

Болезнь Берже

И.Б. Колина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Лечащий врач. – №08. 2011.

В нашей стране одной из главных причин хронической почечной недостаточности является гломерулонефрит, течение и прогноз которого, согласно современным представлениям, зависят от иммуновоспалительных механизмов повреждения почечной ткани. При преимущественном отложении иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины А (IgA), в мезангии клубочков развивается так называемая IgA-нефропатия (IgAN), или болезнь Берже. Этот вид гломерулонефрита является самым распространенным в мире: заболеваемость оценивается как 5 случаев на 100 000 населения [1]. В европейской, североамериканской и австралийской популяциях его частота достигает 10–12% всех гломерулонефритов, а в азиатской – до 30%. IgA-нефропатия лидирует по распространенности в Японии, где ее частота составляет до 50% всех случаев гломерулонефрита.

Впервые IgA-нефропатия была описана в 1968 г. Berger и Hinglais под названием «межкапиллярные отложения IgA-IgG» на основании 55 случаев нефропатии с «идиопатическим отложением IgA в мезангии» [2]. Описанные в этом исследовании случаи отличались относительно благоприятным течением с редким развитием артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Дальнейшее изучение выделенной Berger и соавторами патологии показало разнородность этой группы нефритов и возможность тяжелого и быстро прогрессирующего течения заболевания.

Дебют заболевания отмечается чаще в молодом возрасте. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших расценивается как 2:1, в Японии до 6:1.

Этиология и патогенез болезни Берже, несмотря на постоянное и тщательное изучение, до конца не ясен. Наряду с идиопатическими формами распространены IgA-нефропатии в рамках заболеваний пищеварительного тракта (в первую очередь целиакии [3], а также воспалительных болезней кишечника, болезней печени), системных заболеваний (системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, болезни Бехтерева), псориаза, саркоидоза и пр. Как возможные этиологические факторы обсуждаются инфекционные (вирусы гепатита В, герпес-вирусы, *E.coli*, грибы, палочка Коха и др.), пищевые (глутен, альфа-лактальбумин, бета-лактальбумин, казеин и др.) и эндогенные антигены (при опухолях лимфоидной ткани – лимфогранулематозе, лимфоме). Существуют также свидетельства генетической предрасположенности к развитию болезни Берже. Показана ассоциация IgA-нефропатии с аутосомно-доминантными мутациями 6q22-23 хромосомы, описана связь между IgA-нефритом и HLA BW35 и HLA-DR-4 антигеном. Выявлена связь прогрессирования IgA-нефропатии с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Патогенез

Известно, что при IgA-нефропатии происходит увеличение концентрации иммунных комплексов, содержащих IgA, как в результате повышения продукции антител, так и в результате нарушения их клиренса. Основная гипотеза патогенеза, распространенная в настоящее время, предполагает аномальное гликозилирование и полимеризацию IgA с отложением иммунных комплексов, содержащих аномальный IgA в клубочках, с активацией лейкоцитов и каскада воспали-

ения. В норме в сыворотке человека циркулирует преимущественно мономерный IgA, полимерные же формы, секретруемые слизистыми оболочками, практически не попадают в циркуляцию. Эта гипотеза подтверждается рядом исследований. В 2003 г. E. Haddad и соавторы показали снижение синтеза мономерного IgA в слизистых оболочках и увеличение продукции полимерного IgA в костном мозге при IgA-нефропатии [4]. На основании исследования Kar Neng Lai и соавт. предположено, что дефектный по галактозе и сиаловым кислотам IgA1 сыворотки, вероятно, продуцируется лимфоидными клетками слизистых оболочек [5], однако механизм переноса его в кровь остается неизвестным.

В результате изменения структуры молекулы IgA происходит нарушение его клиренса клетками печени – на клетках печени экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор – ASGPR, распознающий конечные остатки галактозы и катаболизирующий IgA. Кроме того, страдает процесс образования комплекса антиген-антитело, в том числе и за счет взаимодействия с Fc-рецептором. Дегликозилированный IgA полимеризуется и приобретает сродство к внеклеточным белкам – фибронектину, ламинину, коллагену IV типа. В результате изменения C3-связывающего сайта на молекуле IgA1 нарушается процесс активации системы комплемента. Недостаточно гликозилированный IgA начинает выступать как антиген – увеличивается продукция IgA и IgG против недостаточно гликозилированного IgA. Кроме того, было показано, что недостаточно галактозилированный IgA больных IgA-нефропатией значительно увеличивает апоптоз и синтез N0 мезангиальными клетками в сравнении с IgA здоровых [6]. Связывание иммунных комплексов мезангиальными клетками почечного клубочка с образованием депозитов IgA приводит к активации системы комплемента, запускает синтез различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками, что приводит к характерным гистопатологическим признакам.

IgA-нефропатия относится к мезангиопрлиферативным гломерулонефритам, т. е. нефритам, при которых провоспалительные и профибротические изменения, вызываемые активацией системы комплемента и продукцией цитокинов, локализуются преимущественно в мезангии клубочков. Эти изменения характеризуются пролиферацией мезангиальных клеток почечных клубочков, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангии клубочка и субэндотелиально. Это самая распространенная морфологическая форма хронического гломерулонефрита, объединяющая целую группу вариантов заболевания.

Клинические проявления

Клинические проявления болезни Берже примерно у 50% больных заключаются в синфарингитной макрогематурии, т. е. макрогематурии (часто видимой невооруженным глазом), возникающей на фоне лихорадочных респираторных заболеваний. Известно, что УФ-облучение усиливает гематурию, возможно также появление ее после вакцинаций, кишечных инфекций или тяжелой физической нагрузки. Некоторые пациенты отмечают при этом тупую боль в поясничной области. Возможно стойкое или транзиторное повышение артериального давления (АД). Преходящая острая по-

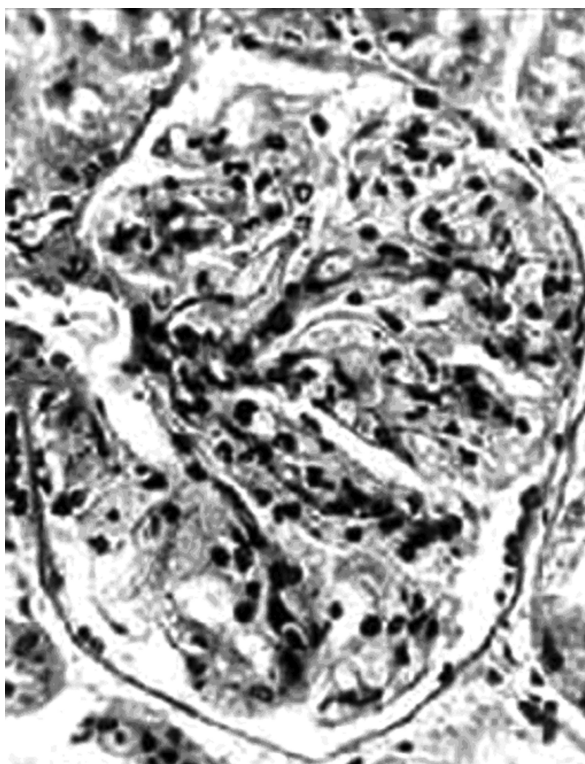
чечная недостаточность (ОПН) наблюдается редко и, вероятно, вызывается обструкцией канальцев эритроцитарными цилиндрами. Чаще всего со временем функция почек полностью восстанавливается.

При латентном течении IgA-нефропатии, которое встречается гораздо чаще, наблюдается микрогематурия (т. е. эритроцитурия более 3–4 эритроцитов в поле зрения), часто сопровождаемая небольшой (менее 0,5 г в сутки) протеинурией (ПУ). У части больных отмечаются артралгии, миалгии, синдром Рейно, полинейропатии, гиперурикемия.

При развитии нефротического синдрома (ПУ выше 3 г/сут, гипоальбуминурия, гиперлипидемия) отмечаются нарастающие гипоонкотические отеки, иногда вплоть до развития асцита и анасарки, гиповолемия. В таких ситуациях на первый план выходит профилактика осложнений – нефротического (кининового) криза с болью в животе и рожеподобной кожной эритемой, гиповолемического шока, тромбозов, тяжелых инфекций, недостаточности кровообращения.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз ставится на основании клинических проявлений и результатов лабораторной диагностики (прежде всего – наличие макро- или микрогематурии). У существенной части больных повышено содержание IgA в сыворотке крови с преобладанием его полимерных форм. По мнению большинства исследователей, степень его повышения не отражает степени активности нефропатии и не влияет на прогноз. Однако в отсутствие данных биопсии при латентном течении заболевания диагностическим критерием IgA-нефропатии считают повышение уровня IgA в сыворотке крови выше 3,15 г/л [6]. Наблюдаются также высокие титры IgA, содержащих иммунные комплексы. Уровень комплемента обычно в норме.



Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.
Окраска гематоксилином и эозином. Х400 (В.А. Варшавский и соавт.)

Основным методом диагностики является биопсия почки с морфологическим исследованием биоптата. При световой микроскопии препарата обнаруживается увеличение количества клеток в мезангиуме и увеличение количества мезангиального внеклеточного матрикса. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается накопление IgA в мезангиуме в виде сливающихся между собой отдельных гранул, часто в сочетании с C3 и IgG (рисунок) [7].

Дифференциальный диагноз проводят в первую очередь с урологической патологией, сопровождающейся гематурией: мочекаменной болезнью, опухолями почек и мочевыводящих путей, туберкулезом органов мочевыводящей системы и др. Цистоскопия для данной категории пациентов по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики, хотя ее диагностическая ценность у молодых пациентов (до 40 лет) невысока, так как риск возникновения рака мочевого пузыря в данной возрастной группе незначителен. Современные методы лучевой диагностики – ультразвуковое сканирование, рентгеновская или магнитно-резонансная компьютерная томография позволяют хорошо визуализировать не только верхние мочевые пути, но и мочевой пузырь и обладают несомненными преимуществами перед цистоскопией с точки зрения переносимости и риска повреждения нижних мочевых путей. Однако они не позволяют полностью исключить опухоль мочевого пузыря и у больных с высоким риском ее развития должны быть дополнены цистоскопией.

Наличие ПУ (более 0,3 г/л), наряду с появлением в осадке эритроцитарных цилиндров, свидетельствует в пользу гломерулярных, тубулярных или непочечных заболеваний. Отличить IgA-нефропатию от других нефропатий (болезнь тонких базальных мембран, синдром Альпорта и пр.), протекающих со сходными проявлениями, иногда возможно лишь морфологически. Так, при болезни тонких базальных мембран, наследуемой по аутосомно-доминантному типу, при отсутствии IgA-депозитов в почечной ткани, отмечается существенное истончение базальной мембраны клубочка, измеряемой при электронной микроскопии. В пользу наследственного, сцепленного с X-хромосомой синдромом Альпорта может свидетельствовать нейросенсорная тугоухость, деформация хрусталика, лейомиоматоз.

Принято выделять две основные формы IgA-нефропатии: первичная IgA-нефропатия, или болезнь Берже, и вторичная IgA-нефропатия, которая является следствием других заболеваний. Неясна связь IgA-нефропатии с геморрагическим васкулитом (пурпурой Шенлейна–Геноха), при котором наблюдается сходная морфологическая картина в почках в сочетании с повышением в сыворотке IgA-нефропатии, в связи с чем некоторыми авторами допускается, что IgA-нефропатии является моноорганный формой геморрагического васкулита.

Известно около 30 заболеваний, сопряженных с отложением IgA в почках:

- пурпура Шенлейна–Геноха;
- целиакия, в том числе субклинические формы;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона;
- герпетический дерматит;
- псориаз;
- кистозный фиброз;
- саркоидоз;
- рак легкого;
- опухоли кишечника;
- моноклональная IgA-гаммапатия;
- неходжкинские лимфомы;

- рак поджелудочной железы;
- ВИЧ;
- инфекции, вызываемые *Mycoplasma*;
- токсоплазмоз;
- цирроз печени;
- хронический гепатит;
- гепатит В;
- гемосидероз легких;
- криоглобулинемия;
- полицитемия;
- СКВ;
- синдром Шегрена;
- ревматоидный артрит;
- склеродермия;
- множественная миелома;
- болезнь Бехчета;
- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

Ведение больных с IgA-нефропатией

Течение и прогноз вторичных форм IgA-нефропатии чаще всего зависят от активности основного заболевания, и контроль над ним позволяет добиться контроля над течением нефропатии.

Прогноз идиопатической IgA-нефропатии относительно благоприятный. Почечная недостаточность, которая развивается у 15–30% больных в течение 15 лет, прогрессирует медленно. Факторами, ухудшающими прогноз, являются:

- мужской пол;
- выраженная ПУ (более 1 г/сут);
- почечная недостаточность (креатинин сыворотки выше 150 мкмоль/л);
- выраженность гематурии (более 50–100 в п/зр);
- артериальная гипертензия;
- тяжесть морфологических изменений в биоптате (гломерулосклероз, наличие полулуний, синехий, иммунных депозитов в капиллярных петлях, выраженность пролиферации, изменений в тубулоинтерстиции: атрофии канальцев, интерстициального фиброза и пр.);
- метаболические нарушения (гиперурикемия, гиперлипидемия);
- возраст;
- наследственность (носительство DD полиморфного маркера I/D гена АПФ).

Старший возраст на момент дебюта заболевания ассоциирован с более выраженными склеротическими и тубулоинтерстициальными изменениями. Описаны также ухудшающие прогноз факторы при семейных случаях болезни Берже (аутосомно-доминантные мутации 6q22–23, полиморфизм генов бета-2-гликопротеина 1, ICAM-1, развитие нефропатии в одном поколении) [8, 9].

В 20–50% случаев она может рецидивировать после трансплантации почки [11]. При этом отмечается лучшая выживаемость трансплантата, чем при других нефропатиях. При болезни Берже не рекомендуется пересадка от близких родственников.

Вариабельность клинических и патофизиологических проявлений IgAN до сих пор не позволяет найти общепринятый подход к лечению заболевания. Прогноз у каждого отдельного больного, даже с учетом установленных клинических и морфологических прогностических факторов, далеко не всегда очевиден.

Единого подхода нет даже в отношении целесообразности устранения очагов инфекции (тонзиллэктомия, аппендэктомия). Традиционно считается, что тонзиллэктомия снижа-

ет число эпизодов макрогематурии, а иногда даже уровень ПУ и уровень IgA в сыворотке. Однако многие авторитетные исследователи ставят под сомнение результаты старых работ, утверждающих эффективность тонзиллэктомии, поскольку они имеют серьезные методологические погрешности и не соответствуют современным принципам доказательной медицины [11]. Большинство авторов сходятся на мнении, что данные о возможном положительном влиянии тонзиллэктомии на прогрессирование болезни Берже требуют всестороннего изучения и проверки на современном уровне.

Если острые респираторные или желудочно-кишечные инфекции провоцируют возникновение или усугубление гематурии, считают целесообразным проведение курса антибактериальной терапии, желательного с учетом чувствительности вероятного патогенного микроорганизма.

Необходимость полного контроля артериальной гипертензии, предпочтительно с использованием ингибиторов АПФ (иАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину II (БРА) на сегодня не вызывает сомнений [13]. Необходимо поддерживать уровень АД ниже 130/80 мм рт. ст. Помимо контроля артериальной гипертензии иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) оказывают также антипротеинурическое и антифибротическое действие. Для усиления гипотензивного и антипротеинурического действия возможна сочетанная терапия иАПФ и БРА.

При изолированной или синфарингитной гематурии в сочетании с небольшой ПУ и стабильной функцией почек иммуносупрессивная терапия не показана. С нефропротективной целью могут применяться иАПФ, БРА и дипиридамола. Дипиридамола был предложен для лечения нефрологических больных с учетом его антиагрегантного, антитромбоцитарного действия. В дальнейшем была показана способность дипиридамола умеренно снижать ПУ и гематурию, а также тормозить ухудшение функции почек. В последние годы объектом изучения стали новые нефропротективные свойства дипиридамола, в том числе его антиоксидантное действие.

При более выраженном прогрессировании, ПУ более 1 г/сут, АГ, нормальной или умеренно сниженной функции почек наряду с этим могут быть назначены глюкокортикостероиды (ГКС): преднизолон 60 мг/сут по альтернирующей схеме на 3 месяца с последующей оценкой активности и постепенным снижением дозы при эффективности. Однако влияние иммунодепрессантов на течение медленно прогрессирующих форм заболевания не доказано [9]. В идеале, ГКС должны назначаться при доказанном сочетании клинических и гистологических признаков активного воспаления (например, выраженная гематурия в сочетании с пролиферативными и некротизирующими изменениями в клубочках почек).

Только при высоком риске прогрессирования (ПУ выше 1–3,5 г/сут) назначение ГКС в альтернирующем режиме вызывало снижение ПУ и стабилизацию функции почек. Доказана эффективность цитостатической терапии для лечения этих типов болезни Берже. Пульс-терапия циклофосфамидом (ЦФА) сверхвысокими дозами показала значимо меньшую токсичность, чем прием внутрь при одинаковой эффективности обеих схем в отношении активности заболевания.

При ПУ более 3,5 г/сут или развернутом нефротическом синдроме необходима активная терапия преднизолоном в сочетании с цитостатиками, в т. ч. в сверхвысоких дозах – проводится пульс-терапия ЦФА в дозе 1 г/м² поверхности тела 1 раз в 3 недели на 2 г и более в сочетании с преднизолоном 0,5–1 мг/кг/сут с динамическим контролем за эффективностью лечения.

Циклоспорин может использоваться при неэффективности предыдущего протокола в дозе 5 мг/кг м.т./сут. Его использование в большинстве случаев позволяет снижать ПУ, сывороточную концентрацию IgA и эффективно в достижении ремиссии при резистентном к ГКС или зависимом от них гломерулонефрите с нефротическим синдромом [10].

Микофенолата мофетил не нашел пока широкого применения при лечении пациентов с болезнью Берже, поэтому на сегодняшний день еще не накоплено достаточного количества данных для суждения о его эффективности при индукционной и монотерапии, а также при лечении пациентов со значительным снижением функции почек. Однако при невозможности продолжения лечения ГКС и/или ЦФА этот препарат при применении его в течение 1–2 лет в стартовой дозе 2000 мг в сутки и поддерживающей 1000 мг в сутки в 2 приема продемонстрировал хорошую переносимость с выраженным антипротеинурическим действием и стабилизацией функционального состояния почек [14].

Эффективность рыбьего жира до сих пор не доказана, хотя многие известные клиники (Mayo Clinic и др.) включают высокие дозы полиненасыщенных жирных кислот в курсы лечения своих пациентов на длительный период. Доказано, что омега-3 жирные кислоты не могут уменьшить ПУ, однако пока не определено, способны ли они замедлить прогрессирование IgAN.

Для снижения повышенного у больных хроническими заболеваниями почек сердечно-сосудистого риска, а также с нефропротективной целью широко применяются статины. Их воздействие на прогрессирование почечного процесса осуществляется не только за счет гиполипидемического действия с уменьшением инфильтрации интерстиция почки модифицированными липидами и торможения склеротических процессов, но и за счет множественных плейотропных эффектов (антиагрегантное, противовоспалительное, цитостатическое, антипротеинурическое и др.).

Диетические рекомендации разрабатываются индивидуально с учетом особенностей течения нефропатии у конкретного человека. Универсальными являются рекомендации строгого ограничения потребления соли (до 3–5 г/сут) и экстрактивных веществ. При снижении фильтрационной функции (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²) показано умеренное ограничение белка — до 0,8–0,6 г/кг в.т./сут, при нефротическом синдроме потребление белка должно составлять 1 г/кг в.т./сут. Больным с ожирением, снижением толерантности к углеводам, гиперлипидемией необходимо ограничивать легкодоступные углеводы и животные жиры. Не обсуждается отказ от курения. Физическая активность предполагает ограничение занятий травмоопасными видами спорта, а в остальном при отсутствии неконтролируемой гипертензии, нефротического синдрома или быстропрогрессирующего снижения фильтрационной функции не ограничена.

Об эффективности проводимой терапии свидетельствуют:

- стабилизация и нормализация азотовыделительной функции почек;
- нормализация АД;
- снижение ПУ и гематурии вплоть до нормализации анализов мочи;
- при высокой ПУ — снижение ее уровня менее 0,5–1 г/сут;
- при нефротическом синдроме — достижение ремиссии.

Даже по достижении ремиссии заболевания больные должны находиться под наблюдением нефролога и терапевта с контролем основных показателей не реже 2–4 раз в год и при возникновении интеркуррентных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аткинс Р.Ж. Гломерулонефриты // Нефрология и диализ. 2000; 2; 4: 225–229.
2. Berger J., Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG // J Urol Nephrol. 1968; 74: 694–695.
3. Малоч А.В., Бельмер С. В. Нефропатии при целиакии. В кн.: Целиакия у детей (под ред. С.В. Бельмера и М.О. Ревновой). М.: Медпрактика-М, 2010, с. 264–268.
4. Haddad E., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Macher M.-A., Baudouin V., Alberti C., Loirat C., Monteiro R.C., Peuchmaur M. Enhanced Expression of the CD71 Mesangial IgA1 Receptor in Berger Disease and Henoch-Schnlein Nephritis: Association between CD71 Expression and IgA Deposits // J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 327–337.
5. Kar Neng Lai, Loretta Y.Y. Chan, Sydney C.W. Tang, Anita W.L. Tsang, Hong Guo, Kai Chung Tie, Terrance Yip, Joseph C.W. Leung. Characteristics of Polymeric R-IgA Binding to Leukocytes in IgA Nephropathy // J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 2309–2319.
6. Barratt J., Feehally J., Smith A.C. Pathogenesis of IgA nephropathy // Seminar in Nephrology. 2004; 24; 3: 197–217.
7. Варшавский В.А., Проскурнова Е.Л., Гасанов А.Л., Севергина Л.О., Шестакова Л.А. Об уточнении клинко-морфологической классификации хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 1999; 1; 2–3: 100–106.
8. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome // Semin Nephrol. 2004; 24: 179–196.
9. Mark Haas, M. Hafizur Rahman, Richard A. Cohn, Sahar Fathallah-Shaykh, Adeel Ansari, Sharon M. Bartosh. IgA Nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. Литтера, 2006.
10. Рациональная терапия в нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтера, 2006.
11. Itoh A., Iwase H., Takatani T., Nakamura I., Hayashi M., Oba K., Hiki Y., Kobayashi Y., Okamoto M. Tonsillar IgA1 as a possible source of hypoglycosylated IgA1 in the serum of IgA nephropathy patients // Nephrol Dial Transplant. 2003; 18 (6): 1108–1114.
12. Francesco Locatelli, Claudio Pozzi, Simeone Andrull. NDT. Vol 21.
13. Coppo R., Peruzzi L., Amore A. et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria // J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1880–1888.
14. Tang S., Leung G.S. Mycophenolate mofetil alliviatees persistent proteinuria in IgA nephropathy // Kidney Int. 2005; 68: 8802.