

# AA-амилоидоз у больного гранулематозом с полиангиитом (Вегенера)

Н.Ф. Фролова<sup>1</sup>, В.В. Рамеев<sup>2</sup>, С.Г. Раденска-Лоповок<sup>3</sup>, В.И. Червинко<sup>4</sup>,  
Е.А. Степанова<sup>3</sup>, Д.В. Калинин<sup>5</sup>, Е.С. Столяревич<sup>1</sup>, О.М. Русейкина<sup>6</sup>,  
О.В. Логунов<sup>6</sup>, М.Л. Зубкин<sup>1,4,6</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119435, Россолимо ул., д. 11, Москва, Россия

<sup>3</sup> Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы, 115516, ул. Бакинская, д. 26, Москва, Россия

<sup>4</sup> Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 107392, ул. Малая Черкизовская 7, Москва, Россия

<sup>5</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, 117997, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Россия

<sup>6</sup> Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия

## AA-amyloidosis in patient, suffering from granulomatosis with polyangiitis (Wegener)

N.F. Frolova<sup>1</sup>, V.V. Rameev<sup>2</sup>, S.G. Radenska-Lopovok<sup>3</sup>, V.I. Chervinko<sup>4</sup>, E.A. Stepanova<sup>3</sup>,  
D.V. Kalinin<sup>5</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>1</sup>, O.M. Ruseikina<sup>6</sup>, O.V. Logunov<sup>6</sup>, M.L. Zubkin<sup>1,4,6</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Clinical Hospital № 52, Healthcare Department of Moscow, 2/3 Pekhhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Rossolimo Str., 119435 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Buyanov Moscow City Clinical Hospital Healthcare Department of Moscow, 26 Bakinskaya Str, 115516 Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> The Branch of the S.M.Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str, 107392 Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27 Bolshaya Serpukhovskaya, 117997 Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str, 125212 Moscow, Russian Federation

**Ключевые слова:** AA-амилоидоз, ANCA-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

### Резюме

ANCA-ассоциированные васкулиты являются ярко выраженными воспалительными заболеваниями, однако в зарубежной литературе имеются сообщения лишь о единичных случаях диагностики AA-амилоидоза при микроскопическом полиангиите и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Чарга-Стросса). В настоящем сообщении впервые представлено наблюдение, свидетельствующее о развитии AA-амилоидоза у пожилого мужчины, страдавшего гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Поражение почек характеризовалось развитием раисі-иммунного полулунного гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением. После курса индукционной терапии была достигнута полная клинико-иммунологическая ремиссия заболевания, которая сохранялась на фоне поддерживающей терапии. Редкие проявления слабой активности васкулита практически не влияли на состояние почечной функции. Летальный исход развился в результате

Адрес для переписки: Михаил Леонидович Зубкин

Телефон: 8 (499) 196-19-53 E-mail: m-zubkin@yandex.ru

полиорганной недостаточности на фоне септических осложнений острой пневмонии. Клинические проявления системного амилоидоза отсутствовали. АА-амилоидоз был диагностирован при посмертном морфологическом исследовании и с высокой долей вероятности оказался следствием основного заболевания.

### Abstract

Despite the fact that ANCA-associated vasculitis are pronounced inflammatory diseases, there are only few reports of cases of diagnosis of AA-amyloidosis in microscopic polyangiitis and the eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in foreign literature. In this article we for the first time present evidence for the development of AA-amyloidosis in an elderly man, suffering from granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Renal disease was characterized by the development of crescent pauci-immune glomerulonephritis with rapidly progressive course. After a course of induction therapy complete clinical and immunological remission was achieved, which persisted on the background of maintenance therapy. Rare manifestations of a weak activity of vasculitis almost did not affect the renal function. Death has developed as a result of multiple organ failure on the background of the septic complications of acute pneumonia. Clinical manifestations of systemic amyloidosis were absent. AA-amyloidosis was diagnosed by post-mortem morphological study and with high probability was a result of the underlying disease.

**Key words:** AA-amyloidosis, the ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) относится к группе системных васкулитов, ассоциированных с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [11]. Для заболевания характерно поражение почек по типу маломмунного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, а также гранулематозное воспаление в верхних и нижних отделах респираторного тракта, нередко осложняющееся легочным кровотечением. Развитие гранулематоза с полиангиитом в 66-79% случаев связано с образованием аутоантител к нейтрофильным гранулам протеиназы 3 (с-ANCA) и только в 11-24% – с антителами к миелопероксидазе (р-ANCA) [8,17,19].

Системный АА-амилоидоз [23] является реактивным расстройством, возникающим на фоне хронического воспаления [14, 27]. Хронические инфекции и иммуновоспалительные заболевания считаются наиболее частой причиной развития АА-амилоидоза. Несмотря на то, что системные васкулиты также являются хроническими воспалительными заболеваниями, их связь с амилоидозом была показана в основном у больных с артериитом Такаясу [5, 20, 21, 29, 30]. О возможности развития АА-амилоидоза при ANCA-ассоциированных васкулитах (ANCA-васкулиты) упоминается лишь в единичных сообщениях [18, 26].

В настоящей публикации демонстрируется клиническое наблюдение редкого сочетания ANCA-васкулита и системного АА-амилоидоза.

**Больной М.**, 1934 года рождения. Пенсионер. За время работы профессиональных вредностей не было.

С 1997 года в течение 8 лет отмечалось повышение артериального давления максимально до 210/120 мм рт.ст., по поводу которого постоянно получал антигипертензивную терапию. До 2004 года патологии в анализах мочи не было. В августе 2004 года перенес острый средний отит; впервые выявлена микрогематурия (эритроциты до 20 в п/з). Белка в моче

не было. Концентрация креатинина плазмы составляла 100 мкмоль/л, мочевины – 9,5 ммоль/л. В анализе крови: гемоглобин 134 г/л, лейкоциты  $9,0 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/час. В последующем в течение осени и зимы 2004 и 2005 гг. определялась минимальная протеинурия и выраженная микрогематурия (эритроциты покрывали все поля зрения). Сохранялась умеренная артериальная гипертензия; отмечалось повышение концентрации креатинина плазмы до 202-230 мкмоль/л, мочевины до 12 ммоль/л.

В марте 2005 года появились геморрагические высыпания на ногах и руках. Произошло нарастание уровня креатинина плазмы – до 390 мкмоль/л, мочевины – до 23 ммоль/л. Была выявлена анемия (Hb – 99 г/л) и значительное ускорение СОЭ – до 54 мм/час. В мае 2005 года был впервые госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ №52.

Состояние было средней тяжести. Сохранялись геморрагические высыпания на коже голеней, бедер и предплечий. Периферических отеков не было. При аускультации легких определялось жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы в нижних отделах с обеих сторон. На основании сердца выслушивался систолический шум, ЧСС 88 в минуту, АД 180/100 мм рт.ст. Печень пальпировалась на 1 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Моченепускание было свободным, диурез сохранен.

При обследовании в моче определялся белок – 0,7 г/л, эритроциты покрывали все поля зрения. В анализе крови: Hb 123 г/л, лейкоциты  $7,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/час. Общий белок 78 г/л, альбумин 31 г/л, креатинин 170 мкмоль/л, мочевина 32,0 ммоль/л, общий билирубин – 14,2 мкмоль/л, АЛТ – 38 Ед/л, АСТ – 21 Ед/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. Были выявлены антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) в титре 1/160.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Была

выполнена пункционная биопсия почки. При световой микроскопии в препарате определялись 12 клубочков, 2 из которых были полностью склерозированы. В 6-ти клубочках были выявлены зоны сегментарного склероза капиллярных петель, окруженных сегментарными фиброзными полулуниями. Сохранившиеся капиллярные петли не изменены. В 1 клубочке – сегментарное клеточное полулуние. При иммунофлюоресцентном исследовании свечение иммуноглобулинов, компонентов комплемента, а также цепей *Kappa* и *Lambda* обнаружено не было. Заключение: фокальный сегментарный склерозирующий гломерулонефрит с 70% преимущественно фиброзных полулуний. Картина наиболее характерна для ANCA – ассоциированного васкулита.

Таким образом, с учетом поражения ЛОР-органов (острый отит), появления геморрагических высыпаний на коже, выявления с-ANCA и развития малоиммунного полулуниного гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением был диагностирован ANCA-ассоциированный васкулит – гранулематоз с полиангиитом (Вегенера).

Получал лечение: однократно метипред 1000 мг в/в капельно, преднизолон 60 мг/сут внутрь, циклофосфан по 200 мг в/м каждые 10 дней №18 (суммарно 3,6 г). В связи с развитием острой очаговой пневмонии проводилось лечение антибактериальными препаратами с положительным эффектом.

На фоне патогенетической терапии анализы мочи нормализовались. Отмечалось умеренное снижение уровня Hb до 100 г/л; лейкоциты  $6,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 31 мм/час. В биохимическом анализе крови: общий белок 61 г/л, альбумин 30 г/л, креатинин 150 мкмоль/л, мочевины 21,0 ммоль/л, общий билирубин – 11,2 мкмоль/л, АЛТ – 23 Ед/л, АСТ – 23 Ед/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л. Титр антител к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) снизился до 1/40.

После выписки амбулаторно постепенное снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут с добавлением майфортика в суточной дозе 1440 мг.

В марте 2006 года контрольное обследование. Протеинурия и микрогематурия не были выявлены. В анализе крови: Hb 119 г/л, лейкоциты  $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/час. Общий белок 65 г/л, альбумин 33 г/л, глобулины:  $\alpha_2$  9,4%,  $\gamma$  20,8%, глюкоза 5,9 ммоль/л, креатинин 120 мкмоль/л, мочевины 12,1 ммоль/л, АСТ 29 Ед/л, АЛТ 20 Ед/л, холестерин 7,3 ммоль/л. Антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) не обнаружены.

В последующем наблюдался амбулаторно по месту жительства. Состояние, самочувствие и лабораторные показатели оставались без существенной динамики. АД 130/80 – 160/90 мм рт.ст. Получал поддерживающую терапию минимальными дозами кортикостероидов в комбинации с микрофенолатами (последние годы – селлсепт 1,5 г/сут).

В июне 2014 года в связи с выявленной в контрольном анализе мочи гематурией был госпитализирован в клинику. Жалоб не предъявлял. При физикальном осмотре без существенных отклонений от нормы. АД 140/90 мм рт.ст. При обследовании удельный вес мочи – 1015, белка не было, лейкоциты 28,6 кл/мкл, эритроциты 1024 кл/мкл. В анализе крови: Hb 137 г/л, лейкоциты  $8,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $173 \times 10^9$ /л, СОЭ 29 мм/час. Общий белок 65 г/л, альбумин 35,3 г/л, глобулины:  $\alpha_1$  3,6%,  $\alpha_2$  10%,  $\beta_1$  11%,  $\beta_2$  10,3%,  $\gamma$  20%. Креатинин 224 мкмоль/л,  $K^+$  4,8 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 6,3 мг/л. Антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) обнаружены не были. В связи с подозрением на активацию васкулита доза преднизолона была увеличена до 15 мг/сут, лечение селлсептом продолжено в прежней дозе. Количество эритроцитов в моче нормализовалось (9,1 кл/мкл).

Через 2 месяца был повторно госпитализирован в клинику в связи с диареей (водянистый стул до 10 раз в сутки в течение 2-3 недель) и повышением температуры тела до 37,8°C. При поступлении определялись признаки дегидратации, умеренная гипотония 110/60 мм рт.ст. В анализах мочи: белок не определялся, лейкоциты 3,8 кл/мкл, эритроциты 19,1 кл/мкл. Суточная протеинурия 0,54 г. В анализе крови: Hb 128 г/л, лейкоциты  $7,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $179 \times 10^9$ /л, СОЭ 26 мм/час, СРБ – 23,0 мг/л, общий белок 49 г/л, альбумин 30,6 г/л. Креатинин 455 мкмоль/л, мочевины 17,7 ммоль/л,  $K^+$  4,5 ммоль/л. с-ANCA обнаружены не были. При исследовании кала с целью выявления инфицирования токсикогенными штаммами *Clostridium difficile* был получен положительный результат на наличие токсина А. От фиброколоноскопии пациент отказался. Проводимое лечение: ванкомицин 250 мг внутрь 4 раза в сутки, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в/в, инфузионная терапия, введения альбумина и низкомолекулярного гепарина, а также ферментные препараты. Селлсепт был отменен. Состояние больного нормализовалось. Концентрация креатинина сыворотки крови снизилась до 157,3 мкмоль/л, мочевины до 11,6 ммоль/л.

После выписки в качестве поддерживающей терапии основного заболевания получал преднизолон в дозе 5 мг/сут.

Последнее ухудшение состояния в 20-х числах марта 2015 года, когда появился сухой кашель с повышением температуры тела до 38°C. Принимал азитромицин. С 1 апреля стал адинамичен; в дальнейшем перестал вступать в контакт с родственниками. 3 апреля был госпитализирован в отделение интенсивной терапии нашей клиники с предварительным диагнозом: двусторонняя пневмония, прогрессирование почечной недостаточности.

При осмотре состояние больного крайне тяжелое. Температура тела 36,1°C. Определялись множественные гематомы на руках. Уровень сознания по шкале Глазго 7 баллов. Частота дыхания 25 в мин. ЧСС

94 в мин. АД 85/45 мм рт.ст.,  $\text{SpO}_2$  73% при дыхании атмосферным воздухом, ЦВД – 0 см вод.ст. В анализе крови: Hb 68 г/л, лейкоциты  $18 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $65 \times 10^9$ /л, СОЭ 58 мм/час. Общий белок 52 г/л, альбумин 24,8 г/л, билирубин 10,8 мкмоль/л, АСТ – 191,4 Ед/л, АЛТ – 146,0 Ед/л, ГГТ 11,5 Ед/л, ЩФ 213,4 Ед/л. Креатинин 136 мкмоль/л, мочевина 9,5 ммоль/л, ферритин 568 мкг/л, СРБ 409,04 мг/л. В анализе мочи: белок 6,5 г/л, эритроциты 12 000 кл/мкл. Антитела к протейназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) не обнаружены. С3 компонент комплемента – 33 мг/дл., С4 компонент комплемента – 11 мг/дл.

*Рентгенография органов грудной клетки:* картина инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого (двусторонние изменения?). Левосторонний гидроторакс.

*УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, плевральных полостей:* венозный застой в кавальном отделе печени. Умеренно выраженные признаки хронического панкреатита в сочетании с дистрофическими изменениями. Умеренно выраженный отек стенок тонкой кишки. Двусторонний нефросклероз. Неосложненные кисты правой почки. Застойные явления в обоих легких.

*Эхокардиограмма:* на фоне тахикардии определяется диффузное снижение сократимости в области межжелудочковой перегородки, нижней стенки и верхушки левого желудочка. Фракция выброса 37%.

*Консультации невролога:* церебро-вазкулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 3 ст., декомпенсация. Отек головного мозга.

*Консультации кардиолога:* ИБС, постинфарктный кардиосклероз в области нижней стенки и верхушки неизвестной давности.

Была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III ст.

Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, эритромицином. Состояние продолжало ухудшаться: нарастали явления дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (активность АСТ повысилась до 3100 Ед/л, АЛТ – до 1200 Ед/л, протромбиновый индекс 59%, МНО 1,9, концентрация креатинина увеличилась до 344 мкмоль/л). 5 апреля пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Проводилась продленная вено-венозная гемофильтрация с объемом замещения 4500 мл/час. Ультрафильтрация 100 мл/час. Производились инфузии плазбумина, эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы.

Состояние больного продолжало ухудшаться. В связи с присоединением сердечной недостаточности получал инотропную поддержку дофамином. Несмотря на проводимую терапию 13 апреля наступила смерть.

#### **Клинический диагноз:**

ANCA-ассоциированный васкулит с поражением ЛОР – органов, кожи и почек (гранулематоз

с полиангиитом). Полулунный малоиммунный гломерулонефрит, быстро прогрессирующее течение. Ремиссия на фоне массивной иммуносупрессивной терапии (длительная поддерживающая терапия кортикостероидами и препаратами микофеноловой кислоты). ХБП 4 стадия (хроническая почечная недостаточность). Артериальная гипертония 3 стадия, риск 4. ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Двусторонняя пневмония. Сепсис, полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность (ИВЛ), сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, острое почечное повреждение (ОПП на ХПН). Анемия. Состояние на фоне продленной вено-венозной гемофильтрации. Отек головного мозга.

#### **Патологоанатомический диагноз:**

Системный амилоидоз с поражением почек, печени, сердца, легких, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки и щитовидной железы. Очаговая сливная пневмония в нижних долях обоих легких.

При углубленном морфологическом исследовании ткани почек в мезангиальном матриксе, в стенках сосудов интерстиция и строме были обнаружены аморфные эозинофильные массы, окрашенные конго красным в апельсиновый цвет (рис. 1а), а также в яблочно-зеленый цвет в поляризованном свете (рис. 1б), что обусловлено феноменом двойного лучепреломления. Сывороточный Р-компонент выявлялся в небольшом количестве. Применение антител к АА-амилоиду выявило окрашивание в мезангии, строме и стенках сосудов почки (рис. 1в). Наряду с этим имелись морфологические признаки нефросклероза – склерозированные клубочки, сосуды и умеренно выраженный диффузный интерстициальный склероз.

#### **Обсуждение**

Системный васкулит, ассоциированный с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов, является гетерогенным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся развитием некротизирующего процесса в стенке сосудов малого калибра. В соответствии с классификацией, принятой на Международной консенсусной конференции по номенклатуре системных васкулитов (Чэпел Хилл, 2012 год) в этой группе выделяют гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросса) [11].

Наиболее часто встречающимися из них являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА). Причем, МПА чаще диагностируется в странах, расположенных ближе к экватору, а ГПА в более отдаленных от него регионах [1, 7, 9, 31, 32].

Для ANCA-ассоциированных васкулитов характерны тяжелые поражения почек по типу некротизирующего гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением и развитием почечной недостаточности,

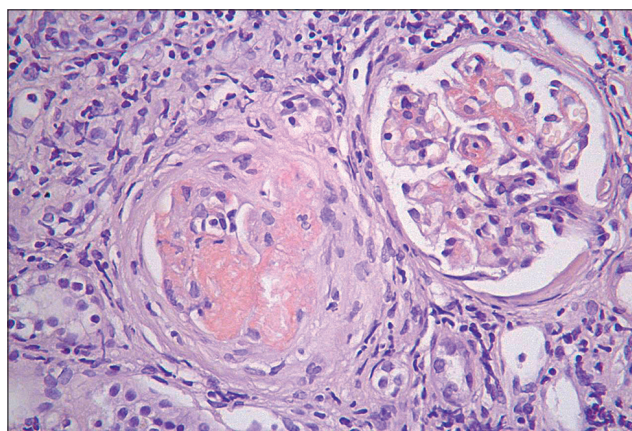


Рис. 1а. Почка. Отложения масс амилоида (оранжево-розового цвета) в мезангиальном матриксе клубочка. Окр. конго красным. ×400

Fig. 1a. The kidney. Amyloid deposits (orange-pink) in the glomerular mesangial matrix. Congo red staining. ×400

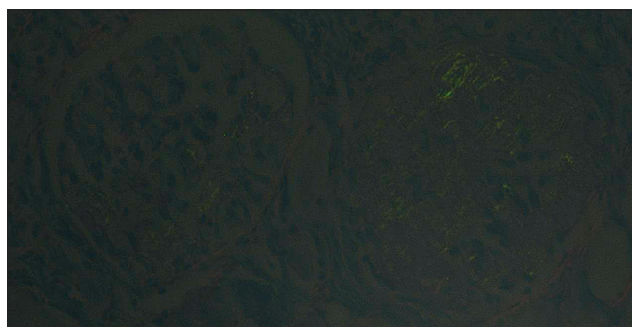


Рис. 1б. Почка. В темном поле поляризационного микроскопа амилоид зеленого цвета. Окр. конго красным. ×400

Fig. 1b. The kidney. The polarizing microscope shows amyloid as green deposits in the dark field. Congo red staining. ×400

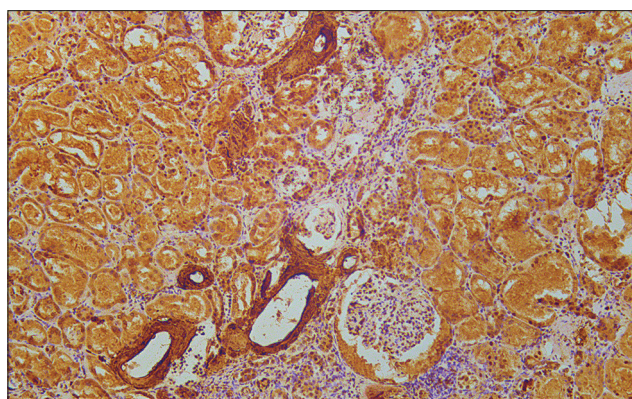


Рис. 1в. Почка. Отложения масс амилоида в стенках сосудов интерстиция (темно-коричневого цвета). Иммунопероксидазный метод с антителами против АА-амилоида. ×200

Fig. 1c. The kidney. The amyloid deposits in the interstitial vascular walls (dark brown). Immunoperoxidase stain (anti-AA). ×200

а также поражение легких по типу геморрагического альвеолита при МПА или гранулематозного воспаления, в том числе распространяющегося на верхние

отделы дыхательных путей при ГПА. Характер клинических проявлений в крупном исследовании оценили Mahr A. и соавт. 2013 у 396 больных с ГПА и 277 больных с МПА [19]. При ГПА поражение почек наблюдалось реже по сравнению с МПА, соответственно у 76,1% и 97,1% больных, а легких – наоборот чаще: у 66,7% и 46,9% пациентов. Также чаще при ГПА возникала патология глаз, ЛОР-органов, кожи и периферической нервной системы. Следует отметить, что именно ANCA-ассоциированные васкулиты оказались наиболее частой (44%) причиной развития прогностически неблагоприятного полунного гломерулонефрита [12]. Более частое поражение почек при МПА (свыше 90% больных) и менее частое при ГПА (у 70-80% больных) подтверждается и другими исследователями [4, 6, 10, 15, 16, 22, 25].

В отличие от ГПА, развитие МПА в большей степени связано с образованием аутоантител к миелопероксидазе (p-ANCA). Они обнаруживались в 58-61% случаев, тогда как c-ANCA – только в 24-26% [8, 17, 19].

В нашем наблюдении, учитывая поражение ЛОР органов в дебюте заболевания, а также выявление c-ANCA был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), проявлявшийся быстро прогрессирующим поражением почек с морфологической картиной полунного малоиммунного гломерулонефрита. В результате проведенной индукционной и поддерживающей патогенетической терапии была достигнута многолетняя ремиссия заболевания с редкими эпизодами минимальной активности.

Летальный исход наступил через 10 лет и 8 месяцев после появления первых клинических признаков васкулита в результате полиорганной недостаточности, развившейся на фоне септических осложнений острой пневмонии.

В рамках клинической концепции характера заболевания и причин летального исхода не рассматривалась возможность развития системного АА-амилоидоза, диагноз которого был установлен в результате морфологического исследования.

Как известно, АА-амилоидоз характеризуется внеклеточным отложением в различных органах фибрилл, состоящих из фрагментов острофазового белка – сывороточный амилоид А (serum amyloid A – SAA) [14, 27]. SAA является аполипопротеином высокой плотности, который также как СРБ, синтезируется гепатоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов, в особенности таких как фактор некроза опухолей α, интерлейкин-1, интерлейкин-6 [28]. В условиях острофазового ответа его концентрация в крови, как правило, многократно возрастает. В обычных условиях SAA захватывается макрофагами, транспортируется в лизосомальное пространство и полностью разрушается. У небольшой части больных с хроническим воспалением, под воздействием неустановленных факторов окружающей среды, а также генетических факторов возможна персистенция высоких концентраций SAA с агрегацией в амилоидные фибриллы [24].

Это ведет к прогрессирующей органной дисфункции, а в случае поражения почек – к хронической почечной недостаточности. Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, средиземноморская лихорадка, псориазический артрит, болезнь Крона и хронические инфекции являются наиболее частой причиной АА-амилоидоза. Реже этот вариант амилоидоза описан при болезни Кастльмана, синдроме Рейтера, болезни Бехчета и новообразованиях [13, 14].

Несмотря на то, что системные васкулиты представляют собой заболевания с ярко выраженной воспалительной реакцией, в отечественной и зарубежной литературе сообщения о случаях развития АА-амилоидоза у больных с ANCA-васкулитом единичны. В одном из зарубежных сообщений на эту тему, также, как и в нашем наблюдении, диагноз амилоидоза был установлен при секционном исследовании у 82-летней японки, в течение 9 лет страдавшей микроскопическим полиангиитом и получавшей иммуносупрессивную терапию преднизолоном [26]. При морфологическом исследовании, как и в нашем случае, отсутствовали признаки васкулита, что, по мнению авторов, было обусловлено применением патогенетической терапии. В другой публикации сообщалось о диагностике АА-амилоидоза у женщины 65 лет из Марокко, которая в течение 10 лет страдала бронхиальной астмой с последующим развитием яркой клинической симптоматики системного васкулита, укладывающейся в картину эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Чарга-Стросса) [18].

В каждом из описанных наблюдений отложения АА-амилоида, также как и у нашего пациента, определялись в почках. Как известно, амилоидоз почек проявляется протеинурией, наиболее часто с развитием нефротического синдрома и, как правило, без изменений осадка мочи. Морфологически отложения аморфного амилоидного материала в клубочке наблюдаются преимущественно в мезангии и в петлях капилляров. Также возможно его тубулоинтерстициальное депонирование, приводящее к атрофии канальцев и фиброзу интерстиция. При световой и поляризационной микроскопии амилоидные массы выявляются с помощью окрашивания конго-красным или тиофлавином-Т. Отсутствие свечения легких цепей *Lambda* или *Kappa* и позитивная реакция с антисывороткой к SAA при иммунофлюоресценции или применении иммунопероксидазного метода, позволяет дифференцировать так называемый вторичный АА-амилоидоз от первичного AL-амилоидоза.

Необходимо отметить, что у наблюдаемого нами больного клиническая картина поражения почек в течение многих лет проявлялась преимущественно микрогематурией – максимально выраженной в дебюте заболевания и минимальной при редких и коротких периодах активации васкулита. Нарастание протеинурии вплоть до развития нефротического синдрома произошло фактически в финале заболевания.

Мы полагаем, что развитие АА-амилоидоза явилось осложнением гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), поскольку иных длительно действовавших воспалительных триггеров у пациента не было.

В упомянутых выше публикациях течение васкулита, осложнившегося АА-амилоидозом, сопровождалось существенным ускорением СОЭ и высоким уровнем СРБ. К сожалению, у нашего пациента динамика величин СРБ и СОЭ на протяжении длительного периода не была достаточно четко прослежена, однако немногочисленные зафиксированные нами значения СРБ периодически были повышенными.

Известно, что синтез белка-предшественника АА-амилоида – SAA – определяется теми же индукторами, что и синтез СРБ, поэтому по концентрации СРБ в целом можно судить об уровне SAA. На примере больных ревматоидным артритом было показано, что даже при незначительных клинических признаках полиартрита продукция SAA может быть достаточной для развития вторичного АА-амилоидоза [2]. Так, в исследованиях Рамеева В.В. и соавт. [2] у больных с ремиссией ревматоидного артрита средняя концентрация SAA в крови превышала норму в 8 раз. Вероятность манифестации амилоидоза резко повышается при обострении воспалительного заболевания. При хронических нагноениях, сопровождавшихся активным острофазовым воспалением в рамках тяжелых септических осложнений, известны даже случаи молниеносного развития реактивного амилоидоза [3]. Таким образом, вторичный АА-амилоидоз может, с одной стороны, развиваться остро при тяжелых воспалительных атаках, а с другой стороны, осложнять длительное течение хронического воспаления даже в условиях его невысокой клинической активности.

У обсуждаемого нами пациента можно думать о длительном субклиническом развитии амилоидоза, очевидной манифестации которого способствовало присоединение оппортунистической инфекции. Возможно, длительный и практически постоянный прием иммуносупрессивных препаратов, способствовал сдерживанию клинических проявлений амилоидоза, что привело к обнаружению амилоида лишь через 10 лет течения васкулита.

Таким образом, редкость упоминания случаев АА-амилоидоза при ANCA-ассоциированных васкулитах, как впрочем и при других системных васкулитах, свидетельствует об особенностях воспаления при этих заболеваниях, возможно, способного подавлять отложение АА-амилоида, в частности, с особенностями функционирования макрофагального протеолиза или с менее значительным вкладом аутовоспалительных механизмов. Следует также иметь в виду, что в формировании конформационных нарушений структуры белка SAA могут иметь значение генетические или приобретенные факторы.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов*

*Authors declare no conflicts of interests*

## Литература

1. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Под редакцией академика РАН Насонова Е.А. 2015. 46 с.  
*Beketova T.V. ANCA-associated systemic vasculitis. Pod redakciyey akademika RAN Nasonova E.L. 2015. 46 s.*
2. Рамеев В.В., Козловская А.В. Современные подходы к лечению амилоидоза. Современная медицинская наука. 2012. 1: 4-15.  
*Rameev V.V., Kozlovskaya A.V. Sovremennyye podkhody k lecheniyu amiloidoza. Sovremennaya medicinskaya nauka. 2012. 1: 4-15.*
3. Тареев Е.М. *Нефриты*. Государственное издательство медицинской литературы. Москва, 1958. 668 с.  
*Tareev E.M. Nefrity. Gosudarstvennoe izdatelstvo medicinskoj literatury. Moskva, 1958. 668 s.*
4. Daba M.R., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies and clinical associations. *Neth J Med.* 1990. 36: 152-153.
5. Espinosa M., Rodriguez M., Martin-Malo A. et al. A case of Takayasu's arteritis, nephrotic syndrome, and systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994. 9: 1486-1488.
6. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983. 98: 76-85.
7. Fujimoto S., Watts R., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology.* 2011. 50: 1916-1920.
8. Hagen E.C., Daba M.R., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int.* 1998. 53: 743-753.
9. Haugeberg G., Bie R., Bendvold A. et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998. 17: 364-368.
10. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992. 116: 488-498.
11. Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013. 17(5): 603-606.
12. Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003. 63(3): 1164-1167.
13. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J.M. Presentation, survival and prognostic markers in AA-amyloidosis. *Quart J Med.* 2000. 93(8): 535-542.
14. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007. 356: 2361-2371.
15. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990. 33: 1101-1107.
16. Lhote F., Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995. 21: 911-947.
17. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S. et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2012. 367: 214-223.
18. Maamar M., Tazi-Mezalek Z., Harmouche H. et al. Churg-Strauss syndrome associated with AA amyloidosis: a case report. *The Pan African Medical Journal.* 2012. 12:30. Published online 2012 Jun 11.
19. Mahr A., Katsahian S., Varet H. et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013. 72: 1003-1010.
20. Makino H., Nagake Y., Murakami K. et al. Remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis associated with Takayasu's arteritis after treatment with dimethylsulphoxide. *Ann Rheum Dis.* 1994. 53: 842-843.
21. Monteagudo M., Vidal G., Andreu J. et al. Giant cell (temporal) arteritis and secondary renal amyloidosis: report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1997. 24: 605-607.
22. Nachman P.H., Reisner H.M., Yang J.J. et al. Shared idiomotype among patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Lab Invest.* 1996. 74: 519-527.
23. Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P. *The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. Kidney Dis (Basel).* 2016. 2(1): 10-9.
24. Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum.* 2009. 61: 1435-1440.
25. Savage C.O., Winearls C.G., Evans D.J. et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985. 56: 467-483.
26. Ubara Y., Tagami T., Sunabe T. et al. Systemic AA-amyloidosis related to MPO-ANCA-microscopic polyangiitis: A case report. *Amyloid.* 2006. 13(3): 178-183.
27. Uhlar C.M., Whitehead A.S. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *Eur J Biochem.* 1999. 265: 501-523.
28. Urieli-Shoval S., Linke R.P., Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000. 7: 64-69.
29. Van der Meulen J., Gupta R.K., Peregrin J.H. et al. Takayasu's arteritis and nephrotic syndrome in a patient with crossed renal ectopia. *Neth J Med.* 1989. 34: 142-147.
30. Wada Y., Nishida H., Kobno K. et al. AA amyloidosis in Takayasu's arteritis-long-term survival on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999. 14: 2478-2481.
31. Watts R.A., Lane S.E., Bentham G. et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000. 43: 414-419.
32. Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(1): 14-22.

Дата получения статьи: 20.01.2017

Дата принятия к печати: 21.3.2017

submitted 20.01.2017

accepted 21.03.2017