

Поражение почек при серонегативных спондилоартритах

А.А. Годзенко

Кафедра ревматологии РМАПО, Москва

Серонегативные спондилоартриты (ССА) – большая группа воспалительных заболеваний суставов, объединенных общими патогенетическими механизмами и рядом сходных клинических признаков, из которых важнейшими следует считать серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), поражение крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, семейную предрасположенность к развитию этих заболеваний, ассоциацию с антигеном гистосовместимости HLA-B27, тенденцию к клиническим перекрестам [3].

В настоящее время к группе ССА относят анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), а также недифференцированные спондилоартропатии (нССА).

Особенностью ССА является поражение не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов и систем: глаз, кожи, слизистых, сердца, аорты, почек. Многообразие внесуставных проявлений отражает клинический полиморфизм ССА и характеризует их как заболевания с системным типом воспаления, при которых патология суставов и позвоночника может в разное время выступать в различных сочетаниях с поражением других органов. Природа системных поражений при ССА и роль антигена HLA-B27 в их развитии во многом не ясна. Возможно, речь идет о так называемом В-27-ассоциированном патологическом процессе, равнозначными и независимыми мишенями которого в разное время и в разнообразных сочетаниях друг с другом могут выступать суставы, глаза, сердце, аорта. В то время как увеит в качестве системного проявления ССА достаточно хорошо известен, неоднократно описан и является частым симптомом как АС, так и других ССА, то данные о частоте и характере поражения почек при ССА немногочисленны и не всегда однозначны. Так, в большинстве литературных источников приводится невысокая частота развития амилоидоза при ССА: 4–8 % при АС, 6–13 % при ПсА, 2 % при ВЗК; частота IgA-нефропатии неизвестна [1, 2, 8, 16]. В то же время отдельные почечные симптомы (микрогематурия, микроальбуминурия, повышение сывороточного креатинина), генез которых не всегда удается установить, встречаются при ССА с достаточно высокой частотой – до 35 % [8].

Наиболее известными вариантами почечной патологии при ССА являются вторичный (АА) амилоидоз почек, IgA-нефропатия, НПВП-нефропатия [8, 9, 11–13].

АА-амилоидоз большинством авторов описывается как редкое осложнение АС, ПсА и ВЗК, хотя данные о частоте вторичного амилоидоза при ССА вариабельны. Оценить истинную ассоциацию каждого из этих заболеваний с амилоидозом трудно,

так как накладываются другие факторы, которые могут влиять на развитие амилоидоза: возраст, наследственность, лечение. Существенно различаются также данные клинические и патологоанатомические, что объясняется латентностью течения амилоидоза и не всегда правильной оценкой клинических проявлений.

Основным структурным элементом АА-амилоида является фибриллярный белок (амилоидный белок А), белком-предшественником – сывороточный амилоидный белок (SAA). Это острофазовый белок, близкий по своим свойствам к СРБ и продуцируемый печенью в ответ на воспаление, при этом его концентрация в крови многократно повышается. Теоретически АА-амилоидоз может развиваться у любого пациента с длительно текущим и плохо контролируемым воспалительным заболеванием, в т. ч. и при ССА. При АС это чаще пациенты, у которых заболевание развилось в раннем возрасте (до 19 лет), со стойкими периферическими артритами, высокими значениями СОЭ и СРБ в течение многих месяцев или лет, торпидностью к терапии НПВП [10]. При ПсА амилоидоз чаще развивается у больных, имеющих атипичные формы псориаза – пустулезный псориаз, универсальную эритродермию, а также остеолитический ПсА и псориатический спондилоартрит [2].

Реальную длительность основного заболевания до развития амилоидоза удается установить не всегда, так как это осложнение часто распознается на поздней стадии, когда имеются обширные амилоидные депозиты.

Каких-либо особенностей в клинике и течении АА-амилоидоза в зависимости от характера вызвавшего его заболевания не отмечено. Основной орган-мишень – почки. В клубочках почек амилоид откладывается вначале в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. Отложения амилоида обнаруживаются также в стенках крупных сосудов, строме пирамид, капсуле почки. Вследствие отложения амилоидных масс почки приобретают характерный «сальный» вид, впоследствии уменьшаются в размерах и сморщиваются. Интересно, что степень протеинурии и другие клинические проявления амилоидоза почек не коррелируют с массивностью отложений амилоида. Считается, что белок проникает в те места, где амилоидные массы пенетрируют базальную мембрану и вскрывают подэпителиальное пространство и капсулу Боумена–Шумлянского. При этом уровень протеинурии зависит не столько от величины отложений амилоида, сколько от степени деструкции ножек и подоцитов.

Важнейший симптом амилоидоза почек – протеинурия, достигающая высокой степени. Гематурия редка («пустой» мочевой осадок), может быть проявлением амилоидной инфильтрации нижних отделов мочевых путей. Артериальная гипертензия также в целом нехарактерна. Дальнейшее развитие амилоидной нефропатии приводит к нефротическому синдрому, азотемии и терминальной почечной недостаточности. В отдельных случаях, когда амилоидные отложения не затрагивают клубочки, может развиваться почечная недостаточность без предшествующей протеинурии. Таким образом, ухудшение функции почек со снижением клубочковой фильтрации и азотемией при нормальных анализах мочи у больных ССА требует исключения амилоидоза почек.

Несмотря на то что IgA-нефропатия считается наиболее частой формой гломерулонефрита, а повышение уровня сывороточного IgA было впервые отмечено при ССА еще в 1970-е гг., иммунопатогенетические механизмы развития IgA-нефропатии при ССА во многом неясны, а точных данных

о частоте этого осложнения ССА нет. По мнению Monteiro, основными звеньями в патогенезе IgA-нефропатии являются продукция аномальных IgA, формирующих иммунные комплексы; взаимодействие IgA-иммунных комплексов с IgA-рецепторами на мезангии; прогрессирующее повреждение мезангии, приводящее к нарушению почечной функции [26]. Известно, что частота IgA-нефропатии различается в разных географических регионах: наибольшая в Европе, Азии и Австралии – до 40 % всех форм гломерулонефрита, в Северной и Южной Америке – около 10 % [7]. Сравнения частоты IgA-нефропатии в общей популяции и среди пациентов с ССА не проводилось, а частота ССА у больных IgA-нефропатией и без нее, по данным Dougados et al, существенно не различается [7].

IgA-нефропатия, или болезнь Берже, характеризуется отложением IgA-депозитов в мезангии почечных клубочков и рецидивирующими эпизодами гематурии. Поскольку большинство случаев IgA-нефропатии ограничивается микрогематурией и умеренной протеинурией и редко осложняется почечной недостаточностью, биопсия почки производится не во всех случаях, что может быть причиной относительно небольшого числа сообщений об IgA-нефропатии при ССА.

Известны случаи как идиопатической, так и вторичной IgA-нефропатии. Идиопатическая IgA-нефропатия – заболевание преимущественно молодых людей, развивается в возрасте 15–30 лет, нередко после эпизода респираторной или желудочно-кишечной инфекции. Вторичные формы IgA-нефропатии ассоциированы с герпетическим дерматитом, пурпурой Шенлейн–Геноха, алкогольным циррозом печени, а также серонегативными спондилоартритами. Ряд авторов отмечают прямую корреляцию между уровнем сыровоточного IgA и воспалительной активностью при ССА [7]. Среди пациентов с ССА, у которых была диагностирована и гистологически подтверждена IgA-нефропатия, большинство составляли мужчины в возрасте от 30 до 40 лет, у которых на фоне текущего спондилоартрита развивалась персистирующая гематурия и протеинурия. Значительно реже почечные симптомы предшествуют суставным или выявляются одновременно. В структуре ССА с IgA-нефропатией большинство составляет АС – 80 %; остальные описанные случаи – сочетание анкилозирующего спондилоартрита и воспалительных заболеваний кишечника – 7 %, РеА – 5 %, недифференцированный ССА – 4 % [7, 27]. Большинство пациентов с ССА и IgA-нефропатией (82 %) HLA-B-27-позитивны. Специфического подхода к лечению IgA-нефропатии не разработано, поскольку ни предотвратить образование, ни уменьшить имеющиеся IgA-депозиты не удается. Поэтому лечение этой формы нефрита проводится по общим принципам терапии хронических гломерулонефритов [20].

Пациенты с микрогематурией, небольшой протеинурией (менее 1 г в сутки), нормальной почечной функцией не нуждаются в специальном лечении. Пациенты с протеинурией более 1 г в сутки, артериальной гипертензией, почечной недостаточностью требуют активной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, для чего используются глюкокортикоиды, циклофосфамид [21, 22, 28]. Имеются данные об успешном применении при IgA-нефропатии микофенолата мофетила [23, 25].

Лечение НПВП, на которое обречены пациенты с ССА в течение многих лет, также может вызывать нежелательные явления со стороны почек, которые обычно обозначаются как НПВП-нефропатия. Механизм развития этой патологии до кон-

ца не ясен. По-видимому, имеет значение лекарственная гиперчувствительность, что подтверждается обнаружением в интерстиции депозитов IgE и иммунных комплексов [19]. НПВП-нефропатия в большинстве случаев протекает доброкачественно, тяжелая хроническая почечная недостаточность отмечается редко. Возможно, супрессия НПВП разнообразных медиаторов воспаления, многие из которых принимают участие в анафилактических и клеточно-опосредованных реакциях гиперчувствительности, способствует некоторому сдерживанию патологических эффектов, инициируемых этими же препаратами.

Спектр патологических проявлений НПВП-нефропатии достаточно широк и включает интерстициальный, тубулоинтерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом, тубулоинтерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, нередко с развитием почечной недостаточности, а также гломерулярные нарушения – мембранозный гломерулонефрит, фокальный гломерулосклероз. Большинство авторов рассматривают их не как изолированные заболевания, четко разграниченные друг от друга, а скорее как разнообразные почечные нарушения, развивающиеся одновременно или последовательно у одного и того же пациента. Подтверждением этому служило обнаружение у одного и того же пациента изменений, типичных для тубулярного, интерстициального и гломерулонефрита [19]. Возможно, морфологический вариант нефрита ассоциирован с типом и выраженностью иммунного ответа, а также длительностью и дозой препарата.

Клинические проявления НПВП-нефропатии зависят от преобладающего патоморфологического варианта нефрита. При интерстициальном поражении почек ранним признаком является снижение относительной плотности мочи. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией и цилиндрурией. Уже в начальном периоде болезни обнаруживается небольшое повышение креатинина и мочевины. В случае развития гломерулонефрита более выражена протеинурия, возможен нефротический синдром, артериальная гипертензия. Протеинурия высокой степени с нефротическим синдромом встречается относительно редко. В этих случаях, по-видимому, имеет место как непосредственный токсический эффект НПВП в отношении подоцитов, так и, с другой стороны, продукция лимфокинов клетками иммунной системы, которые меняют проницаемость подоцитов [19].

В большинстве случаев прекращение приема НПВП приводит к улучшению почечной функции. У пациентов с ССА, для которых необходимо длительное противовоспалительное лечение, альтернативой могут стать глюкокортикоиды.

Более трудной задачей является лечение ССА с амилоидозом почек. Эта группа пациентов, как правило, отличается тяжелым течением, высокой воспалительной активностью и плохим прогнозом. Лечение амилоидоза направлено на уменьшение синтеза и циркуляции амилоидного белка-предшественника – SAA. Следовательно, активная противовоспалительная терапия способна не только предотвратить дальнейшую аккумуляцию амилоида, но и, как показано в ряде работ, способствует уменьшению существующих депозитов и улучшению функции пораженного органа [17, 18]. Тем не менее, несмотря на то что теоретические предпосылки, определяющие стратегию лечения АА-амилоидоза достаточно понятны, на практике осуществить адекватное противовоспалительное лечение основного заболевания и вторичного ами-

лоидоза достаточно трудно. Большинство пациентов с развивающимся амилоидозом плохо поддаются терапии стандартными методами. В дополнение к традиционной противовоспалительной терапии часто применяется колхицин. Механизм его действия в отношении амилоидоза не совсем ясен, и эффективность (помимо периодической болезни) не доказана. Предположительно, колхицин тормозит образование амилоидных фибрилл, а также обладает противовоспалительным, антимитотическим и антипролиферативным действием. Предлагались другие препараты для лечения амилоидоза, в частности опубликованы данные об успешном лечении АА-амилоидоза хлорамбуцилом [17]. Хлорамбуцил применялся для лечения амилоидоза у больных с псориатическим спондилоартритом, ювенильным хроническим артритом, болезнью Крона. Препарат назначался в дозе от 2 до 8 мг в день. Через год после начала лечения у пациентов уменьшалась протеинурия, улучшались показатели функции почек; скintiграфия с радиоактивным SAP демонстрировала стабилизацию амилоидных депозитов.

В последние годы с успехом предпринимаются попытки применения антицитокиновых препаратов, в частности ингибиторов ФНО- α , для лечения вторичного амилоидоза [14, 15, 18]. Основанием для этого являются данные о том, что ФНО- α индуцирует синтез SAA в гепатоцитах в процессе острофазового ответа, способствует отложению амилоидных фибрилл [5, 6]. Первым препаратом такого типа, нашедшим применение при ряде ревматических заболеваний и при амилоидозе, оказался инфликсимаб (Ремикейд). Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО- α , состоящее на 75 % из человеческого белка и на 25 % из мышинового. Инфликсимаб с высокой специфичностью связывает как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО- α [4]. Быстрое и эффективное воздействие на основную «мишень» патологического процесса, относительно низкая токсичность позволяют рассматривать инфликсимаб как весьма перспективный препарат для лечения АА-амилоидоза. Имеются первые обнадеживающие данные о позитивном воздействии инфликсимаба на течение АА-амилоидоза у пациентов с ревматическими заболеваниями, в т. ч. ССА. Так, у пациентов с АС и амилоидозом отмечалось быстрое и стойкое снижение протеинурии, увеличение клубочковой фильтрации, а также прекращение формирования амилоидных депозитов по данным скintiграфии с меченым I-123 SAP [18].

Инфликсимаб вводится в дозе 5 мг на 1 кг веса внутривенно капельно со скоростью 2 мл/мин. Последующие инфузии проводятся в той же дозе через 2 и 6 недель, затем – каждые 6–8 недель.

Опубликованы данные о лечении ингибиторами ФНО- α и других нефритов при ССА, обоснованные участием ФНО- α в патогенезе почечного воспаления, и возрастании гломерулярной проницаемости для альбумина [18]. Назначение инфликсимаба в этой ситуации дает быстрый результат за счет подавления локальных эффектов ФНО- α в почках, чем объясняется снижение протеинурии и гематурии.

Таким образом, сфера применения инфликсимаба постоянно расширяется и не ограничивается собственным воспалительными заболеваниями. Успешное применение этого препарата при осложнениях ревматических заболеваний свидетельствует о его

высоком терапевтическом потенциале и открывает дальнейшие перспективы в лечении широкого спектра патологических процессов.

Литература

1. Клиническая нефрология / под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1983.
2. Бадюкин В.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение / Автореферат на соискание ученой степени докт. мед. наук. М., 2003.
3. Агабабова Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Актовая речь. Первый Всероссийский конгресс ревматологов (Саратов, 20 мая 2003 г.).
4. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилоартрит: новые возможности и перспективы фармакотерапии // Фарматека. 2006. № 6 (121). С. 26.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Инфликсимаб в современной ревматологии // Consilium medicum. 2005. № 2.
6. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005.
7. Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. Curr Opin Rheum. 1999. 11: 265–272.
8. Strobel ES, Fritschka E. Renal Diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. Clin Rheumatol. 1998; 17(6): 524–30.
9. Alenius GM, Stegmayr BG, Dahlqvist SR. Renal abnormalities in a population of the patients with psoriatic arthritis. Scand J Rheum. 2001; 30(5):271–4.
10. Geffraud C, Noel LN, Blanche P. Ankylosing spondylitis with type AA amyloidosis. 6 cases. Press Med. 1988 Dec 10; 17(44):2344–7.
11. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. Scand J Rheum 1997, 26(1):19–23.
12. Matsuda M, Suzuki A, Miyagawa H. Coexistence of IgA nephropathy and undifferentiated spondyloarthropathy in a female patient. Clin Rheum 2006 May; 25(3): 415–8.
13. Cratacos J, Colado A, Sanmarti R. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. J Rheum 1993 Sep; 20(9):1613–5.
14. Rysava R, Merta M, Spicka I. Current therapeutic possibilities in primary and secondary amyloidosis and our experience with 31 patients. Nephrol Dial Transplant 2003 Jul; 18 Suppl 5: 38–40.
15. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with AA-amyloidosis secondary to inflammatory arthritis: a followup report of tolerability and efficacy. Arthr Rheum 2003 Jul; 48(7).
16. Bergis M, Dega H, Planquois V. Amyloidosis complicating psoriatic arthritis. Ann Dermatol Venerol 2003 Nov; 130 (11): 1039–42.
17. Mpofu S, The LS, Smith PJ. Cytostatic therapy for AA-amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthropathy. Rheum 2003; 42: 362–366.
18. Verschuere P, Lensen F, Lerut E. Benefit of anti-TNF- α treatment for nephritic syndrome in patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 368–369.
19. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. Brit J Clin Pharmacol, V47, 1999; P 203–210.
20. Goumenos DS, Brown CW. Therapeutic approach of patients with IgA nephropathy. Ren Fail Mar; 26(2): 171–7.
21. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006 Jun; 69(11): 1934–8.
22. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. Kidney Int 2006 Jun; 69(11): 1939–44.
23. Frutos MA, Lopez V, Alferez VJ. Mycophenolate mofetil in high risk IgA glomerulonephritis. Nefrologia 2005; 25(4): 387–92.
24. Floege J, Eitner F. Present and future options in IgA nephropathy. J Nephrol 2005 Jul-Aug; 18(4): 354–61.
25. Frisch G, Lin J, Rosenstock J. Mycophenolate mofetil vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2005 Oct; 20(10): 2139–45.
26. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. Nephrologia 2005; 25 Suppl 2: 82–6.
27. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn disease. Int J Colorectal Dis 2005 Sep; 20(5): 463–5.
28. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC. Immunosuppressive treatment for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrology (Carlton) 2004 Aug; 9(4): 177–85.