

УДК 616.72-002

ИРИНА МИХАЙЛОВНА МАРУСЕНКО

доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
feva@karelia.ru

ЯНИНА АЛЕКСАНДРОВНА АВДЕЕВА

врач-ревматолог, Республиканская больница г. Петрозаводска
yan-avdeeva@yandex.ru

ВТОРИЧНЫЙ АМИЛОИДОЗ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Статья посвящена проблеме вторичного амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Наиболее частым проявлением при данном виде амилоидоза является поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности. Для верификации данного диагноза необходимо получение биопсийного материала и окрашивание конго красным с дальнейшим изучением в поляризованном свете.

Ключевые слова: амилоидоз, биопсия, ревматоидный артрит

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Первые описания амилоидоза относятся к XVII веку, когда С. Боне выявил «саговую селезенку» у больного с абсцессом печени, а в 1842 году К. Рокитанский установил связь «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом и риккетсиозами. В 1854 году Р. Вирхов предложил называть внеклеточный материал, обнаруженный им на аутопсии в печени при сальной болезни, ботаническим термином «амилоид» (от греч. amylo — крахмал), так как полагал, что он близок по структуре к крахмалу из-за характерной реакции с йодом. В дальнейшем была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени. В 20-е годы прошлого столетия Бенхольд предложил окрашивать амилоид конго красным, затем был обнаружен эффект двойного лучепреломления в поляризованном свете – изменение кирпично-красной окраски на яблочно-зеленую. В 1959 году Коген и Калкинс с помощью электронной микроскопии установили фибриллярную структуру амилоида [1], [2], [5].

Современная классификация амилоидоза построена на принципе специфичности основного фибриллярного белка амилоида [1], [6], однако в клинической практике амилоидоз разделяют на системные и локальные формы. Среди системных форм выделяют 4 типа амилоидоза (см. таблицу). Вторичный амилоидоз, развивающийся при ревматоидном артрите (РА) и других ревматических заболеваниях, относится к АА-амилоидозу. Предшественниками амилоида в данном случае являются сывороточные острофазовые белки, α -глобулины, продуцируемые клетками разных типов, в основном нейтрофилами и фиб-

робластами. В странах Европы амилоидоз развивается у 10 % больных РА [4], [11], [12].

Характерной особенностью АА-амилоидоза является поражение почек у большинства пациентов (до 98 %), при этом нет полного параллелизма между клиническими проявлениями, величиной протеинурии и массивностью отложенной амилоида в клубочках. Среди других органов и систем с большей частотой вовлекается в процесс печень (около 50 % больных), периферическая нервная система и желудочно-кишеч-

Типы системного амилоидоза

Тип	Состав фибрилл	Ассоциированные заболевания
AL	легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты	первичный амилоидоз, миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, β -клеточные злокачественные лимфомы
AA	острофазовый α -глобулин SAA, близкий по своим свойствам к С-реактивному белку	вторичный амилоидоз при хронических воспалительных и ревматических заболеваниях, опухолях, а также при периодической болезни, синдроме Макла–Уэлса
A β ₂ M	β ₂ -микроглобулин	хроническая почечная недостаточность, развивается вследствие резкого снижения выведения указанного белка почками и непроницаемости для него диализных мембран
ATTR	транспортный белок трансферрин	семейные наследственные формы (португальская, японская и др.) старческие формы
	мутантный	
	нормальный	

ный тракт (ЖКТ). Необходимость поиска вторичного амилоидоза у ревматологических пациентов базируется на выявлении поражения почек и/или других органов в условиях неадекватно контролируемой активности воспаления. Подтверждением диагноза АА-амилоидоза служит иммуногистохимическое исследование биопсийного материала и окрашивание конго красным с дальнейшим изучением в поляризованном свете [3], [7], [8].

Прогноз ревматологического больного при развитии вторичного амилоидоза зависит от активности основного заболевания, при естественном течении у трети больных через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается терминальная почечная недостаточность (ХПН). К сожалению, не существует методов лечения вторичного амилоидоза, способных повлиять на прогноз. Наиболее важным подходом к лечению, позволяющим изменить исход болезни и предотвратить фатальные поражения органов, является подавление воспалительной активности артритов и как следствие – снижение продукции сывороточных белков-предшественников [2], [5], [9], [10].

Нами проанализированы случаи вторичного амилоидоза, подтвержденного с помощью окрашивания биопсийного материала конго красным, у больных РА за последние 5 лет. Вторичный амилоидоз был диагностирован у 13 пациентов с достоверным РА, из них 9 женщин, 4 мужчин, средний возраст – $58,9 \pm 9,9$ года. Длительность РА к моменту подтверждения амилоидоза была различной: от 1,5 до 20 лет, при этом среднее значение составило $11,0 \pm 8,6$. Серопозитивный вариант РА определялся у 8 (61,5 %) пациентов, серонегативный – у 5 (38,5 %). У большинства больных (84,6 %) на момент обследования отмечался поздний РА, III рентгенологическая стадия выявлена у 4 (30,8 %) пациентов, IV стадия – у 9 (69,2 %). При оценке степени общей активности РА на момент констатации вторичного амилоидоза у большинства больных определялась III степень активности – 10 (76,9 %), а у оставшихся 3 пациентов (23,1 %) – II степень.

Все исследуемые больные получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, базисные средства на момент констатации амилоидоза принимали 11 человек (84,6 %). Из базисных противовоспалительных препаратов 8 пациентов получали метотрексат в дозе 10–17,5 мг/нед., 2 – циклофосфамид в дозе 400 мг/нед. и 1 – сульфасалазин в дозе 2 г/сут. в связи с сопутствующей патологией легких (бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ), 2 не получали базисной терапии по причине отсутствия возможности лабораторного контроля токсичности. Следует отметить, что у пациентов с большей длительностью РА с момента установления диагноза проводилась терапия хлорохином (4 случая), и только в последующем (в среднем через 10 лет) была начата базисная терапия метотрексатом. В одном случае (длительность РА – 1,5 года) стартовая

базисная терапия метотрексатом оказалась неэффективной в первые полгода, даже при повышенной дозе до 20 мг/нед. проводилась комбинированная терапия с сульфасалазином, а в дальнейшем пациент был переведен на лечение инфликсимабом в связи с сохраняющейся высокой активностью РА. В целом в течение года, предшествовавшего выявлению вторичного амилоидоза, у всех больных отмечена неэффективность проводимой базисной терапии с сохранением высокой активности РА.

Для диагностики вторичного амилоидоза может выполняться биопсия почки, слизистой оболочки десны или прямой кишки. Наиболее достоверно амилоидоз диагностируется при биопсии почки, но данная манипуляция является инвазивной и сопряжена с определенным процентом осложнений. В рутинной клинической практике более простой манипуляцией является биопсия слизистой оболочки ЖКТ при эндоскопическом исследовании. Поскольку больные РА при госпитализации в ревматологическое отделение Республиканской больницы г. Петрозаводска подвергаются фиброгастроскопии не реже 1 раза в год (с целью мониторинга НПВП-гастропатии), данная диагностическая процедура сопровождается взятием биопсийного материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

В нашем исследовании диагноз вторичного амилоидоза установлен на основании специфического окрашивания материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в 7 случаях (53,8 %). При этом только у одного больного не было клинических проявлений, позволяющих заподозрить амилоидоз, у 2 пациентов выявлялась стойкая протеинурия, а у 4 – протеинурия и повышение уровня креатинина. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки использовалась в диагностике амилоидоза у 2 больных, в одном случае поводом к исследованию послужила протеинурия, в другом – и повышение уровня креатинина. В 4 случаях выполнялась биопсия почки, так как у этих пациентов отмечалась массивная протеинурия нефротического уровня (в 2 случаях в сочетании с повышением уровня креатинина), что потребовало дифференциального диагноза амилоидоза и гломерулонефрита.

При диагностике такого грозного осложнения РА, как вторичный амилоидоз, осуществлялась коррекция проводимой терапии: прекращалось использование глюкокортикоидов как для подавления активности, так и внутрисуставные введения, при развитии ХПН отменялись цитостатические иммунодепрессанты. В одном случае в связи с наступлением терминальной ХПН был начат программный гемодиализ. В течение первых 3 лет с момента диагностики вторичного амилоидоза 5 пациентов умерли из-за прогрессирования ХПН.

Таким образом, АА-амилоидоз представляет собой грозное осложнение РА с частым поражением почек и развитием ХПН. Не существует

эффективной терапии вторичного амилоидоза, позволяющей предотвратить наступление терминальной ХПН. Для более ранней верификации данного осложнения нам представляется целесообразным выполнение биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при плановой фиброгастроскопии у всех больных РА,

особенно при сохраняющейся на фоне базисного лечения активности заболевания. Своевременная диагностика вторичного амилоидоза позволит скорректировать лечение пациента с РА, ограничить применение глюкокортикоидов и усилить цитостатическую терапию на этапе сохраненной функции почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вермель А. Е. Амилоидоз: классификация, клиническая характеристика. Диагностика и лечение // Клиническая медицина. 1997. № 7. С. 12–17.
2. Козловская Л. В. Амилоидоз // Тер. архив. 1998. № 6. С. 62–70.
3. Козловская Л. В., Варшавский В. А., Чегаева Т. В. и др. Амилоидоз: современный взгляд на проблему // Практик. нефрол. 1998. № 2. С. 16–23.
4. Саркисова И. А., Рамеев В. В., Варшавский В. А., Голицина Е. П., Козловская Л. В. Особенности течения АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом // Тер. архив. 2006. № 78(5). С. 31–36.
5. Comenzo R. L. Amyloidosis // Curr Treat Options Oncol. 2006. Vol. 7(3). P. 225–236.
6. Falk R. H., Comenzo R. L., Skinner M. The systematic amyloidosis // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 898–909.
7. Hoshii Y. Histopathological diagnosis of amyloidosis // Rinsho Byori. 2006. Vol. 54(5). P. 513–518.
8. Ikeda S. Diagnosis and treatment in systemic amyloidosis // Rinsho Byori. 2008. Vol. 56(2). P. 121–129.
9. Lachmann H. J., Goodman H. J., Gilbertson J. A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356(23). P. 2361–2371.
10. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. Vol. 25(4). P. 518–522.
11. Ryan J. G., Dorman A. M., O'Connell P. G. AA amyloidosis in psoriatic arthritis // Ir. J. Med. Sci. 2006. P. 175(2). P. 81–82.
12. Simms R. W., Prout M. N., Cohen A. S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis // Baillieres Clin Rheumatol. 1994. Vol. 8. P. 627–634.