

УДК 616.611—002—092—097

В. С. Шевченко

ІМУНОАДСОРБЦІЙНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ І РОЛЬ НОРМАЛЬНИХ ТА ІМУННИХ АУТОАНТИТІЛ В ЙОГО ПАТОГЕНЕЗІ

Проблема аутоантитілоутворення і аутоімунних захворювань є вузловою в сучасній неінфекційній імунології та інтенсивно вивчається як в експерименті, так і в клініці. У зв'язку з неповною адекватністю експериментальних моделей особливу важливість становить безпосереднє вивчення природно виникаючої патології у людини, в основі якої передбачаються аутоімунні процеси.

Типовим і поширеним прикладом природної імунопатології, тобто патології, викликаной імунологічними механізмами, без втручання експериментатора є, як відомо, гломерулонефрит. Тепер визнаються два основні патогенетичні типи цього захворювання: імунокомплексний і так званий аутоімунний [3, 8, 18, 21]. При цьому, коли щодо патогенезу імунокомплексного гломерулонефриту думки спеціалістів в основному ідентичні, то з питань механізмів патогенезу аутоімунного гломерулонефриту багато спірного і нез'ясованого. Тому метою даної статті було на підставі літературних і наших власних даних дати аналіз спірних питань імунопатогенезу аутоімунного гломерулонефриту, конкретизувати його, зіставити з імунокомплексним типом гломерулонефриту.

Імунокомплексний тип патогенезу гломерулонефриту. Під цим терміном, введеним Діксоном [8], розуміють гломерулонефрит, основною патогенетичною ланкою якого є не самі антитіла, а розчинні імунні комплекси «антиген + антитіло + комплемент». Поеднання цих трьох компонентів у єдиний комплекс здійснюється в крові з наступним відкладанням у різних тканинах, причому найбільшою мірою в органах, що здійснюють фільтраційну, видільну функцію, наприклад у нирках. Відкладання імунних комплексів у нирках при гломерулонефриті переконливо показано методами світлової, електронної та імуофлюоресцентної мікроскопії [8, 24, 26]. Імуофлюоресцентна мікроскопія дозволила встановити, що до складу імунних комплексів входять три класи імуноглобулінів *IgG*, *IgM*, *IgA* і третій компонент комплементу (*C'3*) [26]. Істотним у морфологічній картині депозитів імунних комплексів у нирках при гломерулонефриті є їх нерівномірний, гранулярний вид внаслідок не імунного, а механічного характеру фіксації комплексів у нирках [8]. Отже, гломерулонефрит може бути викликаний (і здебільшого викликається) найрізноманітнішими ненирковими антигенами як екзогенного, так і ендогенного походження, при умові, що вони викликають утворення гомологічних антитіл з наступним комплексоутворенням: «антиген + антитіло + комплемент».

Фізіологічний сенс імунного комплексоутворення може полягати, на нашу думку, в метаболізмі та елімінації з організму певних антигенів і антитіл; проте за певних умов, аналіз яких виходить за рамки цієї статті.

ті, цей процес викликає або сприяє розвитку патології органа, що бере участь у метаболізмі розчинних імунних комплексів.

Оскільки для порівняльного аналізу імунокомплексного і аутоімунного типів патогенезу гломерулонефриту і конкретизації його (що є метою даної статті) принципіально важливе джерело антигенів, які викликають антитілоутворення при гломерулонефриті, наведемо відповідні приклади.

Так, при гломерулонефритах стафілококової і стрептококової етіології утворення імунних нефритогених комплексів викликається антигенами відповідних мікробів [2, 7]. Імунокомплексні гломерулонефрити можуть бути викликані австралійським антигеном та іншими, пов'язаними з вірусною інфекцією, особливо верхніх дихальних шляхів [27, 30]. Етіологічними факторами гломерулонефриту можуть служити деякі медикаменти, що мають властивості неповних антигенів, так званих гаптенів. Так наприклад, Халлауер [13] описав хронічний імунокомплексний гломерулонефрит, викликаний у хворого на ревматизм у процесі лікування його Д-пеніциламіном. Особливий інтерес становить та обставина, що навіть через чотири місяці після припинення введення препарату характерні імунологічні ознаки гломерулонефриту не тільки не зникали, але стали більш виразними. Екзогенним джерелом імунних комплексів, що викликають гломерулонефрит, можуть, на нашу думку, послужити також ізоантигени клітин крові, що індукують, як відомо, при багаторазових гемотрансфузіях утворення антилімфоцитарних ізоантитіл. Про можливість участі антитіл до клітин крові в патогенезі гломерулонефриту свідчать, зокрема, дані про випадок хронічного гломерулонефриту, супроводжуваного виробленням антиеритроцитарних і антилімфоцитарних аутоантитіл та обширними відкладаннями імуноглобулінів у гломерулах.

Наведені приклади переконливо ілюструють положення про те, що імунокомплексний гломерулонефрит досить часто є результатом різнорідної екзогенної імунізації організму. Проте, імунокомплексний характер гломерулонефриту може бути результатом і аутоімунізації. Класичним прикладом ендогенного, тобто аутоімунного імунокомплексного гломерулонефриту є вовчаковий нефрит, постійна патогенетична ланка якого — це відкладання в нирках комплексів, утворених ДНК з аутоантитілами до неї [4, 6]. Сюди ж слід віднести й деякі випадки захворювань, які проявляються синдромом Гудпасчура, що підтверджується, по-перше, наявністю при цій патології такого загальновизнаного симптому імунокомплексних захворювань, як гранулярний характер депозитів у нирках [6, 9]; по-друге, виявленням у крові таких хворих комплексоутворюючих аутоантитіл до антигенів різних тканин, але не нирок: ядер клітин тимуса, рибосом клітин печінки; і, нарешті відсутністю антитіл до базальної мембрани нирок у крові, а також в елюатах з нирок хворих з гранулярними відкладаннями [6].

Слід особливо відзначити, що саме гранулярний характер відкладень імунних комплексів у нирках є істотним морфологічним атрибутом імунокомплексного гломерулонефриту і відбиває не специфічний, не імунний, а механічний характер відкладання імунних комплексів у гломерулах.

Отже, імунокомплексний гломерулонефрит характеризується двома основними рисами: 1) відсутністю участі антигенів нирок в аутоімунізації організму, 2) неімунологічним механізмом відкладання імунних комплексів у нирках.

Аутоімунний тип патогенезу гломерулонефриту. Гіпотеза про аутоімунний характер патогенезу гломерулонефриту бере початок з дослідів,

в яких гломерулонефрит у тварин був викликаний масивними введеннями тканинних (не обов'язково ниркових) білків у суміші з мінеральним маслом (нефрит Хеймана) або різного роду неспецифічних цитотоксичних сироваток (нефрит Масугі). Неважко бачити, що засоби і шляхи індукції експериментальної імунопатології нирок досить далекі від умов виникнення гломерулонефриту в природних умовах. Тому прямим і єдиним доказом аутоімунного характеру гломерулонефриту, який виникає в природних умовах, може бути тільки виявлення в ураженому організмі аутоантитіл, яких нема в нормі, тобто утворених в результаті аутоімунізації нирковими антигенами в ході патологічного процесу. Проте, незважаючи на численність праць, присвячених імунологічному вивченню гломерулонефриту, ознаки, що можуть вказувати на ниркове походження антигенів, які викликали утворення аутоантитіл у хворих на гломерулонефрит (наприклад, антитіла до гломерулярної базальної мембрани) виявляють далеко не в усіх випадках. Так, за даними Вілсона [29, 30], антитіла до базальної гломерулярної мембрани виявляються тільки у 5—7% хворих на гломерулонефрит.

Так звані аутоімунні гломерулонефрити, тобто ті, при яких виявляються аутоантитіла, що беруть участь у патогенезі захворювання, в патогенетичному відношенні не є однорідною групою.

Ми вже відзначали, що частина аутоімунних гломерулонефритів за механізмом дії аутоантитіл є імунокомплексними, тобто супроводжуються попереднім утворенням розчинних комплексів аутоантигену з аутоантитілом. В інших випадках аутоімунного гломерулонефриту аутоантитіла відкладаються в нирках безпосередньо, без попереднього утворення розчинних імунних комплексів, в силу специфічної імунологічної спорідненості до антигенів ниркової тканини, тобто шляхом імуноадсорбції на тканині нирок, зокрема на базальних мембранах клубочків і каналців. Імуноадсорбцією, як відомо, називається процес вибіркового поглинання гомологічних антитіл антигенами, що містяться в нерозчинній основі, наприклад у мембранах.

Внаслідок специфічної імунологічної спорідненості до антигенів базальних мембран нирок ці аутоантитіла рівномірно адсорбуються в них та мають при мікроскопії характерний вигляд лінійних, а не гранулярних депозитів [3, 7]. З допомогою імуофлюоресцентної мікроскопії встановлено, що до складу лінійних депозитів входять тільки імуноглобуліни, але не імунні комплекси [3, 9, 26]. Для позначення таких адсорбованих у нирках аутоантитіл останнім часом застосовується єдиний термін «антитіла проти базальної мембрани», хоч насправді вони можуть бути спрямовані проти різних антигенних компонентів базальної мембрани як гломерул, так і каналців.

Цілком очевидно, що такого роду аутоімунні гломерулонефрити за своїм патогенезом різко відрізняються від імунокомплексних аутоімунних гломерулонефритів і тому потребують для конкретизації свого патогенезу спеціального терміна. Оскільки основним у патогенезі таких неімунокомплексних аутоімунних гломерулонефритів є специфічна адсорбція аутоантитіл антигенами мембран нирки, ми пропонуємо називати такий тип аутоімунного гломерулонефриту імуноадсорбційним на відміну від імунокомплексного.

Якщо механізм дії аутоантитіл на тканину нирки при гломерулонефриті уявляється досить чітким, саме їх походження не можна розцінювати однозначно, в зв'язку з співіснуванням тепер двох різних гіпотез про утворення аутоантитіл взагалі.

За одним уявленням, аутоантитіла є фізіологічним феноменом, постійно утворюються в організмі проти нормальних компонентів різних

тканин і в зв'язку з цим мають низьку специфічність. Низька специфічність, як характерна властивість нормальних протитканинних аутоантитіл, відзначена вже давно [15] і підтверджена пізніше [7]. Водночас на нашу думку, низька специфічність нормальних протитканинних аутоантитіл не суперечить, а може передбачати й їх низьку авідність. При деяких захворюваннях нормальні аутоантитіла всупереч своєму фізіологічному призначенню можуть брати участь у патогенезі. Зокрема, це може відбуватися в тих випадках, коли нормальні антитіла дістають доступ до тих чи інших тканинних структур внаслідок порушення їх проникності, а також в результаті виявлення в тканинних антигенах так званих прихованих у фізіологічному стані антигенних детермінант, які комплексментарні по відношенню до аутоантитіл, що може здійснюватися, наприклад, внаслідок порушеної рівноваги аутолітичних процесів у тканинах.

У більшості хворих на гломерулонефрит, на нашу думку, виявляють саме нормальні аутоантитіла. Так, в результаті обслідування 112 дітей, хворих на гломерулонефрит, встановлено [2], що частота виявлення у них антитіл до нирок майже не відрізнялась від спостережуваної у здорових дітей. Антитіла до різних тканин, у тому числі і до клітин петлі Генле виявлені як у хворих з аутоімунними захворюваннями (350 осіб), так і у хворих із захворюваннями неімунного походження (300 осіб); антитіла до базальної мембрани при відсутності відкладання цих антитіл у нирках виявлені [9] в крові хворих на хронічний гломерулонефрит, синдром Гудпасчура та інші захворювання, що свідчить про те, що ці антитіла не завжди причетні до патогенезу і, очевидно, можуть бути також віднесені до нормальних аутоантитіл.

Нами виявлені [4, 5] в сироватці крові хворих на гломерулонефрит так звані нормальні протитканинні преципітини, тобто передіснуючі в нормі як у людини, так і у тварин. Активність цих преципітинів, які особливо активно реагують з екстрактами з нирок, підвищена на кінцевій стадії гломерулонефриту, що чітко виявляється при гемодіалізі [5]. Очевидно, ці преципітини можуть брати участь у патогенезі ураження нирок шляхом імуноадсорбції на мембранах нирок.

Отже, виявлення у хворих на гломерулонефрит аутоантитіл, ідентичних спостережуваним у здорових осіб, тобто нормальним аутоантитілам, ніяк не може свідчити про те, що утворення цих антитіл викликане ураженими нирками.

Оскільки детальне обговорення механізмів утворення нормальних аутоантитіл виходить за рамки нашої статті, слід відзначити лише, що з даного питання існують різні точки зору, в тому числі й такі, що припускають і неімунний механізм утворення нормальних аутоантитіл [1, 4, 11].

Іншого роду аутоантитілами є такі, яких нема в нормі, та які утворюються внаслідок імунізації організму антигенами ураженого патологічним процесом органа. Ці імунні аутоантитіла, на відміну від інших, повинні мати (і, як правило, мають) органну специфічність, оскільки органоспецифічні антигени (тобто антигени, властиві даному органу) серед тканинних антигенів мають найвищу потенціальну аутоімуногенність. Відомий спеціаліст з цього питання Вітебський [31], наприклад, вважає, що «аутоенсибілізація, якщо й взагалі можлива, спрямована проти дуже специфічних компонентів окремих органів..., яких більше нема в організмі». Тому виявлення органоспецифічних протиниркових аутоантитіл становило б особливу важливість, оскільки стало б безумовним показником аутоімунного осередку в нирках. Проте, хоч наявність органоспецифічних, потенційно аутоімуногенних антигенів у нирках

експериментально доведена [25], в літературі навряд чи є достовірні відомості про органоспецифічні аутоантитіла у хворих на гломерулонефрит. Серед числених праць з імунopatології гломерулонефриту є лише одна [19], в якій посередньо вказується на органоспецифічний характер виявлених авторами аутоантитіл [8] у хворих на гломерулонефрит. Ці антитіла, виділені з крові та елюйовані з тканини нирок хворих, після введення мавпам викликали гломерулонефрит, причому введені антитіла фіксувались тканинами нирки, але не інших органів мавп, що визначалось методом непрямой імунофлюоресценції. Проте, в цьому дослідженні органоспецифічний характер аутоантитіл не може вважатися остаточно доведеним, оскільки він не був досліджений методом виснаження. Наступні праці цього ж автора [22, 23] не підтвердили його раннього повідомлення про органоспецифічні аутоантитіла, навпаки, в них описувались неорганоспецифічні аутоантитіла, які фіксувались у хворих на хронічний гломерулонефрит не тільки в нирках, але й в інших органах.

В результаті порівняльного аналізу різних типів патогенезу гломерулонефриту можна заключити, що здебільшого гломерулонефрит носить імунокомплексний характер, зумовлений алергічною дією розчинних комплексів найрізноманітніших антигенів з специфічними антитілами. Ці антигени в деяких випадках можуть бути аутологічного походження з різних тканин, причому зовсім не обов'язково — з нирок. Значно рідше у хворих на гломерулонефрит здійснюється безпосередня імуноадсорбція аутоантитіл на мембранах нирок, тобто захворювання носить імуноадсорбційний характер. У патогенезі імуноадсорбційних гломерулонефритів беруть участь, в основному, судячи з власних і літературних даних, нормальні, тобто передіснуючі в нормі, аутоантитіла. Участь в імуноадсорбційному гломерулонефриті імунних аутоантитіл ще доведена недостатньо та інтенсивно досліджується.

Отже, імунологія гломерулонефриту, що має гуморальні прояви, тобто супроводжується утворенням розчинних, а не клітинних антитіл, представлена нами у вигляді групи конкретних патогенетичних типів: I тип — імунокомплексний а) екзогенний з антитілоутворенням на екзогенний антиген, б) ендогенний, тобто з аутоантитілоутворенням; II тип — імуноадсорбційний а) «нормальний», тобто з імуноадсорбцією нормальних аутоантитіл у нирках, б) імунний, тобто з адсорбцією імунних аутоантитіл у нирках.

Така конкретна типізація водночас наочно показує, що термін «аутоімунний гломерулонефрит» тепер недостатній, оскільки відбиває тільки один аспект патогенезу, а саме факт аутоантитілоутворення, не розкриваючи, з одного боку, механізму аутоантитілоутворення, а з іншого боку, — механізму участі аутоантитіл у патогенезі гломерулонефриту. В зв'язку з цим тепер недостатньо знати, що даний випадок гломерулонефриту є аутоімунним, оскільки аутоімунними можуть бути, як показано вище, цілком різні в патогенетичному відношенні гломерулонефриту типи: 1) імунокомплексний ендогенний і 2) імуноадсорбційний «нормальний» або імунний.

Ми усвідомлюємо, що типи імунопатогенезу гломерулонефриту не можуть бути незмінними. За певних умов вони, очевидно, зазнають взаємних перетворень. Проте, це не принижує значення конкретної імунопатогенетичної класифікації гломерулонефриту, оскільки вона необхідна для розробки адекватного патогенетичного лікування цього захворювання на різних стадіях його розвитку.

Л і т е р а т у р а

1. Вязов О. Е. Иммунология эмбриогенеза, М., 1962.
2. Краснова К. Н., Ченчикова Э. П. Показатели специфического и неспецифического иммунитета у детей, больных гломерулонефритом.— Педиатрия, 1970, 2, 78—83.
3. Тареев Е. М. Основы нефрологии, М., 1972.
4. Шевченко В. С. О нормальных противотканевых преципитинах сыворотки мышей как возможных аутоантителах особого типа.— Бюлл. эксп. биол. мед., 1969, 67, 4, 122—123.
5. Шевченко В. С. Повышение активности нормальных противотканевых преципитинов сыворотки крови у больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом.— Урология и нефрология, 1975, 3, 13—16.
6. Beirne G. Goodpasture syndrome. Dissociation from antibodies to glomerular basement membrane.— Arch. int. Med., 1973, 132, 2, 261—263.
7. Boyden S. Natural antibodies and the immune response.— Advances immunol., 1966, 5, 1—28.
8. Dixon F. Immune complex diseases.— J. int. Med., 1972, 59, 6, 413—415.
9. Eisinger A. et al. Immunofluorescence in a case of Goodpasture' syndrome.— Nephron, 1973, 11, 1, 1—6.
10. Ford P. A naturally occurring human antibody to loops of Henle.— Clinic. Exp. Im., 1973, 14, 4, 569—572.
11. (Grabar P.) Грабар П. Основы иммунологии.— В кн.: Иммунология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител, М., 1963, 9—60.
12. Gutman R. The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis.— Medicine, 1972, 51, 1, 1—25.
13. Hallauer W. Immunkomplexnephritis mit nephrotischem Syndrom unter Therapie mit D—Penizillamin.— Schweiz. med. Wochenschr., 1974, 104, 12, 434—438.
14. Hughes G. The diagnosis of systemic lupus erythematosus.— Br. J. Haemat., 1973, 25, 4, 409—413.
15. Kidd J., Friedewald W.— J. Exp. Med., 1942, 76, 6, 543—578.
16. Klassen J. et al. Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular-basement-membrane glomerulonephritis.— N. Engl. J. Med., 1974, 290, 24, 1340—1344.
17. Koffler D. Systemic lupus erythematosus: prototype of immune complex nephritis in man.— Exp. Med., 1971, 134/3, 11, 169—179.
18. Lagrue G. Les phenomenes d'hypersensibilite avec anticorps circulants en pathologie renale.— Rev. franc. allergol., 1971, 11, 3, 249—256.
19. Lerner R., Classock R., Dixon F. The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis.— J. Exp. Med., 1967, 126, 6, 989—1004.
20. Lewis E. Immunopathologic features of a patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage.— Am. J. Med., 1973, 54, 4, 507—513.
21. Mahieu P. Detection of humoral and cell mediated immunity to kidney basement membranes in human renal diseases.— Amer. J. Med., 1972, 53, 2, 185—192.
22. McPhaul J., Dixon F. The presence of antiglomerular basement membrane antibodies in peripheral blood.— J. Immunol., 1969, 103, 6, 1168—1175.
23. McPhaul J., Dixon F. Characterization of human antiglomerular basement membrane antibodies eluted from glomerulonephritic kidneys.— J. Clin. Invest., 1970, 49, 2, 308—317.
24. Michael A. Immunologic aspects of the nephrotic syndrom.— Kidney int., 1973, 3, 2, 105—115.
25. (Milgrom F.) Милгром Ф. Аутоиммунитет и трансплантация.— В кн.: Пересадка органов и тканей у человека, М., 1973, 453—469.
26. Morel M. Immunohistochemical investigations of renal glomerular changes.— Pol. arch. med. wewnet., 1971, 46, 6, 715—718.
27. Peters D. The immunologic basis of glomerulonephritis.— Proc. Roy. Soc. Med., 1974, 67, 2, 557—562.
28. Stein G. Zum Nachweis von Antikörpern gegen Nierengewebe im Serum von Patienten mit Glomerulonephritis.— Dtsch. gesundheitsw., 1973, 28, 46, 2181—2187.
29. Wilson C., Dixon F. et al. Antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis.— Kidney int., 1973, 3, 2, 74—89.
30. Wilson C., Dixon F. Ativiral antibody remponses in patients with renal disease.— Clin. Immunol. a. immunopathol., 1973, 2, 1, 121—132.
31. (Witebsky E.) Витебский Е. Аутоенсибилизация и болезнь.— В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии.— Л., 1970, 129—137.

V. S. SHEVCHENKO

IMMUNOADSORPTIVE GLOMERULONEPHRITIS AND ROLE
OF NORMAL AND IMMUNE AUTOANTIBODIES IN ITS PATHOGENESIS

Summary

The so-called «autoimmune glomerulonephritis» by its pathogenesis is not a single nosological unit. The following types of glomerulonephritis pathogenesis with autoantibodies participation are distinguished: (1) immunocomplex endogenic (2) immunoadsorptive: a) the «normal» type (with participation of normal autoantibodies), b) the immune type (with participation of immune autoantibodies). Though transition of one type of glomerulonephritis pathogenesis into another is possible, nevertheless such a division may be of use selection of the treatment method at different stages of the disease.

Group of Kidneys Transplantation,
Institute of Urology, Kiev