

zole and tacrolimus in a kidney-transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 664–665.

95. *Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.* Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2 (Suppl. 12): S264–269.

96. *Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.* Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Semin Nephrol* 2000; 20 (2): 148–163.

97. *Vaideeswar P., Prasad S., Deshpande J.R., Pandit S.P.* Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004; 50 (1): 21–26.

98. *Vargas S.L., Ponce C.A., Gigliotti F.* et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (4): 1536–1538.

99. *Venkataramanan R., Zang S., Gayowski T., Singh N.* Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091–3093.

100. *Villanueva A., Aratboon E.G., Gotuzzo E.* et al. A randomized double-blind study of Caspofungin versus fluconazole for treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294–299.

101. *Walsb T., Tepler H., Donowitz G.R.* et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391–1402.

102. *Wegner B., Baer P., Gauer S.* et al. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B *in vitro* and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2971–2079.

103. *Weig M., Klinker H., Bogner B.H.* et al. Usefulness of PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in different patient groups. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (6): 1445–1449.

104. *Wingard J.R., Kubilis P., Lee L.* et al. Clinical significance of ne-

phrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402–1407.

105. *Wu G., Vilchez R.A., Eidelman B., Fung J., Kormos R., Kusne S.* Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (4): 183–188.

106. *Yamada K., Sbrrier D.A., Rubio A.* et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis. *Acad Radiol* 2002; 9 (2): 163–171.

## Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы)

**И.А. Саркисова**

**Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва**

### Rheumatoid arthritis in development of secondary AA-amyloidosis

*Review*

**I.A. Sarkisova**

*Ключевые слова: вторичный амилоидоз, ревматоидный артрит, сывороточный амилоидный протеин А (SAA), хроническая почечная недостаточность.*

Трудно назвать какое-либо другое заболевание, кроме амилоидоза, в представлениях о котором в последнее время произошли бы такие существенные изменения. Это связано в первую очередь с установленной гетерогенностью белкового состава амилоидных фибрилл, что позволило выделить разные типы амилоида и на этом основании внести уточнения в классификацию амилоидоза и определить дифференцированные под-

ходы к лечению. Благодаря большому вкладу в изучение проблемы амилоидоза специалистов различных направлений – не только интернистов, но и морфологов, биохимиков, генетиков – оказалось возможным понять механизмы развития амилоидоза, расширить круг методов диагностики и мониторинга заболевания. Новые принципы терапии определили необходимость пересмотра критериев выявления отдельных типов амилоидоза, поскольку ранняя диагностика во многом

**Телефон:** 248-53-47. Саркисова Инесса Александровна  
**E-mail:** [innasark@bk.ru](mailto:innasark@bk.ru)

определяет успех лечения.

Первое описание амилоидоза у человека относится к XVII в., когда Bonet сообщил результаты наблюдения больного с абсцессом печени и большой селезенкой, содержащей множество белых камней (саговая селезенка). Термин «амилоид» был введен М. Schleiden в 1838 г. для обозначения нормального крахмалистого содержимого растений. Начало изучения амилоидоза связано с именем К. Rokitansky (1842 г.), описавшего «сальную болезнь», развивающуюся у больных туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами. R. Virchow в 1854 г. использовал термин «амилоид», считая вещество, вызывающее «сальные» изменения в органах, близким к крахмалу [127]. В последующем была доказана белковая природа амилоидного вещества, однако термин «амилоид», «амилоидоз» укрепился.

Изучение амилоидоза выявило общебиологическое значение этой проблемы, а также существование различных клинических вариантов: первичного (идиопатического), вторичного амилоидоза, амилоидоза при миеломной болезни, старческого или спонтанного, многих форм локального, наследственного амилоидоза.

Приблизительно в 60-х гг. прошлого столетия благодаря использованию электронной микроскопии, рентгеноспектроскопии, биофизических, иммунологических, химических, разнообразных клинических методов удалось получить много новых фактов, вносящих уточнение в понимание природы и свойств амилоида, его ультраструктуры, патогенетических звеньев, возможного происхождения.

При помощи электронного микроскопа A. Cohen и E. Calkins [37] в 1960 г., почти через 100 лет после наблюдений R. Virchow, описали фибриллярную структуру амилоида и его характерную  $\beta$ -складчатую конфигурацию. Отложение в тканях и органах фибриллярных масс амилоида, обладающего свойством конгофилии и двойного лучепреломления в поляризованном свете, отличающим амилоид от других фибриллярных белков соединительной ткани, стали рассматривать как общий признак разных форм амилоидоза.

### Природа и свойства амилоида

По современным представлениям амилоид является сложным гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки связаны с полисахаридами. При электронной микроскопии (наиболее специфичном диагностическом методе) амилоид состоит из ригидных, линейных, неветвящихся соединенных фибрилл шириной от 7,5 до 10 нм и различной длины [121]. Все амилоидные фибриллы (АФ) собраны в  $\beta$ -складчатую конфигурацию, которая определяет характерные оптические и тинкториальные свойства амилоида. Также обнаруживаются не собранные в пучки тонкие фибриллы, известные как Р-компонент [32]. Р-компонент – это гликопротеин, ассоциированный с фибриллами при всех известных вариантах амилоидоза. В норме амилоидный Р-компонент является составной частью соединительной ткани и при иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживается в интактных и измененных мембранах, в том числе в гломерулярных мембранах почек. Р-компонент составляет 15–20% общего белка амилоидных фибрилл [84]. Было показано, что *in vitro*

Р-компонент защищает некоторые типы АФ от ферментного разрушения [135]. Известно, что в некоторых экспериментальных моделях у мышей отсутствие Р-компонента приводит к тому, что у этих животных амилоидоз не развивается [65]. Фибриллы амилоида не растворимы, обычно резистентны к протеолитическим ферментам и, откладываясь в органах, вытесняют и разрушают нормальную ткань. Важнейшим исследованием последних 25 лет (с 80-х гг. XX столетия) стало уточнение биохимической структуры основного белка АФ, которая оказалась различной при разных формах амилоидоза.

### Классификация амилоидоза

Изменение представлений об амилоидозе на протяжении более 100 лет нашло отражение в построении различных классификаций амилоидоза. Так, в классификации Reimann (1935 г.) представлены всего 4 типа амилоидоза: первичный, вторичный, ассоциированный с миеломой, а также опухолевидный амилоидоз [2]. В 1961 г. G.W. Briggs добавляет в этот перечень семейную форму первичного амилоидоза, а также старческий амилоидоз. В классификации H. Heller 1964 г., которая была широко распространена в отечественной практике в течение 20 с лишним лет, амилоидоз обозначается по преобладающему органному поражению: нефропатический, нейропатический, кардиопатический и т. д. [2]. Благодаря расшифровке структуры белка АФ коренным образом изменились и классификационные принципы. Классификация ВОЗ, предложенная в 1993 г., построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка амилоида [6, 20, 62]. В этой классификации вначале приводится тип амилоида, указывается известный белок-предшественник и затем клинические формы амилоидоза с перечислением основных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение определенного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин),  $\beta_2M$  ( $\beta_2$ -микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). К системным формам амилоидоза относятся AA-, AL-, ATTR- и диализный  $A\beta_2M$ -амилоидоз [6].

На территории России из приведенных системных форм амилоидоза наиболее распространены первичный AL- и вторичный AA-амилоидоз. К AA-типу относят реактивный амилоидоз, развивающийся вследствие хронического воспаления, амилоидоз при периодической болезни (определена этническая связь данного заболевания с определенными национальностями – евреев, армян, арабов) и синдроме Маккла–Уэллса. Все чаще в связи с увеличением продолжительности жизни больных на хроническом гемодиализе выявляется диализный  $A\beta_2M$ -амилоидоз.

Частота локального амилоидоза увеличивается с возрастом. Этот тип амилоидоза диагностируется главным образом при аутопсии. Клиническое значение имеет также амилоидоз островков поджелудочной железы ( $A_1$ APP) у стариков и церебральный амилоидоз (A $\beta$ ), который рассматривают как основу церебральной деменции Альцгеймера.

## Предшественники амилоидных белков и фибриллогенез

Амилоидные белки происходят из предшественников, циркулирующих в плазме при генерализованном амилоидозе, или продуцируются *in situ* при локальной форме амилоидоза [62]. Эти предшественники, имеющие различную первичную и пространственную структуру, являются объектом наследственных или приобретенных патологических изменений при определенных условиях. Известно, что содержание  $\beta$ -складчатой структуры в амилоидных белках значительно и это является предпосылкой точного определения типа амилоида, в то же время  $\beta$ -складчатая структура предшественников очень вариабельна. Некоторые из предшественников, такие, как транстиретин (TTR), легкие цепи иммуноглобулинов (Ig),  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ M), имеют высокое содержание  $\beta$ -структуры. Другие же содержат как  $\beta$ -структуру, так и  $\alpha$ -спираль – гелсолин, лизоцим, а в аполипопротеине AI содержится больше  $\alpha$ -спирали, чем  $\beta$ -структуры. Пространственное строение многих белков-предшественников, включая сывороточный амилоидный протеин А (SAA), еще до конца не расшифровано [65].

Фибриллогенез амилоида, изученный в опытах *in vitro*, подчиняется основным принципам термодинамики, так же как и любая химическая реакция. Считают, что процесс фибриллогенеза можно рассматривать как двухступенчатую реакцию: на первой стадии, которая является обратимой, происходит образование амилоидогенного промежуточного вещества, на второй стадии это промежуточное вещество не удаляется клеточным метаболизмом, что приводит к самосборке АФ и образованию амилоида [55, 75]. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предполагать важную энергетическую роль в окончательном образовании амилоида  $\beta$ -кросс структуры, специфичной для АФ [112].

В эксперименте на мышах было показано, что существует возможность ускорения образования АА-амилоидных фибрилл у мышей от одной или нескольких недель до одного дня с помощью амилоидоусиливающего (ускоряющего) фактора (АУФ) [47]. АУФ, состоящий, как полагают, из белков и углеводов, был получен из некоторых типов человеческого амилоида [75]. В процессе хронического воспаления он активируется в селезенке, печени и почках и, вероятно, синтезируется и секретируется местными ретикулоэндотелиальными клетками и макрофагами [123]. Было показано, что возникновению экспериментального амилоида неизменно предшествует повышение синтеза АУФ у мышей и хомяков [108], увеличению амилоидных масс способствует введение АУФ, полученного из пораженных органов пациентов с различным типом амилоидоза [141]. Отмечено, что некоторые молекулы, такие, как убиквитин (основной белок миелина), или даже сами амилоидные белки на стадии образования фибрилл могут обладать активностью АУФ и помогать дальнейшему накоплению амилоида [80]. С другой стороны, АУФ может быть получен от крыс и некоторых пород мышей, абсолютно резистентных к амилоидозу, что делает сомнительной роль АФ как АУФ [63].

Для многих белков амилоида существует повышенная специфичность предшественников. SAA является

циркулирующим предшественником амилоидного протеина А, фибриллярного компонента депозитов амилоида при вторичном амилоидозе [76]. У человека было описано четыре гена SAA, сгруппированных на коротком плече хромосомы 11 [65]. Два гена (SAA<sub>1</sub> и SAA<sub>2</sub>) кодируют острофазовый SAA (А-SAA), уровень которого повышается в ответ на воспаление. SAA<sub>3</sub> является псевдогеном, а SAA<sub>4</sub> кодирует «составляющий» SAA (С-SAA), который на 55% сходен с протеинами SAA<sub>1</sub> и SAA<sub>2</sub> [130]. Уровень А-SAA в крови значительно увеличивается при остром воспалении и может превышать его нормальную концентрацию в 1000 раз. Обнаружение повышенного уровня SAA при многих воспалительных состояниях позволило считать А-SAA реактантом острой фазы воспаления [47].

Постоянное или периодическое повышение концентрации SAA в сыворотке крови определенно является основным механизмом, приводящим к развитию амилоидоза. Однако это увеличение концентрации SAA не может рассматриваться как единственное объяснение развития АА-амилоидоза, так как не у каждого пациента с хроническим воспалительным заболеванием развивается амилоидоз [119].

Как и у некоторых животных, разные варианты SAA у человека имеют разную амилоидогенность. Анализ протеинов АА, полученных из тканей органов пациентов с вторичным амилоидозом, показал преобладание или исключительное присутствие протеинов АА, происходящих из SAA<sub>1</sub>, а не из SAA<sub>2</sub> [88]. У людей из племени Rapouasy в Новой Гвинее был выявлен тип SAA, названный SAA<sub>1</sub> $\delta$  [145], который может объяснить развитие в этой популяции АА-амилоидоза без предшествующей причины – хронического воспалительного заболевания [24]. Оказалось, что и у пациентов японской популяции с амилоидозом, ассоциированным с ревматоидным артритом, этот редкий вариант белка SAA – SAA<sub>1</sub> $\delta$  – присутствует в избыточных количествах [27].

Различные типы SAA были обнаружены в сыворотке в виде аполипопротеинов, которые во время острофазового ответа на воспаление быстро связываются с третьей фракцией липопротеинов высокой плотности (ЛПВП<sub>3</sub>), на поверхности которых они становятся преобладающими аполипопротеинами, превышающими ApoA<sub>1</sub> [130]. Было обнаружено, что присутствие SAA на поверхности ЛПВП усиливает связывание этих частиц с макрофагами в 4 раза при одновременном уменьшении сродства SAA-несущих ЛПВП с нормальными гепатоцитами [81]. При хроническом воспалении этот эффект А-SAA может иметь значение для процесса атерогенеза. Хотя функциональное значение этого взаимодействия между SAA и ЛПВП при воспалительных состояниях до конца еще не установлено, полагают, что SAA может ремоделировать ЛПВП<sub>3</sub> и действовать как сигнал для передачи ЛПВП от гепатоцитов к макрофагам, способствуя при этом поглощению холестерина и остатков липидов гепатоцитами [130].

Основным источником синтеза SAA является печень [31]. Однако в недавних клинических экспериментах был продемонстрирован внепеченочный синтез SAA; мРНК SAA была обнаружена в моноцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках атеросклеротических бляшек, а также в интактных тканях таких органов, как молочная железа, желудок, тонкий

кишечник, поджелудочная железа, почки, легкие, миндалины, щитовидная железа, плацента, кожа и головной мозг, где SAA предположительно участвует в местной регуляции обмена и восстановлении тканей [102, 139].

На синтез SAA влияют некоторые провоспалительные цитокины, среди них интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-2, ИЛ-11, интерферон-гамма (ИФ- $\gamma$ ), цилиарный нейротрофический фактор, лейкомиа-ингибирующий фактор и онкостатин М [130]. Наибольшим влиянием на выработку SAA обладают ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Глюкокортикоиды при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  увеличивают способность этих цитокинов стимулировать синтез SAA в печени [46].

За разрушение SAA ответственны, прежде всего, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, которые продуцируют эластазы, металлопротеиназы и кислые протеазы – катепсин D. Связывание SAA с клеточной поверхностью макрофагов опосредуется фибронектином, который, как полагают, обладает свойством АУФ с высокой молекулярной массой [95].

Часто наблюдается и параллельное увеличение уровня С-реактивного белка, однако многие исследователи показали, что SAA является более чувствительным показателем активности заболевания, чем С-реактивный белок, что объясняют различной степенью чувствительности их к разным цитокинам [39, 46, 67, 98]. Так, при остром инфаркте миокарда уровень SAA повышается быстрее и более высоко, чем уровень С-реактивного белка [96]. Значение SAA было показано при многих заболеваниях, способствующих развитию вторичного амилоидоза: уровень SAA значительно повышается при инфекции бактериального происхождения, кистозно-фиброзном поражении легких, болезни Крона, артритах различного происхождения (ревматоидный артрит (РА), реактивный, псориатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит), лейкозах [43, 47, 67, 68, 94, 104, 138]. Уровень SAA у пациентов с карциномой и метастатическим поражением органов выше, чем у больных с локальным злокачественным новообразованием [144]. Полагают, что при РА длительное повышение уровня С-реактивного белка прогнозирует развитие не только эрозий суставов [23], но и вторичного амилоидоза [54, 91].

SAA обладает многими иммуномодуляторными функциями. Он является мощным хемотаксическим фактором для воспалительных клеток, влияя на экспрессию молекул адгезии, воздействует на функции тромбоцитов, подавляя синтез тромбосана и выброс серотонина из тромбоцитов и уменьшая их агрегацию [28, 117]. Кроме того, недавно показано, что SAA имеет цитокиноподобные свойства и может стимулировать продукцию ИЛ-1 $\beta$ , антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1Ra) и рецептора ФНО II типа (TNFR-II) у человека [114]. Также SAA стимулирует синтез металлопротеиназ, способствуя восстановлению тканей в месте повреждения. Таким образом, SAA является не только маркером воспаления, но может быть также и неотъемлемой частью многих заболеваний.

#### **Патогенез вторичного (реактивного) АА-амилоидоза**

Механизмы, с помощью которых различные растворимые белки-предшественники преобразуются в

нерастворимые агрегаты с уникальной морфологией АФ и откладываются в различных тканях и органах, еще до конца не выяснены. Кроме того, сродство некоторых АФ к определенным тканям или органам, часто отдаленным от клеток, продуцирующих предшественники фибрилл, также остается загадкой. Наиболее широко изучаемым на сегодняшний день является патогенез реактивного АА-амилоидоза, поскольку этот тип амилоидоза легче моделируется на экспериментальных моделях животных. К важным патогенетическим звеньям АА-амилоидоза относятся следующие: наличие белка-предшественника, структурные свойства предшественника, нарушенная деградация предшественника, АУФ, гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент [56].

Как было точно установлено *in vivo* на моделях экспериментальных животных, А-SAA является сывороточным предшественником АА-белка. Более того, поскольку реактивный амилоидоз является осложнением хронического воспаления, вероятно, повышенный уровень SAA является ключевым моментом патогенеза этого типа амилоидоза [50]. Связь между SAA и белком АА была продемонстрирована E. Malle et al. в эксперименте на утках, свиньях, обезьянах и мышах, у которых высокий уровень SAA предшествовал развитию вторичного казеинового амилоидоза [95]. Однако в эксперименте на крысах повышение уровня SAA не было отмечено, что можно объяснить резистентностью этих животных к развитию казеинового амилоидоза [95]. Интересен тот факт, что некоторые заболевания воспалительной природы, такие, как системная красная волчанка, очень редко осложняются амилоидозом. Можно предположить, что в этом случае, несмотря на существенное воспалительное звено, имеется относительный дефицит продукции SAA, возможно из-за изменений в выработке цитокинов в ответ на воспаление [94].

Образованию амилоидных фибрилл способствует фрагментация белка-предшественника. У пациентов с РА и вторичным амилоидозом был выявлен более активный протеолитический распад SAA, чем у пациентов с РА без амилоидоза [103]. В исследовании *in vitro* деградации SAA катепсином D и другими кислыми протеазами было показано, что распад SAA с N-концевой части не приводит к формированию амилоидоподобных фибрилл [149]. Эти результаты согласуются с мнением T. Yamada et al. о необходимости N-концевой части для образования фибрилл [149]. Было установлено, что мононуклеарные лейкоциты, полученные от здоровых людей, способны к полной деградации SAA, в то время как клетки пациентов с амилоидозом экспрессируют фрагмент белка, который имеет такой же размер, как и АА-протеин, и может иммунологически взаимодействовать с ним [85]. Эти данные совпадают с результатами экспериментальных исследований. Так, нормальные купферовские клетки мышей полностью разрушали SAA, в то время как купферовские клетки животных с амилоидозом продуцировали промежуточный АА-протеин [58]. Эти наблюдения позволили сделать вывод о том, что образование амилоида может быть результатом дефектной деградации SAA в моноцитарных клетках.

Необходимое звено амилоидогенеза – взаимодействие гликозаминогликанов с депозитами амилоида [129]. В месте образования АФ наблюдается повы-

шенный синтез гликозаминогликанов, в частности перликана (гепарансульфат-протеогликан), который, с одной стороны, является структурным белком базальных мембран, с другой – компонентом АА-амилоидных фибрилл [82]. Взаимодействия между SAA и новосинтезированным перликаном или другими белками базальной мембраны могут вести к отложению амилоида и нарушению сборки базальной мембраны.

Амилоидный протеин Р, представляющий собой  $\alpha$ -гликопротеин, присутствует во всех депозитах амилоида, связываясь с ними кальций-зависимым способом [116]. Предшественником амилоидного протеина Р является сывороточный амилоидный протеин (SAP) – нормальный пентраксин – белок плазмы крови, идентичный амилоидному протеину Р по структуре и способности связываться с другими элементами. Меченный радиоактивной меткой SAP широко используется для определения отложений амилоида в органах [69]. Было обнаружено, что очищенный человеческий амилоидный протеин Р ингибирует протеолитическую активность эластазы *in vitro*, что может свидетельствовать о том, что он может участвовать в амилоидогенезе, подавляя деградацию SAA в месте отложения АФ [43].

Исходя из накопленных данных, R. Kisilevsky и I.D. Young выдвинули следующую теорию патогенеза АА-амилоидоза [82]. Первичный физиологический ответ на воспалительный стимул ведет к образованию большого количества SAA. Затем, с учетом его функции связывания с ЛПВП, SAA распределяется вместе с ними преимущественно в тканях и органах, богатых макрофагами. При наличии соответствующих стимулов и определенных факторов окружающей среды АА-амилоид образуется в этих областях. При хроническом воспалении АУФ может служить ядром образования АФ. В дальнейшем происходит взаимодействие между SAA и некоторыми белками базальной мембраны, нарушенный метаболизм которых способствует формированию фибрилл амилоида [82].

При кажущейся логичности этой схемы многие ее звенья остаются по-прежнему неясны. В первую очередь не уточнены условия, способствующие агрегации белков-предшественников в фибриллы амилоида, избирательность поражения отдельных органов (почек), факторы прогрессирования амилоидоза этих органов и, напротив, механизмы самозащиты организма, направленные на элиминацию амилоидоза и предотвращение его развития.

### Эпидемиология амилоидоза

По данным Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (EDTA) 1993 г. среди причин почечной недостаточности на долю амилоидоза приходится около 1% [120]. В то же время в некоторых странах Северной Европы, таких, как Финляндия, Норвегия и Швеция, заболеваемость амилоидозом значительно выше (до 19% в Финляндии) [106]. В Финляндии приблизительно 50% пациентов с амилоидозом – это люди старше 65 лет, в других европейских странах пациенты с амилоидозом равномерно распределены в разных возрастных группах [120]. Согласно регистру Медицинского Научного Совета Великобритании по гломерулонефриту частота амилоидоза почек составляет 2,8% среди 3362 пациентов, которым были проведены 1–2 биопсии почек [48].

Сходные данные представлены в Итальянском регистре биопсий почек: почечный амилоидоз составил 2,5% среди 14 777 биопсий почек, проведенных за период с 1987 по 1993 г. Частота заболевания за исследуемые годы колебалась от 3,2 до 2,2% [70].

Наиболее частая форма амилоидоза, встречающаяся во всем мире, – вторичный АА-амилоидоз, развивающийся при наличии предрасполагающей причины – хронического воспалительного заболевания. В этом случае фибриллярный белок происходит из белка острой фазы воспаления – сывороточного амилоидного протеина – SAA. В Европе АА-амилоидоз, связанный с воспалительным заболеванием, встречается чаще, чем в США [36]. Это несоответствие можно объяснить различной частотой ревматических заболеваний и, возможно, влиянием генетических факторов и факторов окружающей среды, способствующих развитию амилоидоза. Большинство данных относительно эпидемиологии АА-амилоидоза получены при аутопсиях. Результаты нескольких больших исследований, основанных на данных проведенных аутопсий, показали, что распространенность АА-амилоидоза различна и составляет от 0,5 до 0,86% [125]. В США частота АА-амилоидоза оценивается в 9–11 раз выше, чем частота АЛ-амилоидоза, которая составляет 5,1–12,8 на 1 млн населения в год [56]. Среди причин АА-амилоидоза в Голландии на первом месте указывается РА (56%) [72], в Турции – семейная средиземноморская лихорадка (64%) [137]. Среди других причин в исследованиях голландских авторов отмечены хронические легочные инфекции (11%), болезнь Крона (5%), анкилозирующий спондилоартрит (5%), туберкулез (3%), семейная средиземноморская лихорадка (2%) и болезнь Ходжкина (2%) [72]. Полагают, что вторичный амилоидоз является осложнением РА в 3–10% случаев [75]. По материалам клиники им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова первое место среди предрасполагающих к развитию вторичного АА-амилоидоза заболеваний занимают различные формы поражения суставов – РА, ювенильный ревматоидный артрит и болезнь Бехтерева, составляя 43% от 146 больных. Среди других причин АА-амилоидоза названы паранеопластический синдром (17%), хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) [8, 11].

### Клинические особенности АА-амилоидоза

Поражение почек при вторичном амилоидозе – наиболее существенное проявление этого заболевания, имеющее значение для прогноза. Установлено, что амилоид откладывается в клубочках почек вначале в мезангии, затем вдоль базальной мембраны [7]. При вовлечении почек не наблюдается полного параллелизма между клиническими проявлениями и массивностью отложения амилоида в клубочках. Уровень потери белка с мочой зависит не столько от величины отложений амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Если отложение амилоида в клубочках является причиной протеинурии, то вовлечение интерстиция приводит к ранней почечной недостаточности [34]. Протеинурия выявляется в 100% случаев: менее 3,5 г/сут – у 24,4%, более 3,5 г/сут – 72% больных [10].

Суточная потеря белка при АА-амилоидозе более выражена, чем при других типах амилоидоза. По данным В.Р. Hazenberg и М.Н. Rijswijk [72] наличие белка в моче наблюдается в 70% случаев АА-амилоидоза, в то время как снижение функции почек встречается с частотой 18%. Клинической особенностью амилоидной нефропатии по данным Н.А. Мухина (1981 г.) является сохраняющийся нефротический синдром (НС) при развитии почечной недостаточности, а также последовательный переход стадии умеренной протеинурии в НС и почечную недостаточность [10]. НС при амилоидозе протекает со всеми классическими проявлениями: значительная протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки. Отеки развиваются довольно рано, затем приобретают стойкий характер. Однако в части случаев развитие НС возможно и без предшествующей стадии протеинурии [21]. В исследовании H.J. Helin et al. оказалось, что наиболее частой причиной НС у больных с РА является амилоидоз [73]. Однако в аналогичном исследовании в Финляндии было отмечено, что при РА мезангиальный гломерулонефрит встречается чаще, чем почечный амилоидоз [18]. Тромбоз почечной вены может встречаться у пациентов с НС независимо от его причины, но, как полагают, при амилоидозе риск тромбозов повышается [52].

Поражение сердца при АА-амилоидозе наблюдается главным образом при наличии у больных кардиомиопатии и поражения коронарных артерий, хотя по патолого-анатомическим данным отложение амилоида в сердце при вторичном амилоидозе находят почти в половине случаев. Микроскопически отложение амилоида в сердце при обычной окраске часто напоминает очаги интерстициального фиброза. На ранних стадиях наблюдается снижение изоволюметрического расслабления, связанного с изменением скорости потока при наполнении желудочков кровью [126]. Затем развивается рестриктивная кардиомиопатия, при которой поступление крови в камеры сердца затруднено при наличии даже умеренного снижения фракции выброса. На поздних стадиях заболевания отмечается снижение ударного объема, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [126]. Возникновение аритмий, встречающихся на различных стадиях заболевания, больше зависит от локализации, чем от степени отложения амилоидных масс в сердечной мышце [36]. Редким проявлением АА-амилоидоза является вовлечение в процесс легких, хотя такие случаи описаны в литературе [61, 132].

Также отложения амилоида обнаруживаются и в желудочно-кишечном тракте, как в стенке кишечника, так и в кровеносных сосудах [87]. Значительное отложение амилоида приводит к синдрому мальабсорбции, кишечной непроходимости или псевдообструкции, а в некоторых случаях и к желудочно-кишечному кровотечению. Также одним из частых симптомов АА-амилоидоза является гепатоспленомегалия [55].

Наиболее частыми причинами развития вторичного амилоидоза у больных являются РА и анкилозирующий спондилартрит (болезнь Бехтерева) [40, 64, 131]. В исследовании Y. Okuda et al. (1994), включавшем 124 пациента с РА тяжелого течения (функциональная стадия III или IV) и вторичным амилоидозом, средняя длительность РА до момента установления диагноза

амилоидоза составила 15,4 года, а четырехлетняя выживаемость была 57,8% [109].

При появлении клинических признаков поражения почек у больных РА биопсия почки подтверждала диагноз амилоидоза в 10–15% случаев в США, в 22% наблюдений – в Японии и в 30% – в Финляндии [34].

### Ревматоидный артрит как основная причина АА-амилоидоза

РА рассматривают в настоящее время как системное заболевание иммуновоспалительной природы с первичным поражением синовиальной ткани суставов. Среди механизмов развития синовита при РА ключевую роль отводят аутореактивным Т-лимфоцитам, которые инициируют воспаление и деструктивные процессы в суставах через привлечение и стимуляцию макрофагов, В-лимфоцитов, фибробластоподобных синовиоцитов и эндотелиальных клеток [113, 152]. В реализации хронически текущего воспаления участвуют продуцируемые этими клетками разнообразными молекулярными медиаторы воспаления (метаболиты арахидоновой кислоты, хемокины, адгезивные молекулы, цитокины, факторы роста) и матрикс-деградирующие энзимы (металлопротеиназы, агреканаза, цистеиновые протеазы), усиливающие пролиферацию и трансформацию синовиоцитов и способствующие распространению гиперплазированной синовиальной ткани на соседние участки с разрушением протеазами суставного хряща, субхондральной кости, сухожилий, связок [150]. Деструктивные изменения суставного хряща начинаются относительно рано при РА, в связи с чем современная терапевтическая стратегия РА строится на принципе более ранней и максимально эффективной супрессии синовита с целью предотвращения или приостановления деструкции сустава [53, 74].

РА – широко распространенное заболевание, встречающееся с частотой около 1% в общей популяции, причем женщины страдают в 2,5 раза чаще, чем мужчины [19]. Наиболее часто РА начинается в период от 40 до 70 лет, а пик заболеваемости увеличивается с возрастом [100].

Результаты исследований показывают, что конкордантность заболевания выше среди монозиготных близнецов (12–15%), чем среди дизиготных близнецов (4%), что подразумевает влияние генетических факторов [22, 122, 124]. Анализ генетических маркеров выявил связь между развитием РА и наличием эпитопа в малых регионах аллелей DRB1\*0401 и \*0404 [118, 148]. Получены данные, свидетельствующие также о том, что определенные HLA-аллели коррелируют с такими факторами прогрессирования заболевания, как ревматоидный фактор, ревматоидные узелки и эрозии [110].

Два основных провоспалительных цитокина – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 – присутствуют в высоких концентрациях в синовиальной жидкости и синовиальной ткани пораженного сустава [41]. Иммуногистохимический анализ мРНК-гибридизации *in situ* показал наличие этих цитокинов в клетках синовиальной оболочки и подлежащем синовиальном слое, включая синовиоциты типа А и другие макрофагоподобные клеточные популяции [42, 147]. И ФНО- $\alpha$ , и ИЛ-1 в условиях *in vitro* являются потенциальными стимуляторами эффектор-

ных функций синовиальной ткани – пролиферации, экспрессии матриксных металлопротеиназ и молекул адгезии, секреции других цитокинов, продукции простагландинов. При этом ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 действуют как синергисты при стимуляции этих функций. Добавление экзогенного ИЛ-1 или ФНО- $\alpha$  животным с экспериментальным артритом вызывает или усиливает синовит [150]. Существует 2 типа рецепторов ФНО – p55 и p75, которые в нормальных условиях присутствуют в синовиальной жидкости в растворимой форме [45], ингибируя активность ФНО- $\alpha$  через конкурирование с рецепторами на поверхности клеток за связывание. Сходно с этим 2 типа рецепторов ИЛ-1 (IL-1R1 и IL-1R2) также встречаются в растворимой форме в синовиальной жидкости; эти рецепторы способны связываться с ИЛ-1 $\beta$ , таким образом конкурируя с рецепторами, находящимися на поверхности клетки [25]. Лечение мышей с артритом с использованием антител к ФНО- $\alpha$  или к ИЛ-1 или с помощью растворимых рецепторов ФНО улучшает течение заболевания или даже устраняет его [77, 134, 146]. Хотя не существует идеальной модели человеческого РА, данные этих исследований на животных способствовали получению доказательства новых рациональных исследований по лечению на людях.

В ремоделировании и деструкции ЭЦМ при РА важную роль отводят матриксным металлопротеиназам (ММП). Считают, что высокий уровень активности ММП при РА способствует деградации хряща и кости [66, 97, 99, 136]. Присутствующие при РА воспалительные цитокины способствуют повышению продукции ММП, а ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в культуре клеток синовиоцитов являются сильными индукторами продукции ММП [49]. Комбинации ММП, присутствующие в синовиальной жидкости больных РА, способствуют разрушению практически всех структурных протеинов в суставах.

### **Клинические проявления ревматоидного артрита**

Развитию РА могут способствовать такие факторы, как частые инфекции в детском возрасте, острая или хроническая очаговая инфекция, также имеет место связь начала заболевания с периодами роста и развития (половое созревание, послеродовой, климактерический периоды), стрессовыми ситуациями (травмы, операции, нервно-психическое перенапряжение). Начальные симптомы РА могут появиться сразу после провоцирующего фактора и представляют собой лишь общие симптомы, такие, как похудание, лихорадка, потеря аппетита, потливость, мышечная слабость, парестезии и др. [83].

Острое начало РА в последнее время встречается в 10–15% случаев, чаще наблюдается подострое или медленное течение, особенно у лиц среднего возраста [16].

Первым признаком заболевания может быть появление длительно беспокоящих болей в мелких суставах кистей и стоп, их припухлость, субфебрилитет. При любом варианте РА классическим признаком является симметричность поражения суставов, хотя в некоторых случаях возможно асимметричное поражение одного-двух суставов по типу олиго- или моноартрита [83]. В 30% случаев заболевание начинается с крупных суставов (коленных, плечевых, лучезапястных, тазобедренных,

голеностопных), однако почти всегда поражаются суставы кисти: пястно-фаланговые (80%), проксимальные межфаланговые (85%), лучезапястные (80%) [83].

Патогномоничным признаком РА, предложенным в качестве одного из критериев диагноза, является скованность в суставах [26]. Однако ощущение скованности необходимо отличать от болевого ограничения объема движений. Скованность – это ощущение невозможности сделать первые движения в суставе (суставах) после периода покоя, в то время как невозможность или ограниченный объем движений в суставе связаны с болью в суставе. Необходимо оценить выраженность и продолжительность чувства скованности после дневного или (и) ночного сна, на фоне или вне приема лекарств (НВПС, гормонов и др.); время уменьшения или исчезновения ощущения скованности после пассивных или активных движений в суставах и т. д. Продолжительность чувства скованности, как правило, соответствует степени активности процесса. Одним из объяснений чувства скованности при движениях в суставе при РА является отек капсулы и периапикальной ткани вследствие нарушения микроциркуляции, которая улучшается после активных движений, что вызывает уменьшение отека и чувства скованности. Однако также вполне вероятно связь появления чувства скованности с нарушением биоритма эндогенного гидрокортизона [4].

В развернутой стадии заболевания доминируют суставные проявления в виде пролиферативных изменений синовиальной капсулы сустава, деструктивных изменений суставного хряща и прилегающей костной ткани, атрофии близлежащих мышц с развитием стойких контрактур, деформаций, подвывихов и анкилозов. Кроме поражения суставов кисти, также при РА в 60% случаев возможно вовлечение в процесс и суставов стоп, причем чаще всего поражаются плюснефаланговые суставы II–IV пальцев [13, 46].

Наряду с мелкими суставами при РА вовлекаются в процесс и крупные суставы. Коленные суставы поражаются в 80% случаев, причем в половине случаев именно поражением коленного сустава (иногда по типу моноартрита) может манифестировать РА.

Частота поражения тазобедренного сустава превышает 40% [47]. Хотя ранее считалось, что артрит тазобедренного сустава является поздним проявлением РА, в настоящее время иногда именно с этого сустава начинается РА, а развитие асептического некроза головки бедренной кости при РА является одной из наиболее серьезных причин инвалидности. Поражение тазобедренного сустава проявляется болью в паху или зоне сустава, иррадиирующей в бедро, область коленного сустава, ягодицу. Самым надежным и относительно ранним подтверждением поражения сустава является рентгенологическое исследование, при котором выявляется сужение суставной щели, сочетающееся с остеопорозом, а в дальнейшем при прогрессировании процесса и присоединении узур, костных кист, подвывихов, вплоть до развития анкилозов [5].

Хотя суставной синдром и является ведущим в клинической картине РА, нередко при этом заболевании поражаются и другие органы и системы. К внесуставным проявлениям РА относятся поражение кожи, легких, сердца, сосудов, почек, глаз, кровеносных органов

[14, 86].

Среди внесуставных проявлений РА наибольшее значение имеет поражение почек. Почки поражаются при РА чаще, чем это диагностируется. По данным M. Voers et al. [33] среди пациентов с РА поражение почек при жизни диагностируется лишь в 52% случаев. По частоте поражения почек РА стоит на третьем месте, уступая лишь таким заболеваниям, как системная красная волчанка и системные васкулиты [33]. А терминальная почечная недостаточность являлась самой частой причиной смерти больных РА в додиализный период нефрологии [105, 133, 143].

При анализе аутопсий было обнаружено, что среди почечной патологии у этих больных преобладает нефросклероз (90%), с несколько меньшей частотой наблюдаются тубулоинтерстициальные изменения (41%), гломерулонефрит (по типу мембранозного или мембрано-пролиферативного) (43%), амилоидоз почек (11%) и почечный васкулит (6%) [33].

Однако наиболее значимым проявлением поражения почек в рамках РА является амилоидоз почек, приводящий к развитию почечной недостаточности и смерти больных. Клинически амилоидоз почек при РА протекает в несколько стадий. В латентной стадии клинических проявлений может не быть или фиксируется преходящая незначительная протеинурия, которая может быть пропущена врачами или рассматриваться как проявление нефротоксического действия лекарств (особенно при приеме D-пенициллина). Затем отмечается постепенное нарастание протеинурии (до 2–3 г/л). Наряду с этим появляется гипопропротеинемия, увеличивается уровень гамма-глобулинов (до 18–20 отн.%), холестерин, нарастает СОЭ (до 60–70 мм/ч). В дальнейшем почечная недостаточность прогрессирует и наступает заключительная стадия заболевания с изогипостенурией, падением клубочковой фильтрации [40, 109].

Таким образом, всякая протеинурия без изменения мочевого осадка (в начальном периоде), но сопровождающаяся диспротеинемией (гипергаммаглобулинемией), холестеринемией и резким ускорением СОЭ, не соответствующим активности РА, может говорить о возможном амилоидозе почек. Диагноз становится еще более очевидным при получении положительных результатов на амилоид при биопсии слизистой десны, прямой кишки или почки.

### Лечение ревматоидного артрита

Лечение РА остается сложной задачей, что обусловлено разнообразием его клинических вариантов, неясностью этиологии, многофакторностью патогенеза. Целью лечения больных РА является возможность торможения процессов деструкции суставного хряща и предупреждения осложнений этого заболевания [90].

Еще в 1991 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила разделить все антиревматические препараты на 2 группы: модифицирующие симптомы болезни – symptom-modifying anti-rheumatic drugs, или SMARDs (НПВП), и контролирующие болезнь – disease-controlling anti-rheumatic drugs, или DCARDs, – глюкокортикоиды, соли золота, антималярийные препараты, D-пеницилламин, сульфпрепараты (суль-

фасалазин) и аминоксинолиновые препараты (делагил, плаквенил), цитотоксические агенты [17]. Однако в англоязычной литературе широко используется понятие «антиревматические препараты, модифицирующие заболевание» (disease-modifying anti-rheumatic drugs, или DMARDs) [51, 57].

Современное лечение РА строится на комбинированном назначении одного из быстродействующих противовоспалительных средств (чаще всего – НПВП, реже – глюкокортикоиды) и одного из базисных препаратов (медленнодействующих), относящихся к группе DCARDs [17]. Важным свойством препаратов этой группы является их способность тормозить клинические и иммунологические проявления заболевания, что нередко сочетается с замедлением или торможением суставной деструкции. Хотя медленное наступление терапевтического эффекта и является недостатком препаратов этой группы, несомненно, что именно базисным препаратам принадлежит ведущая роль в терапии РА. Начало лечения базисными препаратами в адекватных дозах на ранних стадиях РА позволяет достичь клинической ремиссии заболевания и подавить активный иммуновоспалительный процесс. Наоборот, позднее назначение базисных препаратов является предиктором плохого исхода [140, 151].

Данные исследований последних лет, способствовавшие пониманию тонких иммунологических и воспалительных механизмов, ведущих к прогрессированию суставной деструкции при РА, позволили вывести новые классы препаратов для лечения этого заболевания. К ним относятся ингибиторы циклооксигеназы-2 (Rofecoxib и Celecoxib), антималярийные (Leflunomide), «биологические» агенты – ингибиторы ФНО- $\alpha$  (Etanercept и Infliximab) и антагонисты рецепторов ИЛ-1 (Anakinra) [59].

В настоящее время создано несколько фармакологических ингибиторов ФНО- $\alpha$  – Infliximab (Remicade) – смесь анти-ФНО- $\alpha$  моноклональных антител (75% человеческих и 25% мышиных химерических АТ) и Etanercept (Enbrel) – генно-инженерная молекула из внеклеточных доменов человеческих (p75) ФНО-рецепторов и FC-фрагментов IgG<sub>1</sub>, которые при парентеральном введении (соответственно внутривенно и подкожно) уменьшают клинические симптомы РА и замедляют прогрессирование структурных изменений суставов [79]. Советательным комитетом FDA ингибиторы ФНО- $\alpha$  рекомендованы для терапии умеренных и тяжелых форм РА в комбинации с метотрексатом при неадекватном (или частичном) ответе на него [30]. Эффективность монотерапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  окончательно не определена, так же как и целесообразность комбинированного применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  с МТХ у больных на ранней стадии РА [89, 93].

При лечении препаратами Infliximab и Etanercept возможны побочные эффекты: помимо инфузионных (лихорадка, озноб, уртикарная сыпь) и инъекционных реакций (покраснение кожи), случается также развитие инфекций, цитопений, лимфом, кроме того, возможно появление антинуклеарных антител и так называемых человеческих антихимерических антител (НАСА) к Infliximab и Etanercept (соответственно 11 и 16%) [92].

При изучении данных препаратов была отмечена зависимость эффекта от дозы при лечении Infliximab:

результат монотерапии Infliximab был лучше и эффект после отмены препарата сохранялся дольше при применении высоких доз [79]. Положительный эффект (Paulus 20%) отмечен у 44% больных РА при введении Infliximab в дозе 1 мг/кг и у 79% – при дозе препарата 10 мг/кг. Кроме того, при лечении высокими дозами, особенно в сочетании с метотрексатом, уменьшалась продукция антихимерических антител к ФНО- $\alpha$ , с которыми связывают феномен снижения эффективности при повторных инфузиях Infliximab [53]. Возможность обострения РА после прекращения терапии анти-ФНО- $\alpha$  пытаются теоретически объяснить восстановлением ответа Т-лимфоцитов на аутоантигены (через рецептор CD<sub>3</sub>), ослабленного из-за хронического взаимодействия Т-лимфоцитов с ФНО- $\alpha$  в ходе воспалительной реакции в суставах [30].

Другой препарат, привлекающий внимание исследователей последний год, это рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 – Анакинра [44]. Этот препарат применяют в основном в комбинации с метотрексатом для лучшего результата. Вводят его ежедневно, а наиболее серьезные побочными эффектами являются выраженные кожные реакции в месте инъекций. Отдаленные эффекты при лечении Анакинра еще не опубликованы.

Таким образом, несмотря на сложные патогенетические механизмы развития РА и многообразие его клинических проявлений, в настоящее время идут поиски новых методов лечения для предотвращения деструкции костно-суставной системы, уменьшения развития осложнений, снижения уровня инвалидизации в исходе такого серьезного заболевания, как РА. Хотя перед исследователями все еще стоят вопросы об адекватном лечении РА – стоит ли назначать комбинации препаратов, как рано необходимо добавлять к лечению базисные препараты, стоит ли применять биологические агенты, сегодня становится ясным, что лечение РА в XXI в. будет агрессивным, избирательным и по возможности более ранним для улучшения исходов этого заболевания.

### Литература

1. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине. Практическая нефрология 1998; 6: 24–26.
2. Виноградова ОМ. Первичный и генетические варианты амилоидоза. М.: Медицина, 1980: 224.
3. Власов ВВ. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина, 1988: 256.
4. Иванова ММ, Каратеев ДЕ, Акимов ТФ и соавт. Клинические варианты течения ревматоидного артрита и выбор метода медикаментозной терапии. Клинический ревматизм. 1995; 4: 25–29.
5. Кац ЯА, Митрофанов ВА. Ревматоидный артрит. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999: 80.
6. Козловская ЛВ. Амилоидоз. Терапевтический архив 1998; 6: 62–70.
7. Козловская ЛВ, Варшавский ВА, Чегаева ТВ, Проскурнева ЕП, Рамеев ВВ. Амилоидоз: современный взгляд на проблему. Практическая нефрология 1998; 2: 16–23.
8. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Тер. архив 1993; 6: 48–54.
9. Муравьев ЮВ, Удельнова ИА. Патология легких, вызываемая метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина 2001; 7: 11–16.
10. Мухин НА. Амилоидоз почек: Вопросы клиники и патогенеза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук М., 1981.
11. Мухин НА. Клинические проблемы амилоидоза почек. Клинический ревматизм. 1983; 10: 12–17.
12. Назаров ПГ. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001: 423.
13. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989: 592.
14. Насонова ВА. Справочник по ревматологии. М.: Медицина, 1995: 272.
15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медицина, 2003: 312.
16. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 1994: 544.
17. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000: 100.
18. Цыбулько СВ. Клинико-иммунные аспекты поражения почек при ревматоидном артрите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2000.
19. Чичасова НВ, Насонова МБ, Степанец ОВ, Насонов ЕЛ. Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита. Терапевтический архив 2002; 5: 57–60.
20. Шишкин АН. Амилоидоз. Врачебные ведомости 2001; 4: 33–41.
21. Шишкин АН, Янченко ДЕ, Козлов ВВ. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. Нефрология 2000; 4: 15–21.
22. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. Journal of Rheumatology 1986; 13: 899–902.
23. Amos RS, Constable TJ, Crocson RA. Rheumatoid Arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br Med J 1977; 1: 95–197.
24. Anders RF, Price MA, Wilkey LS, Husby G et al. Amyloid fibril protein AA in Papua New Guinean amyloidosis. Clin Exp Immunol 1976; 24: 49–53.
25. Arend WP, Malyak M, Smith MF Jr et al. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. J Immunol 1994; 153: 4766–4774.
26. Arnett FC, Edworthy S, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315–324.
27. Baba S, Masago SA, Takahashi T, Sugimura H et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. Hum Mol Genet 1995; 4: 1083–1087.
28. Badolato R, Wang J et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. Journal of Experimental Medicine 1994; 180: 203–209.
29. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E et al. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. Br J Haematol 1987; 66: 559–564.
30. Baibon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. The New England Journal of Medicine 2001; 18: 344–350.
31. Betts JC, Edbrooke MR, Thakker RV, Woo P. The human acute phase serum amyloid A gene family: structure, evolution and expression in hepatoma cells. Scandinavian Journal of Immunology 1991; 34: 471–482.
32. Bladen H, Nylen M, Glenner G. The ultrastructure of human amyloid as revealed by the negative staining techniques. J Ultrastr Res 1966; 14: 449–459.
33. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BAC, Breedveld FC et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis 1987; 46: 658–663.
34. Boble A, Webrmann M, Eissele R et al. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Pathology, Research and Practice 1993; 189: 316–331.
35. Brooks P, Hochberg M. Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Associations for Rheumatology), regional leagues and other groups. Rheumatology 2001; 40: 896–906.
36. Buxbaum J. The amyloidosis. In: Klippel JH, Dieppe PA. (eds). Rheumatology; second edition. London: Mosby, 1998: 8.27.1–8.27.10.
37. Calkins E, Coben A. Diagnosis of amyloidosis. Bull Rheum Dis 1960; 10: 215–218.
38. Callaban LF. Social epidemiology and rheumatic disease. Curr

Opin Rheumatol 2003; 15 (2): 110–115.

39. *Chambers RE, Hutton CW, Dieppe PA, Whicber JT.* Comparative study of C reactive protein and serum amyloid A in experimental inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 677–679.

40. *Chevrel G, Jenwrin C, McGregor B, Miossec P.* Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001; 40: 821–825.

41. *Choy EHS, Panayi GS.* Cytokine Pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 907–916.

42. *Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN.* Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1125–1132.

43. *Cohen AS.* Proteins of the systemic amyloidosis. *Current Opinion in Rheumatology* 1994; 6: 55–67.

44. *Cohen S, Hurd E, Cusby J.* et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614–624.

45. *Cope AP, Aderka D, Doherty M.* et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1160–1169.

46. *Cummane G.* Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1999; 13: 615–628.

47. *Cummane G, Grehan S, Geoghegan S.* et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 58–63.

48. *Davison AM.* The United Kingdom Medical Research Council's Glomerulonephritis Registry. *Contr Nephrol* 1985; 48: 24–35.

49. *Dayer JM, Beutler B, Cerami A.* Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exper Med* 1985; 162: 2163–2168.

50. *De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA.* et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 2: 231–234.

51. *Edmonds J.* *ILAR Bulletin* 1994; 2: 5–6.

52. *Ekelund L.* Radiologic findings in renal amyloidosis. *American Journal of Roentgenology* 1977; 129: 851–853.

53. *Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D.* Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (10): 2571–2573.

54. *Falk H, Maury C, Teppo A, Wegelius O.* Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Brit Med J* 1983; 286: 1391–1393.

55. *Falk R, Skinner M.* The systemic amyloidosis: an overview. *Advances in internal medicine* 2000; Chapter 4.

56. *Falk RH, Comenzo RL, Skinner M.* The systemic amyloidosis. *The New England Journal of Medicine* 1997; 25: 898–909.

57. Fifth Joint WHO/ILAR Task Force Meeting on Rheumatic Diseases. *ILAR Bulletin* 1994; 2: 2–4.

58. *Fuks A, Zucker-Franklin D.* Impaired Kupffer cell function precedes development of secondary amyloidosis. *Journal of Experimental Medicine* 1985; 161: 1013–1028.

59. *Gause A.* Progress in the treatment of rheumatic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 13–16.

60. *Gertz MA, Kyle RA.* Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246–256.

61. *Gillmore JD, Hawkins PN.* Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999; 54: 444–451.

62. *Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN.* Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–29.

63. *Gonnerman WA, Kandel R, Catbcart ES.* Amyloid enhancing factor is produced by rats and amyloid-resistant CE/J mice. *Lab Invest* 1996; 74: 259–264.

64. *Gordon P, West J, Jones H, Gibson T.* A 10-year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986–96. *J Rheumatol* 2001; 28 (11): 2409–2415.

65. *Grateau G.* Amyloidosis physiopathology. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 164–170.

66. *Gravallese EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH.* *In situ* hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076–1084.

67. *Hachulla E, Saile R, Parra HJ.* et al. Serum amyloid A concentrations in giant cell arthritis and polymyalgia rheumatica: a useful test in the management of the disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1991; 9: 157–163.

68. *Hartmann A, Eide TC, Fauchald P.* et al. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997; 12: 161–166.

69. *Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB.* Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with <sup>125</sup>I-labeled serum amyloid P component. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323: 508–513.

70. *Hawkins PN, Vigusbin DM, Pepys MB.* Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 321–328.

71. *Hazenberg B, Limburg P, Bijzet J, van Rijswijk M.* A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 96–102.

72. *Hazenberg BP, van Rijswijk MN.* Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 661–690.

73. *Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AL.* Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38: 242–247.

74. *Hirschfield GM, Hawkins PN.* Amyloidosis: new strategies for treatment. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2003; 35: 1608–1613.

75. *Husby G.* Amyloidosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1992; 22: 67–82.

76. *Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marbaug G.* Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils *in vivo*. *Scandinavian Journal of Immunology* 1985; 21: 283–287.

77. *Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB.* Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 797–809.

78. *Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones LM.* Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535–542.

79. *Keystone EC.* Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001; 27.

80. *Kisilevsky R, Gruys E, Shirabama T.* Doe's amyloid enhancing factor (AEF) exists? Is AEF a single biological entity? *Amyloid Int J Exp Clin Invest* 1995; 2: 128–133.

81. *Kisilevsky R, Subrahmanyam L.* Serum amyloid amyloid A changes high-density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Laboratory Investigation* 1992; 66: 778–785.

82. *Kisilevsky R, Young ID.* Pathogenesis of amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 613–626.

83. *Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N.* A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327–331.

84. *Kyle RA, Greipp PR.* Amyloidosis (AL). Clinical and lab features of 224 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665–683.

85. *Lavie G, Zucker-Franklin D, Franklin EC.* Elastase-type proteases on the surface of human blood monocytes: possible role in amyloid formation. *Journal of Immunology* 1980; 125: 175–180.

86. *Lee DM, Weinblatt ME.* Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–911.

87. *Lee JG, Wilson JAP, Gottfried MR.* Gastrointestinal manifestation of amyloidosis. *Southern Medical Journal* 1994; 87: 243–247.

88. *Lieprnieks JJ, Kluwe-Beckerman B, Benson MD.* Characterization of amyloid A protein in human secondary amyloidosis: the predominant deposition of serum amyloid A1. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1270: 81–86.

89. *Lipsky P, St. Clair W, Furst D.* et al. 54-week clinical and radiological results from the Attract trial. A phase III study of infliximab (Remicade) in patients with active RA despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 401.

90. *Lipsky PE, van der Heijde D, Clair EW, Furst DE, Breedveld FC.* et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1594–1602.

91. *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR.* et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331: 417–424.

92. *Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R.* et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552.
93. *Maini R.N., Taylor P.C., Paleolog E.* et al. Anti-tumor necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 1: 156.
94. *Malle E., De Beer F.C.* Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *European Journal of Clinical Investigation* 1996; 26: 427–435.
95. *Malle E., Steinmetz A., Raynes J.G.* Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102: 131–146.
96. *Marbaug G., Harklau L., Olsen B.* et al. Serum amyloid A protein in acute myocardial infarction. *Acta Medica Scandinavica* 1986; 220: 203–306.
97. *Marrel-Pelletier J., McCollum R., Fujimoto N., Obata K.* et al. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1994; 70: 807–815.
98. *Maury C.P.J.* Comparative study of serum amyloid A and C-reactive protein in disease. *Clinical Science* 1985; 68: 233–238.
99. *McCachren S.S., Haynes B.F., Niedel J.E.* Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by *in situ* hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19–27.
100. *McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J.* et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheumatic Dis* 1998; 57: 350–356.
101. *Means R.T.Jr.* Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999; 70: 7–12.
102. *Meek R.L., Urieli-Shoval S., Benditt E.P.* Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994; 91: 3186–3190.
103. *Migita K., Eguchi K., Tsukada T.* et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Laboratory Investigation* 1996; 75: 371–375.
104. *Mozes G., Friedman N., Shainkin-Kestenbaum R.* Serum amyloid A: an extremely sensitive marker for intensity of tissue damage in trauma patients and indicator of acute response in various diseases. *Journal of Trauma* 1989; 29: 71–74.
105. *Mutru O., Laakso M., Isomaki H., Koota K.* Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1985; 290: 1797–1799.
106. *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. *Rheumatology* 1999; 38: 499–503.
107. *Nielen M.M., Van Schaardenburg D., Reesink H.W., Twisk J.W.R.* et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 2423–2427.
108. *Niewold T.A., Hol P.R., Andel A.C.J.* et al. Enhancement of amyloid induction by amyloid fibril fragments in hamster. *Laboratory Investigation* 1987; 56: 544–549.
109. *Okuda Y., Takasugi K., Oyama T.* et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939–946.
110. *Ollier W.E., MacGregor A.* Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995; 51: 267–285.
111. *Olsen N.J., Stein C.M.* New drugs for rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2167–2179.
112. *Orpiszewski J., Benson M.D.* Fibrillogenèse. In: Grateau G., Benson M.D., Delpech M., ed. *Les amyloses*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 2000; 63–94.
113. *Panayi G.S., Corrigan V.M., Pitzalis C.G.* Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001; 27: 2.
114. *Patel H., Fellowes R., Coode S., Woo P.* Human serum amyloid A has cytokine-like properties. *Scandinavian Journal of Immunology* 1998; 48: 410–418.
115. *Peeters H.R., Jongen-Laurencic M., Raja A.N.* et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 162–168.
116. *Pepys M., Baltz M.L.* Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in Immunology* 1983; 34: 141–212.
117. *Preciado-Patt L., Hersbkoviz R., Fridkin M., Lider O.* Serum amyloid A binds specific extracellular matrix glycoproteins and induces the adhesion of resting CD4<sup>+</sup> T cells. *Journal of Immunology* 1996; 156: 1189–1195.
118. *Ronningen K.S., Spurkland A., Egaland T.* et al. Rheumatoid arthritis may be primarily associated with HLA-DR4 molecules sharing a particular sequence at residues 67–74. *Tissue Antigens* 1990; 36: 235–240.
119. *Scheinberg M.A., Benson M.D.* SAA amyloid protein levels in amyloid-prone chronic inflammatory disorders. Lack of association with amyloid disease. *J Rheumatol* 1980; 7: 724–726.
120. *Schena F.P., Pannarale G., Carbonara M.C.* Clinical and therapeutic aspects of renal amyloidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996; 11: 63–68.
121. *Serpell L.C., Sunde M., Blake C.C.F.* The molecular basis of amyloidosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 1997; 53: 871–887.
122. *Shiozawa S., Hayashi S., Tsukamoto Y., Goko H., Kawasaki H.* et al. Identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. *International Immunology* 1998; 10: 1891–1895.
123. *Shirabama T., Miura K., Ju S.T.* et al. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Laboratory Investigation* 1990; 62: 62–68.
124. *Silman A.J., MacGregor A.J., Thomson W.* et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903–907.
125. *Simms R.W., Prout M.N., Coben A.S.* The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 627–634.
126. *Simons M., Isner J.M.* Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *American Journal of Cardiology* 1992; 69: 425–427.
127. *Sipe J.D., Coben A.S.* History of the amyloid fibril. *Journal of Structural Biology* 2000; 130: 88–98.
128. *Smith K.A.* Регуляция функций Т- и В-клеток лимфокинами. Иммунология: В 3 т. Под ред. William E. Paul. М: Мир, 1987–88; 2: 396–420.
129. *Snow A.D., Willmer J., Kisilevsky R.* A close ultrastructural relationship between sulfated proteoglycans and AA amyloid fibrils. *Laboratory Investigation* 1987; 57: 687–698.
130. *Steel D.M., Whitehead A.S.* The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15: 81–88.
131. *Strege R.J., Saeger W., Linke R.P.* Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidosis. Report of 43 cases in unselected autopsy series. *Virchows Archiv* 1998; 433: 19–27.
132. *Sumiya M., Ohya N., Shinoura H.* et al. Diffuse interstitial pulmonary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1996; 23: 933–936.
133. *Suzuki A., Obosone Y., Obana M., Mita S.* et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 33–36.
134. *Taylor G.A., Carballo E., Lee D.M.* et al. A pathogenetic role for TNF alpha in the syndrome of cachexia, arthritis, and autoimmunity resulting from tristetraprolin (TTP) deficiency. *Immunity* 1996; 4: 445–454.
135. *Temet G.A., Lovat L.B., Pepys M.B.* Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4299–4303.
136. *Trabandt A., Gay R.E., Fassbender H.G., Gay S.* Cathepsin B in synovial cells at the site of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1444–1451.
137. *Tuglular S., Yalcinkaya F., Paydas S., Oner A.* et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17: 2003–2005.
138. *Ugucioni M., Meliconi R., Lalli E.* et al. Protein concentration in bone marrow transplantation for beta-thalassaemia. *Journal of Clinical Pathology* 1992; 45: 348–351.
139. *Urieli-Shoval S., Coben P., Eisenberg S., Matzner Y.* Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues. Predominant localization to the epithelium. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1998; 46: 1377–1384.
140. *Van der Heide D.* et al. *Lancet* 1989; 1: 1036–1038.
141. *Varga J., Flinn M.S., Shirabama T.* et al. The induction of accelerated murine amyloid with human splenic extract. Probable role of amyloid enhancing factor. *Virchows Archiv* 1986; 51: 177–185.
142. *Voulgari P.V., Kolios G., Papadopoulos G.K.* et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid

arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153–160.

143. *Wakblu A, Krisnani N, Hissaria P, Aggarwal A, Misra R.* Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2003; 30 (5): 948–951.

144. *Weinstein P.S., Skinner M, Sipe J.D.* et al. Acute phase proteins or tumor markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scandinavian Journal of Immunology* 1984; 19: 193–198.

145. *Westermarck P., Sletten K., Westermarck G.T., Raynes J., McAdam K.P.* A protein AA-variant derived from a novel serum AA protein, SAA1, in an individual from Papua New Guinea. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 320–323.

146. *Williams R.O., Feldmann M., Maini R.N.* Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9784–9788.

147. *Wood N.C., Dickens E., Symons J.A., Duff G.W.* *In situ* hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 295–300.

148. *Wordsworth B.P., Lancbbury J.S., Sakkas L.I., Welsb K.I.* et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10 049–10 053.

149. *Yamada T., Kluwe-Beckerman B., Liepnieks J.J., Benson M.D.* *In vivo* degradation of serum amyloid A by cathepsin D and other acid proteases: possible protection against fibril formation. *Scandinavian Journal of Immunology* 1995; 41: 570–574.

150. *Yamanishi Y., Firestein G.S.* Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of synoviocytes. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001; 27: 2.

151. *Young A.* et al. *Brit J Rheumat* 1993; 32: 717–723.

152. *Zhang Z., Bridges S.L.* Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of B-lymphocytes. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001; 27: 2.

## Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (Обзор литературы)

**Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская**  
**Отдел нефрологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва**

### Molecular mechanisms of interstitial fibrosis in the progression of renal diseases *Review*

**N.V. Tchebotareva, I.N. Bobkova, L.V. Kozlovskaja**

*Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, интерстициальный фиброз, мочевые показатели, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста-β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>).*

Прогрессирование хронических заболеваний почек с нарастанием почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии на терминальной стадии, является одной из основных проблем в теоретической и практической нефрологии. Широкое изучение

иммуновоспалительных механизмов поражения почек, в частности большого спектра провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов тканевого повреждения, позволило более детально представить значение процессов клеточной пролиферации, на-

*Телефон: 248-61-64. Чеботарева Наталья Викторовна*