

РОЛЬ CHLAMYDIA TRACHOMATIS ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ IGA-НЕФРОПАТИИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНОГО

И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова

Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург

The role of Chlamydia Trachomatis in renal tissue in the pathogenesis IGA-nephropathy related to age

I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova

Hospital of Holy Martyr George, Saint-Petersburg

Резюме. IgA-нефропатия является наиболее часто встречающейся формой первичного гломерулонефрита в мире и поэтому сегодня активно изучаются механизмы развития этого заболевания. В нашем исследовании проведен анализ биопсии почек у 117 больных IgA-нефропатией на присутствие антигена Chlamydia trachomatis до и после 60 лет. В работе показано, что присутствие C. trachomatis в гломерулярной зоне влияет на выраженность сегментарного склероза ($p < 0,05$), а присутствие ее в интерстиции — на размер клубочка ($p < 0,02$) и выраженность дистрофии эпителия канальцев ($p < 0,02$) независимо от возраста больного. Также выявлено влияние этого антигена на выраженность местного иммунного ответа почечной ткани. У больных до 60 лет C. trachomatis в клубочке влияет на количество клеток фенотипа CD25 ($p = 0,04$) и CD19/κ ($p = 0,034$) в составе гломерулярного инфильтрата; наличие антигена в интерстиции влияет на экспрессию CD95 (APO-1/Fas) ($p = 0,038$) мононуклеарами инфильтрата и формирование депозитов C5b-C9 ($p = 0,042$) в интерстициальном пространстве. У больных старше 60 лет присутствие C. trachomatis в гломерулярной зоне влияет на экспрессию TNF-α ($p = 0,039$) в клубочке; наличие C. trachomatis-антигена в интерстиции оказывает влияние на количество клеток CD71 ($p = 0,025$) в составе интерстициального инфильтрата. На основании полученных результатов нами сделан вывод, что присутствие антигена Chlamydia trachomatis оказывает влияние на развитие и течение заболевания и является этиологическим фактором у больных IgA-нефропатией независимо от возраста.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, Chlamydia trachomatis, патогенез, возраст.

Введение

IgA-нефропатия (болезнь Берже) во всем мире является наиболее распространенной формой хронического пролиферативного гломерулонефрита. Частота выявления IgA-нефропатии колеблется в широких пределах от 4,7% до 52%. В Европе и США на эту форму гломерулонефрита приходится 39,4–60,0% больных гломерулонефритом.

Abstract. IgA-nephropathy is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and therefore the mechanisms of this disease are actively explored. In our study, an analysis of renal biopsy tissue from 117 patients IgA-nephropathy in the presence of Chlamydia trachomatis antigen related to age (before and after 60 years). It was shown that the presence of C. trachomatis in the glomerular zone influence on the severity of segmental sclerosis ($p < 0.05$), and its presence in the interstitium affect on the size of the glomeruli ($p < 0.02$) and severity of degeneration of epithelial tubules ($p < 0.02$) regardless of patient age. It was shown the effect of C. trachomatis on the expression of local immune response of kidney tissue. In patients under 60 years: C. trachomatis in the glomeruli affects the number of cells of the phenotype CD25 ($p = 0,04$) and CD19 / κ ($p = 0,034$) in the glomerular infiltration and the presence of antigen in the interstitium affect the expression of CD95 (APO-1/Fas) ($p = 0,038$) by mononuclear cells infiltration and formation of deposits S5b-C9 ($p = 0,042$) in the interstitial space. In patients older than 60 years of presence C. trachomatis in the glomerular zone impacts on the expression of TNF-α ($p = 0,039$) in the glomeruli, the presence of antigen in interstitium affect the number of cells CD71 ($p = 0,025$) in the interstitial infiltrate. Based on these results, we concluded that the presence of Chlamydia trachomatis antigen has an impact on the development and course of the disease and is the etiologic agent in patients with IgA-nephropathy, regardless of age.

Key words: IgA-nephropathy, Chlamydia trachomatis, pathogenesis, age.

Вопрос об этиологии IgA-нефропатии постоянно обсуждается в литературе. В последние годы опубликовано много работ, посвященных изучению роли вирусной инфекции в развитии IgA-нефропатии. Механизм повреждения почек вследствие инфекции включает в себя прямое вторжение инфекционных патогенов и осаждение комплекса антиген — антитело в почечной ткани с последующим разви-

тием иммунопатологической реакции [1]. Впервые поражение почек при генерализованном хламидиозе было описано В.И. Покровским и К.М. Лобаном в 1984 г. в Казахстане. Инфекция *Chlamydia tr.* является наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем, восприимчивость достигает 100%, с наибольшей частотой она развивается у лиц с проявлениями иммунодефицита [2]. У больных IgA-нефропатией повышено содержание антител класса IgA и IgG к *Chlamydia*, то есть наличие активной хламидийной инфекции может способствовать образованию избыточного количества иммунных комплексов и тем самым приводить к развитию гломерулонефрита [3]. В работе I. Ohsawa et al. [4] описан случай развития клинико-лабораторной картины гломерулонефрита (макрогематурия, умеренная протеинурия, увеличение содержания IgG в сыворотке крови и моче) у женщины с хламидийным сальпингитом. При микроскопии почечного биоптата была выявлена картина иммунокомплексного гломерулонефрита с богатым лимфоидным инфильтратом в интерстиции. Терапия левофлоксацином оказалась успешной и в отношении сальпингита и почечных изменений. Авторы работы сделали вывод, что хламидийный сальпингит может играть определенную роль в развитии гломерулонефрита за счет стойкой активации иммунной системы.

Известно, что амплитуда системного и местного иммунного ответа на инфекционные антигены принимает участие в нарушении функции почек и в развитии IgA-нефропатии. Эффекторными иммунными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки (DC), естественные киллеры (ЕКК) и NK-Т-клетки) способны идентифицировать бактериальные и вирусные протеины, фрагменты ДНК и РНК через Toll-like-рецепторы (TLRs) [5], которые относятся к большой группе трансмембранных высокоспецифических рецепторов. Экспрессируются TLRs на антигенпрезентирующих клетках (APC) (DC, В-лимфоциты, макрофаги) и неиммунных клетках различных органов (сердце, печень, почки и др.) [6]. После узнавания патогенных микроорганизмов TLRs индуцируют внутриклеточные сигнальные пути, наступает стимуляция TLR, которая приводит к индукции цитокинов, интерферона I типа и хемокинов [7]. При активации макрофагов с экспрессией СС-хемокинов и СС-хемокиновых рецепторов образуется дополнительная лейкоцитарная инфильтрация в зоне повреждения ткани, а созревание DC приводит к эмиграции из мест тканевого повреждения антигенов и провоспалительных сигналов Т-клеток, что является необходимым условием для активации приобретенного иммунного ответа [8]. Активация иммунного ответа, обусловленная TLRs, может играть роль в патогенезе иммунокомплексных заболеваний почек, обусловленных *Chlamydia trachomatis*-инфекцией, в том числе в развитии IgA-нефропатии.

Показано, что в поражении почек играют роль как стимуляция TLRs + -лейкоцитов, так и раздражение TLRs, которые экспрессируются непосредственно клетками почечной ткани [9]. Однако специфические иммунные механизмы, участвующие в патогенезе хламидийной инфекции, приводящей к развитию IgA-нефропатии, активации TLRs и нарушению фазы врожденного и адаптивного иммунного ответа, в настоящее время во многом неясны. Хламидийные компоненты, такие как липолисахарид (LPS) и хламидийный протеин теплового шока 60 (сHSP60), идентифицируются TLR4. Интактные *Chlamydia tr.* стимулируют клетки врожденного иммунитета посредством TLR2, который может активироваться также HSP60 [10]. TLR-опосредованная активация иммунных клеток бактериальными продуктами, как внутри почки, так и вне, способна вызывать повреждение почечной паренхимы, посредством TLR9 [9]. TLR9 был идентифицирован как рецептор для бактериальной и вирусной ДНК, содержащий специфическую часть, включая последовательность неметилированного цистеин-гуанозин динуклеотида (CpG). У человека TLR9 экспрессируется на плазматоидных DC, В-лимфоцитах и индуцирует продукцию I типа IFN (α/β) и синтез противовирусных цитокинов, которые уничтожают инфицированные клетки [11]. Очевидно, что индивидуальная роль этих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) имеет значение, тем не менее, показано, что важную роль играет и молекула адаптера MyD88 в генерации иммунного ответа к *Chlamydia*-инфекции [12]. В ответ на хламидийную инфекцию активируется фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells) [13], который играет центральную роль в контроле экспрессии провоспалительных генов цитокинов, хемокинов, молекул адгезии [14], а также индуцирует экспрессию активных компонентов NF κ B (p65 и p50) [15, 16]. Развивающееся снижение местного Т-клеточного ответа в почечной ткани и уменьшение продукции IFN- γ способствует латентной *Chlamydia trachomatis*-инфекции с развитием воспаления или иммунопатологической реакции, что и наблюдается при IgA-нефропатии [17].

Цель исследования — изучение влияния отложений *Chlamydia trachomatis* в почечной ткани на клинико-морфологическую картину и формирование местного иммунного ответа у больных IgA-нефропатией с учетом возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 117 больных IgA-нефропатией 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 биоптатов ткани почек, получен-

ных путем прижизненной пункционной биопсии. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите Шенлейн-Геноха в исследование не включалась. Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии почечного биоптата, у всех больных проводилось исследование состава лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции. Абсолютное количество клеток в составе инфильтрата рассчитывалось на каждый клубочек, аналогично в пяти полях зрения в интерстиции. Определяли абсолютное количество клеток с помощью моноклональных антител с маркерами CD3, CD4, CD8, CD71, CD25, CD19/λ, CD19/κ, TdT + -клетки, CD95(APO-1/Fas), HLA-DR-DP-DQ/CD8 с Fitc-меткой («Dako», Германия). Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, у всех больных определяли экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 в клубочке и в интерстиции, с помощью моноклональных антител («R&D systems»), а также мембраноатакующего комплекса компонента МАК (C5b-C9) («Dako», Германия). Использовался непрямой метод с мышью сывороткой, меченой Fitc («Dako»). Оценивалась интенсивность свечения в баллах (0–3), характер и расположение цитокинов в клубочках и в интерстиции. Также было проведено изучение антигена Chlamydia trachomatis в ткани с использованием моноклональных антител («Dako», Германия).

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфологического исследования и постановки диагноза составила $37,20 \pm 8,8$ месяцев, т.е. около 3 лет. В ходе работы нами было проведено изучение:

1) клинической картины (начало болезни – связь с простудными заболеваниями, длительность болезни, первые клинические проявления – макрогематурия, отеки, гипертензия, цифры артериального давления);

2) морфологических изменений с учетом выявленного антигена;

3) состав лимфоидного инфильтрата, экспрессия цитокинов и комплекса C5b-C9, присутствие Chlamydia trachomatis в биопсийной ткани почки.

В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1 группу составили 98 пациентов в возрасте до 59 лет включительно

(средний возраст $36,92 \pm 1,96$ года); 2 группу – 19 пациентов старше 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 и обсуждение

При исследовании Chlamydia trachomatis в почечной ткани у больных было показано, что антиген выявляется у 88,4% больных до 60 лет и у 75% больных старше 60 лет. У большей части больных IgA-нефропатией нет выраженной симптоматики заболевания хламидиозом. У 33% больных имеется только моноинфекция, а у 67% больных – полиинфекция, приводящая к развитию IgA-нефропатии: аденовирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус гепатита В и С [18].

Следующим этапом работы было проведение корреляционного анализа влияния присутствия Chlamydia trachomatis в почечной ткани больных на клиническую картину IgA-нефропатии (табл. 1.). Отложения Chlamydia trachomatis выявлялись вдоль капиллярных петель клубочка, в эпителиальных клетках канальцев и в интерстиции.

Как видно из представленных в таблице 1 результатов, отложения C. trachomatis в гломерулярной зоне достоверно связаны с наличием простудных заболеваний в дебюте болезни и с развитием отеочного синдрома в обеих группах больных IgA-нефропатией. Как известно, антигены, попадая в организм больного, вызывают определенные изменения, в первую очередь это затрагивает структуру почечной ткани, куда они попадают с током крови. Поэтому был проведен анализ влияния Chlamydia-антигена на морфологические изменения в ткани почки по данным световой микроскопии, оцениваемые качественно:

– наличие или отсутствие сегментарного склероза, дистрофии эпителия канальцев, гипертрофии мышечного слоя сосудов;

Таблица 1

Влияние Chlamydia trachomatis в почечной ткани на клиническую картину у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Клиническая картина	1 группа		2 группа	
	Клубочек	Интерстиций	Клубочек	Интерстиций
Простуда в дебюте заболевания	$\tau = -0,406$; $p = 0,009$	$\tau = -0,387$; $p = 0,013$	$\tau = -0,456$; $p = 0,003$	$\tau = -0,456$; $p = 0,003$
Отечный синдром	$\tau = 0,349$; $p = 0,026$	–	$\tau = 0,413$; $p = 0,007$	–

– качественная оценка размеров клубочка (уменьшен, нормальных размеров, увеличен) (табл. 2).

На основании полученных результатов показано, что присутствие *C. trachomatis* в гломерулярной зоне оказывает влияние на выраженность сегментарного склероза клубочков, а локализация *C. trachomatis* в интерстициальном пространстве – на размер клубочка и выраженность дистрофии эпителия канальцев у больных в обеих возрастных группах. Выраженность гипертрофии мышечного слоя почечных артерий и артериол достоверно зависит от присутствия *C. trachomatis*-антигена в гломерулярной зоне только у больных старше 60 лет.

Далее был проведен анализ влияния *C. trachomatis*-антигена на выраженность местного иммунного ответа у больных IgA-нефропатией в зависимости от возраста больного. В группе больных до 60 лет было выявлено более выраженное влияние *C. trachomatis*-антигена на изменения локального иммунного ответа:

1. Присутствие *C. trachomatis* в клубочке влияет на количество клеток фенотипа CD25 ($\tau = -0,315$; $p = 0,040$) и CD19/к ($\tau = 0,335$; $p = 0,034$) в составе гломерулярного инфильтрата (рис. 1.);

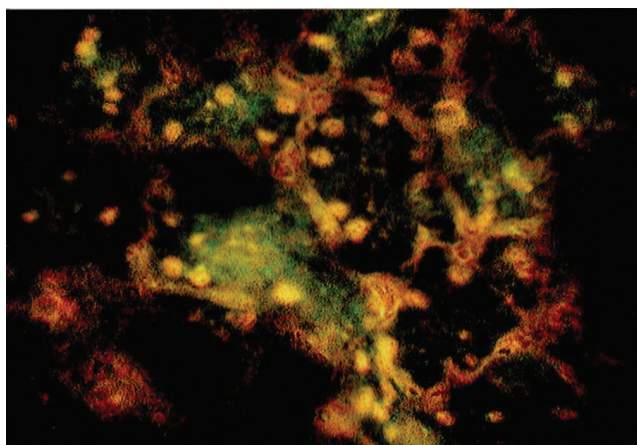


Рис. 1. Локализация клеток фенотипа CD19/к вдоль капиллярных петель клубочка в зоне локализации *C. trachomatis* у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (PRE-метка «Dako»). Ув. $\times 1040$

2. Наличие *C. trachomatis* в интерстиции оказывает влияние на экспрессию CD95 (APO-1/Fas) ($\tau = -0,317$; $p = 0,038$) мононуклеарами инфильтрата и формирование депозитов C5b-C9 ($\tau = 0,311$; $p = 0,042$) в интерстициальном пространстве (рис. 2, 3);

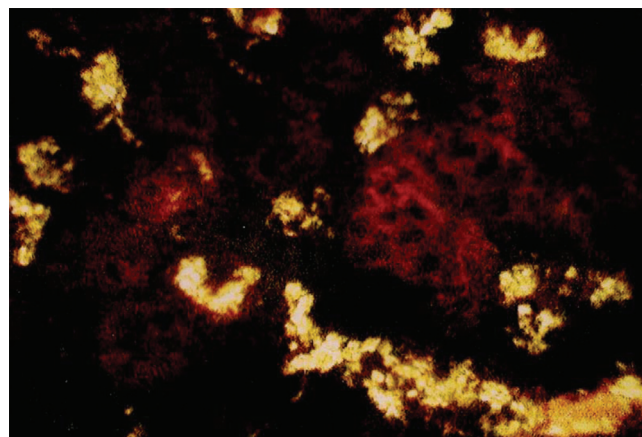


Рис. 2. *Chlamydia trachomatis*-инфицированные клетки интерстиция у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (IMAGEN™ «Dako»). Ув. $\times 1040$

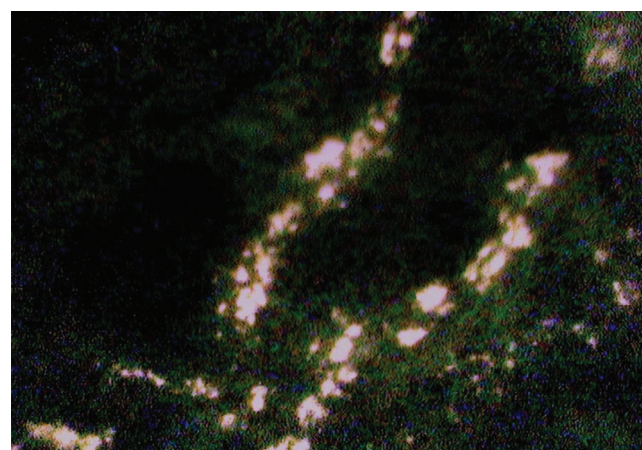


Рис. 3. Апоптоз мононуклеаров, локализованных вдоль эпителия канальцев у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (Fits-метка «Dako»). Ув. $\times 1040$

Таблица 2

Влияние *Chlamydia trachomatis* на развитие морфологических изменений почечной ткани больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Морфологические изменения ткани	1 группа		2 группа	
	Клубочек	Интерстиций	Клубочек	Интерстиций
Сегментарный склероз	$r = 0,712$ $p = 0,001$ $\tau = 0,398$ $p = 0,009$	–	$r = 0,465$ $p = 0,011$ $\tau = 0,351$ $p = 0,041$	–
Размер клубочка	–	$r = 0,558$ $p = 0,025$	–	$r = 0,433$ $p = 0,024$
Дистрофия эпителия канальцев	–	$\tau = -0,376$ $p = 0,016$	–	$\tau = -0,366$ $p = 0,023$
Гипертрофия мышечного слоя сосудов	–	–	$\tau = 0,560$ $p = 0,016$	–

Апоптоз имеет фундаментальное значение и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании любой формы пролиферативного гломерулонефрита. Через апоптоз удаляются инфильтрирующие лейкоциты и избыточное количество резидентных клеток, что приводит к эффективному противовоспалительному очищению макрофагами и мезангиальными клетками, тем самым облегчается ремоделирование и восстановление нормальной структуры ткани [19]. То есть апоптоз гломерулярных клеток можно использовать для уменьшения выраженности воспалительной реакции ткани [20]. Апоптоз контролируется с помощью различных молекул, включая Fas-антиген, Bcl-2- и p53-онкопротеины. Экспрессия этих молекул в ткани у больных коррелирует с клинико-лабораторной картиной заболевания. Выявлено значительное увеличение числа Fas-положительных интрагломерулярных клеток при пролиферативных формах ГН, а гиперэкспрессия Bcl-2 способствует выраженной пролиферации МС. *S. trachomatis* способна длительное время индуцировать или ингибировать апоптоз мононуклеаров больного. В 1998 г. в эксперименте было выявлено, что *S. trachomatis*-инфицированные клетки обладают резистентностью к многочисленным апоптотическим стимулам, экспонируя ингибицию активации каспазы и блокируя выход цитохрома С из митохондрий [21]. *Chlamydia*-инфекция приводит к индукции транскрипции некоторых антиапоптотических клеточных белков, однако не приводит к резистентности к апоптозу. Более того, *Chlamydia*-инфицированные клетки не защищены от активных ВНЗ-only протеинов и предотвращение образования этих протеинов является важнейшим механизмом в плане ингибиции апоптоза. В случае инфицирования *S. trachomatis* развитие воспаления необходимо для элиминации инфекции. Таким образом, создается впечатление, что жизнеспособность инфицированных клеток в течение хламидийной репликации с последующей невоспалительной апоптотической смертью является выгодной как для инфекционных организмов, так и для больного, т.к. в связи с апоптотической смертью инфицированных клеток ограничивается способность патогена к пролиферации и развивается резистентность к патогену. В нашем исследовании показано, что *S. trachomatis*-антиген в интерстиции уменьшает экспрессию CD95 (APO-1/Fas) мононуклеарами инфильтрата, а следовательно, способствует развитию резистентности мононуклеаров к апоптозу. Ранее показано, что апоптоз может вызывать уменьшение избыточной пролиферации мезангиальных клеток и/или инфильтрирующих лейкоцитов и репарацию ткани. В случае выраженного накопления *S. trachomatis*-антигена в почке ингибируется апоптоз инфильтрирующих

мононуклеаров, способствуя ухудшению функции почек и нарастанию протеинурии у больных с IgA-нефропатией. Такое развитие событий наблюдается преимущественно у больных до 60 лет, после 60 лет выраженной ингибиции апоптоза интраренальных мононуклеаров нами не выявлено.

У больных IgA-нефропатией старше 60 лет изменения локального иммунного ответа под влиянием *S. trachomatis*-антигена были менее выражены и проявлялись в следующем:

1. Присутствие *S. trachomatis* в гломерулярной зоне влияет на экспрессию TNF- α ($\tau=0,547$; $p=0,039$) в клубочке;

2. Наличие *S. trachomatis*-антигена в интерстиции оказывает влияние на количество клеток CD71 ($\tau=0,594$; $p=0,025$) в составе интерстициального инфильтрата.

Chlamydia-инфицированные DC экспрессируют TLRs, которые индуцируют продукцию цитокинов, в том числе и фактора некроза опухоли (TNF- α) [22]. TNF- α продуцируется моноцитами, мезангиальными и гломерулярными эпителиальными клетками, участвует в дифференцировке различных типов клеток, вызывает продукцию IL-2, IL-6, IL-8 мезангиальными клетками (МС) [23]. Местная экспрессия цитокинов и хемокинов приводит к развитию локального воспаления и способствует притоку APC и иммунных эффекторных клеток. Подоциты и клубочковые эндотелиальные и МС экспрессируют гены в ответ на узнавание бактериальной ДНК (олигодезоксинуклеотид CpG-DNA). В результате активации В-клеток непосредственно CpG-DNA происходит клеточная пролиферация, формирование лейкоцитарной инфильтрации в ткани и продукция антител [7]. Это положение было подтверждено в нашей работе, так как выраженная активация В-лимфоцитов CpG *S. trachomatis* способствует накоплению инфильтрирующих клеток CD19/к, синтезирующих к легкие цепи в почке и формирующие к-депозиты в ткани у больных до 60 лет. После 60 лет наблюдается накопление мононуклеаров CD71 преимущественно в интерстициальном инфильтрате.

В почечной ткани больных IgA-нефропатией выявляется достаточное количество TNF- α в зоне мезангия [24], а также клеток, экспрессирующих рецепторы к нему в интерстиции, перигломерулярной зоне, в области полулуний [25]. Выявление повышенного содержания TNF- α в моче при нормальном уровне в плазме предполагает его локальную продукцию в почках, что способствует мезангиальной пролиферации и гломерулярному повреждению. Также TNF- α стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза эндотелина-1 в МС, может запускать апоптоз и некроз, а также способствовать дифференцировке макрофагов и цитотоксических клеток

под влиянием интерферона- γ . Системный TNF повышает уровень нефритогенных IgA-содержащих иммунных комплексов, усиливая гломерулярное повреждение при IgA-нефропатии [26].

Мембраноатакующий комплекс C5b-C9 рассматривается как невоспалительный медиатор гломерулярного повреждения, завершающий иммунокомплексную реакцию *in situ* лизисом клетки-мишени. Однако, учитывая, что после 60 лет развивается иммуносупрессия и повышается чувствительность больного к развитию инфекционного поражения ткани, в почке постоянно будет сохраняться определенное количество инфекционного антигена, не вступающего в реакцию с антителом. В результате будет поддерживаться стимуляция антителопродукции В-клетками, формирование иммунных комплексов и активация системы комплемента, в частности C5b-C9. В работе M. Stangou et al. [27] показана корреляционная связь интенсивности гломерулярной экспрессии C5b-C9 со степенью распространения фокального гломерулосклероза, выраженностью атрофии канальцев и интерстициального воспаления. Таким образом, авторами работы был сделан вывод о том, что гломерулярная экспрессия мембраноатакующего комплекса комплемента C5b-C9 может участвовать в развитии гломерулосклероза при IgA-нефропатии. Также выявлено, что гломерулярная и тубулоинтерстициальная экспрессия TGF- β 1 (TGF- β 1) имеет корреляционную связь с канальцевой экспрессией C5b-C9. Тяжесть протеинурии коррелирует с экспрессией TGF- β 1 в клубочках и в интерстиции. Таким образом, гломерулярная экспрессия TGF- β 1 может индуцировать тубулярную экспрессию C5b-C9 [28]. Полученные нами данные подтверждают роль *S. trachomatis* непосредственно через индукцию различных цитокинов и факторов роста участвовать в экспрессии C5b-C9 в интерстиции у больных до 60 лет.

Заключение

Таким образом, анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что присутствие антигена *Chlamydia trachomatis* в почечной ткани оказывает влияние на развитие и течение заболевания и является этиологическим фактором у больных IgA-нефропатией независимо от возраста.

Литература

1. Akagi, S. Infection and chronic kidney disease / S. Akagi, H. Sugiyama, H. Makino // *Nippon. Rinsho.* — 2008. — V. 66, № 9. — P. 1794–1798.
2. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк — СПб.: Фолиант, 2003. — 394 с.
3. Chen, M. Role of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in IgA nephropathy / M. Chen [et al.] // *Nephron.* — 1998. — V. 80, № 1. — P. 92.
4. Ohsawa, I. A case of renal involvement in persistent immune activation caused by chlamydial salpingitis / I. Ohsawa [et al.] // *Virchows. Arch.* — 2001. — V. 438, № 3. — P. 306–311.
5. Kurt-Jones, E.A. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus / E.A. Kurt-Jones [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2000. — V. 1, № 5. — P. 398–401.
6. Janeway, C.A. Innate immune recognition / C.A. Janeway, R. Medzhitov // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 20. — P. 197–216.
7. Kawai, T. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira // *Semin. Immunol.* — 2007. — V. 19. — P. 24–32.
8. Anders, H.J. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease / H.J. Anders, V. Vielhauer, D. Schlendorff // *Kidney Int.* — 2003. — V. 63, № 2. — P. 401–415.
9. Smith, K.D. Toll-like receptors in kidney disease / K.D. Smith // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2009. — V. 18, № 3. — P. 189–196.
10. Shaw, J.L.V. *Chlamydia trachomatis* Infection Increases Fallopian Tube PROKR2 via TLR2 and NF κ B Activation Resulting in a Microenvironment Predisposed to Ectopic Pregnancy / J.L.V. Shaw [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2011. — V. 178, № 1. — P. 253–260.
11. Wagner, H. The immunobiology of the TLR9 subfamily / H. Wagner // *Trends. Immunol.* — 2004. — V. 25, № 7. — P. 381–386.
12. Joyee, A.G. Role of toll-like receptors in immune responses to chlamydial infections / A.G. Joyee, X. Yang // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — V. 14, № 6. — P. 593–600.
13. Welter-Stahl, L. Stimulation of the cytosolic receptor for peptidoglycan, Nod1, by infection with *Chlamydia trachomatis* or *Chlamydia muridarum* / L. Welter-Stahl [et al.] // *Cell. Microbiol.* — 2006. — V. 8. — P. 1047–1057.
14. Fukata, M. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders / M. Fukata, A.S. Vamadevan, M.T. Abreu // *Semin. Immunol.* — 2009. — V. 21. — P. 242–253.
15. King, A.E. An additive interaction between the NF κ B and estrogen receptor signalling pathways in human endometrial epithelial cells / A.E. King [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — V. 25. — P. 510–518.
16. Pasparakis, M. Regulation of tissue homeostasis by NF κ B signalling: implications for inflammatory diseases / M. Pasparakis // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — V. 9. — P. 778–788.
17. Loomis, W.P. T cell responses to *Chlamydia trachomatis* / W.P. Loomis, M.N. Starnbach // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2002. — V. 5. — P. 87–91.
18. Ракитянская, И.А. Роль инфекционных патогенов в развитии IgA-нефропатии / И.А. Ракитянская [др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* — 2010. — Серия 11, выпуск 2. — С. 88–99.
19. Watson, S. Apoptosis and glomerulonephritis / S. Watson [et al.] // *Curr. Dir. Autoimmun.* — 2006. — V. 9. — P. 188–204.
20. Hughes, J. Apoptosis in glomerulonephritis / J. Hughes [et al.] // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2004. — V. 30, № 3. — P. 655–676.
21. Fan, T. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation / T. Fan [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1998. — V. 16, № 4. — P. 487–496.
22. O'Neill, L.A. TLRs play good cop, bad cop in the lung / L.A. O'Neill // *Nat. Med.* — 2005. — V. 11, № 11. — P. 1161–1162.

23. Feldmann, M. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases / M. Feldmann, C.D. Pusey // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — V. 17. — P. 1243–1252.

24. Myllymäki, J.M. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy / J.M. Myllymäki [et al.] // Kidney Int. — 2007. — V. 71. — P. 343–348.

25. Buraczynska, M. Interleukin-6 gene polymorphism and faster progression to end-stage renal failure in chronic glomerulonephritis / M. Buraczynska [et al.] // Transl. Res. — 2007. — V. 150, № 2. — P. 101–105.

26. Ortiz, A. The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the glomerular diseases / A. Ortiz [et al.] // J. Lipid Med. Cell Signalling. — 1994. — V. 9. — P. 55–74.

27. Stangou, M. C5b-9 glomerular deposition and tubular alpha3beta1-integrin expression are implicated in the development of chronic lesions and predict renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy / M. Stangou [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. — 2008. — V. 42, № 4. — P. 373–380.

28. Gionanlis, L. Fibrotic mechanisms in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: the role of TGF-beta1 and C5b-9 / L. Gionanlis [et al.] // Ren. Fail. — 2008. — V. 30, № 2. — P. 239–246.

Авторский коллектив:

Ракитянская Ирина Анисимовна — научный консультант, клинический иммунолог Больницы Святого Великомученика Георгия, д.м.н., профессор; тел. +7-921-593-55-17, e-mail: tat-akyla@inbox.ru;

Рябова Татьяна Сергеевна — заведующая 2-м терапевтическим отделением Больницы Святого Великомученика Георгия, к.м.н.; тел. +7-921-405-98-85, e-mail: tita74@mail.ru.