

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-01>

## Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом

**В. Рамеев**, кандидат медицинских наук,  
**Л. Козловская**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Рамеева**,  
**П. Тао**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**E-mail:** vvrameev@mail.ru

*Анализ данных, полученных в обширной группе больных, позволил представить современную структуру причин и клинических проявлений АА-амилоидоза. По результатам оценки уровней SAA и S100A12 рассматриваются принципиальные особенности амилоидогенеза в условиях хронического воспаления, обсуждаются основные особенности этиологии и течения амилоидоза, предложены подходы к оптимизации стратегии ведения больных.*

**Ключевые слова:** АА-амилоидоз, SAA, ревматоидный артрит, аутовоспалительные заболевания, периодическая болезнь, болезнь Кастльмана, S100A12.

**Для цитирования:** Рамеев В., Козловская Л., Рамеева А. и др. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом // Врач. – 2019; 30 (5): 3–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-01>

В настоящее время амилоидоз рассматривают как группу заболеваний, общим признаком которых является отложение в тканях и органах амилоида – гликопротеида фибриллярной структуры, специфическим свойством которого является способность к двойному лучепреломлению в поляризованном свете вследствие наличия многочисленных элементов с кросс- $\beta$ -складчатой конформацией. Выявление этого свойства при окраске конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете лежит в основе диагностики любого типа амилоидоза.

В 1971 г. E. Benditt и соавт. [1, 2] показали, что при вторичном амилоидозе амилоид образован сывороточным амилоидным А-белком (serumamyloid A-protein – SAA) [3]. В том же году G. Glenner обнаружил, что при первичном амилоидозе амилоид образован легкими цепями иммуноглобулинов (ЛЦИ) [4]. Потребовалось еще около 30 лет, чтобы показать, что каждый вариант амилоидоза связан с преимущественной депозицией какого-либо одного белка-предшественника, специфичного для этой формы амилоидоза [5]. Таких белков известно более 30, соответственно, существует более 30 форм амилоидоза. Современная классификация амилоидоза (ВОЗ, 2003,

последняя редакция – 2014 г. [5]) построена на обозначении этих амилоидобразующих белков с помощью аббревиатуры: А – амилоид, затем белок-предшественник – А (амилоидный А-протеин), L (ЛЦИ), TTR (транстретин) и т.д.

Создание новой классификации амилоидоза позволило обосновать дифференцированные подходы к лечению [5], направленные на прекращение продукции белка-предшественника. Ключевой проблемой при вторичном АА-амилоидозе являются правильная диагностика и лечение воспалительного амилоидогенного заболевания, которое обеспечивает гиперпродукцию белка-предшественника амилоида SAA.

До середины XX века наиболее известной и распространенной формой амилоидоза был вторичный амилоидоз, осложняющий течение тяжелых деструктивных хронических нагноений в тканях (таких как туберкулез, сифилис, остеомиелит) [6]. В дальнейшем среди причин вторичного АА-амилоидоза была отмечена очевидная тенденция к уменьшению частоты и тяжести хронических нагноений. Показательны в этом отношении данные прозекутуры Первого ММИ им. И.М. Сеченова (1948–1972) [6]; в тот период частота гнойно-деструктивных процессов среди причин амилоидоза достигала 61,7%, в том числе абсцессы легких и бронхоэктазии – 48,6%, туберкулез – 7,6%, остеомиелит – 6,6%, тогда как частота ревматоидного артрита (РА) составила только 11,1%. В то же время следует отметить, что этот период приходится на начало эры антибиотиков, ставших главной причиной сокращения частоты хронических нагноений среди причин вторичного амилоидоза. Первой улучшилась статистика туберкулеза, по тем же данным прозекутуры Первого ММИ им. И.М. Сеченова, разделение всех аутопсий по пятилеткам (1948–52, 1953–57, 1958–62, 1963–67, 1968–72 гг.) показало снижение частоты туберкулеза среди причин амилоидоза (по отношению к общему числу аутопсий) к 3-й пятилетке уже на порядок (с 0,19 до 0,02–0,04%). В такой же мере (с 0,03 до 0,37%) частота полиартрита, наоборот, увеличилась. К 1981 г. Н.А. Мухин, обобщив данные, касающиеся 101 больного вторичным амилоидозом, констатировал, что хронические нагноения и туберкулез в совокупности к этому времени составляли только 36,6%, в то время как РА стал причиной амилоидоза у 31,7% больных [7]. Согласно более поздней (2007) статистике Британского центра по изучению амилоидоза [8], включившей 374 больных, хронические инфекции составляли не более 15% причин амилоидоза, в то время как РА – 33%.

Широкое распространение молекулярно-биологических, в том числе генетических методов к началу 2000-х годов существенно изменило подходы к диагностике и лечению разных форм амилоидоза, изменилась тактика лечения РА и других воспалительных заболеваний, что привело к общему снижению частоты АА-

амилоидоза и выдвигению других форм амилоидоза. Так, в исследовании из Великобритании [9], опубликованном в 2013 г., частота вторичного АА-амилоидоза составила только 18%, в то время как AL был диагностирован у 65% больных, наследственный ATTR — у 10%, старческий ATTR — у 7%.

В статистике Британского центра по изучению амилоидоза [8] (2007) обращает на себя внимание появление еще одной тенденции: среди воспалительных причин амилоидоза значительную долю (41%) составили семейная периодическая лихорадка (СПЛ) и заболевания, протекающие с серонегативным полиартритом. В генезе серонегативных спондилоартритов, как и СПЛ, все более обсуждают преимущественное значение неспецифических механизмов иммунитета на основе нейтрофилов и других фагоцитов, что позволяет относить эти заболевания к аутовоспалительным (АВЗ), в отличие от аутоиммунных (АИЗ), обусловленных активностью Т- и В-лимфоцитов. В этой связи возникает проблема не только надежной диагностики воспалительного заболевания, в том числе его субклинической активности, но также умения дифференцировать АВЗ и АИЗ. В случае аутовоспаления наиболее оправдана современная тактика лечения антицитокиновыми средствами.

Настоящее исследование проведено с целью оптимизации стратегии ведения больных системным АА-амилоидозом, выявления наиболее информативных маркеров для улучшения диагностики, оценки прогноза и методов лечения этой формы амилоидоза. В связи с этим мы изучили динамику изменения частоты и спектра причин системного АА-амилоидоза у больных многопрофильного терапевтического стационара за последние 20 лет, уточнили принципы мониторинга течения реактивного АА-амилоидоза на современном этапе, попытались выявить ведущие факторы прогноза, оценить возможные подходы к дифференцированной диагностике АВЗ и АИЗ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Частота АА-амилоидоза в общей структуре форм системного амилоидоза оценена по всей совокупности больных амилоидозом (n=359), поступивших в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева с 1995 по 2017 г.

Диагноз амилоидоза у всех больных был подтвержден гистологически с помощью окраски биоптатов конго красным и последующей микроскопии в поляризованном свете.

Из числа обследованных была отобрана группа больных АА-амилоидозом, прослеженных на протяжении всего периода заболевания (длительность наблюдения составила от 1 мес до 29 лет), в том числе достигших ремиссии. Число таких больных составило 110, а общее число больных АА из 359 с системным амилоидозом — 140 (84 женщины, 56 мужчин; средний возраст —

43 года, межквартильный размах — 26–57 лет). В некоторых случаях при наличии достаточных данных анализ проводили во всей группе АА (n=140).

С целью оценки роли субклинической активности воспалительного заболевания была исследована концентрация в крови белка-предшественника АА-амилоидоза (SAA) у 43 больных с различными воспалительными заболеваниями (РА — у 22, анкилозирующий спондилоартрит — АС — у 7, ювенильный хронический артрит — у 5, псориатическая артропатия — у 1, периодическая болезнь — ПБ — у 8, в том числе осложненным вторичным АА-амилоидозом — у 31). По степени активности воспалительного заболевания выделяли ремиссию, низкую, умеренную и высокую активность. Исследование SAA проводили методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием Biosource Hu SAA ELISA Kit.

С целью изучения ведущего механизма амилоидогенного воспаления в рамках исследования проводили также пилотную оценку клинического значения маркера активности нейтрофилов кальгранулина С (S100A12). С этой целью дополнительно отобрали 98 больных (42 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 3 до 77 лет, проходивших амбулаторное или стационарное лечение, с различными АВЗ и АИЗ. Больные были разделены на подгруппы. В 1-ю подгруппу включили 46 больных АВЗ: 34 — с ПБ и 12 — с другими СПЛ: TRAPS (n=4), синдромом Макла–Уэллса (n=6) и NOMID/CINCA (n=2). С учетом преимущественного значения нейтрофилов в индукции воспаления при ПБ (что отличает ее от других СПЛ) больных ПБ включили в состав самостоятельной подгруппы аутовоспаления.

Диагноз ПБ и других СПЛ подтверждали молекулярно-генетическим методом. Поскольку общепринятые критерии активности АВЗ в настоящее время не отработаны, признаками активности ПБ в группе являлись приступ в период обследования, недавно выявленная ПБ у больных, не получающих лечение колхицином, а также тяжелое или среднетяжелое течение болезни, оцененное по широкоизвестным критериям А. Мог (учитывающим частоту и длительность приступов, распространенность артрита и серозита, лечение колхицином [10]), сохраняющиеся приступы ПБ до 3–6 раз в год, несмотря на проводимое лечение. У больных, эффективно и регулярно леченных колхицином, у которых на протяжении  $\geq 3$  мес пароксизмы ПБ не развивались, диагностировали ремиссию заболевания.

При криопиринопатии и TRAPS активность заболевания оценивали по наличию ведущих клинических проявлений: лихорадки, болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, припухлости суставов, воспаления в глазах, головной боли, боли в конечностях и кожной сыпи. В исследовании рабочей группы EUROFEVER показано, что именно эти признаки достоверно свидетельствуют о высокой активности СПЛ [11].

Во 2-ю подгруппу были включены 45 больных с диагнозами АИЗ, в патогенезе которых доказана ключевая роль того или иного иммунопатологического маркера, при этом необходимым условием было обнаружение его в диагностическом титре. Таким образом, в эту подгруппу вошли пациенты с РА (n=15), ANCA-ассоциированным васкулитом (n=24, в том числе 20 пациентов с гранулематозом с полиангиитом Вегенера, 3 – с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом Черджа–Стросс и 1 – с микроскопическим полиангиитом), а также 6 больных аутоиммунным гепатитом (АИГ).

Небольшую проверочную группу составили 7 больных (у 4 был АС, у 1 – интерстициальная болезнь легких, у 1 – подагра и у 1 – болезнь Бехчета) с так называемыми полигенными АВЗ, в развитии которых не доказано принципиальное значение специфических механизмов иммунитета. При этом в настоящее время многие исследователи предполагают [12], что эти заболевания развиваются при преимущественном участии аутовоспалительных механизмов.

Диагностику АИЗ и полигенных АВЗ проводили по общепринятым критериям [13–17]. Клиническую активность АНЦА-ассоциированных васкулитов определяли с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS 3.0) [14], РА – по индексу DAS 28 [13], АС – по комбинированному индексу ASDAS СОЭ [15]. Ввиду отсутствия общепринятого индекса активности болезни Бехчета ее активность устанавливали по наличию опорных клинических признаков заболевания: рецидивирующих язвочек в полости рта и половых органов, воспаления в глазах и коже. Активность АИГ определяли по уровню аспартат- и аланинаминотрансферазы, а также наличию и выраженности внепеченочных проявлений АИГ – суставного синдрома, миалгии, сыпи, лихорадки, поражения почек и легких. Активность интерстициальной болезни легких оценивали по рентгенологическим изменениям (в том числе по данным компьютерной томографии) органов грудной клетки, повышению температуры тела, наличию увеита, узловой эритемы, рубцовых изменений кожи, полиартралгий, увеличения селезенки, выраженности дыхательной недостаточности.

Критериями исключения из исследования являлись состояния с неспецифическим повышением концентрации провоспалительных белков: острые или обострения хронических инфекций, злокачественные новообразования, хирургические операции в последние 2 мес, сахарный диабет, выраженный атеросклероз аорты, сосудов сердца, головного мозга и ожирение (индекс массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>).

Сывороточную концентрацию S100A12 определяли у всех включенных в исследование больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора CircuLex S100A12/EN-RAGE ELISA Kit.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 359 больных амилоидозом, обратившихся в Клинику им. Е.М. Тареева с 1995 по 2017 г., после исключения 33 больных с неустановленным типом амилоидоза доля больных АА-амилоидозом составила лишь 43%, что значительно меньше, чем по данным у исследованной второй половины XX века ( $\geq 60\%$ ) [1, 2, 6].

В первую очередь это связано с улучшением методов диагностики AL-амилоидоза. Согласно нашим данным, уменьшение частоты АА-амилоидоза стало очевидным после 2006 г., когда был внедрен в рутинную практику метод высокочувствительной диагностики моноклональных гаммапатий – количественное определение ЛЦИ Freelite: после 2006 г. АА-тип амилоидоза был выявлен у 46 больных из 152 (до 2006 г. – у 90 из 153;  $p=0,00001$ ).

Из 110 больных основной группы у 109 обнаружилась нефропатия, которая была практически единственным проявлением амилоидоза. У 60% больных отмечалась протеинурия (ПУ), при этом у 62 (56,4%) пациентов был выявлен нефротический синдром (НС), у 18 (29,03%) гипоальбуминемия оказалась  $<20$  г/л, что указывало на тяжелый гиповолемический вариант течения НС. У 44 (40,37%) больных хроническая болезнь почек достигла почечной недостаточности (ПН). Только у 1 пациентки за многие годы наблюдения ПУ и ПН не зарегистрировано; проявлением амилоидоза, подтвержденного гистологически в кишке, была умеренная диарея. При этом трудно решить, действительно ли диарея была связана с амилоидозом, так как причиной последнего у пациентки была болезнь Крона.

У 19 (17,4%) обследованных развитие ПН опережало формирование НС в противовес описанной ранее Н.А. Мухиным [7] тенденции к стадийному течению амилоидной нефропатии от ПУ через НС к ПН. Отсутствие четкой стадийности нефропатии мы связывали с высокой вероятностью сочетания амилоидоза с лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом под влиянием нестероидных анальгетиков, принимать которые вынуждены большинство больных АА-амилоидозом вследствие широкой распространенности суставного воспалительного заболевания (у 78% больных) как причины АА.

Артериальная гипертензия (АГ) разной степени выраженности наблюдалась у 50% больных; у большинства она значительно опережала развитие амилоидоза и нередко – хронического воспалительного заболевания. У больных без АГ толщина стенок миокарда в среднем соответствовала нормальной (8–10 мм). Убедительных признаков поражения сердца в рамках АА-амилоидоза у больных нами не найдено.

У 26 (23,9%) пациентов наблюдалась неустойчивость стула, в том числе у 8 – хроническая диарея (в среднем стул – до 5 раз в сутки; межквартильный размах – 3–15). Диарея обычно не сопровождалась зна-

чительной потерей массы тела (в среднем потеря составила 3 кг) и была более характерна для больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. У остальных пациентов трудно однозначно соотнести развитие диареи с амилоидозом, так как нарушения моторики кишечника часто развиваются при РА, серонегативных артропатиях и СПЛ, а также вследствие назначения базисного лечения данных воспалительных заболеваний.

Прогноз у больных вторичным АА-амилоидозом в первую очередь зависит от правильной интерпретации и лечения причинного воспалительного заболевания.

Как уже указывалось, основной тенденцией во второй половине XX века было уменьшение доли септических состояний среди причин АА-амилоидоза, связанное с появлением в широкой практике антибиотиков. Так, Н.А. Мухин в 1981 г. [7] зарегистрировал снижение доли хронических инфекций почти на 30%. Среди наших больных (наблюдения 1995–2017 гг.) АА был индуцирован хроническими инфекциями лишь у 8,96% пациентов (табл. 1, 2).

Изменился также характер хронических инфекций. Среди инфекционных причин АА в настоящее время, в отличие от предыдущих лет, преобладают не столько хронические гнойно-деструктивные процессы, сколько хронические инфекции с субклинической активностью, при этом могут выявляться довольно редкие заболевания, осложняющиеся хроническим сепсисом, например, агаммаглобулинемия.

Тем не менее среди инфекций ведущими причинами АА (см. табл. 1) остаются бронхоэктазы (у каждого 2-го) и остеомиелит (у каждого 4-го). При этом большим бронхоэктазами и остеомиелитом не требовались более интенсивные схемы антибиотикотерапии или особая хирургическая тактика секвестрэктомии, у них не отмечалось необычно тяжелых органных деструкций. Общим в клиническом течении хронических инфекций у наших больных была длительная персистенция маркеров воспаления (С-реактивного белка – СРБ, фибриногена), анемия хронического воспаления.

Чаще АА развивался спустя 30–50 лет с момента манифестации хронической инфекции. Наибольшие диагностические трудности возникали при развитии АА спустя  $\geq 60$  лет, так как в этом случае течение хронической инфекции характеризовалось неравномерным распределением обострений и нередко – длительными периодами ремиссии, что создавало впечатление излеченности от основной инфекции. Причинный очаг инфекции, как правило, не отвечал стандартным критериям для начала лечения. В то же время развитие амилоидоза и персистенция маркеров острой фазы воспаления указывали на необходимость незамедлительной терапии. Это противоречие обуславливает особые затруднения в условиях страхового обеспечения здравоохранения, так как требует нестандартного подхода.

После снижения частоты хронических инфекций в конце XX века доминирующей причиной АА стал РА, который сохраняет это значение и поныне (у 39,55% больных; см. табл. 2). В настоящее время в соответствии с существующим положением все больные РА должны получать базисную терапию, этому способствовало появление современных средств антицитокиновой терапии. При разделении исследований по рубежу 2002 г., когда в нашей группе появились первые больные, получающие ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), оказалось, что доля РА среди причин АА также имеет тенденцию к снижению (с 48% до 2002 г. до 34% – в последние годы). В настоящее время мы практически не наблюдаем больных РА, которые изначально получают только обезболивающее лечение нестероидными анальгетиками. По-видимому, широкое внедрение методов базисной терапии может обсуждаться как основная причина снижения доли РА среди причин АА.

Одновременно можно выделить противоположную тенденцию к увеличению среди причин АА частоты АВЗ (соответственно 46 и 59% до и после 2002 г.), причем разделение АВЗ на СПЛ и полигенные процессы позволило установить, что за последние годы сократилось число больных СПЛ, осложненных АА, с 35 до 15% ( $p=0,0148$ ), несмотря на то, что больные ПБ без АА обращаются к нам по-прежнему часто. При этом важнейшей особенностью современного этапа является возрастание доли (с 11 до 43%;  $p=0,0004$ ) и абсолютного числа пациентов с полигенными АВЗ.

В статистике причин АА стало возрастать число редких воспалительных заболеваний, в патогенезе которых также присутствует существенный аутовоспалительный компонент. Так, в группу исследования вошли 3 пациента с локальной формой болезни Кастльмана, основным морфологическим критерием которой является ангио-

Частота различных хронических инфекций у больных АА (n=12)

Таблица 1

| Заболевание  | Число больных, n (%) | Соотношение больных с данной инфекцией и остальных в группе | Стандартные шансы |
|--|----------------------|---|-------------------|
| Бронхоэктазы   | 5 (41,66)            | 5/7   | 1:1               |
| Остеомиелит  | 3 (25,00)            | 3/9   | 1:3               |
| Бронхоэктазы; рецидивирующая мочевиная инфекция; остеомиелит | 1 (8,33)             | 1/11  | 1:11              |
| Хронический сепсис   | 1 (8,33)             | 1/11  | 1:11              |
| Агаммаглобулинемия   | 1 (8,33)             | 1/11  | 1:11              |
| Туберкулез   | 1 (8,33)             | 1/11  | 1:11              |

фолликулярная гиперплазия лимфоидного фолликула. Характерная для этой болезни гиперплазия сосудов в лимфоидных фолликулах возникает под влиянием гиперпродукции VEGF.

Этому сопутствует также выраженная активация маркеров острой фазы воспаления. У наших больных (n=3) уровень СРБ варьировал в диапазоне 80–100 мг/л (норма – 10 мг/л), и именно это обуславливает способность болезни Кастльмана осложняться АА-амилоидозом. Локальный характер лимфаденопатии с преимущественным вовлечением висцеральных лимфатических узлов создает существенные трудности в диагностике болезни Кастльмана.

Таким образом, болезнь Кастльмана имеет все признаки АВЗ. У всех наших больных хирургическое удаление локальной группы лимфатических узлов привело к полной многолетней нормализации СОЭ, СРБ и других маркеров острой фазы воспаления и исчезновению НС и ПУ в течение 2–4 лет, так как устраняло источник амилоидогенного воспаления. Только у 1 пациента, обратившегося на стадии продвинутой ПН (уровень креатинина – 400 мкмоль/л), несмотря на исчезновение НС, продолжилось прогрессирование ХПН.

Еще у 2 пациентов АА осложнил течение хронического саркоидоза. Неясность этиологии этого заболевания, высокая частота саркоидоподобных реакций делают диагностическую концепцию саркоидоза как причины АА аморфной. Однако важно отметить, что ключевым субъектом формирования эпителиоидноклеточной саркоидной гранулемы является макрофаг – клетка аутовоспалительной триады – нейтрофила, макрофага и дендритной клетки. В общепринятую классификацию аутовоспалительных синдромов наследственный саркоидоз детей также включен под названием синдрома Блау (то же справедливо и в отношении неспецифического аортоартериита Такаюсу).

Таким образом, совокупная группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,7%, включая болезнь Кастльмана, саркоидоз и аортоартериит Такаюсу) в настоящее время является доминирующей среди причин АА.

Чтобы понять, что эти больные составляют важнейшую целевую группу диагностики и лечения с точки зрения предотвращения прогрессирования амилоидоза, важно рассмотреть статистику смертности этих больных в сравнении с больными РА. Летальных исходов при АА было 22 (число умерших из 110 больных основной группы). При этом все больные СПЛ и полигенными АВЗ умирали в условиях сформировавшейся уремии, в то время как только у 3 из 8 больных РА летальный исход наступил при уже сформировавшейся уремии; больные РА умирали преимущественно от сердечно-сосудистых и иных внепочечных осложнений. Отношение шансов (ОШ) летального исхода

от уремии у больных РА было значительно <1 (ОШ – 0,044; доверительный интервал – ДИ – 0,004–0,484), в то время как вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений возростала в 4 раза (ОШ – 4,16; ДИ – 0,6–26,29).

Анализ кривых почечной выживаемости показал, что приблизительно 70% больных РА, осложненным амилоидозом, не достигают уремии, в отличие от больных АВЗ. К 14 годам от начала амилоидоза только 16,6% больных РА нуждаются в гемодиализе, в то время как при АВЗ он необходим 53% больных, а к 20 и 25 годам – от начала амилоидоза доля больных с уремией составляет соответственно 31,7 и 71,9%.

Изучение почечной выживаемости больных СПЛ и полигенными АВЗ по отдельности в сравнении с больными РА свидетельствует, что данный показатель у пациентов с СПЛ значительно выше, чем при полигенных АВЗ и на начальном этапе даже лучше, чем у больных РА. Различия между кривыми почечной выживаемости у больных РА, СПЛ и полигенными АВЗ в первую очередь связаны с низкой почечной выживаемостью больных полигенными АВЗ (p=0,03476).

По всей видимости, более глубокое и быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии – основного проявления АА – у пациентов с полигенными АВЗ обусловлено менее широким применением у них методов базисной терапии – у 12 (38,7%) из 31 до диагностики АА, в то время как при РА базисное лечение получали 22 (55%) из 40 больных.

Таблица 2  
Частота хронических воспалительных заболеваний как причины АА-амилоидоза (n=134)

| Причина АА-амилоидоза         | Число больных, n (%) |
|-------------------------------|----------------------|
| АИЗ:                          | 54 (40,29)           |
| РА                            | 53 (39,55)           |
| системная красная волчанка    | 1 (0,74)             |
| Полигенные АВЗ:               | 31 (23,88)           |
| анкилозирующий спондилоартрит | 13 (9,70)            |
| псориазическая артропатия     | 6 (4,47)             |
| ювенильный хронический артрит | 4 (2,98)             |
| болезнь Стилла                | 1 (0,74)             |
| хронический язвенный колит    | 3 (2,23)             |
| болезнь Крона                 | 4 (2,98)             |
| СПЛ:                          | 28 (20,89)           |
| ПБ                            | 24 (17,91)           |
| синдром Макла–Уэллса          | 2 (1,49)             |
| TRAPS                         | 2 (1,49)             |
| Хронические нагноения:        | 12 (8,95)            |
| бронхоэктазы                  | 6 (4,47)             |
| остеомиелит                   | 3 (2,23)             |
| хронический сепсис            | 1 (0,74)             |
| агаммаглобулинемия            | 1 (0,74)             |
| туберкулез                    | 1 (0,74)             |
| Другие причины:               | 9 (6,71)             |
| болезнь Кастльмана            | 3 (2,23)             |
| саркоидоз                     | 2 (1,49)             |
| аортоартериит Такаюсу         | 3 (2,23)             |
| РА и остеомиелит              | 1 (0,74)             |

Причиной менее активного лечения больных с полигенными АВЗ, вероятно, является аморфность диагностических критериев большинства из этих заболеваний, их сходство с реактивным артритом, при котором всегда остается надежда на самостоятельное наступление устойчивой ремиссии. При полигенных АВЗ нередко длительно отмечается мягкое течение артрита без формирования суставных деструкций, что также способствует выбору выжидательной тактики без назначения активной терапии. В этой связи необходимо отметить, что риск АА связан не столько с клиническими проявлениями активности воспаления, сколько с содержанием и амилоидогенностью белка-предшественника – SAA. В нашем исследовании концентрация SAA коррелировала (табл. 3) со многими клиническими параметрами активности полиартритов – функциональным индексом Ли, индексами НАQ, Ричи, EULAR, числом припухших суставов, продолжительностью утренней скованности, уровнями СОЭ и гемоглобина. Однако в преобладающем большинстве случаев уже при небольшом увеличении значения клинического параметра достигались максимальные значения SAA, что указывало на низкую чувствительность этих параметров для суждения об истинной амилоидогенности воспалительного заболевания.

Наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась между уровнями SAA и СРБ (коэффициент корреляции Спирмена – 0,759226;  $p < 0,05$ ), что позволяет использовать показатель СРБ для косвенной оценки вероятного уровня SAA. Однако и в этом случае зависимость носит нелинейный характер с тенденцией к началу экспоненциального роста СРБ уже при значительных уровнях SAA (превышение нормального значения СРБ в среднем отмечалось при уровне SAA 267,4 мг/л – 27 норм), что указывает на более высокую чувствительность SAA в диагностике активности воспаления, чем уровня СРБ и клинических параметров полиартрита.

У больных с ремиссией или низкой активностью полиартрита уровень SAA был существенно ниже (73,89 мг/л,  $U=47$ ;  $p=0,001021$ ), чем при высокой его активности (217,66 мг/л), однако даже в период ремиссии его уровень не снижался  $< 50$  мг/л (норма – 10 мг/л), что указывает на сохраняющуюся амилои-

догенность субклинического воспаления и, соответственно, риск прогрессирования амилоидоза. При значениях SAA  $\geq 80$  мг/л (у 26 больных против 9 с более низким уровнем) показатель выживаемости у пациентов снижался ( $F=3,162584$ ;  $p=0,03625$ ). Таким образом, профилактика и лечение амилоидоза предполагают назначение активной базисной терапии независимо от исходной активности воспаления с целью прекращения продукции белка-предшественника амилоида. В настоящее время эта задача более успешно решается при РА; у больных с полигенными АВЗ необходим более активный подход к терапии.

Возвращаясь к причинам высокого риска уремии у больных АА, осложняющим течение АВЗ, следует отметить, что, в отличие от больных с полигенными АВЗ, показатели почечной выживаемости у больных с СПЛ заметно выше (критерий Гехана–Уилкоксона составил 2,618256;  $p=0,00884$ ), несмотря на то, что эффективное лечение эти пациенты (21 из 23, что составило 91,3%), до установления диагноза, как правило, тоже не получали.

По-видимому, эффективная терапевтическая стратегия в отношении ПБ и более высокая приверженность больных ПБ постоянному лечению колхицином в настоящее время стали главными причинами уменьшения доли ПБ в структуре причин АА. Существенные успехи достигнуты также в диагностике и лечении более редких СПЛ.

Важность диагностики АВЗ и профилактики АА при них ставит задачу точной диагностики аутовоспаления, что особенно важно, учитывая отсутствие точных патогенетических критериев диагностики полигенных АВЗ. При изучении сывороточной концентрации кальгранулина С (S100A12), показателя активности ключевой клетки аутовоспаления нейтрофила, наиболее высокие уровни выявлялись у больных ПБ в фазу активного течения – 969,34 нг/мл (пределы колебаний – 788,45–1122,35 нг/мл), что почти в 3 раза превышало ( $p=0,000059$ ) значения S100A12 у больных в период ремиссии, составлявшие в среднем 331,95 нг/мл (258,65–530,4 нг/мл). Поскольку нормальное значение S100A12 составило 120 нг/мл, можно констатировать, что даже в условиях клинической ремиссии S100A12 эффективно выявляет субклиническую активность воспаления.

Таблица 3

Корреляции между белками острой фазы воспаления и клиническими параметрами активности артрита

| Показатель | Утренняя скованность | Число припухших суставов | ФН суставов | СОЭ  | Hb    | Индекс |      |      |       |
|------------|----------------------|--------------------------|-------------|------|-------|--------|------|------|-------|
|            |                      |                          |             |      |       | Ли     | Ричи | НАQ  | Eular |
| SAA, мг/л  | 0,46                 | 0,26                     | 0,46        | 0,39 | -0,37 | 0,44   | 0,44 | 0,42 | 0,49  |
| СРБ, мг/л  | 0,25                 | 0,37                     | 0,25        | 0,37 | -0,34 | 0,41   | 0,54 | 0,35 | 0,56  |
| СРБ, кач.  | 0,47                 | 0,14                     | 0,04        | 0,34 | -0,4  | 0,24   | 0,47 | 0,33 | 0,55  |

Примечание. ФН – функциональные нарушения.

Концентрация S100A12 у больных криопиринопатией и TRAPS в период активности (471,45 нг/мл [413,13–761,8]) также была выше ( $p=0,00085$ ), чем при ремиссии (156,65 нг/мл [99,16–391,99]). Более высокая концентрация S100A12 у больных ПБ ( $Z=3,72$ ;  $p=0,00014$ ), по всей видимости, обусловлена доминирующей ролью нейтрофила в патогенезе ПБ, в то время как при криопиринопатиях и TRAPS имеют значение в большей степени макрофаги и дендритные клетки.

Анализ значений S100A12 в сыворотке крови у пациентов с полигенными АВЗ показал результаты, сопоставимые с полученными при криопиринопатии и TRAPS. Так, концентрация S100A12 во время обострения заболеваний составила в среднем 518,28 нг/мл (428,52–649,47 нг/мл), что заметно выше ( $Z=-2,12$ ;  $p=0,0034$ ), чем в период ремиссии – 116,02 нг/мл (110,03–139,59 нг/мл). Эти показатели не отличались от соответствующих значений у больных криопиринопатиями и TRAPS (в период активности –  $Z=0,71$ ;  $p=0,48$ ; в фазу ремиссии –  $Z=0,53$ ;  $p=0,63$ ).

В то же время концентрация S100A12 в период обострения при полигенных АВЗ была выше ( $Z=2,04$ ;  $p=0,022$ ), чем при АИЗ. Объединение полигенных АВЗ и СПЛ в одну группу АВЗ в противопоставлении с АИЗ позволило выявить очевидную разницу между ними по уровню S100A12 как при обострении, так и в период ремиссии. Эти данные согласуются с концепцией о смешанном и преимущественно аутовоспалительном характере анкилозирующего спондилоартрита, болезни Бехчета и др. Таким образом, S100A12 является эффективным маркером АВЗ, позволяющим отличать их от аутоиммунных механизмов воспаления.

Несмотря на нерешенность ряда проблем, в целом, наряду с уменьшением частоты АА, отмечается также улучшение общей выживаемости при этой форме амилоидоза; медиана продолжительности жизни больных АА в нашей группе составила 18 лет.

Одновременное построение таблиц дожития показывает, что у пациентов, переживших срок 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни составляет еще 10,5 года. В наибольшей степени функции выживания соответствовала модель экспоненциального распределения ( $\chi^2=46,96140$ ;  $df=15$ ;  $p=0,000038$ ), согласно которой рост частоты летальных исходов начинается к 14 годам от начала амилоидоза и достигает 1-го основного пика к 16 годам; по достижении этого пика в живых остается 51% больных. После некоторой паузы (спустя 23 года) начинается переход ко 2-му пику летальности, который наступает через 28 лет от начала амилоидоза, по прошествии которого выживают 18% больных. Причины такой цикличности не совсем понятны, они не связаны с активностью воспалительного заболевания или эффективностью терапии. Возможно, 1-й пик летальности связан с формированием

уремии у больных с полигенными АВЗ, среди которых к этому времени большинство составляют больные уремией (49%), в отличие от больных СПЛ (29,7%) и РА (1%). Однако в целом достоверных различий в выживаемости между указанными 3 группами больных, согласно методу Каплана–Мейера, не выявляется ( $\chi^2=2,59820$ ;  $df=2$ ;  $p=0,27279$ ).

Изучение регрессионной модели выживаемости в зависимости от различных клинических факторов ( $\chi^2=58,9085$ ;  $df=7$ ;  $p=0,000001$ ) показало, что наиболее неблагоприятное влияние на прогноз оказывало прогрессирование азотемии ( $B=-1,74$ ;  $t$ -критерий= $-4,25$ ;  $p=0,000021$ ), следующими по важности были активная терапия ( $B=1,58$ ;  $t$ -критерий= $2,72$ ;  $p=0,006617$ ) предрасполагающего воспалительного заболевания и ее продолжительность ( $B=1,01$ ;  $t$ -критерий= $2,16$ ;  $p=0,030823$ ).

Улучшение прогноза у больных АА-амилоидозом в первую очередь связано с ранней диагностикой и, следовательно, умением предсказывать развитие заболевания. Согласно построенной нами предсказательной модели по временному ряду, зависимость числа больных, достигших амилоидоза, от времени, прошедшего с начала воспалительного заболевания, в реализации риска амилоидоза носит экспоненциальный характер со следующими параметрами:

$$S_t = \alpha X_t + \gamma X_t + \delta X_t + (1 - \alpha) S_{t-1};$$

$S_0=4,699$  больных,  $T_0=0,9769$  года, параметры сглаживания –  $\alpha=0,032$ ,  $\gamma=0,1$ ,  $\delta=0,1$ .

Наибольший риск отмечался на протяжении первых 15–20 лет, при этом у 1 больного четко зафиксировано появление НС через 3 мес после автомобильной травмы, осложнившейся остеомиелитом, что доказывает возможность острого АА-амилоидоза. На протяжении первых 9 лет среди больных, достигших АА, преобладают лица с высокой активностью воспалительного заболевания (73–83%;  $p=0,0193$ ).

В среднем, согласно построенной экспоненциальной модели, в первые 20 лет от начала воспалительного заболевания развитие амилоидоза возможно у каждых 4–5 больных из 100. По-видимому, на этом начальном этапе после возникновения «рисковых» воспалительных заболеваний очень важно регулярно проводить скрининговые биопсии (прямой или двенадцатиперстной кишки) с целью выявления амилоидоза.

По прошествии 1-й фазы наступает очевидный тренд к уменьшению числа больных амилоидозом (в это время АА будет развиваться не чаще чем у 1–2 больных в год); абсолютный минимум прироста отмечен к 40 годам. Таким образом, на этом этапе вероятность развития амилоидоза можно охарактеризовать как абсолютно редкое событие.

Проведенное нами исследование включало большое число наблюдений системного амилоидоза, сравнимое с наиболее крупными выборками в ино-

странных публикациях. Несмотря на существенные успехи (уменьшение частоты АА-амилоидоза среди форм системного амилоидоза), связанные с повышением эффективности лечения предрасполагающих к АА-амилоидозу заболеваний, при дальнейшей оптимизации стратегии ведения больных АА-амилоидозом необходимо учитывать следующие положения:

- среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе, кроме РА и других полиартритов аутоиммунной природы (40,3%), существенное место занимает группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,73%), что обосновывает необходимость оценки маркеров аутовоспаления, включая высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; своевременная динамическая оценка маркеров является главным условием эффективного мониторинга течения АА-амилоидоза;
- к ведущим факторам прогноза АА-амилоидоза относятся тяжесть повреждения почек как основного органа-мишени, величина продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA, ответ на терапию предрасполагающего заболевания;
- у больных АА для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания необходимо, помимо оценки маркеров острой фазы воспаления, исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; оценка изменения этого показателя в динамике является чувствительным маркером эффективной профилактики и мониторинга течения АА-амилоидоза;
- важным фактором оценки риска развития и течения АА-амилоидоза, особенно у больных с субклинической активностью предрасполагающего воспалительного заболевания, является исследование величины продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA;
- регулярный скрининг амилоидоза следует проводить у всех пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями из группы риска АА с помощью биопсии прямой и (или) двенадцатиперстной кишки, особенно при высокой активности предрасполагающего заболевания. По прошествии 20 лет от начала воспалительного заболевания скрининг может быть ограничен регулярным исследованием общеклинического анализа мочи, сывороточного альбумина и креатинина.

\* \* \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/Reference

1. Kyle R. Amyloidosis: a convoluted story // Br. J. Haematol. – 2001; 114: 5295–38.
2. Hans L., Nienhuis J., Hazenberg B. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries // Kidney Dis. – 2016; 2: 10–9.
3. Hermodson M., Kuhn R., Walsh K. et al. Amino acid sequence of monkey amyloid protein A // Biochemistry. – 1972; 11: 2934–8.
4. Glenner G., Terry W., Harada M. et al. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses // Science. – 1971; 172: 1150–1.
5. Sipe J., Benson M., Buxbaum J. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines // Amyloid. – 2016; 23 (4): 209–13.
6. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз / М.: Медицина, 1977; 288 с. [Serov V.V., Shamov I.A. Amiloidoz / M.: Meditsina, 1977; 288 s. (in Russ.)].
7. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1981; с. 41 [Mukhin N.A. Amiloidoz почек: voprosy kliniki i patogeneza. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 1981; s. 41 (in Russ.)].
8. Lachmann H., Goodman H., Gilbertson J. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis // N. Engl. J. Med. – 2007; 356 (23): 2361–71.
9. Pinney J., Smith C., Taube J. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study // Br. J. Haematol. – 2013; 161: 525–32.
10. Айвазян А.А. Периодическая болезнь / Ереван: Айастан, 1982; 215 с. [Aivazyan A.A. Periodicheskaya bolezn' / Yerevan: Aiastan, 1982; 215 s. (in Russ.)].
11. Piram M. et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes // Ann. Rheum. Dis. – 2014; 73 (12): 2168–73.
12. Kuemmerle-Deschner J. et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome // Arthritis Rheum. – 2011; 63 (3): 840–9.
13. van der Linden M., Knevel R., Huizinga T. et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria // Arthritis Rheum. – 2011; 63 (1): 37–42.
14. Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) // Ann. Rheum. Dis. – 2009; 68 (12): 1827–32.
15. Martins N., Furtado G., Campos M. et al. Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis // Acta Reumatol Port. – 2014; 39 (4): 298–308.
16. Direskeneli H., Gül A. ISBD basic research perspectives. A preliminary «outline» for basic research workshop studies // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003; 528: 293–9.
17. Mourgues C., Pereira B., Vorilhon P. et al. 2012 American guidelines for the management of gout as seen by general practitioners. Comment on «GOSPEL 3: Management of gout by primary-care physicians and office-based rheumatologists in France in the early 21st century – comparison with 2006 EULAR Recommendations // Joint Bone Spine. – 2018; 1: 1297–319.

## OPTIMIZING A MANAGEMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH SECONDARY AA AMYLOIDOSIS

V. Rameev, Candidate of Medical Sciences; Professor L. Kozlovskaya, MD;

A. Rameeva; P. Tao

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

*Analysis of the data obtained in a large group of patients could present the current structure of the causes and clinical manifestations of AA amyloidosis. By using the results of estimating the levels of SAA and S100A12, the authors consider the fundamental features of amyloidogenesis in the presence of chronic inflammation, discuss the main features of the etiology and course of amyloidosis, and propose approaches to optimizing a management strategy for patients.*

**Key words:** AA amyloidosis, SAA, rheumatoid arthritis, autoinflammatory diseases, periodic disease, Castlemann disease, S100A12.

**For citation:** Rameev V., Kozlovskaya L., Rameeva A. et al. Optimizing a management strategy for patients with secondary AA amyloidosis // *Vrach.* – 2019; 30 (5): 3–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-01>