Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Гринштейн Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

# **Тема: «Диагностика и лечение иммуноглобулин А-нефропатии»**

 Выполнил: ординатор 1 года 111 группы кафедры Терапия ИПО Борчикова Татьяна Владимировна

 Проверил: КМН, Доцент кафедры Терапия ИПО Шабалин Владимир Викторович.

Красноярск 2024

# Оглавление

# Введение………………………………………………………………………………….3

# Этиология и патогенез ………….………....……………………………………………3

# Классификация ………………………………………………….……...........................4

# Клиническая картина...................................................................................................….5

# Диагностика………………………………………...…..………………………….….....7

# Лечение…….………………………………………………………………………..…10

# Список литературы……………………………………………………………..…......11

#

**Введение.**

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN)- Хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованным депозицией иммунных комплексов, содержащих аберрантный секреторный иммуноглобулин А (IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа.

Распространенность гломерулярных и интерстициальных болезней почек в России составляет около 1500 случаев на 100000 населения.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия. Чаще среди представителей европеоидной и азиатской рас.

IgAN в России, как и других регионах мира, является наиболее частым вариантом иммунных гломерулопатий.

В России течение IgAN может быть менее благоприятным в сравнении с другими регионами мира.

Иммунные гломерулопатии в России — наиболее частая причина развития терминальной почечной недостаточности и необходимости проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии методами диализа и трансплантации почки

**Этиология и патогенез.**

IgAN является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире:

Первичная IgAN (Болезнь Берже)- При исключении вторичных причи.

Вторичная IgAN:

Как проявление системных болезней

* + - Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)
		- Анкилозирующий спондилит
		- Хронические HBV- и HCV-инфекции

 Хронические заболевания кожи

* + - Атопический дерматит
		- Герпетиформный дерматит Дюринга

 Другие заболевания:

* + - ЖКТ: Болезни печени: цирроз, ВГС НАСП), целиакия, Болезнь Крона, язвенный колит.
		- Вирусные инфекции: Вирус иммунодефицита человека, ЦМВ, Гепатит В, гепатит С;
		- Опухоли: IgA миелома, рак лекого, димфомы, первично клеточный рак;
		- Другие инфекции: Хронические инфекции слизистых разной этиологии, Chlamydia pneumoniae, Болезнь Лайма, Малярия, Шистосомоз;
		- Аутоиммунные болезни: анкилозирующий спондилит, Системная красная волчанка, Ревматоидный артрит, Герпетиформный дерматит, псориаз, синдром Шегрена;

**Патогенез.**

Механизм развития IgA-нефропатии — иммунокомплексный. Ключевой момент в патогенезе — минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного иммуноглобулина A1 (IgA1): Нарушение галактозилирования в структуре О-гликана; Изменение конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена.

Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) является активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК).

Основа — аутоантитела классов IgG, IgA или IgM к Gd-IgA1, CD89 и комплемента. Gd-IgA1-coдepжaщиe ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции, происходит депозиция ІgА-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферрину). Пролиферация мезангиоцитов. Активация системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных клеточных популяций. Повреждение органа и формированию типичной морфологической картины болезни

**Классификация.**

По этиологии

* Первичная IgAN — изолированное почечное заболевание, идиопатическое
* Вторичная IgAN — на фоне хронических заболеваний

По гистологическому изменению клубочков/ Оксфордская классификация/ MEST

Таблица 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак | Индекс | Описание |
| Выраженность мезангиальной пролиферации | MO | 50% клубочков |
| M1 | 50% и более |
| Выраженность эндокапиллярной пролиферации | E0 | Отсутствует |
| E1 | Есть |
| Наличие сегментарного гломерулосклероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка | SO | Нет |
| S1 | Указывает на наличие |
| Выраженность тубулярной атрофии/интерстициального фиброза | TO | Менее чем 25% |
| T1 | 26-50% кортикальной зоны |
| T2 | Более 50% кортикальной зоны |
| Наличие клеточных или фиброзно-клеточных полулуний | CO | Нет |
| C1 | 25% клубочков |
| C2 | 25% клубочков |

**Клиническая картина.**

Проявления варьируют от изолированной бессимптомной микрогематурии до быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

Основные признаки, позволяющие предполагать наличие IgAN.

Таблица 2.

|  |  |
| --- | --- |
| Маркер | Примечаения |
| Жалобы, анамнез, физикальные данные |
| Жалобы | Изменения цвета мочи, изменения объема диуреза (олигурия, полиурия), никтурия |
| Данные анамнеза и анализа медицинской документации | Указания на выявленные ранее изменения мочи — протеинурия и гематурия, наличие нефритического или нефротического синдромов; хронические воспалительные процессы слизистых |
| Физикальное обследование | Увеличение размера почек, симптомы уремии, периферические и полостные отеки, изменение цвета и объема мочи, артериальная гипертензия; геморрагическая сыпь, поражение суставов, абдоминальные боли, нарушения стула, поражение легких и бронхов, изменения печени; типичные признаки хронических воспалительных заболеваний слизистых |
| Лабораторные данные |
| Повышенная альбуминурия/протеинурия | Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции |
| Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1.73 м2 | Индекс, тесно коррелирующий с парциальными функциями почек |
| Стойкие изменения в клеточном осадке мочи | Эритроцитурия (гематурия), эритроцитарные цилиндры |
| Другие изменения состава крови и мочи | Азотемия, уремия, изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия, повышение уровня IgA в циркуляции |
| Изменения почек по данным лучевых методов исследования | Изменение размеров почек, нарушение интраренальной гемодинамики |
| Изменения в ткани почек, выявленные при прижизненном морфологическом исследовании органа | Признаки активного повреждения почечных структур, специфические для IgAN, и универсальные маркеры фиброза компартментов органа, указывающие на «хронификацию» патологического процесса |

IgAN преобладает у лиц молодого возраста обоих полов и характеризуется типичными клиническими проявлениями гломерулярного повреждения и прогрессирующей дисфункции почек.

IgAN чаще дебютирует:

* + Лабораторными изменениями мочи (протеинурией и микрогематурией)
	+ Хроническим нефритическим синдромом
	+ Эпизодом макрогематурии

Клинические признаки активации иммунных реакций слизистых

* + Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта
	+ Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, в том числе тонзиллит
	+ Инфекции нижних отделов мочевыделительной системы, генитального тракта.

Для расчета риска прогрессирования IgAN (снижение рСКФ на 50% или развитие ТПН) разработан [калькулятор](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-%20adults), включающий ряд клинических параметров на момент выполнения биопсии, а также результаты гистологического исследования.

На момент биопсии: возраст пациента, рСКФ, артериальное давление (систолическое и диастолическое), суточная протеинурия, информация о применении препаратов, подавляющих РАС (иАПФ/БРА), информация о проведении иммуносупрессивной терапии (до или во время биопсии).

Данные гистологического исследования — MEST. Рaca пациента. Для расчета риска необходимо также ввести количество месяцев после биопсии (максимально — 80).

**Диагностика.**

Схема 1. Общие подходы к диагностике IgAN



Основные направления для выбора необходимого лечения:

* + Выявление специфических иммунологических альтераций и оценка их выраженности;
	+ Определение первичности или вторичности болезни;
	+ Выявление и оценка степени выраженности острой и/или хронической дисфункции почек.

Диагноз первичной IgAN устанавливается после исключения всех вероятных причин вторичных вариантов болезни.

Консультация врача-оториноларинголога для диагностики воспаления миндалин и определения объема необходимого лечения, включая тонзиллэктомию.

Направление пациентов с наличием стойкой протеинурии и/или стойкой гематурии и/или рецидивов макрогематурии к врачу-нефрологу.

Лабораторная диагностика:

-Базовый объем лабораторной диагностики, предусмотренный рекомендациями по ХБП.

-Регулярный контроль суточной протеинурии не реже 2 раз в год.

Надежный предиктор неблагоприятных исходов IgAN вне зависимости от характера проводимого лечения.

После начала лечения в течение полугода контроль суточной npoтeинypии — каждые 2 месяца, затем 2 раза в год.

Количественное микроскопическое исследование эритроцитов, с определением дисморфных (измененных) клеток и эритроцитарных цилиндров.

Морфологическая оценка гематурии чувствительна к времени между сбором образца мочи и проведением исследования, а также — к концентрации мочи, pH мочи, подготовке осадка и опыту исследователя.

Определение уровней СЗ и C4 фракций комплемента, IgA в крови. Для оценки активности патологического процесса и прогноза.

Биопсия почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала: Световая микроскопия; Иммуноморфологическое исследование с оценкой гломерулярных депозитов: IgA, IgM, IgG, фракций комплемента (СЗ, Clq) и легких цепей Ig (каппа, ламбда);Надежный критерий диагноза — доминирующие или ко-доминирующие гломерулярные депозиты IgA.

Результаты патолого-анатомического исследования должны быть описаны согласно классификации MEST.



Рис. 1. Увеличение мезангиальной клеточности и матрикса при IgA-нефропатии Источник — Agnes Fogo, MD и American Journal of Kidney Disease’s Атлас ренальных заболеваний.



Рис.2. Иммунофлуоресценция против IgA — доминантные или кодоминантные мезангиальные отложения IgA. Источник — Agnes Fogo, MD и American Journal of Kidney Disease’s Атлас ренальных заболеваний.

**Лечение.**

Общие подходы к лечению: Нефропротективная терапия в соответствии с основными принципами лечения ХБП. При вторичной IgAN — лечение основного заболевания. При протеинурии более 0,5 г/сутки — препараты, подавляющие ренин-ангиотензиновую систему (РАС): иАПФ или БРА.

Гидроксихлорохин. При первичной IgAN с протеинурией более 1 г/сутки при отсутствии быстропрогрессирующего нефритического синдрома и противопоказаний. Для снижения протеинурии и индукции ремиссии болезни в течение 6 месяцев:

* + 200 мг перорально 2 раза в день для рСКФ 60 мл/мин/1,73 м2
	+ 100 мг перорально 3 раза в день для рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м2
	+ 100 мг перорально 2 раза в день для рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м2
	+ 100 мг перорально 1 раз в день для рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м2 или при снижении рСКФ на 25% и более

Устранение очагов инфекции и/или аутоиммунного воспаления слизистых любой локализации. Выявление и адекватный контроль воспаления слизистых может положительно влиять на течение IgAN .

Иммуносупрессивная и сопуствующая терапия. Терапия первой линии индукции ремиссии — Глюкокортикостероиды. У пациентов с первичной IgAN и персистирующей протеинурией >1 г/сутки, несмотря на проводимую адекватную неиммуносупрессивную ренопротективную терапию в течение 3 месяцев, при отсутствии быстропрогрессирующего нефритического синдрома.

Эффективность увеличивается в комбинации с препаратами, подавляющими РАС и/или тонзиллэктомией.

Поддерживающая профилактическая терапия, направленная на предупреждение пневмоцитной пневмонии, развития и прогрессирования остеопороза и поражения желудочно-кишечного тракта.

Комбинация глюкокортикоидов и микофенолата мофетила (ММФ);

* + У пациентов с первичной IgAN и протеинурией  >1 г/сутки, рСКФ  >30 мл/мин/1,73 м2 и высоким риском прогрессирования
	+ Микофенолата мофетил при индукционной терапии
		- 6 месяцев
		- Внутрь
		- 1,5 г/сут (750 мг 2 раза в день)
	+ Микофенолата мофетил для поддерживающей терапии
		- Внутрь
		- 0,75-1 г/сут (можно в два приема)
	+ Глюкокортикостероиды
		- Внутрь
		- 0,4-0,6 мг/кг/сут в течении 2 месяцев
		- Затем — в течение  4  месяцев  снижение  каждый  месяц суточной дозы на 20%.
* Комбинация глюкокортикоидов и циклофосфамида (ЦФ)
	+ У пациентов с диагнозом первичной или вторичной IgAN с быстропрогрессирующим нефритическим синдромом и высоким риском прогрессирования.
* Вакцинация против пневмококка.
	+ У пациентов с диагнозом первичной IgAN, которым запланировано проведение иммуносупрессивной терапии.
* Выполнение тонзиллэктомии.
	+ Повышение эффективности лечения в отношении индукции ремиссии и снижения прогрессирования и рисков ТПН.
	+ Выполнение до или сразу после терапии ГКС.
* При IgA-васкулите рекомендуется проведение лечения как при первичной IgAN
	+ При резистентности к ГКС или другим иммуносупрессивным препаратам —  Ритуксимаб 375 мг/м2 1 раз в неделю N4, либо

 1000 мг 1 раз в 2 недели N2.

* При вторичной IgAN без быстропрогрессирующего нефритического синдрома, нефротического синдрома и без высокого риска прогрессирования — лечение основного заболевания.
* При вторичной IgAN с быстропрогрессирующим нефритическим синдромом, нефротическим синдромом и с высоким риском прогрессирования — иммуносупрессивная терапия как при лечении первичной  IgAN.

**Список литературы:**

* 1. Шилов Е. М., Бобкова И. Н., Колина И. Б., Камышова Е. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии // Нефрология. 2015; 19 (6):
	2. Добронравов В. А., Мужецкая Т. О., Лин Д. И., Кочоян З. Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз // Нефрология. 2019; 23 (6): Щеголев А.А., Ларин А.А., Пантелеев И.В., Удилова А.А., Валетова Н.Ю. Гипокальциемия и гипопаратиреоз после тиреоидэктомии. /Московский хирургический журнал. // 2018 г. № 3 с. 72 11.
	3. Николаев А. Ю., Малкоч А. В. IgA-нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени // Лечащий Врач. 2018