

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-47-51

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

К.Г. Тайлер, Ш.Р. Галеев

Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский, Волгоградская область, Российская Федерация

В статье представлен клинический случай успешной трансплантации почки у пациентки с терминальной стадией хронической болезни почек в исходе семейной средиземноморской лихорадки. Представлена тактика предтрансплантационной подготовки и посттрансплантационного ведения. Авторы приходят к выводу об эффективности лечения терминальной почечной недостаточности методом трансплантации почки у больной с семейной средиземноморской лихорадкой на фоне продолжающейся патогенетической терапии аутовоспаления.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, амилоидоз, хроническая болезнь почек, трансплантация почки.

KIDNEY TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER COMPLICATED BY SECONDARY AMYLOIDOSIS (CLINICAL REPORT)

K.G. Tayler, Sh.R. Galeev

Branch of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Volzhsky, Russian Federation

The paper presents a clinical case of successful kidney transplantation (KTx) in a patient with end-stage chronic kidney disease (ESKD) resulting from familial Mediterranean fever (FMF). Pre-transplant preparation and post-transplant management tactics are presented. The authors conclude that ESKD can be effectively treated by KTx in a patient with FMF against the background of ongoing pathogenetic therapy in autoinflammation.

Keywords: familial Mediterranean fever, amyloidosis, chronic kidney disease, kidney transplantation.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее аутовоспалительную природу, проявляющееся периодически возникающими внезапными приступами лихорадки [1] в сочетании со значительным повышением уровня

острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточный амилоид А1 (SAA) [1–3]. Выделяют четыре клинических варианта течения ССЛ в зависимости от локализации воспаления: абдоминальный (95,3%), торакальный (28,0%), суставной (37,3%) и лихорадочный (16,7%) [4].

Для корреспонденции: Тайлер Кристина Георгиевна. Адрес: 404120, Волгоградская обл., Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86.

Тел. (961) 072-70-38. E-mail: namerec_tao_rsu@outlook.com

Corresponding author: Kristina Tayler. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation. Phone: (961) 072-70-38. E-mail: namerec_tao_rsu@outlook.com

В основе ССЛ лежит точечная мутация в гене MEFV. В настоящее время обнаружено более 29 мутаций гена MEFV, из них на три мутации приходится более 90% случаев ССЛ: M680I (встречается в большинстве случаев у армян), M694V и V726A [4].

Клинические проявления ССЛ обусловлены биологическими эффектами пирин – белка, кодируемого геном MEFV. Мутированный пирин вызывает усиленный воспалительный ответ, реализуемый интерлейкином-1 (ИЛ-1). Наряду с эпизодами типичных либо атипичных атак ССЛ возможно субклиническое течение заболевания, которое, как и манифестные формы, может привести к наиболее тяжелому осложнению ССЛ – АА-амилоидозу, определяющему прогноз для жизни у лиц с этим аутовоспалительным синдромом [5]. Основным фактором развития АА-амилоидоза (реактивного или вторичного) при развитии воспалительной реакции является увеличение уровня SAA в сыворотке крови до 1000 раз [6–8].

Амилоидоз представляет собой наиболее тяжелое осложнение периодической болезни, при котором фибриллярный гликопротеид амилоид откладывается в тканях и органах [8]. Ведущим проявлением амилоидоза при периодической болезни является вовлечение в патологический процесс почек, при поражении которых выделяют протеинурическую, нефротическую и уремическую стадии [4]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению системного амилоидоза основной стратегией лечения АА-амилоидоза является эффективное подавление воспаления до нормализации уровней маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка и/или SAA [8, 9].

Препаратом выбора для лечения периодической болезни является колхицин, в то же время приблизительно у 15–20% больных колхицин оказывается изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии, прежде всего ингибиторами ИЛ-1 [4].

В зарубежной литературе описаны случаи трансплантации почки у пациентов с периодической болезнью и вторичным АА-амилоидозом [9–12]. Опубликованных в отечественной литературе случаев трансплантации почки у пациентов с периодической болезнью нами обнаружено не было. В исследованиях описывают эффективность трансплантации почки при системном амилоидозе (пятилетняя выживаемость реципиентов почки и трансплантата составляет более 60%); амилоидоз в трансплантированной почке возникает примерно у 30% больных; причиной

потери трансплантата является всего у 2–3% пациентов [8].

Цель работы: представить клинический случай трансплантации почки у пациентки с диагнозом «семейная средиземноморская лихорадка, осложненная вторичным АА-амилоидозом».

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Из анамнеза пациентки Ч., 1974 года рождения (армянка), было установлено, что первые признаки заболевания семейной средиземноморской лихорадкой выявлены в возрасте двух лет в виде болей в голеностопных суставах. В возрасте четырех лет после перенесенного гепатита А к суставному синдрому присоединился лихорадочный синдром (приступы длились по 2–3 дня и купировались самостоятельно); в 9 лет – абдоминальный синдром; в 10 лет появился торакальный синдром. До 18-летнего возраста пациентку продолжали беспокоить эпизоды лихорадки по 3–4 дня, разрешавшиеся самостоятельно. До 18 лет в связи с превалированием суставного синдрома больная неоднократно лечилась в ревматологических отделениях, где был поставлен диагноз «системная красная волчанка с поражением суставов, реактивный полиартрит, системный васкулит с поражением суставов, абдоминальный синдром».

В двадцатилетнем возрасте у пациентки при очередном обследовании была выявлена гепатоспленомегалия, в анализах мочи – протеинурия до 0,2 г/сут. В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина, повышенная СОЭ. С учетом анамнеза и клинических данных пациентки поставлен диагноз ССЛ. В качестве базисной терапии назначен колхицин в дозировке 2 мг/сут. Переносимость терапии была удовлетворительной. На фоне лечения частота приступов снизилась до одного раза в год. Выраженность клиники при приступах также уменьшилась.

С целью морфологического подтверждения диагноза в 1997 году, в возрасте 23 лет, пациентке была выполнена биопсия печени, где присутствие амилоида обнаружить не удалось. Проведенная биопсия слизистой прямой кишки выявила отложение амилоида. В 2004 году, в тридцатилетнем возрасте, диагноз периодической болезни был генетически подтвержден, выявлены мутации гена MEFV (M694V, V726A, M680I, F479L, E148Q, M694I, R761H), одна из мутаций обнаружена в гомозиготном состоянии.

В период 2006–2016 гг. клинических проявлений не отмечалось, но сохранялись изменения в анализах в виде повышения СРБ, СОЭ, что свидетельствовало о наличии хронического субклинического воспаления.

В 2016 году, в возрасте 42 лет, на фоне стресса произошло очередное обострение заболевания. При обследовании были впервые выявлены одышка при физической нагрузке, выраженные отеки нижних конечностей, повышение трансаминаз, снижение уровня альбумина при нормальном уровне общего белка и повышение СРБ в 10 раз. Была проведена коррекция терапии, дозировка колхицина увеличена до максимально переносимой дозы в 6 мг/сут. В том же году в связи с прогрессированием АА-амилоидоза на фоне периодической болезни, развившимся нефротическим синдромом, резистентным к лечению колхицином, больной было рекомендовано применение генно-инженерной терапии моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (зарегистрированный в Российской Федерации препарат «Канакинумаб»).

В июле 2019 года (45 лет) при очередном контроле лабораторных данных выявлен рост уровня креатинина до 164 мкмоль/л, снижение фильтрационной функции почек до 43 мл/мин/м² по СКД-ЕРІ. Отмечено прогрессирование патологического процесса, проявившееся в виде повышения СОЭ до 70 мм/ч, роста СРБ до 47 мг/л, снижение уровня альбумина до 26,3 г/л, при нормальном показателе общего белка – 70,9 г/л, увеличение суточной протеинурии до 4,8 г/сут. К терапии добавлены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг один раз в 4 недели подкожно, низкомолекулярные гепарины. На фоне проводимого лечения была отмечена стабилизация лабораторных показате-

телей: снижение СРБ до 1,1 мг/л, СОЭ – до 15 мм/ч, уменьшение суточной протеинурии до 1,1 г/сут. Полное купирование клинической симптоматики.

В январе 2020 года больная в легкой форме перенесла инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с минимальным процентом поражения легких (5%). Спустя 8 месяцев отмечались усиление одышки, увеличение отеков на нижних конечностях, плохая коррекция артериальной гипертензии. В анализах выявлено увеличение уровня креатинина до 570 мкмоль/л (СКФ СКД-ЕРІ 7 мл/мин/1,73 м²), мочевины – до 32 ммоль/л, калия до – 6,04 ммоль/л. Уровень общего белка оставался высоким (82,4 г/л) при суточной протеинурии в 4 г/сут. Больной начата заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа.

В сентябре 2021 года при отсутствии признаков хронического аутовоспалительного процесса больная была включена в лист ожидания на трансплантацию почки. Больная продолжала получать патогенетическую терапию периодической болезни: колхицин в дозировке 1 мг/сут и канакинумаб в дозе 150 мг один раз в 4 недели. На фоне проводимой терапии уровень СРБ оставался до 2 мг/л, СОЭ – до 20 мм/ч.

Трансплантация почки и ранний послеоперационный период

В возрасте 48 лет (19.03.2022) больной была выполнена аллотрансплантация почки, полученной от

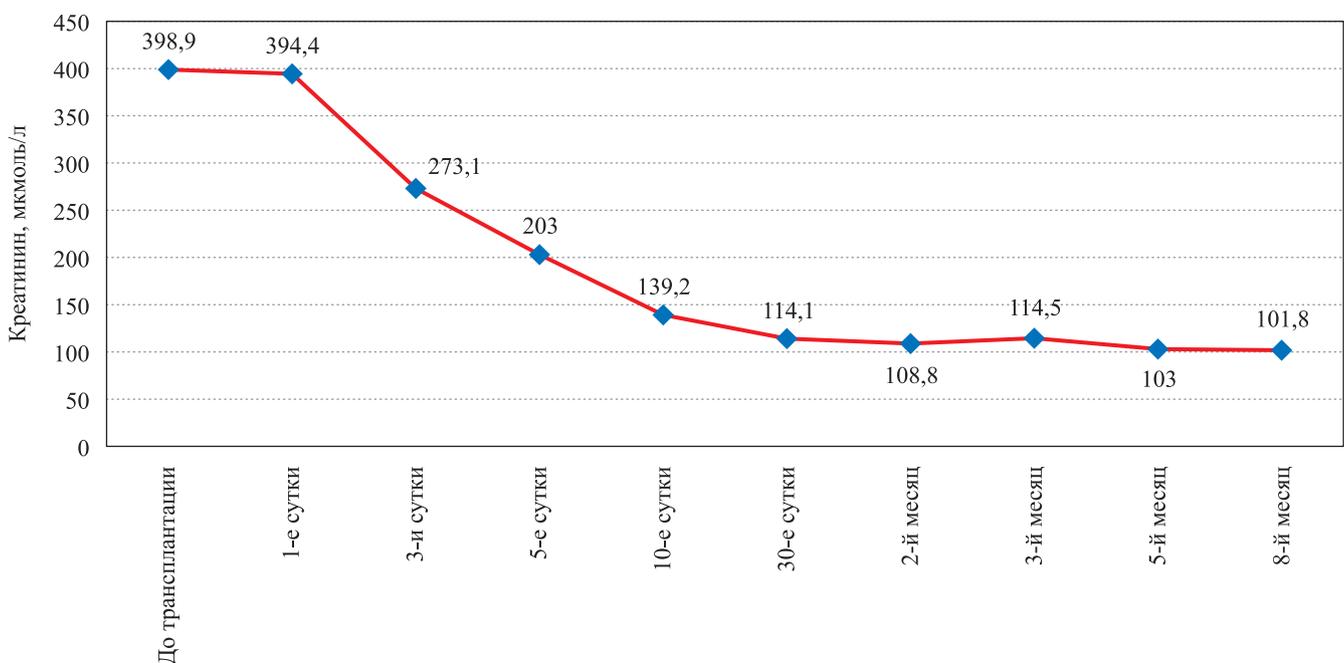


Рис. 1. Динамика показателей концентрации креатинина у пациентки Ч. в течение 8 мес. после трансплантации почки

Fig. 1. Dynamics of creatinine levels in patient Ch. for 8 months post-kidney transplant

посмертного донора. Функция трансплантата была немедленная, с прогрессирующим снижением уровня креатинина и достижением его концентрации в 164,7 мкмоль/л к 8-м суткам.

При трансплантации почки использовался протокол двойной индукции иммуносупрессивной терапии, основанный на антитимоцитарном иммуноглобулине и анти-CD-25 антителах, принятый в филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова» в г. Волжский [13]. С четвертых суток пациентка переведена на стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (метилпреднизолон, такролимус, микофеноловая кислота). Препарат колхицин был отменен. На 16-е сутки после трансплантации почки были введены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг. Больная была выписана на 18-е сутки после трансплантации почки (уровень креатинина 121 мкмоль/л и уровень СРБ 8,8 мг/л). Функция почки (уровень креатинина) в течение 8 месяцев после трансплантации представлена на рис. 1.

В последующем больная продолжала получать стандартную 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, а для контроля аутовоспалительного процесса, характерного для периодической болезни, продолжена монотерапия моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозиро-

вке 150 мг один раз в 4 недели. Динамика маркера воспаления представлена на рис. 2.

Применение моноклональных антител к интерлейкину-1 β позволяет контролировать субклиническую активность маркеров воспаления при периодической болезни и существенно замедлить прогрессирование болезни [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай демонстрирует возможность лечения пациента с периодической болезнью, осложненной вторичным амилоидозом, с использованием современных генно-инженерных препаратов. Применение биологической терапии позволяет проводить трансплантацию почки пациентам с периодической болезнью, получая результаты, сопоставимые с результатами в других группах больных с хронической болезнью почек. Дальнейшее наблюдение за состоянием пациентки позволит сделать выводы о функции трансплантата почки и эффективности проводимой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

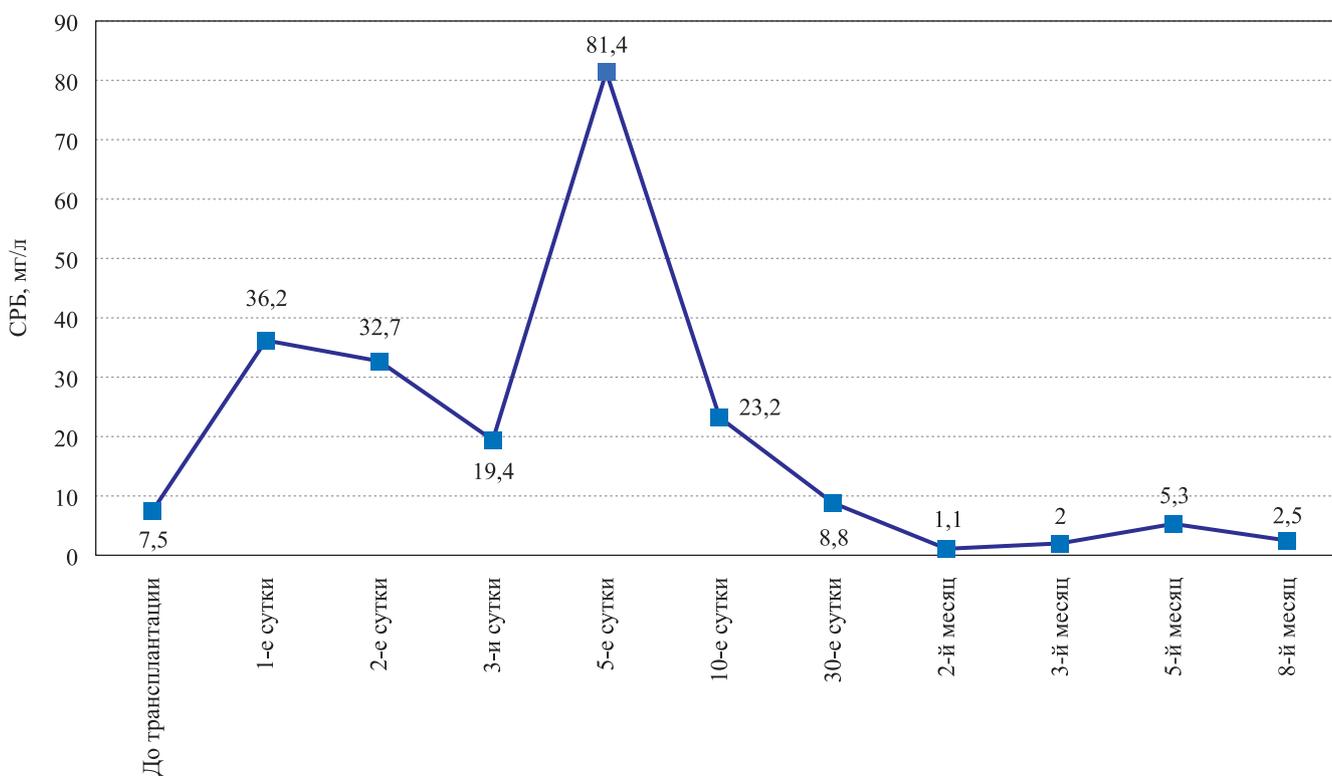


Рис. 2. Динамика С-реактивного белка на протяжении 8 месяцев посттрансплантационного периода

Fig. 2. Dynamics of C-reactive protein for 8 months post-transplant

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федоров ЕС., Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2013; 1: 24–30. Fedorov ES., Salugina SO, Kuz'mina NN. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka (periodicheskaya bolezn'): sovremennyy vzglyad na problemu. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013; 1: 24–30.
2. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 1591–1610.
3. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014; 57 (3): 97–104.
4. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 56–68. Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, Lysenko LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29 (2): 56–67. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.
5. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Емельянова АЛ, Лекарева ИВ. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). *Медицинский алфавит*. 2020; 31: 9–15. Babaeva AR, Kalinina EV, Emel'yanova AL, Lekareva IV. Obzor sovremennykh rekomendacij po diagnostike i lecheniyu semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki (periodicheskoy bolezn'i). *Medicinskij alfavit*. 2020; 31: 9–15. doi: 10.33667/2078-5631-2020-31-9-15.
6. Клочкова УН, Важнова ИМ. Периодическая болезнь у детей. Клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 85–87. Klochkova UN, Vazhnova IM. Periodicheskaya bolezn' u detej. Klinicheskij sluchaj. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 1: 85–87.
7. Пименов ИА. Амилоидоз как осложнение семейной средиземноморской лихорадки. *Электронное научное издание Альманах Пространство и Время*. 2019; 7 (1): 9. Pimenov IA. Amiloidoz kak oslozhnenie semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki. *Elektronnoe nauchnoe izdanie Al'manah Prostranstvo i Vremya*. 2019; 7 (1): 9. doi: 10.24411/2227-9490-2019-11021.
8. Лысенко ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 13–24. Lysenko LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin GE i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 13–24.
9. Saritaş H, Sendogan DO, Kumru G, Sadioglu RE, Duman N, Erturk S et al. Long-term Results of Kidney Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. *Transplant Proc*. 2019; 51 (7): 2289–2291. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.074. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400971.
10. Altindal M, Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Aki FT, Arici M et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant*. 2016; 30 (7): 787–790. doi: 10.1111/ctr.12749. Epub 2016 May 6. PMID: 27101228.
11. Yazawa M, Tsujita M, Goto N, Yamamoto T, Hiramitsu T, Ashimine S et al. Familial Mediterranean Fever developing in a Japanese kidney transplant recipient. *CEN Case Rep*. 2016; 5 (1): 43–47. doi: 10.1007/s13730-015-0188-8. Epub 2015 Jul 20. PMID: 28509164; PMCID: PMC5411659.
12. Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E, Rozen-Zvi B. Familial Mediterranean Fever Is Associated With Increased Mortality After Kidney Transplantation—A 19 Years' Single Center Experience. *Transplantation*. 2017; 101 (10): 2621–2626. doi: 10.1097/TP.0000000000001681. PMID: 28926523.
13. Ватутин НТ, Смирнова АС, Эль-Хатиб МА. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR, 2016. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (32): 5–11. Vatutin NT, Smirnova AS, El'-Hatib MA. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka: obzor rekomendacij EULAR, 2016. *Arhiv' vnutrennej mediciny*. 2016; 6 (32): 5–11. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-5-11.

Статья поступила в редакцию 28.12.2022 г.
The article was submitted to the journal on 28.12.2022