

Случай вызванной лефлуномидом клиничко-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых

Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:

Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 12.11.14

Описано многолетнее наблюдение, с обсуждением возможного механизма, индуцированной лефлуномидом клиничко-морфологической регрессии АА-амилоидоза, диагностированного на нефротической стадии, при болезни Стилла, развившейся у взрослых.

Ключевые слова: АА-амилоидоз; болезнь Стилла, развившаяся у взрослых; лефлуномид; ремиссия; сывороточный амилоид А.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Алексеева АВ, Раденска-Лоповок СГ, Лебедева ВВ. Случай вызванной лефлуномидом клиничко-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):456–459.

A CASE OF LEFLUNOMIDE-INDUCED CLINICAL AND MORPHOLOGICAL REGRESSION OF AA-AMYLOIDOSIS AND REMISSION OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE Muravyev Yu.V., Alekseeva A.V., Radenska-Lopovok S.G., Lebedeva V.V.

The paper describes a long-term observation and discusses the possible mechanism of leflunomide-induced clinical and morphological regression of AA-amyloidosis diagnosed at a nephrotic stage in the presence of adult-onset Still's disease.

Key words: AA-amyloidosis, adult-onset Still's disease; leflunomide; remission; serum amyloid A.

For reference: Muravyev YuV, Alekseeva AV, Radenska-Lopovok SG, Lebedeva VV. A case of leflunomide-induced clinical and morphological regression of AA-amyloidosis and remission of adult-onset Still's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):456–459 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-456-459>

Болезнь Стилла взрослых, или болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), — редкое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, считающееся в настоящее время самостоятельной нозологической формой в группе серонегативных ревматоидных артритов (M06.1 по МКБ-10), которое при длительном течении, так же как другие формы ревматоидного артрита (РА), может осложниться развитием АА-амилоидоза [1–9]. Любое сообщение об эффективном лечении АА-амилоидоза, учитывая фатальность этого заболевания, заслуживает внимания, поэтому приводим собственное многолетнее наблюдение регрессии нефротической стадии АА-амилоидоза при БСРВ.

Больная Л., 1969 года рождения, на фоне полного здоровья с февраля 1999 г. стала отмечать повышение температуры до 40 °С, проливные поты, появление бледно-розовой папулезной сыпи на высоте лихорадки, быстро проходящей после ее снижения, боль в горле при глотании, увеличение подключичных и подмышечных лимфатических узлов, боль в лучезапястных суставах. Проведена биопсия подмышечного лимфатического узла, обнаруженные изменения носили реактивный характер. В сентябре 1999 г. осмотрена специалистами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз: БСРВ, рекомендован метотрексат

10 мг/нед внутримышечно. По месту жительства внутримышечное введение препарата начато на фоне герпетических высыпаний и сопровождалось развитием экссудативной эритемы и значительным ухудшением самочувствия; метотрексат отменен. С 2000 г. начата терапия преднизолоном 40 мг/сут, с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут; в этой дозе продолжала принимать преднизолин длительно. До 2003 г. сохранялась ежедневная фебрильная лихорадка, купирующаяся дополнительным приемом нимесулида 100 мг/сут. В дальнейшем подъемы температуры наблюдались редко, но с февраля 2006 г. стала отмечать появление отеков нижних конечностей, в анализах мочи выявлена протеинурия до 3 г/л. В октябре 2006 г. госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз: БСРВ, осложнившаяся АА-амилоидозом с преимущественным поражением почек, нефротическая стадия.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Отеки голеней, стоп. На кожных покровах нижних конечностей синюшные пятна диаметром до 15 см. Видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы внешне не изменены. Болезненность при пальпации лучезапястных суставов. Объем движений в суставах полный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление – 105/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 120 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, регулярный.

Анализ крови общий: гемоглобин 138 г/л, эритроциты $5,43 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $16,3 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 85%, лимфоциты 6%, моноциты 2%, тромбоциты $384 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 61 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, холестерин 13,7 ммоль/л, креатинин 73,4 мкмоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, мочевая кислота 300,6 мкмоль/л, общий белок 50,4 г/л, альбумин 16,6 г/л.

Анализ мочи общий: удельный вес 1020, белок 4,5 г/л, лейкоциты 6–8 в п/зр, эритроциты 8–10 в п/зр, гиалиновые цилиндры 0–2–3 в п/зр. Суточная протеинурия (СПУ): 2,27 г. Проба Реберга: клубочковая фильтрация 106 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,8%.

В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (рис. 1, а) и малых слюнных желез (МСЖ; рис. 1, б) выявлены отложения массы амилоида.

Назначен лейкеран 6 мг/сут, в дальнейшем 7 мг/сут, доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут. В июне 2007 г. лейкеран отменен из-за частых рецидивов *Herpes zoster*.

В сентябре 2007 г. назначен лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут. Через 1 мес отметила уменьшение болей в лучезапястных суставах, стойко нормализовалась температура тела. К декабрю – значительное уменьшение отеков нижних конечностей, с марта 2008 г. – полное исчезновение отеков. С января 2008 г. – постепенное снижение дозы преднизолона до 2,5 мг/сут, ЛЕФ до 10 мг/сут. Исчезли активные жалобы, проявления нефротического синдрома: белок в моче отсутствует, нормализовался уровень общего белка, альбумина, холестерина, лейкоцитов, СОЭ.

В октябре 2008 г., при очередной госпитализации, клинические проявления АА-амилоидоза и признаки клинико-лабораторной активности основного заболевания отсутствовали. При лабораторном обследовании отмечены нормализация уровня альбумина (32 г/л), значительное уменьшение СПУ (0,26 г). В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и МСЖ массы амилоида сохраняются (рис. 2, а, б).

В дальнейшем прием препаратов был продолжен, самочувствие оставалось стабильным.

Спустя 5 лет (в 2013 г.) госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при лабораторном обследовании отмечалась нормализация уровней альбумина, общего белка,

С-реактивного белка и СОЭ, уровень сывороточного амилоида А (САА) <9,4 мг/л. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и МСЖ массы амилоида выявлены не были (рис. 3, а, б). Терапия метипредом 2 мг/сут и ЛЕФ 10 мг/сут продолжена.

Описанная регрессия нефротической стадии АА-амилоидоза отмечалась на фоне ремиссии основного заболевания, БСРВ, которая была достигнута в результате применения ЛЕФ (базисного противовоспалительного препарата, синтезированного для лечения РА). В доступной литературе мы не встретили работ, связанных с применением ЛЕФ при АА-амилоидозе в клинической практике, хотя имеются единичные сообщения о подавлении в эксперименте А77 1726 (основным метаболитом ЛЕФ) синтеза гепатоцитами САА [10].

В нашем наблюдении отмечалось не только исчезновение клинических симптомов поражения почек, снижение уровня САА до пороговых значений (имеются указания, что у большинства больных регрессия отложений амилоида происходит при снижении уровня САА менее 10 мг/л) [11]. По данным морфологического исследования, исчезали также отложения амилоида в двенадцатиперстной кишке и МСЖ.

Случаи регрессии нефротического синдрома при амилоидозе, обусловленном хроническим артритом, отме-

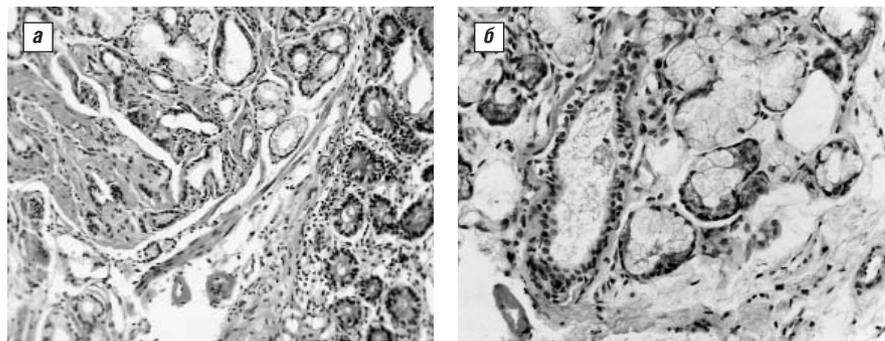


Рис. 1. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2006 г. а – двенадцатиперстная кишка: отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. $\times 250$; б – МСЖ: отложения масс амилоида в стенке сосудов и вокруг междольковых выводных протоков. Окраска конго красным. $\times 400$

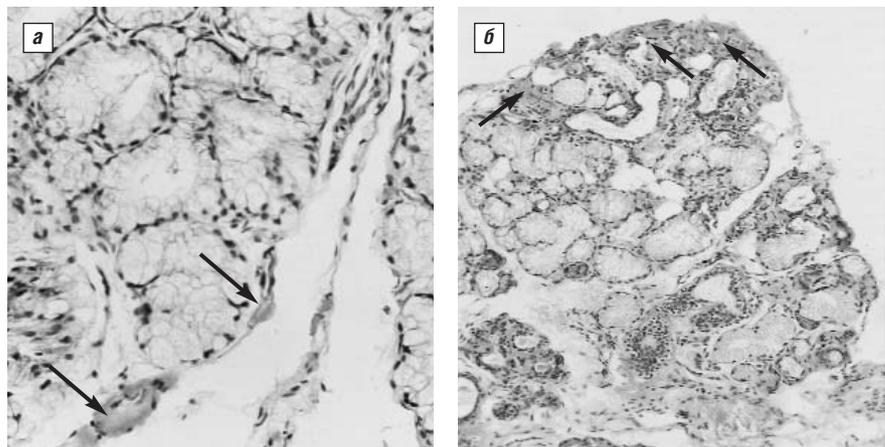


Рис. 2. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2008 г. а – двенадцатиперстная кишка: отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. $\times 250$; б – МСЖ: отложения масс амилоида в стенке сосудов и вокруг междольковых выводных протоков. Окраска конго красным. $\times 400$

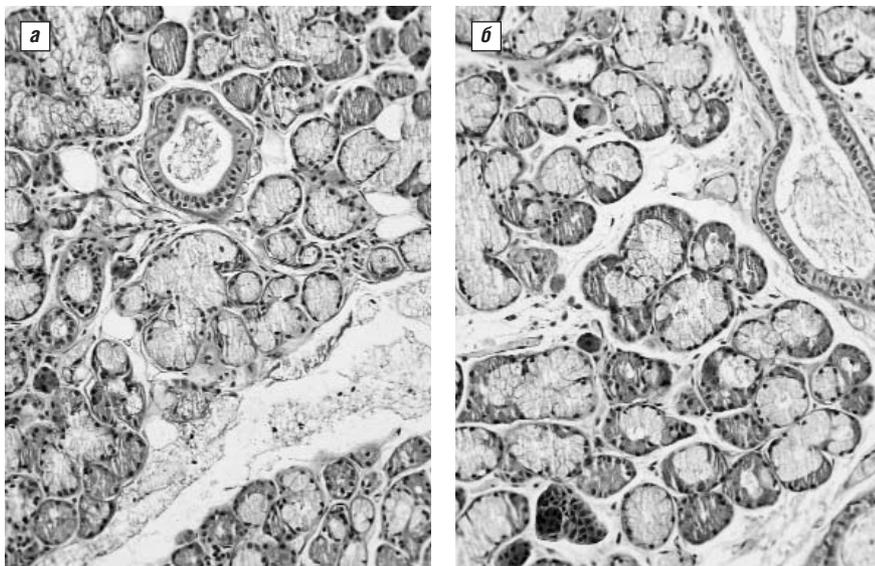


Рис. 3. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2013 г. *а* – двенадцатиперстная кишка: отсутствие масс амилоида. Окраска конго красным. $\times 250$. *б* – МСЖ: отсутствие масс амилоида. Окраска конго красным. $\times 250$

чались и раньше: одно из первых сообщений об этом опубликовано около 80 лет назад, тогда это произошло на фоне применения экстракта печени [12]. Назначение экстракта печени в сочетании с трансфузиями плазмы больной ювенильным РА вызвало снижение активности воспалительного процесса и исчезновение нефротического синдрома, обусловленного амилоидозом [13]. Спустя еще 5 лет артрит был неактивным, а симптомы амилоидоза отсутствовали. Результаты этих работ навели на мысль о том, что полное и длительное подавление активности ревматоидного процесса может вызвать регрессию амилоидоза (подтверждающих эту гипотезу гистологических исследований в то время не проводилось). С введением в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) появилась надежда на возможность эффективного контроля РА и подавления развития амилоидоза, поскольку в период их применения у некоторых больных с этой патологией исчезали почечные симптомы, однако возникающее в дальнейшем обострение основного заболевания приводило к неуклонному прогрессированию амилоидоза [14]. В то же время при резистентном к проводившемуся лечению РА улучшение симптомов амилоидоза не наблюдалось.

Появление новых лекарственных препаратов обязательно сопровождалось публикациями обнадеживающих сообщений об эффективном лечении АА-амилоидоза, в частности об обратном развитии нефротического синдрома при АА-амилоидозе у больных РА на фоне комбинированного лечения ГК и метотрексатом, азатиоприном, циклофосфамидом [15–17]. Согласно наблюдениям

других авторов, перечисленные препараты часто были неэффективными, что приводило к развитию прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелых инфекций, трудноизлечимой диареи и как следствие – высокой смертности [18–20]. Благодаря внедрению в ревматологическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, улучшилось течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний [21], что позволило предполагать возможность успешного применения ГИБП и при АА-амилоидозе. Подтверждением явилось обнадеживающее сообщение о быстрой (в течение нескольких недель) и полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома после применения инфликсимаба в сочетании с метотрексатом у больного РА,

осложнившимся на 10-м году болезни вторичным амилоидозом (гистологически подтвержденным). Через год лечения наблюдалась стабилизация отложенных масс амилоида, подтвержденная повторной сцинтиграфией [22]. Специально проведенное исследование, охватившее 133 больных АА-амилоидозом, 53 из которых получали ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ6) и 80 – их не получали (контрольная группа), показало, что ГИБП снижают риск смерти, но незначительно влияют на возможность избежать гемодиализа в связи с прогрессирующим снижением функции почек (на фоне проводимого лечения 9 больных, получавших ГИБП, и 33 пациента контрольной группы были переведены на гемодиализ; различия статистически недостоверны) [23].

Таким образом, наше наблюдение подтверждает, что на фоне ремиссии основного ревматического заболевания регрессия АА-амилоидоза возможна, даже на нефротической стадии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ, Раденска-Лоповок СГ. АА-амилоидоз при болезни Стилла, развившейся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):95–8 [Murav'ev YuV, Alekseeva AV, Radenska-Lopovok SG. AA amyloidosis in Still's disease, develop in adults. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):95–8 (In Russ.)].
2. Harington TM, Moran JJ, Davis DE. Amyloidosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1981;8(5):833–6.
3. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL, et al. Adult onset Still's disease. Twenty-year follow up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):647–54. doi: 10.1002/art.1780250607
4. Vigneron AM, Kaplan G, Labrousse C, et al. Amylose au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):647–54.

5. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987;30(2):186–94. doi: 10.1002/art.1780300209
6. Reginato AJ, Shumacher HR, Baker D, et al. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17(1):39–57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1
7. Wendling D, Philippe GH, Billerey C, et al. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(4):257–9. doi: 10.1136/ard.50.4.257
8. Bamberg P, Kaur U, Bhusnurmath SR, et al. Adult onset Still's disease in north India. *Rheumatol Int.* 1987;7(4):173–6. doi: 10.1007/BF00270366
9. Cabane J, Michon A, Ziza JM, et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(5):283. doi: 10.1136/ard.49.5.283
10. Migita K, Miyashita T, Maeda Y, et al. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(4):443–8. doi: 10.1093/rheumatology/keh462
11. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265
12. Kennedy WR. Renal amyloidosis. *Can Med Assoc J.* 1935;33(4):385–8.
13. Trasoff A, Schneeberg N, Scarf M. Recovery from multiple rheumatoid arthritis complicated by amyloidosis in a child. *Arch Intern Med.* 1944;74:4. doi: 10.1001/archinte.1944.00210190012002
14. Parkins RA, Bywaters EG. Regression of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1959;1(5121):536–40. doi: 10.1136/bmj.1.5121.536
15. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, et al. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):E7. doi: 10.1016/S0272-6386(98)70154-4
16. Shapiro DL, Spiera H. Regression of the nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with azathioprine. A case report. *Arthritis Rheum.* 1995 Dec;38(12):1851–4. doi: 10.1002/art.1780381220
17. Falck HM, Törnroth T, Skrifvars B, Wegelius O. Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand.* 1979;205(7):651–6. doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06121.x
18. Tanaka F, Migita K, Honda S, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:343–6.
19. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. Intractable diarrhea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:535–41. doi: 10.1136/ard.56.9.535
20. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:498–505. doi: 10.1007/s10067-005-0079-z
21. Насонов ЕЛ. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологии: проблемы и решения. Научно-практическая ревматология. 2008;(2):4–5 [Nasonov EL. The introduction of advanced medical technology in rheumatology: Problems and Solutions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(2):4–5 (In Russ.)].
22. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2571–3. doi: 10.1002/art.10581
23. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1348–54. doi: 10.3899/jrheum.111453

**Ответы на вопросы к лекции
Б.С. Белова, С.В. Шубина,
Р.М. Балабановой, Ш.Ф. Эрдеса
«Реактивные артриты» (с. 420):**

- 1 - В
- 2 - Г
- 3 - А
- 4 - Д
- 5 - А
- 6 - Г
- 7 - В
- 8 - Д
- 9 - Б