

IgA-нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени (обзор литературы)

А. Ю. Николаев, А. В. Малков

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — одна из самых частых форм хронического брайтова нефрита, отличающаяся гематурией с медленным прогрессированием в хроническую болезнь почек (ХБП). Среди больных терминальной уремией, сегодня находящихся на заместительной почечной терапии, у каждого четвертого диагностируется IgA-нефропатия [1]. Более редкие формы IgA-нефропатии характеризуются такими признаками активности, как высокая протеинурия, диффузная пролиферация мезангия, пролиферация эндотелия капилляров клубочков, экстракапиллярная пролиферация, гломеруллярные депозиты фибринина, выраженный фокальный гломерулосклероз [2, 3].

Трактовка впервые обнаруженной IgA-нефропатии часто затруднительна. IgA-нефропатия выступает не только как форма распространенного брайтова нефрита, но часто должна расцениваться как «почечная» маска системных заболеваний (геморрагический васкулит, анкилозирующий спондилоартрит), персистирующих инфекций (ВИЧ-инфекция, HCV-инфекция, туберкулез), цирроза печени (ЦП), заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит — НЯК), тяжелых форм кожных заболеваний — псориаз, герпетiformный дерматит (см. табл.) [4–6].

Проявления основного заболевания при вторичных IgA-нефритах			Таблица
Основное заболевание	Клинические проявления	Лабораторные признаки	
Алкогольная болезнь печени	ЦП, кардиомиопатия, панкреатит, полинейропатия, энцефалопатия	Макроцитарная анемия, гиперурикемия, повышение десиалотрансферина	
Геморрагический васкулит	Кожная пурпур + артриты + абдоминальный синдром	СКГ, васкулиты мелких артерий	
Болезнь Бехтерева, Крона, НЯК, псориаз, болезнь Рейтера	Поражение позвоночника, суставов,uveит, конъюнктивит-уретрит, иридоциклит, диарея, гемоколит	Сакроилеит, васкулиты мелких артерий, антиген HLA B27	
Целиакия	Диарея с мальабсорбией, прогрессирующие изменения слизистой тонкой кишки	Доминантный тип наследования, антиглютеновые IgA-антитела	
ВИЧ-инфекция	Васкулит, синдром Рейтера, оппортунистические инфекции, диарея с мальабсорбией	Репликация ВИЧ, иммунодефицит, резистентная анемия	
HCV-инфекция	ХГ (ЦП), синдром Рейно, анемия, полиартрит, пурпур, тиреоидит	Репликация ВИЧ, СКГ, гипо-С3-емия, васкулиты, АФС	
Синдром Альпорта	Тугоухость, аномалии хрусталика, катаркты	Доминантный тип наследования, стигмы дисмбриогенеза	

Дальнейшее изучение этиологии и патогенетических механизмов вторичных IgA-нефропатий перспективно для разработки новых методов лечения и профилактики болезни Берже.

IgA-нефропатия при хронических заболеваниях печени

IgA-нефропатия при HCV-инфекции

Для IgA-нефропатии при HCV-инфекции более характерна поздняя манифестация — после многолетнего медленного формирования вирусного ЦП, когда нарушается деградация IgA в печени и формируется инсулинорезистентность. Значительно раньше (на стадии хронического гепатита) формируется вирусный мембранопролиферативный нефрит (МБПГН). Поэтому от характерных проявлений IgA-нефропатии в виде гематурии с умеренной протеинурией на фоне нормотензии необходимо отличать криоглобулинемический МБПГН с рецидивами острого нефритического синдрома (ОНС), а также иммунотактоидный нефрит [7, 8]. При этом важное диагностическое значение имеет обнаружение криоглобулинемии смешанного II типа (СКГ II) с выраженной репликацией вируса гепатита С [9]. Криоглобулинемический МБПГН и иммунотактоидный нефрит отличаются ускоренным прогрессированием или развитием быстропрогрессирующего нефрита. Крайне неблагоприятен прогноз при HCV позитивной тромботической тромбоцитопенической пурпуре с злокачественной гипертензией (ЗГ) и прогрессирующей энцефалопатией.

IgA-нефрит при алкогольном циррозе печени

При алкогольном декомпенсированном ЦП признаки IgA-нефропатии обнаруживаются у каждого десятого больного. При этом механизмы нарастания в крови уровня IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов, обусловленные снижением печеночной деградации IgA при прогрессировании цирроза [10], проявляются типичной картиной латентного нефрита с гематурией [11, 12]. Стойкая гипертензия наблюдалась в 15–20%, чаще носит контролируемый характер, ассоциируется с хроническими нарушениями пуринового обмена [13]. У половины больных алкогольным гематурическим нефритом обнаруживается кальцинирующий панкреатит, алкогольная кардиомиопатия, периферическая полинейропатия. Течение почечного процесса медленно прогрессирующее или рецидивирующее [13]. Рецидив нефрита развивается у 30% больных в первые сутки после алкогольного эксцесса, нередко ассоциирован с атакой острого алкогольного гепатита и напоминает ОНС. В 5% развивается экстракапиллярный быстропрогрессирующий нефрит (БПГН), наиболее неблагоприятный прогнозически. У больного с далеко зашедшим порталым ЦП необходимо дифференцировать прогрессирующую IgA-нефропатию с гепаторенальным синдромом, алкоголь-парацетамоловым синдромом, а также с отравлениями суррогатами алкоголя (гликолин, метиловый спирт, дихлорэтан).

IgA-нефропатия при ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированных больных [14] белой расы чаще других форм нефрита обнаруживается IgA-нефропатия. Мезангимальные IgA-депозиты обнаруживаются у 8% умерших от СПИДа. Дифференциальную диагностику указанной вторичной IgA-нефропатии следует проводить с такими ВИЧ-ассоциированными формами, как коллагенирующий вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранозная нефропатия, люпус-подобный пролиферативный нефрит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря, для которых, в отличие от IgA-нефропатии, характерны тяжелый нефротический синдром (НС), рецидивирующий ОНС или неконтролируемая гипертензия [15, 16].

В 30% ВИЧ-ассоциированной IgA-нефропатии характерна ЗГ. ЗГ сопровождается высокой протеинурией и быстрым прогрессированием в терминалную стадию хронической почечной недостаточности [17]. При этом биопсия почки демонстрировала сочетание мезангипролиферативного IgA-нефрита с экстракапиллярной пролиферацией в 10–20% клубочков, тяжелым нефроангиосклерозом и фибринOIDНЫМ некрозом артериол, напоминающим тромботическую микроангиопатию. Выявлена корреляция между тяжестью артериальной гипертензии и нефроангиосклероза, с одной стороны, и степенью вирусной нагрузки (ВИЧ) — с другой. Предполагается, что ЗГ с признаками ТМА обусловлена прямым повреждающим действием ВИЧ на эндотелий почечных артериол.

IgA-нефропатия при серонегативных спондилоартритах

К серонегативным спондилоартритам относятся болезнь Бехтерева, артриты при распространенном псориазе, синдроме Рейтера, НЯК, болезни Крона. Данные формы объединяет патология иммунного ответа с антигеном гистосовместимости HLA B27 [18]. Общим для всех указанных спондилоартритов является нарушение клеточного иммунитета (CD4-Т-лимфоцитов). Реактивные артриты, ассоциированные с хронической воспалительной диареей (НЯК), хроническим уретритом (синдром Рейтера) характеризуются гиперпродукцией IgA с высоким риском прогрессирования ВИЧ-инфекции, нефропатиями и васкулитами [19]. Среди клинических маркеров — сакроилеит, гемоколит, мальабсорбция, прогрессирующий переднийuveит, иридоциклит, конъюнктивит с уретритом [20]. IgA-нефропатия, как правило, проявляется микрогематурией с минимальной протеинурией без стойкой гипертензии и медленным прогрессированием.

Дифференциальная диагностика вторичной IgA-нефропатии должна проводиться с лекарственным хроническим тубулоинтерстициальным нефритом при собственном сакроилеите длительном приеме ненаркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, с хроническим уретритом и пиелонефритом (чаще при синдроме Рейтера). При далеко зашедшем спондилоартрите с нарастанием протеинурии и формированием стойкого НС на фоне тенденции к гипотензии вероятен диагноз генерализованного АА-амилоидоза. Решающее значение в диагностике амилоидной нефропатии имеет биопсия почки или слизистой прямой кишки.

IgA-нефропатия при целиакии

Целиакия (лат. Morbus coeliacus; целиакия) — заболевание, характеризующееся непереносимостью глютена (с sensibilizацией к нему). При этом всасывающиеся продукты неполного расщепления глютена оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, индуцируют аллергические реакции (вплоть до глиадинового шока), что приводит к гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции.

При врожденной форме целиакии прогрессирующее поражение тонкого кишечника с тяжелым синдромом мальабсорбции препятствует росту и развитию ребенка [21]. Непереносимость глютена у взрослых мало изучена. Популяционные исследования последних десятилетий показали, что серологические и гистологические признаки целиакии регистрируются в десятки и сотни раз чаще, чем манифестные формы заболевания [22]. Также целиакия может иметь приобретенный характер, осложняя хронические энтериты.

Поражение почек при целиакии обусловлено циркулирующими иммунными комплексами, содержащими IgA-антитела к белку глиадину, которые способны фиксироваться на мезангимальных клетках с помощью глиадин-опосредованных лектиновых связей [23]. По данным многочисленных исследований антиглиадиновые IgA-антитела выявляются у большинства больных с IgA-нефропатией (70–100%), в то же время типичная целиакия обнаруживается лишь у 3% из них [24–28]. IgA-нефропатия при целиакии проявляется микрогематурией и протеинурией менее 1 г/сутки без гипертензии или может протекать субклинически [29, 30]. Имеются данные о положительном влиянии аглютеновой диеты на течение IgA-нефропатии [23, 31, 32].

IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите

Типичным проявлением геморрагического васкулита (пурпурь Шенлейна–Геноха) является сочетание рецидивов кожной геморрагической пурпурь с преходящим поражением крупных суставов, абдоминальным синдромом и поражением почек [33]. Атака абдоминального синдрома может осложниться желудочно-кишечным кровотечением, кишечной непроходимостью. Наблюдаются случаи нетипичного течения: почечная манифестация с отсроченным (на несколько месяцев, иногда — 1–2 года) присоединением артритов вместе с кожно-абдоминальной пурпурой. Учитывая указанные клинические наблюдения и общность патогенетических механизмов IgA-нефрита при геморрагическом васкулите с болезнью Берже, предполагается, что имеют место системная и локальная (почечная) формы одного и того же заболевания [34].

IgA-нефрит Шенлейна–Геноха чаще проявляется микрогематурией в сочетании с протеинурией, не превышающей 1 г/сутки. Гипертензия наблюдается не чаще чем у 15–20% больных [35]. Нефротический синдром формируется в 20–30% случаев чаще на поздней стадии болезни. В 5–10% случаев развивается БПГН с экстракапиллярной пролиферацией [36].

IgA-нефропатия и синдром Альпорта

Синдром Альпорта — наследственный гематурический нефрит с прогрессирующей потерей слуха, наследуемый по доминантному типу и сцепленный с X-хромосомой. Поражение почек, приводящее мужчин с синдромом Альпорта к исходу в терминальную стадию ХБП, не связано с иммунокомплексными механизмами, а обусловлено мутацией генов коллагена БМК клубочков [37, 38]. IgA-нефропатия в семьях носителей патологических генов и больных синдромом Альпорта встречается чаще и протекает с более быстрым прогрессированием. Дифференциальная диагностика IgA-нефропатии с синдромом Альпорта осложняется развитием обоих заболеваний в молодом возрасте и преимущественно у мужчин, а также сходством почечной симптоматики. Для разграничения с IgA-нефропатией имеют ценность инструментальное исследование слуха, выявление аномалий хрусталика и роговицы, иммунологических нарушений, а также генетический анализ и изучение родословной. В сложных случаях применяется биопсия почки [39].

Заключение

В основе формирования аномального IgA-опосредованного иммунного ответа могут быть постэнтероколитическая или урогенитальная инфекция, нарушение печеночной деградации IgA при прогрессирующем ЦП, наследственная предрасположенность, включая носительство генов синдрома Альпорта, гена гистосовместимости HLA B27. Повышение в крови полимерного IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных, у пациентов с целиакией, НЯК и у 90% больных псориатическим артритом. Общим для большинства форм вторичной IgA-нефропатии является нарушение функции Т-хелперов (CD4-T-лимфоцитов) с высоким риском иммунокомплексных осложнений, прогрессирования ВИЧ-инфекции. Полимерный IgA1 демонстрирует антителенную активность к HIV-IgG и HIV-IgM [40, 41]. При IgA-нефритах необычно высока инфицированность другими вирусами. Так, от 60% до 80% больных алкогольным ЦП являются хроническими носителями HCV или HBV, что дополнительно усугубляет иммунодефицит. Иммунокомплексная патология реализуется рецидивами кожного васкулита, аортита,uveита, иммунокомплексным нефритом, инфекционными осложнениями. У 30–40% указанных больных выявляются инфицирование микобактериями туберкулеза, стафилококками.

Лечение вторичной IgA-нефропатии в первую очередь зависит от основного заболевания. При этом если при алкогольном циррозе и целиакии могут быть эффективны нелекарственные методы (алкогольная абstinенция, аглютеновая диета), то при ВИЧ+ и при HCV+ IgA-нефропатии показана противовирусная терапия, а при IgA-нефропатии в рамках Шенлейн–Геноховского васкулита или активного спондилоартрита показаны иммуносупрессанты.

Литература

1. Berthoux F., Lajoie G., Sugar L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22: 752–761.
2. Lee H. S., Lee M. S., Lee S. M. Histologic grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revising H. S.L. glomerular grading system Nephrol // Dial. Transplant. 2012; 20: 342–348.
3. Wyatt R. L., Julian B. A. IgA nephropathy // N. Engl. J. Med. 2013; 368: 2402–2414.

4. *Ballardie F. W.* IgA-nephropathy treatment 25 year on: can we halt progression? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1041–1046.
5. *Шилов Е. М.* Мезангипролиферативный нефрит. В кн.: Нефрология. Национальное руководство/Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 224–231.
6. *Floege A., Eitner F.* Current therapy for IgA-nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1785–1794.
7. *Sansonna D., Dammacco F.* Hepatitis C virus, cryoglobulinemia and vasculitis immune complex reactivities // *Lancet.* 2005; 365: 227–236.
8. *Meyers C. M., Seefl L., Stehman-Breen O.* Hepatitis C and renal disease: an update // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 631–657.
9. *Ramos-Casas M., Stone J. H., Cid M.* The cryoglobulinemias // *Lancet.* 2012; 379: 340–360.
10. *Rocatello D., Picciotto G., Torchino M.* Removal system of Ig A and Ig A containing complexes in Ig A nephropathy and cirrhosis patients: the role of asialoglycoprotein receptors // *Lab. Invest.* 1993; 69: 714–723.
11. *Arroyo V.* The liver and the kidney: mutual clearance and mixed intoxication // *Contr. Nephrol.* 2007; 156: 17–23.
12. *Козловская Л. В.* Поражение почек при алкогольной болезни печени. В кн.: Практическая гепатология / Под ред. Н. А. Мухина. М., 2004. С. 186–187.
13. *Николаев А. Ю.* Хроническая болезнь почек при алкогольной болезни. В кн.: Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / Под ред. В. С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 176–199.
14. *Ющук Н., Гаджикулиева М., Волгина Г.* Гломерулярные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: клиническая и морфологическая оценка // Терапевт. архив. 2012; 11: 30–33.
15. *Ryom L., Mockroft A., Kirk O.* Predictors of advanced CKD and ESRD in HIV-positive persons // *AIDS.* 2014; 28: 187–199.
16. *Wyatt C. M., Klotman P. E., D'Agati V.* HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology and epidemiology in the era of antiretroviral therapy // *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 513–522.
17. *Morales E., Gutierrez-Solis E., Gutierrez E.* Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 3901–3907.
18. *Feltkamp T. E. W., Verians Y. M.* The pathogenesis of HLA B27 associated diseases // *Rheumatology in Europe.* 1995; 24: 45–47.
19. *Espinosa L. R.* There is an association between HIV infection and spondyloarthropathies // *Dis. Clin. North Amer.* 1992; 18: 257–266
20. Ревматология. Национальное руководство // Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М.: Литтерра, 2008. 600 с.
21. *Бельмер С. В., Малкоч А. В.* IgA-нефропатия при целиакии. В кн.: Целиакия у детей / Под ред. С. В. Бельмера, М. О. Ревновой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. С. 264–268.
22. *Van Heel D. A., West J.* Recent advances in coeliac disease // *Gut.* 2006. Vol. 55. P. 1037–1046.
23. *Coppo R., Amore A., Roccatello D.* Dietary Antigens and Primary Immunoglobulin A Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. Vol. 2. P. S173-S180.
24. *Collin P., Syrjanen J., Partanen J., Pasternack A., Kaukinen K., Mustonen J.* Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy // *Am J Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. P. 2572–2576.
25. *Laurent J., Branellec A., Heslan J. M. et al.* An increase in circulating IgA antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis // *Am J Nephrol.* 1987. Vol. 7. P. 178–183.
26. *Nagy J., Scott H., Brandtzaeg P.* Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* 1988. Vol. 29. P. 275–279.
27. *Fornasier A., Sinico P. A., Maldifassi P., Benascorn P., Vegni M., D'Amico G.* IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) // *Br Med J.* 1988. Vol. 295. P. 78–80.
28. *Rodriguez-Soriano J., Arrieta A., Vallo A., Sebastian M. J., Vitoria J. C., Masdevall M. D.* IgA antigliadin antibodies in children with IgA mesangial glomerulonephritis // *Lancet.* 1988. Vol. 1. P. 1109–1110.
29. *Малкоч А. В., Бельмер С. В.* Нефропатии при целиакии // *Лечащий Врач.* 2012; 8: 19–21.
30. Нефрология. Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В. Ф. Коколиной, А. Г. Румянцева. М.: Медпрактика, 2005. Т. 6: 306–390.
31. *Ferri C., Puccini R., Longombardo G.* Low-antigen- content diet in the treatment of patients with IgA-nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 1193–1198.
32. *Coppo R., Rocatello D., Amore A.* Effects of gluten-free diet in primary IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* 1990; 33: 72–86.
33. *Кривошеев О. Г., Гуляев С. В.* Поражение почек при пурпуре Шенлейна-Геноха. В кн.: Нефрология. Национальное руководство/Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 307–319.
34. *Blanco R., Martinez-Taboada V. M., Rodriguez-Valverde V.* Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome // *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 959–864.
35. *Feehally J., Floege J.* IgA nephropathy Henoch-Schonlein nephritis. Comprehensive Clinical Nephrology. 4 th ed. Editors: J. Floege, R Johnson, J. Feehally. Elsevier; Saunders, 2010: 270–281.
36. *Coppo R., Andrulli S., Amore A.* Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults // *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 993-10-03.
37. *Bekheimia M. R., Reed B., Gregory M. C.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 826–833.

38. Gross O., Netzer K. O., Lambry R. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. 2002; 17: 1218–1227.
 39. Jais J. P., Knebelman B., Giatras I. X-linked Alport Syndrome: natural history and genotype — phenotype correlations in girls and women // J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 14: 2603–2610.
 40. Волгина Г. В., Гаджикулиева М. М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации/Под ред А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 528–561.
 41. Ando M., Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics and management of CKD in human immunodeficiency virus-infected patients // Word J. Nephrol. 2015; 4: 388–395.
-

А. Ю. Николаев¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Малкоч, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

IgA- нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени/ А. Ю. Николаев, А. В. Малкоч

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2018; Номера страниц в выпуске: 48-51

Теги: инфекция, болезни печени, поражение почек

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.