

Ю.В. Муравьев, А.В. Алексеева, С.Г. Раденска-Лоповок

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

АА-АМИЛОИДОЗ ПРИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА, РАЗВИВШЕЙСЯ У ВЗРОСЛЫХ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

АА-амилоидоз — осложнение хронического, длительно протекающего воспалительного процесса, характеризующееся отложением в тканях (обычно поражаются почки и желудочно-кишечный тракт) амилоида, основным компонентом которого являются нерастворимые фибриллярные белки [1, 2]. Терминологическая комиссия Международного общества по изучению амилоидоза в 1990 г. рекомендовала обозначать амилоидные белки прописной латинской буквой А, за которой без пробела следует сокращенное название предшественников фибриллярного белка. Поэтому амилоидоз, привычно называвшийся ранее вторичным, реактивным или приобретенным, получил теперь название АА-амилоидоз и обычно является поздним осложнением ревматоидного артрита (РА), а РА — самое частое заболевание, индуцирующее развитие этого типа амилоидоза [3].

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), — редкое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными подъемами температуры, быстро исчезающей сыпью и артритом [4], в настоящее время входит в качестве самостоятельной нозологической формы в группу серонегативных ревматоидных артритов (М 06.1 по МКБ-10).

Первое сообщение о взаимосвязи АА-амилоидоза и БСРВ опубликовано три десятилетия назад [5], доступный немногочисленный перечень таких работ представлен в таблице.

Представляем собственные наблюдения развития АА-амилоидоза при БСРВ.

Больная Л., 1969 г. р., на фоне полного здоровья с февраля 1999 г. стала отмечать повышение температуры до 40 °С, проливные поты, появление бледно-розовой папулезной сыпи на высоте лихорадки, быстро проходящей после нормализации температуры, боль в горле при глотании, боли в лучезапястных суставах, увеличение подмышечных и подмышечных лимфатических узлов. Биоптат подмышечного лимфатического узла консультирован в ОНЦ РАМН: обнаружены изменения реактивного характера. В сентябре 1999 г. осмотрена специалистами НИИР РАМН, диагноз: болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, рекомендован метотрексат (МТ) 10 мг/нед внутримышечно. По месту жительства внутримышечное введение МТ начато на фоне герпетических высыпаний и сопровождалось развитием экссудативной эритемы и значительным ухудшением самочувствия; МТ отменили. С 2000 г. назначен преднизолон 40 мг/сут, с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут. Сохранялась ежедневная фебрильная лихорадка, купирующаяся дополнительным приемом найза 100 мг/сут. С 2003 г. подъемы температуры наблюдались редко, но в феврале 2006 г. появились отеки нижних конечностей, протеинурия до 3 г/л. В октябре 2006 г. госпитализирована в клинику НИИР РАМН. При осмотре отмечались отеки голеней, стоп. Видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы внешне не изменены. Болезненность при пальпации лучезапястных суставов. Движения в суставах в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца умеренной звучности, ритм правильный. Артериальное давление 105/60 мм рт. ст. Число сердечных сокращений (ЧСС) 90 в 1 мин. Живот при

Данные о возникновении АА-амилоидоза при БСРВ

Авторы	Возраст начала болезни, годы, пол	Число лет до возникновения амилоидоза	Стадия амилоидоза (биопсия)	Морфологическая верификация
Harrington T.M. et al. [5]	59 лет, ж.	35	Нефротическая	Почка
Elkon K.B. et al. [6]	Н.д.	10	Протеинурическая	Прямая кишка
Vigneron A.M. et al. [7]	25 лет, ж. 34 года, м.	1,5 4	Нефротическая «	Н.д. Почка
Cush J.J. et al. [8]	16 лет, ж.	4	Н.д.	Н.д.
Wendling D. et al. [9]	57 лет, ж.	4	Нефротическая	Почка
Ishii T. et al. [10]	39 лет, ж.	7	ХПН	Двенадцатиперстная кишка, почка
Bambery P. et al. [11]	36 лет, ж.	8	ХПН	Н.д.
Oh Y.B. et al. [12]	25, ж.	4	Протеинурическая	Н.д.

Примечание. Н.д. — нет данных.

пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Анализ крови общий: *Hb* 138 г/л, эр. $5,43 \cdot 10^{12}$ /л, л. $16,3 \cdot 10^9$ /л, п. 7%, с. 85%, лимф. 6%, м. 2%, тр. $384 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 61 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, холестерин 13,7 ммоль/л, креатинин 73,4 мкмоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, мочевого кислота 300,6 мкмоль/л, общий белок 50,4 г/л, альбумин 16,6 г/л.

Иммунологический анализ крови: ревматоидный фактор по латекс-тесту — отр., антитела к ДНК — отр., антинуклеарный фактор (АНФ) — отр.

Суточная протеинурия — 2,27 г/сут. Проба Реберга: клубочковая фильтрация (КФ) 106 мл/мин, канальцевая реабсорбция (КР) 98,8%.

В биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (рис. 1) и малых слюнных желез (рис. 2) выявлены отложения масс амилоида.

Рентгенография. Кисти и дистальные отделы стоп: умеренный распространенный остеопороз. Единичные эрозии костей запястий. Значительно сужены щели запястий, щели отдельных межзапястных суставов справа плохо контурируются.

Установлен диагноз: болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, осложнившаяся АА-амилоидозом с преимущественным поражением почек, нефротическая стадия. Назначен лейкоран 6 мг/сут, в дальнейшем 7 мг/сут, доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут. В июне 2007 г. лейкоран отменен из-за частых рецидивов *Herpes zoster*. В сентябре 2007 г. в качестве базисной терапии назначен лефлуномид 20 мг/сут. К декабрю — значительное уменьшение отеков нижних конечностей, с марта 2008 г. — полное исчезновение отеков. С января 2008 г. постепенное снижение дозы преднизолона до 2,5 мг/сут, продолжает прием лефлуномида в дозе 10 мг/сут. В настоящее время у больной отсутствуют активные жалобы, СОЭ 6 мм/ч, общий белок 74 г/л, альбумин 37 г/л, белок в суточной моче не определяется.

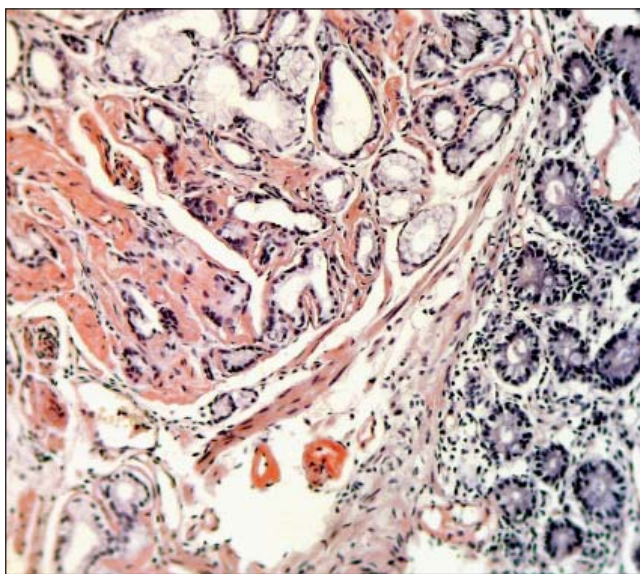


Рис. 1. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки больной Л. Отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. Окраска конго красным. Ув. 250

Выявленные у больной симптомы соответствуют критериям М. Yamaguchi и соавт.: четыре больших (лихорадка выше 39 °С, длящаяся ≥ 1 нед, артралгии ≥ 2 нед, типичная сыпь, лейкоцитоз $\geq 10 \cdot 10^9$ /л) и три малых (боли в горле, лимфоаденопатия, отрицательные ревматоидный фактор и АНФ) [21]. Для постановки диагноза «болезнь Стилла, развившаяся у взрослых» необходимы 5 критериев, включая 2 больших.

Больная Ф., 1961 г.р., с сентября 2001 г. стала отмечать повышение температуры тела до 37,8 °С; боль в горле, «покашливание», боли в лучезапястных и плечевых суставах. По месту жительства был поставлен диагноз «ревматоидный артрит» и назначены найз 200 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут, короткий курс (2 нед) преднизолона с полной отменой без особого эффекта. Сохранились повышенная СОЭ (40–60 мм/ч) и низкий показатель гемоглобина (90 г/л). В конце декабря 2002 г. вновь повышение температуры до 39 °С, боль в горле, «покашливание», боли «во всем теле». В январе 2003 г. госпитализирована в клинику НИИР РАМН.

За время пребывания в стационаре проводилась дифференциальная диагностика между бактериальным эндокардитом, острым тиреоидитом, лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом и инфекционным процессом. Проведенное обследование и консультации специалистов позволили исключить эти заболевания. Наличие лихорадки, появляющейся в вечерние часы и сопровождающейся ознобом, миалгий, артралгий, болью в горле, появляющихся при повышении температуры тела, а также серонегативности по ревматоидному фактору, лейкоцитоза ($16,8 \cdot 10^9$ /л) — три больших и два малых критерия по М. Yamaguchi и соавт. [21]) — позволило поставить диагноз болезни Стилла, развившейся у взрослых.

Назначены: метипред 10 мг/сут, продолжен прием плаквенила 200 мг/сут, при повышении температуры принимала найз 200 мг/сут. В январе 2005 г.: СОЭ 5 мм/ч, *Hb* 113 г/л, уд. вес мочи 1020, белка нет. После стресса (в сентябре) появилась диарея с примесью крови, СОЭ 64 мм/ч, протеинурия 0,14 г/л. В декабре 2005 г.: протеинурия 1,5 г/сут, в январе 2006 г. — 2,6–2,09 г/сут, СОЭ 63 мм/ч. Проводилось лечение азатиоприном, затем циклофосфаном, доза метипреда увеличена до

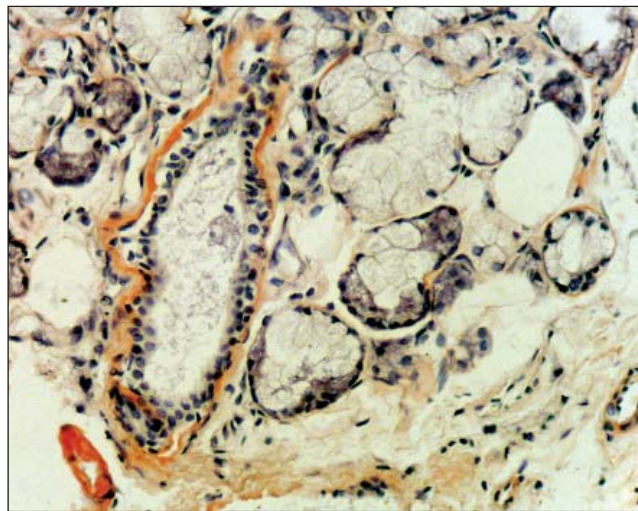


Рис. 2. Биоптат малой слюнной железы больной Л. Отложения масс амилоида в стенке сосудов и вокруг междольковых выводных протоков. Окраска конго красным. Ув. 400

16 мг/сут. В июле СОЭ 52 мм/ч, протеинурия 2,6 г/сут, появились выраженные отеки нижних конечностей, продолжен прием циклофосфана 200 мг. На фоне приема циклофосфана отмечено снижение уровня СОЭ до 28 мм/ч, нормализация уровня *Hb* (161 г/л). Однако сохранялись выраженные отеки нижних конечностей, протеинурия 2,7–3,1 г/л. В декабре 2006 г.: СОЭ 16 мм/ч, протеинурия 1,5 г/л, *Hb* 150 г/л. В марте 2007 г. отмечено нарастание уровня протеинурии до 5,0–6,5 г/л, СОЭ 27 мм/ч, уровень креатинина крови оставался в пределах нормы. В апреле 2007 г. в нефрологическом отделении Белгородской ОКБ проведена биопсия почки, выявлены отложения амилоида (рис. 3). В декабре 2007 г. лечение в клинике НИИР РАМН, в связи с высокой лабораторной активностью доза метипреда увеличена до 12 мг/сут, назначен лейкоран 6 мг/сут. В ноябре 2008 г. — повторное лечение в клинике НИИР РАМН. При осмотре определялась пастозность голеней. Суставы внешне не изменены. Болезненность при пальпации левого лучезапястного, плечевых суставов. Ограничение объема движений в плечевых суставах. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. АД 140/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Анализ крови общий: *Hb* 132 г/л, эр. $4,55 \cdot 10^{12}/л$, л. $7,6 \cdot 10^9/л$, п. 5%, с. 75%, лимф. 15%, мон. 5%, тр. $234 \cdot 10^9/л$, СОЭ 48 мм/ч.

Биохимический анализ: глюкоза 5,0 ммоль/л, холестерин 6,7 ммоль/л (на фоне приема крестора 10 мг/сут), креатинин 45,3 мкмоль/л, мочевина 3,4 ммоль/л, мочевая кислота 317,9 мкмоль/л, общий белок 5,7 г/л, альбумин 28,3 г/л.

Иммунологический анализ: ревматоидный фактор — отр., АНФ — отр.

Суточная протеинурия — 1,25 г/сут. Проба Реберга: КФ 89 мл/мин, КР 99%.

В биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлены отложения масс амилоида (рис. 4).

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: умеренный околоуставной остеопороз, эрозий нет, сужены

щели многих суставов. МРТ кистей: эрозии головок III пястных костей, киста головчатой кости справа, незначительный синовит лучезапястных суставов.

Во время лечения в клинике развился *Herpes zoster* с поражением волосистой части головы, в связи с чем лейкоран был отменен. С середины февраля 2008 г. в качестве базисной терапии начат прием аравы 20 мг/сут. В сентябре 2009 г. обследована в клинике НИИР РАМН, учитывая резистентность основного заболевания, назначен ритуксимаб. Спустя несколько дней после первой инфузии (ритуксимаб 500 мг с предварительным введением метипреда 100 мг) развился пиелонефрит (лихорадка, бактериурия, лейкоцитурия). Назначение цефатоксина 2 г/сут внутримышечно купировало основные симптомы, однако сохранялась незначительная лейкоцитурия, в связи с чем повторное введение ритуксимаба не проводилось. Больная продолжила прием метипреда 10 мг/сут, аравы 20 мг/сут. Учитывая стойкое отсутствие бактериурии и лейкоцитурии (многократные анализы по месту жительства), обсуждается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов.

Обсуждение

Развитие АА-амилоидоза при БСРВ считалось необычным, поскольку анализ нескольких когорт больных БСРВ не выявил этого серьезного осложнения [13–16]. В то же время АА-амилоидоз наблюдался у 4,7% [7] и 6,3% [9] страдающих БСРВ. Болезнь Стилла, начавшаяся в детском возрасте, через 15 лет осложнилась АА-амилоидозом у 7,4% больных [17]. При этом амилоид в большинстве случаев откладывался в тканях почек, преимущественно в гломерулах, что проявляется протеинурией и нефротическим синдромом [18]. Однако амилоид может откладываться в сосудах почек, что не сопровождается протеинурией или она бывает минимальной, но развивается прогрессирующая почечная недостаточность, поскольку в результате нарастающей ишемии паренхимы почек происходит их сморщивание [19]. АА-амилоидоз с преимущественным отложением амилоида в сосудах почек (иммуногистохимически идентифицирован АА-амилоид) описан при БСРВ и характеризовался умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 40 мл/мин) без протеинурии (нормальные анализы мочи) и нормальными показателями артериального давления [20].

Таким образом, АА-амилоидоз может осложнять БСРВ, проявляясь протеинурией, нефротическим синдромом и очень редко — только снижением функции почек.

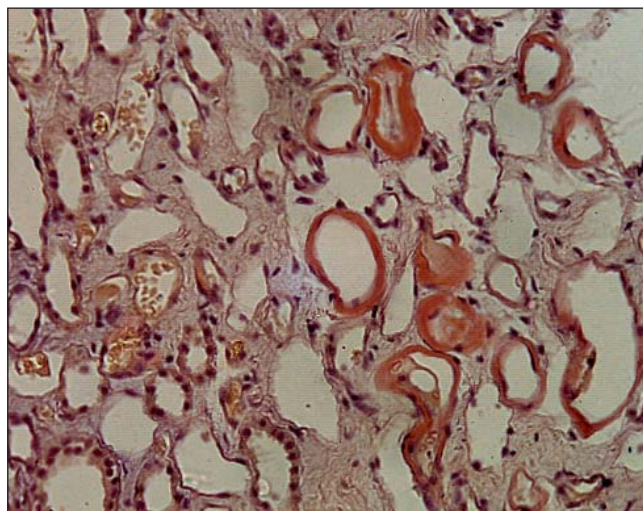


Рис. 3. Биоптат почки больной Ф. В клубочке — отложения амилоида, значительное уменьшение количества петель, частичное склерозирование. Выраженные отложения масс амилоида вокруг сосудов и в строме. Окраска конго красным. Ув. 400

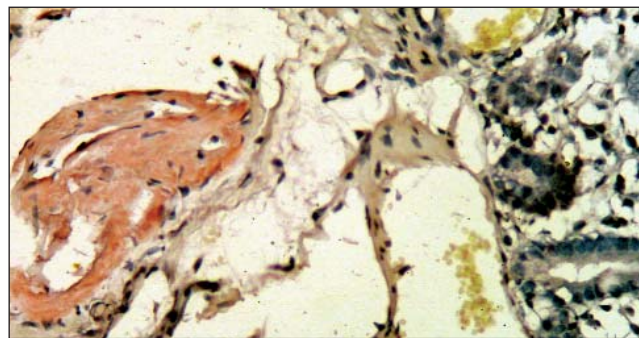


Рис. 4. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки больной Ф. Отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. Окраска конго красным. Ув. 400

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:246–56.
2. 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.
3. Kyle R.A., Bayrel E.D. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975;54:271–99.
4. Efthimiou P., Paik P.K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564–72.
5. Harrington T.M., Moran J.J., Davis D.E. Amyloidosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1981;8:833–6.
6. Elkon K.B., Hughes G.R., Bywaters E.G. et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthr Rheum* 1982;25:647–54.
7. Vigneron A.M., Kaplan G., Labrousse C. et al. Amyloidosis in adult Still's disease. Apropos of 2 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137:406–8.
8. Cush J.J., Medsger T.A., Christy W.C. et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthr Rheum* 1987;30:186–94.
9. Wendling D., Humbert Ph.G., Billerey C. et al. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:257–9.
10. Ishii T., Takeshi S., Tai M. et al. Systemic amyloidosis in a patient with adult onset Still's disease. *Intern Med* 1993;32:50–2.
11. Bamberg P., Thomas R.J., Malhotra H.S. et al. Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis* 1992;51:529–32.
12. Oh Y.B., Bae S.C., Jung J.H. et al. Secondary renal amyloidosis in adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Korean J Intern Med* 2000;15:131–4.
13. Pouchot J., Sampalis J.S., Beaudet F. et al. Adult Still's disease manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–36.
14. Reginato A.J., Schumacher H.R., Baker D. et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthr Rheum* 1987;17:39–7.
15. Larson E.B. Adult Still's disease. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:82–91.
16. Wouters J.M., Reekers P., van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthr Rheum* 1986;29:415–8.
17. Schnitzer T.J., Ansell B.M. Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthr Rheum* 1977;20(Suppl.):245–52.
18. Blanche P., Menkes C.J. Immunosuppressive therapy of second ary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis or Still's disease. *Rev Rhum Mal Osteoarthr* 1992;59:784–9.
19. Bosch X., Campistol J.M., Almirall J. et al. Subacute kidney insufficiency in exclusively vascular kidney amyloidosis. *Med Clin (Barc)* 1990;94:140–2.
20. Rivera F., Gil C.M., Gil M.T. et al. Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1714–6.
21. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–30.

Поступила 07.02.2011