

© А.А. Степанова, 2013
УДК [616.72-002:616.61]-053.32

А.А. Степанова¹

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

A.A. Stepanova

KIDNEY PATHOLOGY IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены особенности амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите у детей и взрослых пациентов, обсуждено диагностическое значение белка-предшественника амилоида SAA в крови.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, поражение почек, АА-амилоидоз, сывороточный белок-предшественник амилоида SAA, дети.

ABSTRACT

Literature review summarize features of amyloid nephropathy in children and adult patients with rheumatoid arthritis, discuss the diagnostic value of the serum amyloid precursor protein (SAA) levels in blood.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, kidney injury, AA amyloidosis, serum amyloid precursor protein SAA, children.

Современные представления о ювенильном ревматоидном артрите

В последние годы редко предметом специального обсуждения являлись особенности амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите (РА) в детском возрасте, большинство работ посвящено изучению нефропатии у взрослых пациентов [1–3].

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся сведений о частоте и особенностях поражения почек при ювенильном ревматоидном артрите.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой системное хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественно аутоиммунным патогенезом, развивающееся у детей до 16 лет, характерным проявлением которого является артрит. Патологический процесс приводит к деструкции поражённых суставов и сочетается у ряда больных с выраженными внесуставными проявлениями [4–6].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) ювенильный ревматоидный артрит включен в рубрику M08:

- M08.0 – Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-),

- M08.2 – Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом,

- M08.3 – Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный),

- M08.4 – Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит,

- M08.8 – другие ювенильные артриты,

- M08.9 – Юношеский артрит неустановленный.

В настоящее время в практике ревматологических школ разных стран существуют три термина и соответствующие им классификации, которые можно рассматривать как эквиваленты друг друга (табл. 1): ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) (термин, предложенный Американской коллегией ревматологов, American College of Rheumatology, ACR), ювенильный хронический артрит (ЮХА) (Европейская лига против ревматизма, European League Against Rheumatism, EULAR), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (Международная лига ревматологических ассоциаций, International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [4, 6–8].

Значимым сходством трёх классификаций является выделение основных клинических вариантов артрита, значительно отличающихся по течению и исходам: системная форма, полиартикулярный вариант (поражение более 4 суставов), олигоарти-

Степанова А.А. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ГБОУ ВПО СПбГПМУ, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru, ariwka@list.ru. Тел. (812) 416-52-86

Таблица 1

Классификации ювенильных хронических артритов
(Насонов Е.Л., 2011)

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) (Американская коллегия ревматологов, ACR)	Ювенильный хронический артрит (ЮХА) (Европейская лига против ревматизма, EULAR)	Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (Международная лига ревматологических ассоциаций, ILAR)
Системный	ЮХА системный	Системный
Полиартикулярный	ЮХА полиартикулярный	Полиартикулярный: РФ* отрицательный РФ* положительный
Олиго(пауци)арттикулярный	ЮХА олиго(пауци)арттикулярный	Олигоарттикулярный: персистирующий распространяющийся
	Ювенильный ревматоидный артрит (РФ* положительный)	Псориатический артрит
	Ювенильный псориатический артрит	Артрит, сочетающийся с энтезитом
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Неклассифицированные артриты

РФ* – ревматоидный фактор.

кулярный вариант (поражение 1–4 суставов) [7–9]. Согласно классификации, принятой в 1997 г. в городе Дурбан (Durban), выделяют два субварианта олигоартрита: персистирующий олигоартрит – артрит с поражением 1–4 суставов за весь период болезни, распространяющийся олигоартрит – поражение 5 и более суставов после 6 мес болезни [5].

В отечественной педиатрической ревматологии применяется термин ювенильный ревматоидный артрит, для постановки диагноза используются Восточно-Европейские диагностические критерии ЮРА, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков [4, 7, 8, 10]. К основным клиническим признакам относятся: артрит продолжительностью более 3 мес, артрит второго сустава, возникающий через 3 мес и более после поражения первого, симметричность поражения мелких суставов, выпот в полости сустава, контрактура сустава, тендосиновит или бурсит, мышечная атрофия, утренняя скованность, ревматоидное поражение глаз, ревматоидные узелки [4, 7, 8, 10].

Характеризуя активность ЮРА, выделяют четыре ее степени: 0, I (минимальная), II (средняя) и III (максимальная). Для их определения используется совокупность показателей воспалительного процесса, каждый из которых оценивается в баллах. Степень активности процесса определяется суммой баллов: I степень – 8 баллов; II – 9–16 баллов; III – 17–24 балла [5, 8, 9].

«Активный» артрит («активная болезнь») определяется как наличие одного или нескольких суставов с признаками воспаления в виде отека/выпота, болезненности и ограничения функции на фоне лечения. «Неактивный» артрит («неак-

тивная болезнь») – это отсутствие всех клинико-лабораторных признаков суставного воспаления и увеита, совпадающее с нулевой активностью визуально-аналоговой шкалы. Для оценки ремиссии используются критерии Американской коллегии ревматологов, включающие ряд клинико-лабораторных показателей. Ремиссия диагностируется при наличии минимум 5 критериев в течение 2 мес на фоне проводимого лечения [5, 11].

Одним наиболее характерных лабораторных показателей при РА является увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), наблюдающееся у 90% больных и в тяжелых случаях достигающее 60–80 мм/ч. Также установлено, что хорошим показателем активности заболевания, отражающим ее динамику, является фибриноген крови, увеличение которого иногда до 0,01 г/л (вместо 0,005 г/л в норме) может наблюдаться в острых и тяжелых случаях болезни [12]. Исследование N.G. Arvidsson и соавт. (1998) выявило выраженную корреляцию между СОЭ и уровнем фибриногена крови ($p=0,000004$) у пациентов с РА, на основании полученных данных авторы рекомендуют проводить определение концентрации фибриногена вместо исследования СОЭ при оценке динамики активности РА, что позволит сделать эту оценку более специфичной, так как на показатель СОЭ могут оказать влияние факторы, не связанные с воспалительным процессом при РА [13].

В наблюдениях зафиксировано, что изменения белковых фракций пропорциональны тяжести ревматоидного процесса и хорошо отражают его динамику. Высокая и стойкая гипергаммаглобулинемия чрезвычайно характерна для хронического прогрессирующего течения РА и говорит о его активности [4, 12].

С-реактивный белок (СРБ), являющийся показателем «острой» фазы ревматоидного процесса, в норме отсутствует в крови и быстро появляется при наличии любого острого воспалительного или деструктивного процесса, таким образом, не являясь специфическим только для РА. Однако показано, что при обострениях ревматоидного артрита СРБ определяется в крови у 77% больных, и его количественные колебания отражают динамику ревматоидного процесса, но при затихании ревматоидного процесса СРБ быстро исчезает из крови [12].

Лечение ЮРА направлено на подавление иммунопатологической активности процесса, замедление процессов деструкции суставного хряща, предупреждение развития осложнений заболевания, а также сохранение функциональной способности больного, улучшение качества его жизни [7, 14, 15, 16]. Медикаментозная терапия ЮРА включает в себя симптоматическую [нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикоиды] и патогенетическую терапию (иммуносупрессивные препараты, часто называемые в литературе «базисными противовоспалительными препаратами») [4, 8, 15, 16]. Согласно классификации, принятой на 5-м заседании Международной лиги по борьбе с ревматизмом ВОЗ (1993 г.), противоревматические препараты подразделяются на модифицирующие симптомы заболевания (НПВС, глюкокортикоиды) и модифицирующие течение заболевания, к которым относятся нецитостатические препараты (сульфосалазин, D-пеницилламин, соли золота), цитостатические препараты (метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил и др.) и генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и др.) [5, 14, 15].

В настоящее время перспективным методом терапии ЮРА является применение генно-инженерных биологических препаратов (антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкину-1 (IL-1), интерлейкину-6 (IL-6)), демонстрирующих значительный положительный результат в случаях, когда применение других вариантов медикаментозной терапии ЮРА недостаточно эффективно [5, 14, 15, 17, 18]. Однако N.K. Kwang (2010) обращает внимание на то, что на сегодняшний день отсутствуют надёжные долгосрочные данные о безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов в педиатрической ревматологии, имеющихся доказательств недостаточно, чтобы делать окончательные выводы о соотношении рисков и преимуществ использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮРА у детей [16]. Наблюдение,

описанное S. Ito и соавт. (2010), демонстрирует выраженный положительный эффект ингибитора ФНО-альфа этанерцепта, назначенного для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) через 6 мес после дебюта пациенту 12 лет с сопутствующим нефротическим синдромом (НС), диагностированным в возрасте 3 лет, гормонозависимым, часто рецидивирующим. На фоне терапии этанерцептом не наблюдалось рецидивов ни ЮИА, ни НС в течение 3 лет. Авторы объясняют подобный эффект препарата на патологический процесс в почках тем, что в патогенезе НС определённую роль играет повышение концентрации ФНО-альфа [17].

Патология почек при ювенильном ревматоидном артрите

Поражение суставного аппарата при ЮРА нередко сочетается с экстраартикулярными проявлениями. Частота такого характера течения ЮРА достигает 90% [19, 20]. Одним из наиболее значимых внесуставных проявлений ЮРА является поражение почек [3, 19].

Частота патологии почек при РА составляет от 13 до 73% [3, 19, 21–23].

Многие исследователи отмечают, что морфологические признаки поражения почки при РА встречаются значительно чаще (60–70% больных с РА), чем клинически диагностируемые симптомы ревматоидной нефропатии (10–30%) [1, 3, 19, 24].

Поражение почек при ревматоидном артрите у детей и взрослых может протекать: по типу гломерулонефрита как проявление васкулита [10, 12, 25], по типу амилоидной нефропатии [10, 26–29], в виде мембранозной нефропатии как осложнение терапии НПВС (ибупрофеном, набуметоном, напроксеном, диклофенаком) [3, 10, 21, 22, 26].

Проведённый M. Voers и соавт. (1987) анализ результатов аутопсий 132 пациентов с РА показал, что в 90% случаев у больных диагностирован нефросклероз, в 41% – неспецифические изменения тубулоинтерстициальной ткани почки; в 43% препаратов выявлено поражение гломерулярного аппарата почки в виде экстракапиллярного гломерулонефрита, мембранозного либо мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), в 11% диагностирован амилоидоз почек, в 6% – ренальный васкулит, в 3,8% – специфические тубулоинтерстициальные изменения (тубулоинтерстициальный нефрит, тубулярный некроз) [19].

H.J. Helin и соавт. (1995) проанализировали результаты биопсии почек у 110 пациентов с РА с клиническими проявлениями нефропатии. Наибо-

лее частым морфологическим вариантом патологии почек явился мезангиальный гломерулонефрит, обнаруженный в 40 образцах; амилоидоз выявлен в биоптатах 33 пациентов, у большинства из которых клинически диагностирован нефротический синдром; мембранозный гломерулонефрит выявлен в 19 биоптатах, очаговый пролиферативный гломерулонефрит – в 4, минимальные изменения – в 3, интерстициальный нефрит – в 1. Авторы прослеживают четкую связь мембранозного гломерулонефрита с терапией D-пеницилламином или препаратами золота, тогда как развитие мезангиального гломерулонефрита ассоциируют с течением основного заболевания [21].

М.З. Каневская и соавт. (2003) с целью изучения вариантов поражения почек у больных с РА обследовали 580 длительно наблюдавшихся взрослых пациентов с РА. По клинико-лабораторным, инструментальным и морфологическим данным поражение почек выявлено у 268 (46,2%) наблюдаемых больных. У 35 пациентов диагностированы различные варианты гломерулонефрита (ГН): у 27 – мезангиопролиферативный, у 5 – мембранозный, у 3 – мезангиокапиллярный; 12 из них длительно принимали препараты золота или D-пеницилламина, поэтому диагностировать истинный ревматоидный ГН возможно у 23 больных. Помимо ГН, у 28 пациентов выявлен амилоидоз почек, у 19 – минимальные морфологические изменения, у 4 – интерстициальный или тубулоинтерстициальный нефрит, у 4 – пиелонефрит и у 3 – артериолосклеротический нефросклероз. Из 41 больного с диагностированным пиелонефритом у 16 выявлен амилоидоз, у 10 – ГН, у 6 – минимальные морфологические изменения, у 3 – тубулоинтерстициальный нефрит, только у 4 пациентов – пиелонефрит. Авторы также обращают внимание на то, что у большинства больных выраженность морфологических проявлений патологии почек превышает клиническую [1].

Ревматоидный гломерулонефрит развивается при высокой активности процесса и характеризуется изолированным мочевым синдромом, исчезающим после купирования обострения РА, или хроническим гломерулонефритом со стойкой протеинурией, микрогематурией, повышением артериального давления, отеками, нарушением функции почек [3,12,25].

Имеются данные о редком случае развития фибриллярного гломерулонефрита (мезангиальная пролиферация с фибриллярными депозитами со средним диаметром 20 нм по данным биопсии) с гипокомплементемией, не чувствительного к иммуносупрессивной терапии [30].

Y. Koseki и соавт. (2001) демонстрируют результаты наблюдения 235 пациентов с длительностью РА менее 1 года. За время наблюдения (в среднем 42 мес) у 17 пациентов выявлена персистирующая протеинурия, у 43 – персистирующая гематурия, у 14 – повышение уровня креатинина в крови. Установлено, что у 14 из 17 больных с протеинурией и у 8 из 14 пациентов с повышенным уровнем креатинина данные симптомы обусловлены приемом лекарственных препаратов и при их отмене симптомы исчезали. Зависимости появления изолированной гематурии от приема препаратов у обследованных больных не выявлено; установлено, что у большинства пациентов возникновение гематурии связано с повышением активности РА [31]. Противоположные результаты представлены в исследовании D. Daousis и соавт. (2010), диагностировавших нарушение функции почек в соответствии с показателями скорости клубочковой фильтрации у 80,5% из 400 обследованных взрослых пациентов с РА. В результате анализа полученных данных авторы установили достоверную ассоциацию между снижением функции почек и наличием дислипидемии, повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и наличием внесуставных проявлений основного заболевания у обследованных пациентов, в то время как достоверной связи между нарушением функции почек и активностью, длительностью РА, использованием в настоящее время либо в анамнезе нефротоксичных препаратов у пациентов не установлено [32].

Выраженные клинические проявления поражения почек на фоне течения ЮРА в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых пациентов с РА, однако проблема патологии почек при ЮРА у детей существует, что находит отражение в ряде работ.

A. Gedalia и соавт. (2001) демонстрируют 2 варианта поражения почек у детей с ЮРА, развившегося через 1 год после дебюта основного заболевания. В первом случае у пациентки 14 лет с протеинурией, гематурией, без нарушения функции почек, по данным биопсии почки, диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, в динамике наблюдалось быстрое прогрессирование процесса в терминальную почечную недостаточность, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию. Второй случай демонстрирует развитие мезангиального гломерулонефрита, клинически проявившегося микрогематурией, на фоне ЮРА с системным дебютом; терапия низкими дозами метотрексата оказалась достаточной для достижения ремиссии [33].

S. Varma (2010) описан случай развития фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), диа-

гностированного, по данным биопсии почки, у пациентки 17 лет с ЮРА с давностью течения 4 года. Начата терапия высокими дозами преднизолона (60 мг/сут), метотрексатом, продолжена ранее назначенная терапия гидроксихлорохином. После 4-месячного курса иммуносупрессивной терапии отмечена значительная положительная динамика в виде нормализации клинико-биохимических показателей. Автор обращает внимание на то, что в данном случае нельзя исключить возможность развития ФСГС в результате приёма НПВС, так как до поступления в стационар пациентка получала ацетаминофен и индометацин. ЮРА рассматривается как возможный причинный фактор развития ФСГС, так как оба заболевания имеют сходство иммунопатогенетических механизмов, но отмечено, что данное предположение требует более глубокого рассмотрения [34].

М. Reed и соавт. (1993) отмечают наличие у детей с ЮРА гиперкальциурии и остеопении. При уменьшении активности воспалительного процесса наблюдалось снижение уровня гиперкальциурии и уменьшение степени остеопении [35].

Г.М. Батын и соавт. (1997) в своём исследовании обращают внимание на наличие нарушений иммунного статуса у пациентов с ЮРА с поражением почек. В ходе исследования у 21 из 119 обследованных больных с ЮРА выявлено ревматоидное поражение почек: у 2 детей – амилоидоз почек, у 11 – интерстициальный нефрит, у 8 – гломерулонефрит. У всех пациентов этой группы отмечено тяжёлое течение и высокая активность основного заболевания. При определении иммунного статуса у пациентов с ЮРА с поражением почек выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, повышение уровня иммуноглобулинов G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [36].

Протеинурию или НС при ЮРА у детей объясняют развитием мембранозной нефропатии при использовании в терапии НПВС, проявлениями ревматоидного васкулита, развитием ревматоидного амилоидоза почек [26,37]. В.А. Насонова и соавт. (1989) указывают, что мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит обнаруживается преимущественно у больных молодого возраста с небольшой давностью ревматоидного артрита (иногда уже в течение первого года болезни), с высокой активностью и быстрым прогрессированием заболевания. Описанный в наблюдениях авторов очаговый нефрит характеризуется мочевым синдромом, главным образом в виде микрогематурии и незначительной протеинурии без гипертензии и отеков. Он возникает в период

обострения артрита и затихает в период ремиссии. В редких случаях может наблюдаться диффузный гломерулонефрит с исходом в нефросклероз с развитием почечной недостаточности [12].

Лекарственная нефропатия при ювенильном ревматоидном артрите

Актуальной темой в настоящее время остаётся проблема патологии почек, связанной с воздействием препаратов, применяемых в терапии РА. Лекарственная нефропатия, развивающаяся у больных с РА на фоне лечения НПВС, препаратами золота, D-пеницилламином, циклоспорином, может возникнуть в самом начале терапии или чаще через несколько недель [3,21,22].

По мнению J. Whitworth и соавт. (2000) поражение почек при ревматоидном артрите чаще всего связано с неблагоприятным воздействием НПВС или развитием «анальгетической нефропатии» [38]. Некоторые авторы также отмечают, что использование препаратов солей золота (особенно при парентеральном введении) и пеницилламина у ряда пациентов вызывает развитие мембранозной нефропатии, которая обычно регрессирует после отмены соответствующего препарата [37,38].

R. Sharma и соавт. (2012) описали случай развития синдрома Гудпасчера как результат индукции анти-миелопероксидазных антинейтрофильных цитоплазматических антител у пациента с РА на фоне терапии пеницилламином в течение 7 лет, что является редким осложнением при данном методе лечения РА. В результате проведённой пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом произошло восстановление функции почек и лёгких [39].

М.В. Stokes и соавт. (2005) наблюдали 5 случаев развития гломерулонефрита у пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа. У 2 больных, по данным биопсии, диагностирован пролиферативный люпус-нефрит, у 2 – некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, у 1 – мембранозный гломерулонефрит, ассоциированный с иммунокомплексным ренальным васкулитом. Патогенетическая роль ингибиторов ФНО-альфа в развитии патологии почек у этих пациентов подтверждается улучшением клинических и лабораторных показателей после отмены препарата и начала иммуносупрессивной терапии [40].

В диагностике характера поражения почек при РА наибольшую значимость имеет морфологическое исследование биоптатов почки, слизистой оболочки прямой кишки [10, 41].

К. Karstila и соавт. (2007) оценили динамику течения и исход ревматоидной нефропатии, диа-

гностированной 13 лет назад у 103 пациентов с РА, а также проанализировали катамнез 102 больных с РА без поражения почек, составивших контрольную группу в первоначальном исследовании. Установлено, что у пациентов с ревматоидной нефропатией, первоначальным клиническим проявлением которой явилась протеинурия (изолированная или в сочетании с гематурией или нарушением функции почек), более высока вероятность развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности, чем у больных с изолированной гематурией или изолированным нарушением функции почек. Необходимость заместительной почечной терапии возникла у 10 из 103 пациентов (9,7%) с ревматоидной нефропатией, у 9 из них первоначально выявлена протеинурия. У 6 из 103 пациентов (5,8%) поражение почек явилось причиной смерти, в контрольной группе ни одного подобного случая не выявлено. У 28% пациентов контрольной группы к настоящему времени выявлена патология почек, 2% больных из контрольной группы назначена диализная терапия [23].

Ревматоидный амилоидоз почек

Большинство авторов, изучающих проблему патологии почек при РА у детей и взрослых, выделяют вторичный АА-амилоидоз как тяжёлый вариант поражения почек, так как именно данный процесс чаще других приводит к развитию почечной недостаточности [2, 10, 14, 30, 42]. В последнее десятилетие, благодаря появлению новых методов терапии хронических воспалительных заболеваний, частота встречаемости АА-амилоидоза несколько уменьшилась [43, 44].

А. Al-Ghamdi и соавт. (2009), анализируя особенности внесуставных проявлений РА у 98 пациентов, установили, что амилоидоз почек развился у 6% больных [20].

Р. Koivuniemi и соавт. (2008), анализируя данные аутопсии 369 взрослых пациентов с РА и контрольной группы из 370 пациентов без РА, установили, что амилоидоз явился причиной смерти у 9,5% пациентов с РА и не был причиной смерти ни у одного из пациентов без РА. Авторы отмечают, что больные с РА и амилоидозом умирали в более молодом возрасте, чем пациенты с РА без амилоидоза [45].

Амилоидоз характеризуется системным или локальным отложением в тканях нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида, что приводит к сдавлению окружающих тканей и развитию их атрофии [43,46].

Современная классификация амилоидоза основана на природе специфического фибриллярного

белка и характере соответствующего плазменного белка-предшественника, который формирует фибриллярные депозиты в тканях. В зависимости от сывороточного предшественника принято выделять различные типы амилоидоза [43, 46, 47]. Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях характеризуется основным белком АА, сывороточным белком-предшественником SAA.

С клинических позиций целесообразно разделение амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы. Среди системных форм амилоидоза выделяют АА-, AL-, ATTR- и Ab2M- (диализный) амилоидоз [43].

Амилоидоз при РА относится в подавляющем большинстве случаев к вторичному АА-типу [14 48].

Отмечено, что вторичный амилоидоз при РА развивается медленнее, чем естественное течение при первичном амилоидозе [38].

В настоящее время в соответствии с данными многочисленных международных исследований ЮРА считается одной из основных причин развития вторичного АА-амилоидоза почек [5, 10, 14, 43, 49–51].

S. Tuglular и соавт. (2002), анализируя этиологию и клинические проявления 287 случаев вторичного амилоидоза в Турции, выявили, что в 4% случаев развитие амилоидоза произошло на фоне течения РА, отёки и протеинурия в 88% всех случаев амилоидоза являлись клиническими проявлениями заболевания, что указывает на преобладание поражения почек при вторичном амилоидозе [49].

G. Chevreil и соавт. (2001) оценили данные 6930 биопсий почки, проведённых с 1977 по 1999 г. у взрослых пациентов во Франции, и установили, что в 53 (0,76%) из рассмотренных биоптатов диагностирован АА-амилоидоз почки. При анализе данных катамнеза обследованных пациентов выявлено, что в 15 из 53 случаев (28,3%) АА-амилоидоз развился на фоне течения РА [52]. Подобное исследование провели Z. Potysova и соавт. (2009), проанализировав результаты 2128 биопсий почки, проводимых пациентам нефрологической клиники в Чехии с 1995 по 2006 г. АА-амилоидоз почек диагностирован в 46 из рассмотренных биоптатов (2,2%); у 18 из 46 пациентов с АА-амилоидозом (39%) основным заболеванием явился РА, у 2 больных (4%) – ЮХА [51].

Исследование K. Immonen и соавт. (2010) показывает, что частота развития терминальной почечной недостаточности при вторичном амилоидозе на фоне хронического артрита уменьшается: до 2003

года в среднем 100 пациентов каждые 4 года начинали получать заместительную почечную терапию, с 2003 по 2006 год выявлено только 50 пациентов, нуждающихся в назначении заместительной терапии. Очевидной причиной такой положительной динамики авторы считают назначение эффективной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, ведущей к успешному подавлению активного иммунновоспалительного процесса [44].

В патогенезе АА-амилоидоза ведущее значение придают амилоидогенным свойствам сывороточного белка-предшественника амилоида. Белок фибрилл амилоида при АА-амилоидозе образуется макрофагами из сывороточного белка-предшественника-SAA в результате его неполного расщепления. SAA – синтезируемый в гепатоцитах печени белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, в норме присутствующий в крови [47, 53, 54].

По данным клинических исследований, нормальная концентрация SAA в сыворотке крови не превышает 10–15 мг/л [55,56]. Установлено, что у детей и подростков разных возрастных групп нет различия концентраций SAA в крови [56]. В процессе острофазного ответа под действием провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, IL-1, IL-6) усиливается биосинтез SAA в печени и его концентрация в сыворотке крови может повыситься в 100–1000 раз [57].

На рисунке представлены основные патогенетические механизмы амилоидогенеза при АА-амилоидозе.

В экспериментальных исследованиях показано, что SAA, как белок острой фазы воспаления и маркер активности воспалительного процесса, можно сравнивать с СРБ [13, 58, 59]. По результатам наблюдений установлено, что SAA характеризуется более выраженной чувствительностью реакции в случае наличия минимального воспалительного процесса, на фоне которого отсутствует повышение активности других маркеров воспаления, применяемых для оценки динамики процесса в стандартной клинической практике (таких как лейкоцитарная формула, СОЭ, СРБ и др.), и диагностируется 0 степень активности заболевания [54, 58]. G. Cunnae и соавт. (2000) в своём исследовании установили, что уровень SAA у взрослых пациентов с РА имеет наиболее сильную корреляцию с клиническими показателями активности заболевания в сравнении с СРБ и СОЭ [58]. B. Targońska-Stępniaк и соавт. (2010) в ходе исследования влияния длительной терапии ингибитором синтеза метаболитов лефлуномидом на концентрацию SAA в крови у взрослых

пациентов с РА выявили, что после значительного снижения уровня SAA в первые 6 мес терапии вновь произошло повышение концентрации SAA в крови пациентов, в то время как другие показатели активности РА (СРБ, СОЭ, уровень гемоглобина, альбумина в крови), понизившись в первые месяцы терапии, оставались на стабильно низком уровне до конца наблюдения. Авторы подчёркивают, что исследование только «рутинных параметров» активности заболевания недостаточно для адекватной оценки интенсивности хронического воспалительного процесса [60].

В условиях хронического воспалительного процесса (РА и другие системные воспалительные заболевания) происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови длительное время поддерживается на высоком уровне, при этом инициируется процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза, наиболее частым и существенным проявлением которого является поражение почек [57,61,62].

Т. Yamada и соавт. (2010) предполагают, что важным фактором в процессе амилоидогенеза является низкая прочность связи определённых молекулярных изоформ белка SAA (SAA1.3) с липопротеидом высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, что приводит к неправильной



Основные патогенетические звенья АА-амилоидогенеза Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al., 2009 [57].

«упаковке» структуры SAA и формированию фибрилл амилоида [63]. В.В. Рамеев и соавт. (2009) также обращают внимание на то, что, помимо хронического воспалительного процесса, в механизме амилоидогенеза важную роль играет циркуляция в крови генетически изменённых амилоидогенных форм белка-предшественника SAA (преимущественно SAA1-изотипа) [54]. N. Mady и соавт. (2007) утверждают, что вероятность развития АА-амилоидоза зависит также от выраженности нарушений фагоцитарной функции макрофагов, в вакуолях которых после фагоцитоза белка SAA начинается сборка фибрилл АА-амилоида. После гибели макрофага зачатки амилоидной фибриллы попадают в интерстиций, становясь субстанцией для дальнейшего наращивания амилоида в ткани [64].

В исследованиях, подтверждающих роль SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с РА [55,58,59,62,65]. G. Cunnane и соавт. (2000) показали, что уровень SAA у взрослых пациентов с РА значительно превышает показатели SAA при других типах артрита [58]. В ближайшее десятилетие проведены несколько лабораторных исследований с целью выявления роли острофазного белка SAA в регуляции межклеточных взаимодействий, ангиогенеза при развитии РА [65–67]. M. Connolly и соавт. (2011) подтвердили наличие цитокиноподобных свойств у белка SAA и выявили механизм его влияния на ультраструктурные клеточные перестройки в фибробластах синовиальной ткани и клетках эндотелия микроциркуляторного русла при РА [65].

Среди органов-мишеней при вторичном АА-амилоидозе наиболее часто наблюдается поражение почек, являющееся в большинстве случаев основным клиническим проявлением заболевания [43]. В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек выделяют несколько стадий: латентная, протеинурическая, стойкий нефротический синдром (нефротическая) с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (азотемическая или уремическая) [14, 47, 51].

По полученным нами результатам, повышение концентрации SAA в сыворотке крови у 60 пациентов с ЮРА выявлено в 93,3%. При проведении обследования у 29 из 60 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома. У 1 больной с диагностированным ранее

по данным биопсии, ревматоидным амилоидозом почек с нефротическим синдромом при длительном течении системной формы ЮРА максимальная концентрация SAA в крови составляла 828 мг/л. Установлена статистически достоверная связь уровня SAA в крови и протеинурии у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию ($378,8 \pm 36,7$ мг/л), достоверно выше, чем ($205,7 \pm 44,3$ мг/л) у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурии. Пациентам с ЮРА, имеющим протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, целесообразно проведение биопсии почки с целью ранней морфологической диагностики вторичного АА-амилоидоза почек или мембранозной нефропатии, ассоциированной с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами [68].

В клинических проявлениях ревматоидного амилоидоза почек наиболее ранней является латентная стадия, характеризующаяся транзиторной протеинурией, которая может быть не выявлена при однократном нефрологическом обследовании пациента с артритом [52,69]. Это согласуется с данными R. Koivuniemi и соавт. (2008), которые в результате исследования 369 образцов материала аутопсии взрослых пациентов с РА установили, что только в 56% у пациентов с диагностированным, по данным аутопсии, ревматоидным амилоидозом почек ранее выявлялась протеинурия, а амилоидоз диагностирован до аутопсии лишь в 37% случаев [45]. По клиническим наблюдениям отмечают, что признаком начала латентной стадии АА-амилоидоза могут быть при стабильном течении ЮРА нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, диспротеинемия с увеличением концентрации α^2 -, β - и γ -глобулинов [46].

Отмечено, что протеинурия без изменения мочевого осадка, но сопровождающаяся диспротеинемией, гиперхолестеринемией и резким увеличением СОЭ, не соответствующим степени активности ревматоидного артрита, свидетельствует о возможном наличии вторичного АА-амилоидоза почек [14].

Клиническими особенностями амилоидной нефропатии являются последовательный переход стадии умеренной протеинурии в нефротический синдром и почечную недостаточность, а также сохраняющийся при развитии почечной недостаточности нефротический синдром [14,46].

T. Kuroda и соавт. (2012), анализируя данные биопсии почки у 64 пациентов с ревматоидным амилоидозом почек, отмечают, что амилоидное поражение ткани почки часто сочетается с наличием

мезангиопролиферативного гломерулонефрита и мембранозной нефропатии [70].

Диагностика АА-амилоидоза почек

Диагноз вторичного АА-амилоидоза, предполагаемый по клиническим признакам, подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей [43,54]. Наиболее достоверным методом является исследование биоптатов почки. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90–100% [46,47]. Как альтернативный метод используется проведение биопсии слизистой оболочки прямой кишки, но частота выявления АА-амилоидоза в этом случае составляет 50–80%, что связывают с более поздним вовлечением кишечника в патологический процесс [43,46]. М. Yilmaz и соавт. (2012) провели биопсию различных отделов желудочно-кишечного тракта в двух группах пациентов – 42 больных с предполагаемым по клиническим признакам амилоидозом почек, которым невозможно проведение биопсии почки (группа 1), и 36 пациентов с АА-амилоидозом, подтверждённым по результатам биопсии почки (группа 2). На основании полученных результатов, биопсия дуоденального отдела тонкой кишки рассматривается как чувствительный метод диагностики, имеющий высокую корреляцию с АА-амилоидозом почек, так как амилоидные депозиты в биоптатах дуоденального отдела выявлены у 100% пациентов 1-й группы и у 97% обследованных 2-й группы [41]. Сведения об информативности биопсии различных тканей с целью диагностики АА-амилоидоза отражены и в более ранней работе М.А. Gertz и соавт. (1991), установивших, что у 64 пациентов с морфологически подтверждённым вторичным АА-амилоидозом биопсия почки оказалась положительна в 100% случаев, биопсия слизистой оболочки желудка – в 94%, слизистой оболочки прямой кишки – в 82% [42].

Исследование Т. Kuroda и соавт. (2012) выявило отсутствие корреляции между объёмом депозитов АА-амилоида в ткани почки по результатам биопсии и уровнем протеинурии у 68 взрослых пациентов с ревматоидным АА-амилоидозом, однако, в данном исследовании выявлена значительная корреляция между распространённостью амилоидных депозитов в почке и показателями функции почек, особенно клиренсом эндогенного креатинина [70].

Н. Hamberg и соавт. (2010), описывая результаты аутопсии 4 пациентов с системным амилоидозом, у 2 из которых диагностирован ревматоидный АА-амилоидоз, выявили, что во всех случаях в почках наблюдались выраженные скопления амилоидных депозитов с преобладающей локализацией ами-

лоида в мозговом слое ткани почки, в то время как клубочки почек оказались преимущественно интактны. На основании собственного исследования и данных подобных работ, авторы указывают на необходимость обратить внимание на то, что локализация почечных депозитов при системном амилоидозе может ограничиваться глубокими слоями мозгового слоя почек, не попадающими в состав почечного биоптата, что не позволит своевременно морфологически диагностировать амилоидоз [71].

Большинством исследователей вторичный АА-амилоидоз рассматривается как вариант поражения почек при длительном течении ревматоидного артрита [14,47,53]. По другим публикациям, ревматоидный амилоидоз может развиваться как через несколько месяцев от начала основного заболевания, так и через 15–25 лет [28,72]. Существует мнение, что вероятность возникновения АА-амилоидоза увеличивается при давности основного заболевания более 5 лет [28, 46, 72].

И.А. Саркисова (2006) при обследовании 30 взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом установила, что в 77% случаев протеинурия, являющаяся первым клиническим признаком АА-амилоидоза, выявлена в первые 15 лет течения ревматоидного артрита. Частота вторичного АА-амилоидоза оказалась выше при более тяжёлом течении ревматоидного артрита [14]. Результаты катамнестического исследования М. Voers и соавт. (1987) демонстрируют, что у пациентов с выявленным, по данным аутопсии, амилоидозом почек наблюдалось более длительное течение ревматоидного артрита, чем у пациентов без амилоидоза, и наиболее частыми клиническими проявлениями ревматоидного амилоидоза почек являлись протеинурия и уремия [19].

Лечение АА-амилоидоза. Лечение вторичного АА-амилоидоза заключается в терапии предрасполагающего заболевания и воздействии на этапы АА-амилоидогенеза [47,73,74]. В практике ревматологических школ разных стран в настоящее время как перспективный метод профилактики и лечения АА-амилоидоза при ЮРА рассматривается применение селективных ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт) в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом [43,62,73,74]. Исследование М. Perry и соавт. (2008) демонстрирует значительное снижение концентрации SAA в крови на фоне терапии этанерцептом у 7 из 9 взрослых пациентов с вторичным ревматоидным амилоидозом [74]. Сходные результаты показало исследование Т. Kuroda и соавт. (2009), зафиксировавших значительное снижение уровня

СРБ и SAA в крови, а также явное уменьшение объёма амилоидных депозитов по данным биопсии слизистой оболочки желудка и улучшение показателей функции почек у пациентов с ревматоидным амилоидозом за время терапии ингибиторами ФНО-альфа (этанерцепт, инфликсимаб) [75].

В наблюдении Т. Kuroda и соавт. (2012) оценили эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-альфа, ингибиторами IL-6) у взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом, сравнив динамику течения заболевания у 53 больных, получавших биологическую терапию, и 80 пациентов, которым не проводилась терапия биологическими агентами. Установлено, что выживаемость пациентов в 1-й группе значительно выше, чем больных во 2-й группе, в течение периода наблюдения возникла необходимость назначения заместительной почечной терапии гемодиализом; 9 пациентам 1-й группы (17%) и у 33-х пациентов 2-й группы (41,3%) [76].

Рекомендуют колхицин, антиамилоидный эффект которого связывают с воздействием на многие этапы амилоидогенеза. Необходимо пожизненное проведение терапии колхицином [10,77].

S. Murata и соавт. (2010) в экспериментальном исследовании на мышах демонстрируют значительный ингибирующий эффект антител к IL-1b на процесс отложения депозитов АА-амилоида в тканях. Также исследователи отмечают значительное снижение концентрации в крови белка-предшественника амилоида SAA и IL-6 при введении анти-IL-1b-антител. На основании полученных результатов, авторы предполагают, что анти-IL-1b антитела могут стать новым препаратом в терапии АА-амилоидоза [78].

B. Kluge-Beckerman и M. D. Benson (2010) исследовали антисмысловые олигонуклеотиды (antisense oligonucleotides – ASO), состоящие из 20 нуклеотидов, как средство для специфического подавления продукции SAA и как следствие замедления процесса отложения амилоида в тканях. ASO, введенные методом подкожной инъекции, локализуются в печени, где гибридизируются со специфической мРНК и нарушают продукцию синтезируемого в печени белка-мишени, такого как SAA. Экспериментальное исследование на мышах показало уменьшение отложений амилоида в печени через 4 нед после начала введения ASO [79].

Заместительная почечная терапия методом трансплантации почки рассматривается как возможный вариант эффективной помощи пациентам с АА-амилоидозом [80]. T.N. Wien и соавт. (2010)

проанализировали катамнез 89 пациентов с АА-амилоидозом, которым проведена трансплантация почки. Исследование показало, что только в 13% случаев потеря трансплантата связана с повторным отложением амилоидных депозитов в трансплантате, пятилетняя выживаемость пациентов составила 70%, а среди умерших больных 76% к моменту смерти имели функционирующий трансплантат. Авторы полагают, что трансплантация почки является эффективным методом заместительной почечной терапии больных с АА-амилоидозом [80].

Прогноз амилоидной нефропатии

Прогноз амилоидной нефропатии с нефротическим синдромом при ревматоидном артрите серьезный [26,29,81].

Т. Kuroda и соавт. (2006) проанализировали катамнез 80 взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом, 39 из которых получали заместительную почечную терапию (гемодиализ). 5-летняя выживаемость как всех пациентов, так и больных, получающих гемодиализ, составила 50%, 10-летняя выживаемость – менее 25% [82].

А.Н. Шишкин и соавт. (2000) выделяют наиболее информативные прогностические критерии вторичного амилоидоза: продолжительность нефротического синдрома, уровень клубочковой фильтрации, уровень β_2 -микроглобулина, возраст пациента, степень атрофии канальцев [27].

Установлено, что прогноз амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите зависит от длительности протеинурической стадии и является менее благоприятным при относительно кратковременном течении этой стадии (до 3 лет) [14].

Важное значение для оценки прогноза вторичного АА-амилоидоза представляют результаты исследования J.D. Gillmore и соавт. (2001), сопоставивших данные ежемесячной оценки уровня SAA в крови у 80 пациентов с вторичным АА-амилоидозом со степенью нарушения функции органов, вовлечённых в амилоидный процесс, и десятилетней выживаемостью наблюдаемых пациентов. В результате исследования выявлено, что прогноз АА-амилоидоза значительно более благоприятный у пациентов с концентрацией SAA, не превышающей 10 мг/л в течение длительного времени. У таких пациентов функция поражённых органов улучшалась либо оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, 10-летняя выживаемость в данной группе составила 90%, тогда как у пациентов с концентрацией SAA в крови, длительно превышающей 50 мг/л, наблюдалось

постоянное прогрессирование патологического процесса, и 10-летняя выживаемость в этой группе составила 40% [81]. Результаты этого наблюдения согласуются с данными более позднего исследования Н. Lachmann и соавт. (2007), оценивших взаимосвязь концентраций SAA в крови, клинических проявлений АА-амилоидоза и выживаемости у 374 пациентов с диагностированным АА-амилоидозом. Авторы установили, что риск летального исхода у пациентов с концентрацией SAA в крови более 155 мг/л в 17,7 раза выше, чем у больных с уровнем SAA менее 4 мг/л, и в 4 раза выше, чем у пациентов с концентрацией SAA 4–9 мг/л. За период наблюдения, составивший в среднем 86 мес, из числа больных со средней концентрацией SAA менее 10 мг/л у 60% установлено уменьшение объёма амилоидных депозитов и лучший показатель выживаемости [28]. В.В. Рамеев и соавт. (2009), на основании результатов оценки сроков развития нефротического синдрома при различных концентрациях SAA в крови у пациентов с вторичным АА-амилоидозом, указывают, что уровень SAA может рассматриваться как информативный показатель риска прогрессирования АА-амилоидоза [54].

Т. Ueno и соавт. (2012), на основании результатов ретроспективного исследования случаев тяжёлого вторичного АА-амилоидоза на фоне РА, указывают на то, что, независимо от степени тяжести имеющихся гистологических изменений, интенсивное терапевтическое вмешательство, включающее строгий контроль над воспалительным процессом и контроль гипертензии, может изменить прогноз амилоидоза, предполагаемый по данным гистологического исследования [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы показывает, что патология почек у детей и взрослых пациентов с ревматоидным артритом характеризуется гломерулонефритом, мембранозной нефропатией, индуцированной НПВС, амилоидной нефропатией.

С целью ранней диагностики ревматоидного вторичного АА-амилоидоза рекомендовано определение у больных концентрации белка-предшественника амилоида SAA в крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каневская МЗ, Варшавский ВА. К проблеме ревматоидной нефропатии. *Тер арх* 2003; 75(5): 24–29
2. Koivuniemi R, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special reference to autopsy. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1443–1447
3. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid Arthritis and The Kidney. *JAPI* 2004; 52: 488–494
4. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИВ. Ювенильный ревматоидный артрит. В: Самсыгина ГА, Щербакова МО, ред. *Кардиология и ревматология детского возраста*. ИД Медпрактика-М, М., 2004; 744
5. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. ВЕДИ, М., 2007; 308
6. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 921–930
7. Новик ГА, Абакумова ЛН, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2008; 4: 23–27
8. Насонов ЕЛ, ред. *Ревматология: Клинические рекомендации*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2011; 752
9. Воронцов ИМ, Дубко МФ, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты. Опыт диагностики, клинического группирования и терапии. *Вестник Педиатрической академии* 2004; 13–19
10. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
11. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(2): 279–300
12. Насонова ВА., Астапенко МГ. *Клиническая ревматология: руководство*. Медицина, М., 1989; 590
13. Arvidsson NG, Gudbjörnsson B, Hållgren R, Larsson A. Concordant message of different inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ups J Med Sci* 1998; 103(1): 35–42
14. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 15–26
15. Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 228–239
16. Kwang NK. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 936–941
17. Ito S, Tsutsumi A, Harada T et al. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2175–2177
18. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 718–722
19. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BAC et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 658–663
20. Al-Ghamdi A, Attar S. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3): 189–193
21. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 242–247
22. Nakano M, Ueno M, Nishi S et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical nephrology* 1998; 50(3): 154–160
23. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12): 2089–2095
24. Пономарева ЕЮ, Никитина НМ. Поражение почек при ревматоидном артрите. *Нефрология* 2004; 8, приложение 2: 145–146
25. Harper L, Cockwell P, Howie AJ et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1997; 90: 125–132
26. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 256
27. Шишкин АН, Янченко ДЕ, Козлов ВВ. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. *Нефрология* 2000; 4: 15–21

28. Lachmann H, Gilbertson J, Gallimore R. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371
29. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
30. Suzuki S, Konta T, Koizumi R et al. Fibrillary glomerulonephritis with hypocomplementemia. *Internal medicine* 2003; 42(8): 719-722
31. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327-331
32. Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I et al. Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 517-521
33. Gedalia A, Mendez EA, Craver R et al. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 153-156
34. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2189-2190
35. Reed AM, Haugen M, Pachman LM et al. The repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993; 122: 693-696
36. Батын ГМ, Кожарская ЛГ, Юшко ВД и др. Особенности иммунного статуса больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) с поражением почек. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «проблемы детской нефрологии», посвященной 75-летию НИИ педиатрии РАМН (Москва 15-16 октября 1997). М., 1997: 25*
37. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 189-192
38. Витворт ДжА, Лоренс Дж Р, ред. *Руководство по нефрологии*. Перевод с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. Медицина, М., 2000; 486
39. Sharma R, Jain S, Kher V. ANCA-associated Goodpasture's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis on penicillamine. *Indian J Nephrol* 2012; 22(1): 45-47
40. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1400-1406
41. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M et al. Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis. *Clin Nephrol* 2012; 77(2): 114-118
42. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(4): 246-256
43. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. *Клиницист* 2006; 4: 35-41
44. Immonen K, Pettersson T, Finne P et al. Decline in the incidence of renal failure due to amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 149
45. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15(4): 262-268
46. Малоч АВ, Хасабов НН. Амилоидоз. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста*. ИД МЕДПРАКТИКА-М, М., 2005; 519-538
47. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI век* 2008; 9(10): 44-51
48. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608-1618
49. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-2005
50. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер. арх* 1993; 6: 48-54
51. Potysova Z, Merta M, Tesar V et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941-945
52. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001; 40: 821-825
53. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *The New England Journal of Medicine* 1997; 25: 898-909
54. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Малинина ЕА и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза. *Клиническая нефрология* 2009; 55-62
55. Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. *Clin. Chem.* 1994; 40(7): 1284-1290
56. Lannergård A, Friman G, Ewald U et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Paediatr* 2005; 94(9): 1198-1202
57. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(10): 1435-1440
58. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 58-63
59. Li TW, Zheng BR, Huang ZX et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(5): 537-543
60. Targońska-Stępnik B, Dryglewska M, Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacological reports* 2010; 62: 719-725
61. Verine J, Mourad N, Desseaux K et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007; 38(12): 1798-1809
62. Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 850-856
63. Yamada T, Sato J, Okuda Y. Affinity of SAA with HDL may partially interpret SAA1 polymorphism related AA amyloidogenesis. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 94
64. Magy N, Benson MD, Liepnieks JJ et al. Cellular events associated with the initial phase of AA amyloidogenesis: insights from a human monocyte model. *Amyloid* 2007; 14(1): 51-63
65. Connolly M, Veale DJ, Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1296-1303
66. Cai H, Song C, Endoh I et al. Serum amyloid A induces monocyte tissue factor. *J Immunol* 2007; 178: 1852-1860
67. Okamoto H, Katagiri Y, Kiire A et al. Serum amyloid A activates nuclear factor-kappaB in rheumatoid synovial fibroblasts through binding to receptor of advanced glycation end-products. *J Rheumatol* 2008; 35(5): 752-756
68. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА и др. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. *Нефрология* 2012; 16(3), выпуск 2: 48-53
69. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946
70. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32(10): 3155-3162
71. Hamberg H, Westermarck GT, Davey E, Westermarck P.

Renal papillary necrosis in systemic amyloidoses. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 183

72. Benucci M, Maniscalchi F, Manfredi M. Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population. *Recenti Prog Med* 2007; 98(1): 16-19

73. Anelli MG, Torres DD, Manno C et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(8): 2519-2520

74. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7): 923-925

75. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2409-2415

76. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012; 39(7): 1348-1354

77. Blank N, Lorenz HM. Diagnostics and therapy of AA amy-

loidosis. *Pathologie* 2009; 30(3): 219-225

78. Murata S, Ueda M, Tanabe Y et al. Inhibitory effects of anti-IL-1 beta antibody in murine AA amyloidosis model. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 114

79. Kluge-Beckerman B, Benson MD. AA amyloidosis: potential therapy with antisense oligonucleotides. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 117

80. Wien TN, Leivestad T, Reisæter AV et al. Kidney transplantation in AA amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 117

81. Gillmore JD, Lovat L.B, Persey MR et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358(9275): 4-5

82. Kuroda T, Tanabe N, Harada T et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505

83. Ueno T, Takeda K, Nagata M. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 633-639

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.