

О.В. Синяченко
Т.Б. Бевзенко
Г.А. Гончар

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК ПРИ АРТРИТЕ

Донецкий национальный
 медицинский университет
 им. Максима Горького

Ключевые слова: почки,
 амилоидоз, артрит.

Резюме. Наиболее частой причиной развития вторичного (реактивного) амилоидоза почек среди воспалительных болезней суставов является анкилозирующий спондилоартрит, при котором повышаются темпы возникновения патологического процесса с увеличением длительности заболевания. Факторами риска амилоидоза у больных ревматоидным артритом являются пожилой возраст, поражение плечевых суставов, эндокарда и клапанов сердца, наличие дигитального артериита и стойкого тромбоцитоза, при болезни Бехтерева — поражение грудино-ключичных сочленений, крупный остеокистоз и стойкая гиперлипидемия, при псориатической артропатии — длительность болезни более 15 лет, экссудативная форма псориаза, дебют болезни с суставного синдрома и наличие стойких тендовагинитов, при подагре — возраст на начало заболевания — до 50 лет, начало суставного синдрома с гонита, раннее появление тофусов, наличие эпифизарного остеопороза, артикулярных кальцификатов и метаболического синдрома. Амилоидоз почек определяет тяжесть костно-деструктивных изменений суставов, развитие внесуставных (системных) признаков, выраженность узураций суставных костей.

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный (реактивный) амилоидоз почек (АП) типа АА относится к угрожающим жизни осложнениям течения артрита (Dember L.M., 2009; Lachmann H.J., Gillmore J.D., 2010; Zdrojewski Z., 2010), от которого во многом зависит выживаемость больных (Wien T.N., 2008; Obici L. et al., 2009). За последние годы численность этих пациентов увеличивается, что делает данную проблему еще более актуальной (Nishi S. et al., 2008).

Причинами развития АП являются ревматоидный артрит (РА) (Stankovic K., Grateau G., 2008; Nobre C.A. et al., 2010), анкилозирующий спондилоартрит (АС) (Cammelli D., 2006; Kobak S. et al., 2007), псориатический артрит (ПсА) (Ryan J.G. et al., 2006), хронический подагрический артрит (ПА) (Vernerovsky Z. et al., 2006). Необходимо отметить, что при жизни пациентов с воспалительными заболеваниями суставов АП диагностируют только в 37% наблюдений (Koivuniemi R. et al., 2008), а асимптоматическое течение АП — у 7–8% больных РА (Benucci M. et al., 2007). Для РА с АП характерно учащение в 1,7 раза случаев заболевания у носителей HLA-DRB1*04 (аллели *0401, *0405, *0410) и у пациентов с мутациями аллелей R408Q и P369S (Migita K. et al., 2008). При артрите клинически подозреваемый АП подтверждается данными морфологического исследования нефробиоптатов в 77% наблюдений (Bauerovsky L. et al., 2009).

Протеолитическое расщепление АА-фибрилярных протеинов влияет на характер АП при воспалительных болезнях суставов. Способствуют амилоидогенезу высокие активности матриксных металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов и ядерного фактора κB в крови и суставных тканях больных РА, АС и ПсА (Ray A. et al., 2004; Keeling J., Herrera G.A., 2005). Эти ревматические заболевания характери-

зуются наличием домена пирина, модулирующего продукцию интерлейкина- 1β (Bilginer Y. et al., 2009), значительно усиливающего синтез С-реактивного протеина, уровень которого в сыворотке прямо коррелирует с параметрами амилоидного белка и с тяжестью течения АП (Trinn C., 2010).

Цель и задачи данного исследования — оценка частоты вторичного АП при воспалительных болезнях суставов, особенности течения при этом суставного синдрома и экстраартикулярных признаков РА, АС, ПсА и ПА, отличия от другой патологии почек, определение при различных нозологиях факторов риска развития АП, обсуждение перспектив современных методов лечения.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Донецком областном ревматологическом и нефрологическом центрах клинического территориального медицинского объединения под наблюдением пребывал 1821 пациент с воспалительными заболеваниями суставов, среди которых у 293 человек диагностирован РА, у 194 — АС, у 241 — ПсА, у 415 — хламидийный или ерсиниозный реактивный артрит (РеА), у 678 — ПА. Соотношение мужчин и женщин в этих группах соответственно составило 1:4, 12:1, 1:1, 3:1 и 7:1, а средний возраст — $36,3 \pm 0,71$; $36,1 \pm 0,80$; $41,8 \pm 0,75$; $35,2 \pm 0,56$ и $48,8 \pm 0,34$ года.

При подозрении на АП больным на фоне атаралгезии (внутривенное введение дифенгидрамина, диазепама, тримеперидина) под контролем ультразвукового исследования почки по методике «True-Cut» с помощью высокоскоростного пистолета «Biopty-Bard» выполняли нефробиопсию (в редких случаях проводили биопсию десны, прямой кишки, подкожно-жировой клетчатки). АП диагностирован в 13 (6,7%) наблюдениях АС,

в 11 (3,8%) — РА, в 8 (3,3%) — ПсА, в 19 (2,8%) — ПА и в 1 (0,2%) — РеА. Все пациенты с АС, РеА и ПА с АП были мужчинами. Полученные данные противостоят имеющимся в литературе, поскольку наиболее частой причиной АП среди больных артритом считается не АС, а РА (Stankovic K., Grateau G., 2008; Nobre C.A. et al., 2010).

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое («Envisor-Philips», Голландия) исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), сонографию почек («SSD1100-Aloka», Япония), радиоренографию («Gamma», Венгрия), электрокардиографию («МІДАК-ЕК1Т», Украина, «Fukuda Denshi Cardimax-FX326», Япония), эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens», Германия). Биохимические и иммунологические исследования проведены с помощью анализаторов «Vitalab-Flexor» (Нидерланды), «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония), иммуноферментные — на ридере «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), физико-химические — на компьютерных тензиореометрах «MPT2-Lauda» (Германия) и «ADSA-Toronto» (Италия-Германия-Канада), атомно-эмиссионные и атомно-абсорбционные — на спектрометрах «IRIS Intrepid II XDL» и «SolAAr Mk2 MOZe» (Великобритания).

Статистическая обработка полученных результатов исследований выполнена на персональном компьютере с помощью вариационного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (лицензионные программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения, их ошибки, среднеквадратические отклонения, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, χ -квадрат и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рис. 1, при АС не только установлена более высокая частота развития АП, а и преобладали темпы прогрессирования такого патологического процесса в зависимости от длительности заболевания. По данным однофакторного дисперсионного анализа при РА на формирование АП оказывают воздействие возраст больных, наличие висцеральных проявлений патологического процесса, дигитального артериита и стойкого тромбоцитоза, а также поражение плечевых суставов, центральной нервной системы, эндокарда и клапанов сердца. Средний возраст больных с АП составил $53,2 \pm 2,48$ года, а у остальных пациентов — $45,4 \pm 0,69$ года ($p=0,028$). При РА с АП дигитальный артериит диагностирован в 11,4 раза чаще ($p<0,001$), признаки изменений со стороны головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия, астеновегетативный, кортиконуклеарный и псевдобульбарный синдромы) — в 10,9 раза ($p<0,001$), эндокардит и клапанные повреждения — в 2,6 раза

($p=0,043$), омагрит — в 1,9 раза ($p=0,025$), тромбоцитоз — в 1,8 раза ($p=0,033$).

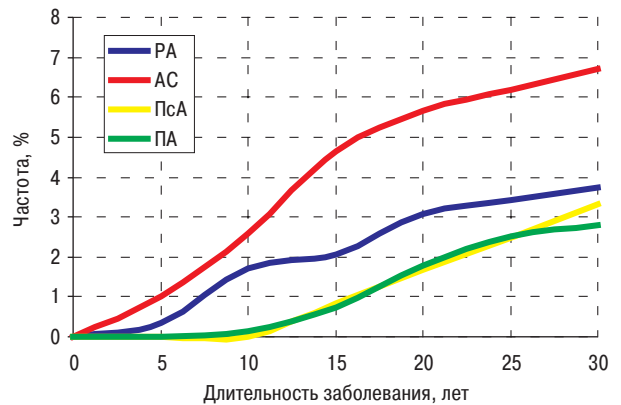


Рис. 1. Частота развития АП у пациентов с артритом в зависимости от длительности заболевания

Появление мочевого синдрома у больных РА всегда настораживает в плане развития АП, хотя дифференциальная диагностика в этих случаях должна проводиться с гломерулонефритом и тубулоинтерстициальным нефритом (обычно вследствие нефротоксического действия применяемых медикаментозных средств) (Schwartz A., Markert-Hermann E., 2005). Подчеркнем, что по данным нефробиопсии частота ревматоидного гломерулонефрита по сравнению с АП в 2–3 раза выше (Icardi A. et al., 2003). Морфологически АП у больных РА часто протекает с экстракапиллярными полулуниями, напоминающими таковые у больных быстро прогрессирующим гломерулонефритом (Masutani K. et al., 2008). Помимо амилоидных отложений, в почках выявляют депозиты иммуноглобулина А в мезангиуме и иммуноглобулина G вдоль капиллярных стенок в клубочках (Hoppa M. et al., 2006), а прогноз негативными факторами в отношении темпов прогрессирования АП являются выраженные поражения сосудов и тубулоинтерстициальный компонент патологического процесса (Sasatomi Y. et al., 2007).

По нашим данным у 2,7% больных РА при морфологическом исследовании нефробиоптатов выявлено мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит в соотношении 1:3 с закономерными тубулоинтерстициальными изменениями (лимфогистиоцитарная инфильтрация, склероз), отложением в клубочках почек и строме иммуноглобулинов А, G и М, С3- и С1q-компонентов комплемента. Необходимо отметить, что II–III стадия хронической почечной недостаточности установлена у 36,4% больных РА с АП, а в случаях ревматоидного гломерулонефрита III стадия вообще отсутствовала, а II констатирована в 12,5% наблюдений ($p=0,028$).

Как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ, развитие АП при РА влияет на появление интегральных внесуставных признаков болезни ($p<0,001$). В первую очередь сказанное касается увеличения размеров камер сердца и формирования диастолической дисфункции левого желудочка, на что указывает однофакторный анализ. Зависимы от АП и темпы прогрессирования артрита

($p=0,031$). Отметим, что у 81,8% больных РА с АП отмечали III–IV стадию суставного синдрома, тогда как в остальных случаях — только 51,8% ($p<0,001$). При АП в 2,6 раза чаще выявляли изменения миокарда ($p=0,021$), в 3,3 раза — диастолическую дисфункцию левого желудочка сердца ($p=0,004$).

Среди больных АП вследствие АС нефротический синдром констатирован у каждого четвертого обследованного, снижение функции почек (хроническая почечная недостаточность I–II стадии) — у 84,6%. Проведенный ANOVA свидетельствует о том, что факторами риска развития АП при АС являются поражение грудино-ключичных сочленений ($p=0,037$), наличие крупного остеокистоза ($p=0,048$), эпифизарного остеопороза ($p=0,026$) и стойкой гиперлипидемии ($p=0,040$), которые среди таких больных соответственно констатированы чаще в 4,7, в 2,3, в 2,1 и в 2,0 раза. Сформировавшийся АП оказывает негативное воздействие на развитие узураций суставных костей ($p=0,027$), атеросклероза ($p=0,049$) и диастолической дисфункции левого желудочка сердца ($p=0,046$).

АП влияет на интегральные биохимические и физико-химические показатели мочи ($p<0,001$), в частности, определяя параметры в ней фибронектина, β_2 -микроглобулина, нитритов, межфазной активности при времени «жизни поверхности», равном 1 с, 100 с и бесконечности (равновесное или статическое поверхностное натяжение), а также вязкоэластичные и релаксационные свойства, о чем свидетельствует многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ. У пациентов с АП и у остальных больных АС (рис. 2) оказались высокодостоверными ($p<0,001$) различия показателей фибронектинурии ($608,5\pm 26,50$ и $470,3\pm 2,97$ мкг/л соответственно), β_2 -микроглобулинурии ($88,9\pm 7,58$ и $44,1\pm 1,47$ мкг/л соответственно), нитритурии ($6,8\pm 0,45$ и $5,8\pm 0,06$ мкмоль/л соответственно). Нами установлено, что стойкий уровень β_2 -микроглобулина в моче >120 мкг/л ($>M+\sigma$ больных АС с АП) является прогностически негативным критерием в отношении развития и прогрессирования такой почечной патологии.

В 1 случае АП вследствие ПсА диагностирован нефротический синдром, а в 3 — снижение функции почек. Развитие АП тесно связано с длительностью заболевания. Так, средняя продолжительность псориаса у пациентов с АП составила $22,0\pm 3,41$ года, а в остальных случаях — в 2,1 раза меньше ($10,5\pm 0,61$ года; $p=0,001$). Фактором риска формирования АП можно считать наличие у больных стойкого тендовагинита, который выявляли в 6,7 раза чаще ($p<0,001$). Следует подчеркнуть, что АП в 5,4 раза чаще развивается при экссудативной форме кожного псориаса ($p=0,002$), с одинаковой частотой — при инфильтративно-бляшечной и в 1,8 раза реже — при вульгарной ($p=0,079$). Еще одним фактором риска АП при псориазе считаем дебют заболевания с суставного синдрома, что констатировано в 2,4 раза чаще ($p=0,021$). Отмечен любопытный и пока труднообъяснимый факт: узурации суставных поверхностей костей отмечались в 3,3 раза чаще в случаях АП ($p=0,008$), но анкило-

зирование суставов зарегистрировано исключительно у 3,4% пациентов без такой почечной патологии, хотя результаты оказались недостоверными.

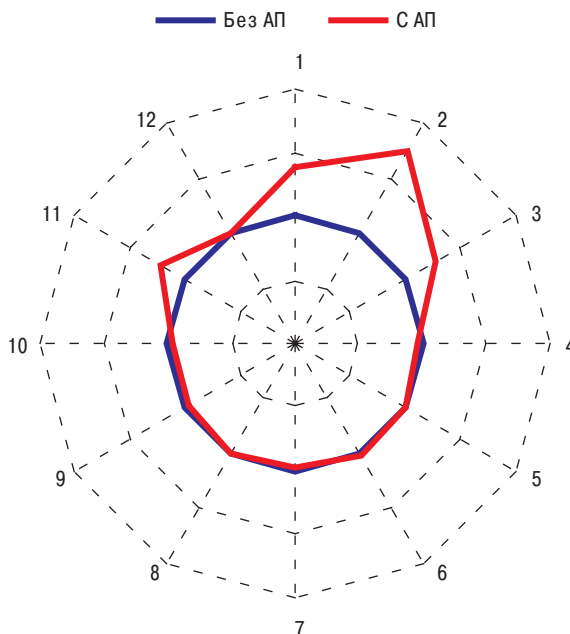


Рис. 2. Изменения биохимических и физико-химических параметров мочи при АС с АП по сравнению с остальными больными, которые приняты за 100%. 1 — фибронектин, 2 — β_2 -микроглобулин, 3 — нитриты, 4 — мочевая кислота, 5 — поверхностное натяжение при $t=0,01$ с, 6 — поверхностное натяжение при $t=1$ с, 7 — поверхностное натяжение при $t=100$ с, 8 — поверхностное натяжение при $t\rightarrow\infty$, 9 — вязкоэластичность, 10 — релаксация, 11 — угол наклона тензиореограмм, 12 — фазовый угол тензиореограмм

АП при ПА развивается чаще у лиц с генетически обусловленным дефектом пуринового обмена, в частности врожденного нарушения активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (Vernerovsky Z. et al., 2006). По нашим данным, у всех пациентов с подагрой с АП первые признаки заболевания появились в возрасте до 50 лет ($p=0,030$). АП зарегистрирован только у пациентов с хронической формой артрита ($p=0,001$) и наличием периферических тофусов ($p=0,022$), что чаще отмечено по сравнению с остальными больными в 1,6 и в 1,5 раза. Кроме того, у обследованных с АП в 5,1 раза чаще диагностировали эпифизарный остеопороз ($p<0,001$), в 3,8 раза — внутрисуставные кальцификаты ($p<0,001$), в 2,4 раза — костные артикулярные узураты ($p=0,001$).

Безусловно, самым частым признаком в дебюте заболевания был криз первого плюснефалангового сустава (65,3% наблюдений), который, как известно, входит в диагностические критерии подагры. Вместе с тем, у 26,3% обследованных лиц с АП заболевание дебютировало с гонита, что в 3,8 раза чаще, чем у остальных пациентов ($p=0,002$). В свою очередь, у каждого пятого пациента без АП в начале болезни отмечалось воспаление голеностопного сустава, что не зарегистрировано в группе пациентов с АП ($p=0,030$).

Течение АП при ПА в рамках развития и прогрессирования почечной недостаточности (рис. 3) менее благоприятно, чем других форм нефропатии (мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит, гло-

мерулонефрит). Если хроническая почечная недостаточность III–V стадии установлена у 31,5% больных с АП, то при других вариантах поражения почек — только у 8,8% ($p < 0,001$). У 81 больного с ПА во время нефробиопсии или при секционном исследовании выявлены морфологические признаки гломерулонефрита. В 50 наблюдениях (7,6% общего числа больных, или 61,7% лиц с гломерулонефритом) имел место мезангиопролиферативный вариант, в 29 (4,4%, или 35,8%) — мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный), в 2 (0,3%, или 2,5%) — мембранозный.

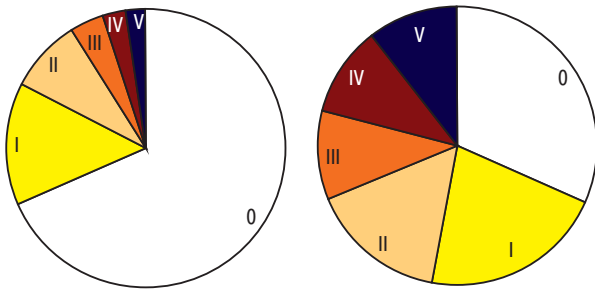


Рис. 3. Распределение больных ПА с АП и с остальными формами нефропатии по стадиям хронической почечной недостаточности. Справа — АП, слева — другие нефропатии. 0, I, II, III, IV, V — стадия хронической почечной недостаточности

Больные подагрой с АП и гистологически подтвержденным гломерулонефритом достоверно отличались между собой по средним показателям в крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты, по клиренсу креатинина, мочевины и нитритов (рис. 4). В свою очередь, при АП на 38,4% превалировал уровень нитритов ($p = 0,042$), на 66,3% — параметры клиренса мочевой кислоты ($p = 0,026$), на 49,3% — клиренса оксипуринола ($p = 0,037$), но при этом оказались более низкими на 21,0% значения оксипуринолемии ($p = 0,044$).

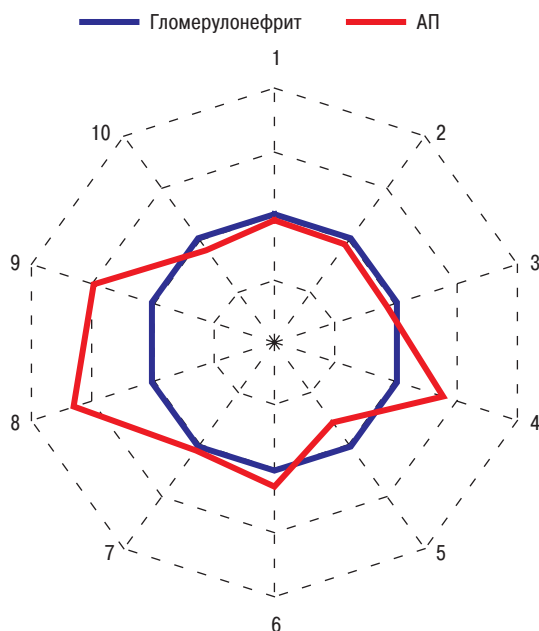


Рис. 4. Изменения показателей азотовыделительной функции почек при ПА с АП по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом, которые приняты за 100%. 1 — креатинин крови, 2 — мочевина крови, 3 — мочевая кислота крови, 4 — нитриты крови, 5 — оксипуринол крови, 6 — клиренс креатинина, 7 — клиренс мочевины, 8 — клиренс мочевой кислоты, 9 — клиренс оксипуринола, 10 — клиренс нитритов

Как свидетельствуют результаты дисперсионного анализа, на развитие АП при ПА оказывает влияние метаболический синдром ($p = 0,009$). Заметим, что ожирение у обследованных пациентов с АП отмечено в 2,3 раза чаще ($p = 0,031$), а сахарный диабет II типа — в 3,6 раза ($p = 0,006$). Между тем, наличие АП негативно влияет на частоту развития подагрического стеноза левого атриовентрикулярного отверстия, перенесенного инфаркта миокарда, мерцательной аритмии, гипертрофии мышцы левого желудочка сердца и дилатации полости левого предсердия, что выявлено чаще в 11,3 раза ($p < 0,001$), в 6,4 раза ($p < 0,001$), в 4,4 раза ($p = 0,008$), в 2 раза ($p < 0,001$) и в 5,8 раза ($p < 0,001$) (таблица).

Таблица

Взаимосвязь течения артрита с АП		
Болезнь	Факторы риска развития АП	Влияние АП на течение болезни
РА	Пожилыи возраст Поражение плечевых суставов Поражение эндокарда и клапанов сердца Наличие дигитального артериита Наличие стойкого тромбоцитоза	Тяжесть костно-деструктивных изменений суставов Развитие внесуставных (системных) признаков Поражение миокарда, изменения камер сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка сердца
АС	Поражение грудино-ключичных сочленений Крупный остеокитоз Стойкая гиперлипидемия	Тяжесть узурации костей суставов Аортофиброз Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца
ПсА	Длительность болезни >15 лет Экссудативная форма кожного псориаза Дебют псориаза с поражения суставов Наличие стойкого тендовагинита	Тяжесть узураций костей суставов Редкое анкилозирование суставов
ПА	Возраст начала болезни до 50 лет Дебют болезни с гонита Наличие эпифизарного остеопороза Наличие суставных кальцификатов Раннее появление тофусов Наличие метаболического синдрома	Тяжесть суставного синдрома Тяжесть сопутствующей ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, мерцание предсердий, увеличение размеров камер сердца) Поражение митрального клапана сердца

Лечение АП у больных РА, АС, ПсА и ПА представляет собой крайне сложную задачу (Pettersson T. et al., 2008; Dember L.M., 2009; Li J. et al., 2009), хотя описаны спонтанные ремиссии такой почечной патологии (Millet A. et al., 2009). Основой профилактики развития АП при воспалительных заболеваниях суставов считается их эффективная базисная патогенетическая терапия (Zdrojewski Z., 2010). Следует подчеркнуть, что какое-либо положительное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов разных групп на течение АП у больных артритом, даже в процессе относительно продолжительного применения (>4 мес), отсутствует (Kahvecioglu S. et al., 2006). Это касается также метотрексата и других иммунодепрессантов цитотоксического действия, 4-аминохинолиновых производных, препаратов золота и D-пеницилламина — основных базисных медикаментозных средств в лечении РА

и AC (Icardi A. et al., 2003; Smith G.R. et al., 2004; Perry M.E. et al., 2008).

Блокатором взаимодействия проамилоидных гликозаминогликанов с амилоидным белком является ингибитор фибриллогенеза эпродизат (Manenti L. et al., 2008; Zdrojewski Z., 2010), который начинают применять для лечения АП у больных артритом (Dember L.M. et al., 2007; Hazenberg B.P. et al., 2007). Длительное применение базисного препарата лефлуномида у больных РА и АС способствует снижению содержания амилоидного белка в сыворотке крови, что дает право высказать гипотезу о целесообразности назначения лефлуномида в случаях развития реактивного АП (Migita K. et al., 2005; Targozska-Stypniak B. et al., 2010). Определенная надежда при лечении вторичного АП у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов возлагается на антицитокиновые препараты биологической терапии, такие как адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт, обладающие противоамилоидным действием (Ballarín J., Dyaz M., 2008; Manenti L. et al., 2008; Blank N., Lorenz H.M., 2009; Nobre C.A. et al., 2010). Подавляет процессы амилоидогенеза применяемый для купирования подагрического суставного криза препарат колхицин, который в процессе постоянного приема в низких дозах (1,5–2 мг/сут) может оказаться полезным у больных хроническим ПА, осложненным АП. В перспективе критерием не только ранней диагностики АП, но и контроля за эффективностью лечения при заболеваниях суставов станет оценка параметров в сыворотке крови антител к амилоидному белку (чувствительность метода составляет 84%, специфичность — 99%) (Hazenberg B.P. et al., 2007).

ВЫВОДЫ

1. Появление неясного мочевого синдрома у больных артритом для исключения вторичного АП диктует необходимость выполнения нефробиопсии и оценки в крови показателей антител к амилоидному белку.

2. Наиболее частой причиной развития реактивного АП среди воспалительных болезней суставов является АС, при котором повышаются темпы возникновения патологического процесса согласно увеличению длительности заболевания.

3. Факторами риска АП у больных РА являются пожилой возраст, поражение плечевых суставов, эндокарда и клапанов сердца, наличие дигитального артериита и стойкого тромбоцитоза, при АС — поражение грудино-ключичных сочленений, крупный остеокитоз и стойкая гиперлипидемия, при ПсА — длительность болезни >15 лет, экссудативная форма кожного псориаза, дебют болезни с суставного синдрома и наличие стойкого тендовагинита, при ПА — возраст начала заболевания до 50 лет, дебют суставного синдрома с гонита, раннее появление тофусов, наличие эпифизарного остеопороза, артикулярных кальцификатов и метаболического синдрома.

4. АП у больных РА определяет тяжесть костно-деструктивных изменений суставов, развитие вне-

суставных (системных) признаков, поражение миокарда, увеличение камер сердца и диастолическую дисфункцию левого желудочка сердца, при АС — выраженность узураций суставных костей, аортофиброза и диастолической дисфункции левого желудочка, при ПсА — степень узураций костей и редкое анкилозирование суставов, при ПА — тяжесть суставного синдрома, сопутствующей ишемической болезни сердца, поражение митрально-го клапана сердца.

5. Для лечения АП при всех воспалительных заболеваниях суставов будет перспективным назначение эпродизата, при РА, АС и ПсА — лефлуномида и противцитокиновых препаратов, а у больных ПА — постоянное применение колхицина в низких дозах.

ЛИТЕРАТУРА

- Ballarín J., Dyaz M.** (2008) Management of immune suppression in systemic diseases affecting the kidney. *Nefrologia*, 28 (5): 91–96.
- Bauerovsky L., Honsovsky E., Rysavsky R. et al.** (2009) Systemic amyloidoses in renal biopsy samples. *Cesk. Patol.*, 45(3): 64–68.
- Benucci M., Maniscalchi F., Manfredi M.** (2007) Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population. *Recenti Prog.*, 98(1): 16–19.
- Bilginer Y., Ayaz N.A., Ozen S.** (2009) Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin. Rheumatol.*, 29(2): 209–210.
- Blank N., Lorenz H.M.** (2009) Diagnostics and therapy of AA amyloidosis. *Pathologie*, 30(3): 219–225.
- Cammelli D.** (2006) Extra-articular manifestations of seronegative spondylarthritis. *Recenti Prog. Med.*, 97(5): 280–289.
- Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P. et al.** (2007) Eprodizate for AA amyloidosis trial group: eprodizate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 356(23): 2349–2360.
- Hazenberg B.P., Bijzet J., Limburg P.C. et al.** (2007) Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis. *Amyloid*, 14(2): 133–140.
- Honma M., Toyoda M., Miyauchi M. et al.** (2006) Case of rheumatoid arthritis with various histological lesions of the kidney. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 48(2): 67–73.
- Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al.** (2003) Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 55(2): 76–85.
- Kahvecioglu S., Dilek K., Akdag I. et al.** (2006) Effect of indomethacin and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on proteinuria and renal function in patients with AA type renal amyloidosis. *Nephrology*, 11(3): 232–237.
- Keeling J., Herrera G.A.** (2005) Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.*, 68(4): 1590–1603.
- Kobak S., Oksel F., Kabasakal Y. et al.** (2007) Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin. Rheumatol.*, 26(12): 2191–2194.
- Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al.** (2008) Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*, 15(4): 262–268.
- Lachmann H.J., Gillmore J.D.** (2010) Renal amyloidosis. *Br. J. Hosp. Med.*, 71(2): 83–86.
- Li J., Zhao Y., Zeng L.J. et al.** (2009) The effects and safety of bortezomib combined with dexamethasone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 48(9): 741–744.
- Manenti L., Tansinda P., Vaglio A.** (2008) Eprodizate in amyloid A amyloidosis: A novel therapeutic approach? *Expert. Opin. Pharmacother.*, 9(12): 2175–2180.
- Masutani K., Nagata M., Ikeda H. et al.** (2008) Glomerular crescent formation in renal amyloidosis: A clinicopathological study and

demonstration of upregulated cell-mediated immunity. Clin. Nephrol., 70(6): 464–474.

Migita K., Miyashita T., Maeda Y. et al. (2005) An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. Rheumatology, 44(4): 443–448.

Migita K., Nakamura T., Maeda Y. et al. (2008) MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. Clin. Exp. Rheumatol., 26(6): 1091–1094.

Millet A., Rioux-Leclercq N., Le Lay J.P. et al. (2009) Unexpected remission of renal AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 76(4): 431–432.

Nishi S., Alchi B., Imai N. et al. (2008) New advances in renal amyloidosis. Clin. Exp. Nephrol., 12(2): 93–101.

Nobre C.A., Callado M.R., Rodrigues C.E. et al. (2010) Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective. Rev. Bras. Reumatol., 50(2): 205–210.

Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. (2009) Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: A critical overview. Arthritis Rheum., 61(10): 1435–1440.

Perry M.E., Stirling A., Hunter J.A. (2008) Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. Clin. Rheumatol., 27(7): 923–925.

Pettersson T., Kontinen Y.T., Maury C.P. (2008) Treatment strategies for amyloid A amyloidosis. Expert. Opin. Pharmacother., 9(12): 2117–2128.

Ray A., Kumar D., Ray P. et al. (2004) Transcriptional activity of serum amyloid A-activating factor-1 is regulated by distinct functional modules. J. Biol. Chem., 279(52): 54637–54646.

Ryan J.G., Dorman A.M., O'Connell P.G. (2006) AA amyloidosis in psoriatic arthritis. Ir. J. Med. Sci., 175(2): 81–82.

Sasatomi Y., Sato H., Chiba Y. et al. (2007) Prognostic factors for renal amyloidosis: A clinicopathological study using cluster analysis. Intern. Med., 46(5): 213–219.

Schwartz A., Marker-Hermann E. (2005) Renal manifestations of rheumatic diseases. Z. Rheumatol., 64(1): 18–25.

Smith G.R., Tymms K.E., Falk M. (2004) Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. Intern. Med. J., 34(9–10): 570–572.

Stankovic K., Grateau G. (2008) Amyloidosis AA. Nephrol. Ther., 4(4): 281–287.

Targozska-Stypniak B., Dryglewska M., Majdan M. (2010) Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. Pharmacol. Rep., 62(4): 719–725.

Trinn C. (2010) Amyloidosis. Orv. Hetil., 151(29): 1182–1189.

Vernerovsky Z., Rychlyk I., Brunerovsky L. et al. (2006) An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout: The first description of familial occurrence. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 25(9–11): 1305–1308.

Wien T.N. (2008) Treatment of amyloidosis. Tidsskr. Nor. Laegeforen, 128(12): 1397–1400.

Zdrojewski Z. (2010) Amyloidosis in rheumatic diseases. Ann. Acad. Med. Stetin, 56(1): 7–15.

АМІЛОЇДОЗ НИРОК ПРИ АРТРИТІ

**О.В. Синяченко, Т.Б. Бевзенко,
Г.А. Гончар**

Резюме. Найчастішою причиною розвитку вторинного (реактивного) амілоїдозу нирок серед запальних хвороб суглобів є анкілозивний спондилоартрит, при якому підвищуються темпи виникнення патологічного процесу зі збільшенням тривалості захворювання. Факторами ризику

амілоїдозу у хворих на ревматоїдний артрит є похилий вік хворих, ураження плечових суглобів, ендокарда й клапанів серця, наявність дигітального артеріїту та стійкого тромбоцитозу, при хворобі Бехтерева — уражень грудниноключичних зчленувань, крупний остеокістоз і стійка гіперліпідемія, при псоріатичній артропатії — тривалість хвороби понад 15 років, ексудативна форма псоріазу, дебют хвороби із суглобового синдрому і наявність стійких тендовагінітів, при подагрі — вік початку захворювання до 50 років, початок суглобового синдрому з гоніту, рання поява тофусів, наявність епіфізарного остеопрозу, артикулярних кальцифікатів і метаболічного синдрому. Амілоїдоз нирок визначає тяжкість кістково-деструктивних змін суглобів, розвиток позасуглобових (системних) ознак, вираженість узурацій суглобових кісток.

Ключові слова: нирки, амілоїдоз, артрит.

RENAL AMYLOIDOSIS IN ARTHRITIS

**O.V. Synyachenko, T.B. Bevzenko,
G.A. Gonchar**

Summary. Among the inflammatory disease of joints the most frequent cause of secondary (reactive) renal amyloidosis is ankylosing spondylarthritis, resulting in the increase of occurrence rates of pathological process according to the prolongation of disease duration. The risk factors of renal amyloidosis include the following: in rheumatoid arthritis — elderly age of patients, defeat of shoulder joints, endocardium and the cardiac valves, the digital arteritis and constant thrombocytosis; in Bekhterev's disease — defeat of the sternoclavicular joints, large osteocystosis and constant hyperlipidemia; in psoriatic arthropathy — disease duration more than 15 years, exudative form of psoriasis, debut of disease from a joint syndrome and presence of persistent tendovaginitis; in gout — age of the disease beginning under 50 years, the beginning of joint syndrome from the knees, early appearance of tophus, presence of epiphysial osteoporosis, characteristic crystals in joint fluid and metabolic syndrome. Renal amyloidosis determines severity of bone-destructive changes of joints, development of extra-articular (system) signs, intensity of erosion joint bones.

Key words: kidneys, amyloidosis, arthritis.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16
Донецкий национальный медицинский
университет им. Максима Горького
E-mail: synyachenko@ukr.net