

Новое о гломерулонефрите

Джоан М. Баргман, доктор медицины
Госпиталь Торонто, Университет Торонто

What's new in glomerulonephritis?

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC

Ключевые слова: гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз, лечение ФСГГ/С, ГН при HCV и ВИЧ, криоглобулинемия.

В представляемой лекции будут рассмотрены вопросы идиопатического фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза/склероза, а также нефропатий, ассоциированных с гепатитом С или с ВИЧ.

I. Идиопатический фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз

История болезни 1: Больной афроамериканец 34 лет обратился по поводу появления без видимых причин периорбитальных отеков и отеков ног. При обследовании констатированы отеки подкожной клетчатки и повышение АД до 150/105 мм рт. ст.

В анализах мочи выявлены белок (4+) и эритроциты (1+).

При дополнительном лабораторном обследовании: креатинин крови 120 мкмоль/л, альбумин плазмы крови 26 г/л. Суточная протеинурия – 12 г/л. HBs-антиген, анти-HCV, а также тесты на ВИЧ, АНФ, RW отрицательные.

При биопсии почек обнаружен сегментарный склероз и гиалиноз отдельных клубочков. Отложения иммуноглобулинов отсутствуют. По данным электронной микроскопии – расплавление отростков подоцитов.

Таким образом диагностирован фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз (ФСГГ/С).

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз впервые был описан в 1957 г. у ребенка с нефротическим синдромом. Впоследствии это заболевание стало хорошо известным также и у взрослых. В структуре нефропатий, протекающих с протеинурией, явившейся поводом для пункционной биопсии почек, частота ФСГГ/С составляет около 10%. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что частота этого заболевания со временем возрастает.

Патоморфологическими вариантами ФСГГ/С являются: 1) ФСГГ/С с пролиферацией мезангия; 2) ФСГГ/С с локализацией изменений в полюсе клубочка («апоикальное» поражение, «tip» lesion); 3) коллабирующий ФСГГ/С (collapsing lesion).

Клинически в половине случаев ФСГГ/С проявляется протеинурией и примерно так же часто (в 50% случаев) – нефротическим синдромом. Артериальная гипертония необязательна: АД может быть нормальным или умеренно повышенным. В ряде случаев при ФСГГ/С возможна также микрогематурия. У части больных рано выявляется снижение клиренса креатинина. В 30–60%

случаев заболевание прогрессирует с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Предикторами плохого прогноза ФСГГ/С являются: с точки зрения морфологической – выраженные тубулоинтерстициальные изменения с атрофией канальцев, а с точки зрения клинической – протеинурия нефротического уровня, артериальная гипертония и раннее повышение уровня креатинина крови. Отсутствие ответа на терапию также означает плохой прогноз. Тяжелый прогноз имеет коллабирующий вариант ФСГГ/С.

Лечение ФСГГ/С

Ранее считалось, что ФСГГ/С, в отличие от болезни минимальных изменений, резистентен к действию кортикостероидов. Однако эти представления основывались на результатах лишь краткосрочного применения кортикостероидов (в течение 6–8 недель) или использования их в недостаточных дозах. Недавно появились сообщения о том, что при длительном лечении высокими дозами кортикостероидов может быть достигнута частичная или даже полная ремиссия. Такое лечение предполагает применение чаще всего преднизолона в дозе 1,0–2,0 мг/кг/сут (минимально 60 мг/сут). В этой дозе препарат следует применять, по крайней мере, в течение 3 месяцев, и далее в течение 3 последующих месяцев доза постепенно снижается, так что полный курс лечения должен составлять не менее 6 месяцев. Если в результате лечения удастся достичь полной ремиссии, это позволяет надеяться на благоприятный долгосрочный прогноз. В случаях же лишь частичной ремиссии прогноз не ясен. В то же время отсутствие ответа на лечение означает дальнейшее прогрессирование заболевания с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Другие методы лечения ФСГГ/С включают применение циклоспорины А в дозе 5–6 мг/кг. Однако при этом следует иметь в виду, что циклоспорин, хотя и способствует ремиссии заболевания, но не предупреждает его рецидивов, и использование этого препарата не устраняет высокую вероятность последних.

Алкилирующие цитостатики также могут давать положительный эффект, однако лишь как препараты второго (после кортикостероидов) ряда. Данные об их эффективности при ФСГГ/С весьма малочисленны.

Заключение. Анализ результатов пункционных

биопсий почек с очевидностью показывает, что частота ФСГ/С в последние годы возрастает. Сообщения свидетельствуют также о том, что длительное лечение этого заболевания высокими дозами кортикостероидов может увенчаться полной ремиссией примерно в 50% случаев, и такой эффект позволяет предсказывать длительную сохранность функции почек. В то же время, учитывая отрицательные побочные эффекты длительной кортикостероидной терапии, решение вопроса о показаниях к такой терапии должно быть взвешенным. При принятии решения следует иметь в виду конкретные клинические данные и возможные тяжелые последствия терапии для конкретного больного. В свете этого следует признать, что не все больные подлежат такой терапии.

II. Гломерулонефрит, ассоциированный с гепатитом С

История болезни 2: Мужчина 44 лет в прошлом употреблял наркотики, причем вводил их внутривенно. В анамнезе: повторные геморрагические высыпания по типу пурпуры на ногах. При биопсии элемента сыпи был диагностирован васкулит. Направлен в нефрологическую клинику в связи с повышением уровня креатинина плазмы крови.

При осмотре: следы сыпи в виде гиперпигментации на ногах. Повышение АД до 170/110 мм рт. ст. В анализах мочи обнаружены белок (4+), эритроциты (4+), эритроцитарные цилиндры. При биохимическом исследовании крови: креатинин плазмы крови до 315 мкмоль/л, повышение уровня иммуноглобулина G немоноклонального типа, ревматоидный фактор +, криокрит 12% (IgMk-IgG), снижение компонентов С3 и С4 комплемента, выраженное снижение общего гемолитического комплемента. Антитела к вирусу гепатита С – 1+.

Таким образом, в этом случае можно констатировать криоглобулинемию, ассоциированную с гепатитом С, васкулит, гломерулонефрит.

Смешанная криоглобулинемия характеризуется присутствием в крови белков, которые осаждаются в охлажденной сыворотке. Выделяют разные типы криоглобулинемии (от I до III). Она возникает при инфекциях, лимфомах, лейкемии, системных заболеваниях соединительной ткани, гепатобилиарной патологии, а также при хронической иммунной стимуляции. Если причины криоглобулинемии не очевидны, она называется «эссенциальной».

В клинике криоглобулинемия проявляется конституциональными симптомами, полиартралгией, пурпурой, акроцианозом, синдромом Рейно, васкулитом, нейропатией, гепатоспленомегалией.

Поражение почек проявляется мембранопротеративным гломерулонефритом (МПГН), который развивается, как правило, при II типе криоглобулинемии, с IgMk. В таких случаях МПГН отличается от других его типов наличием крупных фибриллярных депозитов в просветах капилляров, выраженным экссудативным компонентом, диффузным утолщением базальной мембраны клубочков и васкулитом с поражением мелких сосудов.

Считается, что большинство «эссенциальных» форм криоглобулинемии наиболее вероятно связаны с гепатитом С. Аргументом в пользу такого предполо-

жения является тот факт, что РНК вируса гепатита С и антитела против вируса гепатита С обнаружены в плазме и в криопреципитате большинства пациентов с «эссенциальной» смешанной криоглобулинемией. Кроме того, HCV при эссенциальной смешанной криоглобулинемии выявлен также иммуногистохимически в стенке капилляров клубочков.

Лечение МПГН, ассоциированного с гепатитом С

В литературе имеются сообщения об успешном лечении МПГН, ассоциированного с гепатитом С, кортикостероидами и алкилирующими агентами. Однако следует иметь в виду, что это лечение может способствовать репликации вируса.

В последние годы обсуждается также противовирусная терапия, в качестве которой используется интерферон-альфа по 3 млн ЕД 3 раза в неделю. При этом отмечено снижение уровня РНК вируса гепатита С и антител к нему, а также снижение уровня циркулирующих криоглобулинов, улучшение функции почек либо уменьшение протеинурии. Кроме того, отмечена также регрессия воспалительного процесса в печени.

Серьезными недостатками интерферонотерапии являются ее высокая стоимость, побочные эффекты и высокая частота обострений после отмены терапии. Кроме того, не ясно, как долго должна продолжаться терапия интерфероном.

Заключение. Гломерулонефрит, ассоциированный с гепатитом С, чаще всего представляет собой мембранопротеративный гломерулонефрит с криоглобулинемией и, во многих случаях, прогрессирующим течением. Мембранозная нефропатия менее характерна. Также малохарактерен гломерулонефрит без криоглобулинемии. Интерферон-альфа, благодаря его антивирусному действию, улучшает течение болезни, однако после отмены интерферонотерапии заболевание часто рецидивирует.

III. Гломерулярное поражение при ВИЧ

История болезни 3: Мужчина 31 года ранее считал себя здоровым. В течение последних двух месяцев отметил появление одышки при нагрузке. Применение по этому поводу антибиотиков эффекта не произвело. Спустя 5 недель появились отеки ног. В течение последней недели беспокоили тошнота и рвота, в связи с чем обратился к семейному врачу.

При обследовании было выявлено повышение креатинина плазмы крови, и больной был госпитализирован. При поступлении в клинику обнаружено: небольшие отеки ног, повышение АД до 150/100 мм рт. ст., снижение прозрачности в области корней легких.

При лабораторном обследовании обнаружено: протеинурия (4+), микрогематурия (1+), анемия (Hb 50 г/л) при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. Креатинин плазмы крови повышен до 650 мкмоль/л, альбумин плазмы снижен до 22 г/л. Тесты на АНФ, гепатит В и С, а также на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНКА) отрицательные. При иммуноэлектрофорезе белков плазмы крови моноклональные протеины не выявлены. Антитела к базальной мембране клубочков и криоглобулины отсутствуют. Клетки CD-4–40.

При биопсии почки обнаружен очаговый склероз клубочков («коллабирующий» вариант) с микрокистой дилатацией канальцев и тубулоретикулярными включениями, выявляемыми при электронной микроскопии. Таким образом выявлена морфологическая картина, соответствующая ВИЧ-ассоциированной нефропатии.

Действительно, впоследствии у больного были выявлены антитела к ВИЧ.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия

С морфологической точки зрения ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧАН) представляет собой «коллабирующий» вариант ФСГТ/С с микрокистозным расширением канальцев и увеличением размеров почек.

В США она встречается почти исключительно у афроамериканцев и стоит на III месте в структуре причин терминальной ХПН в этой популяции. Причины такой предрасположенности афроамериканцев к ВИЧАН не ясны. Предполагают, что резистентность к ВИЧ-инфекции определяется делеционной мутацией в CCR5 (корцепторе HIV-1). Эта мутация обнаружена только у представителей белой расы, и ее присутствие связывают с селекцией 600-летней давности, состоявшейся во времена великой эпидемии чумы. О значении генетических факторов в возникновении ВИЧАН свидетельствует также, по-видимому, тот факт, что у ВИЧ-инфицированных афроамериканцев, страдающих ХПН, вероятность родственных с терминальной ХПН другой природы в пять раз выше, чем у тех из них, у кого СПИД протекает без ВИЧАН.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия не является тем заболеванием, которое определяет диагностику СПИД. Однако ее развитие обычно сопровождается прогрессированием СПИД.

Повышение АД для ВИЧАН нехарактерно, однако нефропатия при этом характеризуется прогрессированием с исходом в ХПН в течение нескольких недель или месяцев. Летальность в условиях диализа составляет 50% за первый год лечения.

Патобиология ВИЧ-ассоциированной нефропатии

Геном ДНК вируса иммунодефицита человека плохо обнаруживается в клетках почек, хотя отдельным авторам это удалось. Было показано также, что трансгенные мыши с включенным в геном кодом вируса иммунодефицита человека заболевают ВИЧ-нефропатией. Точно так же эта нефропатия поражает трансгенные ВИЧ-почки, пересаженные в организм мыши, неинфицированной ВИЧ. Однако ВИЧАН не возникает, если

ВИЧ-трансгенной мыши трансплантируется почка интактного животного.

Другие виды гломерулярных поражений при ВИЧ-инфекции включают:

- мембранопролиферативный гломерулонефрит,
- болезнь минимальных изменений,
- мембранозную гломерулопатию,
- IgA нефропатию,
- гемолитико-уремический синдром/ тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ГУС/ТТП).

Лечение ВИЧ-ассоциированной нефропатии

Показано, хотя и в неконтролируемых исследованиях, что для лечения ВИЧАН могут применяться кортикостероиды, под влиянием которых могут снижаться уровень креатинина плазмы крови и протеинурия. Скорость прогрессирования ХПН, однако, при этом не изменяется. Тем не менее, в недавних обзорах из Франции было продемонстрировано, что кортикостероиды благоприятно действуют на течение ВИЧАН.

Другим подходом к терапии является применение ингибиторов АПФ. В ряде сообщений приводятся данные о повышении уровня ангиотензина II при ВИЧ-нефропатии. В двух исследованиях было продемонстрировано также замедление прогрессирования ХПН, обусловленной ВИЧАН, при применении ингибиторов АПФ. В экспериментах на трансгенных мышях, проводившихся, однако, без рандомизации, развитие ВИЧАН замедлял каптоприл.

Вопрос об эффективности при этой нефропатии высокоактивной противовирусной терапии пока не ясен. По этому поводу имеются лишь отдельные наблюдения, демонстрирующие, тем не менее, определенную эффективность такой терапии. Кроме того, было показано также, что заболеваемость ВИЧАН снижается в случаях, когда такая терапия проводится. Однако эти утверждения должны быть подкреплены дальнейшими исследованиями.

Заключение. ВИЧ-инфекция может быть ассоциирована с разными типами гломерулонефрита. Однако термином ВИЧ-ассоциированная нефропатия обозначается специфический коллабирующий («*collapsing*») гломерулонефрит, который наблюдается при прогрессировании ВИЧ-инфекции только у афроамериканцев и характеризуется уникальными гистологическими особенностями. Исходом этого заболевания обычно является прогрессирующая почечная недостаточность. Прогноз других гломерулонефритов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, благоприятнее. Эффективность высокоактивной противовирусной терапии для лечения ВИЧ-ассоциированного гломерулонефрита не доказана.