

Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами

Д.В. Гурова¹, Н.В. Чеботарева¹, А.А. Виноградов², Е.В. Ставровская¹, Л.В. Лысенко¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациента с редким вариантом мезангиопролиферативного гломерулонефрита – иммуноглобулин М-нефропатией, протекающей преимущественно с нефротическим синдромом. Охарактеризованы особенности клинического течения этого варианта поражения почек, обсуждаются патогенетические механизмы развития и возможность трансформации этой формы нефрита в фокально-сегментарный гломерулосклероз. В нашем наблюдении развитие тяжелого нефротического синдрома в дебюте заболевания, формирование вторичной стероид-резистентности также частично подтвердили эту гипотезу и обосновали назначение препарата, направленного на восстановление функции подоцита, – циклоспорина А, с достижением ремиссии нефрита.

Ключевые слова: IgM-нефропатия, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин.

Для цитирования: Гурова Д.В., Чеботарева Н.В., Виноградов А.А. и др. Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 73–75. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000673

Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A

D.V. Gurova¹, N.V. Chebotareva¹, A.A. Vinogradov², E.V. Stavrovskaja¹, L.V. Lysenko¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

We present a case with a rare variant of glomerulonephritis, IgM nephropathy, which occurs mainly with nephrotic syndrome. The clinical features of this variant of kidney damage are characterized; the pathogenetic and the transformation of this form of nephritis into focal segmental glomerulosclerosis are discussed. The development of severe nephrotic syndrome at the beginning of the disease, the formation of secondary steroid resistance have confirmed this hypothesis and have justified the treatment with cyclosporin A aimed at the recovery of the function of the podocyte with remission of nephritis.

Keywords: IgM nephropathy, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, cyclosporin.

For citation: Gurova D.V., Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., et al. Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 73–75. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000673

НС – нефротический синдром

ПЗ – преднизолон

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦФА – циклофосфан

Ig – иммуноглобулин

Центральным звеном гломерулярного поражения и ассоциированных с ним нарушений в системе самозащиты является повреждение подоцита – ключевого компонента фильтрационного барьера, ведущее к развитию протеинурии, которая по-прежнему рассматривается как клинический эквивалент активности/прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН).

Помимо наиболее распространенных протеинурических форм гломерулонефрита, в основе которых лежит повреждение подоцита, – первичные подоцитопатии (болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС, мембранозная нефропатия), существует более редкий вариант поражения почек, протекающий с тяжелым нефротическим синдромом (НС), – иммуноглобулин (Ig)M-нефропатия. Представляем следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Ю., мужчина 27 лет, заболел остро в июне 2015 г. с развития выраженного НС с нарушением функции почек (креатинин составлял 137 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 61 мл/мин). Отеки достигали степени анасарки, суточная протеинурия составляла 4 г, общий белок сыворотки крови – 39,2 г/л. Мочевой осадок неактивный, артериальное давление сохранялось в пределах нормы. Установлен диагноз ХГН нефротического типа. Начата активная терапия высокими дозами преднизолона (ПЗ) 60 мг, в результате которой в течение месяца достигнута ремиссия заболевания с восстановлением функции почек. Через год после отмены стероидов развился рецидив вновь с тяжелым НС – протеинурией до 9 г/сут, гипоальбуминемией до 24 г/л, функция

почек сохранялась нормальной. Возобновлена иммуносупрессивная терапия, которая усилена циклофосфамидом. Проведено суммарно 9 сочетанных «пульсов» ПЗ и циклофосфана (ЦФА) до достижения кумулятивной дозы последнего 8,7 г. Несмотря на активную терапию, у пациента отмечались нарастание тяжести НС с увеличением отеков, протеинурии до 12 г/сут, снижение альбумина до 13 г/л и вновь с ухудшением функции почек. Пациент направлен в Клинику им. Е.М. Тареева для определения дальнейшей тактики ведения. Несмотря на отсутствие системных проявлений, исключалась связь нефропатии с системным заболеванием. Учитывая персистенцию резистентного к терапии НС, проведена биопсия почки (рис. 1, см. на цветной вклейке).

Биопсия почки

ХГН нефротического типа (морфологически – мезангиопролиферативный с IgM-депозитами)

В биоптате почки отмечались небольшая мезангиальная пролиферация и расширение мезангия (рис. 2, см. на цветной вклейке). При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружено диффузное отложение IgM на гломерулярной базальной мембране гранулярного характера (рис. 3, см. на цветной вклейке). При электронной микроскопии наряду с мезангиальной пролиферацией и расширением мезангиального матрикса обнаружены парамезангиальные, интрамембранозные, субэпителиальные отложения иммунных комплексов и сглаживание ножек подоцитов, являющееся морфологической основой протеинурических форм нефропатии (рис. 4, см. на цветной вклейке). Установлен диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита с отложениями IgM – IgM-нефропатия.

Обсуждение

IgM-нефропатия впервые описана в 1978 г. одновременно двумя группами авторов как отдельное заболевание почек, клинически характеризующееся высокой протеинурией и формированием НС [1, 2].

Это редкая форма поражения почек, распространенность которой по данным наиболее крупных ретроспективных исследований (включающих от 57 до 110 случаев) варьирует от 1,8 до 5% у взрослых [3–7].

Сведения об авторах:

Гурова Дарья Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8232-3679

Виноградов Анатолий Александрович – клинический ординатор каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7529-0215

Ставровская Екатерина Викторовна – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лысенко Лидия Владимировна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

По данным литературы, при IgM-нефропатии на светоптическом уровне отмечается мезангиальная пролиферация различной степени выраженности (от минимальной до умеренной). Приблизительно у 1/3 больных изменения в клубочках трудно отличимы от болезни минимальных изменений. У 70% выявляют светоптическую картину сегментарного склероза. Однако в отличие от классического ФСГС с отложением IgM преимущественно в очагах склероза при IgM-нефропатии наблюдается диффузное свечение IgM в клубочках почек [8].

Многие вопросы, касающиеся патогенеза этого заболевания, до конца не решены. В ряде исследований показано повышение уровня сывороточного IgM и иммунных комплексов, содержащих IgM, без каких-либо изменений в структуре IgM [9]. В других исследованиях у больных IgM-нефропатией установлены повышение уровня интерлейкина-2 в сыворотке крови, а также активация Т-супрессоров, что позволило предположить значение в патогенезе этого заболевания функционального дисбаланса Т-лимфоцитов, приводящего к «переключению» В-клеток на повышенную продукцию IgM [10]. В пользу этой гипотезы служит результат эксперимента на мышах, в котором введение анти-CD-20, направленное на снижение количества В-клеток, приводило к уменьшению отложения IgM в клубочках и способствовало сохранению нормальной структуры ножек подоцитов [11]. Существует также мнение, согласно которому IgM способствует клиренсу (фагоцитозу) поврежденных клеток в состоянии апоптоза и активированных факторов системы комплемента [12]. Это свойство может рассматриваться как один из путей формирования гломерулосклероза. В настоящее время многие авторы допускают возможность трансформации IgM-нефропатии в ФСГС. Об этом свидетельствуют особенности клинического течения этой редкой формы гломерулонефрита: преобладание протеинурии и НС у больных [3, 7, 13], выявление ФСГС у большинства пациентов (от 45 до 80%) при повторной биопсии почки [3, 7, 14], рецидив IgM-нефропатии в трансплантате [15, 16], а также сходный с ФСГС ответ на иммуносупрессивную терапию [3, 17].

В нашем наблюдении развитие тяжелого НС в дебюте заболевания, формирование вторичной стероид-резистентности также частично подтвердили эту гипотезу и обосновали назначение препарата, который является препаратом выбора при подоцитопатиях, – циклоспорин А.

У пациента начата терапия циклоспорином с достижением дозы 5 мг/кг в сутки в сочетании с небольшими дозами ПЗ внутрь. Получен быстрый положительный эффект в виде купирования НС и снижения протеинурии до 0,2 г/сут. В настоящее время пациент продолжает получать циклоспорин А, постепенно снижая дозировку, сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение

Наше клиническое наблюдение показывает, что IgM-нефропатия часто протекает как протеинурическая форма

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

поражения почек. Для подтверждения диагноза IgM-нефропатии необходимо проведение электронной микроскопии. Сходство IgM-нефропатии с ФСГС позволяет обсуждать

применение препаратов, направленных на подоцит, в том числе ингибиторов кальцинейрина.

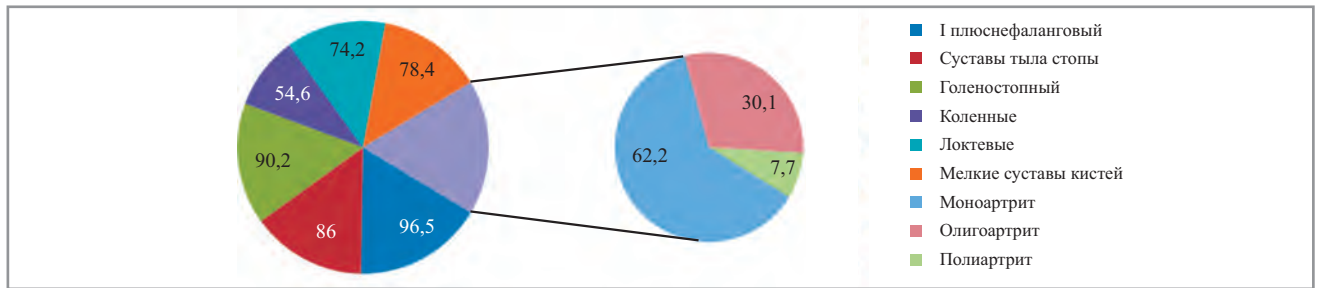
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest.* 1978;38(5):610-9. PMID: 347169.
2. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Esparza AR. Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978;39(1):21-9. PMID: 355724.
3. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):343-50. doi: 10.1053/ajkd.2003.50042
4. Little MA, Dorman A, Gill D, Walshe JJ. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition: clinical characteristics and outcome. *Ren Fail.* 2000;22(4):445-57. doi: 10.1081/jdi-100100886
5. Mubarak M. IgM nephropathy. *Indian J Pediatr.* 2013;80(4):357. doi: 10.1007/s12098-012-0816-7
6. Singhai AM, Vanikar AV, Goplani KR, et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(1):3-6. doi: 10.4103/0377-4929.77315
7. Connor TM, Aiello V, Griffith M, et al. The natural history of immunoglobulin M nephropathy in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):823-9. doi: 10.1093/ndt/gfw063
8. Mokhtar GA. IgM nephropathy: clinical picture and pathological findings in 36 patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):969-75.
9. Disciullo SO, Abuelo JG, Moalli K, Pezzullo JC. Circulating heavy IgM in IgM nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1988;73(3):395-400. PMID: 3145162. PMCID: pmc1541770
10. Lin CY, Chen CH, Lee PP. In vitro B-lymphocyte switch disturbance from IgM into IgG in IgM mesangial nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(3):254-8. doi: 10.1007/bf00858525
11. Strassheim D, Renner B, Panzer S, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):393-406. doi: 10.1681/ASN.2012020187
12. Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. Protective Roles of Natural IgM Antibodies. *Front Immunol.* 2012;3:66. doi: 10.3389/fimmu.2012.00066
13. Vanikar A. IgM nephropathy; can we still ignore it. *J Nephrothol.* 2013;2(2):98-103. doi: 10.12860/JNP.2013.16
14. Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephrourol Mon.* 2012;4(4):603-8. doi: 10.5812/numonthly.2805
15. Salmon AH, Kamel D, Mathieson PW. Recurrence of IgM nephropathy in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2650-2. doi: 10.1093/ndt/gfh434
16. Westphal S, Hansson S, Mjörnstedt L, et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2659-60. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.07.034
17. Border WA. Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney Int.* 1988;34(3):419-34. doi: 10.1038/ki.1988.197

Поступила 17.03.2020

К статье М.А. Громовой и соавт. «Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопурином в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с хронической подагрой» (с. 60)



Характеристика суставного синдрома, доля случаев, % (n=143).

К статье Д.В. Гуровой и соавт. «Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами» (с. 73)

Мужчина Ю., 27 лет	2015 г.		2016-2017 гг.			2018-2019 гг.		Б н о п с и я п о ч к е
	VI-IX	X-XI	г. Волгоград XII-VIII	IX-XII	I-XI	Клиника им. Е.М. Тареева XII	I-II	
Отеки								
Протеинурия, г/сут	4	0,06	9,4	12	7	4-5,7		
Общий белок сыворотки крови, г/л	39,2	65	46,9	34	31,9	37,2		
Альбумин сыворотки крови, г/л	-	40	24	25	13	19,1		
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	137	87,9	84	118	82	56,9		
СКФ, мл/мин	61	105	110	55	112	134		
Иммунология							АИФ отри. АТ к патогенной ДНК N, АТ к КЛ IgG, M N ANCAN	
Диагноз	Хронический гломерулонефрит нефротического типа							
Лечение	ПЗ 60 мг		ПЗ 1000 мг ЦФА 1000 мг			Сульмарин ПЗ 5 г ЦФА 8,7 г		ХГН нефротического типа морфологическая мезангиопролиферативный с IgM-депозитами

Рис. 1. График анамнеза заболевания наблюдаемого пациента.

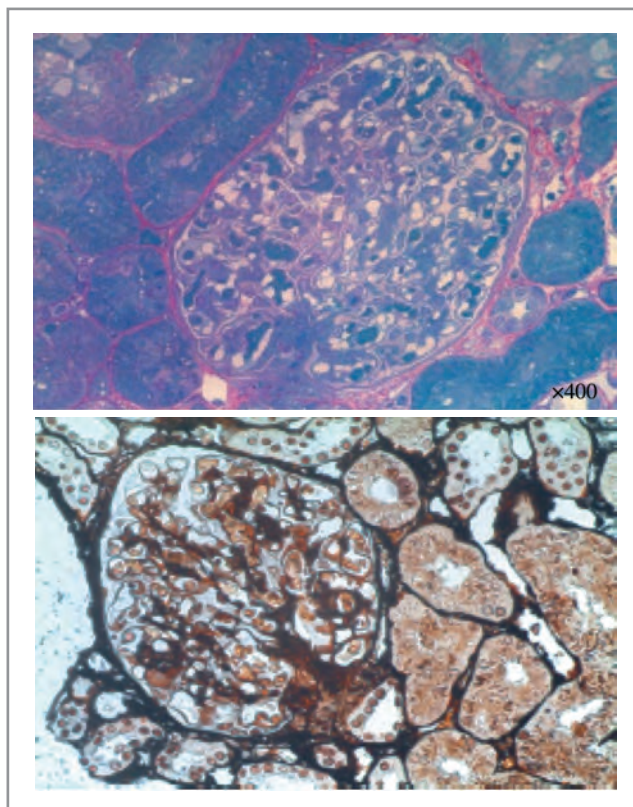


Рис. 2. Биопсия почки: светооптическая картина (x400).

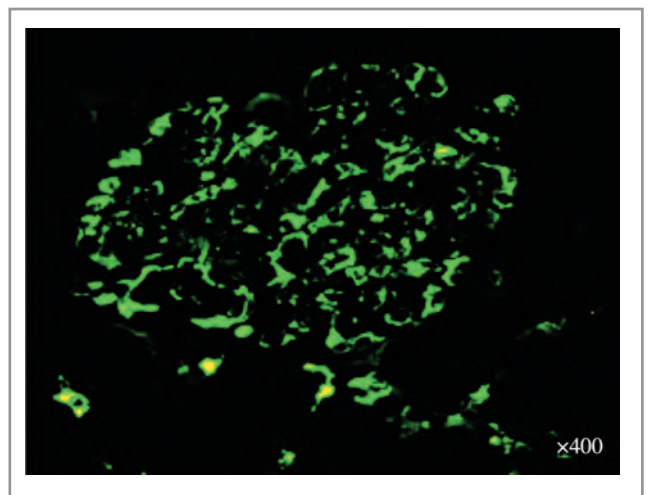


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки (x400): диффузное отложение IgM на гломерулярной базальной мембране гранулярного характера.

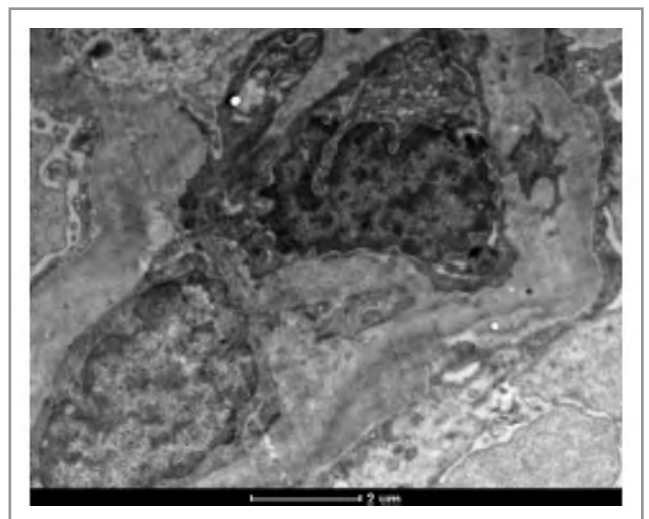


Рис. 4. Электронная микроскопия: парамезангиальные, интрамембранозные и субэпителиальные отложения иммунных комплексов. Мезангий расширен, пролиферация мезангия. Подоциты в состоянии жировой и гидропической дистрофии, малые ножки их редуцированы.