

*Тушина А.К., Чиж К.А., Сорока Н.Ф., Хидченко С.В.*

## **ИСХОДЫ ВТОРИЧНОГО АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Ревматоидный артрит (РА) относится к неуклонно прогрессирующим заболеваниям суставов и внутренних органов, приводящим к ранней потере трудоспособности и сокращению продолжительности жизни [1]. Помимо повседневного страдания из-за болей в суставах, вовлечение в патологических процесс внутренних органов приводит к сокращению продолжительности жизни в среднем на три года [2]. Неблагоприятный жизненный прогноз у больных с РА определяется прогрессирующим поражением внутренних органов, связанным как с тяжестью самого патологического процесса, недостаточно контролируемого существующими методами лечения, так и с побочными действиями лекарственных препаратов. Поражение почек является одной из наиболее тяжелых форм висцеритов, нередко определяющих течение и прогноз заболевания [3]. При РА, по данным литературы, патология почек встречается в 1/3 случаев, а клинически проявляется у 10% пациентов [2]. По данным М. Воерс с соавторами уровень диагностики возникшего поражения почек при РА не превышает 52% [4]. Наиболее значимым вариантом поражения почек в рамках РА является амилоидоз, часто приводящий к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности и являющийся одной из основных причин гибели пациентов с этой патологией [5]. Амилоидоз - гетерогенная группа заболеваний, отличающихся большим разнообразием клинических проявлений и характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков с  $\beta$ -складчатой структурой в органах и тканях.

Эпидемиологические данные о распространенности амилоидоза весьма противоречивы. Так, в зависимости от географического положения частота амилоидоза в целом составляет 0,5 – 0,86% [6,7,8]. Значительные успехи в ис-

следованиях биохимиков, генетиков, морфологов, нефрологов позволили получить новую информацию о патогенезе и механизмах развития амилоидоза, расширить круг методов диагностики и мониторинга, а также разработать тактику ведения пациентов с данным осложнением РА. По мере прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации спектр терапевтических возможностей значительно сужается, а прогноз жизни пациента во многом зависит от темпа прогрессирования хронической почечной недостаточности.

Характерными клиническими особенностями вторичного, или АА-амилоидоза, является поражение почек у большинства пациентов, а также относительно редкое поражение печени и/или селезенки (около 10%) и сердца. Большинство симптомов обусловлено нарушением нормальной структуры тканей. Чаще всего амилоидные депозиты обнаруживаются в клубочках почек, что обычно приводит к развитию нефротического синдрома; реже амилоидные депозиты выявляются преимущественно в сосудах или канальцах [9]. Важнейшим симптомом амилоидоза почек является протеинурия, иногда достигающая высокой степени [10]. Прогрессирование амилоидной нефропатии приводит к нефротическому синдрому, азотемии и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В отдельных случаях, когда амилоидные отложения не затрагивают клубочки, может развиться почечная недостаточность без предшествующей протеинурии [11].

Прогноз амилоидоза во многом зависит от характера течения основного заболевания. По данным литературы приблизительно у трети больных через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается хроническая почечная недостаточность [12,13,14]. Считается, что прогрессирование почечного повреждения ускоряется при отложении амилоида в тубуло-интерстициальной ткани и сосудах почек. Неблагоприятный прогноз при амилоидозе связан с тем, что установить диагноз до нарушения функции органа практически невозможно, а также с отсутствием достаточных мер по профилактике и лечению данного

осложнения. Несвоевременная верификация вторичного амилоидоза и более позднее обращение пациента к нефрологу приводит к ухудшению прогноза относительно прогрессирования хронической болезни почек.

Существуют данные, что 10-летняя выживаемость у пациентов с ревматоидным артритом при АА-амилоидозе составляет 20%, при этом большинство смертей наступает в результате сердечно-сосудистых осложнений и инфекции [15]. В исследовании, проведенном Y. Sasatomi с соавторами, 2-летняя выживаемость составила 55%, а 5-летняя – 30% [13]. N. Joss с соавторами при наблюдении 43 пациентов установили, что средняя выживаемость после подтверждения диагноза АА-амилоидоза при РА составила 52,9 месяца. При этом 42% пациентов погибли от инфекционных осложнений, а 12,5% – от развившейся почечной недостаточности. Факторами, коррелировавшими с развитием летального исхода, являлись гипоальбуминемия и суточная протеинурия. В данном исследовании 5-летняя выживаемость составила 43% [15].

За период с 2008 по 2012 гг. в рамках выполнения ГНТП «Лечебные и диагностические технологии», подпрограммы «Терапия», темы «Разработать и внедрить способ оценки риска прогрессирования патологии почек при ревматических заболеваниях и меры по замедлению развития хронической болезни почек» (№ государственной регистрации 20091443 от 10.07.2009 г.) мы наблюдали 104 пациента с РА, у 45 из которых методом прижизненной пункционной биопсии почек был выявлен вторичный амилоидоз. Имея достаточно обширный материал для наблюдения, нами была поставлена цель - изучение исходов вторичного амилоидоза почек у пациентов с ревматоидным артритом в ходе 9-летнего наблюдения (2009-2017 г.г.).

Удалось проследить судьбу 30 пациентов с РА, осложненным вторичным амилоидозом почек. Из них 22 женщины (73,3%) и 8 мужчин (26,7%).

Отправной точкой послужил 2009 год, когда все пациенты были живы и только 4 (13,3%) из них нуждались в проведении почечно-заместительной те-

рапии. К 2012 году умерло около трети пациентов, причем в подавляющем большинстве случаев причиной летального исхода стало развитие терминальной почечной недостаточности. Смертность от сердечно-сосудистых катастроф занимает лишь второе место. Тот или иной вариант почечно-заместительной терапии в течение 2012 года получало 8 (26,7%) пациентов. Остальные 12 (40%) наблюдаемых пациентов находились на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП).

К 2017 году ситуация зеркально изменилась по сравнению с 2009 годом. В этот период в проведении почечно-заместительной терапии не нуждались лишь 17% пациентов (табл. 1)

Таблица 1 - Динамика развития ХБП у наблюдаемых пациентов

Годы	Умершие пациенты, n (%)	Почечно-заместительная терапия, n(%)	Додиализные стадии ХБП, n (%)
2009 год	-	4 (13,3)	26 (86,7)
2012 год	10 (33,3)	8 (26,7)	12 (40)
2017 год	16 (53,3)	9 (30)	5 (16,7)

Таким образом, за 9-летний период наблюдения из всей когорты умерло 16 пациентов из 30 (53,3%), при этом средняя продолжительность их жизни составила 61,5 [40;67] лет. У 14 выживших (46,7%) пациентов на 2017 год отмечалось наличие ХБП. Средний возраст выживших пациентов составил 56 [42,75;65,75] лет ( $P>0.05$ ). При этом у 9 из них скорость клубочковой фильтрации составила менее 15 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, что соответствует терминальной стадии развития ХБП. Все они получали тот или иной вид почечно-заместительной терапии – перитонеальный диализ, гемодиализ или им была выполнена трансплантация почки. Оставшиеся 5 пациентов находились на додиализных стадиях ХБП. Таким образом, к концу 2017 года функция почек была сохранена лишь в 16,7% случаев наблюдения.

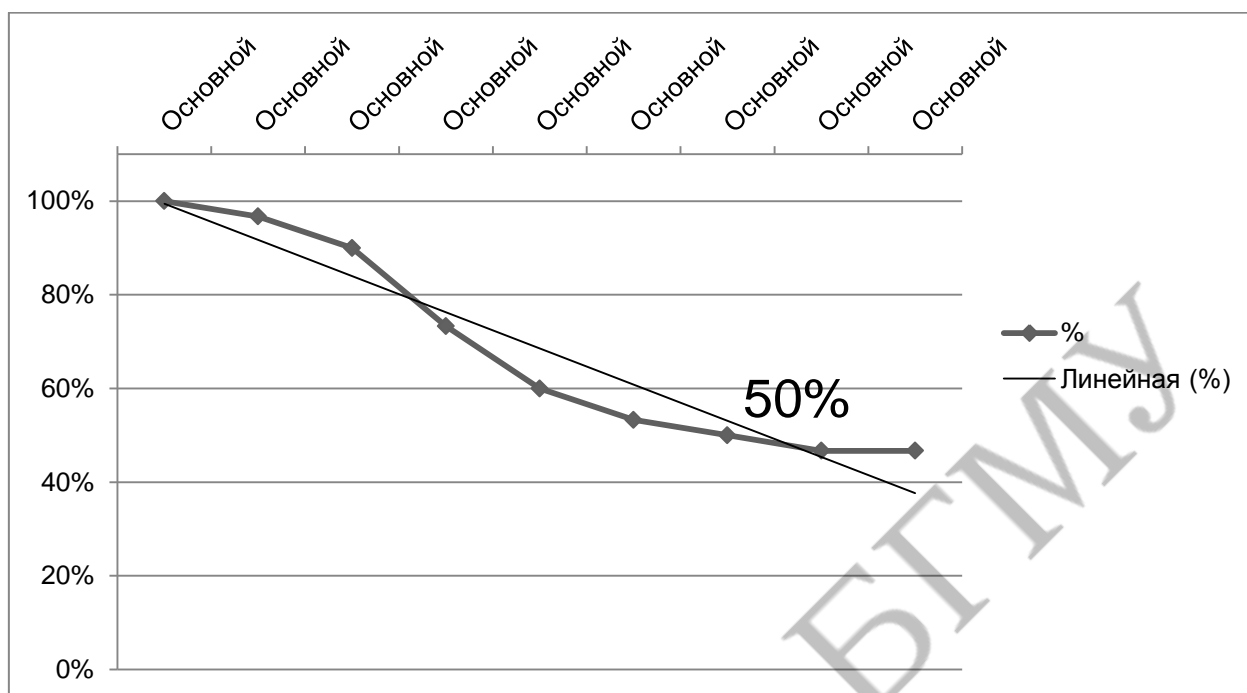
Методами непараметрической статистики нами был проведен поиск статистически значимых различий между группами умерших и выживших пациентов. Основные выявленные различия касались возраста дебюта развития РА (был выше в группе умерших пациентов). В то же время пациенты обеих групп практически не различались по длительности с момента дебюта РА до развития протеинурии и диагностики вторичного амилоидоза (табл. 2).

Таблица 2 - Характеристика групп пациентов

	Умершие (n=16)	ХБП (n=14)	p
Возраст дебюта РА, лет	34,5 [25,5; 47]	26,5 [21,25; 37]	< 0,05
РА – протеинурия, лет	13[8,75;16]	13[9;19]	NS
РА – амилоидоз (биопсия), лет	15 [13;21]	16,5[11;20,75]	NS

Суммируя полученные данные, мы построили кривую выживаемости наблюдаемых пациентов с РА, осложненным вторичным амилоидозом почек (рис. 1). На графике четко видно, что через 6 лет с момента постановки диагноза вторичного амилоидоза умер каждый второй пациент.

Рисунок 1 - Выживаемость пациентов с РА, осложненным вторичным амилоидозом почек (n=30)



Таким образом, среди наблюдаемых нами пациентов 2-летняя выживаемость составила 90%, 5-летняя выживаемость составила 53,3%, а 7-летняя выживаемость составила 46,7%.

Напомним, что по данным литературы 5-летняя выживаемость пациентов с РА, осложненным вторичным амилоидозом почек, составляет 43% (N. Joss и соавт., 2000); 2-, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 55, 30 и 20% соответственно (Y. Sasatomi и соавт., 2006). На наш взгляд лучшая выживаемость у наблюдаемых пациентов обусловлена несколькими факторами. Во-первых - более ранней диагностикой развития вторичного амилоидоза; во-вторых - доступностью различных методов почечно-заместительной терапии. Кроме того, в ходе наблюдения и работы мы старались влиять на факторы риска развития и прогрессирования вторичного амилоидоза у пациентов с РА. Так, к примеру, элиминировали выявленную у них инфекцию *Chl. trachomatis*, а также использовали все доступные методы достижения и поддержания ремиссии РА, в том числе и при помощи препаратов нового поколения - «биологических агентов». В любом случае, подобные заключения являются предварительными и требуют

дальнейшего наблюдения за пациентами с ревматоидным артритом, осложненным вторичным амилоидозом почек.

## Литература

- 1.Насонова, В.А. Клиническая ревматология: рук. / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. М : Медицина,1989:592.
- 2.Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насоновой. – М : Алмаз, 2006:118.
- 3.Clinical and biochemical outcome of renal amyloidosis / A.R. Odabas [et al.]. Int. J. Clin. Pract. 2002;56:5:342–344.
- 4.Boers, M. Renal disorders in rheumatoid arthritis / M. Boers. Semin. Arthritis Rheum.1990;20(1):57–68.
- 5.Hazenberg, B.P. Where has secondary amyloid gone? / B.P. Hazenberg, M.H. van Rijswijk. Ann. Rheum. Dis.2000;59(8):577–579.
- 6.Саркисова, И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза / И.А. Саркисова. Нефрология и диализ 2006;8(1):15–26.
- 6.Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999 / C. Cazalets [et al.]. Rev. Med. Interne.2003;24(7):424–430.
- 7.Нефрология : учеб. пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:683 .
- 8.Intra-tubular amyloidosis / Z. El-Zoghby [et al.]. Kidney Int.2007;72(10):1282–1288.
- 9.Dember, L.M. Amyloidosis-associated kidney disease / L.M. Dember // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006;17(12):3458–3471.
- 10.Vascular renal amyloidosis / S. Pasquali [et al.] // 10th international symposium on amyloidosis : book of abstracts.Tours, 2004:61.
- 11.Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis / S. Sihvonen [et al.]. Nephron. Clin. Pract. 2004;96:107–114.
- 12.Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis / Y. Sasatomi [et al.]. Nephron 2001;87:42–49.
- 13.Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis / F. Tanaka [et al.]. Clin. Exp. Rheumatol 2003;21:343–346.
- 14.Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis / N. Joss [et al.]. Q. J. Med. 2000;93(8):535–542.