

## Клиническая и теоретическая медицина

*Проф. Р. И. ЛЕПСКАЯ и аспирант М. Т. ТУРКОВА*

### К патогенезу острого гломерулонефрита

Из клиники внутренних болезней (директор проф. Р. И. Лепская) и кафедры патологической анатомии (директор проф. И. П. Васильев) Казанского гос. ин-та усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Острый гломерулонефрит—распространенное, хорошо известное широкой врачебной массе заболевание—все же остается во многих отношениях процессом загадочным. Спорным является патогенез как основного заболевания, так и его важнейших осложнений, напр., уремии; спорна также трактовка анатомических изменений в клубочках, которые обычно встречаются как давно известный патолого-анатомический субстрат, характерный для острого гломерулонефрита. Разногласия вызывают как механизм возникновения этих патолого-анатомических изменений, так и их морфологическая характеристика.

Фридлендер, особенно подчеркивая своеобразие развивающихся в клубочках явлений, считает их каким-то особым процессом, не имеющим аналогии в патологии других органов.

Известно, что в понимании этих изменений мы встречаемся с двумя основными непримиримыми взглядами. Фольгард, исходя из своей концепции острого гломерулонефрита как первичного спазма сосудов, рассматривает и местные изменения в клубочках как вторичные, развившиеся в результате первичного спазма.

Противниками Фольгарда являются Фар, Герцгеймер, Ашоф, настаивающие на том, что изменения в клубочках при остром гломерулонефрите начинаются как первичное воспаление. Герцгеймер прямо называет теорию Фольгарда фантастической, а Фар указывает, что нигде в патологии мы не встречаемся с реакцией на спазм, которая выразилась бы таким процессом, какой имеется при гломерулонефрите.

Таким образом, толкование морфологических изменений в клубочках при остром гломерулонефрите еще ждет окончательного решения. Не менее загадочным остается и другой вопрос—о характере этиологической зависимости острого гломерулонефрита от вызывающих его инфекций. Если известно, какие инфекции играют роль в этиологии острого гломерулонефрита, то этим еще не сказано, каков механизм воздействия на почки этих инфекций.

Многочисленные экспериментальные исследования долгое время не могли внести ясность в вопрос о природе острого гломерулонефрита, так как попытки вызвать экспериментальный нефрит эмульсиями бактерий, токсинами, различными химическими веществами, так наз. почечными ядами, как хром, сулема, уран, вызывали скорее

изменения в канальцевой системе и не воспроизводили характерных изменений в клубочках.

Лишь за последние годы экспериментальное изучение нефрита приняло новое направление. Разгадку острого гломерулонефрита стали искать в аллергической реакции.

Мысль об аллергической природе нефрита развивалась в тесной связи с другой мыслью: с пониманием острого гломерулонефрита не как местного процесса, а как общего сосудистого заболевания. Обе эти мысли высказывались клиницистами еще задолго до того, как они могли быть подкреплены какими-нибудь экспериментальными данными и основывались, главным образом, на наблюдениях клинического характера.

Таковы наблюдения Лундберга, который в 20 случаях гломерулонефрита находил повышение кровяного давления на 25 мм ртутн еще до появления мочевых симптомов. Сюда относятся сообщения Нонненбруха, Килина, наблюдавших повышение кровяного давления (до 170 в случае Нонненбруха), отеки и даже экламптическую уремию до появления мочевых симптомов. Аналогичны случаи Френкеля и Оппенгеймера. Наконец, описанные Филатовым отеки без мочевых симптомов под названием воспалительного гидропса при скарлатине, и рассматриваемые автором как проявление токсического капиллярита, относятся к этой же категории фактов. Концепция Фольгарда о первичном спазме сосудов при остром гломерулонефрите также построена на понимании процесса, как общего сосудистого заболевания.

Все эти клинические наблюдения требовали, однако, подкрепления со стороны морфологических или экспериментальных патофизиологических данных, тем более, что, как подчеркивает Фар, местные изменения в почках при остром гломерулонефрите могут некоторое время протекать латентно. Между тем, исследования Унна и Глава об анатомических изменениях в виде пролиферации клеток вокруг сосудов были впоследствии взяты под сомнение. Что касается изменений в сосудах кожи при остром гломерулонефрите в виде капиллярита и перикапиллярита, описанных Тэлфером, то, согласно Герцгеймеру и Рохеру, они неспецифичны и встречаются также при других заболеваниях.

В связи с вопросом о патогенезе острого гломерулонефрита не мог не привлечь внимания и факт развития острого гломерулонефрита в определенный срок после скарлатины. Как известно, Поспишиль и Вайс считали, что этот период характеризуется новой вспышкой инфекции, второй волной болезни. Однако известно, что в это время в организме происходят иммунизаторные процессы; это доказывается тем, что сыворотка реконвалесцентов дает уже с 14-го дня феномен погашения.

Эшерих и Шик иначе подошли к трактовке этого вопроса. Шик еще в 1907 г., опираясь на тот факт, что инкубационный период нефрита соответствует периоду образования антител у человека, высказал гипотезу, что развитие острого гломерулонефрита стоит в связи с процессами иммунизации и представляет аллергическую реакцию на скарлатинозный вирус; по его представлению, после того как прошли острые явления, скарлатинозный вирус остается еще в теле, и в результате его реакции со специфическими антителами возникают патологические явления в виде острого гломерулонеф-

рита. К этим взглядам на аллергическую природу нефрита при-  
кнули в основном Мюллер, Феер и Фольгард.

Совершенно ясно, что в разрешении всех этих вопросов могут  
сыграть большую роль, во-первых, морфологическое изучение общих  
сосудистых реакций при остром гломерулонефрите и, во-вторых, воз-  
можность воспроизвести в экспериментальных условиях нефрит, ана-  
логичный заболеванию человека.

Наиболее прямые указания на общее поражение сосудов, сопут-  
ствующее острому гломерулонефриту, и на аллергическую природу  
этого поражения мы встречаем в случаях постскарлатинозного неф-  
рита. Именно, во втором периоде скарлатины, в котором развивается  
острый гломерулонефрит, описаны, хотя и в редких случаях, морфо-  
логические изменения почти всей сосудистой системы: этим изме-  
нениям свойственны, что особенно важно, характерные черты, кото-  
рые известны, как гиперергическая реакция сосудов.

Из исследований Абрикосова и его школы о гиперергических ре-  
акциях сосудов при общих инфекциях и в районах местных воспа-  
лительных очагов, из экспериментальных исследований Мигунова,  
Клинге, Фобеля, Юнгенса и др. известен характер этих гиперергиче-  
ских реакций, выражающийся в фибриноидном разбухании, гомогени-  
зации и некрозе средней оболочки с последующей гистиоцитарной  
реакцией в адвентиции и пролиферации элементов интимы.

Изменения сосудов, описанные впервые еще в 1906 г. Визелем и  
Визнером при инфекциях, чаще при скарлатине, нужно считать, по-  
видимому, аналогичными с аллергическими изменениями. Зигмунд и  
Скворцов указывают на изменения мелких артерий во вторичном пе-  
риоде скарлатины, которые они описывают, как гиперергические.  
Абрикосов и Рудик, хотя и реже, но все же находят аналогичные  
изменения.

Мы имеем в своем распоряжении один из таких случаев постскар-  
латинозного нефрита, где ясно выражен характер общего сосудис-  
того заболевания и где как местные изменения клубочков, так и из-  
менения сосудов в других органах носят черты гиперергической  
реакции.

Препарат, любезно предоставленный нам проф. И. П. Васильевым, относится к ребенку  
7 лет, который страдал нефритом после скарлатины и погиб от мозгового кровоиз-  
лияния. Наряду с явлениями нефрита имеются изменения других мелких сосудов в  
печени, селезенке, в поджелудочной железе и других органах, характерные для ги-  
перергического воспаления, а именно: гомогенизация вследствие фибриноидного раз-  
бухания с исчезновением ядер (фибриноидный некроз) и мелкоклеточная инфильтра-  
ция в адвентиции. Что касается самого процесса в клубочках, то здесь, наряду с  
обычными явлениями интракапиллярного нефрита, мы видим гомогенизацию их, при-  
чем эти безъядерные массы, красящиеся в более яркий цвет эозином, дают положитель-  
ную окраску на фибрин.

Мы здесь имеем, следовательно, фибриноидный некроз отдельных петел клубоч-  
ков—явление, характерное для гиперергической реакции сосудов. Возможно, что ана-  
логичные изменения сосудов играли роль в возникновении мозгового кровоизлияния.

Этот случай принадлежит к числу тех, где с большой нагляд-  
ностью выступает общий характер сосудистой гиперергической ре-  
акции как в почках, так и в других участках сосудистой системы.

Специфичность и особые закономерности, свойственные скарла-  
тине, оставляют все же открытым вопрос о том, можно ли и дру-  
гие формы нефрита на почве других инфекционных заболеваний рас-  
сматривать в свете аллергической теории. При других инфекциях  
также описаны гиперергические реакции сосудов, но это еще не ре-

шает окончательно вопроса о природе нефрита. Здесь приходится обратиться к эксперименту. Попытки воспроизвести аллергический нефрит делались многократно, но эти опыты, как, напр., серия экспериментов, поставленная в лаборатории Фара, долгое время давали отрицательные результаты, что, по видимому, стоит в связи с некоторыми особенностями постановки опыта. Только за последние годы такого рода попытки стали давать положительный результат.

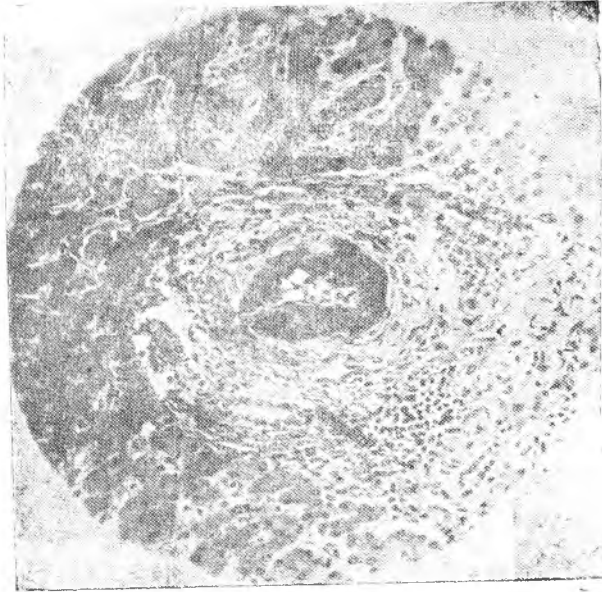


Рис. 1. Фибриноидный некроз сосуда печени в случае пост-скарлатинозного нефрита.

Воспроизведение экспериментального нефрита, имеющего далеко идущее сходство с человеческим гломерулонефритом, впервые удалось лишь за последние годы Масуги при помощи нефротоксической сыворотки. Эти опыты, подтвержденные в лаборатории Фара Гемприхом и Вайсом, а также Корани и Гармори, а у нас в Союзе Виноградовым, Благманом и Мотылевой, Литвак, в Америке Фаром и Смаделем и др. представляют интерес в том отношении, что дают возможность изучить ряд спорных вопросов, касающихся развития и клинки нефрита.

По мнению Масуги нефрит, полученный внутривенным введением нефротоксина, можно считать аллергическим, однако это понимание экспериментального нефрита, полученного таким путем, остается спорным. Более прямые указания на возможность аллергической ответной реакции клубочков в виде нефрита дают другие серии опытов того же Масуги с предварительной сенсibilизацией кроликов яичным белком и с последующей разрешающей инъекцией в почечную артерию. Эти опыты были повторены и у нас в Союзе Рейзельманом с положительным результатом. Несмотря на весь интерес этих экспериментов нужно все же признать, что такая постановка опыта очень далека от условий спонтанного возникновения нефрита у человека. Поэтому нам кажутся наиболее интересными те опыты

Масуги, в которых он вызывал аллергический нефрит эмульсиями убитых бактерий,—опыты, которые никем не были воспроизведены и проверены.

В наших опытах мы задались целью вызвать экспериментальный острый гломерулонефрит. С одной стороны, мы хотели проверить, насколько экспериментальный нефрит дает возможность подойти к разрешению некоторых спорных вопросов патогенеза нефрита, как, напр., вопроса о преимущественном значении спазма или воспаления в клубочках, вопроса о принципиальном отличии очагового гломерулонефрита от диффузного. С другой стороны, в этих опытах мы старались выяснить роль аллергической реакции в развитии нефритических изменений.

Наши опыты идут поэтому в следующих трех направлениях: во-первых, мы вызывали острый гломерулонефрит, пользуясь нефро-

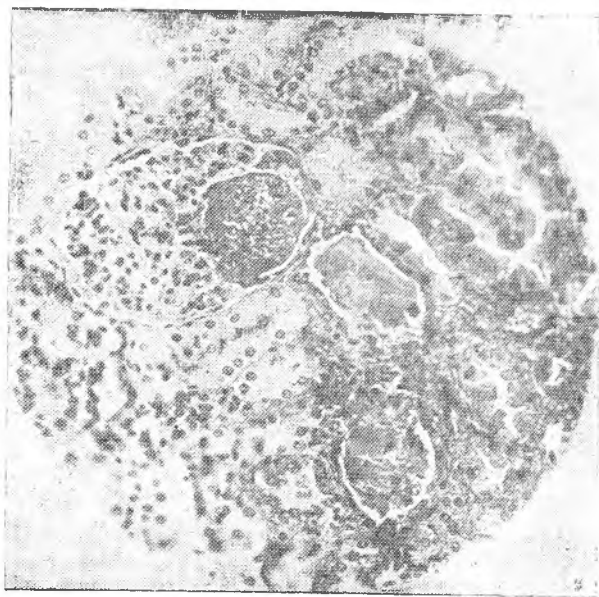


Рис. 2. Постскарлатинозный нефрит. Фибриноидный некроз петель клубочка.

токсической сывороткой по Масуги; в другой серии опытов мы избрали путь, более приближающийся к условиям человеческой патологии, а именно—применяли длительную сенсibilизацию кроликов вакциной из кишечной палочки. Наконец, у нас имеется серия опытов с длительной внутривенной сенсibilизацией животных белковым антигеном небактериального характера—нормальной лошадиной сывороткой. Последние опыты мы считаем небезынтересным сопоставить с результатами предыдущей серии.

Остановимся прежде всего на опытах с нефротоксином. Попытки получить изменения в почках нефролизинами имеют длинную историю. Но прежние попытки, начиная с опытов Линдемана в 1901 г., Нефедьева, Вишневского и др., приводили лишь к изменениям в канальцевой системе, без патологических изменений клубочков (кроме гиперемии их). Лишь метод Масуги дает возможность получить харак-

терную реакцию со стороны клубочков, почему мы на этом методе и остановились. Пользуемся здесь случаем выразить благодарность проф. Рево и ассистенту кафедры микробиологии Линецкой, которая взяла на себя труд приготовления нефротоксической сыворотки. Последняя была получена от уток, иммунизированных эмульсией из почки кроликов, и вводилась кроликам внутривенно.

Мы располагаем двумя сериями опытов этого рода: в более остром опыте кролики получали до  $15,5 \text{ см}^3$  нефротоксина в течение 2 дней подряд или через день и исследовались не раньше 8-го и не позже 14-го дня после отравления; в другой серии малая доза в  $5,0 \text{ см}^3$  введена была дважды с промежутками в 5 дней, после чего животные были оставлены в живых около месяца. Из клинических явлений можно было отметить у животных, получивших большую

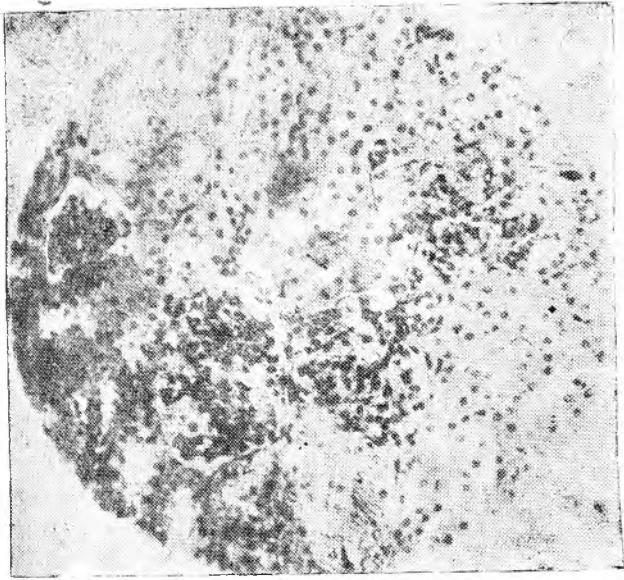


Рис. 3. Нефротоксический экспериментальный нефрит.

дозу, вялость, малоподвижность, отказ от пищи, а у двух были тяжелые явления крайней общей слабости, наступавшей через 3—4 дня после вливания и нараставшей до 8 дня.

У одного кролика, получившего дозу в  $15,5 \text{ см}^3$  нефротоксина, между 8-м и 10-м днем после отравления наступила анурия, после чего диурез снова восстановился.

В этой серии у всех кроликов наблюдалось повышение кровяного давления на 15—20 мм, в одном случае даже на 35 мм ртутного столба.

Изменения со стороны мочи были, однако, ничтожны и выражались большею частью в незначительном количестве эритроцитов (3—5 и только в одном случае до 20 в поле зрения). Белка—следы или совершенно не было.

Что касается патогистологических данных, то у всех животных мы получили более или менее интенсивно выраженные реакции, ана-

логичные тем, которые наблюдаются при остром гломерулонефрите у человека. Тяжесть полученных изменений была пропорциональна количеству нефротоксина и менялась конечно, в зависимости от времени, прошедшего от начала опыта.

Так, под влиянием общей дозы в  $15,5 \text{ см}^3$  нефротоксина на 12-ый день после начала опыта изменения в почках были характерны для острого гломерулонефрита: сильное вздутие клубочков, увеличенное количество ядер различной величины, разбросанных крайне неправильно и с разной интенсивностью окраски. Среди ядер только единичные эритроциты. Между петлями и внутри петель белковый экссудат. Клетки Боуеновой капсулы набухшие, пролиферируют, местами наслаиваются друг на друга. Границы клубочков стерты.

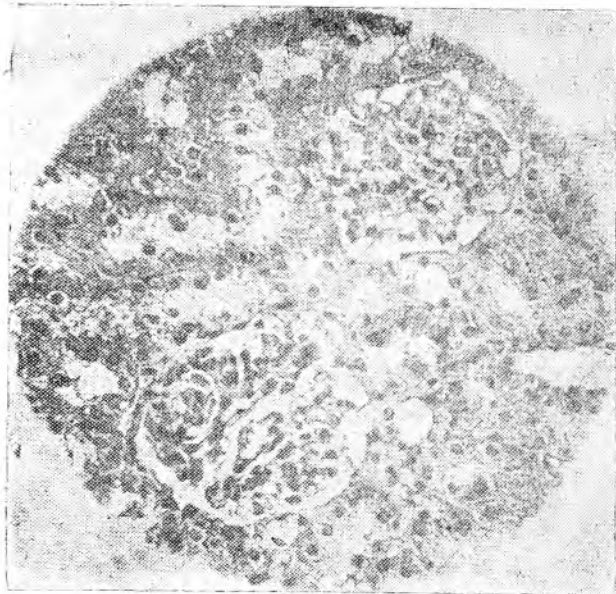


Рис. 4. Нефротоксический экспериментальный нефрит.

Клетки клубочков тесно соприкасаются с размножившимся эпителием. В эпителии извитых канальцев зернистое перерождение.

При меньшей степени интоксикации, напр., после  $10,5 \text{ см}^3$  нефротоксина, и в несколько более ранней стадии (на 10-й день) не все клубочки ишемичны; в свободном пространстве Боуеновой капсулы имеется серозный экссудат, поджимающий клубочек. К 14-му дню интоксикации мы наблюдали аналогичные явления, но еще большее количество клубочков содержит кровь.

В случаях, протекавших менее остро, где интоксикация была еще слабее благодаря тому, что даны были небольшие дозы с большим интервалом и кролики жили потом еще около месяца, изменения соответствуют уже в некоторых отношениях хроническим. Количество анемизированных клубочков еще меньше. Больше число клубочков, в которых видно спяние петель, более выражена пролиферация мезотелия Боуеновой капсулы и наблюдается уже постепенное сморщивание некоторых клубочков с тибелью ядер и с замещением соединительной тканью.

Итак, мы могли убедиться в том, что при помощи нефротоксина действительно возможно воспроизвести острый гломерулонефрит

различной интенсивности и изучать различные его стадии и формы. В частности, изучение нефрита, вызванного таким путем, уже позволило внести ясность в вопрос о том, имеется ли принципиальное различие между очаговым и диффузным гломерулонефритом. Мы считаем нужным остановиться, хотя бы кратко, на этом вопросе не только потому, что он имеет вообще большое значение, но и в связи с оценкой полученных нами изменений в эксперименте.

Постепенный переход в нашем эксперименте от форм очагового поражения к более диффузному охвату клубочка пропорционально силе интоксикации говорит за то, что грань между этими двумя формами стирается. Действительно, если эмболический очаговый нефрит представляет собой самостоятельную форму, совершенно

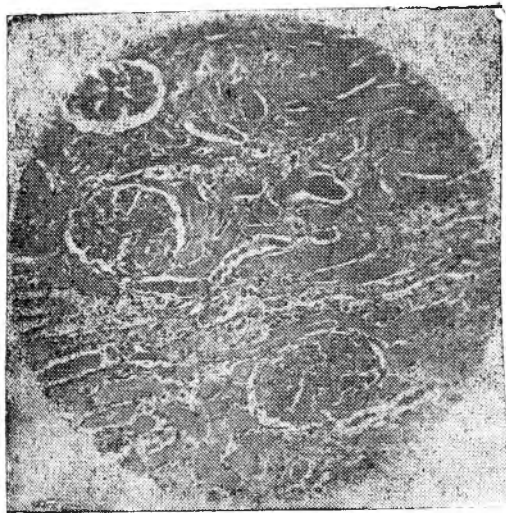


Рис. 5. Экспериментальный аллергический нефрит, вызванный впрыскиваниями вакцины из кишечной палочки. Фибриноидный некроз клубочка.

отличающуюся как по патогенезу, так и по клинической картине от диффузного, то выделенная Фаром форма токсического очагового нефрита, повидимому, не отделена такой резкой границей от диффузного. Гемприх в опытах с нефротоксином, экстирпируя одну из почек для микроскопического исследования на разных стадиях процесса, мог убедиться в постепенном переходе от очаговых явлений до диффузного охвата всех клубочков патологическим процессом. Повидимому, в наличии или отсутствии этой тенденции к диффузному охвату всех клубочков и заключается различие между токсическим очаговым и диффузным гломерулонефритом.

Интересно также отметить в нашем эксперименте наличие повышения кровяного давления даже и в тех случаях, где наряду с ишемическими клубочками имеется и значительное число полнокровных. Эти факты говорят против теории Фольгарда о первичном спазме, при котором следовало бы ожидать равномерной ишемии.

Такого же рода факты в настоящее время известны из человеческой патологии, напр., в описаниях Кучинского, который производил биопсию из почечной ткани во время декапсуляции и убедился при микроскопическом исследовании в том, что часть клубочков



имеет все же хорошее кровенаполнение. Таково же описание ранней стадии нефрита у Герцгеймера.

Изучение нефротоксического экспериментального нефрита может, как мы видим, содействовать выяснению некоторых принципиальных вопросов почечной патологии. Остается невыясненным следующий вопрос: говорят ли эти опыты в пользу аллергической природы вызванных изменений? На первый взгляд с этим трудно согласиться. Клинге и Кнеппер все же считают, что мы имеем здесь дело с аллергической реакцией, но что аллергическая настроенность вызывается введением самой сыворотки, а нефролизин лишь определяет локализацию аллергической реакции в почках. Несмотря на интересные опыты Клинге и Кнеппера, говорящие в пользу этого взгляда, вопрос этот нельзя считать уже совершенно ясным в отношении данной формы экспериментального нефрита.

Гораздо более убедительные результаты, говорящие в пользу аллергической реакции почек, мы получили при сенсibilизации кроликов бактериальным антигеном (мы пользовались вакциной из кишечной палочки). 16 кроликам многократно вводилась внутривенно вакцина в возрастающих дозах, начиная с 0,2 один раз в 5—6 дней. Наиболее выраженные явления в почках и здесь соответствовали наиболее высокой степени алергизации; но большую роль здесь, повидимому, играла не абсолютная доза, а индивидуальная реакция, чего и можно было ждать при алергии. Так, несмотря на меньшую дозу (напр. 13—15 инъекций), некоторые кролики погибали при более тяжелых изменениях в почках, чем другие, получившие большее количество (до 20) инъекций.

Особенно яркую картину алергической реакции в почках мы получили в одном случае: здесь наблюдались типичные явления гломерулонефрита; неравномерно вздутые клубочки, с неравномерно увеличенным количеством ядер в значительной части ишемичные, а в небольшом числе — полнокровные. Среди петель клубочков и в некоторых из них — интенсивно красящиеся гомогенные белковые (фибриноидные) массы, спаяние петель между собой и с капсулой. В свободном Боуеновом пространстве (между клубочками и мезотелием) гомогенная, свернувшаяся густая белковая масса с примесью клеток. Мезотелий Боуеновой капсулы во многих местах пролиферирует, местами наслаиваясь друг на друга. Наряду с этими изменениями встречаются группами клубочки, в которых количество ядер значительно уменьшено, или ядра даже совершенно исчезают, имеется некроз отдельных петель или почти всего клубочка. В эпителиях извитых канальцев явления некротического нефроза.

Мы видим здесь изменения, характерные для алергических реакций сосудов, аналогичные тем, которые описаны выше в нашем клиническом случае, где также наблюдалась гиперергическая реакция.

Таким образом, высокая степень алергизации может при новом поступлении алергена вызвать ответную локальную реакцию в почках в виде диффузного гломерулонефрита. Эти опыты представляют интерес еще в том отношении, что условия опыта наиболее приближаются к условиям возникновения спонтанного нефрита у человека.

Играет ли, однако, роль одна только высокая степень алергии? Каково значение характера антигена? На этот вопрос дает ответ другая серия опытов, где нами также производилась длительная сенсibilизация кроликов внутривенным введением в возрастающих дозах белкового антигена, но не бактериальной природы, а в виде нормальной лошадиной сыворотки.

В некоторых случаях полученные при этом изменения были значительно слабее тех, которые вызваны воздействием вакцины *b. coli*; однако они выражались в реакции как со стороны клубочков, так и

со стороны Боуеновой капсулы: наблюдалось увеличение (правда, менее диффузное) и ишемия клубочков, белковые нежно-зернистые массы среди петель, слабая пролиферация мезотелия Боуеновой капсулы.

Аналогичные изменения описаны в литературе, хотя и в небольшом числе случаев, при внутривенной сенсибилизации животных белком Лонгкопном, Мосуги и Сато, Елиным. Недавно опубликована работа Алиева, который при такой же постановке опыта (на собаках) нашел еще более резко выраженные изменения как со стороны клубочков, так и со стороны канальцев.

Сопоставляя наши две последние серии опытов, можно сделать следующий вывод: длительная внутривенная сенсибилизация чужеродным белком может при новом поступлении антигена вызвать ответную реакцию со стороны почек на высоте сенсибилизации; значение имеет не только аллергическая реакция, но и характер антигена. И то и другое должно сочетаться определенным образом, чтобы возник типичный ответ в виде острого гломерулонефрита.

В свете этих данных своеобразие и некоторая загадочность морфологических изменений в клубочках, являвшиеся предметом столь ожесточенных споров и разногласий, получают лучшее объяснение с точки зрения аллергической реакции. Действительно, начальная гиперемия, затем—стаз плазмы с исчезновением эритроцитов из капилляра, постепенное скопление лейкоцитов внутри капилляра соответствуют тем уже ставшим классическими описаниям Фрелиха, которые известны как аллергическая реакция сенсибилизированных капилляров при воздействии специфического антигена.

Другие более редкие и более тяжелые изменения в почках, как фибриноидное набухание и некроз отдельных петель или даже всего клубочка, также соответствуют известному теперь морфологическому выражению гиперергической реакции сосудов.

Мы считаем возможным на основании наших экспериментальных данных и сопоставления их с некоторыми реакциями почек, встречающимися при нефрите у человека, сделать следующие выводы:

1. В эксперименте удается вызвать через общий гематогенный путь аллергический нефрит, имеющий далеко идущее сходство со спонтанным нефритом у человека.

2. При аллергическом экспериментальном нефрите могут наблюдаться морфологические изменения сосудов, характерные для гиперергической реакции, как фибриноидные набухания и некроз. Поскольку и у человека при нефрите могут наблюдаться такие же изменения, это сближает патогенез экспериментального аллергического нефрита с нефритом человека.

3. Для возникновения аллергической реакции со стороны почек важное значение имеет не только аллергическая настроенность организма и поступление специфического для данной аллергии белкового антигена, но важен и характер (структура) антигена. Эти оба фактора должны сочетаться определенным образом, чтобы вызвать острый гломерулонефрит.

4. Столь спорный вопрос о трактовке своеобразных изменений в клубочках при нефрите (первичное воспаление или первичный спазм) получает объяснения в свете аллергической теории нефрита (гиперергическая реакция капилляров).

5. Аллергическая теория патогенеза нефрита обоснована более других теорий.

Поступила 26. VI. 1940.