

Клинический случай успешной трансплантации почки у пациента с вторичным амилоидозом на фоне анкилозирующего спондилоартрита

Е. Н. Сухих, Л. А. Смирнова, М. В. Тимин, О. В. Симонова

Амилоидоз – группа заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Основным фактором амилоидогенеза является образование в большом количестве нестабильных белков-предшественников, образующих агрегаты с образованием амилоидной фибриллы [1].

Распространенность амилоидоза в популяции составляет 5–13 случаев на миллион населения в год. В практической деятельности врача наиболее часто встречается вторичный амилоидоз (АА-амилоидоз) [2]. Основным структурным элементом АА-амилоида является амилоидный А-протеин, белком-предшественником – сывороточный амилоидный белок (SAA). Это острофазовый белок, близкий по свойствам к С-реактивному белку (СРБ) и продуцируемый печенью в ответ на воспаление. Любое хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся активацией маркеров острой фазы воспаления, может рассматриваться как фактор риска АА-амилоидоза [3]. Поскольку SAA активно продуцируется синовиальной оболочкой суставов, дополнительным фактором риска является манифестация воспалительного заболевания суставов синдромом [4].

Одним из таких заболеваний является анкилозирующий спондилоартрит (АС) — хроническое воспалительное заболевание с поражением позвоночника, периферических суставов, энтезисов и вовлечением других органов и систем (глаз, сердца, почек) [5]. По данным литературы, вторичный амилоидоз почек у больных АС встречается в 7% случаев [6]. Как правило, это пациенты, у которых заболевание развилось в раннем возрасте (до 19 лет), со стойкими периферическими артритами, высокими значениями СОЭ и СРБ в течение многих лет, торпидностью к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [7]. Учитывая, что длительность основного заболевания до развития осложнений не всегда удается установить в результате поздней диагностики АС в клинической практике, вторичный амилоидоз часто распознается на поздней стадии, когда имеются обширные амилоидные депозиты. Основным орган-мишень для амилоидоза при АС – почки. Клиника характеризуется развитием нефротического синдрома, быстрым прогрессированием хронической болезни почек в терминальную стадию, что требует применения заместительной почечной терапии [8]. Все это негативно сказывается на качестве жизни пациента и приводит к ускорению инвалидизации, увеличивает потребность в применении дорогостоящего лечения, а также сокращает продолжительность жизни [9].

В настоящее время большое внимание уделяется профилактике вторичного амилоидоза, включающей постоянный прием НПВП и подбор базисных препаратов, использование генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для подавления активности АС и замедления структурных повреждений. Однако, ввиду поздней диагностики АС и недостаточной эффективности терапии, не всегда наблюдается положительный ответ на лечение [10]. Поскольку хроническая почечная недостаточность служит одной из основных причин смерти пациентов, проведение гемодиализа позволяет улучшить прогноз [11]. На сегодня имеется ограниченное количество сведений о применении заместительной почечной терапии методом трансплантации почки у пациентов с вторичным системным амилоидозом, в т. ч. получающих ГИБТ. Одно многоцентровое ретроспективное исследование показало, что статистически достоверных различий в 5- и 10-летней выживаемости трансплантата у пациентов с амилоидозом и без него выявлено не было, хотя частота рецидива амилоидоза в трансплантате была оценена в 14%. Доля сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений составила 73,2% [12].

Приводим пример успешной трансплантации почки у пациента с вторичной амилоидной нефропатией на фоне АС, получающего ГИБТ.

Больной П., 32 года, наблюдался у врача-ревматолога с 1999 г. (с 14 лет) с диагнозом «хронический ювенильный артрит, ассоциированный с антигеном HLA-B27». С 1999 г. по 2002 г. получал терапию глюкокортикоидами (преднизолон 25 мг/сутки), метотрексатом 7,5–10 мг/неделю, НПВП. В 2004 г. был выявлен двухсторонний сакроилиит 2–3 стадии. Неоднократно назначался прием сульфасалазина 1,5–2 г/сутки. Наблюдалась низкая приверженность пациента к лечению. В мае 2010 г. при очередной госпитализации в ревматологическое отделение диагноз пересмотрен в пользу анкилозирующего спондилоартрита (с учетом наличия спондилоартрита грудного отдела позвоночника, двустороннего сакроилиита 2–3 степени, симфизита, наличия антигена

HLA-B27). В качестве базисной терапии назначен метотрексат 10 мг/неделю в комбинации с сульфасалазином 1,5 мг/сутки. Переносимость базисной терапии была удовлетворительной, но сохранялась активность заболевания, требующая проведения мини-пульс-терапии глюкокортикоидами, системного приема преднизолона и НПВП.

В 2012 г. при очередной госпитализации выявлена протеинурия до субнефротического уровня (1,01 г/л). Клинически был заподозрен вторичный системный амилоидоз, рекомендована биопсия почки. От морфологической верификации пациент отказался. Терапия метотрексатом и сульфасалазином была прекращена. Осмотрен

нефрологом, выставлен диагноз: «Хронический гломерулонефрит в сочетании с амилоидозом почек? ХПН 0 ст.». Рекомендовано проведение иммуносупрессивной терапии Циклофосфаном либо ритуксимабом. На последующие осмотры в течение года пациент не являлся, Циклофосфан не получал, принимал самостоятельно НПВП и глюкокортикоиды (ГК) (метилпреднизолон 4–8 мг/сутки).

В январе 2014 г. в связи с нарастанием активности заболевания (скованность в позвоночнике, артриты, субфебрилитет, отеки на ногах, слабость), пациент обратился к ревматологу. Была увеличена доза метилпреднизолона до 16 мг/сутки. Лабораторно наблюдался тяжелый нефротический синдром (протеинурия 10,1 г/сутки, общий белок 39,4 г/л, альбумин 31 г/л). Азотвыделительная функция почек была сохранной (креатинин 77,6 мкмоль/л). Была проведена нефробиопсия, морфологически верифицирован амилоидоз. Начата терапия Циклофосфаном, которая была завершена в ноябре 2014 г. Суммарная доза Циклофосфана составила 6,4 грамма. На фоне данной терапии сохранялся выраженный нефротический синдром. Предпринималась попытка постепенного снижения дозы метилпреднизолона до 8 мг/сутки. При этом отмечалось ухудшение состояния — усиление болей и скованности во всех отделах позвоночника.

В ноябре 2014 г. пациент консультирован в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского медицинского университета им. Е. М. Тареева. Рекомендована базисная терапия — адалимумаб 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели + метотрексат 7,5 мг/неделю, снижение дозы ГК.

ГИБТ была инициирована лишь в феврале 2016 г. На фоне терапии отмечалось уменьшение выраженности нефротического синдрома (протеинурия с 6 г/сутки уменьшилась до 2,5 г/сутки в течение 1 года ГИБТ), болевой синдром стал менее интенсивным, нормализовались показатели общего анализа крови и СРБ. Значение креатинина в феврале 2017 г. — 228 мкмоль/л. В июне-июле 2017 г. был перерыв во введении адалимумаба (препарата не было в наличии), пациент отметил нарастание болевого синдрома, в максимальных дозах принимал НПВП. К сентябрю 2017 г. нарастание азотемии (креатинин 710 мкмоль/л, мочевины 16,9 ммоль/л) пациенту была сформирована артериовенозная фистула в качестве подготовки пациента к заместительной почечной терапии гемодиализом. Также пациент был осмотрен врачом-ревматологом, зафиксирована вторичная неэффективность адалимумаба, рекомендована смена препарата ГИБТ.

В марте 2018 г. в связи с терминальной почечной недостаточностью (креатинин 943,6 мкмоль/л, мочевины 21,2 ммоль/л, показатели белкового обмена — общий белок 35,2 г/л, альбумин 17,5 г/л, протеинурия 12,2 г/сутки) инициирована заместительная почечная терапия программным гемодиализом. Учитывая молодой возраст, потенциально возможное купирование активности АС, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, пациент обследован как потенциальный реципиент почечного трансплантата и консультирован трансплантологом г. Москвы. В связи с ускользанием эффекта адалимумаба назначен этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю. На фоне введения препарата наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома.

26 апреля 2019 г. на базе хирургического отделения № 1 ФГБУ НМИЦТ и ИО им. акад. В. И. Шумакова г. Москвы проведена родственная аллотрансплантация почки в правую подвздошную область. Функция трансплантата была немедленной.

В настоящее время пациент наблюдается у нефролога. Функция трансплантата остается удовлетворительной, болей в суставах, чувства скованности нет, самочувствие пациента удовлетворительное. В качестве иммуносупрессивной терапии пациент получает такролимус 7 мг/сутки, микофенолата мофетил 1000 мг/сутки, метилпреднизолон 12 мг/сутки. Лабораторные показатели на июнь 2019 г.: креатинин 123 мкмоль/л, мочевины 9,7 ммоль/л, общий белок 62 г/л, альбумин 46 г/л, протеинурия отсутствует, СРБ 1 мг/л.

Приведенный пример подтверждает, что, несмотря на серьезный характер и часто неблагоприятный исход данного осложнения, при развитии финальной стадии хронической болезни почек и потребности в заместительной почечной терапии пациента необходимо ориентировать в пользу трансплантации почки. Как и в случае с АС, так и при трансплантации почки необходима терапия, направленная на подавление иммунного ответа для поддержания адекватной функции трансплантата и контроля активности АС.

В описанном случае основными пунктами успеха, вероятно, являлись наличие ограниченного характера поражения органов-мишеней амилоидозом, молодой возраст пациента, отсутствие другой тяжелой коморбидной патологии.

Требуется дальнейшее изучение данной проблемы в плане оптимизации схем лечения в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде.

Литература

1. Козловская Л. В., Рамеев В. В., Чегаева Т. В. Новое в классификации, диагностике и лечении амилоидоза // Российский медицинский журнал. 2000; 2: 54–56.
2. Stankovic K., Grateau G. Amyloidosis AA // Nefrol. Ther. 2008; 4 (4): 281–287.
3. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Саркисова И. А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // Клиницист. 2006; 4: 35–41.

4. Schwarting A., Marker-Hermann E. Renal manifestation of rheumatic disease // Z. Rheumatol. 2005; 64 (1): 18–25.
5. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Singh G., Kumari N., Aggarwal A. et al. Prevalens of subclinical amyloidosis in ankylosing spondilitis // J Rheumatol. 2007; 34: 371–373.
7. Годзенко А. А. Поражение почек при серонегативных спондилоартритах // Трудный пациент. 2006; № 7 (4): 46–48.
8. Gratacos S., Orellana C., Sanmarti R. et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondilitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration // J. Rheumatol. 1997; 24: 912–915.
9. Zdrojewski Z. Amyloidosis in rheumatic disease // Ann. Acad. Med. Stetin. 2010; 56 (1): 7–15.
10. Бунчук Н. В. Анкилозирующий спондилоартрит: новые возможности и перспективы фармакотерапии // Фарматека. 2006; № 6 (12): 26.
11. Козловская Л. В., Рамеев В. В., Саркисова И. А. Лечение амилоидоза // Врач. 2007; № 6: 38–41.
12. Kofman T., Grimbert P., Canouï-Poitaine F. et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study // Am J Transplant. 2011; 11 (11): 2423.

О. В. Симонова¹, доктор медицинских наук

Е. Н. Сухих, кандидат медицинских наук

Л. А. Смирнова, кандидат медицинских наук

М. В. Тимин, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

¹ Контактная информация: simonova043@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.90.42.007

Клинический случай успешной трансплантации почки у пациента с вторичным амилоидозом на фоне анкилозирующего спондилоартрита/ О. В. Симонова, Е. Н. Сухих, Л. А. Смирнова, М. В. Тимин

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2020; Номера страниц в выпуске: 36-38

Теги: болезни почек, амилоидный белок, воспаление, нефротический синдром