрита), IgA-нефропатию стали диагностировать у взрослых. Однако в работах последних лет нет указаний на связь между возрастом и тяжестью повреждения почечной ткани. При проведении большого исследования пациентов с IgA-нефропатией в возрасте от 3 до 67 лет также не было выявлено связи между тяжестью повреждения ткани и возрастом больного [14].

Мы не нашли в литературе работ, посвященных влиянию инфекционного патогенна на клинико-морфологические изменения у больных IgA-нефропатией. Именно поэтому нам представляется актуальным исследование клинико-морфологических изменений в зависимости от инфекционных антигенов в почечной ткани у больных IgA-нефропатией пожилого возраста, т. е., после 60 лет.

**Пациенты и методы.** Исследование проведено у 117 больных IgA-нефропатией в возрасте от 19 до 74 лет, средний возраст составил  $36,37 \pm 1,56$  лет. Женщин и мужчин было 29% и 71% соответственно. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биопсийной ткани почек, полученной путем прижизненной пункционной биопсии почек. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите Шенлейн–Геноха в исследование не включалась. Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, у всех больных было проведено иммунофлюоресцентное исследование почечного биоптата с использованием моноклональных антител к аденовирусу (NCL-ADENO), к вирусу гепатита C (NCL-HCL-NS3), вирусу гепатита B (NCL-HBcAg), к цитомегаловирусу (NCL-CMV-EA) фирмы «Novocastra» (Великобритания) с использованием Fite метки «Dako», а также моноклональных антител к *Chlamydia spicata* для выявления *Chlamydia trachomatis* фирмы «Dako» (Германия).

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до постановки диагноза путем биопсии составила  $37,20 \pm 8,8$  месяцев, т. е. около 3 лет.

В ходе работы нами было проведено изучение:

- 1) клиническая картина (начало болезни — связь с простудными заболеваниями, длительность болезни, первые клинические проявления — макрогематурия, отеки, гипертония, цифры артериального давления);
- 2) лабораторные показатели (выраженность гематурии, протеинурия, суточная потеря белка, уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, уровень гемоглобина, IgA сыворотки крови);
- 3) морфологические изменения с учетом выявленных вирусных антигенов.

В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1-ю группу составили 98 пациентов в возрасте до 59 лет включительно (средний возраст  $36,92 \pm 1,96$  года); 2-ю группу — 19 пациентов после 60 лет (средний возраст  $68,80 \pm 1,44$  лет).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Групповые результаты представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка от средней ( $M \pm \text{Standard Error}$ ). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

**Результаты.** На основании анализа этиологического фактора развития заболевания у 69% больных была выявлена связь дебюта заболевания с наличием простудного заболевания. Значимых различий в разных возрастных группах выявлено не было (70% в 1 группе и 65% в 2 группе).

Данные лабораторного обследования больных при первичном обращении к врачу представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в таблице данных, в старшей возрастной группе у

Таблица 1. Данные лабораторного исследования при первичном обращении больных IgA-нефропатией

Показатель	Общая группа	I группа	II группа
Эритроцитурия разовая (п/зр)	25,92±4,45	25,79±5,39	26,39±8,05
Протеинурия разовая (г/л)	0,82±0,015	0,81±0,18	0,87±0,23
СПБ (г/сут)	2,48±0,66	1,96±0,67	3,00±1,22 p1-2 = 0,046

больных IgA-нефропатией выявлялось достоверно более выраженная суточная потеря белка (СПБ).

На момент проведения биопсии в стационаре у больных были выявлены следующие лабораторные изменения (табл. 2).

Таблица 2. Данные клинико-лабораторного обследования на момент проведения биопсии у больных IgA-нефропатией

Показатель	Общая группа	I группа	II группа
Протеинурия разовая (г/л)	0,53±0,09	0,44±0,11	0,77±0,19
Эритроцитурия разовая (п/зр)	18,70±3,21	16,96±3,47	23,33±7,38
Удельный вес мочи	41012±0,8	1013±0,92	1009±1,36
СПБ (г/сут)	1,11±0,25	0,82±0,22	1,82±0,66 P1-2 = 0,03
Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)	0,11±0,01	0,11±0,009	0,14±0,03
Мочевина сыворотки крови (ммоль/л)	7,01±0,62	6,07±0,56	9,43±1,55
Холестерин (ммоль/л)	6,58±0,40	5,91±0,39	8,32±0,80 p1-2 = 0,004
Триглицериды (ммоль/л)	2,13±0,42	2,25±0,51	1,55±0,02
Общий белок (г/л)	71,84±1,30	71,42±1,73	72,67±1,91
Альбумины (г/л)	43,14±2,14	46,25±2,19	33,20±2,47
Фибриноген (г/л)	4,23±0,24	4,05±0,24	4,84±0,65
Мочевая кислота сыворотки крови (ммоль/л)	427,81±24,26	426,25±32,63	430,77±36,79
Калий крови (ммоль/л)	4,38±0,11	4,25±0,12	4,61±0,19
Натрий крови (ммоль/л)	139,85±0,53	139,98±0,68	139,61±0,87
Гемоглобин (г/л)	140,34±3,09	143,34±3,60	132,33±5,61
IgA (г/л)	3,93±0,24	3,85±0,29	4,11±0,47
АД систолическое (мм рт.ст)	158,06±3,80	153,13±3,93	170,00±8,16 p1-2 = 0,044
АД диастолическое (мм рт.ст)	98,12±2,20	95,71±3,32	103,75±4,73

Как видно из представленных в таблице результатов, группы больных достоверно отличались по цифрам систолического артериального давления, уровню холестерина сыворотки крови и выраженности суточной потери белка. Эти показатели были достоверно выше у лиц старше 60 лет. По остальным показателям достоверных различий в возрастных группах выявлено не было.

Следующим этапом работы был проведен анализ инфекционных антигенов в биопсийной ткани почки больных с учетом возраста. Полученные данные представлены в табл. 3. Следует отметить, что все больные (т.е. 100%) имели тот или иной инфекционный антиген в почечной ткани.

Как известно, вирусные антигены, попадая в организм больного, вызывают определенные изменения, в первую очередь это затрагивает структуру почечной ткани, куда с током крови попадают инфекционные антигены. Нами был проведен анализ влияние

Таблица 3. Содержание инфекционного антигена в почечной ткани больных IgA-нефропатиями в разных возрастных группах

I группа	II группа
Chlam. tr. — у 88,4% больных CMV — у 63% больных Chlam. tr.+ CMV — у 60% больных	Chlam. tr. — у 75% больных CMV — у 61% больных Chlam. tr. +CMV — у 56% больных
Adenovirus — у 52% больных Chlam. tr.+Adenovirus+CMV — у 37% больных	Adenovirus — у 33% больных Chlam. tr.+Adenovirus+CMV — у 25% больных
HCV — у 10% больных Chlam. tr.+CMV+HCV — у 18% больных	HCV — у 16% больных Chlam. tr.+CMV+HCV — у 12% больных
HBVs — у 12% больных Chlam. tr.+HBVs — у 7% больных	HBVs — у 15% больных Chlam. tr. +HBV — у 6% больных

инфекционных антигенов на морфологические изменения в ткани почки по данным световой микроскопии. Полученные корреляционные зависимости приведены в табл. 4.

Таблица 4. Влияние инфекционных патогенов, выявленных в ткани биоптата, на морфологические изменения почечной ткани

	AdenoV	Chlamydia sp.	HCV	CMV
Глобальный склероз	Клубочек R = 0,475 P = 0,12			
Сегментарный склероз		Клубочек R = 0,686 P = 0,0001 $\tau$ = 0,429 P = 0,002		
Размер клубочка			Клубочек R = -0,503 P = 0,033 $\tau$ = -0,471 P = 0,004	Клубочек R = -0,616 P = 0,006 $\tau$ = -0,520 P = 0,001
Пролиферация мезангия			Интерстиций R = -0,404 P = 0,037	
Фуксинофильные отложения			Клубочек $\tau$ = 0,369 P = 0,011	Клубочек $\tau$ = 0,338 P = 0,020
Гипертрофия мышечного слоя сосудов		Клубочек $\tau$ = 0,368 p = 0,011	Клубочек $\tau$ = -0,322 p = 0,023	

При анализе корреляционных зависимостей в разных группах, были получены аналогичные данные. Достоверных изменений между корреляциями в 1 и 2 возрастных группах получено не было.

Следующим этапом нами были проанализировано влияние инфекционных антигенов в почечной ткани больных клиническими признаками. Оказалось, что отложение Chlamydia sp. в клубочке достоверно взаимосвязано с наличием простудных заболеваний в дебюте болезни ( $\tau$  = -0,394, p = 0,006), с наличием отека синдрома ( $\tau$  = 0,398, p = 0,006) и температурной реакции ( $\tau$  = 0,330, p = 0,023). Присутствие Chlamydia sp. в интерстиции также взаимосвязано с наличием простудного заболевания ( $\tau$  = -0,443,

$p = 0,002$ ), выраженностью гематурии ( $\tau = 0,314$ ,  $p = 0,031$ ) и наличием гипертензии ( $\tau = 0,349$ ,  $p = 0,016$ ). Отложения вирусных частиц CMV в клубочке достоверно оказывало влияние на выраженность гипертензии ( $\tau = -0,303$ ,  $p = 0,033$ ) и разовой протеинурии ( $\tau = 0,302$ ,  $p = 0,034$ ). Присутствие вируса гепатита С в клубочке влияло на выраженность гематурии ( $\tau = 0,300$ ,  $p = 0,035$ ), а отложения его в интерстиции оказывало влияние на длительность заболевания ( $\tau = 0,283$ ,  $p = 0,047$ ) и уровень креатинина в сыворотке крови ( $\tau = 0,346$ ,  $p = 0,015$ ).

При анализе влияния инфекционных антигенов на клиническую картину в разных возрастных группах были выявлены достоверные корреляционные зависимости, представленные в табл. 5.

Таблица 5. Влияние инфекционных патогенов на клиническую картину у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

	AdenoV		Chlamydia sp.		HCV		CMV	
	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
Простуда			КЛ. $\tau = -0,406$ $p = 0,009$ ИН. $\tau = -0,387$ $p = 0,013$	КЛ. $\tau = -0,456$ $p = 0,003$ ИН. $\tau = -0,380$ $p = 0,015$				
Длительность болезни					ИН. $\tau = 0,356$ $p = 0,020$			
Гипертензия	ИН. $\tau = 0,329$ $p = 0,031$						КЛ. $\tau = 0,312$ $p = 0,041$	КЛ. $\tau = 0,450$ $p = 0,003$
Отечный синдром	КЛ. $\tau=0,344$ $p=0,025$		КЛ. $\tau = 0,349$ $p = 0,026$	КЛ. $\tau = 0,413$ $p = 0,007$				
Протеинурия разовая	ИН. $\tau = 0,344$ $p = 0,024$						КЛ. $\tau = 0,422$ $p = 0,005$	
Креатинин сыворотки крови					ИН. $\tau = 0,305$ $p = 0,046$			

**Обсуждение.** Последние несколько десятилетий изучается роль инфекционных антигенов на процесс развития различных форм гломерулонефритов [15; 16]. На сегодняшний день доказана роль вируса гепатита В и С в развитии мембранозного, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [8; 17; 18]. Описан случай врожденного нефротического синдрома у 2-х месячной девочки на фоне цитомегаловирусной инфекции [19]. При этом в биопсийной ткани почки был выявлен диффузный мезангиальный склероз, обнаружены включения цитомегаловируса в клубочках и интерстициальном пространстве. Параллельно с этим цитомегаловирус определялся путем ПЦР в крови. Проведение лечения препаратом ганцикловир в течение 3 недель позволило получить клинико-лабораторную ремиссию. В дальнейшем ребенок наблюдался 14 месяцев, за этот период обострения процесса выявлено не было.

Также активно изучается роль вирусной инфекции в патогенезе IgA-нефропатии. Доказана роль цитомегаловируса в развитии IgA-нефропатии. Müller GA с соавторами (1992) [20] провели анализ присутствия цитомегаловируса в биопсийной ткани почки у

больных IgA-нефропатией, фокально-сегментарным гломерулонефритом и у здоровых лиц. Оказалось, что инфекционный антиген с высокой частотой выявлялся у больных IgA-нефропатией (14 из 19 биопсий были положительны на CMV) и в меньшей степени у здоровых лиц (4 из 18). У больных с фокально-сегментарным гломерулонефритом CMV выявлен не был. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о взаимосвязи цитомегаловирусной инфекции и развитии IgA-нефропатии. В экспериментальной модели гломерулонефрита у мышей, инфицированных CMV и получавших антилимфоцитарный глобулин, через 30 дней развивалась тяжелая протеинурия. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почечной ткани вирусный антиген был обнаружен в области мезангия клубочков. Методом электронной микроскопии вирус также был обнаружен в мезангиальных клетках клубочка. В ходе работы авторы сделали вывод, что механизм повреждения клубочка инициирован стойким нахождением вируса в мезангии, который вызывает усиленный иммунореактивный ответ, что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию гломерулонефрита. На сегодняшний день обнаружение цитомегаловируса в почечной ткани больных IgA-нефропатией показано в большом количестве работ [10; 21; 22; 23]. Однако есть работы, авторы которых не считают наличие цитомегаловируса в почечной ткани прямым доказательством его причастности к развитию самого гломерулонефрита, и, в частности, IgA-нефропатии. Эту точку зрения они обосновывают тем, что цитомегаловирус может выявляться и при других формах гломерулонефрита, в частности, при мембранозно-пролиферативной, мезангиально-пролиферативной формах и даже у практически здоровых лиц [21].

Показана и доказана роль вируса гепатита В при IgA-нефропатии. Ma X, Zhang Y, Du W. (1999) [24] обследовали биопсийный материал 91 больного IgA-нефропатией на наличие вируса гепатита В. У 69% больных гистохимическим методом был обнаружен вирус гепатита В в почечной ткани. Наличие связи между вирусом гепатита В развитием IgA-нефропатии показано в работе di Belgiojoso с соавторами (2002) [25]. Ma X с соавторами в 1998 г. [26] показали что после инфицирования вирусом гепатита В почечные клетки могут экспрессировать HBsAg и индуцировать инфицирование клеток фенотипа CD3 и CD8, что приводит к прогрессированию повреждения канальцев и интерстиция. Следовательно, наличие вируса гепатита В способствует развитию IgA-нефропатии. Zhang L. с соавторами (2006) [7] также проводил обследование больных на наличие вируса гепатита В в почечной ткани. Авторы проводили сравнение 2-х групп: 1-я группа — больные IgA-нефропатией и 2-я группа — больные неIgA-нефропатией (мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, гломерулонефрит с минимальными изменениями). Оказалось, что в обеих группах имеется процент больных, у которых выявляется вирус гепатита В (HBsAg, HbcAB и HBeAg) в почечной ткани. Однако разница в частоте обнаружения экспрессии HBsAg, HBeAg, HbcAB в почечной ткани между группами не была достоверной.

Впервые поражение почек при генерализованном хламидиозе было описано В. И. Покровским и К. М. Лобан в 1984 г в Казахстане. Бактерия *Chlamydia trachomatis*, обладающая уникальным внутриклеточным циклом развития, размножается путем поперечного деления и имеет 2 нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Является облигатным внутриклеточным паразитом, так как ее метаболизм зависит от метаболизма клетки хозяина. В настоящее время показана и доказана роль *Chlamydia* в развитии IgA-нефропатии [27; 28].

Также имеются данные о роли вируса Коксаки В в развитии мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита и IgA-нефропатии [29]. Takahashi A. с соавторами (2005) [30] в эксперименте на мышах показали возможную роль в развитии этой фор-

мы гломерулонефрита энтеровирусов: после заражения мышей вирусные антигены были обнаружены не только в крови методом ПЦР, но и в почечной ткани. При этом морфологическая картина развившегося гломерулонефрита соответствовала IgA-нефропатии.

Таким образом, на сегодняшний день имеется много работ подтверждающих наличие тех или иных вирусов в почечной ткани при IgA-нефропатии. Однако ученые не могут прийти к единому мнению: влияют ли определенные вирусы на развитие конкретной формы гломерулонефрита, в частности IgA-нефропатии. В нашей работе мы исследовали почечную ткань на обнаружение не одного конкретного вируса, а нескольких инфекционных антигенов. Нами показано, что в почечной ткани больных IgA-нефропатией встречаются цитомегаловирус, Chlamydia, вирус гепатита В, вирус гепатита С, аденовирус. Нами показано, что у всех больных IgA-нефропатией имелся какой-либо инфекционный антиген в почечной ткани. У части больных была выявлена полиинфекция, при этом, наиболее часто встречалось сочетание Chlamydia с цитомегаловирусом (60% больных). Частота выявления инфекционных антигенов достоверно не отличалась у пациентов в разных возрастных группах. Следует отметить, что инфекционный антиген определялся как в клубочке, так и в интерстиции. В связи с этим мы предполагаем, что наличие инфекционного антигена в почечной ткани является этиологическим фактором развития гломерулонефрита и, в частности, IgA-нефропатии. При этом нами показано, что инфекционный антиген играет роль этиологического фактора развития патологии независимо от возраста пациента.

Нельзя отвергать роль инфекционного антигена в развитии IgA-нефропатии, основываясь только на отсутствии какого-то одного вирусного антигена. В целях диагностики заболевания и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения необходимо детально обследовать почечный биоптат на наличие различных инфекционных антигенов.

В нашей работе мы провели корреляционный анализ на выявление взаимосвязи между инфекционным антигеном и морфологической картиной по данным световой микроскопии у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах. Оказалось, что наличие отложений аденовируса в клубочке достоверно влияет на развитие глобального склероза, а Chlamydia — на развитие сегментарного склероза. Наличие Chlamydia и вируса гепатита С в клубочке способствуют развитию гипертрофии мышечного слоя сосудов в почке. Присутствие вируса гепатита С и цитомегаловируса в интерстициальном пространстве имеют достоверную обратную связь с размером клубочка. Следует отметить, что данные зависимости были выявлены в обеих возрастных группах пациентов, достоверных различий эти корреляционные связи у пациентов до 60 и после 60 лет не имели. Вероятно, имеет значение сам факт наличия того или иного инфекционного антигена в почечной ткани больного IgA-нефропатией.

За последние 5 лет были открыты так называемые Toll-like рецепторы (TLR). Эти рецепторы относятся к большой группе трансмембранных рецепторов, способных распознавать патогенные организмы, экспрессируются рецепторы на иммунных и неиммунных клетках различных органов. Часть TLR экспрессируется на неиммунных клетках почки. TLR-опосредованная активация иммунных клеток вирусными продуктами, как внутри почки, так и вне, способна вызывать повреждение почечной паренхимы, например, развитие экспериментальной волчаночной нефропатии посредством TLR9 [31]. В механизме передачи сигнала рецепторам роль молекулы адаптера играет миелоидный дифференцировочный фактор (MyD88). Иммуностимулирующий эффект экзогенных антигенов воспринимают разные представители семейства MyD88-зависимых или независимых TLR [32; 33]. Таким образом, был идентифицирован TLR9 как рецеп-

тор для бактериальной и вирусной ДНК, содержащий специфическую часть, включая последовательность неметилированного цистеин-гуанозин динуклеотида (CpG). Классический сигнал TLR9 строго зависит от MyD88 [34]. В эксперименте на DDY мышах была воспроизведена модель человеческой IgA-нефропатии и было предположено, что микробный антиген может индуцировать повышенный IgA-ответ с последующим развитием IgA-нефропатии. Поскольку молекула адаптера MyD88 регулирует сигнал передачи TLR, то микробно-ассоциированный механизм врожденного иммунитета может быть вовлечен в прогрессирование IgA-нефропатии. У мышей показано влияние вирусной инфекции на развитие повреждения почки при IgA-нефропатии [15]. Так же экзогенный патоген может способствовать продукции нефритогенного IgA с последующим формированием IgA-IgG2a иммунных комплексов, что приводит к обострению заболевания и утяжелению повреждения ткани почки [35]. Авторы работы предположили, что сигнал, связанный с инфекционным компонентом от MyD88 передается TLR9 и этот механизм может играть большую роль в патоген-ассоциированном обострении IgA-нефропатии.

Активация TLR9 олигодезоксинуклеотидом CpG (CpG-ODN) влияет на прогрессирование заболевания, усугубляет повреждение ткани, увеличивает транскрипцию TLR9/ MyD88 и поляризацию Th1. Ответ со стороны слизистой на CpG-ODN приводит к формированию IgA-специфического феномена, такого как, гломерулярные IgA депозиты и увеличение в сыворотке IgA и IgA-IgG2a иммунных комплексов, поэтому TLR9/MyD88-обусловленная активация иммунного ответа может играть важную роль в патогенезе IgA-нефропатии. Активация В-клеток непосредственно CpG-ODN приводит к клеточной пролиферации и продукции антител. Показано, что человеческая модель иммунокомплексного гломерулонефрита, когда иммунные комплексы содержат CpG-ODN, демонстрирует индукцию Т-клеточно-зависимой активации В-клеток, пролиферацию и антителопродукцию [36]. Иммунный ответ на CpG общего инфекционного антигена может играть роль в патогенезе заболевания. Амплитуда этих ответов, частично обусловленная полиморфизмом гена, может влиять на тяжесть почечного повреждения и прогрессирование заболевания, поэтому сигнальный путь TLR9/MyD88 может играть роль мишени в разработке терапевтических подходов в лечении IgA-нефропатии [35].

В почках большинство mRNA TLR2 и TLR4 экспрессируются на эпителиальных клетках канальцев (TECs) и увеличиваются при ишемии/реперфузии почки, что было показано при гибридизации *in situ* [37]. Важно отметить, что эндогенные лиганды, которые могут активировать TLR2 и TLR4, резко повышают регуляцию в TECs при повреждении почки ишемией/реперфузией. В совокупности эти данные свидетельствуют о потенциальной роли почечных TLR2 и TLR4 в первичном механизме, посредством которого почки мониторируют почечное повреждение и инициируют и регулируют воспаление. Почечно-ассоциированная роль TLR2 в развитии воспаления показана в экспериментальной работе на мышах при создании ишемии/реперфузии почки, что проявляется нарушением функции почек у пациента [38]. Показано, что TLR4 могут оказывать различный иммунологический эффект, за счет дефекта лиганд (эндогенного повреждения), что приводит к запуску альтернативного сигнального каскада и не пересекается с другими TLR, в частности с TLR2. Функциональная значимость повышенной экспрессии TLR4 остается неизвестной. Для первичного повреждения TECs необходима экспрессия TLR4, чтобы продуцировать различные цитокины/хемокины после моделирования ишемии, используя ишемию/реперфузию для повреждения почки, что было сопоставимо с почечно-ассоциированным и лейкоцит-ассоциированным



TLR4 нарушением функции почек и дисфункции канальцев в результате повреждения *in vivo*. Обильная инфильтрация воспалительными клетками во время летального повреждения посредством ишемии/реперфузии может подавить первичный ответ, инициированный эпителий-зависимыми TLR4. Показано, что экстраренальные TLR4 в большей степени, чем ренальные TLR4, способны индуцировать развитие острой почечной недостаточности, что подчеркивает роль экстраренальных рецепторов в течение заболевания почек [39].

Учитывая эти данные литературы, представляются логичными, полученные нами корреляционные зависимости между наличием инфекционного антигена и морфологическими изменениями в ткани почки больных.

Поскольку наличие инфекционного антигена приводит к морфологическим изменениям в ткани почки, то, соответственно, они могут влиять на клинические проявления гломерулонефрита. Нами показано, что на выраженность гипертензии достоверно влияет наличие отложений аденовируса и цитомегаловируса в обеих возрастных группах; отечный синдром имеет достоверную корреляционную зависимость от наличия аденовируса и *Chlamydia* sp. Также в обеих возрастных группах на выраженность разовой протеинурии влияют отложения аденовируса и цитомегаловируса только у больных до 60 лет. Отложения вируса гепатита С влияют на длительность болезни и уровень креатинина сыворотки крови также только у больных до 60 лет и не оказывают влияния в старшей возрастной группе.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что наличие инфекционного антигена в почечной ткани у больных IgA-нефропатией является этиологическим фактором развития заболевания, независимо от возраста больного. Также независимо от возраста инфекционный антиген, присутствующий в ткани, влияет на морфологические изменения почки. Однако, данное воздействие на клинко-лабораторную картину в большей степени выявлено в 1-й возрастной группе, т.е. у больных до 60 лет.

## Литература

1. *D'Amico G.* The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy // *Q. J. Med.* 2001. Vol. 64. P. 709–727.
2. *Paolo S.F.* IgA-nephropathies // *Oxford textbook of Clinical Nephrology* / Eds. A. M. Davison, J. S. Cameron et al. Oxford Medical Publications, 1998. P. 537–570.
3. *Galla J.* IgA nephropathy // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. P. 377–387.
4. *Linne T., Boham S., Sjostrom S.* Course and long-term outcome of idiopathic IgA-nephropathy in children // *Pediatric Nephrology.* 1991. Vol. 5. P. 383–386.
5. *Noda K., Kodama S., Suenaga S., Suzuki M.* Tonsillar focal infectious disease involving IgA nephropathy, pustulosis, and ossification // *Clin Exp Nephrol.* 2007. Vol. 11. N 1. P. 97–101. Epub 2007 Mar 28.
6. *Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T. et al.* Therapeutic effects and prognostic factors in tonsillectomy patients with IgA nephropathy // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2007. Vol. 110. N 2. P. 53–59.
7. *Zhang L., Jin X. M., He Y. et al.* [Detection and analysis of HBV antigen protein in kidney tissue and HBV DNA in serum and kidney tissue of patients with HBsAg+ IgA nephropathy.] // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2006. Vol. 20. N 3. P. 247–249.
8. *Panomsak S., Lewsuwan S., Eiam-Ong S. et al.* Hepatitis-B virus-associated nephropathies in adults: a clinical study in Thailand // *J. Med. Assoc. Thai.* 2006. Vol. 89. Suppl 2. P. 151–156.
9. *Novak L., Novak J., Brendan M. et al.* Primary IgA Nephropathy (IgAN) and IgAN in

patients with hepatitis C virus (HCV)-induced cirrhosis: cellular proliferation of cultured mesangial cells after stimulation with circulating immune complexes (CIC) and morphometric analysis of renal biopsies. Tomino Y. (ed): IgA Nephropathy Today. Contrib Nephrol. Basel, Karger. 2007. Vol. 157. P. 229.

10. Gregory M. C., Hammond M. E., Brewer E. D. Renal deposition of cytomegalovirus antigen in immunoglobulin-A nephropathy // Lancet. 1988. Vol. 2. N 1. P. 8575–8576.

11. Floege J. The immunopathogenesis of IgA-nephropathy // Przegl Lek. 1998. Vol. 55 Suppl. 1. P. 19–21.

12. André P. M., Le Pogamp P., Griffais R. et al. Is Epstein-Barr virus involved in primary IgA nephropathy? // Nephron. 1990. Vol. 54. N 2. P. 185–186.

13. Kawasaki Y., Mitsuaki H., Isome M. et al. Renal effects of Coxsackie B4 virus in hyper-IgA mice // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17, N 10. P. 2760–2769.

14. Hyun Soon Lee, Myung Suk Lee, Sa Min Lee et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system // Nephrology Dialysis Transplantation. 2005. Vol. 20. N 2. P. 342–348.

15. Kawasaki Y. Secondary nephrotic syndrome induced by infection // Nippon Rinsho. 2004. Vol. 62(10). P. 1925–1929.

16. Шулжин А. Н. Гломерулонефрит и инфекция // Нефрология. 2000. Т. 4. С. 7–13.

17. Bhimma R., Coovadia H. M. Hepatitis B virus-associated nephropathy // Am. J. Nephrol. 2004. Vol. 24. N 2. P. 198–211.

18. Lai A. S., Lai K. N. Viral nephropathy // Nat Clin Pract Nephrol. 2006. Vol. 2. N 5. P. 254–262.

19. Besbas N., Bayrakci U. S., Kale G. et al. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21. N 5. P. 740–742.

20. Müller G. A., Müller C. A., Engler-Blum G. et al. Human cytomegalovirus in immunoglobulin A nephropathy: detection by polymerase chain reaction // Nephron. 1992. Vol. 62. N 4. P. 389–393.

21. Park J. S., Song J. H., Yang W. S. et al. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 1994. Vol. 4(8). P. 1623–1626.

22. Liu Z. [Cytomegalovirus-DNA in serum and renal tissue of patients with IgA nephropathy] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1992. Vol. 72. N 4. P. 198–200.

23. Semidotskaia Zh. D., Artemova S. N. [Cytomegalovirus infection and glomerulonephritis] // Lik Sprava. 1999. Vol. 4. P. 77–83.

24. Ma X., Zhang Y., Du W. [The relationship between IgA nephropathy and HBV infection] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1999. Vol. 79. N 6. P. 417–421.

25. Di Belgiojoso G. B., Ferrario F., Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects // J. Nephrol. 2002. Vol. 15. N 5. P. 469–479.

26. Ma X., Zhang Y., Fang L. [The relationship between HBV infection and injury of tubuli and interstitium in IgA nephropathy] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1998. Vol. 27. N 4. P. 269–272.

27. Nagy J., Sarov I., Sámik J. et al. [IgA and IgG antibodies to Chlamydia in IgA nephropathy as well as in mesangiocapillary and membranous glomerulonephritis] // Orv Hetil. 1989. Vol. 16. P. 1527–1530.

28. Chen M., Schena F. P., Wang S. P. et al. Role of chlamydia pneumoniae (TWAR) in IgA nephropathy // Nephron. 1998. Vol. 80. N 1. P. 92.

29. Pasch A., Frey F. J. Coxsackie B viruses and the kidney — a neglected topic // Nephrol Dial Transplant. 2006. Vol. 21. N 5. P. 1184–1187.

30. Takahashi A., Kawasaki Y., Yoshida K. et al. Detection of enteroviruses in renal biopsies from patients with immunoglobulin A nephropathy // Pediatr Nephrol. 2005. Vol. 20. N 11. P. 1578–1582.

31. Reiser J., von Gersdorff G., Loos M. et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. P. 1390–1397.

32. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. Vol. 124. P. 783–801.
33. O'Neill L. A., Bowie A. G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // Nat Rev Immunol. 2007. Vol. 7. P. 353–364.
34. Wagner H. The immunobiology of the TLR9 subfamily // Trends Immunol. 2004. Vol. 25. P. 381–386.
35. Suzuki H., Suzuki Y., Naruta I. et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. N 12. P. 2384–2395.
36. Leadbetter E. A., Rifkin I. R., Hohlbaum A. M. et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors // Nature. 2002. Vol. 416. P. 603–607.
37. Wolfs T. G., Buurman W. A., van Schadewijk A. et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation // J. Immunol. 2002. Vol. 168. P. 1286–1293.
38. Leemans J. C., Stokman G., Claessen N. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 2894–2903.
39. Cunningham P. N., Wang Y., Guo R. et al. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure // J. Immunol. 2004. Vol. 172. P. 2629–2635.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.