

- surgeons «Emergency and specialized surgical care»]. 2011; 201-202.
30. Svitina KA, Berelavichus CB, Gorin DS. Ostryy posleoperatsionnyy pankreatit posle vmeshatel'stv na podzheludochnoy zheleze [Acute postoperative pancreatitis after interventions on the pancreas]. Moskva: Materialy XVIII Mezhdunarodnogo Kongressa khirurgov-gepatologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy khirurgicheskoy gepatologii» [Moscow: Materials of the XVIII International Congress of Surgeons-Hepatologists of Russia and the CIS "Actual Problems of Surgical Hepatology"]. 2011; 379.
  31. Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis – basic and clinical studies for three decades. Current pharmaceutical design. 2011; 17: 1594-1601.
  32. Nemeth AM. Somatostatin in the treatment of pancreatic diseases. Orvosi hetilap. 2002; 9: 1099-1108.
  33. Poon RT, Fan ST. Antisecretory agents for prevention of post-ERCP pancreatitis: rationale for use and clinical results. Journal of pancreas. 2003; 4 (1): 33-40.
  34. Sigal MZ, Ahmetzyanov FSh. Gastrektomiya i rezekciya zheludka po povodu raka; II izdanie [Gastrectomy and gastrectomy for cancer; 2nd edition]. Kazan: Tatarskoe knizhnoe izatelstvo [Kazan: Tatar Publishing House]. 1991; 360 p.
  35. Ahmetzyanov FSh. Puti resheniya problemi hirurgicheskogo lecheniya raka sheludka [Ways to solve the problem of surgical treatment of gastric cancer]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 2017; 98 (4): 485-491.

© С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова, Н.В. Журавлева, Н.Д. Ухтерова, 2020

УДК 616.611-002-07:616.155.33-07

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19

## ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ХРОНИЗАЦИИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С АКТИВНОСТЬЮ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

**КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-917-652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

**КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-917-652-34-99, e-mail: luizak58@mail.ru

**ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6470-7724; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-903-358-71-78, e-mail: zhuravlevan@mail.ru

**УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-906-136-73-41, e-mail: 55dd@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучить связь хронизации постинфекционного гломерулонефрита с показателями активности моноцитов периферической крови – с концентрацией циркулирующих в крови цитокинов IL-1 $\beta$ , RAIL-1 $\beta$  и уровнями экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR2, TLR4. **Материал и методы.** В клиническое исследование включены больные в дебюте постинфекционного гломерулонефрита, находившиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2013–2018 гг. Постинфекционный гломерулонефрит диагностировали при выявлении трех из пяти признаков: 1) клинические или лабораторные признаки предшествующей развитию гломерулонефрита инфекции или наличие инфекции в период развития гломерулонефрита; 2) диффузный эндокапиллярный пролиферативный/экссудативный гломерулонефрит; 3) снижение содержания в сыворотке крови компонентов комплемента С3 и/или С4; 4) отложение в почечных клубочках С3 в сочетании с иммунными комплексами или без них; 5) обнаружение при электронной микроскопии горбикоподобных субэпителиальных образований на месте депозитов иммунных комплексов. Протокол исследования: помимо общепринятых методов исследования больным проводили до назначения патогенетического лечения на 1–2-й дни стационарного лечения забор крови для определения экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и определения содержания циркулирующих в крови цитокинов IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$ . Экспрессию TLR2, TLR4 на моноцитах определяли с помощью моноклональных антител CD282 и CD284 методом проточной цитометрии. Уровни IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$  определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По истечении года наблюдения за больными устанавливали характер клинического течения заболевания (острый или хронический постинфекционный гломерулонефрит) и проводили отбор исследуемых в две группы, добиваясь уравнения групп пациентов по гендерно-возрастному составу, представленности различных клинико-морфологических вариантов гломерулонефрита. В качестве контрольной группы служила когорта здоровых лиц, сопоставимая по демографическим показателям с группами больных. При статистической обработке результатов исследования использовали непараметрические приемы статистического анализа. Достоверность различий относительных величин оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . **Результаты и их обсуждение.** В дебюте постинфекционного гломерулонефрита обнаружены различия в уровнях экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах и в содержании цитокинов IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных в зависимости от характера клинического течения постинфекционного гломерулонефрита: у пациентов с острым постинфекционным гломерулонефритом наблюдали более высокие уровни продукции IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$  и содержания TLR2-, TLR4-положительных моноцитов по сравнению с группой больных с хроническим течением постинфекционного гломерулонефрита. **Выводы.** Недостаточная активация моноцитов в дебюте постинфекционного гломерулонефрита обуславливает хронизацию данного заболевания.

**Ключевые слова:** постинфекционный гломерулонефрит, хронизация гломерулонефрита, врожденный иммунитет.

**Для ссылки:** Изучение связи хронизации постинфекционного гломерулонефрита с активностью моноцитов периферической крови / С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова, Н.В. Журавлева, Н.Д. Ухтерова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.14–19. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19.

## STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHRONIZATION OF POST-INFECTION GLOMERULONEPHRITIS AND PERIPHERAL BLOOD MONOCYTE ACTIVITY

**KUDRYASHOV SERGEY I.**, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-917-652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

**KARZAKOVA LOUISA M.**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-903-358-82-89, e-mail: luizak58@mail.ru

**ZHURAVLEVA NADEZHDA V.**, ORCID ID: 0000-0001-6470-7724; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-903-358-71-78, e-mail: zhuravlevanv@mail.ru

**UKHTEROVA NADEZHDA D.**, ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-906-136-73-41, e-mail: 55dd@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to study the relationship between the chronization of post-infection glomerulonephritis (PIGN) and peripheral blood monocyte activity indices such as the level of IL-1 $\beta$ , RAIL-1 $\beta$  cytokines circulating in blood and the levels of TLR2 and TLR4 Toll-like receptor expression. **Material and methods.** The clinical study enrolled patients in the debut of post-infection glomerulonephritis who were hospitalized at the nephrological department of Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Chuvash Republic in 2013–2018. Post-infection glomerulonephritis was diagnosed upon detection of three of the following symptoms: 1) clinical or laboratory signs of a prior glomerulonephritis infection or the presence of infection during the development of glomerulonephritis; 2) diffuse endocapillary proliferative/exudative glomerulonephritis; 3) decrease in the C3 and/or C4 complement component serum content; 4) C3 deposition in renal tubules with or without immune complexes; 5) detection of hump-like subepithelial formations at the site of immune complexes deposits by electron microscopy. Study protocol: in addition to the commonly used methods, the patients were examined before the prescription of pathogenetic treatment on the 1st and 2nd days of inpatient treatment by taking blood to determine the expression of TLR2, TLR4 on peripheral blood monocytes and to determine the content of IL-1 $\beta$  and RAIL-1 $\beta$  cytokines circulating in the blood. The expression of TLR2, TLR4 on monocytes was determined by flow cytometry using CD282 and CD284 monoclonal antibodies. Serum IL-1 $\beta$  and RAIL-1 $\beta$  levels were determined by immunoassay. After one year of observation, the nature of clinical course of the disease (acute or chronic post-infection glomerulonephritis) was determined and the patients were sampled into two groups, achieving the equation of patient groups by gender and age composition, representation of different clinical and morphological types of glomerulonephritis. The control group was a cohort of healthy individuals, comparable in demographic terms to the groups of patients. Non-parametric methods of statistical analysis were used for statistical processing of the study results. Reliability of differences in relative values was assessed using the  $\chi^2$  criterion. **Results and discussion.** Differences in TLR2, TLR4 expression levels on monocytes and serum content of IL-1 $\beta$  and RAIL-1 $\beta$  cytokines in patients depending on the nature of the clinical course of post-infection glomerulonephritis were found in the debut of post-infection glomerulonephritis: The patients with acute post-infection glomerulonephritis had higher levels of IL-1 $\beta$  and RAIL-1 $\beta$  production and TLR2-, TLR4-positive monocyte count as compared to the group of patients with chronic course of postinfection glomerulonephritis. **Conclusion.** Insufficient activation of monocytes in the debut of post-infection glomerulonephritis causes the chronization of this disease.

**Key words:** post-infectious glomerulonephritis, chronization of glomerulonephritis, innate immunity.

**For reference:** Kudryashov SI, Karzakova LM, Zhuravleva NV, Ukhterova ND. Study of the relationship between the chronization of post-infection glomerulonephritis and peripheral blood monocyte activity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 14-19. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19.

Современное течение постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН) существенно отличается от классического постстрептококкового гломерулонефрита (ГН), описанного впервые в 1836 г. Р. Брайтом [1]. Претерпела трансформацию этиологическая структура данного заболевания. Если ранее ГН был связан преимущественно со стрептококковой инфекцией и встречался в основном у детей и молодых людей, то в настоящее время пик заболеваемости ПИГН в развитых странах сдвинулся в сторону пожилого возраста, а в качестве этиологических факторов чаще выступают золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии, грибы и паразиты. При этом развитие ПИГН

часто связано с сахарным диабетом, алкоголизмом, травматизацией сосудов вследствие внутривенных вмешательств. Другим отличием современного течения ПИГН является малосимптомность, стертость клинической картины, когда заболевание проявляется лишь изменениями в анализах мочи. Увеличилась доля хронизации ПИГН. Предполагают, что отмеченные особенности ПИГН связаны с расстройствами противоинфекционной защиты организма человека в современных условиях [2, 3].

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза ГН, остаются невыясненными конкретные иммунопатологические механизмы хронизации ПИГН, знание которых позволило бы разработать

профилактические мероприятия для предотвращения трансформации острого ПИГН в хроническую форму. В связи с тем, что в последние годы установлена решающая роль активности врожденного иммунитета в исходе иммунного ответа [4] и в повреждении почечных клубочков при гломерулонефритах [5, 6], большой интерес представляет изучение экспрессии патогенраспознающих рецепторов – Toll-подобных рецепторов (TLR) моноцитов, являющихся основными клетками врожденного иммунитета, у больных ПИГН. Из 13 описанных у млекопитающих видов TLR наиболее значимы в развитии протективного иммунного ответа два вида TLR – TLR2 и TLR4, первый из которых обеспечивает распознавание паттернов (пептидогликаны, липотейхоевые кислоты мембран) грамположительных бактерий, а второй – мембранные липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов. Инициация активности клеток врожденного иммунитета в результате взаимодействия TLR с инфекционными патогенами сопровождается запуском каскадной продукции цитокинов. IL-1 $\beta$  является основным провоспалительным цитокином, который раньше всех начинает продуцироваться активированными моноцитами/макрофагами [7]. Антагонистом рецепторов IL-1 $\beta$  выступает противовоспалительный цитокин RAIL-1 $\beta$  [8].

**Цель исследования** – изучить связь хронизации ПИГН с показателями активности моноцитов периферической крови – уровнями экспрессии молекул TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и концентрацией циркулирующих в крови цитокинов IL-1 $\beta$ , RAIL-1 $\beta$ .

**Материал и методы.** В клиническое исследование были включены больные ПИГН, находившиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии в 2013–2018 гг. Критериями включения служили: установленный диагноз ГН, развившегося через 2–3 нед после перенесенной инфекции (острое респираторное заболевание, инфекции рото-, носоглотки, кожи, урогенитальная инфекция и др.) или в период манифестации данных инфекционных заболеваний; дебют ПИГН; возраст от 18 до 65 лет. При отборе больных на исследование исключали больных, имеющих вторичный ГН, признаки почечной недостаточности (сывороточный креатинин выше 200 мкг/мл, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), сопутствующие заболевания (системные аутоиммунные заболевания, первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, эндокринная патология, болезни крови, почечные заболевания, отличные от ПИГН). ПИГН диагностировали при выявлении трех из следующих признаков: 1) клинические или лабораторные признаки предшествующей развитию ГН инфекции или наличие инфекции в период развития ГН; 2) диффузный эндокапиллярный пролиферативный/экссудативный ГН; 3) снижение содержания в сыворотке крови компонентов комплемента С3 и/или С4; 4) отложение в почечных клубочках С3 в сочетании с иммунными комплексами или без них; 5) обнаружение при электронной микроскопии гор-

бикоподобных субэпителиальных образований на месте депозитов иммунных комплексов [9].

На исследование было отобрано на первом этапе 93 пациента с ПИГН. Больных наблюдали в течение года и по истечении 1 года вновь госпитализировали в нефрологическое отделение для обследования и установления характера клинического течения заболевания. Пациентов, у которых сохранялись к концу года клинические признаки гломерулонефрита (отеки, артериальная гипертония, дизурия) и лабораторные изменения крови и мочи, относили к группе больных с хроническим течением ПИГН. Пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков заболевания включали в группу больных с острым течением заболевания. В 1-ю группу были отнесены 32 пациента, остальные 61 – во 2-ю группу. Из этих групп были отобраны по 30 пациентов для последующего сравнительного исследования иммунологических показателей. При отборе больных добивались уравнения групп по гендерно-возрастному составу, представленности различных клинико-морфологических вариантов ГН. В качестве контрольной группы служила когорта здоровых лиц, сопоставимая по демографическим показателям с группами больных. Перед началом исследования получали от больных и здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

При госпитализации в стационар больных обследовали по общепринятым стандартным методам обследования нефрологических больных. Кроме того, больным проводили до назначения лечения на 1–2-й дни пребывания в стационаре забор крови для определения экспрессии молекул TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и определения содержания циркулирующих в крови цитокинов IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$ . Мононуклеарные клетки выделяли на градиенте плотности фикола-верографина ( $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup>), затем мононуклеарные клетки смешивали с моноклональными антителами к CD14 (маркер моноцитов), мечеными ФИТЦ («Beckman Coulter», США), после этого добавляли моноклональные антитела к CD282 (TLR2) или CD284 (TLR4), меченые Alexa Fluor 488 (e-Biosciences). Результат оценивали с помощью проточной цитометрии: определяли число CD14-позитивных клеток, экспрессирующих TLR2 или TLR4. Уровни циркулирующих в крови цитокинов IL-1 $\beta$  и RAIL-1 $\beta$  определяли в иммуноферментном анализе сывороток крови с использованием тест-наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя тест-наборов. При статистической обработке результатов исследования использовали непараметрические приемы статистического анализа. Достоверность различия лабораторных показателей в группах исследования оценивали по критерию Манна–Уитни. Относительные величины проверяли на достоверность различий с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Из 93 первоначально включенных в исследование пациентов с

ПИГН были отобраны спустя 12 мес наблюдения 60 человек, распределенных на две группы в зависимости от характера клинического течения заболевания (табл. 1). Группы больных не различались ни по демографическим показателям, ни по представленности в группах больных различных клинико-морфологических форм заболевания. Контрольная группа не отличалась по гендерно-возрастным показателям от исследуемых групп больных.

В табл. 2 приведены иммунологические показатели сравниваемых групп.

Анализ полученных данных показал, что имеются выраженные различия в группах больных по экспрессии TLR на моноцитах и содержанию циркулирующих в крови цитокинов как в дебюте заболевания, так и через 12 мес наблюдения. Если в дебюте заболевания у больных острым ПИГН существенно увеличено число моноцитов, имеющих мембранные рецепторы TLR2 и TLR4, то у больных с

хроническим течением заболевания эти показатели практически не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. Повышенная экспрессия TLR на моноцитах у пациентов с острым ПИГН сочетается с более высоким уровнем продукции провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и низким уровнем противовоспалительного цитокина по сравнению с показателями больных хроническим ПИГН. IL-1 $\beta$  является первостепенным провоспалительным цитокином, который начинает вырабатываться раньше всех других цитокинов в ответ на включение TLR-индуцированных сигнальных путей активации макрофагов/моноцитов. IL-1 $\beta$  запускает каскадную активацию всей сети цитокинов, инициируя синтез и экспрессию других вторичных провоспалительных цитокинов эпителиальными и стромальными (мезенхимальными) клетками почек IL-6, IFN- $\gamma$  [10], индуцирует местное воспаление и острофазовую воспалительную реакцию на системном уровне,

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Показатель	Здоровые	Острый ПИГН	Хронический ПИГН	Степень достоверности различия
1	2	3	4	3-4
Общее число обследованных, чел.	30	30	30	
Женщины, чел. (%)	10 (33,3%)	9 (30%)	10 (33,3%)	$\chi^2>0,05$
Мужчины, чел. (%)	20 (66,7%)	21 (70%)	20 (66,7%)	$\chi^2>0,05$
Установлена морфологическая форма, чел.	–	16	20	$\chi^2>0,05$
В том числе: диффузный эндокапиллярный ГН, чел. (%)	–	15(94%)	19(95%)	$\chi^2>0,05$
экстракапиллярный ГН с образованием полулуний, чел. (%)	–	1 (6%)	1 (5%)	$\chi^2>0,05$
Средний возраст, лет	40 $\pm$ 9	38 $\pm$ 10	44 $\pm$ 9	$p_{m-u}>0,05$

Таблица 2

Иммунологические показатели больных с острым и хроническим течением постинфекционного гломерулонефрита

Показатель	Здоровые, n=30	Острый ПИГН, n=30	Хронический ПИГН, n=30	$P_{m-u}$
	Me (P <sub>10</sub> –P <sub>90</sub> )	Me (P <sub>10</sub> –P <sub>90</sub> )	Me (P <sub>10</sub> –P <sub>90</sub> )	
1	2	3	4	3-4
CD14 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> мононуклеары, % (1)	<u>52</u> 41–72	<u>73,4</u> 62,0–88,2**	<u>56,4</u> (47,5–66,3)	0,001
CD14 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> мононуклеары, % (2)	<u>52</u> 41–72	<u>56</u> 45–74	<u>74</u> 64–88**	0,01
CD14 <sup>+</sup> TLR4 <sup>+</sup> мононуклеары, % (1)	<u>42</u> 31–51	<u>63,2</u> 44,2–72,1**	<u>44,2</u> 29,5–49,1	0,001
CD14 <sup>+</sup> TLR4 <sup>+</sup> мононуклеары, % (2)	<u>42</u> 31–51	<u>34,3</u> 28–47	<u>31</u> 24–47	NS
IL-1 $\beta$ , пкг/мл (1)	<u>0,4</u> 0,1–26,8	<u>44</u> 12,6–60,7***	<u>14,7</u> 2,6–60,2**	0,001
IL-1 $\beta$ , пкг/мл (2)	<u>0,4</u> 0,1–26,8	<u>2,7</u> 0,6–27,6	<u>26,4</u> 14,2–70,3*	0,001
RAIL-1 $\beta$ , пкг/мл (1)	<u>275</u> 204–538	<u>375</u> 309–595	<u>494</u> 324–632***	0,05
RAIL-1 $\beta$ , пкг/мл (2)	<u>275</u> 204–538	<u>345</u> 158–434	<u>394</u> 132–633	NS

Примечания: Me – медиана; P<sub>10</sub>–P<sub>90</sub> – размах индивидуальных значений показателя в группе в интервале от 10 до 90 перцентилей; (1) – показатель на 1–2-й дни стационарного лечения; (2) – показатель через 12 мес после стационарного исследования; звездочками обозначены степени различия показателей относительно значений контрольной группы по критерию Манна–Уитни: \* $p_{m-u}<0,05$ ; \*\* $p_{m-u}<0,01$ ; \*\*\* $p_{m-u}<0,001$ .

обеспечивающих уничтожение и элиминацию патогенов. Следом активируется продукция противовоспалительных цитокинов – антагониста рецепторов к цитокинам семейства IL-1, а также IL-10, IL-13, участвующих в процессах репарации, завершения воспаления и возврата иммунной системы в исходное состояние [11].

По истечении года наблюдения установлен противоположный характер различий иммунологических показателей в сравниваемых группах больных: у больных с хроническим ПИГН становится выше экспрессия TLR2 на моноцитах; продукция IL-1 $\beta$ , сохраняясь на уровне, превышающем значения здоровых лиц, оказывается выше уровня группы пациентов с острым течением заболевания. Сохранение повышенной продукции IL-1 $\beta$  приводит к прогрессированию повреждения клубочков, усилению пролиферации фиброгенных клеток, замещению паренхимы почек фиброзной тканью и сморщиванию почек [12]. В экспериментах на животных показано, что абляция рецепторов к IL-1 $\beta$  у мышей с острым повреждением почек предотвращает фиброзирование почек [10].

Полученные данные позволяют думать, что хронизация ПИГН возникает у лиц со сниженной способностью клеток врожденного иммунитета – моноцитов активироваться в ответ на инфекционные патогены. Это может быть связано с полиморфизмом генов, отвечающих за синтез TLR. При ряде инфекционных заболеваний обнаружены определенные аллели генов TLR, обуславливающие слабый ответ моноцитов на паттерны инфекционных патогенов, неэффективность иммунного ответа и длительную персистенцию патогенных микроорганизмов в организме с последующим развитием аутоагрессии [13, 14, 15]. Возможно, что и в случае ПИГН хронизация заболевания обусловлена аллелями генов TLR, определяющими слабую экспрессию генов цитокинов и недостаточную активацию протективного иммунного ответа макроорганизма на стрептококки, стафилококки, вирусы – основные этиопатогены ПИГН.

**Выводы.** Ассоциация хронического ПИГН со снижением в дебюте заболевания уровня экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови больных, а также с уменьшением содержания циркулирующего провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  позволяет считать, что недостаточная активация моноцитов на патогены может быть одним из звеньев патогенеза хронизации данного заболевания.

Результаты данного исследования имеют ограничения, связанные с небольшой выборкой групп исследования, что было связано с трудностью подбора групп больных, сопоставимых по демографическим показателям, клинико-морфологическим формам заболевания. Требуется дальнейшее исследование с расширением спектра исследуемых цитокинов и увеличением численности групп исследования. Результаты дальнейшего исследования позволят разработать лабораторные предикторы хронизации ПИГН, а также схемы иммуноориентированной профилактики хронизации данного заболевания.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bright, R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine / R. Bright // Guy's Hospital Reports. – 1836. – Vol. 1. – P.388–400.
2. Balasubramanian, R. Post-infectious glomerulonephritis / R. Balasubramanian, S.D. Marks // Paediatr. Int. Child Health. – 2017. – Vol. 37 (4). – P.240–247.
3. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection / S.Y. Wang, R. Bu, Q. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (15). – P.e3386.
4. Toubi, E. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity / E. Toubi, Z. Vadasz // Autoimmun. Rev. – 2019. – Vol. 18 (3). – P.306–311.
5. Anders, H.J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$  in kidney disease / H.J. Anders // J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 27. – P.2564–2575.
6. Weidenbusch, M. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus / M. Weidenbusch, O.P. Kulkarni, H.J. Anders // Clin. Sci. (Lond). – 2017. – Vol. 131 (8). – P.625–634.
7. Borthwick, L.A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung / L.A. Borthwick // Semin. Immunopathol. – 2016. – Vol. 38 (4). – P.517–534.
8. Gabay, C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6 (4). – P.232–241.
9. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976–2009) / J. Usui, T. Tawara-lida, K. Takada [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (6). – P.e0157356.
10. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury / I.A. Leaf, S. Nakagawa, B.G. Johnson [et al.] // J. Clin. Invest. – 2017. – Vol. 127. – P.321–334.
11. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13 / M. Vasse, I. Paysant, J. Soria [et al.] // Br. J. Haematol. – 1996. – Vol. 93 (4). – P.955–961.
12. Duffield, J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis / J.S. Duffield // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124. – P.2299–2306.
13. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis / N. Elloumi, R. Fakhfakh, O. Abida [et al.] // Clin Exp. Immunol. – 2017. – Vol. 190 (3). – P.328–339.
14. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis / K. Tizaoui, A. Naouali, W. Kaabachi [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2015. – Vol. 211 (3). – P.219–225.
15. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background / J.M. Valverde-Villegas, B.P. Dos Santos, R.M. de Medeiros [et al.] // Hum. Immunol. – 2017. – Vol. 78 (2). – P.221–226.

## REFERENCES

1. Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Guy's Hospital Reports*. 1836; 1: 388-400.
2. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37 (4): 240–247.
3. Wang SY, Bu R, Zhang Q, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (15): e3386.
4. Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2019; 18 (3): 306–311.
5. Anders HJ. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$  in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 2564–2575.
6. Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders HJ. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(8): 625–634.
7. Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin. Immunopathol*. 2016; 38 (4): 517–534.
8. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (4): 232–241.
9. Usui J, Tawara-lida T, Takada T, et al. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976–2009). *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157356.
10. Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, et al. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. *J Clin Invest*. 2017; 127: 321–334.
11. Vasse M, Paysant I, Soria J, et al. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13. *Br J Haematol*. 1996; 93 (4): 955–961.
12. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2014; 124: 2299–2306.
13. Elloumi N, Fakhfakh R, Abida O, et al. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2017; 190 (3): 328–339.
14. Tizaoui K, Naouali A, Kaabachi W, et al. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2015; 211 (3): 219–225.
15. Valverde-Villegas JM, Dos Santos BP, de Medeiros RM, et al. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background. *Hum Immunol*. 2017; 78 (2): 221–226.

© А.В. Медведев, А.Ф. Абукиров, А.С. Зайцева, Л.А. Мазаева, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелёв, Н.М. Шмелёва, 2020

УДК 616.24-002-056.3:616.12-005.4

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27

## ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ, СОЧЕТАЮЩИЙСЯ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЕ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

**МЕДВЕДЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: alexmedved\_1@mail.ru  
**АБУКИРОВ АНВЕР ФАТИКОВИЧ**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: abubik\_1@mail.ru  
**ЗАЙЦЕВА АННА СЕРГЕЕВНА**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: anyasyls@yandex.ru  
**МАЗАЕВА ЛАРИСА АЛЕКСЕЕВНА**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru  
**МАКАРЬЯНЦ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: Roman4000@yandex.ru  
**ШМЕЛЁВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ**, докт. мед. наук, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-08, e-mail: eishmelev@mail.ru  
**ШМЕЛЁВА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: eishmelev@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца, оценка влияния этих заболеваний друг на друга. **Материал и методы.** В исследование вошли 48 больных гиперсенситивным пневмонитом и 23 больных с ишемической болезнью сердца. Больные были разделены на две группы. Основную группу составили 22 больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца. В группу сравнения вошли пациенты двух подгрупп: 26 больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца и 23 больных с ишемической болезнью сердца без гиперсенситивного пневмонита. Наличие ишемической болезни сердца подтверждалось характерными клиническими признаками, электрокардиографическими и эхокардиографическими изменениями. Для оценки функционального статуса проводился тест с 6-минутной ходьбой, спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких. Проанализированы клинические симптомы, данные лучевых и эхокардиографических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Интенсивность клинических симптомов (одышка, кашель) была существенно