

Wybrany artykuł

Patogeneza kłębuszkowych zapaleń nerek u psów. Część I

Hanna Sendecka

z Zakładu Patologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

**Pathogenesis of glomerulonephritis in dogs. Part I. Sendecka H.,
Division of Pathology, Department of Clinical Sciences, Faculty
of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.**

Glomerulonephritis results most often from immune mediated mechanisms involving antibodies to glomerular basement membranes or the deposition of soluble immune complexes (IC) within glomeruli. Antibodies bind to basement membrane and damage the glomerulus through activation of complement and the resulting leukocytes infiltration. This mechanism is rare in dogs. Immune-complex glomerulonephritis occurs in association with persistent infections or other diseases that characteristically have prolonged antigenemia that enhances the formation of soluble IC. This form of glomerulonephritis occurs most commonly in dogs. Damage to the glomerular filtration barrier can cause renal disease and variety of clinical signs. Microscopically, immune-complex glomerulonephritis has several histopathologic forms. Lesions in glomeruli may be described as proliferative, membranous, or membrano-proliferative. These lesions can be distributed diffusely, when most of the glomeruli are involved; focally, when only certain proportion of glomeruli are involved; globally, when the entire glomerular tuft is involved and segmentally, when only a portion of glomerular tuft is affected. In the first part of this review, the etiology and pathogenesis of immune-complex glomerulonephritis in dogs is described.

Keywords: dogs, glomerulonephritis, immune complexes, pathogenesis.

Przez kłębuszkowe zapalenie nerek (*glomerulonephritis*) rozumie się choroby, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia kłębuszków nerkowych, co pociąga za sobą zwiększenie przepuszczalności błony filtracyjnej, zwłaszcza dla białek (1). Obecnie uważa się, iż przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek jest jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i psów (2, 3, 4, 5, 6), chociaż do początku lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia uważano, że u psów występuje ono bardzo rzadko (7, 8), a za przyczynę przewlekłej niewydolności nerek uważano zapalenie śródmiąższowe. Pierwsze badania w tym kierunku przeprowadzili na 42 psach Murray i Wright w 1974 r. (8) stwierdzając, że kłębuszkowe zapalenie nerek jest częstą chorobą u psów dorosłych i może występować także u szczeniąt

poniżej pierwszego roku życia. Muller-Peddinghaus i Trautwein (9) wśród 101 psów w różnym wieku stwierdzili mikroskopowe zmiany charakterystyczne dla kłębuszkowego zapalenia nerek u 90% badanych zwierząt. Vilafranca i wsp. (5) przeprowadzili badania na 115 nerkach pobranych od psów, również w różnym wieku (średnia wieku 7,36 lat) i różnej płci, diagnozując kłębuszkowe zapalenie nerek w 112 przypadkach (97,39%). W badaniach własnych (10) stwierdzono, iż na 486 psów sekcjonowanych w latach 1993–1997 zmiany zapalne w nerkach wystąpiły w 196 przypadkach (39,3%). Z tej grupy u 167 zwierząt (85,20%) obserwowano zapalenie kłębuszkowe nerek, a u 72 (36,73%) z nich jednocześnie występowały cechy zarówno kłębuszkowego, jak i śródmiąższowego zapalenia. W związku z rozwojem praktyki klinicznej i wprowadzeniem coraz dokładniejszych metod diagnostycznych znacznie wzrosło zainteresowanie kłębuszkowym zapaleniem nerek u psów, które zaczęło być już traktowane jako problem epidemiologiczny u tego gatunku.

Kłębuszkowe zapalenie nerek u zwierząt może towarzyszyć wielu pozanerkowym chorobom, takim jak: zakażenia wirusowe i bakteryjne, inwazje pasożytnicze i choroby autoimmunologiczne, a także choroba nowotworowa (1, 2, 5, 7, 11). Niezależnie od przyczyny wywołującej kłębuszkowe zapalenie nerek zmiany w obrębie kłębuszków są zazwyczaj podobne. Dlatego też w diagnostyce różnicowej kłębuszkowych zapaleń nerek bardzo ważne jest wykluczenie chorób systemowych oraz innych chorób przewlekłych w celu ustalenia rozpoznania pierwotnego lub wtórnego kłębuszkowego zapalenia nerek (2, 12).

Wielu autorów uważa, że istnieją rasowe skłonności do kłębuszkowych zapaleń nerek u psów (4, 13, 14, 15, 16, 17). Morton i wsp. (14) w pracy dotyczącej tzw. rodzinnej choroby nerek u psów wspomina, że opisano postępującą niewydolność nerek, prawdopodobnie o podłożu genetycznym, m.in. u dobermanów, samojedów, lhasa apso, shih-tzu, cocker-spanieli, pudli, chow-chow, miniaturowych sznaucerów, berneńskich psów pasterskich i innych ras. Wykazano, że u berneńskich psów pasterskich rozlane rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek jest nefropatią rodzinną występującą u blisko ze sobą spokrewnionych osobników (18). Hood i wsp. (17) oraz Lees i wsp. (16) opisali w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia wrodzone kłębuszkowe zapalenie nerek kończące się ich zwłóknieniem, jako element zespołu Alporta u bullterierów i angielskich cocker-spanieli. Wykazali oni, że przyczyną powstawania kłębuszkowego zapalenia nerek u tych zwierząt było wytworzenie przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, co miało związek z obserwowanymi w mikroskopie elektronowym zmianami w cząsteczkach kolagenu typu IV, tak jak ma to miejsce w nefropatiach doświadczalnych przebiegających z wytworzeniem przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Rha i wsp. (15) opisali rodzinną glomerulopatię u beagli polegającą na powoli postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek, prawdopodobnie z tych samych przyczyn co w badaniach Hooda (17) i Leesa (16).

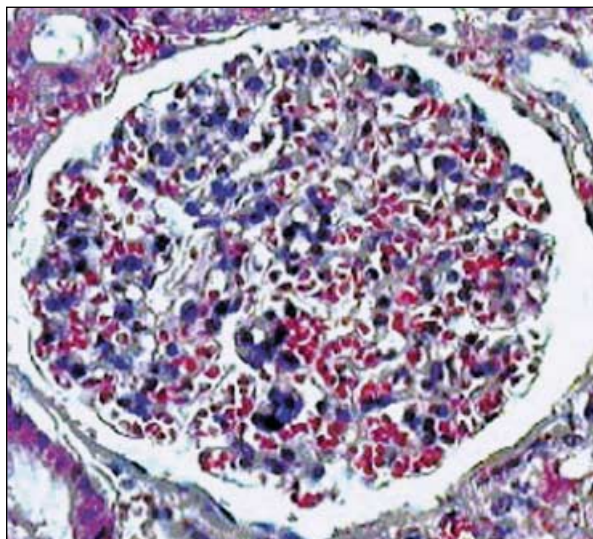
Przyjęty jest ogólnie obowiązujący podział kłębuszkowych zapaleń nerek uwzględniający stopień rozległości zmian w nerce i w kłębuszku nerkowym (1, 4, 5, 19, 20, 21):

- zmiany uogólnione dotyczą wszystkich lub prawie wszystkich kłębuszków;
- zmiany ogniskowe dotyczą pojedynczych kłębuszków (mniej niż 50%);
- zmiany rozlane obejmują całe pętle naczyniowe kłębuszków;
- zmiany segmentalne dotyczą części pętli naczyniowych kłębuszków.

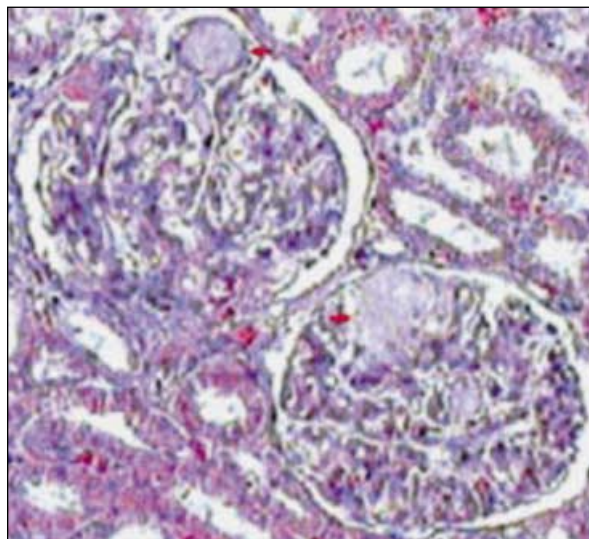
Znacznie bardziej skomplikowany i różnorodny jest podział kłębuszkowych zapaleń nerek ze względu na obraz zmian patomorfologicznych w obrębie kłębuszków. W przypadku medycyny ludzkiej podziałów tych jest kilka, opierają się one na powiązaniach obrazu klinicznego z patomorfologicznym, ale bierze się także pod uwagę szereg innych czynników, np. podatność na terapię (1, 20, 21).

W medycynie weterynaryjnej najczęściej przyjmowany jest następujący podział kłębuszkowych zapaleń nerek (2, 3, 4, 19):

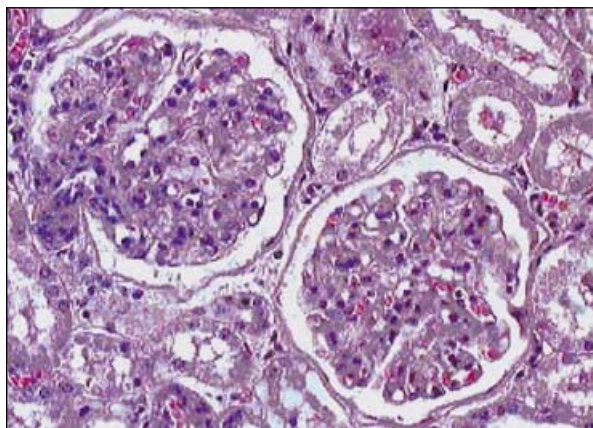
- rozplemowe polegające na zwiększeniu liczby komórek w obrębie kłębuszków (ryc. 1, 2):
wewnątrzwołniczkowe – rozplem komórek śródbłonna i mezangium,
zewnątrzwołniczkowe – rozplem komórek nabłonka ściennego i trzewnego torebki kłębuszków,
mezangialne – uogólniony rozplem komórek mezangium;
- błoniaste – zgrubienie błon podstawnych przy zachowaniu prawidłowej liczby komórek kłębuszków (ryc. 3);
- rozplemowo-błoniaste (ryc. 4);
- stwardnienie kłębuszków.



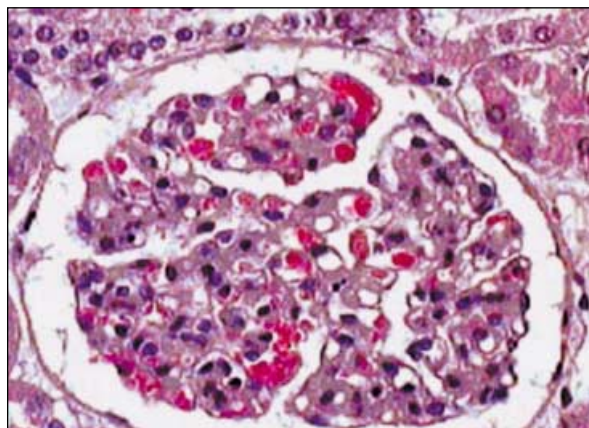
Ryc. 1. Rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Barwienie metodą H&E, pow. 400x



Ryc. 2. Rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek; widoczne szkliwienie odcinków pętli naczyniowej i zrosty między zmienionymi odcinkami pętli naczyniowej a blaszką ścienną torebki kłębuszka. Barwienie metodą H&E; pow. 400x



Ryc. 3. Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek. Barwienie metodą H&E; pow. 400x



Ryc. 4. Rozplemowo-błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek. Barwienie metodą H&E; pow. 400x

Etiologia kłębuszkowego zapalenia nerek

Etiologia kłębuszkowego zapalenia nerek była przedmiotem rozważań od początku ubiegłego stulecia (22). Punktem wyjścia do badań, których efektem jest dzisiejszy stan wiedzy na ten temat, było spostrzeżenie Lohleina w 1907 r. (cyt. za 23), iż w kilka tygodni

po zakażeniu paciorkowcami u chorych rozwija się ostre popaciorkowcowe zapalenie nerek, chociaż bakterii nie wykrywa się ani w moczu, ani w nerkach. Schick (1907; cyt. za 23) zauważył, iż zapalenie nerek w następstwie płonicy i zapalenia migdałków występuje po takim czasie, że można tę chorobę uznać za efekt nadwrażliwości i pierwszy zasugerował immunologiczne tło kłębuszkowych zapaleń nerek. Podobne były obserwacje Von Pirqueta (1911; cyt. za 23) dotyczące popaciorkowcowego zapalenia nerek i choroby posurowiczej u ludzi. Gwałtowny rozwój nauk biologicznych, w tym immunologii, pozwoliły potwierdzić te hipotezy. W 1956 r. Mellors i Ortega (cyt. za 23) opublikowali pierwszą pracę dotyczącą badań immunofluorescencyjnych ujawniających obecność złogów immunoglobulin w kłębuszkach nerkowych u ludzi w popaciorkowcowym zapaleniu nerek. W latach 1955–1961 wykonano pierwsze doświadczenia na zwierzętach laboratoryjnych weryfikujące powyższe spostrzeżenia (23).

Patomechanizmy kłębuszkowego zapalenia nerek

Ostatnie lata przyniosły bardzo wiele informacji na temat patomechanizmu i roli komórek nacieku zapalnego i komórek kłębuszka w tej chorobie. Było to możliwe dzięki opracowaniu modeli eksperymentalnych kłębuszkowych zapaleń nerek u zwierząt laboratoryjnych, wprowadzeniu biopsji nerek oraz badań immunofluorescencyjnych i immunohistochemicznych do rutynowej diagnostyki, a także udoskonaleniu hodowli komórek kłębuszka nerkowego umożliwiającej obserwacje *in vitro*.

Obecnie uważa się, że uszkodzenie struktur kłębuszka nerkowego wskutek reakcji immunologicznych może być wywołane przez (2, 19, 22, 24, 25, 26, 27, 28):

- gromadzenie się immunoglobulin i kompleksów immunologicznych, jako wyraz nadwrażliwości typu III, mającej związek z nadmiarem kompleksów immunologicznych w krążeniu ogólnym,
- mechanizmy odporności komórkowej,
- uruchomienie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza.

Wyróżnia się dwie drogi uszkodzenia wywołanego gromadzeniem się immunoglobulin (Ig) i kompleksów immunologicznych (IC) w kłębuszkach nerkowych (2, 22, 29):

- uszkodzenia wywoływane przez przeciwciała reagujące *in situ* w kłębuszkach z antygenami elementów strukturalnych kłębuszka lub antygenami pochodzącymi z zewnątrz osadzonymi w kłębuszku;
- uszkodzenia wywoływane przez osadzanie się w kłębuszkach kompleksów antygen-przeciwciała.

Przez ponad dwadzieścia lat, od końca lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku, uważano, że rozróżnienie tych dwóch typów glomerulopatii na drodze badań immunofluorescencyjnych nie nastręcza trudności. Przyjęto, iż glomerulopatia związana z wytworzeniem IC *in situ* daje złogi pasmowate, natomiast zapoczątkowana osadzaniem się IC w kłębuszku – złogi ziarniste. Obecnie wiadomo, że oba te typy glomerulopatii mogą przekształcać się w siebie wzajemnie w trakcie reakcji immunologicznych, a glomerulopatia zapoczątkowana *in situ* może objawiać się obecnością złogów ziarnistych (22).

Uszkodzenia wywoływane przez przeciwciała reagujące *in situ* z antygenami elementów strukturalnych kłębuszka lub antygenami pochodzącymi z zewnątrz

Antygeny elementów strukturalnych kłębuszka nerkowego mogą być celem ataku autoprzeciwciał. Dzieje się tak np. w przebiegu chorób autoimmunologicznych, a także

w nefropatiach doświadczalnych. I tak np. w doświadczalnej glomerulopatii związanej z wytworzeniem przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka (antiglomerular basement membrane – anti-GBM) ustalono, że antygen znajduje się w globularnej części kolagenu typu IV. W 1984 r. Wieslander i wsp. udowodnili, iż antygen odpowiedzialny za autoimmunizację w doświadczalnej anti-GBM nefropatii w warunkach prawidłowych nie jest rozpoznawany przez układ immunologiczny organizmu; dopiero uszkodzenie cząsteczek kolagenu z dysocjacją na podjednostki odstawia go i rozpoczyna reakcję immunologiczną (cyt. za 22).

U myszy i szczurów, które poddano przewlekłej immunizacji lamininą, wywołano rozplem komórek mezangium, połączony z obecnością złogów IgG w mezangium i wzdłuż ściany naczyń kłębuszka wraz z ultrastrukturalnymi zmianami w obrębie błon podstawnych. Wywołano także doświadczalną nefropatię u szczurów po podaniu przeciwciał przeciwko składnikom macierzy mezangium. Obserwowano wtedy złogi elektronowogęste w macierzy mezangium, jednak nie wystąpiły zmiany widoczne w mikroskopie świetlnym ani białkomocz. Potwierdziło to teorię o istnieniu swoistych antygenów w macierzy mezangium, które mogą stać się celem ataku układu immunologicznego. Wciąż nie ma natomiast jednoznacznej odpowiedzi dlaczego, pomimo obecności w macierzy mezangium antygenów podobnych do występujących w błonie podstawnej, zmiany w mezangium występują o wiele rzadziej (1, 27, 29, 30).

Przeprowadzono także szereg badań doświadczalnych mających na celu wywołanie nefropatii związanej z wytworzeniem przeciwciał przeciwko antygenom powierzchniowym komórek kłębuszka. Klasycznym modelem jest nefropatia Heymanna (zapalenie nerek typu Heymanna, nefropatia kompleksowa z autoimmunizacji) u szczurów immunizowanych zawiesiną miazgi kory nerek szczurzych. Następstwem jest wytworzenie przeciwciał przeciwko komórkom nabłonka szczoteczkowego kanalików bliższych (1). Obecnie wiadomo, że antygenem jest tutaj tzw. antygen Heymanna – 330 kd glikoproteina (GP-330) znajdująca się nie tylko w nerkach, ale także w najądrzach, łożysku i nabłonku pęcherzyków płucnych (2, 25, 29, 31, 32). Jej rola biologiczna jest do dziś niejasna. W kłębuszkach nerkowych glikoproteina ta znajduje się na powierzchni błony komórkowej podocytów od strony błony podstawnej, w obszarach wyspecjalizowanych w receptorowo-zależnej endocytozie. Nie jest jasne, dlaczego w nefropatii Heymanna atakowane są tylko kłębuszki nerkowe, chociaż, jak wspomniano, GP-330 znajduje się także w innych narządach. Badania nad zapaleniem nerek typu Heymanna są prowadzone od 1959 r. i wciąż wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi (29). Jest to bardzo ważny dla medycyny model zapalenia kłębuszków nerkowych, gdyż jego mechanizm i przebieg przypominają błoniaste zapalenie nerek u ludzi (1, 2, 29, 33).

Oprócz nefropatii Heymanna wywoływano także doświadczalne nefropatie u szczurów przez podanie antygeny Thy-1. Jest to białko błonowe występujące przede wszystkim w grasicy i szpiku kostnym, a także mogące być markerem limfocytów. Wiadomo również, że komórki mezangium wykazują ekspresję Thy-1, nie mają go natomiast limfocyty obwodowe. Aczkolwiek podobieństwo tego modelu do chorób występujących u człowieka jest niejasne, jednak model ten przypomina obrazem histopatologicznym mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Fakt, że w tym modelu nefropatii doświadczalnej przeciwciała są usuwane z mezangium zanim proliferacja jego komórek osiągnie szczyt, sugeruje, iż poszukiwanie przeciwciał przeciwko komórkom mezangium po wystąpieniu objawów klinicznych mezangialnego rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek u ludzi może być spóźnione (29).

Nefropatie mogą być wywoływane także przez przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonka naczyń włosowatych kłębuszka. Wykazano, że przeciwciała przeciwko konwertazie angiotensyny I (ACE), białku znajdującemu się na powierzchni tych komórek, mogą u królika wywołać błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.

Formowanie się kompleksów antygen-przeciwciała *in situ* w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych jest możliwe także wtedy, gdy antygenami są zewnątrzpochodne związki osadzone uprzednio w błonie podstawnej (1, 2, 20, 25, 26, 28, 29). W warunkach naturalnych antygenami takimi mogą być np. niektóre leki, toksyny, mikroorganizmy bądź produkty ich przemiany materii, jak np. endostreptozyne czy białko typu A paciorkowców, a także duże agregaty białkowe (2, 29). Ten typ zmian jest wykorzystywany w celu eksperymentalnego wywoływania kłębuszkowego zapalenia nerek w modelach zwierzęcych. W badaniach modelowych podaje się zwierzętom najpierw antygen, a następnie przeciwciała (najczęściej bezpośrednio do tętnicy nerkowej) bądź też tylko antygen.

Fujigaki i wsp. (25) podając szeregiem ferrytynę kationową jako antygen, a następnie przeciwciała przeciwko ferrytynie, obserwowali przenikanie utworzonego *in situ* kompleksu immunologicznego (IC) przez błonę podstawną kłębuszka. Wiadomo bowiem, że IC, w których skład wchodzi antygen o charakterze kationu, osadzają się najczęściej pod śródbłonkiem naczyń włosowatych, co wynika z ujemnego ładunku błony podstawnej. Ponieważ złogi immunologiczne częściej spotyka się w części podnabłonkowej błony podstawnej przedmiotem zainteresowania autorów było, w jaki sposób IC przedostają się przez błonę podstawną. Udowodnili oni, że antygen osadza się, a następnie łączy z przeciwciałem i fragmentem C3 dopełniacza w części podśródbłonkowej błony podstawnej, już w 15 minut od chwili podania przeciwciał. W blaszce gęstej błony podstawnej wykrywane były tylko kompleksy antygen-przeciwciała (najwcześniej po 2 h, najpóźniej po 24 h), a po upływie 24 h ponownie pojawiał się fragment C3 dopełniacza w połączeniu Ag-Ab-C3 w części podnabłonkowej błony podstawnej. Wyszli więc na założenie, iż aktywacja dopełniacza ma miejsce dwukrotnie – w regionie podśródbłonkowym i podnabłonkowym błony podstawnej.

W powstawaniu tego typu kłębuszkowych zapaleń nerek ogromną rolę odgrywają zarówno wielkość, jak i wartościowość antygeny (19, 20, 22, 26, 29, 34, 35). Kim i wsp. (26) wykazali ścisłą zależność między wielkością i ładunkiem elektrycznym antygeny a zdolnością do inicjowania reakcji zapalnej. Podając myszom dekstran o masie 10 000, 70 000 i 500 000 daltonów udowodnili, że nasilenie reakcji zapalnej jest wprost proporcjonalne do wielkości cząsteczek antygeny. Modyfikując w każdej z grup dekstran do związków kationowych lub anionowych, a także stosując go jako związek obojętny, stwierdzili, że wartościowość antygeny ma znaczenie nie tylko dla lokalizacji kompleksów, ale także dla rodzaju odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Dekstran o ładunku dodatnim wywoływał wzrost ilości macierzy mezangium, o ładunku ujemnym zaś – proliferację jego komórek.

Uszkodzenia wywoływane przez osadzanie się w kłębuszkach kompleksów antygen-przeciwciała

W tym rodzaju kłębuszkowych zapaleń nerek uszkodzenie spowodowane jest osadzaniem się wewnątrz kłębuszka kompleksów immunologicznych z krwi krążącej. Kompleksy immunologiczne tworzą się poza nerkami w przebiegu bardzo wielu chorób, szczególnie przewlekłych. Wiadomo, że kłębuszkowe zapalenie nerek może towarzyszyć wielu chorobom zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Uważa się, że każda przewlekła antygenemia może być przyczyną kłębuszkowego zapalenia nerek (4). Jest to uwarunkowane różnymi czynnikami, z których jednym z ważniejszych jest wielkość kompleksów immunologicznych – bardzo duże kompleksy są szybko usuwane przez układ makrofagów i nie przechodzą przez pory w śródbłonku naczyń włosowatych kłębuszka; bardzo małe natomiast przechodzą przez całą błonę filtracyjną kłębuszka i są wydalane z moczem (2, 20, 26, 28). Wartościowość kompleksów wpływa na ich lokalizację – silnie anionowe pozostają pod śródbłonkiem naczyń włosowatych lub w ogóle nie uszkodzają kłębuszków nerkowych, silnie kationowe przechodzą przez błonę podstawną i pozostają pod nabłonkiem torebki kłębuszka, obojętne natomiast

osadzają się w mezangium (2, 26, 36, 37). Ważny również jest stosunek ilości antygeny do ilości przeciwciał, gdyż w przypadku nadmiaru antygeny kompleksy są bardzo małe, a jeśli wystąpi nadmiar przeciwciał – bardzo duże (20), a jak wspomniano, wielkość kompleksu ma znaczenie dla jego uszkodzającego wpływu na kłębuszki nerkowe. Tisher (29) wspomina o tym, że kompleksy immunologiczne osadzone w kłębuszku nerkowym mają tendencje do „uciekania” z niego i ulegają modyfikacji *in situ*, mającej na celu ich pozostanie w kłębuszku, m.in. przez powiększenie lub zmianę struktury (np. dodanie nowych składników). Kompleks taki może także stać się antygenem osiadłym w kłębuszku nerkowym i pobudzić szereg opisanych wcześniej reakcji.

Nieobecność złożeń immunoglobulin w kłębuszkach nerkowych także nie wyklucza immunologicznego tła kłębuszkowego zapalenia nerek. Odkładanie się kompleksów antygen-przeciwciała krążących we krwi lub wytwarzanie przeciwciał przeciwko składnikom błon podstawnych kłębuszka nerkowego może bowiem zapoczątkować reakcję zapalną w kłębuszkach nerkowych. Następnie kompleksy te mogą ulegać usunięciu do przestrzeni moczowej kłębuszka nerkowego lub sfagocytowaniu przez znajdujące się w kłębuszku nerkowym komórki żerne, natomiast zapoczątkowana przez nie reakcja zapalna nie tylko nie ulega zahamowaniu, lecz rozwija się dalej. Powoduje to pogłębianie się uszkodzenia kłębuszków, a wraz z tym cały szereg zmian w pozostałych częściach nefronu oraz w tkance śródmiąższowej (4, 20, 24, 27, 29, 38, 39).

Istnieje także pogląd (4, 22, 36) zakładający wcześniejsze uszkodzenie kłębuszków lub zakłócenie równowagi mechanizmów wpływających na odkładanie się i usuwanie kompleksów immunologicznych jako warunek konieczny do nieodwracalnego odkładania się ich w kłębuszkach nerkowych.

Modelem eksperymentalnym dla tego rodzaju kłębuszkowych zapaleń nerek jest doświadczalna choroba posurowicza (20, 29, 36). Ostra doświadczalna choroba posurowicza (jednorazowe wstrzyknięcie królikowi dużej dawki albuminy surowicy bydłowej – BSA) jest modelem dla popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek u ludzi, a także umożliwia obserwacje mechanizmów usuwania kompleksów immunologicznych z kłębuszków nerkowych. Przewlekła doświadczalna choroba posurowicza (codzienne wstrzykiwanie królikowi małych dawek BSA przez 2–3 miesiące) jest modelem dla rozplemowego mezangialnego kłębuszkowego zapalenia nerek u człowieka.

Niezależnie od mechanizmu należy zaznaczyć, że kompleksy antygen-przeciwciała ze szczególną łatwością umiejscawiają się w nerkach. Ma to prawdopodobnie związek ze swoistą budową błony filtracyjnej kłębuszka, która nie tylko umożliwia osadzanie się antygenów lub kompleksów immunologicznych, ale także ułatwia ich kontakt z przeciwciałami i składnikami dopełniacza. Także duża aktywność endogennych substancji zwiększających ciśnienie krwi sprzyja lokalizacji kompleksów immunologicznych właśnie w kłębuszkach nerkowych. Ujemny ładunek elektryczny macierzy mezangium w połączeniu z dużą zawartością w niej wielocukrów, zmniejszających rozpuszczalność kompleksów antygen-przeciwciała, to również czynniki promujące ich lokalizację w kłębuszkach nerkowych (27, 29).

Uszkodzenie kłębuszków nerkowych zainicjowane uaktywnieniem się mechanizmów odporności komórkowej

W patomechanizmie tego typu uszkodzenia kłębuszków nerkowych główną rolę odgrywają limfocyty T. Obecnie wiadomo, iż immunozależne mechanizmy uszkodzenia kłębuszków nerkowych są starannie kontrolowane, m.in. przez sygnały otrzymywane przez limfocyty T i przez nie wysyłane (40). W niektórych postaciach kłębuszkowego zapalenia nerek, pomimo znacznego stopnia uszkodzenia kłębuszków, nie znajduje się śladu kompleksów immunologicznych. Badania wykazały uszkodzenie kłębuszków nerkowych u zwierząt

pozbawionych limfocytów B, a także ewidentny udział limfocytów T i monocytów/makrofagów w powstawaniu zmian w kłębuszkach (13, 29, 40, 41, 42, 43, 44, 45). W badaniach *in vitro* udowodniono, że limfocyty T izolowane od ludzi z zapaleniem nerek anty-GBM były uczulone na antygeny GBM (29, 45). Li i wsp. (46) zidentyfikowali aktywowane limfocyty T w uszkodzonych kłębuszkach nerkowych, a także wykazali ich ilościową korelację z występującymi tam monocytami. Nolasco i wsp (40) stwierdzili, że zwiększona liczba komórek w kłębuszkach nerkowych podczas rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek jest wynikiem przede wszystkim obecności komórek linii monocytu/makrofagi, liczba limfocytów T jest mniejsza. Wykazali również większą liczbę limfocytów T w kłębuszkach nerkowych u pacjentów, u których nie stwierdzono obecności złogów immunoglobulin lub stwierdzono je w znikomej ilości, a także u pacjentów z zapaleniem nerek anty-GBM. Pobudzenie limfocytów T powoduje ich proliferację i wydzielanie swoistych cytokin, limfokin oraz chemokin (np. interleukina 8, MIP 1 α i 1 β , RANTES), wśród nich TNF- α , uważany obecnie za główną cytokinę regulującą wytwarzanie mediatorów i czynników zapalnych. W związku z tym staje się jasne, że nawet niewielki procent limfocytów T wśród leukocytów w kłębuszku może mieć znaczący wpływ na przebieg kłębuszkowego zapalenia nerek (47). Tipping i wsp. (48) udowodnili, że w przebiegu doświadczalnego zapalenia nerek anty-GBM niewiele limfocytów T znajduje się w kłębuszkach nerkowych (i to tylko przez krótki czas), ale inicjują one napływ makrofagów do kłębuszka. Podanie cyklosporyny likwidującej udział limfocytów T w nacieku zapalnym spowodowało przejście choroby w model przypominający ostrą chorobę posurowiczą, a więc chorobę uleczalną.

Tak więc teorie zakładające, iż limfocyty T mogą być odpowiedzialne za uszkodzenie kłębuszków nerkowych, tłumaczą te przypadki postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, w których nie stwierdza się depozytów immunologicznych w kłębuszkach bądź nie korelują one ze stopniem nasilenia zmian (40). Należy jednak dodać, że ta droga uszkodzenia kłębuszków nerkowych pozostaje nadal kontrowersyjna (22).

Uszkodzenie kłębuszków nerkowych spowodowane uruchomieniem alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza

Układ dopełniacza ma za zadanie eliminację z ustroju czynnika zapaleniotwórczego. Badania *in vitro* wykazały, iż klasyczna droga aktywacji dopełniacza utrudnia agregację kompleksów immunologicznych, co umożliwia ich eliminację przez komórki fagocytujące (29). Jednakże reakcja ta, w zasadzie korzystna dla organizmu, często przeradza się w reakcję patologiczną. Dzieje się tak z dwóch powodów:

- dopełniacz umożliwia działanie granulocytom obojętnochłonnym, ale jednocześnie aktywuje je do wydzielania enzymów proteolitycznych i szkodliwych rodników tlenowych;
- tworzący się w końcowej fazie aktywacji dopełniacza zespół ataku błonowego (MAC) uszkodza komórki blaszki wewnętrznej torebki kłębuszka nerkowego, powodując wzrost przepuszczalności błony komórkowej tych komórek, tym samym zaburza czynności błony filtracyjnej, stymuluje syntezę tromboksanu i sekrecję serotoniny przez płytki krwi oraz prostaglandyn przez makrofagi, pobudza komórki mezangium do wydzielania IL-1 i rodników tlenowych, ma zdolność pobudzania syntezy kolagenu (22, 49, 50); stwierdzono również, że MAC zwiększa apoptozę komórek śródbłonka pętli naczyniowej oraz mezangium kłębuszka nerkowego w doświadczalnym modelu Thy-1 kłębuszkowym zapaleniu nerek u królika (51).

Alternatywna droga aktywacji dopełniacza ma miejsce w niektórych przypadkach rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (kłębuszkowe mezangialno-rozplemowe zapalenie nerek). U ludzi występuje ono rzadko (5–10% wszystkich kłębuszkowych zapaleń nerek) i charakteryzuje się elektronowogęstymi złogami o nieznannej budowie i obecnością

złogów komponentu C3 dopełniacza w błonie podstawnej. Składnik C3 dopełniacza jest obecny także w obrębie macierzy mezangium, gdzie tworzy charakterystyczne okrągłe złogi (pierścienie mezangialne). Kompleksy immunologiczne bądź złogi immunoglobulin wówczas nie występują.

Alternatywna droga aktywacji dopełniacza polega na przejściu składnika C3 w C3b, co jest zależne od zetknięcia się tego pierwszego z takimi substancjami, jak polisacharydy bakterii, endotoksyny bądź agregaty IgA. Jest to możliwe dzięki uczynnieniu alternatywnej konwertazy C3. W surowicy 70% chorych na tę postać kłębuszkowego zapalenia nerek stwierdza się podwyższony poziom C3, przy normalnym poziomie C1 i C4 oraz C3NeF (C3 nephrotic factor) – czynnik działający tak samo jak properdyna. C3NeF jest de facto immunoglobuliną klasy IgG, autoprzeciwciałem dla alternatywnej konwertazy C3. Istnieje więc teoria, iż ten typ kłębuszkowego zapalenia nerek jest chorobą autoagresywną, aczkolwiek pytania, jak się ma C3NeF do uszkodzenia kłębuszków oraz jaki jest skład elektronowogęstych złogów, pozostają, jak na razie, bez odpowiedzi (2).

Wykaz piśmiennictwa zostanie podany w drugiej części atrykułu.

Dr H. Sendeczka, Zakład Patologii, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa