

Поздний дебют ревматоидного артрита у пациента с успешно леченной IgA-нефропатией

Н.В. ЧЕБОТАРЕВА, И.Н. БОБКОВА, С.В. ГУЛЯЕВ

ФГА ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Приведено клиническое наблюдение редкого случая ревматоидного артрита (РА), развившегося у пациента спустя 9 лет после установления диагноза IgA-нефропатии. Заболевание почек характеризовалось стабильным течением с умеренным мочевым синдромом, артериальной гипертонией и снижением почечной функции. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами, а затем препаратами микофеноловой кислоты привела к ремиссии нефрита и восстановлению функции почек. Однако в отсутствие активности нефрита и на фоне отмены иммуносупрессивных препаратов мы наблюдали развитие суставного синдрома. РА диагностирован на основании характерной рентгенологической картины и иммунологических признаков после исключения системных заболеваний и инфекций. Обсуждаются патогенетические звенья IgA-нефропатии и РА, включая роль IgA-ревматоидного фактора.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, ревматоидный артрит, IgA-ревматоидный фактор.

Late-onset rheumatoid arthritis in a patient with successfully treated IgA nephropathy

N.V. CHEBOTAREVA, I.N. BOBKOVA, S.V. GULYAEV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper describes a rare clinical case of rheumatoid arthritis (RA) that developed in a patient 9 years after diagnosing IgA nephropathy. Kidney disease was characterized by a stable course with moderate urinary syndrome, hypertension, and reduced renal function. Immunosuppressive therapy using glucocorticosteroids and then mycophenolic acid led to remission of nephritis and recovery of renal function. However, the absence of nephritis activity and discontinuation of immunosuppressants was responsible for articular syndrome. The diagnosis of RA is based on its characteristic radiological patterns and immunological characteristics after ruling out a number of systemic diseases and infections. The common pathogenetic components of IgA nephropathy and RA, including the role of rheumatoid factor IgA, are discussed.

Keywords: IgA nephropathy, rheumatoid arthritis, IgA rheumatoid factor.

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ИСП — иммуносупрессивные препараты
МППН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит
ПЗ — преднизолон
ПУ — протеинурия
РА — ревматоидный артрит
РФ — ревматоидный фактор

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СПУ — суточная протеинурия
СРБ — С-реактивный белок
УКСК — уровень креатинина в сыворотке крови
ЭУ — эритроцитурия
IgA — иммуноглобулин А
IgA-нефропатия — нефропатия, ассоциированная с IgA

Вторичное поражение почек по типу нефропатии, ассоциированной с иммуноглобулином А — IgA (IgA-нефропатия), может быть проявлением целого ряда системных заболеваний, в частности системной красной волчанки, ревматоидного артрита (РА), болезни Бехтерева, саркоидоза, хронических воспалительных болезней кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия), некоторых болезней печени, а также псориаза. Поражение почек при РА считается относительно редким внесуставным проявлением болезни. В большинстве случаев нефропатия связана с отложением амилоида или негативным воздействием лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов. Тем

не менее, по данным некоторых авторов, у 21—36% больных РА отмечается развитие мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МППН) и у 7—12% — IgA-нефропатии. Как правило, МППН, в том числе IgA-нефропатия при РА, дебютирует в первые 10 лет от начала суставного синдрома [1, 2]. Мы приводим клиническое наблюдение РА, клинико-лабораторные признаки которого развились спустя 9 лет после дебюта IgA-нефропатии, успешно леченной иммуносупрессивными препаратами (ИСП).

Больной С., 26 лет. В 2006 г. после ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С развился эпизод макрогематурии. К врачу не обращался. В январе 2008 г. отметил повышение артериального давления до 150—160/100 мм рт. ст., суточная протеинурия (СПУ) 0,2 г, эритроцитурия (ЭУ)

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна — проф., зав. отд. нефрологии

Гуляев Сергей Викторович — к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна — к.м.н., в.н.с. отд. нефрологии; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

40–50 в п/зр. Уровень креатинина в сыворотке крови (УКСК) 1,46 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 79 мл/мин/м², Hb 138 г/л, СОЭ 2 мм/ч. Проводилось лечение эналаприлом. В 2012 г. после ОРВИ отмечалось увеличение СПУ до 2,072–1,92 г при прежней выраженности гематурии, повышение УКСК до 1,68–1,56 мг/дл и снижение СКФ до 55–59 мл/мин/м². Впервые обращено внимание на повышение уровня IgA в сыворотке крови до 480 мг/дл (норма 70–400 мг/дл). Другие иммунологические показатели, в частности ревматоидный фактор (РФ) IgM, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной нативной ДНК, криоглобулины в пределах нормы. С-реактивный белок (СРБ) 0,69 мг/л (норма 0–1 мг/л).

Выполнена биопсия почки. Световая микроскопия: в препарате 9 клубочков, один из них полностью склерозирован, еще в одном определяется крупный участок сегментарного склероза капиллярных петель с массивными отложениями гиалина в этой области и образованием сращения с капсулой почечного клубочка (Шумлянско-Боумана). Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, отмечается значительное расширение мезангия с сопутствующей его мезангиальной пролиферацией (до 8–10 клеток на зону мезангия). Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Небольшой очаговый фиброз интерстициальной ткани и атрофия канальцев, занимающие менее 10% почечной паренхимы. Очаговая инфильтрация интерстициальной ткани мононуклеарами в зонах склероза. Артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG нет, IgA — мезангий ++, IgM нет, C1q нет, C3 — мезангий ++, IgA+, Карра — мезангий ++, Lambda — мезангий ++, фибриногена нет. Заключение: IgA-нефропатия с картиной МПГН и фокальным сегментарным гломерулосклерозом (M1E0S1T0).

Учитывая высокую активность заболевания, протекающего с прогрессированием протеинурии (ПУ) и нарушением функции почек, с июня 2012 г. пациенту назначили преднизолон (ПЗ) внутрь в дозе 40 мг/сут, продолжена нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл). В результате лечения уменьшились ПУ до 0,26 г/сут, ЭУ до 7–8 в п/зр., УКСК до 1,2 мг/дл, СКФ 99 мл/мин/м². С августа 2012 г. начато постепенное снижение ПЗ с полной отменой в декабре 2012 г. В феврале 2013 г. пациент перенес кишечную инфекцию, после чего отмечено обострение заболевания — прогрессирование СПУ до 2,162 г, ЭУ до 30–40 в п/зр., УКСК до 1,6 мг/дл, сохранялся повышенный (475 мг/дл) уровень IgA в сыворотке крови. В связи с отказом пациента от возобновления приема высоких доз ПЗ начато лечение микофенолата мофетиллом в дозе 2 г/сут в сочетании с низкими дозами ПЗ (10 мг/сут). На этом фоне достигнута полная ремиссия нефрита — регрессировали СПУ, ЭУ, уменьшились проявления дисфункции почек (УКСК 1,2 мг/дл, СКФ 84 мл/мин/м²). В марте 2015 г. через неделю после прекращения иммуносупрессивной терапии у пациента впервые появились симметричные боли и отечность в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых плечевых, локтевых, коленных, височно-нижнечелюстных суставах, шейном отделе позвоночника, утренняя скованность более 1 ч. При обследовании сохранялась ремиссия гломерулонефрита: СПУ 0 г, эритроциты 0–1 в п/зр, УКСК 1,3 мг/дл, СКФ в пробе Реберга 93 мл/мин. Впервые за время наблюдения

выявлено небольшое повышение титра РФ IgM до 36,1 МЕ/мл (норма <30 МЕ/мл) и значительное повышение РФ IgA до 200 отн.ед/мл (норма <20 отн.ед/мл), СРБ до 3,12 г/дл (норма 0–0,5 г/дл), уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду до 439,4 ед/мл (норма 0–5 ед/мл), а также антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV) более 1000 ед/мл (норма 0–20 ед/мл). По данным рентгенологического исследования суставов кистей и стоп выявлен эпифизарный остеопороз. Для исключения других системных заболеваний проведено дополнительное обследование, включавшее определение антинуклеарных антител, иммуноблотта антинуклеарных антител (RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70 и Jo-1), антител к цитоплазме нейтрофилов (антинейтрофильные цитоплазматические антитела — АНЦА), в том числе АНЦА-IgA, криоглобулинов, не выявившее значимых нарушений. Обследование для выявления туберкулеза (рентгенологическое исследование грудной клетки, диаскин-тест), инфекцию вирусами гепатитов В и С, кишечные инфекции также дало отрицательный результат. Диагностирован РА, ранняя стадия, серопозитивный, высокой степени активности, DAS28 6,58. Начато лечение лефлюномидом 20 мг/сут, в результате которого отмечались быстрый прогресс суставного синдрома, нормализация уровня СРБ и снижение титра РФ. В настоящее время сохраняется полная медикаментозная ремиссия РА (DAS28 2,36) и ремиссия IgA-нефропатии, пациент продолжает прием лефлюномида и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Обсуждение

Среди различных морфологических форм поражения почек у пациентов с РА одну из ведущих позиций занимает МПГН. По данным ретроспективного исследования Н. Helin и соавт. [1], включавшего 110 пациентов с РА, мезангиальный гломерулонефрит выявлялся у 36,3%, при этом депозиты IgA в мезангии имелись у 7,3%. Сходные результаты получены и в другом крупном исследовании Н. Makino и соавт. [2], продемонстрировавшем развитие мезангиального нефрита у 21 из 100 пациентов с РА. Кроме того, показано, что IgA-нефропатия развивается в первые 5–6 лет после дебюта РА. Иные сроки развития болезни наблюдаются очень редко. Так, Н. Makino и соавт. [2] описали только 2 из 100 пациентов, у которых IgA-нефропатия и РА дебютировали одновременно, и лишь в одном случае предшествовала РА.

В приведенном нами клиническом наблюдении развитие РА зафиксировано у пациента спустя 9 лет после дебюта IgA-нефропатии. Заболевание почек характеризовалось активным течением с высокой ПУ, активным мочевым осадком, артериальной гипертензией и снижением функции почек, что обусловило необходимость назначения ИСП. Терапия глюкокортикостероидами, а затем препаратами микофеноловой кислоты привела к полному исчезновению ПУ, ЭУ и восстановлению функции почек. Однако после отмены ИСП, на фоне полной ремиссии IgA-нефропатии мы наблюдали появление суставного синдрома, клинико-лабораторные особенности которого в полной мере соответствовали диагнозу РА, в том числе с учетом классификационных критериев РА, предложен-

ных Американской и Европейской ревматологическими ассоциациями (ACR/EULAR) в 2010 г. [3].

Тщательное иммунологическое обследование позволило исключить вторичный характер суставного синдрома в рамках других системных аутоиммунных заболеваний и/или инфекций; таким образом, диагноз РА у нашего пациента представлялся обоснованным. Трактовка причинно-следственной связи РА и IgA-нефропатии, развившейся за 6 лет до первых признаков суставного заболевания, вызывала сложности. В первую очередь, принимая во внимание сохраняющуюся ремиссию нефрита в дебюте РА, можно было предположить последовательное развитие у данного пациента двух самостоятельных заболеваний. Существует точка зрения о генетической детерминированности обоих заболеваний. Так, R. Fauchet и соавт. [4] обнаружили ассоциацию HLA-DR4 с первичной IgA-нефропатией, позже такая же связь установлена и у пациентов с тяжелым прогрессирующим течением РА [4, 5].

В то же время нельзя было полностью исключить возможность развития вторичной IgA-нефропатии как раннего внесуставного проявления РА, клиническая картина которого долгие годы была «скрыта» в результате активной иммуносупрессивной терапии нефрита, а ярко проявилась лишь после ее отмены.

Учитывая относительно высокую частоту развития IgA-нефропатии при РА, в патогенезе обоих заболеваний обсуждается роль IgA РФ (IgA-РФ). В работе T. Jonsson и

соавт. [6] выявлена связь повышенного уровня IgA-РФ с внесуставными проявлениями РА. В других исследованиях уровень IgA-РФ являлся достоверным предиктором развития РА [7, 8]. Эти данные указывают на то, что продукция IgA-РФ происходит в ранний период развития РА, и это согласуется с предположением о патогенетической роли IgA-РФ [8]. У представленного с IgA-нефропатией в дебюте РА выявлено значительное повышение IgA-РФ, в то время как классический IgM-РФ был повышен незначительно, что может свидетельствовать в пользу патогенетического значения IgA-РФ в развитии обоих заболеваний. В то же время в крупном исследовании M. Nakano и соавт. [9] среди 143 пациентов с РА не удалось выявить достоверной связи между повышением уровня IgA-РФ в сыворотке крови и частотой развития IgA-нефропатии.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует развитие РА у пациента, длительно страдающего IgA-нефропатией, что можно рассматривать не только как сочетание двух разных болезней, имеющих общие патогенетические звенья, но и как одно системное заболевание, первым проявлением которого послужило поражение почек по типу IgA-нефропатии. Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи этих заболеваний и механизмов их реализации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum.* 1995;38(2):242-247. <https://doi.org/10.1002/art.178038021>
- Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol.* 2002;12:148-154. <https://doi.org/10.1007/s101650200025>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Fauchet R, Le Pogamp P, Genetet B, Chevet D, Guéguen M, Simon P, Ramée MD, Cartier E. HLA-DR4 antigen and IgA nephropathy. *Tissue Antigens.* 1980;16:405-410. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1980.tb00322.x>
- van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GMT, D'Amaro J, Breedveld FC. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patient with rheumatoid arthritis. Result of a follow up study. *Arthritis Rheum.* 1991;34:822-830. <https://doi.org/10.1002/art.1780340707>
- Jonsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson J, Jonsson H, Valdimarsson H. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1995;24:372-375. <https://doi.org/10.3109/03009749509095183>
- Jonsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jonasdottir A, Sigfússon N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:863-868. <https://doi.org/10.1136/ard.51.7.863>
- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(10):2741-2749. <https://doi.org/10.1002/art.11223>
- Nakano M, Ueno M, Nishi S et al. Determination of IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:520-524. <https://doi.org/10.1136/ard.55.8.520>

Поступила 15.02.17