

© А.Л. Арьев, А.Б. Изотова, 2004
УДК 616.611-002-092

А.Л. Арьев, А.Б. Изотова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МЕМБРАНОЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

A.L.Ariev, A.B.Izotova

A MODERN IMAGE OF PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: нефрология, идиопатический мембранозный гломерулонефрит, патогенез.
Key words: nephrology, idiopathic membranous glomerulonephritis, pathogenesis.

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) относится к непролиферативным формам гломерулонефритов. Диагноз МГН ставится на основании гистологического и иммунофлюоресцентного исследований нефробиоптата. Патогномоничными признаками идиопатического МГН являются субэпителиальные отложения депозитов без клеточной пролиферации или инфильтрации клубочков при световой микроскопии и отсутствие сопутствующих заболеваний и патологий, способных вызвать подобные морфологические изменения.

В настоящее время МГН является одной из самых изучаемых заболеваний почек среди взрослых. У больных хроническим гломерулонефритом мембранозный ГН является наиболее частой причиной протеинурии нефротического уровня [1].

МГН – иммунокомплексное заболевание. При котором иммунные комплексы образуются *in situ* и являются причиной всех последующих повреждений, приводящих к развитию этого заболевания.

Экспериментальная модель МГН на животных

Знания патогенеза МГН были значительно пополнены благодаря изучению модели МГН на крысах, которая называется гломерулонефритом Хеймана.

Предполагается, что высокоспецифичные и высокодифференцированные эпителиальные клетки или подоциты являются мишенью патологического процесса в клубочках. Исследователи экспериментальной модели сфокусировали свое внимание на идентификации антигенов иницирующих иммунный ответ, роли комплемента и его активации в повреждении почечного клубочка и процессах, следующих за этими событиями.

D. Kerjascki, M.G. Farquahar и соавт. описали антигенные детерминанты гломерулонефрита Хеймана [2]. Щеточная кайма и эпителиальные клетки клубочков имеют перекрестно реагирующий антиген, который был назван мегалином (gp330). Он представляет собой 330-kD гликопротеид – часть подгруппы рецепторов липопротеинов низкой плотности, которые локализуются в клотриновых ямках в эпителиальных клетках клубочков и в щеточной кайме проксимальных канальцев. Второй по значимости антиген называется рецептор-ассоциированный антиген (РАП), он является внутриклеточным спутником мегалина, к которому присоединяются антитела. Сходством между МГН и ГН Хеймана является наличие субэпителиальных депозитов, связывание депозитов с базальной мембраной клубочков, активация конечного звена комплемента и высокая протеинурия. Но в отличие от ГН Хеймана при МГН у людей мегалин был найден в проксимальных канальцах и не найден в клубочках. Таким образом антиген, который является мишенью для антител в клубочках, у людей не был обнаружен.

МГН теория IgG подкласса 4

D.B.G. Oliveira выдвинул теорию патогенеза МГН, в которой присутствие антигена-мишени не обязательно для развития патологического процесса [3]. Известно, что в нормальном организме человека постоянно происходит формирование аутоантител и иммунных комплексов. Они способны активировать комплемент по классическому пути, присоединять компоненты комплемента и прикрепляться к CR1 рецепторам на эритроцитах. В присоединенном виде иммунные комплексы не могут свободно циркулировать в кровяном русле и

откладываться в тканях и органах. Эритроциты приносят иммунные комплексы, содержащие аутоантитела в печень, где они инактивируются протеолитическими ферментами.

По данным многих авторов, иммунные депозиты при МГН в основном состоят из 4 подкласса иммуноглобулинов G и C3 компонента комплемента. Из-за низкой аффинности IgG4 не способны активировать комплемент по классическому пути и осесть на эритроцитах. Поэтому IgG4 свободно циркулируют в крови, образуют иммунные комплексы, депонируются в тканях и органах и фильтруются в почечном клубочке. Обладая низкой аффинностью, иммунные комплексы, содержащие IgG4, могут диссоциировать в клубочке, проходить через мембрану и осаждаться на эпителиальной стороне базальной мембраны клубочка. Пройдя через мембранный барьер, комплексы могут вновь агрегировать в субэпителиальном пространстве и активировать комплемент, но уже по альтернативному пути. Дальнейшие события вызывают изменения базальной мембраны, приводящие к протеинурии.

Такая теория объясняет многие факты, характеризующие МГН: превалирование именно 4-го подкласса иммуноглобулинов G в субэпителиальных депозитах и C3 компонента комплемента. При такой версии патогенеза присутствие в клубочках антигена, аналогичного мегалину в нефрите Хеймана, не обязательно.

Другой особенностью МГН у человека является превалирование мужского пола. Необходимо отметить тот факт, что у мужчин уровень IgG4 намного выше, чем у женщин. Вероятно поэтому у мужчин обнаруживается большая склонность к формированию иммунных депозитов, содержащих IgG4.

Интересной чертой МГН является то, что заболевание вызывается некоторыми препаратами: D-пенициллинами, солями золота, компонентами ртути. Именно эти препараты вызывают аутоиммунный синдром у лабораторных животных. Они активизируют определенный подкласс Т-хелперов, называемый Th2. Th2 клетки продуцируют цитокины, среди которых IL4, который вызывает трансформацию В-клеток в плазматические клетки. А плазматические клетки продуцируют IgE и IgG4 у мужчин.

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе МГН

Говоря о клеточном звене иммунитета, необходимо упомянуть, что большинство, если не все важные клеточно-зависимые иммунные реакции, вовлеченные в патогенез гломерулонефрита, явля-

ются Т-зависимыми [4]. Первичная роль Т-клеток в патогенезе модели ГН ясна. CD4+зависимый гуморальный ответ приводит к отложению иммуноглобулинов в клубочках и активации комплемента. Помощь CD4+ в иммунном ответе оказывают Th2 клетки, которые продуцируют интерлейкины 4, 5, 6, 10 и 13 [5].

На ранних стадиях заболевания среди клеток, инфильтрирующих интерстиций и клубочки, обнаруживаются Т клетки и макрофаги. Роль клеточного иммунного ответа в патологическом процессе ГН подтверждается наблюдениями, что снижение количества цитотоксичных CD8+ клеток уменьшает повреждение. Также использование моноклональных анти-CD4 и анти-CD8 антител изменяет течение заболевания [6].

Участие системы комплемента в патогенезе МГН

Как уже говорилось ранее, активация системы комплемента в МГН осуществляется альтернативным путем. Это приводит к высвобождению биологически активных факторов в процессе образования общего для обоих путей комплекса C5b-C9, называемого мембран-атакующим комплексом (МАК), который помимо лизиса клеток через формируемые повреждения, напоминающие трансмембранные каналы, стимулирует экспрессию ряда воспалительно-активных молекул гломерулярными эпителиальными и мезангиальными клетками (ИЛ-1, TNF, эйкозаноиды, bFGF, PDGF), вызывает транслокацию р-селектина на эндотелиальную поверхность. Это является важным моментом в развитии механизма адгезии [7].

Роль комплемента как медиатора при иммунных болезнях почек определяется его взаимодействием с другими медиаторными системами, например, с нейтрофилами. Однако имеются данные о повреждающем действии комплемента на фильтрационный барьер клубочка в отсутствие нейтрофилов и других клеток. По данным A. Cohen и соавт. (2003 г.), при мембранозном гломерулонефрите хемотаксиса и активации клеток воспаления не происходит, так как гломерулярная пролиферация и инфильтрация клетками воспаления обычно отсутствуют. МАК рассматривается как невоспалительный медиатор гломерулярного повреждения [8]. Так же найдена значимая корреляция между канальцевыми отложениями МАК и степенью тубуло-интерстициального повреждения [9].

Активация комплемента, происходящая в клубочке, может не отражаться на уровне и профиле сывороточного комплемента.

Активация комплемента играет немаловажную

роль в гломерулярном повреждении и появлении протеинурии. Подтверждением этому служит обнаружение C5b-9 мембран-атакующего комплекса в составе иммунных депозитов в почечных клубочках при МГН. Уменьшение количества компонента и снижение протеинурии достигается введением сыворотки из яда кобры, хотя процесс образования депозитов не изменяется. По-видимому, подоциты имеют механизмы защиты от агрессии МАК. В такой ситуации подоциты включают естественный эндоцитозный путь для утилизации МАК, который генерируется внутри иммунных комплексов и является причиной гломерулярных повреждений, а также в силу способности проникать в мембрану подоцитов, вызывает в ней деструктивные изменения. Показано, что вслед за вторжением C5b-9 в мембрану подоцитов имеет место массивное проникновение этого комплекса через клатриновые пузырьки. Везикулярный транспорт переносит МАК в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз и везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, где МАК может быть определен как в активную фазу экспериментального нефрита, так и при человеческой мембранозной нефропатии [10]. В моделях экспериментального МГН, как и у человека, экскреция МАК с мочой по данным различных авторов может служить маркером активности болезни и коррелирует с нарушенной функцией почек и наличием гломерулярных отложений МАК [11, 12]. Таким образом этот процесс вызывает протеинурию, пока неизвестно.

Роль цитокинов и других биологически активных веществ в развитии МГН

Следующей областью исследования было изучение процессов, происходящих в подоцитах в ответ на внедрение МАК. Подоциты реагируют на повреждение не пролиферацией, а гипертрофией и увеличением продукции матрикса. Как в экспериментальной модели у крыс, так и при МГН у людей активизируются специфические изоформы TGF β 1 и рецепторов к нему, что приводит к накоплению избыточного матрикса, а также известно, что TGF играет большую роль в почечном фиброгенезе. E. Honkanen и коллеги исследовали экскрецию TGF- β 1 с мочой у больных идиопатическим МГН. В данном исследовании наблюдали изменение экскреции TGF по мере прогрессирования заболевания. Контрольной группой были здоровые люди. Результаты сравнивали с морфологической картиной и клиническими проявлениями через 12 месяцев. Было установлено, что уровень TGF у больных идиопатическим МГН значительно пре-

вышает таковой у здоровых лиц. Корреляции уровня TGF с изменением функции почек и продолжительностью заболевания не обнаружено. Была обнаружена зависимость между клеточной инфильтрацией интерстиция, склероз/фиброзным индексом при морфологическом исследовании нефробиоптата и экскрецией TGF с мочой [13].

Этот же автор оценил в своем исследовании экскрецию эндотелиального фактора роста (ЭРФ) с мочой у больных МГН. Известно, что ЭРФ увеличивает пролиферацию эндотелиальных сосудистых клеток, ангиогенез, микроваскулярную проницаемость и хемотаксис моноцитов, кроме того он активирует протеиназы. В нормальных почках ЭРФ в основном выделяется подоцитами. Контрольной группой были здоровые люди. Группой сравнения – больные сахарным диабетом, васкулитами с фокальным сегментарным гломерулосклерозом.

У больных идиопатическим МГН экскреция ЭРФ с мочой была ниже, чем в группе здоровых, среди больных другими исследуемыми патологиями. Уровень ЭРФ был неизменен. За время наблюдения у 15 пациентов наблюдалось снижение протеинурии, которое ассоциировалось с повышением экскреции ЭРФ с мочой. Персистирование заболевания связано со сниженным уровнем секреции ЭРФ [14].

В последних публикациях развитие протеинурии связывают с нарушенной в результате воздействия TGF β 1 экспрессией матричных генов. По данным авторов статьи, иммунные депозиты, откладываясь в субэпителиальном пространстве, стимулируют продукцию TGF β 1 подоцитами, который, в свою очередь, приводит к появлению количественно и качественно измененного матрикса гломерулярной базальной мембраны и нарушению ее проницаемости. Формирование шипов, состоящих в основном из ламинина, происходит в результате тех же процессов.

Клеточным ответом на повреждение комплексом является экспрессия специфических протеинов, действие которых приводит к гипертрофии подоцитов, формированию избыточного количества матрикса и гломерулосклерозу, по данным S.J. Shankland и соавт. [15].

Другие авторы считают, что клеточный ответ на повреждение возникает вследствие активации специфических сигнальных путей. A.V. Cybulsky и соавт. недавно доказал, что количество цитоплазматической фосфолипазы A2 клубочков увеличивалось вместе с количеством C5b-9 в экспериментальной модели Хеймана. Такое повышение вышеперечисленных агентов приводит к высвобождению пред-

шественников арахидоновой кислоты, которая играет большую роль в синтезе эйкозаноидов, таких как простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, которые принимают участие в повреждении базальной мембраны клубочков. Блокирование на уровне активации фосфолипазы может стать новым подходом к лечению МГН у человека [16].

Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоциты и активизирует клетки для продуцирования токсичных ядовитых компонентов.

МАК вызывает образование свободных радикалов кислорода в экспериментальной модели гломерулонефрита. Применение антиоксидантной терапии значительно снижает протеинурию, но не влияет на образование иммунных депозитов [17].

МАК также индуцирует продукцию специфических протеиназ, таких, как желатиназа, металлопротеиназа-9, которые разрушают коллаген в базальной мембране клубочков: повреждаются ионный и механический барьеры базальной мембраны и нарушается ее проницаемость для альбуминов.

Несмотря на сходство экспериментальной модели ГН у крыс и МГН у человека, и детальным ее изучением на молекулярном уровне, патогенез этого заболевания у человека попрежнему остается неизвестным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Porush IG, Fanbert PF. Primary glomerular disease. Renal disease in the aged. Little, Brown, Boston 1991; 127-168
2. Farquar MG, Saito A, Kerjaschki D et al. The Heymann nephritis antigenic complex: Megalin (gp330) and RAP.J. *Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47
3. Oliveira DBG. The immunopathogenesis of membranous nephropathy. *Minerva Med* 2002; 93: 323-331
4. Holdsworth SR, Neale JS. Macrophage induced glomerular injury. Cell transfer studies in passive autologous antiglomerular basement membrane antibody-mediated experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 1984; 51: 172-180
5. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-1994
6. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1224-1233
7. Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. Philadelphia W.B., Saunders Company 1996; 5th ed
8. Rautberg EW, Lieberknecht HM, Wingen M, Ritz E. Complement membrane attack (МАК) in idiopathic IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 35: 820-829
9. Alexopoulos E, Seron D, Hartley B, Cameron JS. Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy: the role of the interstitial infiltrates. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 404-416
10. Титова ВА. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза. *Нефрология* 1999; 3 (2): 7-18.
11. Honkanen E, Teppo AM, Meri S et al. Urinary excretion of cytokines and complement SC5b-9 in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (11): 1553-1559
12. Kon SP, Coupes B, Short CD et al. Urinary C5b- excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1953-1958
13. Honkanen E. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2562-2570
14. Honkanen E, Teppo AM, Gronhagen-Riska C. Decreased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 579 (6): 2343-2352
15. Shankland SJ. New insights into pathogenesis of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 1204-1205
16. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, McTavish AJ. Complement-induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 1052-1062
17. Harper L, Cockwell P, Dwoma A, Savage C. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59: 1729-1738

Поступила в редакцию 01.10.2004 г.