

УДК: 616.61-002-008-003-06:616-003.821-0215-06

АМІЛОЇДОЗ НИРОК У ХВОРОГО НА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ

І.А. Палієнко, О.М. Кармазіна, І.С. Шенетько, Я.О. Кармазін

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, АН вищої освіти України, проф. Т. Д. Никула) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Хворий П., 48 років, (*історія хвороби № 360*) госпіталізований у ревматологічне відділення міської клінічної лікарні №3 26.03.2004 р. зі скаргами на біль та обмеження рухів у колінних, лівому гомілково-ступневому, правому плечовому суглобах. Визначалась припухлість, болісність при пальпації вище зазначених суглобів.

Захворів у 2003 р. після перенесеного підгострого хламідійно-уреаплазменого переднього уретриту, діагноз якого був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

При лабораторному обстеженні в ревматологічному відділенні виявлені: прискорення ШОЕ – 56 мм/год, анемія – Нв 93,2 г/л, гіпергамаглобулінемія – 32,3%, підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів 903 опт. од., наявність С-реактивного протеїну (СРП) у крові, ревматоїдний фактор крові (РФ) негативний, незначна протеїнурія – 0,066 г/л. При рентгенологічному обстеженні колінних суглобів, суглобів кистей, стоп виявлено звуження суглобових щілин, склерозування суглобових поверхонь. На підставі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень встановлений діагноз: Реактивний артрит, хронічний перебіг, активність 2 ст., Rō-ст. 2, ФНС-1 ст. Призначене лікування: сульфасалазін 2 г/доб., диклоберл 100мг/доб., дексаметазон 8 мг/доб. На тлі лікування

спостерігалась позитивна клініко-лабораторна динаміка.

В подальшому хворий П. протягом 2005-2010 рр. періодично отримував стаціонарне лікування у зв'язку із загостренням артриту. У 2006 р. хворому був призначений метотрексат 10 мг 1 раз на тиждень, метилпреднізолон 8мг/доб. В листопаді 2006 р. у хворого з'явилася значна стійка протеїнурія, у зв'язку з чим 30.11.2007 р. була зроблена біопсія слизової оболонки прямої кишки. В морфологічному препараті виявлені амілоїдні депозити дрібних судин стінки прямої кишки. У хворого був діагностований вторинний амілоїдоз нирок на тлі хронічного реактивного артриту, нефротичний синдром. Динаміка показників крові, сечі представлені в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Показники крові хворого П.

<i>Дата</i>	<i>Нь, г/л</i>	<i>ШОЕ, мм/ год</i>	<i>Загаль- ний білок крові, г/л</i>	<i>СРП крові, мг/л</i>	<i>РФ крові, IU/ml</i>	<i>Сечови -на крові, ммоль/ л</i>	<i>Креатинін крові, мкмоль/л</i>
05.03.04	93.2	56	62	+		4,6	0,087
19.01.04	97.3	40	88			6,0	
13.04.06	105	31	85		Негат.	6,8	
06.11.06	97,3	40	66	++		6,0	
22.11.06	109	34					
18.04.07	113	45	62	+++		6,4	
28.04.07	109	57					
19.11.07	91,3	66	50	6	96	7,9	0,088
03.06.08	119	67	66	48	192	4,2	
23.09.08	101	35	64			10,6	
30.09.08	101	45	59			9,0	
20.01.10	117	27	55	6	12	6,5	
22.03.10	103	70	66	6		18,2	0,215
15.11.10	101	40	71			11,3	

Таблиця 2

Показники сечі хворого П.

Дата	Протеїнурия, г/л	Добова протеїнурия, г	Проба Нечипоренка	
			Лейкоцити в 1 мл	Еритроцити в 1 мл
05.03.2004	0,066		1000	Не вияв.
19.01.2005	0,033			
13.04.2006	0,033		500	Не вияв.
06.11.2006	3,3		750	Не вияв.
22.11.2006	0,98	0,66		
18.04.2007	3,3		1000	Не вияв.
28.04.2007	0,033			
19.11.2007	3,3	2,31	750	1000
03.06.2008	3,3			
23.09.2008	0,165			
30.09.2008	Не вияв.			
20.01.2010	1,32			
22.03.2010	3,3			
15.11.2010	3,3			

Поява нефротичного синдрому, наростання СРП крові та поява РФ свідчили про підвищення ступеня активності запального процесу, у зв'язку з чим з квітня 2007 р. були збільшені дози метилпреднізолону до 16 мг щоденно, метотрексату до 15 мг 1 раз на тиждень. Посилена протизапальна терапія дозволила покращити клінічний перебіг (зникнення болю в суглобах та набряків), зменшення та зникнення протеїнурії (див. табл. 1,2).

Подальше загострення захворювання та погіршення лабораторних показників найімовірніше пов'язане зі зменшенням дози метилпреднізолону та самостійною відміною хворим метотрексату.

Виникнення вторинного або АА амілоїдозу нирок у хворих на реактивні артрити описане в кількох публікаціях [6, 7, 11]. Його частота не перевищує 0,2-0,3% цього контингенту хворих [1, 4, 19]. Водночас серед проаналізованих в літературних джерелах хворих не описуються випадки настільки раннього (впродовж 2 років) розвитку амілоїдного процесу в нирках, з такими значними коливаннями протеїнурії. При інших ревматологічних захворюваннях, ускладнених вторинним амілоїдозом нирок, істотне зниження протеїнурії описане досить широко як відповідь на інтенсивну протизапальну терапію [2, 4, 8, 10, 13, 18, 19], наводяться приклади навіть спонтанної ремісії амілоїдної нефропатії [12].

Білок – попередник амілоїдного протеїну А (Serum Amyloid A – SAA) складається із 104 амінокислот і в циркулюючій крові знаходиться в зв'язку з ліпопротеїдами високої щільності. Його фізіологічна роль вивчена недостатньо. Є свідчення його участі в метаболізмі холестерину, показано імуносупресивну дію на тромбоцити та нейтрофіли. SAA є альфа-глобуліном, близьким за своїми властивостями до С-реактивного білка і вважається більш чутливим білком гострої фази запалення ніж останній. SAA синтезується гепатоцитами, нейтрофілами, фібробластами у відповідь на їх стимуляцію фактором некрозу пухлин, інтерлейкінами 1 та 6, SAA-активуючим фактором, ліпополісахаридами[1]. При запальних процесах його концентрація може зростати в 1000 разів. За середньої концентрації SAA 3 мг/л у здорових осіб, у хворих зростання концентрації SAA від 4 до 9 мг/л підвищує відносний ризик смерті в 4 рази, а при концентрації >155 мг/л - у 18 разів. Ураження нирок може спостерігатись при середній плазмовій концентрації SAA 6 мг/л. Зменшення рівня SAA нижче 10 мг/л у хворих на амілоїдоз нирок супроводжується істотним клініко-лабораторним покращенням [3, 5, 14, 19].

Амілоїд АА утворюється із SAA шляхом неповного протеолізу і складається з 76 амінокислот N-кінцевої частини SAA. Протеоліз здійснюється протеазами на поверхневій мембрані моноцитів-макрофагів. Полімеризація розчинного АА білка в фібрили відбувається на поверхні макрофагів шляхом перехресного зв'язування поліпептидів за участю мембранних ферментів. Глікозаміноглікани (гепаран- та дерматансульфати) зв'язують ці фібрили, роблячи їх стійкими до деградації [2, 3, 5].

Однак гіперпродукція SAA – необхідна, але недостатня умова розвитку амілоїдозу. Обговорюється значення інших факторів, зокрема певних алелей гену SAA, аполіпропротеїну Е, DR-антигенів, ревматоїдного фактора, поліморфізму амілоїдного Р-компонента, матриксних металопротеїназ, білків теплового шоку, метаболізму ізопреноїду, катепсину D, рецепторів фактору некрозу пухлин альфа, дефекту амілоїдокластів, появи амілоїдокластів, периколагенового та периретикулярного відкладення білка [2, 3, 5].

В клубочках нирок амілоїд відкладається спочатку в мезангії, потім вздовж базальної мембрани. Його відкладення виявляються також в стінках крупних судин, стромі пірамід, капсулі нирки. Нирки набувають характерний «сальний» вигляд, потім зменшуються в розмірах. Ступінь протеїнурії як і інші прояви амілоїдозу нирок не корелюють з масивністю відкладень амілоїду. Білок проникає в місця, де амілоїдні маси пенетрують базальну мембрану та накопичується в підепітеліальному просторі та капсулі Боумена–Шумлянського. При цьому рівень протеїнурії залежить не стільки від величини відкладень амілоїду, скільки від ступеня деструкції ніжок подоцитів [2, 5].

Діагностика амілоїдозу включає низку лабораторно-інструментальних методів. Частота виявлення нефропатичних варіантів амілоїдозу за даними біопсій: нирка-100%, кишка – 50-80%, печінка – 70-80%, десна – 50%, жирова тканина – 30-40%. Чутливим методом діагностики є сцинтиграфія з технецієм,

міченим розчинним амілоїдним протеїном, який захоплюється враженими органами. Високоінформативна оцінка параметрів сироваткових антитіл до амілоїдного білка (чутливість-84%, специфічність-99%) [1, 5, 9].

Основу лікування вторинного амілоїдозу при ревматичних захворюваннях складає інтенсивна протизапальна терапія.

При амілоїдозі нирок описана ремісія нефротичного синдрому під впливом преднізолону з метотрексатом у хворих на ревматоїдний артрит, антипротеїнурична дія хлорамбуцилу, циклофосфаміду у хворих на ювенільний хронічний артрит [10]. Показано, що тривале застосування лефлюноміду у хворих на ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондилоартрит спричиняє істотне зниження рівня SAA [16]. Антиамілоїдні ефекти описані при артритах для біологічних препаратів різних класів: адалімумабу, інфліксимабу, ритуксимабу, етанерцепту, тоцілізумабу [1, 8, 13]. Пригнічення процесів амілоїдогенезу при артритах властиве колхіцину [1, 2, 5]. Доказана ефективність блокатора взаємодії проамілоїдних глікозаміногліканів з амілоїдним білком – епродізату при амілоїдозі нирок, в тому числі зумовленому ревматологічною патологією [15]. Експериментальні роботи свідчать про антиамілоїдну дію фенофібрату та ловастатину [17].

Застосування у описаного хворого метилпреднізолону та метотрексату, яке супроводжувалось істотним зменшенням протеїнурії, може свідчити про ефективність вказаної комбінації лікарських засобів у хворих на реактивний артрит, ускладнений амілоїдозом нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амилоидоз в практике врача ревматолога / Складнова М.В., Калягин А.Н., Щербаков Г.И. и др. // Сибирский медицинский журнал, 2009.- № 3.- С 150-152.
2. Синяченко О.В. Амилоидоз почек при артрите / О.В. Синяченко., Т.Б. Бевзенко., Г.А. Гончар // Український

- ревматологічний журнал.- 2011.- № 2. - С. 58-63.
3. Чиж А.К. Генетические факторы риска развития вторичного амилоидоза при ревматоидном артрите / А.К. Чиж // Український ревматологічний журнал.- 2010.- № 4.- С. 24-28.
 4. Шеховцева Т.Г. Регресс нефротического синдрома при вторичном амилоидозе, развившемся на фоне ювенильного ревматоидного артрита после эндопротезирования коленных суставов / Т.Г. Шеховцева, С.И. Свистун, М.А.Долинная // Запорожский медицинский журнал.-2011.- том 13, №1.- С.122-123.
 5. Amyloidosis: Diagnosis and Treatment / Edited by M. A. Gertz, S. V. Rajkumar.- 2010, New York: Humana Press.- 248 p.
 6. Amyloidosis and Reiter's syndrome: report of a case and review of the literature / C.J. Anderson, M.C. Gregory, G.C. Groggel [et al.] // Am. J. Kidney Dis.- 1989.- Vol.14, №4.- P.319-23.
 7. Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective / C.A. Nobre, M.R. Callado, C.E. Rodrigues [et al.] // Rev. Bras. Reumatol.- 2010.- Vol.50, №2.- P. 205–210.
 8. Bleehen S. S. Amyloidosis complicating Reiter's syndrome / S. S. Bleehen, J. D. Everall, J. R. Tighe // Brit. J. vener. Dis.- 1966.- Vol.42.- P. 88-92.
 9. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis / B.P. Hazenberg, J. Bijzet, P.C. Limburg [et al.] // Amyloid.- 2007.- Vol.14, №2.- P. 133–140.
 10. FK506 inhibits murine AA amyloidosis: possible involvement of T cells in amyloidogenesis/M.Ueda, Y.Ando, M.Nakamura [et al.]//J.Rheumatol.- 2006.- Vol.33,№11.- P. 2260-2270.
 11. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases / A. Fernandez-Nebro, A. Olive, M.C. Castro [et al.] Long // Am. J. Med. 2010.- Vol.123, №5.- P.454–461.

12. Miller L.D. Amyloidosis in Reiter's syndrome / L.D. Miller, E.C. Jr. Brown, F.C. Arnett // *J. Rheumatol.*- 1979 .- Vol.6, № 2.- P. 225-231.
13. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate / A. Komatsuda, K. Morita, H. Ohtani [et al]. // *Am. J. Kidney. Dis.*. 1998.- Vol. 32, № 5.-P. E7.
14. Rumjon A. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis / A. Rumjon, T. Coats, M. M. Javaid // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.*- 2012.- Vol.5, P. 37–43.
15. Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist / F. Perfetto, A. Moggi-Pignone, R. Livi [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010.-Vol.6,№ 7.- P. 417-29.\
16. Targozska-Stypniak B. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients / B. Targozska-Stypniak, M. Dryglewska, M. Majdan // *Pharmacol. Rep.*-2010.- Vol. 62 №4.- P. 719–725.
17. Ueno T. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis / T. Ueno, K. Takeda, M. Nagata // *Nephrol. Dial. Transplant.* -2012.- Vol.27, №2.- P. 633-639.
18. Unexpected remission of renal AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis / A. Millet, N. Rioux-Leclercq, J.P. Le Lay [et al.] // *Joint Bone Spine.*- 2009.-Vol.76, №4.- P.431–432.
19. Amyloidosis in rheumatic diseases / Z. Zdrojewski // *Ann. Acad. Med. Stetin.*-2010.-Vol. 56, №1.- P. 7–15.

SUMMARY

**RENAL AMYLOIDOSIS IN PATIENT WITH REACTIVE
ARTHRITIS**

Paliienko I.A., Karmazina O.M., Shepetko I.S., Karmazin Y.O.

(Kyiv)

In the article an unusual case of early renal amyloidosis in patient with chlamidial reactive arthritis is described. Treatment of the patient with methylprednisolone and methotrexate caused remission of the nephrotic syndrome.