

АА-амилоидоз — редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу

В.Е. Логина^{1,2}, Н.М. Буланов¹, Е.И. Кузнецова¹, В.В. Рамеев¹,
А.А. Ефимова¹, П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,
²Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции:
В.Е. Логина. Москва
119435, Россолимо,
11/5. varyalogina@mail.ru

Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит, который чаще встречается у молодых женщин и характеризуется поражением аорты и ее ветвей (“болезнь отсутствия пульса”). При АТ часто развивается стеноз почечных артерий, сопровождающийся реноваскулярной гипертензией и ишемической нефропатией, в то время как иммуопосредованное поражение клубочков и интерстиция почек нехарактерно для этого заболевания. АТ может осложниться развитием АА-амилоидоза, предшественником которого является острофазовый сывороточный амилоидный белок (SAA). Особенность АА-амилоидоза — преимущественное поражение почек, которое проявляется нарастающей протеинурией и постепенным ухудшением функции почек. Развитие АА-амилоидоза при АТ, как и других ревматических заболеваниях, служит основанием для интенсификации иммуносупрессивной/противовоспалительной терапии, в частности путем применения ингибиторов интерлейкина-6, которые вызывают быстрое снижение содержания острофазовых белков, в том числе SAA.

Ключевые слова. Артериит Такаясу, АА-амилоидоз, ингибиторы интерлейкина-6, олокизумаб.

Для цитирования:
Логина В.Е., Буланов Н.М., Кузнецова Е.И. и др. АА-амилоидоз — редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу. Клиническая фармакология и терапия 2023; 32(1):73-78 [Logina V, Bulanov N, Kuznetsova E, et al. AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):73-78 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-73-78.

С.В. Моисеев. Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет [1]. Длительно персистирующее воспаление приводит к развитию стенозов и окклюзий сосудов, реже образуются аневризматические изменения вследствие разрушения эластической мембраны и меди артерий [2]. Клинически АТ может проявляться системными признаками (лихорадка, утомляемость, снижение массы тела) и симптомами, связанными с локальным сосудистым воспалением и ишемией (сосудистые шумы, ослабление или отсутствие пульса на артериях, разница АД на верхних конечностях, перемежающаяся хро-

мота в конечностях) [3]. Для оценки активности АТ определяют маркеры воспаления — СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), а для мониторинга состояния сосудов используют неинвазивные методы, в том числе ультразвуковую доплерографию, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) [4]. При АТ часто наблюдается реноваскулярная гипертензия, возникающая в результате поражения почечных артерий [5], в то время как воспалительное поражение почечной паренхимы нехарактерно для этого заболевания, в отличие от АНЦА-ассоциированных и других васкулитов, поражающих в основном мелкие сосуды. Однако в литературе описано несколько случаев АА-амилоидоза у пациентов с АТ [6]. Мы также наблюдали пациентку с длительным течением АТ, который осложнился поражением почек вследствие АА-амилоидоза.

В.Е. Логина. У пациентки В. в 1995 г. в возрасте 28 лет во время второй беременности была выявлена разница АД на руках более 20 мм рт. ст., ослабление пульса на левой лучевой артерии, повышение АД на правой руке до 160/50 мм рт. ст. Однако дальнейшее обследование проведено не было, в течение длительного времени к врачам не обращалась. В мае 2013 г. в возрасте 47 лет появились лихорадка с потрясающим ознобом, повышение содержания СРБ до 18 мг/л и СОЭ до 50 мм/ч. При доплеровском ультразвуковом исследовании выявлена окклюзия левой подключичной артерии, а при КТ ангиографии — аневризма правой подключичной артерии. В хирургическом отделении больницы по месту жительства диагностирован АТ, однако иммуносупрессивная терапия инициирована не была.

С.В. Моисеев. В представленном наблюдении диагноз АТ был установлен спустя 18 лет после выявления первых признаков заболевания. К сожалению, поздняя диагно-

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии АТ 2022 г. [8]

	Баллы
<i>Необходимые критерии:</i>	
• Возраст ≤ 60 лет на момент установления диагноза	-
• Признаки васкулита с поражением аорты и ее ветвей (КТ, МРТ, ультразвуковая доплерография, ПЭТ)	-
<i>Дополнительные клинические критерии:</i>	
• Женский пол	1
• Стенокардия	2
• Перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей	2
• Патологические сосудистые шумы при аускультации крупных артерий	2
• Снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях	2
• Снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии	2
• Разница артериального давления между верхними конечностями ≥ 20 мм рт. ст.	1
<i>Дополнительные визуализационные критерии:</i>	
• Количество пораженных артериальных зон	
Одна	1
Две	2
Три	3
• Симметричное поражение парных артерий	1
• Вовлечение брюшной аорты с почечными или брыжеечными артериями	3

Сумма баллов ≥ 5 позволяет классифицировать системный васкулит как АТ с чувствительностью 93,8% и специфичностью 99,2%.

стика является общей проблемой для любых редких (орфанных) заболеваний вследствие недостаточной информированности врачей об их проявлениях. Кроме того, у данной пациентки на протяжении многих лет отсутствовали типичные симптомы, позволяющие заподозрить ревматическое заболевание, такие как лихорадка, боли в суставах и мышцах и т.п. Необходимо также учитывать, что при АТ отсутствуют какие-либо серологические маркеры, помогающие в диагностике других ревматических болезней (такие как АНЦА, криоглобулины, антинуклеарный фактор и т.д.). Каковы современные критерии диагностики АТ?

П.И. Новиков. Общепринятые критерии диагностики системных васкулитов, в том числе АТ, отсутствуют, однако еще в 1990 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) были предложены классификационные критерии этого заболевания [7]. Они предполагают наличие по крайней мере трех критериев из шести возможных: начало заболевания в возрасте до 40 лет, перемежающаяся хромота, особенно в верхних конечностях, ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях, разница АД на руках более 10 мм рт. ст., наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой и ангиографические признаки поражения артерий. Одним из ключевых критериев является молодой возраст на момент появления признаков стеноза крупных артерий, который позволяет исключить его атеросклеротическое происхождение. Однако необходимо учитывать возможность позднего обращения к врачу, особенно при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительной активности.

В 2022 г. были опубликованы новые классификационные критерии ACR/EULAR, которые предлагается использовать у пациентов, у которых установлен диагноз васкулита с поражением крупных и средних артерий и исключены заболевания, которые могут его имитировать (табл. 1) [8].

У пациентки на момент постановки диагноза имелись не только необходимые, но и дополнительные критерии, а общий балл составил 7, что позволяло с высокой степенью достоверности классифицировать заболевание как АТ. Однако следует отметить, что классификационные критерии не были валидированы для применения в клинической практике, в связи с чем в спорных ситуациях окончательное решение о диагнозе должны принимать эксперты на основании клинико-лабораторных данных.

В.Е. Логина. Спустя 6 месяцев, пациентка была повторно госпитализирована в стационар, лабораторно сохранялась воспалительная активность заболевания (СОЭ 56 мм/ч), маркеры других аутоиммунных заболеваний выявлены не были, однако впервые отмечены признаки поражения почек – снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ по СКД-ЕPI) до 50 мл/мин/1,73 м² при отсутствии протеинурии или изменений осадка мочи.

Н.М. Буланов. Как указано выше, в отличие от системных васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, для АТ нехарактерно развитие воспалительного процесса в паренхиме почек с вовлечением клубочков и тубулоинтерстиция. При этом формирование хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с АТ возможно вследствие стеноза почечных артерий и развития ишемической нефропатии. Стеноз и окклюзия являются самыми частыми (по данным разных авторов от 20 до 60%) вариантами поражения почечных артерий, а аневризматические изменения встречаются редко [9]. Изменения стенок артерий коррелируют с активностью АТ и клинической ремиссией [10]. Клинически вовлечение почечных артерий в воспалительный процесс проявляется, как правило, реноваскулярной гипертензией и нарастанием сыровоточного уровня креатинина (и снижением СКФ), что в части случаев сопровождается протеинурией. У пациентов с АТ развитие артериальной гипертензии возможно и без поражения почечных артерий, в связи с чем при подозрении на ишемическую нефропатию целесообразна оценка состояния почечных артерий путем их визуализации, которая в представленном наблюдении выполнена не была.

А.А. Ефимова. При доплеровском ультразвуковом исследовании обнаружены стенозы правой общей сонной артерии (30%), правой наружной сонной артерии (70%), левой наружной сонной артерии (60%), а также окклюзия левой позвоночной артерии на уровне устья. При КТ ангиографии дуги аорты и ее ветвей определялись окклюзия левой подключичной артерии, кальциноз дуги аорты, утолщение и кальциноз стенок проксимальных отделов левой общей сонной артерии,

правой общей сонной артерии, циркулярное утолщение стенок наружной сонной артерии с обеих сторон, аневризма левой подключичной артерии до 22 мм, окклюзия левой подключичной артерии. Была проведена пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг) и глюкокортикостероидами (1000 мг №3) с последующим переходом на прием метилпреднизолона внутрь в дозе 16 мг/сут. Получала также гиполипидемические и антигипертензивные препараты. В результате лечения самочувствие улучшилось, температура тела была стойко нормальной, лабораторные показатели воспаления нормализовались. После выписки постепенно снижала дозу метилпреднизолона до полной отмены в 2014 г.

Весной 2017 г. пациентка отметила появление слабости и повышение АД до 200/48 мм рт. ст. При обследовании наблюдались повышение СОЭ (62 мм/ч) и содержания СРБ (18,6 мг/л) и анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 111 г/л). Прогрессирования стенозов при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий и брюшной аорты выявлено не было. Была возобновлена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 16 мг/сут внутрь. К терапии присоединен микофенолата мофетил в дозе 1 г/сут. К июлю 2019 г. доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут, однако в связи с нарастанием слабости пациентка самостоятельно увеличила ее до 8 мг/сут.

С.В. Моисеев. Каковы подходы к лечению АТ? Следует ли всем пациентам назначать не только глюкокортикостероиды, но и иммуносупрессивные средства, в частности циклофосфамид?

П.И. Новиков. Поздняя диагностика АТ и отсутствие надежных показателей активности заболевания затрудняют его лечение [10]. Наличие множественных стенозов по данным различных методов визуализации и повышение воспалительных маркеров у нашей пациентки были показанием к неотложному началу иммуносупрессивной терапии. По данным рекомендаций АСР по лечению системных васкулитов с поражением крупных артерий, опубликованных в 2021 г., у пациентов с активным АТ для индукции ремиссии целесообразно применять глюкокортикостероиды внутрь в высоких дозах [4]. Конкретные дозы в рекомендациях не указаны, однако обычно лечение начинают с дозы 0,5-1 мг/кг в пересчете на преднизолон в зависимости от активности заболевания и тяжести его проявлений (в большинстве случаев достаточно не более 40 мг). По мнению американских экспертов, пульс-терапия глюкокортикостероидами не имеет преимуществ перед пероральным их применением. Оптимальная продолжительность применения глюкокортикостероидов при АТ не установлена, однако нередко лечение приходится продолжать в течение длительного времени, если у пациента наблюдаются частые рецидивы заболевания [4,11]. У 60-80% пациентов, получающих монотерапию глюкокортикостероидами, развивается рецидив АТ [12], поэтому препараты этой группы уже в начале лечения обычно сочетают с иммуносупрессивными препаратами, прежде всего метотрексатом или азатиоприном. У

молодых пациенток с АТ следует избегать назначения циклофосфамида, учитывая высокий риск развития бесплодия. В рекомендациях АСР указана также возможность раннего применения генно-инженерных препаратов, прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α , в качестве альтернативны метотрексату/азатиоприну или в дополнение к ним [4].

Е.И. Кузнецова. В августе 2019 года выявлено повышение СОЭ до 41 мм/ч, функция почек сохранялась на прежнем уровне (креатинин 136 мкмоль/л, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м²). В сентябре 2019 г. консультирована ревматологом, который рекомендовал снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг/сут и заменить микофенолата мофетил на метотрексат в дозе 15 мг в неделю, что привело к снижению воспалительной активности.

В июне 2021 г. при доплеровском ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий выявлено прогрессирование стенозов: окклюзия левой подключичной артерии, стеноз правой общей сонной артерии (90%), левой общей сонной артерии (90%), правой наружной сонной артерии (85%), левой наружной сонной артерии (80%), левой подключичной артерии (85%) и правой позвоночной артерии (80%). В сентябре 2021 г. впервые возник обморок. При МРТ головного мозга данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено. С этого времени беспокоят боли в левой половине головы и периодическое выпадение полей зрения слева. В ноябре 2021 г. при эхокардиографии обнаружили дилатацию левых предсердия и желудочка и правого предсердия, гипертрофию левого желудочка, недостаточность аортального клапана 3 степени и митрального клапана 2 степени. Впервые выявлена протеинурия 1,05 г/л, которая в последующем увеличилась до 3,15 г/л. Отмечено также дальнейшее снижение рСКФ до 44 мл/мин/1,73 м². В марте 2022 г. в связи с недостаточной эффективностью терапии доза метилпреднизолона была увеличена до 8 мг/сут, однако через 2 месяца пациентка самостоятельно снизила ее до 4 мг/сут. Дозу метотрексата не увеличивали в связи с нарушением функции почек.

В июне 2022 г. у пациентки возобновились жалобы на периодическое выпадение полей зрения в левом глазу и головную боль, отметила нарастающую слабость, одышку при физической нагрузке и боли в коленных суставах, в связи с чем была госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При обследовании выявлены повышение СОЭ (89 мм/ч) и содержания СРБ (17,2 мг/л), нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 97 г/л), гиперурикемия (мочевая кислота 438 мкмоль/л). Содержание NT-proBNP составляло 4475,0 пг/мл. Кроме того, сохранялась протеинурия субнефротического уровня (2,2 г/сут). При ультразвуковой доплерографии сосудов почек гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

С.В. Моисеев. Чем можно объяснить высокую протеинурию у пациентки с длительным анамнезом АТ, который прогрессировал несмотря на иммуносупрес-

сивную терапию?

Н.М. Буланов. У пациентов с АТ иногда обнаруживают гломерулярные заболевания, хотя протеинурия нефротического уровня и прогрессирующая почечная недостаточность встречаются очень редко. Наиболее распространенной гломерулопатией при АТ является IgA-нефропатия (мезангиопролиферативный гломерулонефрит) [5,13]. Описаны также случаи мембрано-пролиферативного гломерулонефрита и очагового гломерулосклероза, которые могут быть и не связаны с основным заболеванием [14,15]. Любые воспалительные заболевания, включая АТ, могут также осложниться развитием AA-амилоидоза, в клинической картине которого преобладает поражение почек. “Золотым стандартом” верификации поражения ткани почки у пациентов с подозрением на гломерулярную патологию является биопсия почки, которая была рекомендована пациентке в связи с нарастанием протеинурии и снижением рСКФ.

Е.И. Кузнецова. Была выполнена биопсия левой почки. В препарате 12 клубочков, 2 из которых оказались полностью склерозированы, еще два выглядели ишемизированными. В одном из них определялся крупный участок сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращения с капсулой Боумена. Оставшиеся клубочки были увеличены в размерах, в части из них отмечалось расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 4-6 клеток в зону мезангия. В двух клубочках определялись небольшие отложения эозинофильных бесклеточных масс в мезангии без сопутствующей гиперклеточности. Отмечались небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев (15-20% почечной паренхимы), а также неспецифическая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза без признаков тубулиты. Окрашивание Конго красным материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы, было положительным, а при поляризационной микроскопии выявлено типичное яблочно-зеленое двойное лучепреломление. При ммунофлюоресценции отложения IgA, IgM, IgG, C3, C1q, легких цепей и фибриногена не обнаружено. Гистологическая картина соответствовала амилоидозу почек и фокальному сегментарному гломерулосклерозу.

В.В. Рамеев. Амилоидоз — неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся отложением в тканях гликопротеида амилоида. Амилоидные отложения формируются из глобулярных растворимых белков, которые вследствие конформационных изменений агрегируют в нерастворимые фибриллы, что приводит к прогрессирующему повреждению органов [16]. Амилоидоз классифицируют в зависимости от типа белка-предшественника амилоида [17]. Наиболее распространенные варианты амилоидоза — AL-амилоидоз, связанный с экспрессией свободных легких цепей иммуноглобулинов, вторичный AA-амилоидоз, развивающихся при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, а также наследственный и ненаслед-

ственный ATTR-амилоидоз [18]. Для выявления амилоидоза целесообразно проводить биопсию пораженного органа или других тканей [19]. Амилоидные фибриллы связывают широко используемый краситель Конго красный, а окрашенные амилоидные отложения демонстрируют двойное лучепреломление яблочно-зеленого цвета при поляризационной микроскопии [20]. Типирование почечного амилоидоза обычно проводят с помощью прямой иммунофлуоресценции на замороженных тканях или с помощью иммуногистохимии на фиксированных образцах [21].

AL-амилоидоз характеризуется образованием клона плазматических клеток в костном мозге, которые продуцируют моноклональные легкие цепи типа κ или λ , поэтому при подозрении на это заболевание проводят иммунохимическое исследование сыворотки и мочи [22]. Учитывая длительный анамнез хронического воспалительного заболевания рецидивирующего течения и отсутствие отложений κ или λ цепей в биоптате, наиболее вероятной причиной поражения почек является AA-амилоидоз, который развивается при воспалительных заболеваниях любого происхождения. Предшественник тканевого фибриллярного белка AA — острофазовый сывороточный амилоидный белок A (SAA) [6,18]. Почки являются основным органом-мишенью для отложения белка при AA-амилоидозе. Поражение почек проявляется протеинурией с последующим поэтапным присоединением нефротического синдрома и прогрессирующего нарушения функции почек с формированием хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [23]. Продолжающаяся продукция белка-предшественника и последующее отложение амилоида сопровождаются ухудшением функции почек у большинства пациентов [24]. Выбор схемы лечения AA-амилоидоза зависит от причины хронического воспаления, но цель всегда состоит в том, чтобы подавить выработку SAA до нормального уровня. Если определение SAA недоступно, в качестве показателя эффективности лечения можно использовать уровень СРБ. Длительный контроль воспаления, как правило, сопровождается постепенным регрессом амилоидных отложений и улучшением функции почек, в связи с чем представляется особенно важным верный подбор консервативной терапии [25].

Е.И. Кузнецова. При иммунохимическом исследовании моноклональных иммуноглобулинов не выявлено, а содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов и их соотношение были нормальными, что позволило исключить AL-амилоидоз. Учитывая сохраняющуюся воспалительную активность и развитие AA-амилоидоза, доза метилпреднизолона была увеличена до 12 мг/сут, назначен ингибитор интерлейкина-6 олокизумаб в дозе 64 мг каждые в 4 недели. В течение недели после первой инъекции препарата самочувствие улучшилось, уменьшилась слабость, нормализовались СОЭ и содержание СРБ. Доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут. При амбулаторном обследовании по месту жительства через 6 мес после

выписки сохраняется клиничко-лабораторная ремиссия АТ. Отмечено снижение протеинурии до 1 г/сут. рСКФ – 51 мл/мин/1,73 м². Продолжено снижение дозы метилпреднизолона.

Таким образом, присоединение олокизумаба к терапии метилпреднизолоном позволило быстро добиться улучшения состояния пациентки и нормализации лабораторных показателей, в том числе содержания СРБ. Учитывая короткий срок наблюдения, судить о динамике амилоидоза почек сложно, хотя снижение протеинурии и отсутствие дальнейшего ухудшения функции почек может указывать на его стабилизацию.

С.В. Моисеев. Чем определялся выбор олокизумаба в данном случае? Какова роль ингибиторов ИЛ-6 в лечении АТ?

П.И. Новиков. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании GIACTA эффективность тоцилизумаба, блокирующего рецепторы ИЛ-6, была установлена у пациентов с гигантоклеточным артериитом, который, как и АТ, представляет собой системный васкулит с поражением крупных артерий [26]. В Японии было проведено рандомизированное клиническое исследование 3 фазы (ТАКТ), целью которого было сравнение эффективности тоцилизумаба и плацебо в профилактике рецидивов АТ у 36 больных, достигших ремиссии на фоне терапии глюкокортикостероидами [27]. У всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) риск рецидива АТ при лечении тоцилизумабом снизился, однако этот эффект не достиг статистической значимости (отношение рисков 0,41, 95% доверительный интервал 0,15-1,10, $p=0,0596$), что, вероятно, было следствием недостаточного размера выборки. Тем не менее, снижение риска рецидива АТ в группе тоцилизумаба оказалось достоверным в выборке пациентов, выполнивших протокол (отношение рисков 0,34, 95% доверительный интервал 0,11-1,00, $p=0,0345$). После завершения двойной слепой фазы 28 пациентов продолжили лечение тоцилизумабом в течение по крайней мере 96 недель [28]. У 46% из них доза глюкокортикостероидов была снижена до <0,1 мг/кг/сут (более чем вдвое по сравнению с дозой, которая применялась для купирования рецидива). По данным визуализирующих методов, стеноз сосудов уменьшился у 18% пациентов и был стабильным у 68%.

Эффективность ингибиторов ИЛ-6 в лечении АТ подтверждают и результаты наблюдательных исследований [29]. В самом крупном ретроспективном исследовании, в котором принимала участие и клиника им. Е.М. Тареева, были обобщены результаты применения ингибиторов ФНО- α и тоцилизумаба у 209 пациентов с АТ (186 женщин, медиана возраста 29 лет) [30]. Частота полного ответа, который оценивали по критериям Национального института здоровья США, через 6 мес не отличалась при применении препаратов двух групп и составила 66% и 70%, соответственно. Частота прекращения лечения и рецидивов также была сходной.

Хотя лечение АТ не входит в список зарегистрированных показаний к применению ингибиторов ИЛ-6,

тем не менее, приведенные данные свидетельствуют о том, что препараты этой группы можно назначать таким пациентам, прежде всего при отсутствии ответа на стандартную терапию глюкокортикостероидами и базисными противовоспалительными препаратами [4]. В представленном наблюдении мы проводили лечение олокизумабом – оригинальным отечественным препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфически нейтрализованное в мае 2020 г. олокизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Артлегиа для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности [31]. Эффективность олокизумаба была установлена в 24-недельном многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CREDO 3 у 428 пациентов с активным ревматоидным артритом, не ответивших на монотерапию метотрексатом [32]. В этом исследовании ингибитор ИЛ-6 в дозе 64 мг подкожно каждые 2 или 4 недели в сочетании с метотрексатом достоверно превосходил плацебо в комбинации с метотрексатом по частоте ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20; 63,6% и 70,4% против 25,9%; $p<0,0001$ для обоих сравнений), а также по вторичным показателям эффективности.

С.В. Моисеев. У пациентки с АТ, осложнившимся АА-амилоидозом, необходимо остановить или по крайней мере затормозить его прогрессирование, чтобы избежать развития хронической почечной недостаточности. Имеется ли опыт применения ингибиторов ИЛ-6 при вторичном амилоидозе?

П.И. Новиков. Развитие АА-амилоидоза при любом ревматическом заболевании указывает на недостаточную эффективность проводимой противовоспалительной терапии и является основанием для ее интенсификации, в том числе путем присоединения ГИБП. Ингибиторы ИЛ-6 обладают выраженной противовоспалительной активностью и вызывают быстрое снижение содержания острофазовых белков, в том числе SAA, который является предшественником АА-амилоида. Подавление образования SAA может препятствовать дальнейшему отложению амилоида в почках и других тканях. Влияние ингибиторов ИЛ-6 и других препаратов, оказывающих иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, на течение АА-амилоидоза у пациентов с АТ или другими ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Тем не менее, опубликован положительный опыт применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов со вторичным амилоидозом [33]. Y. Okuda и соавт. сопоставили результаты применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО- α у 42 пациентов с различными ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями, осложнившимися АА-амилоидозом [34]. Медиана содержания SAA снизилась с 219,2 до 5,0 мкг/мл при применении ингибитора ИЛ-6 и со 143,6 до 38,1 мкг/мл при лечении ингибитором ФНО ($p=0,0194$), а рСКФ увеличилась у

72,7% и 34,4% больных, соответственно ($p=0,0062$). Приведенные данные указывают на более высокую эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с АА-амилоидозом, что отражает более значительное снижение содержания острофазовых белков, прежде всего SAA, при лечении препаратами этой группы.

С.В. Моисеев. АА-амилоидоз, который в прошлом называли вторичным, может развиваться при любых хронических воспалительных заболеваниях, включая АТ, так как предшественником АА-амилоида является острофазовый белок SAA. Хотя отложения амилоида при этом варианте системного амилоидоза обнаруживаются в различных тканях, клинически он обычно проявляется изолированным поражением почек (протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность). В случае развития АА-амилоидоза у пациента с ревматическим иммуновоспалительным заболеванием необходимо “усилить” противовоспалительную/иммуносупрессивную терапию, чтобы добиться максимального снижения содержания SAA и остановить прогрессирование как основного заболевания, так и амилоидоза. С этой целью могут быть использованы ингибиторы ИЛ-6, которые обладают выраженной противовоспалительной активностью и вызывают быструю нормализацию содержания острофазовых белков.

Конфликт интересов: нет.

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603-6.
- Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart* 2018;104:558-65.
- Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Assessment of damage in Takayasu's arteritis. *Semin Arthr Rheum* 2020;50:586-91.
- Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthr Care Res* 2021;73:1071-87.
- Maritati F, Iannuzzella F, Pavia MP, et al. Kidney involvement in medium-and large-vessel vasculitis. *J Nephrol* 2016;29:495-505.
- Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, et al. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;27:1-12.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1129-34.
- Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Arthr Rheum* 2022;74:1872-80.
- Mwipatayi BP, Jeffery PC, Benningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, Kahn D. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg* 2005;75(3):110-7.
- Li Cavoli G, Mulpi G, Vallone MG, Caputo F. Takayasu's disease effects on the kidneys: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;11:225-33.
- Hellmich B, Zgueda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of giant cell arteritis and Takayasu arteritis – current and future. *Curr Rheum Rep* 2020;22:1-13.
- Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2022;34:18-24.
- Kos I, Stilgenbauer S, Bewarder M. Renal AA amyloidosis leading to early diagnosis and treatment of Takayasu arteritis: a case report and review of the literature. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1438-41.
- Ito N, Shirai T, Toyohara T, et al. Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2023;43(2):391-8.
- Li XM, Ye WL, Wen YB, et al. Glomerular disease associated with Takayasu arteritis: 6 cases analysis and review of the literature. *Chin Med Sci J* 2009; 24(2):69-75.
- Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol* 2020; 143:322-34.
- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 2022;29(4):213-9.
- Bustamante JG, Zaidi SRH. Amyloidosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 9, 2022.
- Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Amer J Kidney Dis* 1995;26:267-85.
- Dogan A. Amyloidosis: insights from proteomics. *Ann Rev Pathol* 2017;12:277-304.
- Herrera GA. Renal amyloidosis with emphasis on the diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2020;44:325-41.
- Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1684-90.
- Erdogmus S, Kendi Celebi Z, Akturk S, et al. Profile of renal AA amyloidosis in older and younger individuals: a single-centre experience. *Amyloid* 2018;25(2): 115-9.
- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12):3458-71.
- Papa R, Lachmann H. Secondary, AA, amyloidosis. *Rheum Dis Clin* 2018; 44:585-603.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377(4):317-28.
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):348-54.
- Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2427-34.
- Misra DP, Singh K, Rathore U, et al. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2023;22(3):103275.
- Mekinian A, Biard L, Dagna L, et al. Efficacy and safety of TNF- α antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(4):1376-84.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):67-74 [Moiseev S, Novikov P, Chebotareva N, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):67-74 (In Russ.)].
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2022;81:469-79.
- Miyagawa I, Nakayama S, Saito K, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):405-9.
- Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014;24(1):137-43.

AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis

V. Logina^{1,2}, N. Bulanov¹, E. Kuznetsova¹, V. Rameev¹, A.A. Efimova¹, Novikov¹, S. Moiseev²

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Takayasu's arteritis (TAK) is a systemic large vessel vasculitis that usually develops at young age in females and affects aorta and its branches (pulseless disease). Patients with TAK frequently present with renal artery stenosis associated with renovascular hypertension and ischemic nephropathy, whereas glomerular and interstitial kidney disease is very rare. As any other chronic inflammatory diseases, TAK can be complicated with AA-amyloidosis manifesting by progressive proteinuria, nephrotic syndrome and chronic renal failure. AA-amyloidosis in patients with TAK and other immune-mediated inflammatory disease justifies intensification of immunosuppressive and antiinflammatory therapy (e.g. using interleukin-6 inhibitors) that is essential to prevent progression of kidney amyloidosis.

Key words. *Takayasu's arteritis, AA-amyloidosis, interleukin-6 inhibitors, olokizumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Logina. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. varyalogina@mail.ru

To cite: Logina V, Bulanov N, Kuznetsova E, et al. AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):73-78 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-73-78.