

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

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, иммуносерологических, 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 А. Cohen и E. Calkins [37] в 1960 г., почти через 100 лет после наблюдений R. Virchow, описали фибриллярную структуру амилоида и его характерную β -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 β -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 Н. 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), β_2M (β_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 (A₁IAPP) у стариков и церебральный амилоидоз (A β), 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 β -складчатой структуры в амилоидных белках значительно и это является предпосылкой точного определения типа амилоида, в то же время β -складчатая структура предшественников очень вариабельна. Некоторые из предшественников, такие, как транстиретин (TTR), легкие цепи иммуноглобулинов (Ig), β_2 -микроглобулин (β_2 M), имеют высокое содержание β -структуры. Другие же содержат как β -структуру, так и α -спираль – гелсолин, лизоцим, а в аполипопротеине AI содержится больше α -спирали, чем β -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 β -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 (SAA₁ и SAA₂) кодируют острофазовый SAA (А-SAA), уровень которого повышается в ответ на воспаление. SAA₃ является псевдогеном, а SAA₄ кодирует «составляющий» SAA (С-SAA), который на 55% сходен с протеинами SAA₁ и SAA₂ [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 определено 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 SAA₁, а не из SAA₂ [88]. У людей из племени Rapouasy в Новой Гвинее был выявлен тип SAA, названный SAA₁ δ [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 – SAA₁ δ – 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 (ЛПВП₃), на поверхности которых они становятся преобладающими аполипопротеинами, превышающими ApoA₁ [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 ЛПВП₃ 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- α), ИЛ-2, ИЛ-11, интерферон-гамма (ИФ- γ), цилиарный нейротрофический фактор, лейкомиа-ингибирующий фактор и онкостатин М [130]. Наибольшим влиянием на выработку SAA обладают ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Глюкокортикоиды при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО- α 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 β , 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 α -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 АL-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 разнообразные молекулярные 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- α 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- α , 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- α и ИЛ-1 действуют как синергисты при стимуляции этих функций. Добавление экзогенного ИЛ-1 или ФНО- α 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- α 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 β , таким образом конкурируя с рецепторами, находящимися на поверхности клетки [25]. Лечение мышей с артритом с использованием антител к ФНО- α 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- α 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 синови и 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.%), холестерина, 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- α (Etanercept и Infliximab) и антагонисты рецепторов ИЛ-1 (Anakinra) [59].

В настоящее время создано несколько фармакологических ингибиторов ФНО- α – Infliximab (Remicade) – смесь анти-ФНО- α 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 IgG₁, которые при парентеральном введении (соответственно внутривенно и подкожно) уменьшают клинические симптомы РА и замедляют прогрессирование структурных изменений суставов [79]. Советательным комитетом FDA ингибиторы ФНО- α рекомендованы для терапии умеренных и тяжелых форм РА в комбинации с метотрексатом при неадекватном (или частичном) ответе на него [30]. Эффективность монотерапии ингибиторами ФНО- α окончательно не определена, так же как и целесообразность комбинированного применения ингибиторов ФНО- α 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- α , с которыми связывают феномен снижения эффективности при повторных инфузиях Infliximab [53]. Возможность обострения РА после прекращения терапии анти-ФНО- α пытаются теоретически объяснить восстановлением ответа Т-лимфоцитов на аутоантигены (через рецептор CD₃), ослабленного из-за хронического взаимодействия Т-лимфоцитов с ФНО- α 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 Е.П.* Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине. Практическая нефрология 1998; 6: 24–26.
2. *Виноградова О.М.* Первичный и генетические варианты амилоидоза. М.: Медицина, 1980: 224.
3. *Власов В.В.* Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина, 1988: 256.
4. *Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Акимов Т.Ф.* и соавт. Клинические варианты течения ревматоидного артрита и выбор метода медикаментозной терапии. Клин. ревмат. 1995; 4: 25–29.
5. *Кац Я.А., Митрофанов В.А.* Ревматоидный артрит. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999: 80.
6. *Козловская Л.В.* Амилоидоз. Терапевтический архив 1998; 6: 62–70.
7. *Козловская Л.В., Варшавский ВА, Чегаева Т.В., Проскурнева Е.П., Рамеев В.В.* Амилоидоз: современный взгляд на проблему. Практическая нефрология 1998; 2: 16–23.
8. *Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А.* Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Тер. архив 1993; 6: 48–54.
9. *Муравьев Ю.В., Удельнова И.А.* Патология легких, вызываемая метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина 2001; 7: 11–16.
10. *Мухин Н.А.* Амилоидоз почек: Вопросы клиники и патогенеза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук М., 1981.
11. *Мухин Н.А.* Клинические проблемы амилоидоза почек. Клин. мед. 1983; 10: 12–17.
12. *Назаров П.Г.* Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001: 423.
13. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989: 592.
14. *Насонова В.А.* Справочник по ревматологии. М.: Медицина, 1995: 272.
15. *Рябцова О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2003: 312.
16. *Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М.* Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 1994: 544.
17. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000: 100.
18. *Цыбулько С.В.* Клинико-иммунные аспекты поражения почек при ревматоидном артрите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2000.
19. *Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л.* Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита. Терапевтический архив 2002; 5: 57–60.
20. *Шшикин А.Н.* Амилоидоз. Врачебные ведомости 2001; 4: 33–41.
21. *Шшикин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В.* 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 R.S., Constable T.J., Crocson R.A.* Rheumatoid Arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br Med J 1977; 1: 95–197.
24. *Anders R.F., Price M.A., Wilkey L.S., Husby G.* et al. Amyloid fibril protein AA in Papua New Guinean amyloidosis. Clin Exp Immunol 1976; 24: 49–53.
25. *Arend W.P., Malyak M., Smith M.F. 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 F.C., Edworthy S., Block D.A.* et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315–324.
27. *Baba S., Masago S.A., 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.M.* 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 A.N., Dessypris E.N., Goldwasser E.* et al. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. Br J Haematol 1987; 66: 559–564.
30. *Batton J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M.* 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 J.C., Edbrooke M.R., Thakker R.V., 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., Nylén 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 A.M., Dijkmans B.A.C., Breedveld F.C.* 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 J.H., Dieppe P.A. (eds). Rheumatology; second edition. London: Mosby, 1998: 8.27.1–8.27.10.
37. *Calkins E., Cohen A.* Diagnosis of amyloidosis. Bull Rheum Dis 1960; 10: 215–218.
38. *Callaban L.F.* 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 ¹²⁵I-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. *Hazenbergh 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. *Hazenbergh 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., Hershkovitz R., Fridkin M., Lider O.* Serum amyloid A binds specific extracellular matrix glycoproteins and induces the adhesion of resting CD4⁺ T cells. *Journal of Immunology* 1996; 156: 1189–1195.
118. *Ronningen K.S., Spurkland A., Egeland 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 T- и B-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., Koltos 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., Lancsbury 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. Tchegotareva, I.N. Bobkova, L.V. Kozlovskaja

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, интерстициальный фиброз, мочевые показатели, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста-β₁ (TGF-β₁).

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