

ЧАСТОТА АА-АМИЛОИДОЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ПО МАТЕРИАЛАМ ИНСТИТУТА РЕВМАТОЛОГИИ РАМН) *

Ю.В. Муравьев, А.В. Алексеева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Выяснить распространенность АА-амилоидоза у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), находившихся на лечении в клинике Института ревматологии РАМН.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ частоты выявления гистологически подтвержденного АА-амилоидоза за одиннадцатилетний период времени (с 1991 по 2001 гг), в течение которого были взяты биоптаты различных органов и тканей у 3048 больных РЗ.

Результаты. Показано, что АА-амилоидоз встречался в среднем у 19% обследованных больных; обсуждается проблема статистики и классификации АА-амилоидоза.

Выводы. Ранняя прижизненная диагностика АА-амилоидоза позволит улучшить прогноз больных РЗ; проблема АА-амилоидоза при этих заболеваниях актуальна и ждет своего решения.

Ключевые слова. АА-амилоидоз, ревматические заболевания, морфологическое исследование биоптатов

При хронических воспалительных заболеваниях, независимо от их этиологии, ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) запускают в печени синтез острофазового белка – SAA, являющегося предшественником нерастворимого фибриллярного амилоидного белка А, отложения которого приводят к развитию АА-амилоидоза, называвшегося ранее вторичным, реактивным или приобретенным. С 1990 г согласно рекомендациям Технологической комиссии Международного общества по изучению амилоидоза амилоидные белки обозначаются прописной латинской буквой А, за которой без пробела следует сокращенное название предшественника фибриллярного белка [3].

Основными причинами возникновения АА-амилоидоза являются: хронические воспалительные заболевания суставов (преимущественно ревматоидный артрит – РА), остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, малярия, туберкулез, лепра. Отложение фибриллярного белка происходит преимущественно в межклеточном веществе, что приводит к атрофии и склерозу паренхимы с последующим развитием недостаточности пораженных органов [9].

По мнению отечественных ученых в 60-е годы прошлого века наиболее частой формой почечного поражения при РА ("инфектартрите") являлся амилоидоз почек, развивавшийся в большинстве случаев через 3-5 лет от начала заболевания. При тяжелом течении РА этот период сокращался до года, в то же время при медленном, подостром течении болезни амилоидоз почек наблюдался через 10 и более лет [1]. Спустя три десятилетия амилоидоз при РА по-прежнему считается серьезным осложнением и одной из частых причин летального исхода [8].

В настоящее время у некоторых исследователей сложилось мнение, что частота АА-амилоидоза при воспалительных заболеваниях суставов снизилась. Так, если в 1989 г причиной смерти 6% больных РА в Финляндии был амилоидоз, то спустя десять лет ни один из больных "ранним" РА, наблюдавшихся в течение 8-14 лет, не умер от амилоидоза [5, 6, 7]. За этот же период в ревматологических стационарах число ежегодных биопсий с положительной окраской на амилоид уменьшилось с 60 до 10 [14].

В ранних систематических исследованиях по прижиз-

ненной диагностике АА-амилоидоза у больных РА установлена относительно невысокая его распространенность: при анализе ректального и подкожного абдоминального жирового биопсийного материала – 5% и 4,3% соответственно [10, 19]. В более поздних работах, где подкожная биопсия абдоминального жира применялась как скрининговый метод на небольших группах больных РА, показана более высокая распространенность АА-амилоидоза – 8% [20], 23% [17] и даже 78% [11]. При исследовании биоптатов гастродуоденальной слизистой оболочки отложения амилоида были обнаружены у 13,3% из 407 больных РА [12].

В связи с этим мы решили выяснить распространенность АА-амилоидоза у больных РА и другими воспалительными заболеваниями суставов, находившихся на лечении в клинике Института ревматологии (ИР) РАМН.

Материал и методы

Ретроспективный анализ (с 1991 г по 2001 г) частоты выявления гистологически подтвержденного АА-амилоидоза, в течение которого были взяты биоптаты у 3048 больных РЗ, среди которых РА страдали 86,4%; ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 6,8%; анкилозирующим спондилоартритом (АС) – 5,7%; псориатическим артритом (ПА) – 1,1%. У всех больных была со стойкая протеинурия и/или многолетняя высокая лабораторная активность воспалительного процесса. В каждом конкретном случае вопрос о проведении биопсии решался лечащим врачом. В зависимости от технических возможностей в разные годы биопсии брались из разных областей (десны, прямой кишки, малой слюнной железы, подкожного абдоминального жира и слизистой двенадцатиперстной кишки) однократно у каждого больного с последующей окраской конго красным и исследованием в лаборатории патоморфологии ИР. Для исключения ложноположительной реакции применялась поляризационная микроскопия.

Результаты и обсуждение

За 11-летний период времени произведено 3048 биопсий (табл.), в том числе: слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДК) – 1628; десны – 1177; подкожного абдоминального жира (ПАЖ) – 212; слизистой оболочки прямой кишки (СОПК) – 24; и малой слюнной железы (МСЖ) – 9.

Гистологически амилоидоз был выявлен в 597 случаях, при этом частота амилоидоза зависела от области получе-

* Доложено на Ученом совете ГУ Института ревматологии РАМН 6 мая 2003 г.

Таблица
ДАННЫЕ О ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ
АМИЛОИДОЗА У БОЛЬНЫХ, НАХОДИВШИХСЯ
В КЛИНИКЕ ИНСТИТУТА РЕВМАТОЛОГИИ
с 1991 по 2001 гг.

Год	ПАЖ		СДПК		Десна		МСЖ		Прямая к-кп		Всего
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
2001	n=0		n=429		n=24		n=1		n=1		455
	0	0	59	370	-	24	1	-	-	1	
2000	n=0		n=367		n=34		n=0		n=4		405
	0	0	75	292	7	27	-	-	-	4	
1999	n=0		n=313		n=67		n=1		n=2		383
	0	0	64	249	11	56	1	0	0	2	
1998	n=1		n=259		n=64		n=0		n=4		328
	1	0	48	211	15	49	0	0	2	2	
1997	n=3		n=105		n=73		n=1		n=3		185
	0	3	12	93	6	67	0	1	1	2	
1996	n=10		n=95		n=149		n=3		n=1		258
	0	10	20	75	6	143	0	3	0	1	
1995	n=20		n=41		n=211		n=1		n=0		273
	9	11	16	25	60	151	1	0	0	0	
1994	n=17		n=16		n=192		n=1		n=0		226
	4	13	4	12	46	146	1	0	0	0	
1993	n=70		n=0		n=79		n=1		n=0		150
	21	49	0	0	22	57	0	1	0	0	
1992	n=66		n=0		n=156		n=0		n=1		223
	17	49	0	0	24	132	0	0	0	1	
1991	n=25		n=3		n=128		n=0		n=6		162
	11	14	2	1	28	100	0	0	2	4	
Всего	212		1199		1153		9		21		3048
	63	149	300	1328	225	952	4	5	5	17	

Примечание: ПАЖ - подкожный абдоминальный жир
СДПК - слизистая двенадцатиперстной кишки
МСЖ - малая слюнная железа
+ амилоид обнаружен; - амилоид не обнаружен

ния биоптата (в скобках указано число больных): МСЖ - 44% (4); ПАЖ - 30% (63); слизистая прямой кишки - 21% (5); десна - 19% (225); СДПК - 18% (300).

Распределение по годам больных с выявленным амилоидозом (в скобках указан процент от числа проведенных биопсий) было таковым:

1991 г - 43 (25); 1992 г - 41 (18); 1993 г - 43 (29); 1994 г - 55 (24); 1995 г - 86 (32); 1996 г - 26 (10); 1997 г - 19 (10); 1998 г - 66 (20); 1999 г - 76 (20); 2000 г - 82 (20); 2001 г - 60 (13).

Таким образом, частота выявления амилоидоза в одном учреждении в разные годы колебалась от 10% до 32%. Так, в 1995 г и 1996 г было сделано практически одинаковое число биопсий - 273 и 258 соответственно, однако в 1995 г амилоид был обнаружен в 39,7% биоптатов десны (из 151), в 64% биоптатов СДПК (из 25) и в 81,8% биоптатов ПАЖ (из 11), а в 1996 г эти показатели были значительно ниже и равнялись соответственно 4,2%, 26,5% и 0%. В целом за 11 лет амилоидоз гистологически был подтвержден у 19,6% обследованных больных. При этом оказалось, что число больных с гистологически подтвержденным амилоидозом увеличилось с 43 (1991 г) до 60 (2001 г), что, с одной стороны, можно объяснить увеличением числа биопсий соответственно со 162 до 455 в год, но с другой стороны, для

проведения большего числа биопсий, очевидно, имелись показания (стойкая протеинурия и/или многолетняя высокая воспалительная лабораторная активность).

Практически такие же результаты приводят японские исследователи, обнаружившие гистологически (биопсия почки) подтвержденный амилоидоз у 18% и 19% больных РА в течение 1979-1988 гг и 1989-1996 гг соответственно [15].

Отечественным ревматологам до сих пор не совсем понятно, считать ли АА-амилоидоз осложнением РА или его внесуставным ("системным") проявлением, поскольку:

1) Согласно отечественной рабочей классификации РА (1966 г), называвшегося "инфекционным неспецифическим полиартритом", амилоидоз звучал в диагнозе: "инфектартрит с нефритом или амилоидозом почек" [6].

2) В 1980 г на пленуме Всесоюзного общества ревматологов в г.Тбилиси была принята новая рабочая классификация РА, по которой амилоидоз входил в клинико-анатомическую характеристику: РА с системными проявлениями - поражением ретикулоэндотелиальной системы, серозных оболочек, легких, сердца, сосудов, почек, глаз, нервной системы, амилоидозом органов [5].

3) В дальнейшем амилоидное поражение почек отнесли к внесуставным проявлениям РА, а вторичный амилоидоз при РА - к серьезным осложнениям и одной из частых причин летального исхода болезни [7].

4) В рабочей классификации и номенклатуре РА (ВНОР, 1990) амилоидоз вообще не указан, так же как в новом проекте рабочей классификации РА, 2002 г.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр), в IV классе "Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ" имеется соответствующий раздел, касающийся амилоидоза Е 85 [4], в котором представлены его наследственные формы, а так же: вторичный системный амилоидоз - Е85.3, включая амилоидоз, связанный с гемодиализом; ограниченный локализованный амилоидоз - Е85.4; другие формы амилоидоза - Е85.8; амилоидоз неуточненный - Е85.9

АА-амилоидоз, согласно цитируемым литературным источникам [9-19] считается во многих странах распространенным и серьезным осложнением РА и других хронических воспалительных заболеваний суставов. В России пока нет статистических данных о распространенности АА-амилоидоза. Только в ИР это осложнение (с гистологическим подтверждением) ежегодно (с 1991 г по 2001 г) диагностируется в среднем у 54 больных, главным образом РА. Отражение в диагнозе должны найти все случаи гистологически обнаруживаемых отложений амилоида, даже при отсутствии его клинических проявлений (доклиническая стадия АА-амилоидоза), что позволит разработать соответствующие профилактические мероприятия.

Выводы

1. Проблема АА-амилоидоза при РЗ безусловно актуальна.

2. Ранняя прижизненная диагностика АА-амилоидоза и соответствующие терапевтические воздействия позволяют улучшить прогноз больных РЗ.

3. Нуждается в дальнейшем решении вопрос о вторичном или первичном характере амилоидоза при РЗ, особенно при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М.Г., Пихлак Э.Г. Болезни суставов. М., Медицина, 1966, 379 с.
2. Балабанова Р.М., Насонова В.А. К вопросу о совершенствовании рабочей классификации ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 5, 91-95.
3. Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону. Под ред. Э.Фаучи, Ю.Браунвальда, К.Иссельбахера и др. В двух томах. Пер.с англ. М., Практика - Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002, 1760 с.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. (X пересмотр.), том I, (часть I), ВОЗ, Женева, 1995.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Рук-во для врачей. АМН СССР. М., " Медицина", 1989, 282-282.
6. Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. М., Медицина, 1966, 97-97.
7. Ревматические болезни. Рук-во для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М., Медицина, 1997, 272-274.
8. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука, М., Медицина, 1997, 274-274.
9. Arakapis G., Tribe C.R. Amyloidosis in rheumatoid arthritis investigated by means of rectal biopsy. Ann .Rheum. Dis., 1963, 22, 256-262.
10. Barile L., Ariza R., Muci H. et al. Tru-cut needle biopsy of subcutaneous fat in the diagnosis of secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Arch.Med.Res., 1993, 24, 189-192.
11. Kobayashi H., Tada S., Fuchigami T. et al. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. Br.J. Rheumatol., 1996, 35, 44-49.
12. Laarso M., Mutru O., Isomaki H., Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. Ann.Rheum. Dis., 1986, 45, 663-667.
13. Laiho K., Tiitinen S., Kaarela K. et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint diseases in Finland. Clin. Rheumatol., 1999, 18, 122-123.
14. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H., Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. Rheumatol., 1999, 38, 499-503.
15. Nakano M., Ueno M., Nishi S. et al. Analysis of renal pathology and drug pathology and drug histology in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin.Nephrol., 1998, 50, 154-60.
16. Pai S., Helin H., Isomaki H. Frequency of amyloidosis in Estonian patients with rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1993, 22, 248-249.
17. Sokka T., Mottonen T., Hannonen P. Mortality in early "sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. Scand.J.Rheumatol, 1999, 28, 282-287.
18. Stenkvis B., Westermarck P., Wibell L. Simple method of diagnostic screening for amyloidosis. Ann.Rheum. Dis., 1974, 33, 75-76.
19. Tiitinen S., Kaarela K., Helin H. et al. Amyloidosis-incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1993, 22, 158-161.

Поступила 28.11.03.

Abstract

Y.V. Muravyov, A.V. Alexeeva

AA-amyloidosis prevalence in rheumatic diseases (according to data of SI Institute of Rheumatology RAMS)

Objective. To examine prevalence of AA-amyloidosis in pts with rheumatic diseases (RD) admitted in Institute of Rheumatology of RAMS**Methods.** Retrospective analysis of histologically confirmed AA-amyloidosis frequency for 11-year period (1991-2001) was done. Biopsies of different organs were performed in 3048 pts.**Results.** AA- amyloidosis was present in average in 19% of pts. Problem of statistic and classification of AA-amyloidosis was discussed.**Conclusion.** Early lifetime AA-amyloidosis diagnostic will allow to improve prognosis in pts with RD. AA-amyloidosis problem in these diseases is topical and is waiting for its solution.

Key words: AA-amyloidosis, rheumatic diseases, biopsies histological examination