

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., 2011

УДК 616.61-003.821-08

О.В. СИНЯЧЕНКО, Т.Б. БЕВЗЕНКО

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК

O.V.SYNYACHENKO, T.B.BEVZENKO

MODERN TREATMENT OF RENAL AA-AMYLOIDOSIS

Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Ключевые слова: амилоидоз, почки, лечение.

Резюме. В обзоре литературы за последние пять лет представлены частота и причины вторичного (реактивного) амилоидоза почек АА, вопросы патогенеза заболевания, представлены современные методы лечения, включая использование лефлуномида, колхицина, эпродисата, противоцитокиновых препаратов (адалимумаб, анакирна, инфликсимаб, этанерцепт), обсуждаются перспективы применения других групп медикаментозных средств патогенетической терапии.

Summary. The frequency and causes of secondary (reactive) renal AA-amyloidosis are presented in the review of literature over the last five years; the issues of the disease pathogenesis, the modern methods of treatment are also presented, including the use of leflunomide, colchicine, eprodisate, anticytokines drugs (adalimumab, anakinra, infliximab, etanercept); application opportunities of other groups of pathogenetic treatment drugs are discussed.

Одной из наименее разработанных в нефрологии проблем по праву считается низкая эффективность медикаментозного лечения больных с амилоидозом почек типа АА (АП-АА) [9, 33]. Среди всех больных с нефроамилоидозом на долю вторичного (реактивного) АП-АА приходится почти 3/4 наблюдений [12], причем 66% из них составляют пациенты с воспалительными ревматическими болезнями суставов, 28% - с инфекционными, 6% - с другой патологией. Вовлечение в патологический процесс почек при системном амилоидозе АА наблюдается в 93% случаев [35].

По данным турецких исследователей в группе больных с амилоидозом морфологически подтвержденный АП-АА встречается в 94% случаев [11], согласно результатам чешских ученых - в 40% [2], итальянских - в 28% [4], а французских - только в 14% [24]. Высокая частота АП-АА в Турции объясняется большим числом наблюдений больных с семейной средиземноморской лихорадкой (периодическая болезнь) - одной из наиболее частых причин АП-АА [37].

Как причины АП-АА ревматоидный артрит (РА) [29] и анкилозирующий спондилит (АС) [20] преобладают не только над другой воспалительной суставной патологией, а и вообще среди всех заболеваний. Значительно реже АП-АА развивается вследствие псориатического (ПсА) и хронического ювенильного артрита, лимфогранулематоза и саркоидоза, гипернефроидного рака и мезотелиом, болезнях Бехчета и Крона, неспецифиче-

ского язвенного колита, хронического бронхита с бронхоэктазами, туберкулеза легких, лепры и пр. [5, 13, 22, 34 и др.]. При хроническом тофусном подагрическом артрите (ПА) вторичный АП-АА развивается чаще у лиц с генетически обусловленным дефектом пуринового обмена, в частности, врожденного нарушения активности фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы [44].

Для диагностики АП-АА проводят световую микроскопию биоптатов почек (окраска препаратов конго-красным, тиофлавином Т и S), электронную, иммунофлюоресцентную и иммуногистохимическую. Значительно меньшей информативностью обладают прижизненные морфологические исследования десны, околоушной железы, подкожно-жировой клетчатки, слизистой оболочки прямой кишки [43]. Среди всех выполняемых нефробиопсий амилоидоз выявляют в 5-6% случаев, а на секционном материале - в 0,5-1%. Прогноз негативными факторами в отношении темпов прогрессирования АП-АА являются выраженные поражения сосудов почек и тяжелый тубулоинтерстициальный компонент патологического процесса [36].

Основной профилактикой развития вторичного АП-АА считается их эффективная патогенетическая терапия предрасполагающих заболеваний [46]. Практически полностью потеряли свою терапевтическую значимость при лечении АП-АА такие препараты, как диметилсульфоксид и унитиол, которые, почему-то, у таких больных продолжают безуспешно использоваться в Украине. Отсутствует какое-либо положительное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов разных групп (в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2) на течение АП-АА у больных с РА, АС, ПсА в процессе относительно продолжи-

Синяченко Олег Владимирович

(0 62) 295 70 27

synyachenko@ukr.net

тельного применения (более 4 месяцев) этих медикаментозных средств. Сказанное касается также иммунодепрессантов цитотоксического действия (азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид), 4-аминохинолиновых производных (делагил, плаквенил), препаратов золота и D-пеницилламина – основных базисных средств в лечении воспалительных болезней суставов [17, 32, 39]. Более того, терапия цитостатиками должна немедленно прекращаться в случаях появления первых признаков АП-АА.

В свою очередь, противовоспалительное и иммуномодулирующее базисное средство для лечения хронических артритов лефлюномид (арава) подавляет активность дигидрооротат-дегидрогеназы (ключевой фермент биосинтеза пиримидина в клетках *de novo*) и пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, а длительное назначение лефлюномида у таких больных способствует уменьшению содержания сывороточного АА-амилоида (SAA), что позволяет высказать гипотезу о целесообразности использования этого препарата в случаях развития АП-АА [41]. Лефлюномид угнетает синтез в гепатоцитах SAA, индуцированного интерлейкинами (IL) 1 β и 6,

туморонекротическим (TNF) α и ядерным фактором (NF) κ B [26].

Средиземноморская лихорадка связана с наследственной мутацией пирина [5], в результате чего происходит неконтролируемая активация IL1 β и NF κ B, а также дисбаланс иммунорегуляторных цитокинов. АП-АА, обусловленный средиземноморской семейной лихорадкой, относительно неплохо лечится препаратом колхицин (колгаут, колхикум) по 1-2 мг/сут [38]. Колхицин у таких больных предупреждает активацию полиморфноядерных лейкоцитов в тканях почек, тормозит их дегрануляцию, связывает β -тубулин, угнетает внутривисочечный синтез провоспалительных простагландинов, молекул клеточной адгезии и продукцию IL1 β [7], усиливает почечное выведение амилоидассоциированных гликозаминогликанов [27], способствует угнетению усиленного апоптоза и пролиферации клеток в тканях почек и местную активацию TNF α [40] (рис. 1). Нужно отметить, что определенный клинический эффект от длительного применения колхицина достигается у каждого второго больного с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, осложненными АП-АА [6].

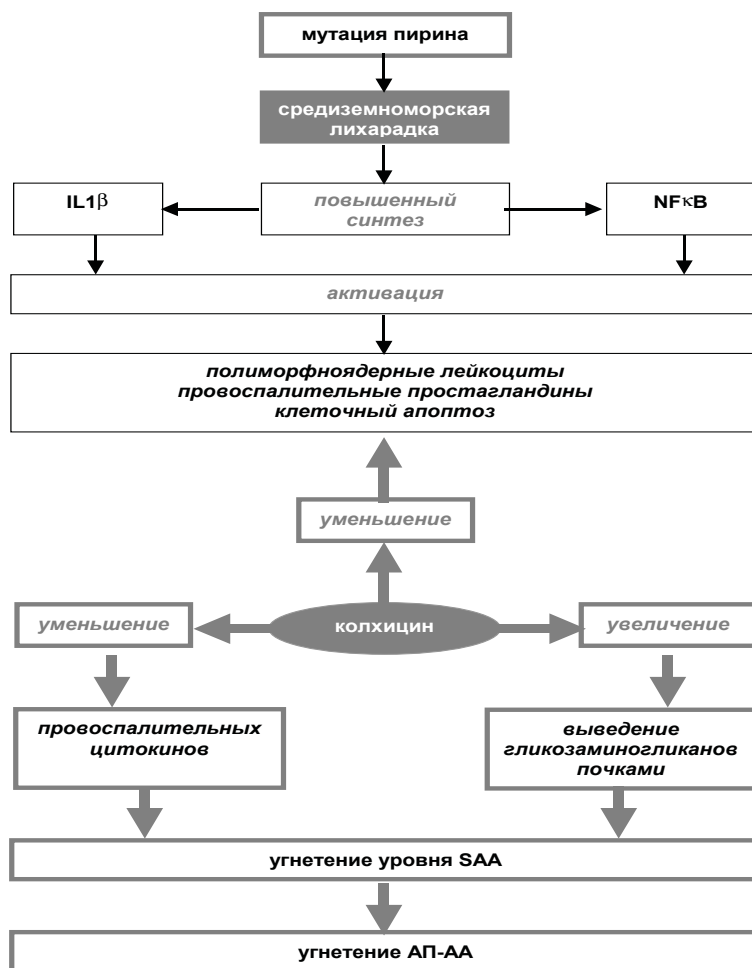


Рис. 1. Механизмы антиамилоидного действия колхицина у больных средиземноморской лихорадкой.

Определенные положительные перспективы при лечении вторичного АП-АА у больных с воспалительными болезнями суставов (РА, АС, ПсА) и аутоиммунными заболеваниями кишечника (бо-

лезнь Крона, неспецифический язвенный колит) возлагаются на антицитокиновые препараты биологической терапии (адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этарнецепт) [25, 29, 39] (рис. 2).

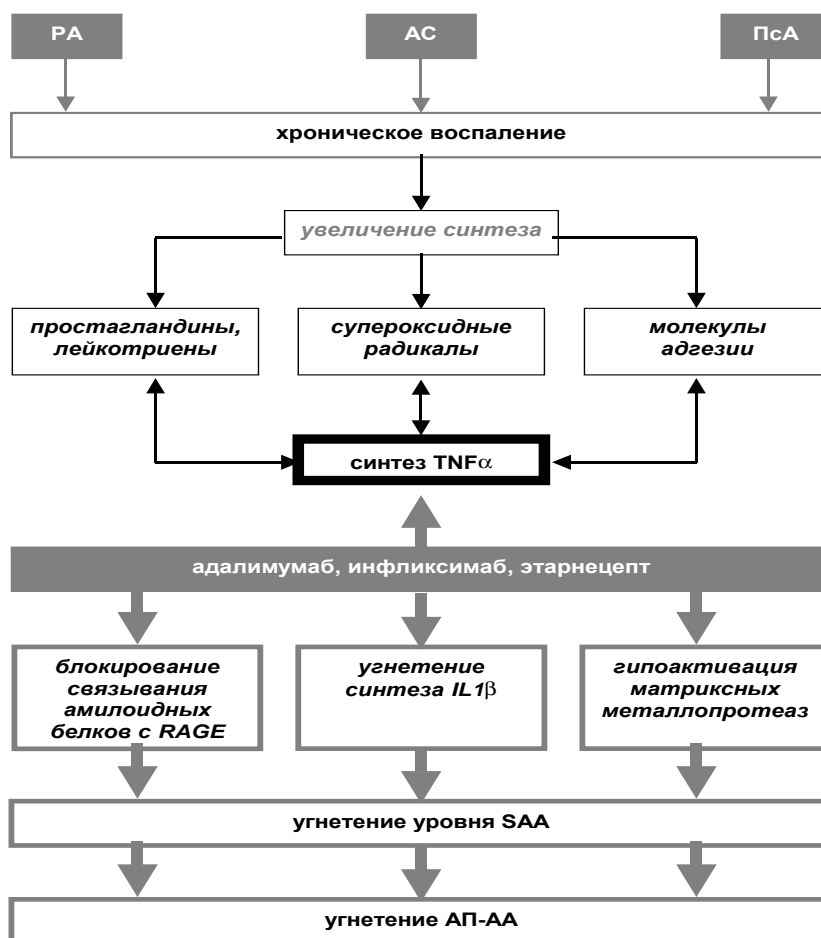


Рис. 2. Механизмы антиамилоидного действия противоцитокиновых препаратов у больных артритами.

У больных хроническими артритами $TNF\alpha$ усиливает экспрессию молекул клеточной адгезии, а посредством активации факторов транскрипции определяет трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов по направлению к пораженным суставам и почкам. $TNF\alpha$ у больных АП-АА может стимулировать синтез других провоспалительных цитокинов ($IL1\beta$, $IL6$, $IL8$), хемокинов, простагландина $E2$, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, матриксных металлопротеиназ, участвовать в процессах стимуляции неоангиогенеза, пролиферации фибробластов и модуляции апоптоза.

Инфликсимаб (ремикейд™) — химерические иммуноглобулин-G1 моноклональные антитела, состоящие на 3/4 из человеческого и на 25% мышиноного белка (мышинный фрагмент содержит место связывания $TNF\alpha$, а человеческий обеспечивает эффекторные функции). Антитела инфликсимаба с высокой афинностью, авидностью и специфичностью связывают растворенный и мембраноассоциированный $TNF\alpha$, вызывают лизис $TNF\alpha$ -продуцирующих клеток,

ингибируют многие биологические эффекты цитокина. На фоне использования инфликсимаба у больных артритами с АП-АА снижаются концентрации в крови $IL1\beta$, $IL6$, растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина, отражающих активацию сосудистого эндотелия. Известны даже случаи полной ремиссии АП-АА при РА в процессе лечения больных инфликсимабом, что сопровождается улучшением скорости клубочковой фильтрации и исчезновением из крови SAA [23].

В течение последних лет инфликсимаб используется одновременно для лечения АП-АА и болезни Крона в случаях такой сочетанной патологии у одних и тех же больных [13]. При АП-АА, обусловленном семейной средиземноморской лихорадкой, лечение инфликсимабом сочетается с применением колхицина [16]. Вызываемое инфликсимабом снижение активности матриксных металлопротеиназ в почках, растворимых молекул адгезии E-селектина и ICAM коррелирует со степенью подавления острофазового ответа.

К еще одному анти-TNF α -препарату относится этанерцепт (энбрел™), который получают соединением TNF α рецепторов с Fc-фрагментом молекулы иммуноглобулина-G1, после чего он действует как экзогенный растворимый TNF α -рецептор, связывает и инактивирует молекулы TNF α . На фоне этанерцепта у больных РА с АП-АА уменьшаются уровни SAA [18] и сывороточного креатинина при увеличении параметров альбуминемии [28]. Наиболее отчетливый эффект этанерцепта при лечении больных АП-АА вследствие РА отмечается у носителей аллеля амилоидного протеина SAA1.3. После применения этанерцепта, воздействующего на гломерулярные TNFR2-рецепторы, хорошие результаты лечения достигаются у больных АС с АП-АА [3].

Существует точка зрения, что этанерцепт может оказаться препаратом выбора во время комплексной терапии пациентов с АП-АА при всех хронических воспалительных болезнях суставов. У 7 из 9 таких больных в процессе лечения этанерцептом достигнуто статистически достоверное уменьшение показателей SAA. Вместе с тем, на фоне применения этанерцепта у такой категории пациентов констатированы по одному случаю бактериального эндокардита, психоза и выраженной лейкопении, что потребовало замены данного антицитокинового средства на адалимумаб или анакинру [32]. Больным, нечувствительным к инфликсимабу и этанерцепту, рекомендуются два разных пути проведения дальнейшей терапии: 1) ингибирование молекулы CTLA-4 абатасептом; 2) подавление количества В-лимфоцитов и повышение уровня активирующего фактора В-клеток ритуксимабом (мабтера™).

Препаратом полностью человеческих рекомбинантных моноклональных антител к TNF α является адалимумаб (хумира™), лечение которым относительно безопасно и хорошо переносится больными, дает положительные результаты в случаях неэффективности других блокаторов TNF α при РА, АС и ПсА. На фоне терапии больных с АП-АА адалимумабом наблюдается угнетение продукции С-реактивного протеина, IL1 β (но не IL12 и IL23), С-телопептида коллагена типа II (но не N-телопептида). Адалимумаб весьма эффективен у больных АС с АП-АА, которые вследствие терминальной почечной недостаточности получают фоновое лечение перитонеальным диализом. Данный противцитокиновый препарат не оказывает дополнительных нежелательных эффектов на течение почечного патологического процесса [20]. Отмечается, что применение адалимумаба при АП-АА у больных с хроническим ювенильным артритом существенно угнетает проявления нефротического синдрома, способствуя относительно быстрому исчезновению гидроторакса и асцита [30].

В качестве средства, подавляющего активность в организме больных АП-АА IL1 β , используется рекомбинантный растворимый антагонист рецепторов IL1 β анакинра [8], иногда в сочетании с колхицином, хотя оценка подобных сочетанных терапевтических мероприятий требует уточнения на репрезентативной численности наблюдений [5]. Анакинра, подавляя функциональную активность IL1 β в почках, снижает синтез в них матриксных металлопротеиназ. Данный препарат у больных АП-АА не только уменьшает в крови концентрацию TNF α , но и улучшает течение патологического почечного процесса [31]. При семейной средиземноморской лихорадке положительные результаты лечения больных с АП-АА достигаются от использования анакинры в случаях неэффективности применения колхицина [1].

В патогенезе АП-АА немаловажное значение отводится амилоидогенным высокомолекулярным гликозаминогликанам, которые входят в состав АА-амилоида. Связывание SAA с гликозаминогликанами способствует индукции конформационных изменений по направлению кросс- β -складчатой структуры усилению амилоидогенеза. В депозитах АА-амилоида находятся ламинин, коллаген IV типа и фибронектин, а также хондроитинсульфат-, дерматансульфат- и гепарансульфатпротеогликаны [42]. Гликозаминогликаны способны связывать фибриллы АА-амилоида, а единственным признаком, общим для всех этих белков, является их способность формировать агрегаты, которые приводят к образованию и отложению АА-амилоида. Транскрипция таких протеинов регулируется во время или непосредственно перед образованием АА-амилоида.

К фибриллярным протеогликанам относится гепарансульфат, вызывающий в почках реконструирование аполипипропротеина высокой плотности с последующим синтезом богатых амилоидным белком SAA агрегатов [10]. Гликозаминогликаны являются молекулами мукополисахаридов, определяющих процессы амилоидогенеза в почках и формируя связи с гликопротеинами. Уровень гликозаминогликанов в моче больных АП-АА уменьшается, что обратно коррелирует с продолжительностью болезни [27]. Как считают R.Kisilevsky et al. [19], в перспективе для лечения АП-АА возможно окажутся весьма полезными антигепарановые препараты.

Блокатором взаимодействия проамилоидных гликозаминогликанов с амилоидным белком АА является ингибитор фибриллогенеза эпролизат (NC-503; 1,3-пропандисульфат; киакта™) [25, 46] (рис. 3).

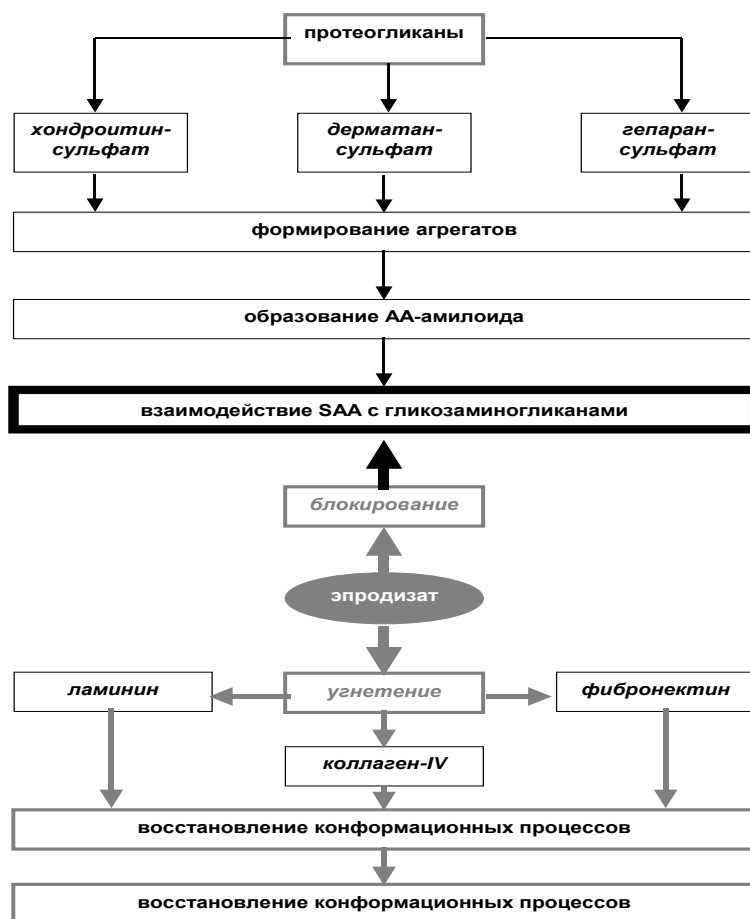


Рис. 3. Механизмы антиамилоидного действия эпродизата.

Препарат препятствует полимеризации АА-амилоида, что тормозит отложение его в тканях почек. На эффективность эпродизата при АП-АА указывают специалисты из разных стран. Проведены даже многоцентровые исследования (включая двойные слепые), в которых продемонстрирована способность препарата тормозить темпы прогрессирования заболевания [9, 15].

И последнее. Хотя делаются пока только первые попытки использования при АП-АА ингибитора сывороточного амилоида Р бис-Д-пролина [21], уже намечаются весьма оптимистичные перспективы такой терапии [14]. Низкий синтез предшественника оксида азота L-аргинина при воспалительных заболеваниях суставов способствует не только формированию эндотелиальной дисфункции сосудов у таких пациентов, но также развитию АП-АА и ускорению темпов прогрессирования почечной патологии [45]. Не исключается, что в будущем для профилактики и лечения АП-АА у больных РА, АС и Пс будут применяться донаторы и/или стимуляторы синтеза оксида азота и L-аргинина (например, нитраты, некоторые кардиоселективные β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы фосфодиэстеразы и ангиотензинпревращающего фермента).

Таким образом, за последнее пятилетие пересмотрены многие позиции в отношении патогенеза и лечения АП-АА, а в клинической практике стали использоваться принципиально новые подходы к патогенетической терапии. Безусловно, в отношении перечисленных групп препаратов еще много неясного, но уже сейчас их применение в комплексной терапии больных АП-АА перспективно и патогенетически обусловлено. Как звучит латинская пословица «se non e vero, e ben trovato» («если это и не верно, то все же хорошо придумано»). Точки над «i» расставит ближайшее будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpay N. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever / N. Alpay, A. Sumnu // *Rheumatol. Int.* - 2010. - Vol. 13, N 4. - P. 40 - 44.
2. Bauerovsky L. Systemic amyloidoses in renal biopsy samples / L. Bauerovsky, E. Honsovsky, R. Rysavsky, C. Povasil // *Cesk. Patol.* - 2009. - Vol. 45, N 3. - P. 64 - 68.
3. Bellissimo S. Response to anti-TNF-alpha treatment for secondary renal amyloidosis in a patient with ankylosing spondylitis / S. Bellissimo, M. G. Ferrucci, A. Gallo, S. Stisi // *Reumatismo.* - 2007. - Vol. 59, N 3. - P. 240 - 243.

4. Bergesio F. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis / F. Bergesio, A. M. Ciciani, M. Santostefano, R. Brugnano // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - Vol. 22, N 6. - P. 1608 - 16018.
5. Bilginer Y. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease / Y. Bilginer, N. A. Ayaz, S. Ozen // *Clin. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 29, N 2. - P. 209 - 210.
6. Byji S. Renal amyloidosis complicating the outcome of chronic inflammatory colitis / S. Byji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, R. Goucha // *Presse Med.* - 2004. - Vol. 33, N 13. - P. 862 - 865.
7. Cerquaglia C. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update / C. Cerquaglia, M. Diaco, G. Nucera, M. La Reginam // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* - 2005. - Vol. 4, N 1. - P. 117 - 124.
8. Church L. D. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): Focus on riloncept (IL-1 Trap) / L. D. Church, S. Savic, M. F. McDermott // *Biologics.* - 2008. - Vol. 2, N 4. - P. 733 - 742.
9. Dember L. M. Eprodisate for AA amyloidosis trial group: eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis / L. M. Dember, P. N. Hawkins, B.P. Hazenberg, P. D. Gorevic // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356, N 23. - P. 2349 - 2360.
10. Elimova E. Heparan sulfate promotes the aggregation of HDL-associated serum amyloid A: Evidence for a proamyloidogenic histidine molecular switch / E. Elimova, R. Kisilevsky, J. B. Ancsin // *FASEB J.* - 2009. - Vol. 23, N 10. - P. 3436 - 3448.
11. Ensari C. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients / C. Ensari, A. Ensari, N. Tyjmer, E. Ertug // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2005. - Vol. 20, N 8. - P. 1721 - 1725.
12. Esteve V. Renal involvement in amyloidosis: Clinical outcomes, evolution and survival / V. Esteve, J. Almirall, E. Ponz, N. Garcya // *Nefrologia.* - 2006. - Vol. 26, N 2. - P. 212 - 217.
13. Fidalgo C. Secondary amyloidosis in a patient with long duration Crohn's disease treated with infliximab / C. Fidalgo, J. Calado, M. Cravo // *Bio Drugs.* - 2010. - Vol. 14, N 24, suppl. 1. - P. 15 - 17.
14. Gillmore J. D. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis / J. D. Gillmore, G. A. Tennent, W. L. Hutchinson, J. R. Gallimore // *Br. J. Haematol.* - 2010. - Vol. 148, N 5. - P. 760 - 767.
15. Hazenberg B. P. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis / B. P. Hazenberg, J. Bijzet, P. C. Limburg, M. Skinner // *Amyloid.* - 2007. - Vol. 14, N 2. - P. 133 - 140.
16. Heras M. Renal amyloidosis in a female with familial Mediterranean fever: Clinical response to treatment with colchicine and infliximab / M. Heras, R. Sanchez, A. Saiz, M. J. Fernandez-Reyes // *Nefrologia.* - 2009. - Vol. 29, N 4. - P. 373 - 375.
17. Icardi A. Kidney involvement in rheumatoid arthritis / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni, U. Romano // *Reumatismo.* - 2003. - Vol. 55, N 2. - P. 76 - 85.
18. Ishii W. A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept / W. Ishii, D. Kishida, A. Suzuki, Y. Shimojima // *Rheumatol. Int.* - 2011. - Vol. 31, N 2. - P. 247 - 250.
19. Kisilevsky R. Heparan sulfate as a therapeutic target in amyloidogenesis: prospects and possible complications / R. Kisilevsky, J. B. Ancsin, W. A. Szarek, S. Petanceska // *Amyloid.* - 2007. - Vol. 14, N 1. - P. 21 - 32.
20. Kobak S. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients / S. Kobak, F. Oksel, Y. Kabasakal, E. Doganavsargil // *Clin. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 26, N 12. - P. 2191 - 2194.
21. Kolstoe S. E. Drug targets for amyloidosis / S.E. Kolstoe, S. P. Wood // *Biochem. Soc. Trans.* - 2010. - Vol. 38, N 2. - P. 466 - 470.
22. Kostadinova-Kunovska S. The possible pathogenesis of AA type amyloidosis in a patient with ulcerative colitis and renal cell carcinoma / S. Kostadinova-Kunovska, G. Petrusevska, L. Grcevska, S. Banev // *Acta Med. Croatica.* - 2006. - Vol. 60, N 3. - P. 251 - 254.
23. Kuroda T. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with infliximab / T. Kuroda, Y. Otaki, H. Sato, T. Fujimura // *Rheumatol. Int.* - 2008. - Vol. 28, N 11. - P. 1155 - 1159.
24. Magy-Bertrand N. Incidence of amyloidosis over 3 years: The AMYPRO study / N. Magy-Bertrand, J. L. Dupond, F. Mauny, A. S. Dupond // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 26, N 6. - P. 1074 - 1078.
25. Manenti L. Eprodisate in amyloid A amyloidosis: a novel therapeutic approach? / L. Manenti, P. Tansinda, A. Vaglio // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2008. - Vol. 9, N 12. - P. 2175 - 2180.
26. Migita K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes / K. Migita, T. Miyashita, Y. Maeda, M. Nakamura // *Rheumatology.* - 2005. - Vol. 44, N 4. - P. 443 - 448.
27. Nadir H. Urinary glycosaminoglycan levels as a marker of renal amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever / H. Nadir, S. Unver, A. M. Ozel, Y. Yazgan // *Ren. Fail.* - 2007. - Vol. 29, N 1. - P. 73 - 77.
28. Nakamura T. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis / T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda, M. Tsukano // *Clin. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 29, N 12. - P. 1395 - 1401.

29. Nobre C. A. Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective / C. A. Nobre, M. R. Callado, C. E. Rodrigues, D. B. de Menezes // *Rev. Bras. Reumatol.* - 2010. - Vol. 50, N 2. - P. 205 - 210.
30. Nowak B. Rapid and complete resolution of ascites and hydrothorax due to nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis in a patient with juvenile chronic arthritis treated with adalimumab / B. Nowak, S. Jeka, P. Wiland, J. Szechiyski // *Joint Bone Spine.* - 2009. - Vol. 76, N 2. - P. 217 - 219.
31. Obici L. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis / L. Obici, A. Meini, M. Cattalini, S. Chicca // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol. 20, N 12. - P. 30 - 34.
32. Perry M. E. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis / M. E. Perry, A. Stirling, J. A. Hunter // *Clin. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 27, N 7. - P. 923 - 925.
33. Pettersson T. Treatment strategies for amyloid A amyloidosis / T. Pettersson, Y. T. Kontinen, C. P. Maury // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2008. - Vol. 9, N 12. - P. 2117 - 2128.
34. Ryan J. G. AA amyloidosis in psoriatic arthritis / J. Y. Ryan, A. M. Dorman, P. G. O'Connell // *Ir. J. Med. Sci.* - 2006. - Vol. 175, N 2. - P. 81 - 82.
35. Saba M. Multisystemic amyloidosis: Clinical study of 39 patients in Lebanon / M. Saba, A. Tohmy, G. Abadjian, F. Haddad // *Presse Med.* - 2005. - Vol. 34, N 9. - P. 640 - 646.
36. Sasatomi Y. Prognostic factors for renal amyloidosis: A clinicopathological study using cluster analysis / Y. Sasatomi, H. Sato, Y. Chiba, Y. Abe // *Intern. Med.* - 2007. - Vol. 46, N 5. - P. 213 - 219.
37. Sen S. A proposed histopathologic classification, scoring, and rating system for renal amyloidosis: Standardization of renal amyloid biopsy report / S. Sen, B. Sarsik // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2010. - Vol. 134, N 4. - P. 532 - 544.
38. Sevoyan M. K. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: A case-control study in Armenia / M. K. Sevoyan, T. F. Sarkisian, A. A. Beglaryan, G. R. Shahsuvaryan // *Med. Princ. Pract.* - 2009. - Vol. 18, N 6. - P. 441 - 446.
39. Smith G. R. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis / G. R. Smith, K. E. Tymms, M. Falk // *Intern. Med. J.* - 2004. - Vol. 34, N 9 - 10. - P. 570 - 572.
40. Solak Y. Colchicine treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease: many points in common / Y. Solak, H. Atalay, I. Polat, Z. Biyik // *Med. Hypotheses.* - 2010. - Vol. 74, N 2. - P. 314 - 317.
41. Targozska-Stypniak B. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients / B. Targozska-Stypniak, M. Dryglewska, M. Majdan // *Pharmacol. Rep.* - 2010. - Vol. 62, N 4. - P. 719 - 725.
42. Trinn C. Amyloidosis / C. Trinn // *Orv. Hetil.* - 2010. - Vol. 151, N 29. - P. 1182 - 1189.
43. Vasala M. More evidence of declining incidence of amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases / M. Vasala, K. Immonen, H. Kautiainen, M. Hakala // *Scand. J. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 39, N 6. - P. 461 - 465.
44. Vernerovsky Z. An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout: the first description of familial occurrence / Z. Vernerovsky, I. Rychlyk, L. Brunerovsky, L. Dvorskykovsky // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* - 2006. - Vol. 25, N 9 - 11. - P. 1305 - 1308.
45. Yilmaz M. I. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction / M. I. Yilmaz, A. Sonmez, M. Saglam, A. R. Qureshi // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19, N 2. - P. 388 - 395.
46. Zdrojewski Z. Amyloidosis in rheumatic diseases / Z. Zdrojewski // *Ann. Acad. Med. Stetin.* - 2010. - Vol. 56, suppl. 1. - P. 7 - 15.

Надійшла до редакції 11.05.2011.

Прийнята до друку 25.05.2011.