

# Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению

В.В. Рамеев✉, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, А.В. Новиков, М.В. Барсук

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние изменившейся в настоящее время этиологической структуры АА-амилоидоза на тактику диагностики и лечения. **Материалы и методы.** У 110 больных АА-амилоидозом, прослеженных на протяжении всей длительности заболевания (1 мес – 29 лет), изучены этиология, клинические проявления и подходы к диагностике АА-амилоидоза, методом твердофазного иммуноферментного анализа оценены уровни белка-предшественника амилоида и маркера острой фазы воспаления SAA, а также маркера активности нейтрофила S100A12.

**Результаты.** Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе кроме ревматоидного артрита (40,3%) существенное место занимает группа аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь, подагра, или заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом поражения (53,73%), например, болезнь Кастльмана. Для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания рекомендуется исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12. Чувствительным маркером риска прогрессирования АА-амилоидоза, в особенности у больных с субклинической активностью воспалительного заболевания, является высокий уровень продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA.

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

**Для цитирования:** Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Новиков А.В., Барсук М.В. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 672–678.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200851

ORIGINAL ARTICLE

## The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment

Vilen V. Rameev✉, Lidiia V. Kozlovskaya, Anna S. Rameeva, Aleksandr V. Novikov, Mariia V. Barsuk  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To investigate an influence of the currently changed etiologic structure of AA-amyloidosis on the diagnosis and treatment tactics.

**Materials and methods.** In 110 patients with AA-amyloidosis followed during full disease duration (1 month – 29 years) etiology, clinical manifestations and approaches to diagnose and treatment of AA-amyloidosis were evaluated. With ELISA levels of amyloid precursor acute phase inflammation reactant SAA and neutrophil activity marker S100A12 were measured.

**Results.** Among the most common causes of AA-amyloidosis at the present stage, in addition to RA (40.3%), a significant place is occupied by a group of diseases with a predominantly autoinflammatory mechanism (53.73%). To confirm the autoinflammatory mechanism of the predisposing disease it is recommended to study a highly sensitive parameter serum protein S100A12. An effective marker of the risk of AA-amyloidosis progression, especially in patients with subclinical activity of inflammatory disease, is a high level of production of amyloidogenic protein-a precursor of SAA.

**Keywords:** AA-amyloidosis, SAA, rheumatoid arthritis, autoinflammatory diseases, Mediterranean fever, Castleman's disease, S100A12

**For citation:** Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Novikov AV, Barsuk MV. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 672–678.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200851

## Введение

Вторичный АА-амилоидоз (АА) осложняет течение хронических воспалительных заболеваний и характеризуется отложением в тканях и органах амилоида – гликопротеида

фибрилярной структуры, специфическим свойством которого является способность к двойному лучепреломлению. Это свойство можно выявить при окраске пораженных

### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рамеев Вилен Вилевич** – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(910)493-61-38; e-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

✉ **Vilen V. Rameev.** E-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

**Козловская Лидия Владимировна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-1166-7308

**Lidiia V. Kozlovskaya.** ORCID: 0000-0002-1166-7308

**Рамеева Анна Сергеевна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: anna.rameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1040-723X

**Anna S. Rameeva.** E-mail: anna.rameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1040-723X

**Новиков Александр Викторович** – студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: gen.vkontakte@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9572-4818

**Aleksandr V. Novikov.** E-mail: gen.vkontakte@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9572-4818

**Барсук Мария Вадимовна** – студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: mashabarsuk@mal.ru; ORCID: 0000-0002-2186-978X

**Mariia V. Barsuk.** E-mail: mashabarsuk@mal.ru; ORCID: 0000-0002-2186-978X

тканей Конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете. В отличие от других вариантов амилоидоза при АА-амилоидозе ведущим амилоидообразователем является белок острой фазы воспаления SAA (serum amyloid A-protein, отсюда аббревиатура АА). Масса этого белка в фибриллах амилоида достигает 80%, в то время как при других вариантах амилоидоза амилоид образован другими белками – легкой цепи иммуноглобулинов, транстиретин и др. (более 30 белков). Обозначение такого белка-амилоидообразователя лежит в основе классификации амилоидоза и определяет дифференцированные подходы к лечению [1], направленные на прекращение продукции этого белка. Ключевой проблемой при вторичном АА-амилоидозе являются правильная диагностика и лечение воспалительного амилоидогенного заболевания, которое обеспечивает гиперпродукцию белка-предшественника амилоида SAA.

До середины XX в. наиболее известной и распространенной формой амилоидоза являлся вторичный амилоидоз, осложняющий течение тяжелых хронических заболеваний в тканях, таких как туберкулез, сифилис, остеомиелит [2]. В дальнейшем среди причин вторичного АА-амилоидоза отмечена очевидная тенденция к уменьшению частоты и тяжести этих заболеваний. Так, по данным прозектуры ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), в период 1948–1972 гг. [2] частота гнойно-деструктивных процессов среди причин амилоидоза достигала 61,7% (в том числе абсцессы легких и бронхоэктазии – у 48,6% больных, туберкулез – у 7,6%, остеомиелит – у 6,6%). В те годы частота ревматоидного артрита (РА) не превышала 11,1%. После внедрения в широкую практику антибиотиков к 1981 г., по данным Н.А. Мухина ( $n=101$ ), частота хронических заболеваний среди причин вторичного амилоидоза снизилась в 2 раза (36,6%), в то время как РА стал причиной амилоидоза у 1/3 больных (31,7% [3]). Согласно более поздним данным от 2007 г. [4, 5], в Великобритании доля хронических инфекций не превышала 15% причин амилоидоза, в то время как РА – 33%.

Внедрение в 2000-х годах современных молекулярно-генетических методов существенно изменило диагностическую и терапевтическую тактику ведения больных с целым рядом воспалительных заболеваний, на примере модели семейных периодических лихорадок (СПЛ) стала активно развиваться новая концепция аутовоспалительных механизмов заболеваний (т.е. основанных исключительно на клеточных взаимодействиях в рамках врожденного иммунитета, без вовлечения Т- и В-лимфоцитов), которые затрагивают патогенез широкого круга распространенных заболеваний, таких как серонегативные полиартриты, и обосновывают применение современных антицитокиновых средств.

Настоящее исследование проведено с целью уточнения этиологии системного АА-амилоидоза на современном этапе и связанного с этим изменения тактики ведения больных АА-амилоидозом. В связи с этим мы изучали динамику изменения частоты и спектра причин системного АА-амилоидоза среди больных многопрофильного терапевтического стационара за последние 20 лет, уточняли принципы мониторинга течения реактивного АА-амилоидоза на современном этапе, оценивали ведущие факторы прогноза.

## Материалы и методы

Из общего числа 140 больных АА-амилоидозом (84 женщины, 56 мужчин, средний возраст – 43 года, межквартильный размах – 26–57 лет) наиболее детально изучена группа 110 больных, прослеженных на протяжении всего периода течения заболевания (длительность наблюдения

составила 1 мес – 29 лет), в том числе достигших ремиссии. Диагноз амилоидоза у всех больных подтвержден гистологически с помощью окраски биоптатов Конго красным и последующей микроскопии в поляризованном свете.

С целью оценки субклинической воспалительной активности как фактора скрытого амилоидогенеза исследована концентрация в крови белка SAA у 43 больных с различными воспалительными заболеваниями: РА – 22, анкилозирующий спондилоартрит (АС) – 7, ювенильный хронический артрит – 5, псориатическая артропатия – 1, периодическая болезнь (ПБ) – 8, в том числе осложненных вторичным АА-амилоидозом (у 31). По степени активности воспалительного заболевания выделяли ремиссию, низкую, умеренную и высокую активность. Исследование SAA проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Степень участия системы врожденного иммунитета механизма амилоидогенного воспаления оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа по маркеру активности нейтрофилов кальгранулина С (S100A12) в дополнительной группе 98 больных (42 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 3 до 77 лет, проходивших амбулаторное или стационарное лечение с различными аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Из них в 1-ю подгруппу включены 46 больных с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ) – 34 больных с ПБ и 12 больных с другими СПЛ – TRAPS ( $n=4$ ), синдромом Макла–Уэллса ( $n=6$ ) и NOMID/CINCA ( $n=2$ ).

Диагноз ПБ и других СПЛ подтверждали молекулярно-генетическим методом. В связи с отсутствием общепринятых критериев активности АВЗ признаками активности ПБ считали воспалительную атаку в период обследования, недавно выявленную ПБ у больных, не получающих лечение колхицином, а также тяжелое или среднетяжелое течение болезни в соответствии с широко известными критериями А. Мог (учитывающими частоту и длительность приступов, распространенность артритов и серозитов, лечение колхицином [6]), сохраняющиеся приступы ПБ до 3–6 раз в год, несмотря на проводимое лечение. У больных, эффективно и регулярно леченных колхицином, у которых на протяжении 3 и более мес пароксизмы ПБ не развивались, диагностировали ремиссию заболевания.

При криопиринопатиях 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 соответствии с результатами исследования рабочей группы EUROFEVER [7, 8].

Во 2-ю подгруппу включили 45 больных РА ( $n=15$ ), ANCA-ассоциированными васкулитами ( $n=24$ , в том числе 20 гранулематозом с полиангиитом – Вегенера, 3 эозинофильным гранулематозом с полиангиитом – Черга–Страусс – и 1 микроскопическим полиангиитом) и аутоиммунным гепатитом – АИГ ( $n=6$ ), в патогенезе которых доказана ключевая роль системы специфического иммунитета (Т- и В-лимфоциты).

Небольшую проверочную группу ( $n=7$ , в том числе 4 больных АС, 1 – интерстициальной болезнью легких, 1 – подагрой и 1 – болезнью Бехчета) составили больные так называемыми полигенными АВЗ, в развитии которых не доказано принципиальное значение специфических механизмов иммунитета. При этом в настоящее время многие исследователи предполагают [8], что эти заболевания развиваются при преимущественном участии аутовоспалительных механизмов.

Диагностику и оценку активности аутоиммунных и полигенных АВЗ проводили по общепринятым критериям:

РА – по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги – EULAR 2010 г. [9], ANCA-ассоциированных васкулитов – по критериям Американской коллегии ревматологов 1990 г. [10], АИГ – по Международной системе оценки для диагностики АИГ (IAIGH, 1999), АС – по модифицированным Нью-Йоркским критериям [11], болезни Бехчета – по Международным критериям диагностики болезни Бехчета (ISBD) [12], подагры – по рекомендациям EULAR 2006 г. [13]. Интерстициальная болезнь легких диагностирована на основании результатов гистологического исследования ткани легкого.

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

## Результаты и обсуждение

Среди 110 больных основной группы исследования у 109 выявлялась нефропатия, которая являлась практически единственным проявлением амилоидоза. У 60% больных отмечалась протеинурия, в том числе у большинства (у 62 – 56,36%) – нефротического уровня. У 44 (40,37%) больных хроническая болезнь почек достигла почечной недостаточности (ПН). У 19 (17,43%) больных развитие ПН опережало формирование нефротического синдрома (НС), что мы связывали с высокой вероятностью сочетания амилоидоза с лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом под влиянием нестероидных анальгетиков, которые вынуждены принимать большинство больных АА-амилоидозом вследствие широкой распространенности суставного воспалительного заболевания (у 78% больных) как причины АА.

Артериальная гипертензия разной степени выраженности наблюдалась у 1/2 больных, у большинства значительно предшествовала развитию амилоидоза и нередко – хроническому воспалительному заболеванию.

Как уже указывалось, основной тенденцией 2-й половины XX в. стало уменьшение доли септических состояний среди причин АА-амилоидоза. Среди наших больных (1995–2017 гг.) АА индуцирован хроническими инфекциями лишь у 8,96% (табл. 1, 2), что еще меньше, чем в результатах исследования Н.А. Мухина от 1981 г. [3]. Таким образом, эта тенденция сохраняется в настоящее время. Могут выявляться довольно редкие заболевания, осложняющиеся хроническим сепсисом, например, агаммаглобулинемия, однако ведущими причинами АА (см. табл. 1) по-прежнему остаются бронхоэктазии (у каждого 2-го) и остеомиелит (у каждого 4-го).

В отличие от предыдущих лет среди инфекционных причин АА в настоящее время преобладают не столько хронические гнойно-деструктивные процессы, сколько хронические инфекции с субклинической активностью (длительная персистенция маркеров воспаления: С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, анемия хронического воспаления при отсутствии тяжелых гнойно-деструктивных изменений в органах), причинный очаг инфекции, как правило, не отвечал стандартным критериям для начала лечения, что создавало предпосылки для развития и прогрессирования амилоидоза.

После снижения частоты хронических инфекций в конце XX в. доминирующей причиной АА стал РА, который сохраняет это значение и сейчас (у 39,55% больных; см. табл. 2),

**Таблица 1. Частота различных хронических инфекций у больных АА (n = 12)**

**Table 1. Frequency of chronic infections in patients with AA (n = 12)**

Заболевание	Абсолютное число, n	Относительная частота, %	Шансы	Стандартные шансы
Бронхоэктазы	5	41,66667	5:7	1:1
Остеомиелит	3	25,00000	3:9	1:3
Бронхоэктазы. Рецидивирующая мочево-вая инфекция. Остеомиелит	1	8,33333	1:11	1:11
Хронический сепсис	1	8,33333	1:11	1:11
Агаммаглобулинемия	1	8,33333	1:11	1:11
Туберкулез	1	8,33333	1:11	1:11

поскольку в настоящее время большинство больных РА получают базисную терапию, чему способствовало появление современных средств антицитокиновой терапии. Так, доля РА среди причин АА снизилась с 48% в период до 2002 г. до 34% в последние годы, что мы связываем с началом широкого применения современных антицитокиновых препаратов после 2002 г., в первую очередь ингибиторов факторов некроза опухоли α.

Одновременно можно выделить другую противоположную тенденцию к увеличению среди причин АА частоты АВЗ (46% – до 2002 г. и 59% – после 2002 г.). Причем разделение АВЗ на СПЛ и полигенные аутовоспалительные процессы позволило выявить, что за последние годы сократилось число больных с 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 больных с полигенными АВЗ.

В статистике причин АА стало возрастать также число редких воспалительных заболеваний, в патогенезе которых также присутствует существенный аутовоспалительный компонент (см. табл. 2). Так, у 3 больных с локальной формой болезни Кастльмана уровень СРБ варьировал в диапазоне 80–100 мг/л (при норме 10 мг/л), и именно это обуславливает способность болезни Кастльмана осложняться АА-амилоидозом. У всех 3 больных хирургическое удаление локальной группы лимфоузлов привело к полной многолетней нормализации скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и других маркеров острой фазы воспаления и исчезновению НС и протеинурии в течение 2–4 лет, так как устраняло источник амилоидогенного воспаления. Только у 1 пациента, обратившегося на стадии продвинутой ПН (креатинин 400 мкмоль/л), несмотря на исчезновение НС, продолжилось прогрессирование хронической ПН.

Еще у 2 пациентов АА осложнил течение хронического саркоидоза. Неясность этиологии этого заболевания, высокая частота саркоидоподобных реакций делают диагностическую концепцию саркоидоза как причину АА аморфной. Однако важно отметить, что ключевым субъектом формирования эпителиоидноклеточной саркоидной гранулемы является макрофаг – клетка аутовоспалительной

**Таблица 2. Частота хронических воспалительных заболеваний-причин АА-амилоидоза (n = 134)**  
**Table 2. Frequency of chronic inflammatory diseases causing AA-amyloidosis (n = 134)**

Причина АА-амилоидоза	Заболевание	Число больных		Относительная частота, %
		N	по группам, n	по группам, %
Аутоиммунные заболевания, в том числе	РА	53	54	39,55224
	Системная красная волчанка	1		0,74627
Полигенные АВЗ	АС	13	31	23,8806
	Псориатическая артропатия	6		4,47761
	Ювенильный хронический артрит	4		2,98507
	Болезнь Стилла	1		0,74627
	Хронический язвенный колит	3		2,23881
	Болезнь Крона	4		2,98507
СПЛ	ПБ	24	28	20,89552
	Синдром Макла–Уэллса	2		1,49254
	TRAPS	2		1,49254
	Хронические нагноения	6		8,95522
Хронические нагноения	Бронхоэктазии	6	12	4,47761
	Остеомиелит	3		2,23881
	Хронический сепсис	1		0,74627
	Агаммаглобулинемия	1		0,74627
	Туберкулез	1		0,74627
Другие причины	Болезнь Кастльмана	3	9	6,71643
	Саркоидоз	2		1,49254
	Аортоартериит Такаюсу	3		2,23881
	РА и остеомиелит	1		0,74627

триады – нейтрофила, макрофага, дендритной клетки. В общепринятую классификацию аутовоспалительных синдромов наследственный саркоидоз детей также включен под названием синдрома Блау. Сходные рассуждения относятся и к неспецифическому аортоартерииту Такаюсу.

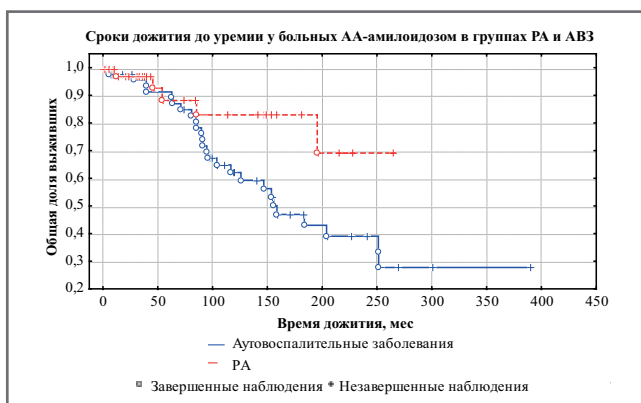
Таким образом, совокупная группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,7%, включая болезнь Кастльмана, саркоидоз и аортоартериит Такаюсу) в настоящее время является доминирующей среди причин АА.

Эти больные составляют важнейшую целевую группу диагностики и лечения с точки зрения предотвращения прогрессирования амилоидоза. Это можно проиллюстрировать показателями смертности у больных с АВЗ в сравнении с больными РА. Число летальных исходов среди АА составило 22 из 110 больных основной группы исследования. 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 летального исхода от уремии у больных РА значительно меньше единицы (0,044, доверительный интервал 0,004–0,484), в то время как вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений возрастала в 4 раза (отношение шансов 4,16, доверительный интервал 0,6–26,29).

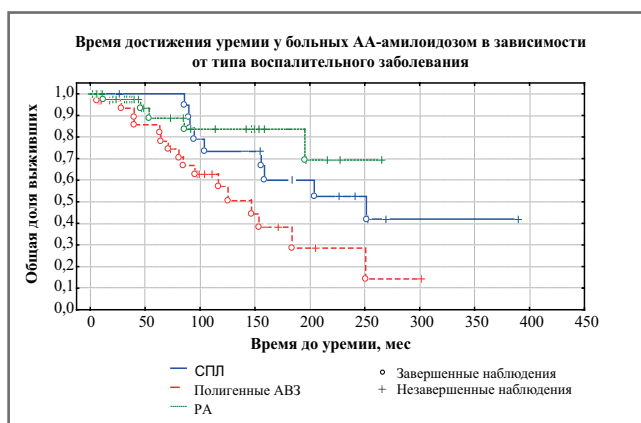
Анализ кривых почечной выживаемости (рис. 1) также показывает, что приблизительно 70% больных РА, осложненным амилоидозом, так и не достигают уремии в отличие от больных с АВЗ. К 14 годам от начала амилоидоза только 16,6% больных РА нуждаются в начале гемодиализа, в то время как среди больных с АВЗ гемодиализ к этому сроку необходим 53%. К 20–25 годам от начала амилоидоза доля больных с уремией составляет 31,73% среди больных РА, но 71,92% – у больных с АВЗ.

Изучение почечной выживаемости больных с СПЛ и полигенными АВЗ по отдельности в сравнении с больными РА (рис. 2) показывает, что почечная выживаемость у больных с СПЛ гораздо лучше по сравнению с полигенными АВЗ



**Рис. 1.** Численность групп составила 57 (АВЗ) и 41 (РА). F-критерий Кокса (10,52) = 4,467338;  $p = 0,00015$ .

**Fig. 1.** Kaplan–Meiers curves of survival times before uremia in AA-amyloidotic patients with different types of inflammatory diseases. Numeracy of groups is 57 (autoinflammatory diseases) and 41 (rheumatoid arthritis). Cox F-criterion (10,52) = 4,467338;  $p = 0,00015$ .



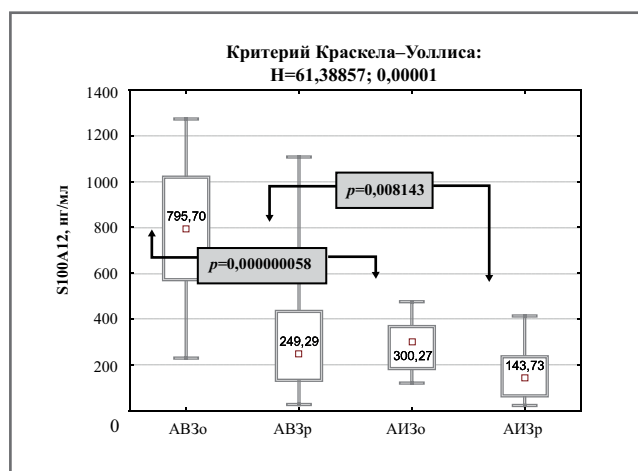
**Рис. 2.** Кривые почечной выживаемости больных РА, с СПЛ и полигенными АВЗ,  $\chi^2 = 6,71914$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,03476$ .

**Fig. 2.** Kaplan–Meyer curves of renal survival rate in patients with rheumatoid arthritis, familial periodic fevers and polygenic autoinflammatory diseases,  $\chi^2 = 6,71914$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,03476$

и на начальном этапе даже лучше, чем у больных РА. Различия между кривыми почечной выживаемости у больных РА, с СПЛ и полигенными АВЗ в первую очередь связаны с низкой почечной выживаемостью больных с полигенными АВЗ ( $p = 0,03476$ ).

По всей видимости, более глубокое и быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии, основного проявления АА, у больных с полигенными АВЗ обусловлено менее широким применением у них методов базисной терапии (у 12 из 31 – 38,71%) до диагностики АА, в то время как больные РА получали базисное лечение в 55% случаев (у 22 из 40).

Причиной менее активного лечения больных с полигенными АВЗ, вероятно, являются аморфность диагностических критериев большинства из этих заболеваний, их сходство с реактивным артритом, при котором всегда остается надежда на самостоятельное наступление устойчивой ремиссии артрита. При полигенных АВЗ нередко в течение длительного времени 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



**Примечание.** АВЗо – обострение АВЗ, АВЗр – ремиссия АВЗ, АИЗо – обострение аутоиммунных заболеваний, АИЗр – ремиссия аутоиммунных заболеваний.

**Рис. 3.** Сывороточная концентрация S100A12 у больных с обострением и ремиссией аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

**Fig. 3.** S100A12 concentration in serum in patients with activity and patients with remission of autoinflammatory or autoimmune diseases

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 HAQ, Ричи, EULAR, числом припухших суставов, продолжительностью утренней скованности, уровнями СОЭ, гемоглобина. Однако в подавляющем большинстве случаев величина коэффициентов корреляции соответствовала уровню косвенной связи, т.е. уже при небольшом увеличении значения клинического параметра достигались максимальные значения SAA, что указывало на низкую чувствительность клинических параметров для суждения об истинной амилоидогенности воспалительного заболевания.

Наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась между уровнями SAA и СРБ (коэффициент корреляции Спирмена 0,759226 б;  $p < 0,05$ ), 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 достигнутых 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 уровень СРБ и клинических проявлений полиартрита.

У больных с ремиссией или низкой активностью полиартрита уровень SAA существенно ниже (73,89 мг/л,  $U = 47$ ,  $p = 0,001021$ ), чем у больных с высокой активностью (217,66 мг/л), однако даже в ремиссии его уровень не снижался ниже 50 мг/л при норме 10, что указывает на сохраняющуюся амилоидогенность субклинического воспаления и, соответственно, риск прогрессирования амилоидоза. При значениях SAA 80 мг/л и более (у 26 больных против 9 больных с более низким уровнем) снижался показатель выживаемости ( $F = 3,162584$ ;  $p = 0,03625$ ). Таким образом, профилактика и лечение амилоидоза предполагают назначение активной базисной терапии независимо от исходной клинической активности воспаления с целью прекращения продукции белка-пред-

**Таблица 3. Корреляции между белками острой фазы воспаления и клиническими параметрами активности артритов. Коэффициенты корреляции, не обладающие уровнем значимости менее 5%, указаны в уменьшенном формате**

*Table 3. Correlations between acute phase reactants and clinical activity of arthritis. Correlation coefficients with significance level less than 5% have been given by decreased font*

	Утренняя скованность	Число припухших суставов	Функциональная недостаточность суставов	СОЭ	Гемоглобин	Индексы			
						Лн	Ричи	HAQ	EULAR
SAA, мг/л	0,464365	0,263416	0,463697	0,39	-0,37	0,44	0,44	0,42	0,49
СРБ, мг/л	0,258349	0,374280	0,253678	0,37	-0,34	0,41	0,54	0,35	0,56
СРБ, кач.	0,470751	0,140826	0,042995	0,34	-0,4	0,24	0,47	0,33	0,55

шественика амилоида. В настоящее время эта задача более успешно решается в случае РА, у больных с полигенными АВЗ необходима пропаганда более активного подхода к терапии.

Возвращаясь к причинам высокого риска уремии у больных АА, осложнившим течение АВЗ, следует отметить, что в отличие от больных с полигенными АВЗ показатели почечной выживаемости у больных с СПЛ заметно выше (Критерий Гехана–Уилкоксона=2,618256,  $p=0,00884$ ; см. рис. 2), несмотря на то, что эффективное лечение эти пациенты до установления диагноза, как правило, тоже не получали (21 из 23 – 91,3%). По-видимому, эффективная терапевтическая стратегия в отношении ПБ уже после установления диагноза позволяет оборвать тенденцию к прогрессированию у больных с ПБ. Существенные успехи достигнуты также в диагностике и лечении более редких СПЛ.

Важность диагностики АВЗ и профилактики АА при них ставит задачу точной диагностики аутовоспаления. Одним из таких параметров может быть кальгранулин С (S100A12), показатель активности ключевой клетки аутовоспаления нейтрофила. Наиболее высокие уровни этого параметра выявлялись у больных с ПБ в фазу активного течения – 969,34 нг/мл (788,45–1122,35), что почти в 3 раза превышало ( $p=0,000059$ ) значения S100A12 у больных в ремиссии (331,95 нг/мл (258,65–530,4). Поскольку нормальное значение S100A12 составляет 120 нг/мл, можно констатировать, что даже в условиях клинической ремиссии S100A12 эффективно выявляет субклиническую активность воспаления.

Концентрация S100A12 у больных с криопиринопатиями и TRAPS в период активности (471,45 нг/мл (413,136–761,8) также выше ( $p=0,00085$ ) по сравнению с ремиссией (156,65 нг/мл (99,1664–391,994). Более высокая концентрация S100A12 у больных с 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 у больных с полигенными АВЗ показал результаты, сопоставимые с группой криопиринопатий и TRAPS. Так, концентрация S100A12 во время обострения заболеваний составила в среднем 518,28 нг/мл (428,52–649,47), что заметно выше ( $Z=-2,12$ ;  $p=0,0034$ ), чем в ремиссию, – 116,02 нг/мл (110,03–139,59). Эти уровни не отличались от соответствующих значений у больных с криопиринопатиями и TRAPS (в период активности:  $z=0,71$ ;  $p=0,48$  – и в фазу ремиссии:  $z=0,53$ ;  $p=0,63$ ).

В то же время концентрация S100A12 у больных с полигенными АВЗ в период обострения выше ( $z=2,04$ ;  $p=0,022$ ) по сравнению с обострением у больных с аутоиммунными болез-

нями. Объединение полигенных АВЗ и СПЛ в одну группу АВЗ в противопоставлении аутоиммунным позволило выявить очевидную разницу между ними по уровню S100A12 как в период обострения, так и в ремиссию (рис. 3). Эти данные согласуются с концепцией о смешанном и преимущественно аутовоспалительном характере АС, болезни Бехчета и др. Таким образом, S100A12 является эффективным маркером АВЗ, позволяющим отличать их от аутоиммунных механизмов воспаления.

### Заключение

Проведенное исследование охватило большое число наблюдений системного амилоидоза, сравнимое также с наиболее крупными выборками в иностранных публикациях. Несмотря на существенные успехи, связанные с повышением эффективности лечения предрасполагающих к АА-амилоидозу заболеваний, необходимо учитывать ниже следующее.

Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе кроме РА и других полиартритов аутоиммунной природы (40,3%) важное 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 которых 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.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Список сокращений**

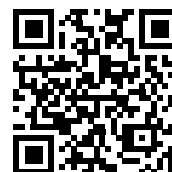
АВЗ – аутовоспалительные заболевания  
АИГ – аутоиммунный гепатит  
АС – анкилозирующий спондилоартрит  
ПБ – периодическая болезнь  
ПН – почечная недостаточность

РА – ревматоидный артрит  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПЛ – семейные периодические лихорадки  
СРБ – С-реактивный белок  
EULAR – Европейская антиревматическая лига

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, 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. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986
2. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. М.: Медицина, 1977 [Serov VV, Shamov IA. *Amyloidosis*. Moscow: Medicine, 1977 (in Russian)].
3. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981; с. 41 [Mukhin NA. *Amiloidoz pochek: voprosy kliniki i patogeneza: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk*. Moscow: 1981; p. 41 (in Russian)].
4. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71. DOI:10.1056/NEJMoa070265
5. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32. DOI:10.1111/bjh.12286
6. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван: Айастан, 1982 [Ayvazyan AA. *Periodic illness*. Yerevan: Hayastan, 1982 (in Russian)].
7. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203666
8. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, 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. DOI:10.1002/art.30149
9. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. 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. DOI:10.1002/art.30100
10. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32. DOI:10.1136/ard.2008.101279
11. Martins NA, Furtado GE, Campos MJ, et al. Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis. *Acta Reumat Port*. 2014;39(4):298-308
12. Direskeneli H, Gül A. ISBD basic research perspectives. A preliminary "outline" for basic research workshop studies. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:293-99. DOI:10.1007/0-306-48382-3\_59
13. 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. DOI:10.1016/j.jbspin.2018.09.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU