

© А.А.Степанова, Н.Д.Савенкова, Г.А.Новик, Е.А.Дементьева, О.П.Гурина, 2012
УДК 616.72-002.77-053.32:616.633.96]:616-003.821

*А.А. Степанова¹, Н.Д. Савенкова¹, Г.А. Новик², Е.А. Дементьева³,
О.П. Гурина³*

КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ ПРОТЕИНУРИЮ

A.A. Stepanova, N.D. Savenkova, G.A. Novik, E.A. Dementieva, O.P. Gurina

CONCENTRATIONS OF SERUM AMYLOID PRECURSOR PROTEIN IN BLOOD AT PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AND PROTEINURIA

¹Кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, ³лаборатория патологии иммунного надзора Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить изменения концентрации сывороточного белка – предшественника амилоида (SAA) в крови детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), сопоставить концентрации SAA с изменениями в анализах мочи у пациентов с ЮРА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 60 детей с ЮРА. Определена концентрация SAA в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Оценены динамика общих анализов мочи, суточная протеинурия, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 31 из 60 больных (51,7%) изменения в анализах мочи не установлены. У 29 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (менее 1 г/м²/сут). У 1 больного с установленным ревматоидным амилоидозом почек на фоне длительного течения системной формы ЮРА протеинурия достигала 33 г/сут, снижение СКФ до 40 мл/мин, максимальная концентрация SAA в крови пациента – 828 нг/мл. У 59 из 60 пациентов с ЮРА СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в пределах возрастной нормы. Повышенная концентрация SAA в крови (292,3±30,9 нг/мл) выявлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3%). Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, у 28 (90,3%) выявлен повышенный уровень SAA в крови (205,7±44,3 нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 28 (96,6%) зафиксировано повышение концентрации SAA (378,8±36,7 нг/мл). Установлено статистически значимое различие: концентрация SAA в крови 28 пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию (378,8±36,7 нг/мл), достоверно выше, чем концентрация SAA (205,7±44,3 нг/мл) у 28 больных, не имеющих протеинурию. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ЮРА в 93,3% установлено повышение концентрации SAA в крови. Выявлено, что концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурию.

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

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To estimate concentrations of serum amyloid precursor protein (serum amyloid A protein – SAA) in blood of children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), to compare SAA concentration with pathology of urine analyses. **PATIENTS AND METHODS.** 60 children with JRA were examined. Concentration SAA in blood of patients was measured by an enzyme linked immunoelectrodiffusion essay. Dynamics of clinical urine analyses, daily proteinuria, total protein value, serum albumin value, glomerular filtration rate (GFR) were estimated by endogenous creatinine clearance. **RESULTS.** 31 of 60 patients (51,7%) had normal urine analyses. 29 patients (48,3%) had proteinuria, 28 from them had daily proteinuria value less than 1g/m²/24h. One patient with rheumatoid renal amyloidosis because of long-standing systemic JRA had proteinuria up to 33g/m²/24h, GFR - 40 ml/min, maximal SAA concentration 828 mg/l. 59 of 60 patients with JRA had normal GFR according to endogenous creatinine clearance. Increased blood SAA concentration (292,3±30,9 mg/l) was revealed in 56 of 60 children (93,3%). In 31 patients with JRA without proteinuria in 28 (90,3%) was observed increased SAA concentration (205,7±44,3 mg/l). In 28 of 29 patients with proteinuria (96,6%) was determined increased blood SAA concentration (378,8±36,7 mg/l). SAA concentration in 28 patients with proteinuria (378,8±36,7 mg/l) was authentically higher than SAA (205,7±44,3 mg/l) in blood of 28 patients without proteinuria. **CONCLUSION.** In 93,3% patients with JRA increased blood SAA concentration was determined. The results revealed that blood SAA concentration in patients with JRA and proteinuria was higher than in patients without proteinuria.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, serum amyloid precursor protein (SAA), kidney irritation, AA amyloidosis, proteinuria, children.

Степанова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
СПбГМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 8-921-420-61-42;
E-mail: ariwka@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

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 [1–3].

В настоящее время в мировой педиатрической ревматологии нет единого взгляда на терминологию и классификацию ЮРА. В практике ревматологических школ разных стран существуют три термина и соответствующие им классификации, которые можно рассматривать как эквиваленты друг друга: 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, ACR) [1, 3–7].

Значимым сходством трёх классификаций является выделение основных клинических вариантов артрита, значительно отличающихся по течению и исходам: системная форма, полиартикулярный, олигоартикулярный вариант [4, 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 [1, 3–5, 8]. 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. При наличии 4 из 16 признаков диагностируется «определённый» ЮРА [1, 3–5, 8].

Лечение ЮРА направлено на замедление процессов деструкции суставного хряща и предупреждение развития осложнений заболевания [9, 10]. 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»). 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 биологические агенты (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб) [1, 3, 5, 9, 11].

Протеинурию или нефротический синдром при ЮРА у детей объясняют развитием мембранозной нефропатии при использовании в терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, проявлениями ревматоидного васкулита, развитием ревматоидного амилоидоза почек [12].

ЮРА считается одной из основных причин развития вторичного АА-амилоидоза почек, приводящего к развитию почечной недостаточности [3, 8, 9, 12–15].

Амилоидоз характеризуется системным или локальным отложением в тканях нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида. 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 – белок острой фазы, относящийся к α -глобулинам [16–20]. В норме белок SAA присутствует в крови в концентрации, не превышающей 10–15 нг/мл [21–23].

В условиях хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит и другие системные воспалительные заболевания) происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови может увеличиться в 100–1000 раз и длительное время поддерживаться на высоком уровне. При этом повышается интенсивность образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что способствует развитию и прогрессированию амилоидоза [16, 24–27].

В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек прослежены несколько стадий: латентная стадия, проявляющаяся транзиторной протеинурией, протеинурическая стадия и стойкий нефротический синдром с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность [15, 28, 29].

Диагноз амилоидоза почек, предполагаемый по клиническим признакам, подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей. Наиболее достоверным мето-

дом является исследование биоптатов почки. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90–100% [19].

Ревматоидный амилоидоз может развиваться как через несколько месяцев от начала основного заболевания, так и через 15–25 лет [30].

Лечение вторичного АА-амилоидоза, по данным ряда исследований, заключается в терапии предрасполагающего заболевания и воздействии на этапы АА-амилоидогенеза. Перспективным методом профилактики и лечения АА-амилоидоза при ЮРА в настоящее время считается применение селективных ингибиторов фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб). Рекомендуют колхицин, антиамилоидный эффект которого связывают с воздействием на многие этапы амилоидогенеза. Необходимо пожизненное проведение терапии колхицином [8, 31, 32].

Цель исследования: оценить изменения концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, в зависимости от степени протеинурии, длительности течения основного заболевания, от клинического варианта ЮРА и периода ЮРА, сопоставить концентрации белка-предшественника SAA с клиническими проявлениями поражения почек у пациентов с ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 пациентов (18 мальчиков и 42 девочки) с ЮРА. Диагностика ЮРА проводилась в соответствии с Восточно-Европейскими диагностическими критериями ЮРА [1, 3–5, 8].

Пациенты с ЮРА распределены по группам в зависимости от давности основного заболевания, клинического варианта течения, активности ЮРА, наличия протеинурии по данным суточных анализов мочи на белок.

Определена концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) с использованием набора Invitrogen Hu SAA («Invitrogen Corporation», Канада) в условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМА. Оценены динамика общих анализов мочи, суточная протеинурия, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2003, Statistica for

Windows v. 6.1). Данные представлены как среднее арифметическое ($\bar{X}$) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Достоверность различий сравниваемых показателей определена по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни, параметрическому критерию t-Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст 60 пациентов с ЮРА на момент обследования составил от 1 года 6 мес до 17 лет (средний возраст $9,3 \pm 0,5$ лет).

У 39 из 60 детей диагностирована преимущественно суставная форма ЮРА (65,0%), у 21 пациента – системная форма ЮРА (35,0%). На момент обследования у 23 детей констатирован неактивный ЮРА (активность 0 степени), у 37 больных – активный ЮРА (I–III степень активности).

Давность от начала заболевания ЮРА к моменту катамнеза составила от 3 мес до 16 лет ($5,1 \pm 0,5$ лет). Из 60 пациентов у 33 (55,0%) длительность ЮРА составила менее 5 лет ($1,9 \pm 0,3$ года), у 27 больных (45,0%) давность заболевания достигала 5 лет и более ($8,9 \pm 0,5$ лет).

Терапия ЮРА проводилась в соответствии с международными стандартами и включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам), глюкокортикостероидные препараты (включая пульс-терапию метилпреднизолоном), антимагнетолит – метотрексат, ингибитор кальцинейрина – циклоспорин, ингибитор синтеза пиримидинов – лефлуномид, биологические агенты (абатацепт, этанерцепт, тоцилизумаб, инфликсимаб).

У 31 из 60 больных (51,7%) изменения в анализах мочи не установлены. У 29 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (до $0,4$ г/м²/сут).

У 1 больного с установленным по данным биопсии от 2010 г. ревматоидным амилоидозом почек на фоне длительного течения (давность ЮРА к моменту катамнеза – 14 лет) системной формы ЮРА выявлены протеинурия 33 г/м²/сут, гипопроteinемия ($43,0$ г/л), гипоальбуминемия ($19,7$ г/л), снижение СКФ до 40 мл/мин. Максимальная концентрация SAA в крови пациента составляла 828 нг/мл.

Из 60 пациентов при давности ЮРА менее 5 лет протеинурия выявлена у 14 детей (23,3%), при длительности ЮРА 5 лет и более протеинурия диагно-

Таблица 1

Повышение концентрации SAA в крови у пациентов с ЮРА

Группы пациентов с ЮРА	Повышение SAA у всех пациентов, нг/мл	Повышение SAA у пациентов с протеинурией, нг/мл
ЮРА	292,3±30,9 (n=56)	378,8±36,7 (n=28)
Длительность ЮРА < 5 лет	275,7±42,0 (n=31)	360,5±46,7 (n=14)
Длительность ЮРА ≥ 5 лет	312,8±46,2 (n=25)	397,0±57,9 (n=14)
Суставная форма ЮРА	264,6±37,7 (n=35)	369,1±46,8 (n=17)
Системная форма ЮРА	338,3±52,8 (n=21)	393,7±61,6 (n=11)
Неактивный ЮРА	250,8±52,1 (n=20)	318,3±55,0 (n=11)
Активный ЮРА	315,3±38,4 (n=36)	417,9±47,7 (n=17)

стирована у 15 больных (25,0%). Протеинурия выявлена у 18 из 39 пациентов с суставной формой ЮРА (46,2%), у 11 из 21 пациента с системным ЮРА (52,4%), а также у 12 из 23 больных с ЮРА в стадии ремиссии (52,2%), у 17 из 37 пациентов с обострением ЮРА (45,9%).

Уровни общего белка и альбумина сыворотки крови у 59 из 60 обследованных больных соответствовали норме (73,6±0,6 и 32,7±0,5 г/л соответственно).

У 59 из 60 обследованных пациентов с ЮРА нарушения функции почек по пробе Реберга не выявлены (СКФ по клиренсу эндогенного креатинина – 121,5±4,2 мл/мин).

Повышенная концентрация SAA в крови (292,3±30,9 нг/мл) установлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3%).

Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, зафиксированы у 3 больных (9,7%) концентрации SAA в пределах нормы, у 28 (90,3%) – повышенный уровень SAA в сыворотке крови (205,7±44,3 нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 1 пациента (3,4%) установлена нормальная концентрация SAA, у 28 (96,6%) – зафиксировано повышение концентрации SAA в крови (378,8±36,7 нг/мл). При сравнительном исследовании установлено статистически значимое различие: концентрация SAA в крови 28 пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию (378,8±36,7 нг/мл), достоверно выше, чем 205,7±44,3 нг/мл у 28 больных, не имеющих протеинурии ($p<0,01$).

Из 33 пациентов с давностью ЮРА менее 5 лет у 31 (93,9%) установлено повышение концентрации SAA в крови; из 27 больных с длительностью ЮРА 5 лет и более повышенный уровень SAA наблюдался у 25 детей (92,6%). У 14 пациентов, имеющих протеинурию при давности ЮРА менее 5 лет, обнаружено повышение концентрации SAA в крови в 100%; из 15 больных с протеинурией при длительности ЮРА 5 лет и более у 14 (93,3%) концентрация SAA превысила норму.

Из 39 больных с суставной формой ЮРА у 35 (89,7%) выявлена высокая концентрация SAA в

крови; из 18 пациентов – с суставной формой ЮРА, имеющих протеинурию, у 17 (94,4%) – обнаружено повышение уровня SAA. У 21 пациента с системной формой ЮРА в 100% зафиксировано повышение концентрации SAA; у 11 больных с системной формой ЮРА и протеинурией в 100% выявлен повышенный уровень SAA.

Из 23 детей с неактивным ЮРА у 20 (87,0%) зафиксирована повышенная концентрация SAA; из 37 пациентов с активным ЮРА высокий уровень SAA констатируется у 36 детей (97,3%). Из 12 больных с неактивным ЮРА, имеющих протеинурию, у 11 (91,7%) концентрация SAA превысила норму; у 17 детей с активным ЮРА и протеинурией в 100% выявлен высокий уровень SAA.

Уровни повышения концентрации SAA в рассмотренных группах пациентов с ЮРА представлены в табл. 1.

Проведено сравнительное исследование концентраций SAA в крови пациентов в зависимости от длительности течения ЮРА, клинического варианта ЮРА, периода ЮРА. Не установлено статистически значимого различия уровней SAA как среди всех пациентов в указанных группах, так и среди пациентов, имеющих протеинурию.

Корреляции между концентрацией SAA и уровнем общего белка и альбумина сыворотки крови, а также между SAA и степенью протеинурии у обследованных пациентов не установлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты оценки концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови 60 пациентов с ЮРА в возрасте от 1 года 6 мес до 17 лет и сопоставления полученных данных с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

Установлено повышение концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА в 93,3% случаев. Полученный результат можно объяснить тем, что SAA является белком острой фазы, относящимся к α-глобулинам. В ряде исследований подтвержде-

на роль SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с ревматоидным артритом [22–25, 33, 34]. G. Cunnane и соавт. (2000) показали, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом значительно превышает показатели SAA при других типах артрита [25]. M. Connolly и соавт. (2011) подтвердили наличие цитокиноподобных свойств у белка SAA и выявили механизм его влияния на ультраструктурные клеточные перестройки при ревматоидном артрите [34].

Согласно полученным нами результатам, концентрация SAA в крови пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у больных с ЮРА, не имеющих протеинурию. Установленные данные обращают на себя внимание в связи с тем, что, по данным литературы, в условиях хронического воспалительного процесса концентрация SAA в крови длительное время поддерживается на высоком уровне, при этом инициируется процесс образования фибрилл AA-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного AA-амилоидоза, наиболее частым и существенным проявлением которого является поражение почек [16, 17, 27, 33, 36]. В ряде исследований показано, что в клинических проявлениях ревматоидного амилоидоза почек наиболее ранней является латентная стадия, характеризующаяся транзиторной протеинурией, часто не достигающей степени нефротического синдрома, которая может быть не выявлена при однократном нефрологическом обследовании пациента с артритом [28, 29]. Это согласуется с данными R. Koivuniemi и соавт. (2008), которые в результате исследования 369 образцов материала аутопсии взрослых пациентов с ревматоидным артритом 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 [35]. Мы полагаем, что у пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, высокая вероятность наличия ранней стадии вторичного AA-амилоидоза почек.

Существует мнение, что вероятность возникновения AA-амилоидоза увеличивается при давности основного заболевания более 5 лет [9, 27]. В результате нашего исследования мы не выявили более высокого уровня SAA у больных с ЮРА при давности заболевания более 5 лет, что могло бы быть рассмотрено как доказательство увеличения

риска развития AA-амилоидоза при длительном течении ЮРА. Но по полученным нами данным прослежена тенденция к повышению концентрации SAA в крови при давности ЮРА 5 лет и более как у всех обследованных пациентов с ЮРА, так и среди больных с ЮРА, имеющих протеинурию. Наше наблюдение не подтверждает утверждения о том, что при длительности ЮРА более 5 лет повышается вероятность наличия процесса амилоидогенеза.

В ряде экспериментальных исследований показано, что SAA, как белок острой фазы воспаления и маркер активности воспалительного процесса, можно сравнивать с С-реактивным белком (СРБ) [24, 25, 36]. В нашем исследовании мы не установили статистически значимого различия концентраций SAA у пациентов с активным и неактивным ЮРА. Это может быть связано с выраженной чувствительностью реакции SAA 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, скорость оседания эритроцитов, СОЭ, СРБ и др.), и диагностируется 0 степень активности заболевания. Наше предположение согласуется с данными G. Cunnane и соавт. (2000), которые в своём исследовании установили, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом имеет наиболее сильную корреляцию с клиническими показателями активности заболевания в сравнении с СРБ и СОЭ [25].

Данные литературы и собственное исследование демонстрируют значительные изменения концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА и наличие связи этих показателей с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ЮРА в 93,3% установлено повышение концентрации SAA в сыворотке крови. Выявлена статистически достоверная связь уровня SAA в сыворотке крови и протеинурии у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем 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 AA-амилоидоза почек или мембранозной нефропатии, ассоциированной с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИВ. Ювенильный ревматоидный артрит. В: Самсыгина ГА, Щербакова МЮ, ред. *Кардиология и ревматология детского возраста*. ИД Медпрактика-М, М., 2004; 744
2. Баранов АА, Баженова ЛК, ред. *Детская ревматология*. Медицина, М., 2002; 336
3. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. ВЕДИ, М., 2007; 308
4. Насонов ЕЛ, ред. *Ревматология: Клинические рекомендации*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2011; 752
5. Новик ГА, Абакумова ЛН, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2008; (4): 23-27
6. Воронцов ИМ, Дубко МФ, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты. Опыт диагностики, клинического группирования и терапии. *Вестн Педиатрической академии* 2004; 13-19
7. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 921-930
8. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
9. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 15-26
10. Kwang NK. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 936-941
11. 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
12. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 256
13. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер арх* 1993; 6: 48-54
14. 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
15. 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
16. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 2: 231-234
17. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985; 21: 283-287
18. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 25: 898-909
19. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI века* 2008; 9(10): 44-51
20. Малкоч АВ, Хасабов НН. Амилоидоз. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста*. ИД МЕДПРАКТИКА-М, М., 2005; 519-538
21. Hijmans W, Sipe JD. Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 96-100
22. Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. *Clin Chem* 1994; 40(7): 1284-1290
23. 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
24. Li TW, Zheng BR, Huang ZX et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. *Chin Med J* 2010; 123(5): 537-543
25. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 58-63
26. Migita K, Eguchi K, Tsukada T et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Lab Invest* 1996; 75: 371-375
27. Rocken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002; 440: 111-122
28. 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
29. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946
30. Тареев ЕМ, Борисов ИА. Поражение почек при ревматоидном артрите. В: Тареев ЕМ, ред. *Клиническая нефрология. Том 2*. Медицина, М., 1983; 189-200
31. Blank N, Lorenz HM. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis. *Pathologe* 2009; 30(3): 219-225
32. 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
33. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 109-118
34. 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
35. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15(4): 262-268
36. 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

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.