

Частота и клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита со вторичным АА-амилоидозом

К.В. Сахарова✉, С.О. Красненко, А.Е. Димитрева, Ш.Ф. Эрдес

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту вторичного амилоидоза в госпитальном контингенте больных анкилозирующим спондилитом (АС) и описать их клинико-лабораторные особенности.

Материалы и методы. Обследованы 458 больных АС. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов. Дополнительно всем больным определяли SAA в сыворотке крови нефелометрическим методом. Пациентам с высокой лабораторной активностью на протяжении нескольких лет при отсутствии противопоказаний проводилась фиброгастродуоденоскопия с биопсией подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки.

Результаты. Среди 458 больных АС у 21 (4,5%) диагностировали АА-амилоидоз; частота среди мужчин – 5,6%, среди женщин – 2,6%. В 15 (3,3%) случаях АА-амилоидоз диагностировался впервые, и только у 6 (1,3%) пациентов он установлен ранее. У пациентов с АА-амилоидозом выявлялась более высокая активность заболевания по ASDAS-СРБ и скорости оседания эритроцитов. Гораздо чаще, чем в контроле, у пациентов с амилоидозом выявлялись синдесмофиты, им чаще проводилось эндопротезирование суставов. Среди больных амилоидозом имеется сильно или умеренно выраженная негативная связь возраста включения в исследование с наличием артритов, индексами BASDAI и ASDAS, которые практически не прослеживаются в контрольной группе. Ожидаемая взаимосвязь SAA с показателями активности практически не прослеживается и не различается между группами.

Заключение. Частота АА-амилоидоза у больных АС в специализированном ревматологическом отделении достигает 4,5%. Значительно чаще амилоидоз развивается у больных мужского пола, при ювенильном дебюте, поздней стадии и с высокой активностью заболевания. Без целенаправленного поиска вторичного амилоидоза у больных АС частота его выявления в рутинной практике составляет около 30%.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, АА-амилоидоз, вторичный амилоидоз, частота амилоидоза

Для цитирования: Сахарова К.В., Красненко С.О., Димитрева А.Е., Эрдес Ш.Ф. Частота и клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита со вторичным АА-амилоидозом. Терапевтический архив. 2025;97(5):412–418.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203229

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Frequency and clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis with secondary AA-amyloidosis

Ksenia V. Sakharova✉, Svetlana O. Krasnenko, Anastasia E. Dimitreva, Shandor F. Erdes

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS) is based on long-term chronic inflammation, which can lead to the development of secondary amyloidosis.

Aim. To analyze the frequency of secondary amyloidosis in a hospital cohort of patients with AS and describe their clinical and laboratory features.

Materials and methods. Four hundred and fifty eight patients with AS were examined. Patients' disease activity and functional status were assessed according to the Russian expert recommendations. Additionally, in all patients, SAA in blood serum was determined using nephelometric method. Patients having high laboratory activity during several years underwent fibrogastroduodenoscopy and biopsy of the duodenum submucosal layer, in the absence of contraindications.

Results. Among 458 patients with AS, the diagnosis of AA amyloidosis was confirmed in 21 (4.5%) cases; the frequency among men was 5.6%, among women – 2.6%. In 15 (3.3%) cases, AA amyloidosis was diagnosed for the first time, and only in 6 (1.3%) patients it was diagnosed before. Patients with AA-amyloidosis had higher disease activity measured by ASDAS-CRP and higher ESR values. Patients with amyloidosis had higher frequency of syndesmophytes and they underwent joint arthroplasty more often compared to the control group. Among the patients with amyloidosis, a significant negative association was revealed between the patients' age of enrollment in the study and the presence of arthritis, the values of BASDAI and ASDAS indices. The following associations were not observed in the control group. We did not find the expected association between SAA and activity scores, these values did not differ between groups.

Conclusion. In a specialized rheumatology department, the frequency of AA-amyloidosis in patients with AS reaches 4.5%. Amyloidosis significantly more often develops in males, in patients with juvenile onset, in the late stage of the disease, in patients with high disease activity. Without a targeted search for secondary amyloidosis in patients with AS, its detection rate in real clinical practice is about 30%.

Keywords: ankylosing spondylitis, AA-amyloidosis, secondary amyloidosis, frequency of amyloidosis

For citation: Sakharova KV, Krasnenko SO, Dimitreva AE, Erdes SF. Frequency and clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis with secondary AA-amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):412–418. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203229

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сахарова Ксения Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. E-mail: marsupilami563@gmail.com

Красненко Светлана Олеговна – врач-ревматолог лаб. аксиального спондилоартрита

Димитрева Анастасия Евгеньевна – врач-ревматолог лаб. аксиального спондилоартрита

Эрдес Шандор Федорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита

✉ Ksenia V. Sakharova. E-mail: marsupilami563@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2486-8798

Svetlana O. Krasnenko. ORCID: 0000-0002-4505-0162

Anastasia E. Dimitreva. ORCID: 0000-0001-7353-4087

Shandor F. Erdes. ORCID: 0000-0003-3195-5187

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным воспалительным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым поражением энтезисов и периферических суставов [1]. Одной из особенностей заболевания является вовлечение в воспалительный процесс, помимо опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

Несмотря на своевременную постановку правильного диагноза и проведение стандартной терапии даже с включением генно-инженерных биологических препаратов, у ряда пациентов развиваются серьезные осложнения, одним из которых является вторичный, или АА-амилоидоз, его исходом часто становится летальное поражение почек.

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфическое свойство амилоида, отличающее его от других фибриллярных белков стромы, – способность к двойному лучепреломлению (дихроизм) [2]. В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенез основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза (в настоящее время известно более 30 таких белков). Названия типов амилоида включают в себя букву А, означающую «амилоид», и обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и др. АА-амилоидоз чаще всего развивается при заболеваниях, протекающих с хроническим воспалением, как, например, ревматоидный артрит, спондилоартриты, аутовоспалительные наследственные периодические лихорадки, а также при хронических нагноениях, туберкулезе. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника (serum amyloid A – SAA) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине **АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.**

Следует еще раз подчеркнуть, что амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы – SAA – посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию β -слоя [3]. Амилоидные фибриллы связываются с другими фрагментами, включая гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент сыворотки (SAP), образуя отложения, нарушающие структуру и функцию тканей и органов [4, 5]. АА – это аполипротеин плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, который синтезируется гепатоцитами в результате изменения регуляции транскрипции при действии провоспалительных цитокинов [6].

Заподозрить вторичный амилоидоз у пациентов на ранних стадиях в 90% случаев возможно по наличию в клинической картине заболевания протеинурии, нефротического синдрома и/или нарушения функции почек. У части пациентов начало вторичного амилоидоза можно заподозрить по изменению лабораторных показателей: повышенному уровню креатина и мочевины, снижению клубочковой фильтрации, появлению протеинурии. В то же время известно, что субклинический АА-амилоидоз может протекать и без органичных нарушений [2].

В ранее проведенных исследованиях выявлено, что высокий уровень SAA на протяжении длительного времени служит предпосылкой для развития вторичного амилоидоза, хотя, по неизвестным причинам, амилоидоз встречается только у небольшой части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [7, 8]. Кроме того, при своевременной интенсификации противовоспалительной терапии у данных больных на ранних этапах может нормализоваться уровень SAA (<5 мг/л), в результате чего прогноз значительно улучшается [9].

Учитывая, что характерной особенностью АС является хроническое системное воспаление, длящееся годами, при нем ожидаемо развитие вторичного амилоидоза. Однако данные по частоте вторичного амилоидоза и особенностям клинической картины АС при его развитии малочисленны и разрозненны.

По данным испанского госпитального регистра, включающего выписки из всех стационаров страны за период с 1999 по 2015 г. [10], зафиксировано примерно 60 млн госпитализаций, среди которых диагноз «спондилоартрит» (СПА) имели 107 140 больных. В свою очередь, среди выписанных больных у 860 имелся амилоидоз: 792 (0,73%) в когорте СПА и 68 (0,06%) – в когорте лиц, не имевших СПА. Заболеваемость амилоидозом с поправкой на возраст и пол составила 16,7 на 100 тыс. в год в когорте СПА и 1,4 на 100 тыс. в год – в когорте без СПА. Причем эти показатели составили 19,5 и 1,3 на 100 тыс. в год у мужчин и 12,2 и 1,7 на 100 тыс. в год у женщин в когортах СПА и не СПА соответственно. Среди больных СПА заболеваемость оказалась выше у мужчин, чем у женщин (19,5 случая против 12,2 случая на 100 тыс. в год), в то время как в когорте без СПА – ниже у мужчин, чем у женщин (1,3 случая против 1,7 случая на 100 тыс. в год). В группе больных СПА средний возраст пациентов с амилоидозом в целом составил 55,8 (SD 13,1) года, причем средний возраст постепенно увеличивался с 49,3 года (SD 12,1) в 1999 г. до 58,9 года (SD 13,1) – в 2015 г. Три четверти (75,2%) пациентов с амилоидозом – мужчины. Напротив, в когорте без СПА средний возраст пациентов с амилоидозом составил 65,5 года (SD 13,2) ($p < 0,001$), и он оставался стабильным в течение периода исследования: 70,5 года (SD 6,3) в 1999 г. и 70,4 года (SD 13,2) – в 2015 г. В этой когорте 58,1% пациентов – мужчины.

В другом многоцентровом международном (22 страны-участницы) исследовании на основании рутинного обследования 4028 больных АС показано, что частота амилоидоза при данном заболевании составляет 0,2% [11]. При этом интересно отметить, что наибольшая его частота обнаружена в России – около 2%, еще в Южной Корее и Марокко составляла около 1%, а в остальных 19 участвующих в исследовании странах – практически 0%.

Более высокую частоту амилоидоза среди больных АС показали исследователи из Турции [12]. Они обследовали 730 больных, среди которых амилоидоз диагностировали у 8 (1,1%). При этом факторами риска развития вторичного амилоидоза стали пожилой возраст, большая продолжительность заболевания, высокие исходные уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и Батского индекса активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI), а также наличие периферического артрита.

К сожалению, отечественные публикации по частоте амилоидоза при АС нам не встретились.

Цель исследования – определить частоту вторичного амилоидоза в госпитальном контингенте больных АС и описать их клинико-лабораторные особенности.

Материалы и методы

В период с февраля 2020 по июнь 2021 г. во 2-е ревматологическое отделение (руководитель – кандидат медицинских наук М.М. Урумова) ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» поступили 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г, в том числе 302 мужчины и 156 женщин.

Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [13]. Всем пациентам проведено лабораторное и инструментальное обследование, общепринятое при диагностике и мониторинге АС. Собирались подробный анамнез, анализировались предоставленные анализы крови и мочи, выполненные ранее.

Пациентам, которые имели высокую лабораторную активность заболевания на протяжении нескольких лет (С-реактивный белок – СРБ >50 мг/л и/или СОЭ >80 мм/ч), при отсутствии противопоказаний и подписании соответствующего информированного согласия проводилась фиброгастродуоденоскопия с проведением биопсии подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки. Далее материал, полученный при биопсии, направлялся в патоморфологическую лабораторию, где окрашивался конго красным и при обнаружении конгофилии исследовался в поляризованном свете, в котором для амилоида характерен эффект двойного лучепреломления, что обусловлено специфическим структурным свойством амилоидной фибриллы – кросс- β -складчатой конформацией. При этом только амилоидные отложения приобретают яблочно-зеленую окраску.

Дополнительно всем больным, включенным в исследование, определяли SAA в сыворотке крови нефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием коммерческих наборов реагентов. Нормальный уровень SAA составлял 5 мг/л.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., USA 2011). Использовались стандартные методы описательной статистики. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение многих параметров являлось отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди поступивших в клинику 458 больных АС у 21 (4,5%) имелось осложнение в виде АА-амилоидоза, частота среди мужчин составила 5,6%, а среди женщин – 2,6%. При этом следует отметить, что в 15 (3,3%) случаях амилоидоз диагностировался нами впервые во время госпитализации и только у 6 (1,3%) пациентов он диагностирован до поступления в клинику. Среди всех больных амилоидозом мужчины составляли 81%. Среди впервые выявленных больных мужчин оказалось 12 (80%), а женщин – 3; а среди больных, которым амилоидоз установили ранее, соотношение мужчин и женщин составляло 5:1.

Для проведения сравнительного анализа клинических особенностей больных АС и амилоидозом из общей группы отобраны пациенты (группа контроля), соответствующие по возрасту дебюта и не имевшие АА-амилоидоз (табл. 1). В эту группу вошли 93 (20,3%) пациента с АС. В обеих группах преобладали мужчины, но в основной – 81%, а в группе контроля – 58%. Пациенты не различались по возрасту начала заболевания, так как этот параметр являлся критерием отбора контрольной группы, однако пациенты с амилоидозом на момент обследования оказались старше и имели большую длительность заболевания, чем пациенты контрольной группы. У пациентов с АА-амилоидозом выявлялась более высокая активность заболевания по индексу активности АС по уровню СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS-СРБ; $p=0,06$), лабораторным показателям СОЭ ($p=0,0001$) и СРБ ($p=0,14$), хотя по индексу BASDAI они являлись практически идентичными. В свою очередь, хотя уровень SAA в основной группе оказался выше, эта разница не достигала уровня статистической достоверности. Гораздо чаще у пациентов из основной группы выявлялись синдесмофиты, им чаще проводилось эндопротезирование (33,3 и 2,1%), хотя значимых различий по частоте кокситов между ними не выявлено. При этом в контрольной группе чаще встречались энтезиты (82,7 и 52,3% соответственно). У больных АА-амилоидозом в дебюте заболевания чаще отмечалось ювенильное начало, а в группе контроля – дебют с развития аксиального СПА. По распространенности внескелетных проявлений в основной группе чаще встречались псориаз и воспалительные заболевания кишечника, чем в контрольной.

Также следует отметить, что среди больных вторичным амилоидозом значительно выше оказались уровни креатинина и мочевины и понижена концентрация общего белка сыворотки.

В табл. 2 представлены клинико-лабораторные особенности пациентов с АС со вторичным амилоидозом, которым диагноз осложнения выставили до или во время госпитализации в клинику.

Хотя о статистической значимости сравниваемых параметров практически не идет речи вследствие малочисленности групп, однако можно отметить, что в группе, которой амилоидоз установлен до госпитализации в клинику ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», длительность заболевания оказалась больше практически на 25%, СОЭ и креатинина – в 1,5 раза, частота энтезитов и эндопротезирования – в 2 раза, белка в общем анализе мочи – в 4 раза, а выявляемых активных очагов воспаления на магнитно-резонансной томографии (МРТ) – в 5 раз.

В свою очередь табл. 3 показывает силу ассоциативной связи между анализируемыми клиническими и лабораторными показателями в двух группах. Следует отметить, что среди больных амилоидозом имеется сильно или умеренно выраженная негативная связь возраста включения в исследование с наличием артритов (чем моложе, тем чаще встречаются артриты), индексами BASDAI и ASDAS (чем моложе пациент, тем выше активность), которые практически не прослеживаются в контрольной группе. С другой стороны, ожидаемая взаимосвязь SAA с показателями активности практически не прослеживается и не различается между группами.

Обсуждение

АА-амилоидоз является довольно тяжелым осложнением АС, потенциально приводящим к развитию летального поражения почек, поэтому изучение данной патологии

Таблица 1. Сравнение клинико-лабораторных показателей больных АС с АА-амилоидозом и группы контроля

Table 1. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with ankylosing spondylitis with AA-amyloidosis and the control group

Показатели	АС+АА-амилоидоз (n=21)	Группа контроля (n=93)	p
Мужчины/женщины	17/4	54/39	0,08
Возраст на момент начала заболевания, Ме [25; 75-й перцентили]	21 [16; 32]	21 [16; 32]	0,8
Возраст на момент включения в исследование Ме [25; 75-й перцентили]	50 [37; 52]	40 [21; 31]	0,7
Длительность заболевания Ме [25; 75-й перцентили]	22 [20;28]	14 [10; 22]	0,01
HLA-B27, %	80,9	82,6	0,74
SAA, Ме [25; 75-й перцентили]	31 [9,2; 111]	8,11 [3,59; 32,8]	0,5
СРБ, Ме [25; 75-й перцентили]	19,7 [5,7; 43,3]	6,1 [1,9; 20,1]	0,14
СОЭ, Ме [25; 75-й перцентили]	67 [29; 140]	16 [7; 33]	<0,0001
BASDAI, Ме [25; 75-й перцентили]	5,9 [4,6; 6,4]	6 [4,8; 6,9]	0,25
ASDAS-СРБ, Ме [25; 75-й перцентили]	3,48 [2,6; 4,15]	2,9 [2,35; 3,59]	0,06
Активный сакроилит/спондилит по МРТ, %	14,2	40,8	0,3
Синдесмофиты, %	71,4	2,1	0,004
Дебют, %: ЮА	33,3	9,6	<0,001
РеА	14,2	13,9	
АксСПА	52,5	77,4	
ВСП, %:			<0,0001
Нет	61,9	68,8	
ВЗК	12,3	3,2	
Увеит	14,3	19,3	
Псориаз	13,3	7,5	
Периферический артрит, %	66,6	53,7	0,2
Энтезит, %	52,3	82,7	0,004
Коксит (по данным УЗИ), %	52,3	73,1	0,06
Эндопротезирование, %	33,3	2,1	<0,0001
Креатинин	182,1±128,5	74,2±14,5	0,000
Мочевина	11,6±6,6	5,4±1,6	0,000
Общий белок	61,0±15,5	74,6±6,7	0,41

Примечание. РеА – реактивный артрит, ЮА – ювенильный артрит, УЗИ – ультразвуковое исследование, аксСПА – аксиальный спондилоартрит, ВСП – внескелетные проявления, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Таблица 2. Сравнение клинико-лабораторных показателей среди пациентов, которым вторичный амилоидоз диагностировали до госпитализации и во время стационарного обследования в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients diagnosed with secondary amyloidosis before hospitalization and during inpatient examination at the Nasonova Research Institute of Rheumatology

Признак	До госпитализации (n=6)	В процессе госпитализации (n=15)	p
Мужчины/женщины	5/1	13/2	0,9
Возраст включения, лет	50,6±9,6	46±10,3	0,4
Возраст начала, лет	24,1±9,6	24,8±20	0,9
Длительность, лет	26,0±5,6	21,3±8,3	0,26
Длительность протеинурии (от первого предоставленного анализа мочи), лет	3 [2; 6]	3 [2; 6]	0,64
СОЭ	99,5 [54; 140]	67 [27; 140]	0,58
SAA	24,3 [7; 54,1]	39,9 [4,4; 381]	0,26
СРБ	20,6 [15; 36,3]	22,5 [2,7; 42,7]	0,54
Креатинин	192,75 [79; 238]	122,7 [88; 257]	0,9
Мочевина	9,44 [4,8; 13,9]	9,8 [7; 16,8]	0,17
Мочевая кислота	389,5 [344,3; 466,7]	501,2 [401; 556,2]	0,1
Общий белок в сыворотке	63,9 [54,3; 67,4]	68,0 [55,1; 7,1]	0,73
Суточная протеинурия	1,4 [0,3; 3]	1,4 [0,3; 3]	0,9
Белок в общем анализе мочи	2,1 [0,35; 3]	0,5 [0,1; 0,8]	0,04
СКФ	54,1 [34; 67,2]	45,7 [27,3; 106]	0,6
HLA-B27, %	50	93,3	0,02
Коксит, %	50	53,3	0,8
Эндопротезирование, %	50	26,6	0,26
Артрит, %	50	73,3	0,3
Энтезит, %	83,3	40	0,07
Активный МРТ сакроилит/спондилит, %	33,3	6,6	0,12
Синдесмофиты, %	50	80	0,18

гии имеет большое социальное и клиническое значение. Однако, несмотря на это, число публикаций по данной проблеме довольно малочисленно, хотя еще 30 лет назад показано, что практически 13% больных АС умирают от амилоидоза [14].

Чтобы оценить медико-социальные масштабы проблемы, в данном случае значимость проблемы амилоидоза при АС, в первую очередь необходимо иметь данные о его частоте. Как показывают наши результаты, примерно каждый 22–23-й (4,5%) больной, госпитализированный в специа-

Таблица 3. Корреляционная связь (r) между лабораторными и клиническими показателями в группе больных АС с амилоидозом и в контроле
Table 3. Correlation (r) between laboratory and clinical parameters in the group of ankylosing spondylitis patients with amyloidosis and in the control group

	Возраст включения	Возраст начала	Артриты	Энтезит	Коксит	BASDAI	ASDAS- СРБ	Активный				Эндопро- тезирова- ние	Длитель- ность	СОЭ	SAA	СРБ											
								АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль																
Возраст включения																											
	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль	АС+АА	Контроль											
Возраст включения	0,78	0,38	-0,7	0,11	0,09	0,17	-0,10	-0,48	0,13	-0,5	0,14	0,2	-0,16	-0,05	0,27	-0,2	0,04	0,2	0,54	0,08	0,12	-0,3	0,03	-0,01	0,06		
Дебют – возраст начала	0,78	0,38	-0,42	0,22	-0,06	-0,08	-0,06	-0,15	0,31	0,17	0,41	0,1	0,16	-0,05	-0,03	-0,04	-0,20	0,1	-0,32	-0,45	0,1	0,1	-0,29	0,07	0,037	-0,01	
Артриты	-0,7	0,11	-0,4	0,22	-0,06	-0,35	-0,06	0,07	0,31	0,24	0,41	0,28	-0,28	-0,01	-0,22	0,13	0,29	-0,07	-0,4	-0,16	-0,1	0,29	0,29	0,16	0,15	0,28	
Энтезит	0,11	0,09	0,02	-0,8	-0,06	-0,03		0,04	0,02	0,08	0,14	-0,40	0,00	0,04	-0,18	0,00	0,09	0,2	0,03	0,01	-0,08	0,03	0,09	-0,05	0,01	-0,03	
Коксит	0,17	-0,10	0,26	-0,15	-0,06	0,07	-0,04	0,02		0,07	0,13	-0,0	3,19	0,11	0,03	-0,18	0,01	-0,09	0,10	-0,03	0,02	0,09	0,27	-0,15	0,15	0,23	
BASDAI	-0,4	0,13	-0,29	0,17	0,3	0,24	0,08	0,14	0,07	0,13		0,72	0,50	-0,35	0,09	-0,18	-0,08	0,38	-0,04	-0,24	0,03	0,04	0,37	0,39	0,22	0,22	
ASDAS-СРБ	-0,5	0,14	-0,37	0,10	0,4	0,28	0,00	0,00	-0,03	0,19	0,72	0,50		-0,3	0,10	0,1	0,14	0,4	-0,14	-0,12	0,02	0,2	0,58	0,6	0,41	0,5	0,65
Активный спондилит/ сакроилит	0,22	-0,16	0,16	-0,05	-0,2	-0,01	-0,15	0,04	0,15	-0,03	-0,35	0,09	-0,33	0,10		-0,4	0,14	-0,01	-0,05	0,23	-0,09	0,16	0,13	-0,21	0,07	-0,13	0,11
Синдесмо- фиты	-0,05	0,27	-0,03	-0,04	-0,2	0,13	-0,18	0,00	-0,18	-0,06	-0,18	-0,08	0,14	0,14	-0,04	0,14		0,02	-0,01	0,04	-0,01	-0,00	0,30	-0,09	0,17	-0,1	0,24
Эндопротези- рование	-0,20	0,04	-0,20	0,1	0,29	-0,07	0,09	-0,22	-0,09	0,10	0,38	-0,04	0,45	-0,04	-0,14	0,02	-0,01		-0,03	0,00	0,29	-0,04	0,27	-0,07	0,32	-0,19	
Длитель- ность	0,22	0,54	-0,3	-0,45	-0,4	-0,16	0,03	0,11	-0,03	0,02	-0,2	-0,03	-0,2	0,02	-0,12	0,04	0,30	-0,03	0,00		-0,01	-0,10	0,1	-0,09	-0,05	0,04	
СОЭ	0,08	0,12	0,19	0,17	-0,10	0,29	-0,08	0,03	-0,09	0,27	0,04	0,37	0,22	0,58	0,16	0,15	-0,00	0,29	-0,04	-0,01	-0,1		0,62	0,57	0,80	0,70	
SAA	-0,32	0,03	-0,29	0,07	0,29	0,16	0,09	-0,05	-0,15	0,15	0,39	0,22	0,6	0,41	-0,21	0,07	-0,09	0,17	0,27	-0,07	0,12	-0,03	0,62	0,57		0,74	0,62
СРБ	-0,01	0,06	0,03	-0,01	0,15	0,28	0,01	-0,03	-0,14	0,23	0,29	0,22	0,50	0,65	-0,13	0,24	-0,19	-0,05	0,04	0,80	0,70	0,74	0,62	0,24	0,42		

лизируемое ревматологическое отделение, имеет данное грозное осложнение болезни. При этом можно предположить, что, учитывая федеральное значение ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», в нем стационарную помощь оказывают по направлению регионов наиболее тяжелым пациентам. Соответственно, в других ревматологических отделениях частота вторичного амилоидоза среди больных АС может несколько отличаться. При этом отличаться будет в меньшую сторону, так как полученные нами данные показали, что только в 6 (28,6%) случаях из 21 диагноз вторичного амилоидоза установлен до госпитализации в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». В остальных же случаях, что составляет более 70%, только целенаправленный поиск позволил выявить это серьезное осложнение.

При сравнении наших данных с имеющимися зарубежными [10–12] получаем печальный вывод: в Российской Федерации среди больных АС частота вторичного амилоидоза значительно выше, чем в других странах. Это также особенно подчеркивают данные международного многоцентрового исследования коморбидных состояний при АС [11]. Связано ли это с особенностями течения АС в России или особенностями выявления и фиксации этого грозного осложнения, пока не ясно. В то же время наши результаты показывают, что с выявляемостью вторичного амилоидоза при АС и у нас в стране имеются значительные проблемы. В первую очередь это может обуславливаться отсутствием целенаправленного поиска, что подтверждают полученные результаты: среди поступивших в клинику пациентов только у 30% диагноз амилоидоза установлен ранее. Но такая же неудовлетворительная ситуация, по-видимому, и в других странах. Например, в ранее представленном исследовании по частоте амилоидоза среди 730 турецких больных АС [12] при поступлении ни у одного не выявлен амилоидоз, но после обследования пациентов с протеинурией у 8 (1,1%) нашли это осложнение. Также в многоцентровом международном исследовании ASAS-COMOSPA [11] частота вторичного амилоидоза составила 0,2%, в то же время дополнительный анализ, опубликованный через некоторое время [15], показал, что поражение почек, оцененное по значительному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдается у 5,2% пациентов с АС. При этом основными факторами, ассоциированными с имеющейся нефропатией, являлись более пожилой возраст, активность заболевания, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и HLA-B27. И хотя авторы и не выделяли нозологические формы поражения почек, но, учитывая ассоциирующиеся с этим состоянием факторы, скорее всего, помимо нефропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, немалую часть составлял вторичный амилоидоз, который не диагностирован в рутинной практике. В то же время в другом, но уже отечественном исследовании [16] нефрит диагностировали у 16 (3,5%) из 452 больных АС. У всех пациентов обнаружена эритроцитурия, в том числе у 5 – макрогематурия. Протеинурия небольшой степени (от следовой до 0,099%) выявлялась у 8 больных, у 4 – признаки хронической болезни почек II–III стадии (снижение СКФ до 70–50 мл/мин), у 5 – повышенный уровень иммуноглобулина А. У всех пациентов с нефритом отмечалась высокая клинико-лабораторная активность: BASDAI > 40, СОЭ > 30 мм/ч.

Подтверждают мнение о наличии больших проблем с выявлением вторичного амилоидоза и более ранние исследования. Например, при таком хорошо известном заболе-

вании, как ревматоидный артрит, об амилоидозе, диагностированном при аутопсии, прижизненно знали только 37% больных [17].

Как указывалось выше, среди поступивших в клинику 458 больных АС у 21 (4,5%) имелся АА-амилоидоз, причем среди мужчин частота его составила 5,6%, а среди женщин – 2,6%. Среди всех больных амилоидозом мужчины составляли 81%. Среди впервые выявленных больных мужчин оказалось 12 (80%), а женщин – 3; а среди больных, которым амилоидоз установили ранее, соотношение мужчин и женщин составляло 5:1.

В другом исследовании представлены данные 15 пациентов с заболеваниями из группы СПА и подтвержденным АА-амилоидозом. Частота амилоидоза среди 1125 больных СПА составила 1,3%. Отмечено, что амилоидоз развивался преимущественно у мужчин при большой длительности основного заболевания (в среднем – 24 года) [18]. Наши результаты также подтверждают эти данные: 80% больных амилоидозом – мужского пола, и длительность заболевания в среднем составляет 22 года.

Как и указывалось выше, амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы – SAA посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию β -слоя [3]. Соответственно, у нас вызывало особый интерес изучение его содержания в исследованных группах. Как оказалось, концентрация SAA в группе пациентов со вторичным амилоидозом оказалась практически в 4 раза выше, чем в контроле, однако статистически эта разница являлась недостоверной. К тому же следует отметить, что и в группе контроля 1/4 пациентов имели довольно высокие показатели данного параметра – >32 мг/л (см. табл. 1) при нормальных средних показателях функции почек.

О том, что системное длительно протекающее воспаление играет большую роль в развитии вторичного амилоидоза, известно уже давно и подтверждается также и нашими данными: более высокая активность заболевания по индексу активности ASDAS-CRP и СОЭ в основной группе. Кроме того, обнаруженные повышения частот выявления синдесмофитов и эндопротезирования в этой группе, по-видимому, связаны в первую очередь с большей длительностью основного заболевания и, возможно, с постоянно персистирующей активностью, которая одновременно является и фактором, способствующим развитию вторичного амилоидоза.

Таким образом, частота вторичного амилоидоза у больных АС в специализированном ревматологическом отделении достигает 4,5%, в том числе среди пациентов мужского пола – 5,6%, а среди женщин – 2,6%. Значительно чаще вторичный амилоидоз развивается у больных мужского пола, пациентов с ювенильным дебютом, поздней стадией и высокой активностью заболевания. Без целенаправленного поиска вторичного амилоидоза у больных АС частота его выявления в рутинной практике составляет около 30%.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Науч-

но-исследовательский институт ревматологии им. В.А. На-соновой». Рег. № АААА-А19-1021051503111-9.

Funding source. The article was prepared as part of the research projects of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. Ref. No. АААА-А19-1021051503111-9.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
МРТ – магнитно-резонансная томография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПА – спондилоартрит
СРБ – С-реактивный белок

ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности анкилозирующего спондилита по уровню С-реактивного белка
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита
SAA (serum amyloid A) – острофазовый белок, продуцируемый в значительных количествах в ответ на воспаление

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрдеc III.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13-24 (in Russian)].
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96. DOI:10.1056/NEJMra023144
4. Pepys MB. Amyloidosis. *Ann Rev Med*. 2006;57:223-41.
5. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):966-9. DOI:10.1146/annurev.med.57.121304.131243
6. Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, et al. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA1) from human highdensity lipoprotein. *Biochemistry*. 1982;21(14):3298-303. DOI:10.1021/bi00257a008
7. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannosebinding protein in human serum. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(Pt 6):745-53. DOI:10.1177/000456329803500607
8. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3. DOI:10.1007/s100670050068
9. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(2):371-3. DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
10. Mazzucchelli R, Almodovar-González R, Dieguez-Costa E, et al. Trends in amyloidosis in spondyloarthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015) – TREND-EspA study. *RMD Open*. 2021;7:e001782. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001782
11. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208174
12. Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1725-9. DOI:10.1007/s00296-012-2646-3
13. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350
14. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:174-76. DOI:10.1136/ard.52.3.174
15. Couderc M, Pereira B, Molto A, et al. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2018;45(6):795-801. DOI:10.3899/jrheum.170133
16. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):169-76 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):169-76 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-169-176
17. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2008;15(4):262-8. DOI:10.1080/13506120802524676
18. Rodríguez-Muguruza S, Martínez-Morillo M, Holgado S, et al. Amiloidosis secundaria a espondiloartritis: estudio de 15 casos. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(8):327-31. DOI:10.1016/j.medcli.2014.06.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023



OMNIDOCTOR.RU