

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АА-АМИЛОИДОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев sokrat@irramn.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev sokrat@irramn.ru

АА-амилоидоз, который называют также вторичным или реактивным, является осложнением хронического, длительно протекающего воспаления, сопровождающегося повышением уровня (гиперпродукцией) белка SAA (serum amyloid A — сывороточного амилоида А) [1–3]. SAA — острофазовый аполипопротеин, связанный с липопротеином высокой плотности, циркулирует в виде предшественника амилоида А. Фибриллы амилоида А нерастворимы и могут откладываться в разных органах, включая почки, сердце, желудочно-кишечный тракт [4, 5]. Синтез SAA индуцируется воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 1 (ИЛ 1). Предположение о том, что отложения амилоида в тканях могут отражать уровень синтеза SAA, является основанием для гипотезы, согласно которой подавление синтеза SAA должно благотворно повлиять на амилоидоз.

По данным отечественных ученых, в 60-е годы прошлого века наиболее частой формой поражения почек при ревматоидном артрите (РА) был вторичный (АА) амилоидоз почек, развивавшийся в большинстве случаев через 3–5 лет от начала заболевания, но при его тяжелом течении этот период сокращался до года [6]. Спустя три десятилетия АА-амилоидоз при РА по-прежнему считался серьезным осложнением и одной из частых причин летального исхода в России [7]. Уремия, обусловленная АА-амилоидозом, — преобладающая причина смерти среди больных, умерших в Москве с основным патологоанатомическим диагнозом — РА [8]. Длительное наблюдение 620 больных РА показало, что вторичный амилоидоз почек и ХПН — вторая по частоте причина их смерти (каждый пятый умерший) [9]. За рубежом также отмечалось, что, несмотря на кажущееся уменьшение встречаемости АА-амилоидоза, его развитие остается одной из основных причин летальных исходов при РА, главным образом от хронической почечной недостаточности в результате внеклеточного отложения в почках нерастворимых амилоидных фибрилл [10]. Ретроспективный клинко-патологический анализ аутопсий 234 больных РА показал, что АА-амилоидоз является одним из наиболее грозных осложнений, чаще приводящих к смерти более молодых (без выраженного атеросклероза) больных [11]. Другие исследователи также относят АА-амилоидоз при РА к угрожающим жизни осложнениям [12].

Недавно опубликована работа финских авторов, изучивших причины смерти 369 больных РА и 370 людей, не болевших РА. Результаты аутопсии показали, что амилоидоз был причиной смерти у 9,5% больных РА, причем за период с 1952 по 1991 г. этот показатель не изменился. При жизни амилоидоз был диагностирован и подтвержден гистологически (биопсия) только у 65% из них [13]. Повторно проведенный теми же авторами анализ 90% из тех же 739 случаев

показал, что распространенность амилоидоза при РА составляет 30%, причем амилоидоз сердца встречался с такой же частотой, как амилоидоз почек. Прижизненно амилоидоз был диагностирован у 37%, и только 56% больных с амилоидозом почек знали о наличии у них протеинурии [14]. О субклиническом течении АА-амилоидоза у больных РА, когда на протяжении длительного периода времени отсутствуют характерные для этого осложнения симптомы, известно мало [15]. В разных странах распространенность амилоидоза при РА колеблется от 8 до 54%, в зависимости от региона проживания, методов определения отложений амилоида и других показателей состояния больных [16]. В России пока нет статистических данных о распространенности АА-амилоидоза. Только в одной клинике НИИ ревматологии РАМН это осложнение (с гистологической верификацией) ежегодно (с 1991 по 2001 г.) диагностировалось в среднем у 54 пациентов, главным образом больных РА [17]. Этот показатель практически не изменился за последние годы. Специально был проведен ретроспективный анализ 2019 карт стационарных больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов: 1579 — РА, 167 — псориатическим артритом (ПА), 273 — анкилозирующим спондилоартритом (АС), — находившихся в клинике Института ревматологии РАМН в 2005 г. Факторы риска развития АА-амилоидоза (длительный период болезни, стойкая высокая лабораторная активность, протеинурия 0,5 г/сут и выше), отмеченные у 311 больных, явились основанием для того, чтобы провести биопсию тканей для определения отложений амилоида: АА-амилоидоз впервые гистологически диагностирован у 22 пациентов: 18 — с РА, 3 — с АС, 1 — с ПА. В пересчете на всю популяцию больных РА, АС и ПА это ежегодно составляет несколько тысяч новых больных с угрожающим жизни, т. е. по существу пока еще фатальным, осложнением [18]. В настоящее время интенсивно изучаются генетические, биологические и клинические факторы, влияющие на развитие АА-амилоидоза у больных хроническими ревматическими заболеваниями, проводится сопоставление их с экспериментальными данными [19]. Особое внимание обращается на то, что гиперпродукция SAA предшествует АА-амилоидогенезу, хотя амилоидоз развивается не у всех больных с активным, длительно протекающим воспалением. Подчеркивается значение модифицирующих болезнь факторов, которые могут играть модулирующую роль как в возникновении амилоида, степени его отложения в тканях, так и в индукции тканевых повреждений. Ретроспективный анализ аутопсий, проведенный в другой работе, продемонстрировал не только отсутствие информации о действительной частоте АА-амилоидоза у больных РА, но и недооценку уже имеющихся данных, если поиск проводился недостаточно тщательно [14]. Обращается внимание на взаимосвязь между

Сводные данные о влиянии ГИБП на течение АА-амилоидоза у больных с ревматическими заболеваниями

Автор	Пол	Возраст, годы	Заболевание	Биопсия	ГИБП, мес	Эффект
Elkayam O. et al. [44]	М	39	РА	Прямая кишка	И; 13,5	Улучшение
Ciboddo G., Idone C. [46]	Ж	69	РА	Почка	И; 16	Без эффекта
Keersmaeckers T. et al. [47]	М	44	АС	»	И; 54	Улучшение
	Ж	69	РА	»	И; 54	»
	М	32	РА	Прямая кишка	И; 96	»
	М	28	АС	Почка	И; 12	»
Bilginer Y. et al. [48]	М	Подросток	ПБ+ББ	»	А; 18	Ухудшение
Kuroda T. et al. [49]	Ж	55	РА	»	И	Улучшение
Nakamura T. et al. [50]			7 РА	»	7 Э; 12	6 улучшение; 1 гемодиализ
Fiehn C., Andrassy K. [51]	Ж		ПА	»	И; 9	Улучшение
Kuroda T. et al. [66]	2 М; 12 Ж	28—67	14 РА	Почка, ЖКТ, прямая кишка	4 И; 10 Э; 20,1±13,8	4 улучшение; 5 стабилизация; 3 ухудшение
Gottenberg J.E. et al. [52]	10 М; 5 Ж	29—70	5 РА, 6 АС, 2 ЮХА, 1 ПА, 1 БС	Почка	10 И; 4 Э; 1 И и Э; в ср. 10,4	3 улучшение; 5 стабилизация; 7 ухудшение
Михельс Х. [53]			11 ЮА		11 Э	Улучшение
Okuda Y. et al. [64]			ЮА	»	Т	»
Sato H. et al. [65]	Ж	55	РА	»	Т	»

Примечание. РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит; ПБ — периодическая болезнь; ББ — болезнь Бехчета; ПА — псориатический артрит; ЮХА — ювенильный хронический артрит; ЮА — ювенильный артрит; И — инфликсимаб; Э — этанерцепт; А — анакинра; Т — тоцилизумаб.

развитием АА-амилоидоза и генотипом SAA1 [20], однако это требует уточнения, поскольку не подтверждается другими авторами [21]. Учитывая, что истинное значение генотипирования SAA пока еще не установлено, мы в настоящее время специально начали проводить исследования в этом направлении на популяции российских больных. Результаты недавно проведенного исследования [22] позволяют думать о том, что развитие АА-амилоидоза может также зависеть от вызывающих деградацию SAA мононуклеарных фагоцитов (на последнее обратили внимание еще в конце прошлого века [23]), поскольку наличие у больных РА полиморфизма гена маннозосвязывающего лектина 2 (МСЛ 2), ответственного за низкую концентрацию этого белка в сыворотке, четко связано с развитием АА-амилоидоза и это, по-видимому, обусловлено ухудшением функции мононуклеарных фагоцитов. Авторы делают заключение о том, что наличие гена МСЛ 2 является значимым фактором риска развития АА-амилоидоза у больных РА, поскольку уменьшение уровня МСЛ в результате генетической предрасположенности может подавить способность мононуклеарных фагоцитов эффективно влиять на деградацию SAA. Установлено также, что деградация SAA снижается в моноцитах, стимулированных ИЛ-1 и интерфероном γ [1]. Кроме того, в разрушении SAA могут участвовать и тканевые факторы, в частности металлопротеиназы (МП) экстрацеллюлярного матрикса. Было установлено, что МП 1, 2 и 3 влияют на отложения АА-амилоида [24]. Исследования *in vitro* подтвердили, что человеческие SAA- и АА-амилоидные фибриллы

чувствительны к протеолитическому расщеплению МП [25]. Недавно была показана высокая зависимость этого процесса от генотипа SAA1 [26], что еще раз подтвердило существенное влияние генетического полиморфизма SAA на риск развития АА-амилоидоза. При этом было установлено, что SAA1.5 более резистентен к протеолизу МП, нежели SAA1.1. Полученные результаты позволяют объяснить нарастание риска развития амилоидоза у больных носителей SAA1.1/1.1-генотипа по сравнению с носителями SAA1.5/1.5- или SAA1.1/1.5-генотипа, а более высокая концентрация сывороточного SAA, обнаруженная у носителей SAA1.5-генотипа, была обусловлена низким его протеолизом. Все вышеизложенное позволяет считать амилоидогенез комплексным процессом и объясняет, почему это угрожающее жизни осложнение развивается не у всех больных РА [27—32].

В ряде работ сообщалось об успешном применении при АА-амилоидозе у больных РА комбинированного лечения глюкокортикоидами и цитостатиками [33—36]. В то же время такое лечение часто не эффективно, что сопровождалось прогрессирующим ухудшением функционального состояния, развитием терминальной стадии почечной недостаточности, тяжелых инфекций, трудноизлечимой диареи и как следствие — высокой смертностью [37—41]. В связи с этим не менее важным является поиск ответа на вопрос, почему не всегда удается остановить прогрессирование амилоидогенеза. После развития АА-амилоидоза высокая концентрация SAA оказывает существенное влияние

на дальнейшее течение болезни, являясь основным фактором, от которого зависят прогрессирование патологии почек и выживаемость больных. Поэтому проводимое лечение должно быть направлено на снижение концентрации SAA, которую целесообразно регулярно контролировать. Альтернативой может быть количественное определение С-реактивного белка, являющегося маркером эффективности подавления воспаления у больных РА [42]. Реально это стало возможным только благодаря внедрению в ревматологическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы ФНО α , ИЛ 1 и 6, улучшивших течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний [43]. Тем не менее за прошедшие десять лет накоплен небольшой и пока весьма скромно отраженный в печати опыт применения ГИБП в лечении вторичного амилоидоза при ревматических заболеваниях.

Первое сообщение о быстрой и полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома после применения инфликсимаба в сочетании с метотрексатом (в течение нескольких недель) у больного РА, осложнившимся на 10-м году вторичным амилоидозом (что было подтверждено биопсией слизистой оболочки прямой кишки), было обнадеживающим. Через год лечения наблюдалась стабилизация отложенных масс амилоида, подтвержденная повторной сцинтиграфией [44]. Однако некоторые авторы посчитали несколько преждевременным такое заключение, поскольку отложения амилоидных масс остались, что, по их мнению, чревато взрывной протеинурией и острой почечной недостаточностью при возникновении даже минимальных неблагоприятных воздействий. Они считают, что для доказательства антиамилоидного действия лекарственного препарата необходимы длительные наблюдения [45]. Еще в одной работе обосновывается необходимость дальнейших исследований, поскольку собственный опыт применения инфликсимаба у больной РА с гистологически подтвержденным АА-амилоидозом оказался неудачным. Несмотря на улучшение суставного синдрома, показатели СОЭ, СРБ и фибриногена оставались высокими, что сопровождалось нарастанием протеинурии (с 3,7 до 7,9 г/сут) [46]. Недавно опубликована работа с описанием длительного периода (до 8 лет) лечения инфликсимабом четырех пациентов с АА-амилоидозом (двух с РА и двух с анкилозирующим спондилитом — АС). В целом отмечено улучшение ранее считавшегося неблагоприятным прогноза при АА-амилоидозе, хотя повторная биопсия почки, проведенная только у одного больного через 7 мес после начала терапии, не обнаружила уменьшения отложений амилоида [47]. Сообщается о полном подавлении воспалительного процесса инфликсимабом у 55-летней больной РА и АА-амилоидозом, что сопровождалось нормализацией уровня SAA, исчезновением нефротического синдрома и нарастанием клиренса креатинина. Серия гастродуоденальных биопсий продемонстрировала в динамике регрессию отложений амилоида, что явилось основанием для заключения о важности применения инфликсимаба при АА-амилоидозе, связанном с РА [49]. Опубликовано сообщение об успешном применении этанерцепта у 7 больных РА с гистологически подтвержденным АА-амилоидозом: к 20-й неделе лечения уменьшилось число болезненных и опухших суставов, снизились показатели СРБ, SAA, сывороточного креатинина, протеинурии [50]. Описана больная многолетним псориатическим артритом и выраженной псориатической эритродермией, у которой развился нефротический синдром, обусловленный АА-амилоидозом. Уже после второй инфузии ин-

фликсимаба снизился уровень креатинина (с 330 до 280 мкмоль/л) и протеинурии (с 8 до 0,3 г/сут). Перерыв в лечении после 7 мес применения инфликсимаба вызвал обострение. После возобновления инфузий инфликсимаба функциональное состояние почек, исследованное спустя 9 мес, стабилизировалось: уровень креатинина — 325 мкмоль/л, протеинурия — 0,55 г/сут [51]. Ретроспективный анализ эффективности блокаторов ФНО α у 15 больных воспалительными артритами, осложнившимися АА-амилоидозом (10 больных получали инфликсимаб, 4 — этанерцепт и один — оба препарата), показал, что улучшение наблюдалось у 3 больных, стабилизация процесса — у 5, прогрессирование — у 7 [52]. Немецкие исследователи для оценки амилоидогенеза использовали сывороточную концентрацию СРБ и показали, что этанерцепт, примененный для лечения АА-амилоидоза при ювенильном идиопатическом артрите, улучшал ряд лабораторных показателей у большинства из 11 больных, но положительный эффект в плане торможения амилоидогенеза был получен только в единичных случаях. Поэтому для суждения о степени эффективности препарата необходимы длительные проспективные наблюдения [53]. Это заключение подтверждается рядом работ, в которых показан лечебный потенциал ингибиторов ФНО α и ИЛ 6 при АА-амилоидозе у больных воспалительными заболеваниями суставов, преимущественно РА, но динамика отложений амилоида в тканях была недостаточно оценена [54—57]. В то же время в ряде работ было показано, что применение ингибиторов ФНО α и ИЛ 1 уменьшает уровень острофазовых показателей, таких как СРБ и SAA, но полной нормализации их не достигается [58, 59]. В недавно опубликованном обзоре убедительно показана роль ингибиции ИЛ 6 в подавлении синтеза SAA, при этом улучшается течение не только РА, но и АА-амилоидоза [60]. Антитела к ИЛ 6 быстро подавляли экспериментальный мышинный амилоидоз [61]. Клинические испытания (I/II фаз) гуманизированных антител, ингибирующих рецепторы ИЛ 6 (тоцилизумаба), у больных РА демонстрировали заметное подавление маркеров воспаления, включая SAA [62, 63]. В дальнейшем описан случай выраженного лечебного эффекта тоцилизумаба у больного ювенильным артритом и прогрессирующим АА-амилоидозом: после быстрой нормализации уровня SAA отмечалось исчезновение всех клинических симптомов амилоидоза (прекращение протеинурии и нормализация клиренса креатинина). В серии гастродуоденальных биопсий была продемонстрирована заметная регрессия отложений амилоида [64]. В другой работе сообщается о ярком лечебном эффекте тоцилизумаба у 53-летней больной РА с гиповолемическим шоком из-за диареи, обусловленной амилоидозом желудочно-кишечного тракта, не купировавшейся высокими дозами глюкокортикоидов. Угрожающая жизни диарея прошла через 6 ч, и через сутки состояние стабилизировалось [65]. Тем не менее многие авторы считают необходимыми длительные испытания для уточнения роли ГИБП в лечении АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях, что подтверждается и недавно опубликованными результатами проспективной оценки лечения 14 больных АА-амилоидозом, осложнившимся РА: четверо получали инфликсимаб, 10 — этанерцепт в течение 20,1 мес. Показатели СРБ и SAA значительно снизились в результате лечения, при этом клиренс креатинина улучшился у 4, не изменился у 5 и ухудшился у 3, по двум пациентам нет данных. Суточная протеинурия значительно уменьшилась у 3, не изменилась у 6 и выросла у 3 больных. Отложения амилоида в биоптатах слизистой оболочки ЖКТ,

взятых в динамике у 9 больных, значительно уменьшились [66]. Предполагается продолжить наблюдения, чтобы подтвердить, что последнее происходит не только в слизистой оболочке ЖКТ. В последние годы выяснилось, что для предупреждения прогрессирования AA-амилоидоза необходимо снижение уровня SAA до менее чем 10 мкг/мл [67, 68], а такой уровень SAA отмечался только у одного из 14 больных. Возможно, быстрое уменьшение отложений амилоида в слизистой оболочке ЖКТ связано с более быстрым обменом клеток последней, нежели клеток почек. Не исключено также, что для регрессии отложений амилоида в тканях почек необходим другой уровень SAA. Таким образом, целесообразны дальнейшие наблюдения, чтобы подтвердить парадигму лечения AA-амилоидоза: уменьшение образования предшественников амилоидогенеза связано с реабсорбцией отложений амилоида и возможным восстановлением функции пораженных органов, поскольку эффективность лече-

ния AA-амилоидоза напрямую зависит от эффективности лечения основного заболевания. Сводные данные о влиянии ГИБП на течение AA-амилоидоза у больных ревматическими заболеваниями представлены в таблице.

Таким образом, развитие AA-амилоидоза у больных РА — процесс комплексный, зависящий от генетической предрасположенности (полиморфизма генов SAA, маннозосвязывающего лектина), влияния цитокинов (ФНО α , ИЛ 6 и 1) на индукцию синтеза SAA, чувствительности отложений амилоида к протеолитическому влиянию металлопротеиназ, но в эпоху генно-инженерных биологических препаратов развитие угрожающего жизни AA-амилоидоза у больных РА и другими воспалительными заболеваниями суставов может быть остановлено, а отложение амилоида уже не является необратимо прогрессирующим процессом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gerz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis response and survival in 64 patients. *Medicine* (Baltimore) 1991;70:246—56.
- Gillmore J.D., Lovat L., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulation of serum amyloid protein. *Lancet* 2001;358:24—9.
- Husby G., Marhaug F., Dowton B. et al. Serum amyloid A (SAA): biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid* 1994;1:119—37.
- Immonen K., Finne P., Hakala M. et al. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases data from Finnish National registry for kidney diseases. *J Rheum* 2008;35:1—5.
- Cunnane G., Whithead A.S. Amyloid precursor and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheum* 1999;13:615—28.
- Астапенко М.Г., Пихлак Э.Г. Болезни суставов. М.: Медицина, 1966;379 с.
- Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997;520 с.
- Демина А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Осложнения и причины смерти больных ревматоидным артритом в г. Москве. Тез. науч.-практ. конф. «Социальные аспекты ревматических заболеваний». Науч.-практич ревматол 2004;2:128.
- Каневская М.З., Шехтер А.Е., Варшавский В.А., Громченко В.Б. Смертность и причины смерти у больных ревматоидным артритом, связь с терапией. Тез. науч.-практ. конф. «Социальные аспекты ревматических заболеваний». Науч.-практич ревматол 2004;2:76.
- Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1985;3:173—80.
- Bely M., Apathy A. Lethal complications and associated diseases of rheumatoid arthritis — a retrospective clinicopathologic study of 234 autopsy patients. *Orv Hetil* 2006;147:1063—76.
- Trefler J., Matyska-Piekarska E., Wagner T., Lacki J.K. Amyloidosis — life threatening complication in rheumatoid arthritis patients. *Wiad Lek* 2007;60:457—61.
- Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R., Leirisalo-Repo M. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2008;26:408—13.
- Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008;15:262—8.
- Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Алексеева А.В. и др. Необычное течение AA-амилоидоза у больной ревматоидным артритом. Науч.-практич ревматол 2009;2:73—5.
- Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner N., Falk R. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898—909.
- Муравьев Ю.В., Алексеева А.В. Частота AA-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по материалам Института ревматологии РАМН). Науч.-практич ревматол 2004;3:20—1.
- Муравьев Ю.В., Алексеева А.В. Заболеваемость AA-амилоидозом: анализ результатов стационарной выборки. Тез. III Всерос. конф. «Социальные аспекты ревматических заболеваний: боль — междисциплинарная проблема». Науч.-практич ревматол 2007;2:92.
- Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthr Rheum* 2009;61:1435—40.
- Moriguchi M., Terai C., Koseki Y. et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary QAA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999;105:360—6.
- Terai C., Kaneko H., Takasugi K. et al. SAA1 gene analysis in Finnish patients with AA amyloidosis. In: Grateau G., Kyle R.A., Skinner M., eds. *Amyloid and amyloidosis*. BocaRaton (FL), CRC Press, 2005; 176—8.
- Mauri C.P., Aittoniemi J., Tiitinen S. et al. Variant mannose-binding lectin 2 genotype is a risk factor for reactive systemic amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 2007;262:466—9.
- Lavie G., Zucker-Franklin D., Franklin E.C. Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzyme of human blood monocytes. *J Exp Med* 1978;148:1020—31.
- Muller D., Roessner A., Rocken C. Distribution pattern of matrix metalloproteinases 1,2,3 and 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and a2-macroglobulin in cases of generalized AA- and AL amyloidosis. *Virchows Arch* 2000;437:521—7.
- Stix B., Kahne T., Sletten K. et al. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1, -2, and 3. *Am J Pathol* 2001;150:561—70.
- Van der Hilst J.C., Yamada T., Op den Camp H.J. et al. Increased susceptibility of serum amyloid A 1.1 to degradation by MMP-1: potential explanation for higher risk of type AA amyloidosis. *Rheumatology* (Oxford) 2008;47:1651—4.
- Kobayashi H., Tada S., Fuchigami T. et al. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. *Br J Rheum* 1996;35:44—7.
- El Mansory T.M., Hazenbergt B.P., El Badawy S.W.A. et al. Screening for amyloid in subcutaneous fat tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. *Ann Rheum Dis* 2002;61:42—7.
- Wakhlui A., Krisnani N., Hissaria P. et al. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2003;30:948—51.
- Kuroda T., Tanabe N., Sakatsume M. et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum*

- 2002;21:123—8.
31. Carmona L., Gonzalez-Alvaro T., Balsa A. et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897—900.
 32. Misra R., Wakhlu A., Krishani N. et al. Prevalence of silent amyloidosis in rheumatoid arthritis and its clinical significance. *J Rheum* 2004;31:1031—4.
 33. Nakamura T., Yamamura Y., Tomoda K. et al. Efficacy of cyclophosphamide combined with prednisolone in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2003;22:371—5.
 34. Chervel G., Jenvrin C., Mc-Gregor B. et al. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001;40:821—5.
 35. Maezawa A., Hiromura K., Mitsuhashi H. et al. Combined treatment of cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994;42:30—2.
 36. Komatsuda A., Mortia K., Ohtani H. et al. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E7.
 37. Suzuki A., Ohosone Y., Obana M. et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1994;21:33—6.
 38. Joss N., McLaughlin K., Simpson K. et al. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000;93:535—42.
 39. Tanaka F., Migita K., Honda S. et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheum* 2003;21:343—6.
 40. Okuda Y., Takasugi K., Oyama T. et al. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(9):535—41.
 41. Kuroda T., Tanabe N., Harada T. et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2006;25:498—505.
 42. Lachman H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;56:2361—71.
 43. Насонов Е.Л. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологию: проблемы и решения. *Науч-практич ревматол* 2008;24—5.
 44. Elkayam O., Hawkins P.N., Lachmann H. et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthr Rheum* 2002;46:2571—3.
 45. Tweezer-Zaks N., Langevitz P., Livneh A. Long-term followup needed to define role of infliximab in treatment of renal amyloidosis: comment on the case report by Elkayam et al. *Arthr Rheum* 2003;48:3298—9.
 46. Ciboddo G., Idone C. Treatment of renal amyloidosis in rheumatoid arthritis requires further investigation: comment on the case report by Elkayam et al. *Arthr Rheum* 2003;48:3299.
 47. Keersmaekers T., Claes K., Kuypers D.R. et al. Long-term efficacy of infliximab treatment for AA-amyloidosis secondary to chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:759—61.
 48. Bilginer Y., Ayaz N.A., Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheum* 2009;Sep 23 [Epub ahead of print].
 49. Kuroda T., Otaki Y., Sato H. et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheum Int* 2008;28:1155—9.
 50. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K. et al. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2007;25:518—22.
 51. Fiehn C., Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). *Ann Rheum Dis* 2004;63:232.
 52. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthr Rheum* 2003;48:2019—24.
 53. Михельс Х. Этанерцепт в лечении АА-амилоидоза при ювенильном идиопатическом артрите (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол* 2004;4:85—7.
 54. Dember L.M. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:469—72.
 55. Smith G.R., Tymms K.E., Falk M. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004;34:570—2.
 56. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K. et al. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2007;25:518—22.
 57. Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P. et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349—60.
 58. Elliott M.J., Woo P., Charles P. et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2). *Br J Rheum* 1997;36:589—93.
 59. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthr Rheum* 1998;1:2196—204.
 60. Tamura H., Hasegawa K. A review for recent advances in AA amyloid research and therapeutic approach to AA amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Japan J Clin Immunol* 2009;32:35—42.
 61. Mihara M., Shina M., Nishimoto N. et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody inhibits murine AA-amyloidosis. *J Rheum* 2004;31:1132—8.
 62. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study. *J Rheum* 2003;30:1426—35.
 63. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1761—9.
 64. Okuda Y., Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2997—3000.
 65. Sato H., Sakai T., Sugaya T. et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2009;28:1113—6.
 66. Kuroda T., Wada Y., Kobayashi D. et al. Effective Anti-TNF- α Therapy Can Induce Rapid Resolution and Sustained Decrease of Gastrointestinal Mucosal Amyloid Deposits in Reactive Amyloidosis Associated with Rheumatoid Arthr. *J Rheum* 2009;Oct 1 [Epub ahead of print].
 67. Gillmore J.D., Lovat L., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid protein. *Lancet* 2001;358:24—9.
 68. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:109—18.

Поступила 04.12.09