

Для индуцирования раннего лютеолиза необходимо введение высоких доз агонистов либо ежедневное их введение во время лютеиновой фазы.

Мужская контрацепция

У здоровых мужчин ежедневное введение ЛГ-РГ-агонистов вызывает снижение секреции гипофизом ЛГ и ФСГ, а также тестостерона. Для преодоления импотенции необходима заместительная терапия андрогенами. Этот метод мужской контрацепции, основанный на применении агонистов, трудно контролировать, поскольку у некоторых мужчин с гипогонадизмом сперматогенез может быть вновь восстановлен при помощи тестостерона [1].

Подавление секреции андрогенов имеет важное значение при терапии гормонально-зависимых опухолей, а также при доброкачественной гипертрофии предстательной железы.

Заключение

Накапливаемая информация о физиологических процессах, происходящих на уровне гипофиза под влиянием секреции ЛГ-РГ в пульсирующем режиме, изменила подходы к применению высокоактивных стимулирующих агонистов. В настоящее время эти пептиды изучают на предмет временного обратимого подавления секреции гонадотропинов.

Синтезированы многие ЛГ-РГ-агонисты, проведены клинические исследования, направленные на разработку новых подходов к проблеме контрацепции, однако по большей части эти препараты оказались недостаточно эффективными для клинического применения. Применение аналогов ЛГ-РГ при лечении женщин, у которых использование других методов контрацепции представляет определенный риск, может иметь преимущества с клинической точки зрения (хорошая биологическая толерантность и быстрая обратимость контрацептивного эффекта).

Терапия ЛГ-РГ в пульсирующем режиме, осуществляемая при помощи специальных инфузионных насосов, более эффективна при гипогонадотропном гипогонадизме и гипоталамической аменорее центрального генеза, поэтому она нашла применение в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baranetsky N. G., Carlson H. E. // Fertil. Steril. — 1980. — Vol. 34. — P. 477—482.
2. Bergaust C., Nillius S. // J. Contracept. — 1978. — Vol. 19. — P. 497—506.
3. Bergaust C., Nillius S. // Ibid. — 1980. — Vol. 22. — P. 341—347.
4. Bergmann V., Hardt W. // Lancet. — 1982. — Vol. 1. — P. 1097—1099.
5. Burgus F., Butcher J. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1972. — Vol. 69. — P. 279—282.
6. Casper R., Ien S. S. // Science. — 1979. — Vol. 204. — P. 408—410.
7. Crowley W. T., Artheer M. S. // J. Endocrinol. — 1980. — Vol. 260, Abstracts. — N 743.
8. De Lange W. E. // Acta endocrinol. — 1979. — Vol. 91. — P. 177—183.
9. Donald R. A., Wheeler M. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 18. — P. 385—389.
10. Faure N., Kabrie F. // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 37. — P. 416—424.
11. Hanker J. P., Bohnet N. G. // Neuroendocrinol. Lett. — 1980. — Vol. 2. — P. 269—278.
12. Klijn J. G., De Long F. H. // Lancet. — 1982. — Vol. 1. — P. 1213—1216.
13. Krause U., Hahn J. // Neuroendocrinol. Lett. — 1981. — Vol. 3. — P. 255—260.
14. Ksenija J., Gersak M. // Hum. Reproduct. — 1994. — Vol. 9, N 9. — P. 1596—1599.
15. Kunit P., Danner M. // J. Androl. — 1980. — Vol. 3. — P. 469—478.
16. Labkie T., Belanger W. // Ibid. — Vol. 1. — P. 209—227.
17. Labrit F., Cusan F. // Ibid. — P. 207—209.
18. Leyendeker G., Wild L. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 1214—1216.
19. Linde F., Doelle M. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 663—667.
20. Nillius S. J. // J. Contracept. — 1978. — Vol. 17. — P. 537—545.
21. Rabin D., McNeil L. W. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 557—561.
22. Sandow D., Hoechst A. G. // Department of Pharmacology, Clinical Application of LHRH and its Analogues. — Frankfurt, 1982.
23. Sandow J., Baeder L. // Int. J. Fertil. — 1980. — Vol. 25. — P. 213—221.
24. Sandow J., Rechenberg H. // J. clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 18. — P. 571—579.
25. Schoemaker J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 882—885.
26. Skarin G., Nillius W. // J. Contracept. — 1982. — Vol. 26. — P. 457—461.
27. Snyder P. S. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 48. — P. 864—868.
28. Steck T., Wernze H. // J. Gynecol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 5. — P. 235—247.
29. Swerdloff R. C., Heber D. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 171—172.
30. Swift A. D., Grichton G. // J. Endocrinol. — 1979. — Vol. 8. — P. 141—152.
31. Talis G., Menta F. // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 3. — P. 241—242.
32. Tarlatzic B. C., Bili B. // Hum. Reproduct. — 1994. — Vol. 9, N 14. — P. 1983—1986.
33. Tolis G., Ackman D. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1982. — Vol. 79. — P. 1658—1662.
34. Tsuguo U., Ianagisawa T. // J. Obstetr. Gynecol. — 1992. — Vol. 167, N 1. — P. 283—290.
35. Valk T. W. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 730—738.

Поступила 17.11.95

© О. И. КАМАЕВА, В. В. СУРА, 1996

УДК 616.61-02:616.379-008.64-092:612.017.1]-092

О. И. Камаева, В. В. Сура

ОБ УЧАСТИИ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации

Диабетическая нефропатия (ДН) вышла на первое место среди всех уточненных причин терминальной почечной недостаточности. Больные сахарным диабетом (СД) I типа составляют более половины всех пациентов, которым проводится лечение хроническим гемодиализом в США и странах Западной Европы [37, 58]. Среди больных СД, имеющих терминальную почечную недостаточность, 60% составляют лица старше 50 лет, поэтому им не всегда назначают гемодиализ. Однако гемодиализ все чаще применяется у пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому доля больных СД, особенно СД II типа, в центрах гемодиализа будет расти, значительно увеличивая затраты на лечение СД [43].

В настоящее время наряду с метаболической, гемодинамической и генетической теориями обсуждается роль иммунных нарушений в формировании и прогрессировании ДН.

Предпосылками к формированию гипотезы об иммунном генезе ДН послужило частое выявление повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов в крови, а также отложений иммуноглобулинов и комплемента в структурах почки больных СД [12, 51, 52]. Однако среди исследователей нет единодушия в объяснении этих фактов. Многие рассматривают бесспорно существующие иммунные отклонения, присущие ДН, как неспецифические эпифеномены [13, 52].

Иммунная гипотеза патогенеза ДН была сформулирована еще в 70-е годы [7, 52]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предполагать участие иммунокомплексного механизма в развитии ДН. При иммунофлюоресцентном исследовании ткани почек больных СД практически всегда выявляется свечение IgG, IgM, реже — IgA, C3 и других фрак-

ций комплемента вдоль базальных мембран клубочков (БМК) и канальцев очагово-гранулярного и линейного характера [3, 38, 51]. Причем, как показали недавние исследования, у больных с начальной ДН в 25% случаев выявляются линейные отложения IgM, IgG и C3, в то время как у больных с выраженной ДН иммунные депозиты имеют в основном гранулярный характер и содержат преимущественно IgA в сочетании с комплементом [6]. Интенсивные отложения IgG на клубочковой и канальцевой базальной мембране находят уже вскоре после трансплантации больному СД нормальной почки достоверно чаще, чем у других реципиентов. Представляет интерес обнаружение комплекса из 5 последних компонентов комплемента (фактора мембранной атаки) в мезангиуме, на тубулярной базальной мембране и в очагах гломерулосклероза при ДН. Эта находка более показательна в отношении участия иммунного механизма, чем обнаружение одиночных компонентов комплемента [36]. В сосудистой стенке сетчатки [24, 54], сосудах кожи и других органов [11] больных СД также часто находят отложения IgA, IgM, IgG, IgE, компонентов комплемента, что соответствует точке зрения об универсальности поражения микрососудистого русла при СД [38].

Вместе с тем ряд авторов склонны предполагать неспецифичность выявленного свечения, поскольку одновременно с иммунными белками на БМК выявляются отложения альбумина, фибрина, церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, обычно не присутствующих в составе иммунных комплексов (ИК) при экспериментальном или клиническом гломерулонефрите; часто отсутствуют компоненты комплемента [29, 45]. Выделенный из отложений IgG не обладает антигломерулярной активностью [53]. В половине случаев среди 37 исследованных образцов почечной ткани больных диабетом были обнаружены IgG и IgM. Элюированный из клубочков этих больных и из сыворотки больных СД без поражения почек IgG со структурами нормальных клубочков в реакции непрямой иммунофлюоресценции не связывался. Флюоресцирующий инсулин не связывался с базальной мембраной больных СД, а антитела к инсулину связывались в редких случаях. Это позволило авторам сделать заключение о том, что иммуноглобулины откладывались в БМК не вследствие иммунологических реакций, а в результате изменений БМК или дисфункции мезангия. Согласно точке зрения М. Brownlee и соавт. [27], в результате гликозилирования белков БМК повышается их способность связываться с макромолекулами иммуноглобулинов, вследствие чего они осаждаются в клубочках почек и составляют матрицу для формирования ИК.

Так, сывороточный альбумин и IgG, не обладая способностью связываться с нормальным коллагеном, легко присоединяются к гликозилированному коллагену [27], причем иммуноглобулин в дальнейшем может участвовать в усугублении повреждения структуры посредством вовлечения иммунных механизмов [30].

Ряд авторов рассматривают свечение IgG и C3-фракции комплемента гранулярного характера как следствие сочетания СД с вторичными иммунокомплексными поражениями почек — различными формами гломерулонефрита [40].

ДН на разных стадиях может осложниться иммунокомплексным гломерулонефритом, когда в роли антигена выступает экзогенный инсулин или какой-либо неизвестный белок. В качестве одного из predisposing факторов развития гломерулонефрита на фоне ДН может быть названа развивающаяся неспособность мезангиальных клеток к фагоцитозу веществ, проходящих через уже поврежденный клубочковый фильтр [51].

Разные авторы описывали сочетание ДН с мезангиопролиферативным, мембранопролиферативным, мембранозным, эпимембранозным гломерулонефритом и минимальными изменениями клубочков [18, 33, 46, 47]. Тем не менее случаи сочетания ДН с гломерулонефритом не так часты, в то время как иммунные белки в структурах почек и другие маркеры иммунокомплексной болезни, о которых будет сказано ниже, выявляются при СД практически постоянно, что свидетельствует о заинтересованности иммунной системы при ДН и в отсутствие второй патологии почек.

В. В. Серов и соавт. [13] указывали, что возникающие при СД изменения в артериолах и капиллярах, несмотря на формальное сходство с воспалением, никакого отношения к воспалению не имеют, а отражают попытку вывести недоокисленные продукты обмена за сосудистую стенку, в то время как развивающаяся пролиферация эндотелия и перителлия — лишь реакция на плазморею и инсудацию. Поэтому в отношении поражения микрососудов при СД употребляется термин "ангиопатия", а не "высухлит".

Тем не менее недавние исследования позволяют изменить взгляд на сущность патологических изменений в сосудах почек и микроциркуляторном русле в целом при СД.

Так, G. Triolo и соавт. [62] на основании выявленных иммунных нарушений, присутствующих ДН, причислили ее к комплементзависимым воспалительным процессам. Описывая изменения в микрососудах плаценты больных СД, У. Фолк и П. Джонсон расценили их как облитерирующий эндартериит [15].

Начальные морфологические признаки ДН (по данным электронной иммуногистохимии) соответствуют картине мезангиопролиферативного гломерулонефрита (гипертрофия подоцитов, эндотелиальных и мезангиальных клеток, вариабельная толщина БМК, лейкоциты, тромбоциты в просвете капилляров клубочков, сегментарное расширение мезангия за счет гиперклеточности, субэндотелиальные, парамезангиальные депозиты иммуноглобулинов и комплемента), что дало право авторам выделить I стадию ДН — диабетический гломерулонефрит [12].

Важной предпосылкой для формирования иммунологической концепции патогенеза ДН послужили многочисленные сообщения об увеличенном содержании ЦИК у большинства больных СД. При этом частота обнаружения ЦИК не зависит от типа СД [1], а уровень ЦИК, обладающих способностью фиксировать C3-компонент в крови, в наибольшей степени коррелирует с тяжестью диабетической микроангиопатии (ДМА) [16, 21], в связи с чем высказывается предположение о причастности ЦИК к повреждению сосудов микроциркуляции. В литературе широко дискутируется вопрос о значении инсулина, антиинсулиновых антител в формировании ИК и патогенезе ДН. В клинике и эксперименте при ДМА морфологическими исследованиями обнаружено отложение инсулина, антиинсулиновых антител и комплемента в пораженных сосудах, причем даже в тех случаях, когда экзогенный инсулин не вводился [51]. Существует положительная корреляция между уровнем антиинсулиновых антител и наличием микроальбуминурии. Возможно, эти антитела участвуют в образовании ИК, патогенных для почечных структур [28]. В то же время есть работы, в которых показано, что инсулин не играет большой роли в формировании ЦИК у больных СД. Отсутствие корреляции между уровнем ЦИК и инсулинсвязывающей способностью сывороток указывает на то, что комплексы инсулин — антитело могут составлять только небольшую часть ЦИК у больных СД [1]. Очевидно, что ИК, определяемые при СД, гетерогенны и, по-видимому, лишь некоторые из них имеют отношение к развитию ДМА.

Роль комплексов антиген — антитело в развитии ДН привлекает особенное внимание, так как почки являются органом-мишенью иммунокомплексного повреждения вследствие своей элиминирующей функции и наличия на поверхности гломерулярных клеток рецепторов для Fc-фрагмента IgG и C3-фракции комплемента [66]. Электрический заряд на БМК также способствует отложению в различных отделах стенки капилляра (под эндотелием, эпителием или в БМК) противоположно заряженных молекул, обладающих антигенными свойствами, приобретающих таким образом свойства "имплантированных" антигенов [17].

Показано, что отложению ИК в стенке капилляров клубочка предшествует уменьшение числа анионных групп и повышение проницаемости. Через БМК могут проходить ИК с мол. массой до 500 кД, но в случае анионизации их фильтрация прекращается при 70 кД. Заряд ЦИК влияет на их локализацию внутри клубочка почки [51].

Именно для ДН характерна особенно выраженная по сравнению с другими нефропатиями потеря гепарансульфата БМК, достигающая 30—40% при сохраненной способности синтезировать протеогликаны de novo [50]. Гепарансульфат определяет отрицательный заряд фильтрационного барьера клубочка, и его потеря или повреждение могут стать причиной усиления экскреции отрицательно заряженного альбумина и возникновения протеинурии, так как важным фактором, ограничивающим прохождение через БМК отрицательно заряженных макромолекул плазмы, в первую очередь альбумина, является отрицательный заряд капиллярной стенки. Дефект зарядоселективности гломерулярного фильтра при ДН подтверждается различным уровнем экскреции белков с одинаковой массой, но имеющих разный электрический заряд. Так, экскреция IgG4, заряженного отрицательно, повышена уже на фоне микроальбуминурии в пределах от 10 до 100 мкг/мин, тогда как экскреция IgG1, являющегося катионом, повышается только при альбуминурии, превышающей 100 мкг/мин [32]. Различия в уровнях экскреции IgG разных субклассов предлагают использовать для контроля за прогрессированием ДН [35].

Судьба ЦИК, развитие иммунокомплексной патологии определяются интенсивностью образования ИК и состоянием

системы комплемента и системы мононуклеарных фагоцитов [17, 66]. Дефект фагоцитарной активности является существенным не только в плане возникновения инфекции; кроме этого, он приводит к замедлению выведения ЦИК. Фагоцитоз с полным основанием можно назвать инсулинзависимым процессом. Однако нарушение функции полиморфноядерных лейкоцитов у больных СД связано не только с повышенным содержанием глюкозы в организме. Так, при инкубации нормальных полиморфноядерных лейкоцитов в среде с повышенной концентрацией глюкозы значительного нарушения метаболизма не происходило [21].

Сниженная активность фагоцитов может приводить к накоплению липидов, ИК, поврежденных клеток и осаждению их на сосудистой стенке с последующим повреждением. Блокада фагоцитов приводит к повреждению сосудов при введении даже небольших количеств ЦИК [66].

Изменение фагоцитоза ЦИК связывают с дефектностью Fc-рецептора, которая ассоциируется с HLA-B3 и DR-3, наиболее часто встречающимся гаплотипом при СД [19]. Обнаружено, что сниженная функция ретикулоэндотелиальных клеток коррелирует с выраженностью ДМА, повышенным уровнем ЦИК и гликированного гемоглобина.

Система комплемента — еще один важный механизм защиты от иммунокомплексной патологии [66]. Активация комплемента усиливает связывание ИК с различными рецепторами для комплемента на мембранах клеток и таким образом способствует клиренсу ИК. В процессе взаимодействия антиген — антитело активация комплемента предотвращает преципитацию ИК. Комплемент способен растворять уже образовавшиеся иммунокомплексные преципитаты не только в циркуляции, но и фиксированные в тканях. Снижение его активности препятствует процессу удаления ИК, осаждаемых в клубочках почки [51]. Система комплемента при СД является менее изученной, чем состояние фагоцитарной системы, и данные о ней противоречивы. Так, по данным [31], не обнаружено различий в активности компонентов комплемента у больных СД и у здоровых лиц, выявлено повышение уровня С3 и С4, а также снижение содержания С4. По мнению некоторых авторов [42], при СД система комплемента не претерпевает количественных изменений, но ее функция нарушается за счет гликозилирования белков. Так, глюкоза связывается с активным центром С3-компонента комплемента и вследствие этого ингибирует присоединение этого белка к микробной поверхности [42].

ИК как участники иммунного гомеостаза выполняют биологически необходимую функцию. Поэтому понятно, что определение ЦИК не может служить достаточным доказательством наличия иммунокомплексной патологии. На основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось мнение, что повреждение органов и тканей при иммунокомплексных заболеваниях обусловлено образующимися в кровеносном русле ИК, не свойственными здоровым людям и названными условно-патогенными. Наиболее патогенны ЦИК среднего и мелкого размера, способные к фиксации комплемента. Крупные ЦИК, как правило, благополучно элиминируются из сосудистого русла [17, 51].

Отложившись в тканях, ИК могут в дальнейшем претерпевать существенные изменения, к ним могут присоединяться антитела, антигены, компоненты комплемента, ревматоидный фактор. Отложившиеся в клубочках ЦИК становятся источником "имплантированных" антигенов для последующей реакции *in situ* с циркулирующими антителами, направленными против как антигенного, так и антительного компонента отложившихся ЦИК; возможно также, что гломерулярные антигены, выделяющиеся в циркуляцию вследствие предшествующего повреждения *in situ* механизмом ведут к образованию ЦИК с их последующим отложением в клубочках [17]. Примерно 30% антигенов клубочков, выявляемых при СД, отсутствуют у здоровых и могут быть ответственны за формирование аутоиммунной агрессии к почечным структурам [39]. Циркулирование в кровотоке разнообразных аутоантител находится в соответствии с аутоиммунной концепцией СД I типа [49]. Тем не менее у больных СД II типа также выявлен достаточно большой спектр аутоантител (см. таблицу). G. Delespesse и соавт. [34] изучали частоту выявления аутоантител к органоспецифическим, ядерным и митохондриальным антигенам. Среди больных СД I типа хотя бы один вид аутоантител обнаружен у 55,3%, среди больных СД II типа — у 40%.

К настоящему времени известно большое число видов аутоантител к клеткам островков поджелудочной железы, которые являются свидетельством аутоиммунного механизма развития СД I типа и выявляются в период манифестации заболевания, а также за несколько месяцев до появления его первых клинических признаков. В ряде случаев они обнаружи-

Спектр аутоантител, выявляемых у больных СД

Локализация антигена, к которому выявлены аутоантитела	Тип диабета
Компоненты и поверхностные структуры островковых клеток	I, II
Инсулин	I, II
Парietальные клетки желудка	I, II
Щитовидная железа	I, II
Мозговой слой надпочечников и симпатических ганглиев	I
Ткани парасимпатической нервной системы	I
S-антиген сетчатки	I, II
Стекловидное тело	I, II
Гладкие и поперечнополосатые мышцы	I, II
Печень	II
Базальная мембрана клубочков почки	I, II
Fx1A-антиген почки	I, II
Фосфолипиды	II
Коллаген IV типа	I, II
Тубулин	I, II
Митохондрии	I
Односпиральная и нативная ДНК	I
Иммуноглобулины	I
Альбумин	I, II
Гликозилированные липопротеиды низкой плотности	I, II

ваются и при СД II типа. Антиинсулиновые антитела выявляют еще до начала введения экзогенного инсулина [49].

При СД I типа часто выявляют органоспецифические антитела к клеткам щитовидной железы, надпочечников, парietальным клеткам слизистой оболочки желудка и другим органам, обнаруживая при этом связь с аутоиммунным тиреоидитом, диффузным токсическим зобом, надпочечниковой недостаточностью, витилиго, миастенией [21]. S. Rabinowe и соавт. [56] сообщили о том, что при СД I типа комплементфиксирующие антитела к мозговому слою надпочечников, симпатическим ганглиям ассоциируются с постуральной гипотензией, а комплементфиксирующие антитела к нервам парасимпатического отдела сочетаются с кардиальной вегетонейропатией.

T. Iijima и соавт. [44] показали, что в 14% случаев у больных СД II типа при отсутствии признаков дисфункции печени выявляются циркулирующие антитела к мембране печеночных клеток, уровень которых коррелирует с содержанием гликированного альбумина.

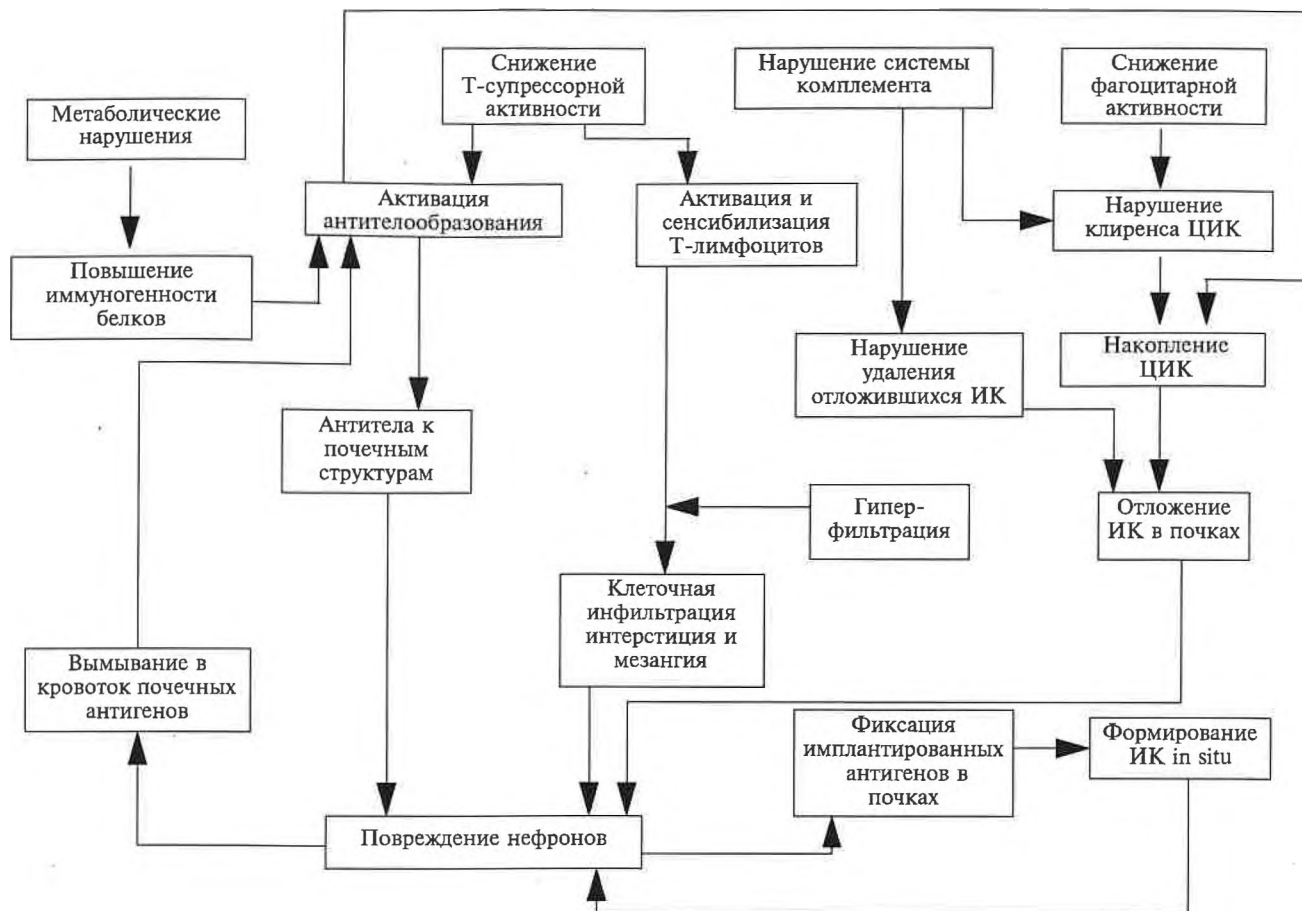
В публикации G. Tziolo и соавт. сообщается об антителах к альбумину в свободном виде и в составе ЦИК у больных СД обоих типов. Авторы объяснили этот феномен тем, что вследствие нарушенного метаболизма при СД повреждается печень и происходит синтез структурно-поврежденного белка, обладающего иммуногенностью [57, 59].

При СД I типа в 83—32% случаев (максимально часто в начале заболевания) выявляются антитела к одноцепочечной ДНК, которые перекрестно реагируют с гепарансульфатом БМК [62]. Обнаружение антител к двуспиральной (нативной) ДНК высокоспецифично для системной красной волчанки. Тем не менее в исследовании, проведенном В. А. Насоновой и соавт., они были выявлены у 29,4% больных СД I типа. Интересно, что антитела к нативной ДНК выявляются не только у пробандов СД I типа, но и у их родственников с частотой 16,6% [9]. С воздействием антител к ДНК можно связать системный характер патологических процессов при СД.

Выявляемые при СД аутоантитела к коллагену IV типа связывают с участием в патогенезе ДМА [60], а аутоантитела к фосфолипидам — с поражением крупных сосудов [61].

Наличие антител к S-антигену — одному из наиболее активных иммуногенных компонентов, локализуемому в фоторецепторном слое сетчатки (в слезной жидкости), является одним из ранних доклинических признаков поражения сетчатки у больных диабетом [5]. В крови больных пролиферативной диабетической ретинопатией обнаруживают антитела к антигену стекловидного тела [2].

Хорошо известно, что антитела к БМК ответственны за развитие синдрома Гудпасчера и подострого гломерулонефрита. Как считают в настоящее время, развитие болезни в этих случаях определяют антитела, направленные к α -3-цепи коллагена IV типа. Однако круг состояний, при которых выявляются эти антитела, не ограничивается вышеуказанными заболеваниями. Антитела к БМК выявляются также после воздействия нефротоксических агентов, ишемического воздей-



Гипотетическая схема участия иммунных механизмов в патогенезе ДН

вия на почку, после литотрипсии, у больных лимфогранулематозом, при нарушениях пуринового обмена [8, 51, 64]. При СД I типа антитела к БМК обнаруживаются у 36,6%, при СД II типа — у 41,3% больных. По-видимому, в этих случаях антитела направлены к иным детерминантам БМК, чем антитела, выявляемые при синдроме Гудпасчера и подостром гломерулонефрите, в связи с чем они не обладают столь выраженной нефротоксичностью.

Антиген Fx1A в норме присутствует в щеточной кайме проксимальных извитых канальцев и в цитоплазматических мембранах эпителиальных клеток других органов. В нормальных клубочках имеются антигенные детерминанты, способные непосредственно связывать циркулирующие антитела к антигену щеточной каймы с образованием депозитов в отсутствие ЦИК. Частота выявления антител к Fx1A-антигену у больных СД составляет 77% и достоверно не различается в зависимости от типа диабета [6, 14]. Более высокая частота выявления антител к Fx1A-антигену, чем антител к БМК, по-видимому, связана с большей распространенностью первого антигена в организме.

В условиях хронической гипергликемии образуются иммунологически активные неферментативно гликированные структуры, индуцирующие антителный ответ, примером чего являются антитела к гликированным липопротеидам низкой плотности [67] и гликированным альбумину [23] и коллагену [22]. Перечисленные аутоантитела в свою очередь индуцируют образование антиидиотипических антител. Последние могут циркулировать в кровотоке еще в течение долгого времени после исчезновения первичных антител, образовывать идиотип-антиидиотипические ИК и в их составе откладываться в клубочках почек [41]. Это может объяснить трудности идентификации специфических антигенов в ЦИК и имплантированных ИК, выделенных у больных СД, поскольку молекулы иммуноглобулина сами выступают в роли антигенов. Число больных, у которых был определен хотя бы один антиген, входящий в состав выделенных из клубочков ИК или ЦИК, очень незначительно [38].

Недавние исследования показателей клеточного иммунитета при ДН существенно расширили представление о механизмах поражения почек при СД. Убедительные доказательства развития иммунопатологического процесса при ДН получены

с помощью изучения экспрессии маркеров активации на мононуклеарных клетках периферической крови больных ДН [26]. Найдена тесная ассоциация ДН с гиперэкспрессией CD25-рецептора для интерлейкина-2, DR-антигена II класса МНС и в меньшей степени CD71-рецептора для трансферрина. У большинства больных с ДН отмечена высокая концентрация неоптерина, отражающего процессы активации и пролиферации Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов. Участие активированных лимфоцитов в формировании и прогрессировании ДН подтверждается наличием достоверной положительной корреляции между количеством активированных CD25-лимфоцитов, концентрацией неоптерина в сыворотке и степенью протеинурии [10].

При исследовании биоптатов почек были найдены макрофагальная и лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты в просвете капилляров клубочка на доклинической [3, 12] и клинической стадиях ДН [65].

Экспрессия антигенов HLA II класса в почках играет существенную роль в адгезии клеток иммунитета к сосудистому эндотелию. Сосудистый эндотелий сетчатки также экспрессирует детерминанты II класса HLA [25]. В ряде работ показана роль антигенов HLA в перераспределении клеток иммунитета [4]. Высказано предположение, что HLA-антигены II класса могут быть своеобразным "пропуском" для прохода из кровотока в интерстиций иммунокомпетентных клеток [63]. Возможно, способность к адгезии и переход в ткани этих клеток связаны с вполне конкретными аллелями, что находит отражение в более частом обнаружении исследователями большей частоты того или иного антигена HLA при ДН. Кроме того, местная внутриклубочковая гипертензия усиливает миграцию гранулоцитов и лимфоцитов в интерстиций и мезангий без нарушения целостности эндотелия [55].

Изучение клеточных аутоиммунных реакций у больных СД I типа с помощью реакции торможения миграции лимфоцитов обнаружило сенсibilизацию к аутоантигенам ткани тимуса, кожи, стенки вены, лимфатического узла, липопротеиду печени человека. При наличии ДМА частота сенсibilизации лимфоцитов к антигенам кожи, тимуса и липопротеиду печени увеличивается [16]. Клеточная сенсibilизация к почечным антигенам выявляется у 58% больных СД еще при отсутствии

клинических признаков ДН, сохраняясь на всех ее стадиях преимущественно по отношению к канальцевым антигенам [6].

Механизм нефропатогенного действия лимфоцитов при ДН может быть реализован посредством вырабатываемого ими фактора, который увеличивает сосудистую проницаемость и фермента гепариназы, вызывающего деградацию гепарансульфата и протеогликанов субэндотелиального матрикса и БМК [48].

Таким образом, сосудистые поражения при СД развиваются в результате одновременного действия множества факторов, среди которых, по современным представлениям, наряду с бесспорно важными метаболическими нарушениями заметную роль играют иммунопатологические механизмы, которые в целостном организме разделить невозможно. Как видно на схеме, метаболические нарушения способствуют изменению нативной структуры белковых компонентов организма, повышая таким образом их иммуногенность, что приводит к инициации иммунного ответа [67]. Помимо этого, метаболические нарушения непосредственно повреждают структуру клубочков и канальцев, создавая тем самым предпосылки для иммунокомплексного, антителного и клеточного типов реакций [20, 22, 27, 39]. Безусловно, разные факторы, участвующие в патогенезе ДН, многократно переплетаются и, по-видимому, на разных стадиях ее формирования играют неравнозначную роль. На схеме преимущественно представлена роль иммунных нарушений. Снижение фагоцитарной активности и нарушения в системе комплемента лежат в основе накопления и последующего отложения ИК в почках с развитием иммунокомплексного повреждения [19, 31].

У больных с ДН отмечается снижение Т-супрессорной активности, что влечет за собой активацию и сенсибилизацию Т-лимфоцитов, способных нарушать структуру клубочков [3, 10, 16, 26]. У больных СД более чем в половине случаев выявляется сенсибилизация к почечным антигенам [6].

В то же время снижение активности Т-супрессоров приводит к интенсификации антителообразования, подтверждением чему является большой спектр аутоантител, выявляемых при СД (см. таблицу). Антитела к почечным структурам (к БМК и FxIA-антигену) так же, как и другие антитела, способны участвовать в образовании ЦИК, а кроме того, обладая потенциальной собственной нефротоксичностью, могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие.

Поврежденный нефрон не способен эффективно элиминировать оседающие в его структурах молекулы, которые также обладают антигенными свойствами. Таким образом формируются "имплантированные" антигены, участвующие в локальном образовании ИК.

В результате многофакторного повреждения структур почки в кровотоке выделяются специфические почечные антигены, которые в свою очередь активизируют образование направленных к ним антител и специфическую клеточную сенсибилизацию. В итоге поддерживаются непрерывность и усугубление патологических процессов в почке. Введение инсулина служит дополнительным фактором, активизирующим все перечисленные механизмы повреждения.

Участие иммунного механизма в формировании поражения почек при СД I типа, по-видимому, проявляется в более ранние сроки, чем при СД II типа, поскольку манифестации СД I типа присуща иммунная, а затем и аутоиммунная агрессия, направленная на островковый аппарат поджелудочной железы. С нарастанием метаболических нарушений решающую роль начинают играть аутоиммунные реакции, так как измененные структуры органов становятся аутоантигенами.

Сложность и многогранность изменений в иммунной системе при ДН диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов иммунного повреждения почек, выработки четких лабораторных дифференциально-диагностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельбри С. К., Лиллеорг А. Л., Керге Я. Х. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 2. — С. 25—28.
2. Глинчук Я. И., Лазаренко Л. Ф., Емец В. И. и др. // Вестн. офтальмол. — 1987. — № 2. — С. 46—48.
3. Дедов И. И., Абузова И. А., Шишко П. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 1. — С. 3—7.
4. Ефунди С. С. Динамика перераспределения иммунокомпетентных клеток при аутоиммунных заболеваниях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
5. Зайцева Н. С., Слепова О. С., Ли Л. С. // Вестн. офтальмол. — 1990. — № 1. — С. 46—49.
6. Козлова Е. Г. Клинико-иммунологические сопоставления на различных стадиях нефропатии при инсулинозависимом сахарном диабете: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.

7. Лиманская Г. Ф. // Пробл. эндокринологии. — 1978. — № 4. — С. 102—107.
8. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Максимов Н. А. // Тер. арх. — 1994. — № 1. — С. 35—40.
9. Насонова В. А., Денисов Л. Н., Мазовецкий А. Г. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 22—28.
10. Саложин К. В., Насонов Е. Л., Сура В. В. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 55—58.
11. Салтыков Б. Б. Пато- и морфогенез диабетической микроангиопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
12. Севергина Э. С., Пономарев А. Б., Дюжева Т. Г. и др. // Арх. пат. — 1994. — № 4. — С. 44—50.
13. Серов В. В., Смоленский В. С., Каминская Л. И. и др. // Там же. — 1972. — № 2. — С. 15—25.
14. Сура В. В., Балаболкин М. И., Савицкий С. Н. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 2. — С. 9—11.
15. Фолк У. П., Джонсон П. М. // Последние достижения в клинической иммунологии / Под ред. Р. А. Томпсона: Пер. с англ. — М., 1983. — С. 11—53.
16. Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 5. — С. 22—24.
17. Шилов Е. М., Тареева И. Е. // Иммунология. — 1983. — № 5. — С. 5—13.
18. Шишкин А. Н., Колмакова Е. В., Кулаева Н. Н. // Тер. арх. — 1989. — № 6. — С. 148—149.
19. Abrass C. K. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1991. — Vol. 58, N 1. — P. 1—17.
20. Anderson S. S., Tsilibary E. C., Charonis A. S. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92, N 6. — P. 3045—3052.
21. Andreani D., Federlin K. F., Di Mario U. et al. // Immunology in Diabetes. — London, 1984. — P. 298.
22. Bassiouny A. R., Rosenberg H., McDonald T. L. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 1182—1184.
23. Bassiouny A. R., Rosenberg H., Thiele G. M. // J. clin. Lab. Invest. — 1985. — Vol. 18. — P. 69—73.
24. Baudouin C., Fredj-Reugrobelle D., Lapolus P. et al. // Amer. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 105. — P. 383—385.
25. Baudouin C., Gordon W. C., Fredj-Reugrobelle D. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 109, N 1. — P. 70—74.
26. Bending J. J., Lobo-Yeo A., Vergani D. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 5. — P. 507—511.
27. Brownlee M., Pongor S., Cerami A. // J. exp. Med. — 1983. — Vol. 158. — P. 1739—1744.
28. Brun G. F., Fedon C., Orsetti H. // Horm. Metab. Res. — 1989. — Vol. 21, N 7. — P. 372—375.
29. Castiglioni A., Savazzi G. // Nephron. — 1988. — Vol. 50. — P. 151—163.
30. Cavallo T., Pinto J. A., Rajaraman S. // Amer. J. Nephrol. — 1984. — Vol. 4, N 6. — P. 347—354.
31. Charworth J. A., Campbell L. V. // J. clin. Lab. Immunol. — 1982. — Vol. 8, N 3. — P. 163—169.
32. Chiba Y., Tani N., Yamazaki M. et al. // J. Diabet. Compl. — 1991. — Vol. 5. — P. 135—137.
33. Chihara J., Takebayashi S., Taguchi T. et al. // Nephron. — 1986. — Vol. 43. — P. 45—49.
34. Delespesse G., Gausset P. H., Sarfati M. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1980. — Vol. 40. — P. 96—102.
35. Di Mario U., Morano S., Cancelli A. et al. // Amer. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 13. — P. 45—48.
36. Falk R. J., Dalmasso A. P., Kim Y. et al. // J. clin. Invest. — 1986. — Vol. 72. — P. 560—573.
37. Fitzsimmons S. C., Agodoa L., Striker L. et al. // Amer. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 13. — P. 7—10.
38. Friedman E. A. // Elenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus Theory and Practice / Eds H. Rifkin, D. Porte. — New York, 1990. — P. 61—93.
39. Fuchs U., Schade J., Von-Baehr R. // Acta Histochem. — 1986. — Vol. 33, Suppl. — P. 251—252.
40. Funabiki K. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1989. — Vol. 31, N 1. — P. 111—120.
41. Goldman H., Rose L. M., Hochman A. et al. // J. exp. Med. — 1982. — Vol. 155. — P. 1385—1399.
42. Hostetter M. K. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 3. — P. 271—275.
43. Humprey L. L., Ballard D. J., Frohnert P. P. // Ann. intern. Med. — 1989. — Vol. 111. — P. 788—796.
44. Iijima T., Thukada M., Sugiura M. et al. // Trop. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 11, N 1. — P. 34—38.
45. Inoue W. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1989. — Vol. 31. — P. 211—219.
46. Ischimura E., Goto K., Kawashige T. et al. // Nephron. — 1994. — Vol. 66. — P. 105—107.
47. Ischiyama T., Miura Y., Aoyagi R. et al. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1992. — Vol. 34. — P. 931—938.

48. Linder O., Mekori Y. A., Miller T. et al. // Eur. J. Immunol. — 1990. — Vol. 20, N 3. — P. 493—499.
49. Maclaren N. // Ann. Allergy. — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 5—9.
50. Makino H., Ikeda S., Haramoto T. et al. // Nephron. — 1992. — Vol. 61. — P. 415—421.
51. Massry S. G., Glasscock R. J. Textbook of Nephrology. — Baltimore, 1989.
52. Mauer S. M., Michael A. F., Fish A. J. et al. // Lab. Invest. — 1972. — Vol. 25. — P. 448—451.
53. McCluskey R. T. // J. exp. Med. — 1971. — Vol. 134. — P. 242s—245s.
54. Melato M., Antonutto G., Manconi R. et al. // Can. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 17. — P. 45—49.
55. Moore T. C., Lippmann M., Kheu F. // Immunology. — 1984. — Vol. 53. — P. 677—682.
56. Rabinowe S. L., Brown F. M., Watts M. et al. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084—1088.
57. Selby J. V., Fitzsimmons S. C. et al. // J. Amer. med. Assoc. — 1990. — Vol. 263. — P. 1954—1960.
58. Singh B. M., Rutter J. D., Fitzgerald M. G. // Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 2, N 2. — P. 342—358.
59. Triolo G., Giardina E., Seddio G. et al. // J. clin. Lab. Immunol. — 1986. — Vol. 21. — P. 113—115.
60. Triolo G., Giardina E., Bompiani C. D. // Ibid. — 1988. — Vol. 26. — P. 121—124.
61. Triolo G., Giardina E. // Diabet. Res. — 1989. — Vol. 10. — P. 63—67.
62. Triolo G., Giardina E. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 38, N 6. — P. 718—722.
63. Turner R. R., Beckstead J. H., Warnke R. A. // Amer. J. clin. Pathol. — 1987. — Vol. 63. — P. 436—438.
64. Umekawa T., Kohri K., Iguchi M. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 556.
65. Wardle E. N. // Nephron. — 1992. — Vol. 61. — P. 125—128.
66. Williams R. S. Immune Complexes in Clinical and Experimental Medicine. — Boston, 1980.
67. Witzum J. L., Steinbrecher U. P., Kesaniemi Y. A. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81. — P. 3204.

Поступила 30.08.95

Ф. СП-1

Министерство связи РФ
ГПС «Моспочтамт»

АБОНЕМЕНТ на газету _____
журнал _____
(индекс издания)

Проблемы
(наименование издания)

Эндокринологии
Количество комплектов: _____

на 19 ____ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

Доставочная карточка

ПВ _____ место _____ литер _____ на газету _____
журнал _____
(индекс издания)

(наименование издания)

Стоимость _____ руб. _____ коп. Количество комплектов _____

на 19 ____ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)