

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-1-89-96

Вторичная мембранозная нефропатия с выявлением антител к PLA2R у пациентки с хроническим рецидивирующим холангитом

А.А. Артамонова¹, Е.И. Прокопенко^{1,2}, А.В. Ватазин^{1,2}, С.Э. Дуброва³

¹ Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, корп. 6, 129110, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, корп. 6, 129110, Москва, Российская Федерация

³ Кафедра лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, 129110, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Артамонова А.А., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Дуброва С.Э. Вторичная мембранозная нефропатия с выявлением антител к PLA2R у пациентки с хроническим рецидивирующим холангитом. Нефрология и диализ. 2024. 26(1):89-96. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-89-96

Secondary membranous nephropathy with detection of PLA2R in a patient with chronic recurrent cholangitis

А.А. Artamonova¹, Е.И. Prokopenko^{1,2}, А.В. Vatazin^{1,2}, С.Э. Dubrova³

¹ Surgical Department of Transplantology and dialysis, Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² Department of Transplantology, nephrology, and artificial organs, Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Department of Radiation Diagnostics, Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

For citation: Artamonova A.A., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Dubrova S.E. Secondary membranous nephropathy with detection of PLA2R in a patient with chronic recurrent cholangitis. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(1):89-96. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-89-96

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, вторичная мембранозная нефропатия, хронический бактериальный холангит, антитела к PLA2R, нефротический синдром, ремиссия

Резюме

Мембранозная нефропатия (МН) – это вариант гломерулопатии, характеризующийся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны в результате субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матричного материала, продуцируемого пораженными подоцитами.

МН является одной из наиболее распространенных причин нефротического синдрома (НС) у взрослых (20-40% случаев).

Адрес для переписки: Александра Анатольевна Артамонова

e-mail: aartamonova@yandex.ru

Corresponding author: А.А. Artamonova

e-mail: aartamonova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Вторичная МН развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий и т.п.

Согласно международным рекомендациям, определение антител (АТ) к PLA2R может использоваться в качестве информативного теста для диагностики МН и дифференциальной диагностики ее первичной и вторичной форм. Известно, что в 70-80% при первичной МН выявляются АТ к PLA2R. При вторичной МН выявление АТ к PLA2R бывает редко, и особенностью данного клинического наблюдения является анти-PLA2R позитивность нашей пациентки и необычная причина вторичной МН.

В статье описано клиническое наблюдение пациентки 69 лет с нефротическим синдромом, с подтвержденным морфологически диагнозом МН и выявлением АТ к PLA2R в крови. Однако с учетом всех клинико-лабораторных данных установлен вторичный генез МН. В процессе диагностического поиска у пациентки были исключены наиболее частые причины вторичной МН: онкологические заболевания, включая онкогематологические, системные аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции и другие. Причиной развития вторичной МН явился хронический рецидивирующий бактериальный холангит с частыми обострениями на фоне стриктуры гепатикохоледоха. Описания МН на фоне аутоиммунных заболеваний гепато-билиарной системы в литературе встречаются, однако не часто. Случаи ассоциации МН с хроническим холангитом бактериального генеза не описаны, но имеются единичные наблюдения вторичной МН на фоне других бактериальных инфекций.

Несмотря на выявление АТ к PLA2R наряду с морфологическим подтверждением МН, иммуносупрессивная терапия у данной пациентки не проводилась в связи с риском развития септических осложнений и предполагаемым вторичным характером нефропатии. После проведения хирургического лечения – эндопротезирования холедоха и антибактериальной терапии состояние пациентки улучшилось, нефротический синдром регрессировал и уровень АТ к PLA2R существенно снизился, что подтверждает вторичный генез заболевания.

Abstract

Membranous nephropathy (MN) is a variant of glomerulopathy characterized by diffuse thickening and restructuring of the glomerular basement membrane as a result of subepithelial and intramembranous deposition of immune complexes and deposition of matrix material produced by affected podocytes.

MN is one of the most common causes of nephrotic syndrome in adults (20-40% of cases).

Secondary MN develops against the background of autoimmune diseases, tumors, infections, drug exposures, etc.

The determination of antibodies to PLA2R can be used as an informative test for the diagnosis of MN and the differential diagnosis of its primary and secondary forms. It is known that antibodies to PLA2R are detected in 70-80% of patients with primary MN. In secondary MN, detection of antibodies to PLA2R is rare, and a feature of this clinical observation is the anti-PLA2R positivity of our patient.

The article describes a clinical observation of a 69-year-old patient with nephrotic syndrome, with a morphologically confirmed diagnosis of MN and the detection of anti-PLA2R antibodies. However, a secondary genesis of MN was established. During the diagnostic search, the main causes of secondary MR were excluded. The reason for the development of secondary MR, in this case, was chronic recurrent cholangitis against the background of stricture of the common bile duct with frequent exacerbations. Descriptions of MN against the background of autoimmune diseases of the hepatobiliary system can be found in literature, but not often. Cases of association of MN with chronic cholangitis of bacterial origin have not been described yet, but there are isolated observations of secondary MN against the background of other bacterial infections.

Despite the detection of antibodies to PLA2R and morphological confirmation of MN, immunosuppressive therapy was not performed in this patient due to the risk of developing septic complications and the supposed secondary nature of nephropathy. The patient was recommended surgical treatment. After endoprosthesis replacement of the choledochus the patient's condition improved, nephrotic syndrome regressed and the level of antibodies to PLA2R decreased significantly, which confirms the secondary genesis of the disease.

Key words: chronic glomerulonephritis, secondary membranous nephropathy, chronic bacterial cholangitis, antibodies to PLA2R, nephrotic syndrome, remission

Введение

Мембранозная нефропатия МН – иммунокомплексное заболевание, при котором в почках *in situ* формируются иммунные комплексы, состоящие из собственных подоцитарных или экзогенных антигенов и вырабатываемых к ним аутоантител, относящихся к классу IgG. Это приводит к активации комплемента по классическому пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса [1]. Вследствие стимуляции реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов путем прямого цитопатического действия мембраноатакующий комплекс вызывает сублетальное повреждение подоцитов, а также реорганизацию активного цитоскелета и диссоциацию белков щелевидной диафрагмы. В результате этого увеличивается проницаемость капиллярной стенки клубочка почки и развивается протеинурия [2]. Для МН свойственно диффузное утолщение гломерулярной базальной мембраны и изменение ее архитектоники в результате субэпителиального и интрамембранозного отложения иммунных комплексов и накопления матриксного материала, вырабатываемого поврежденными подоцитами. Характерно отсутствие либо минимальная пролиферация клеток. Наиболее часто первичная МН наблюдается у взрослых 30-50 лет, при этом больше болеют мужчины (2,2:1), у которых МН протекает тяжелее [3].

У 80% пациентов с первичной МН в системной циркуляции и/или в ткани почек обнаруживают аутоантитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R). Установлена генетическая предрасположенность к развитию первичной МН, ассоциированная с вариантами генов, потенциально ответственных за синтез PLA2R и АТ к нему. Таким образом, для первичной или идиопатической МН характерно выявление антител к PLA2R [4]. Причины развития вторичной МН очень многообразны, в первую очередь, это широкий спектр онкологических заболеваний, а также аутоиммунные заболевания, лекарственные воздействия, инфекции (гепатит В, гепатит С, сифилис, HIV-инфекция, малярия, шистосоматоз) [5]. Среди системных заболеваний, ассоциированных с МН, можно указать системную красную волчанку, IgG4-ассоциированное системное склерозирующее заболевание, саркоидоз, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена. МН – наиболее частый вариант паранеопластического поражения почек при солидных опухолях. В литературе представлены случаи развития МН на фоне заболеваний печени, связанных с иммунной дисфункцией, такой как первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит, однако такие случаи достаточно редки [6]. При этом описаний МН, ассоциированной с рецидивирующим бактериальным холангитом, в литературе нет. Кроме

того, антитела к PLA2R, как правило, не выявляются при вторичной форме МН. В данном клиническом наблюдении описан случай развития вторичной МН с PLA2R-позитивностью, развившейся на фоне стриктуры гепатикохоледоха и хронического рецидивирующего бактериального холангита.

Клиническое наблюдение

Пациентка 69 лет, жительница Московской области, впервые обратилась к нефрологу в сентябре 2022 г. по поводу отеков нижних конечностей, наличия белка в моче, выраженной слабости, похудения. При этом пациентка сообщала о периодически возникающих приступообразных болях в правом подреберье. В анамнезе указаний на вирусные гепатиты, паразитарные инфекции нет.

Известно, что в 2015 г. пациентка впервые отметила появление болезненности в правом подреберье, сопровождающейся подъемом температуры тела до 38,9°C. В июне 2016 г. пациентка находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении по месту жительства с диагнозом: Желчнокаменная болезнь. Острый калькулезный холецистит. Стенозирующий папиллит. Индуративный панкреатит. Механическая желтуха. При обследовании исключены вирусные гепатиты. Выполнено хирургическое вмешательство – Ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия. После проведенного хирургического лечения отмечена положительная динамика состояния больной.

В течение 6 лет приступы холангита были редкими – первые 3-4 года с частотой 1 раз в год, далее 1 раз в полгода, купировались консервативно, в амбулаторных условиях. Антибиотики при обострениях пациентка получала короткими курсами, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) применяла редко. Летом 2022 г. пациентка отметила ухудшение состояния – появление отеков нижних конечностей, сопровождающиеся зудом, усиление болей в правом подреберье, потеря веса за полгода на 20 кг. В июле 2022 г. находилась на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского с диагнозом: Хронический панкреатит, болевая форма, обострение. Хронический холангит. При обследовании, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием выявлено: стриктура гепатикохоледоха – сужение до 2 мм ближе к дистальному отделу (рис. 1), кистозные включения в поджелудочной железе с четкими контурами, размерами 4×7 мм и 3×3 мм. Контрастирование поджелудочной железы гомогенное. Печень, селезенка, почки, надпочечники – без патологических изменений. Желчный пузырь обычных размеров, деформирован, содержимое его гомогенное, стенка не утолщена, конкрементов не выявлено. Увеличенных лимфатических узлов



Рис. 1. КТ-картина стриктуры гепатикохоледоха. Гепатикохоледох визуализируется на всем протяжении, диаметром максимально до 9 мм, ближе к дистальному отделу суживается до 2 мм. Стрелкой обозначено место сужения гепатикохоледоха.

Fig. 1. CT scan of hepaticocholedochal stricture. The hepaticocholedochus is visualized along its entire length, with a maximum diameter of 9 mm, closer to the distal part it narrows to 2 mm. The arrow indicates the place of narrowing of the hepaticocholeastric duct.

и жидкости в брюшной полости и в забрюшинном пространстве не определяется.

По данным эзофагогастродуоденоскопии, картина «умеренно выраженного хронического гастрита». Были проведены исследования на онкомаркеры: СА 19-9, РЭА 3, результат отрицательный. В общем анализе мочи на тот момент уровень белка 1,0 г/л. Уровень креатинина крови 78 мкмоль/л.

Проведена консервативная терапия, пациентка выписана с улучшением самочувствия. Однако в дальнейшем отмечалось постепенное нарастание отеков нижних конечностей с распространением на переднюю брюшную стенку, и в сентябре 2022 г. пациентка обратилась за консультацией к нефрологу. На основании осмотра и лабораторных данных диагностирован нефротический синдром: выраженные отеки, суточная протеинурия 5593 мг/с. В крови общий белок 56,7 г/л, альбумин 24,9 г/л, холестерин 9 ммоль/л. Также отмечалась анемия легкой степени тяжести – уровень гемоглобина 105-109 г/л. Функция почек оставалась нормальной, уровень креатинина крови не более 82 мкмоль/л.

С целью выявления причин нефротического синдрома было рекомендовано дополнительное обследование – исключение онкологических заболеваний, амилоидоза, миеломной болезни, аутоиммунных заболеваний. Планировалась проведение диагностической биопсии почки. При дообследовании: белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен.

Иммунофиксация белков сыворотки – парапротеин М-градиент 3,6 г/л. В сыворотке повышено содержание кашпа-свободных легких цепей до 36,2 г/л, бета-2-микроглобулина до 3,53 мг/л, соотношение кашпа/лямбда 1,88 (норма 0,26-1,65), криоглобулинов нет. Антинуклеарный фактор, АНЦА не обнаружены.

Пациентка консультирована гематологом, рекомендовано дополнительное обследование в условиях стационара. В октябре 2022 г пациентка находилась в гематологическом отделении по месту жительства с диагнозом: Моноклональная гаммапатия неясного генеза. Пациентке была выполнена трепанобиопсия костного мозга. Заключение: морфологическая картина вторичных изменений. Объем плазматических клеток не превышает 20%. Выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование (панель FISH при множественной миеломе, 12 маркеров), результат отрицательный. Диагноз миеломной болезни не подтвержден.

Пациентка была консультирована онкологом по месту жительства: опухолевые заболевания были исключены, дополнительных обследований назначено не было.

При повторном обращении к нефрологу в декабре 2022 г. было рекомендовано выполнение биопсии почки. На момент осмотра сохранялись вышеуказанные жалобы. При этом участились приступы холангита, протекающие тяжело, с подъемом температуры тела до 39 градусов и выраженными болями. В январе 2023 г. выполнена биопсия почки. По результатам морфологического исследования диагностирована мембранозная нефропатия 2-3 ст. (рис. 2), при иммунофлюоресценции обнаружено свечение

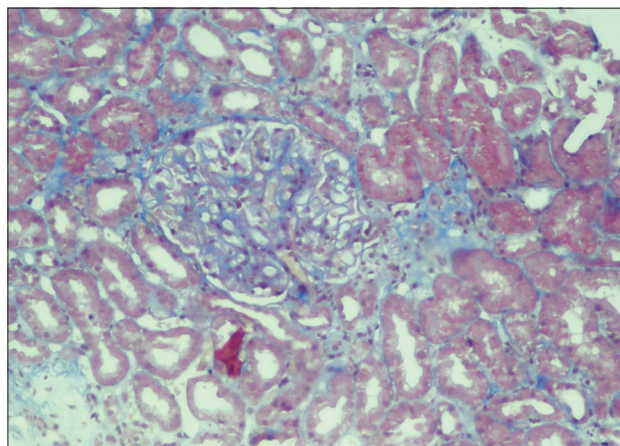


Рис. 2. Картина мембранозной нефропатии: стенки капиллярных петель клубочка одноконтурные, резко утолщены. Диффузно очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Окраска Трихром по Массону * Увеличение 200.

Fig. 2. Picture of membranous nephropathy: the walls of the capillary loops of the glomerulus are single-circuit, sharply thickened. Diffuse focal interstitial fibrosis and tubular atrophy. Masson's Trichrome stain * Magnification 200.

IgG++, C3+++, кашпа +++, лямбда+++. Фиброз интерстиция занимал 10-15% площади паренхимы. С целью уточнения этиологии мембранозной нефропатии был выполнен анализ крови на антитела к рецептору фосфолипазы A2 – результат 80,0 ОЕ/мл.

С целью определения дальнейшей тактики лечения пациентке была проведена оценка риска утраты почечной функции. В качестве критериев использовано: женский пол, определение расчетной СКФ – 48 мл/мин. Уровень общего белка крови 56 г/л, уровень альбумина 27 г/л. Суточная протеинурия 3,5 г/с. Уровень антитела к рецептору фосфолипазы A2 – 80,0 ОЕ/мл. Исходя из имеющихся данных, определен средний риск прогрессирующей утраты почечной функции.

Учитывая наличие АТ к PLA-2-R, представлялся вероятным первичный генез мембранозной нефропатии, однако нельзя было исключить и вторичный генез хронического гломерулонефрита. В связи с обострением хронической рецидивирующей инфекции, было принято решение не проводить иммуносупрессивной терапии, так это могло повлечь прогрессирование инфекционных осложнений, вплоть до развития сепсиса.

Необходимо отметить, что пациентка отмечала дальнейшее ухудшение состояния, выраженную слабость, снижение аппетита, тошноту, отеки нижних конечностей, учащение до 1 раза в 2 недели приступов обострения холангита с подъемом температуры тела до 39°C и интенсивными болями в правом подреберье. При этом в анализах крови отмечалось повышение печеночных ферментов, умеренное повышение билирубина, дальнейшее снижение общего белка и альбумина. Пациентке была рекомендована срочная консультация абдоминального хирурга с целью решения вопроса о хирургическом лечении хронического холангита. В феврале 2023 г. пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского для дообследования и определения тактики лечения. В хирургическом отделении проводилась спазмолитическая, антикоагулянтная, инфузионная терапия. По данным УЗИ органов брюшной полости: выявлены эхо-графические признаки внепеченочной холангиоэктазии за счёт сужения терминального отдела холедоха, аэробилии, застойных явлений в полости желчного пузыря, диффузных изменений паренхимы печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, аваскулярной кисты в головке поджелудочной железы. Сохранялось сужение гепатикохоледоха в терминальном отделе в виде "писчего пера" до 2,7 мм. В анализах крови отмечалось снижение гемоглобина до 96 г/л, эритроцитов до $3,23 \times 10^{12}/л$, уровень креатинина 91 мкмоль/л, общего белка 49 г/л, альбумина 26 г/л, холестерина 8,8 ммоль/л. Хирургического лечения не проводилось. Пациентка была выписана под наблюдение хирурга, нефролога, терапевта.

Состояние пациентки после выписки без улучшений, в связи с очередным приступом холангита в марте 2023 г. она была госпитализирована в хирургическое отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, где было выполнено оперативное вмешательство – эндоскопическое эндопротезирование холедоха, проведена антибактериальная, инфузионная, гипосекреторная терапия. Выписана со значительным улучшением. После хирургического лечения пациентка отмечала улучшение общего самочувствия, исчезновение отеков. В контрольных анализах в апреле 2023 г. выявлено снижение уровня белка в моче до 0,5 г/л, снижение в крови уровня антител к рецептору фосфолипазы A2 до 20,0 ОЕ/мл. Сохранялась анемия легкой степени, которая корригировалась применением эритропоэтинов наряду с препаратами железа. Уровень креатинина не повышался, в апреле 2023 г. – 82 мкмоль/л. Пациентке было рекомендовано наблюдение и повторная операция при рецидиве холангита. В дальнейшем пациентка обследовалась у гепатолога, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит не подтверждены, диагноз и тактика лечения оставлены без изменений.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной мембранозной нефропатии в ряде случаев бывает непростой. Помимо общеклинического обследования, большую роль в разграничении первичных и вторичных форм играет исследование антител к PLA2R. Трансмембранный рецептор фосфолипазы A2 M-типа высоко экспрессируется в клубочковых подоцитах как целевой антиген подоцитов, который запускает антительный ответ при мембранозной нефропатии. Показано повышение уровня антител против PLA2R, в первую очередь подкласса IgG4, примерно у 60-70% пациентов с первичной МН, продемонстрирована четкая корреляция между титрами антител, клинической активностью заболевания и ответом на лечение. МН можно подразделить на ассоциированную с PLA2R-антителами и неассоциированную с PLA2R-антителами [7]. Низкий титр антител к PLA2R предполагает спонтанную ремиссию, в то время как высокий титр (>275 МЕ/мл) связан с нефротическим синдромом, высоким риском рецидива и прогрессирующей потерей функции почек [7, 8]. Комплексная клиническая и серологическая оценка пациентов с идиопатической МН может быть ключом к индивидуальному выбору протоколов лечения. У пациентов с анти-PLA2R-положительной идиопатической МН предиктором ремиссии заболевания является снижение титра/исчезновение антител против PLA2R в сыворотке крови, а рецидив болезни ассоциирован с появлением/нарастанием этих антител в циркуляции [9].

Среди пациентов с PLA2R-ассоциированной первичной МН преобладают мужчины, при других вариантах МН преобладание лиц мужского пола выражено в меньшей степени. У лиц мужского пола МН протекает в более тяжелой форме, мужской пол является одним из критериев риска утраты почечной функции. В большинстве случаев, повышенный уровень PLA2R-антител ассоциируется с первичной МН [10], однако в литературе описаны редкие клинические случаи повышения PLA2R-антител при вторичной МН, например, при саркоидозе [11]. Имеются также нечастые случаи выявления опухолей при PLA2R-позитивной МН (5,4%) [12].

Диагностический поиск и трактовка полученных клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных в нашем случае были непросто. У пациентки был значимо повышен титр антител к PLA2R, в то же время имелась связь появления протеинурии, а затем и развернутого нефротического синдрома, с увеличением частоты и тяжести приступов бактериального холангита. У женщины не выявлены наиболее частые инфекционные причины вторичной МН – вирусные гепатиты, HIV-инфекция, паразитарные инфекции, исключены аутоиммунные заболевания, опухоли солидных органов. Дополнительные дифференциально-диагностические сложности создавало наличие у нашей пациентки моноклональной гаммапатии, однако морфологическое исследование почечной ткани с проведением иммунофлюоресценции позволило исключить моноклональную гаммапатию с почечным повреждением. Лекарственная МН может быть вызвана применением НПВС, ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа, пенициллина, пробеницида [5], однако пациентка не получала данные препараты, за исключением НПВС, а последние применяла достаточно редко. Таким образом, на первый план в качестве заболевания, вероятно ассоциированного с МН, вышел рецидивирующий бактериальный холангит на фоне стриктуры холедоха.

Данных о возможной ассоциации вторичной МН с хроническим холангитом немного, при этом описывается связь МН именно с аутоиммунным поражением желчных протоков. Так, в литературе представлено клиническое наблюдение морфологически подтвержденной МН, ассоциированной с первичным склерозирующим холангитом и язвенным колитом у молодого мужчины [13], однако в данном случае вполне ожидаемо был получен эффект от проводимой иммуносупрессивной терапии, в отличие от описанного нами клинического наблюдения. Следует отметить, что назначение подобного лечения нашей пациентке угрожало развитием серьезных инфекционных осложнений. Также в литературе есть публикация, в которой приводится анализ 10 случаев МН, ассоциированных с первичным склерозирующим холангитом, изолированным (2 наблюдения) и в сочетании с другой аутоиммун-

ной патологией печени (8 наблюдений) [14]. У одного из двух пациентов с МН и изолированным холангитом, найдены антитела к PLA2R в ткани почки, при этом отрицательные в сыворотке крови, продемонстрирована самостоятельная ремиссия НС у данного пациента без иммуносупрессии. Вероятно, существуют общие механизмы развития МН и аутоиммунных заболеваний печени, включающие генетическую предрасположенность [15]. Мы не обнаружили опубликованных наблюдений вторичной МН, ассоциированной с рецидивирующим бактериальным холангитом. Однако имеются единичные описания вторичной МН, ассоциированной с нетуберкулезными бактериальными инфекциями – инфекционным эндокардитом, менингококковым менингитом с септициемией, инфекцией венстрикулоперитонеального шунта [16-18]. По-видимому, у нашей пациентки имеет место не просто случайное совпадение, а клиническая ассоциация двух заболеваний – хронической бактериальной инфекции гепатобилиарной зоны и МН, о чем свидетельствует хронологическая связь нарастания тяжести холангита и развития нефротического синдрома, а также яркий положительный эффект в виде разрешения нефротического синдрома практически сразу после хирургического лечения стриктуры холедоха в сочетании с эффективной антибактериальной терапией.

Таким образом, выявление анти-PLA2R-антител у пациентов с морфологическим подтверждением МН не может полностью исключить вторичный генез заболевания [11, 12]. Все пациенты с данной формой гломерулонефрита, в том числе и анти-PLA2R позитивные, нуждаются в комплексном обследовании с целью поиска возможных причин вторичной МН. Причиной вторичной МН могут быть не только известные вирусные и паразитарные, но и бактериальные инфекции, в том числе, в редких случаях, – бактериальный холангит.

Заключение

Выявление PLA2R-антител в крови у пациента при МН в большинстве случаев указывает на первичный генез данного заболевания, однако не исключает вероятность вторичного генеза МН, что требует тщательного анализа каждого клинического случая. В настоящее время ряд аспектов патогенеза данного заболевания еще нуждается в уточнении, до сих пор не существует однозначного мнения относительно оптимального подхода к лечению МН. Назначение иммуносупрессивной терапии при наличии морфологически подтвержденного диагноза МН наряду с нефротическим синдромом и выявлением в крови анти-PLA2R-антител в ряде случаев может быть неэффективным и привести к развитию осложнений, что подтверждает важность индивидуального подхода. Вторичная МН в редких случаях может возникать на фоне хронического рецидивирующего бак-

терминального холангита, а значимый положительный клинический эффект с ремиссией НС может быть достигнут эффективным лечением холангита.

Выражаем благодарность за предоставленные фотографии микропрепаратов морфологам Столяревич Е.С. и Жилинской Т.Р.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

А.А.А. – сбор и обработка клинических данных, написание текста; Е.И.П. – оформление окончательного варианта текста работы; общее руководство; А.В.В. – концепция и дизайн работы; С.Э.Д. – обработка результатов исследований.

Author's contribution:

A.A.A. – collection and processing of clinical data; writing the text; E.I.P. – preparation of the final version of the text of the work, supervision; A.V.V. – concept and design of the work; S.E.D. – survey data processing.

Информация об авторах:

Артамонова Александра Анатольевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», e-mail: aartamonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», нефролог ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт Акушерства и Гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», e-mail: renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

Ватазин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», e-mail: vatazin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

Дуброва Софья Эриковна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики ФУВ, зав. рентгенологическим отделением отдела лучевой диагностики, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», e-mail: dubrova.sofya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>

Author's information:

Artamonova Alexandra, e-mail: aartamonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Dr. Prokopenko Elena, renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

Dr. Vatazin Andrey, e-mail: vatazin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, Scopus Author ID 6604000372

Dubrova Sofya, e-mail: dubrova.sofya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>

Никто из авторов не является аспирантом, докторантом или соискателем в рамках данной работы.

Список литературы

1. *Alsharban L., Beck L.H.* Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021. 77(3):440-453. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009
2. *Бобкова И.Н., Кажурова П.А., Ставровская Е.В. и др.* Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. Альманах клинической медицины. 2017. 45:553-64. *Bobkova I.N., Kakhsurueva P.A., Stavrovskaya E.V.* Evolution in understanding the pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: from experimental models to the clinic. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017. 45:553-64.
3. *Бондарева Л.И., Выхристенко Л.Р.* Патогенетические и морфологические особенности отдельных форм первичного гломерулонефрита. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021. №2:69-79. doi: 10.14427/jipai.2021.2.69 *Bondareva L.I., Vykhristenko L.R.* Pathogenetic and morphological features of individual forms of primary glomerulonephritis. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2021. No2:69-79. doi: 10.14427/jipai.2021.2.69
4. *Radice A., Pieruzzi F., Trezzi B, et al.* Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol.* 2018. 31(2):271-278. doi:10.1007/s40620-017-0451-5
5. *Moroni G., Ponticelli C.* Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review *Front Med.* 2020. 7:611317. doi: 10.3389/fmed.2020.611317
6. *Warling O., Bovy C., Coimbra C. et al.* Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014. 20:4811-4816. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4811
7. *Fervenza F.C., Passerini P., Sethi S. et al.* Membranous Nephropathy. *Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease.* 2013. 1:51-75. doi:10.1007/978-1-4614-8166-9_5

8. *Segarra-Medrano A., Jatem-Escalante E., Quiles-Pérez M.T. et al.* Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. *Nefrologia*. 2014. 34(3):353-9. doi: 10.3265/nefrologia.pre2013
9. *Бобкова И.Н., Камышова Е.С.* Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив*. 2020. Т92. №6:99-104. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000676
- Bobkova I.N., Kamysheva E.S.* Modern view on the treatment of membranous nephropathy. *Therapeutic archive*. 2020. Т92. №6:99-104. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000676
10. *Ahmad S.B., Appel G.B.* Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress. *Kidney Int*. 2020. 97(1):29-31. doi:10.1016/j.kint.2019.10.009
11. *Stebble T., Andard V., Ronco P.* Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30:1047-1050. doi: 10.1093/ndt/gfv080
12. *Нохча Е., Beck L.H. Jr., Wiech T., et al.* An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7a-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017. 28(2):520-531. doi:10.1681/asn.2016010050
13. *Вишняк Д.А., Кобылянская Н.В., Кобылянская А.В.* «Три товарища» в клинической практике: первичный склерозирующий холангит, язвенный колит, мембранозная нефропатия. *Терапия*. 2019. №3:125-130. doi: 10.18565/therapy.2019.3.125-130
- Vishnyak D.A., Kobylyanskaya N.V., Kobylyanskaya A.V.* "Three comrades" in clinical practice: primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis, membranous nephropathy. *Therapy*. 2019. No 3:125-130. doi: 10.18565/therapy.2019.3.125-130
14. *Dauvergne M., Moktefi A., Rabani M. et al.* Membranous nephropathy associated with immunological disorder-related liver disease: a retrospective study of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94(30):e1243. doi: 10.1097/MD.0000000000001243
15. *Zimmermann J., Harendza S., Noriega M. et al.* Membranous nephropathy and primary biliary cholangitis: A case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2021. 96(1):36-45. doi: 10.5414/CN110363
16. *Iida H., Mizumura Y., Uraoka T. et al.* Membranous glomerulonephritis associated with enterococcal endocarditis. *Nephron*. 1985. 40:88. doi: 10.1159/000183435
17. *Bulucu F., Can C., Oktenli C. et al.* Membranous glomerulonephritis, antiphospholipid syndrome, and persistent low C3 levels associated with meningococcal disease. *Nephron*. 2002. 91:336-338. doi: 10.1159/000058415
18. *Awazu M., Miyabara M., Chiga M. et al.* A girl with membranous nephropathy associated with ventriculoperitoneal shunt infection. *CEN Case Rep*. 2023. 12(1):130-134. doi: 10.1007/s13730-022-00732-z

Дата получения статьи: 16.10.2023

Дата принятия к печати: 04.02.2024

Submitted: 16.10.2023

Accepted: 04.02.2024