



К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(4):252-257. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о частоте, механизмах развития, клинических проявлениях, диагностике и лечении вторичного амилоидоза (АА-амилоидоза) почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей составляет от 0,8 до 2 %, у взрослых с длительностью ЮРА 28,3 года — 8,9 %. В последние годы на фоне иммунобиологической терапии частота АА-амилоидоза почек у взрослых уменьшилась до 2 %. На сегодняшний день установлен основной механизм развития АА-амилоидоза, который заключается в постоянном или периодическом повышении концентрации сывороточного амилоида А (SAA). Установлено, что на синтез SAA влияют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-11 и другие. Для реализации амилоидогенного потенциала SAA необходимо не только воздействие воспалительного процесса в организме, но и его продолжительность. Обсуждается роль генетических факторов в развитии АА-амилоидоза почек при ЮРА. АА-амилоидоз почек чаще всего развивается у детей при системной форме, у взрослых — при системной и полиартикулярной формах ЮРА. Первым симптомом АА-амилоидоза почек является изолированная протеинурия, которая трансформируется в нефротический синдром. Особенности нефротического синдрома заключаются в отсутствии в большинстве случаев гиперхолестеринемии, сочетании у некоторых больных с артериальной гипертензией, гематурией, нарушением функции почек. Основным методом, подтверждающим диагноз АА-амилоидоза почек, является прижизненное морфологическое исследование почек с окраской биоптатов конго красным. Повышение уровня SAA в крови у детей с ЮРА отражает степень воспалительного процесса и рассматривается как фактор риска развития АА-амилоидоза почек. Применение иммунобиологических препаратов (тоцилизумаб, анакинра) при АА-амилоидозе почек у детей с ЮРА имеет терапевтическую эффективность.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; дети; вторичный амилоидоз; обзор

Актуальность проблемы ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) в детском возрасте определяется его высокой распространенностью [1–3]. Прогрессирующее течение заболевания у детей и снижение работоспособности во взрослом возрасте являются важным неблагоприятным социально-экономическим результатом болезни [4]. Ювенильный ревматоидный артрит характеризуется развитием у детей в возрасте до 16 лет эрозивно-деструктивного артрита, проявляющегося деформацией и контрактурами суставов, атрофией мышц, а у части больных — разнообразными экстраартикулярными поражениями [5]. В литературе наиболее

часто описываются поражения сердечно-сосудистой системы, глаз, легких [6–8]. При этом поражение почек у детей с ЮРА является малоизученной проблемой. Следует отметить, что, по данным литературы, почечные изменения могут развиваться вне зависимости от длительности ЮРА и определяют прогноз для данных пациентов [9].

Наиболее неблагоприятным почечным поражением при ЮРА является вторичный амилоидоз (АА-амилоидоз) почек [10, 11]. На сегодняшний день установлен основной механизм развития АА-амилоидоза, который заключается в постоянном или периодиче-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Борисова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsm.a.dp.ua; контактный телефон +380504225709.

For correspondence: Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsm.a.dp.ua; phone +380504225709.

Full list of author information is available at the end of the article.

ском повышении концентрации сывороточного амилоида А (SAA) [12]. Основным местом синтеза SAA является печень. В крови здоровых людей SAA присутствует, как правило, на низких уровнях (20–50 мкг/мл). Он, как и С-реактивный белок, увеличивается в 1000 раз в течение первых 24 часов в ответ на воспаление любой этиологии, а затем возвращается к нормальному уровню [13].

Для реализации амилоидогенного потенциала SAA необходимо не только воздействие воспалительного процесса в организме, но и его продолжительность [14]. Установлено, что на синтез SAA влияют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-2, ИЛ-11 и другие [15–17]. Это подтверждает работа авторов, которые рассмотрели соотношение концентрации SAA в крови и уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 у детей с разными формами ЮРА. Было отмечено, что повышение в крови уровня ИЛ-1β, ИЛ-6 и SAA имеет прямую корреляционную связь, что свидетельствует о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ЮРА [17].

Обращает на себя внимание тот факт, что использование глюкокортикоидов, которые обладают противовоспалительным действием, не уменьшает синтез SAA, а наоборот, его повышает, поскольку при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО-α они увеличивают их способность стимулировать синтез SAA в печени. Поэтому применение глюкокортикоидов является фактором риска развития АА-амилоидоза [18].

Повышение концентрации SAA в крови не может рассматриваться как единственное объяснение развития АА-амилоидоза, так как не у каждого пациента с ЮРА развивается амилоидоз [19]. Следует указать, что описаны четыре гена SAA (SAA1, SAA2, SAA3, SAA4), которые расположены на коротком плече 11-й хромосомы. Из них основными в развитии АА-амилоидоза являются SAA1 и SAA2 [20]. В гене SAA1 различают пять изоформ, из которых наибольшую амилоидогенность приписывают SAA1.1 и SAA1.5 [21]. Существуют сообщения о роли генетического фактора в предрасположенности к развитию АА-амилоидоза. Так, описан клинический случай ребенка с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА и носительством гетерозиготной мутации G196W в MEFV. Заболевание характеризовалось высокой активностью и развитием АА-амилоидоза почек через два года после дебюта ЮРА [22].

В результате нарушения соотношения поверхностных молекулярных зарядов SAA наступает его нестабильность, агрегация в амилоидную фибриллу, которая откладывается во внеклеточных пространствах почек, желудочно-кишечного тракта [23]. В почках амилоид обнаруживают в стенках приносящих и выносящих артериол, капиллярных петлях и мезангии клубочков, базальных мембранах канальцев и строме. По мере прогрессирования процесса клубочки полностью замещаются амилоидом с формированием гломерулосклероза и развитием клинической картины АА-амилоидоза [13].

Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА представлена несколькими исследованиями. Так, J. David et al. [24] в 1993 году сообщили об 1–2 % случаев АА-амилоидоза почек в детском возрасте, А.С. Duarte et al. [25] в 2005 году — о 0,8 %.

Особенно важным является результат катамнестического наблюдения за пациентами с ЮРА. В одном из исследований были проанализированы данные 246 пациентов в возрасте 19–78 лет. АА-амилоидоз почек установлен у 8,9 % пациентов. Продолжительность ЮРА до развития АА-амилоидоза составила 28,3 года. Авторы определили частоту развития АА-амилоидоза в зависимости от формы ЮРА. Наиболее часто данное осложнение развивалось при системном (19,2 %) и полиартикулярном вариантах ЮРА (при отрицательном ревматоидном факторе — 9,8 %, положительном — 2,7 %). Значительно реже АА-амилоидоз отмечался при распространенной олигоартикулярной форме ЮРА (3,6 %), энтезит-ассоциированным (3,1 %), псориазическом (6,7 %) артрите. Ни в одном случае олигоартикулярного персистирующего варианта ЮРА не выявлено признаков АА-амилоидоза [26].

Интерес вызывает исследование T. Lane et al. [23], проведенное в Национальном центре амилоидоза, расположенном в Великобритании. Ретроспективно оценивалась динамика частоты АА-амилоидоза почек за 24 года. Были изучены данные 625 пациентов в трех группах: 1990–1997, 1998–2006, 2007–2014 гг. Средний возраст пациентов с АА-амилоидозом увеличился с 46 (1990–1997 гг.) до 56 лет (2007–2014 гг.). Сравнение показателей АА-амилоидоза почек у пациентов с ЮРА между 1990 и 2014 годами выявило отчетливое снижение частоты данного почечного осложнения с 25 до 2 % ($p < 0,001$). Полученные данные авторы связали с достижениями в терапии ЮРА, а именно — применением иммунобиологических средств [23].

Клиническая характеристика АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА отмечает наличие бессимптомной изолированной протеинурии или нефротического синдрома [27]. В доступной литературе нами выявлено описание 24 клинических случаев АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА в 14 публикациях. Данные анализа клинической характеристики таких пациентов представлены в табл. 1.

Возраст пациентов составлял от 6 до 17 лет, средний возраст — 11,2 года. Несколько чаще АА-амилоидоз встречался у детей старше 10 лет (14 из 24 случаев). АА-амилоидоз почек значительно чаще развивался у мальчиков, чем у девочек (21 случай против 3). Практически все пациенты (23 ребенка) имели системную форму ЮРА. Длительность ЮРА до развития клинических признаков АА-амилоидоза почек составила от 2 до 15 лет (в среднем 7,1 года). У всех пациентов первым симптомом развития почечного амилоидоза являлась протеинурия разной степени выраженности — от 0,5 до 33 г/сутки. Однако генез протеинурии у пациентов не уточнялся до развития нефротического синдрома. У детей с ЮРА проведение скрининга мочи является очень важным методом в ранней диагностике АА-амилоидоза почек [38].

Нефротический синдром характеризовался наличием выраженных отеков в 16 случаях, значительной протеинурии и гипоальбуминемии у всех больных. Особенностью нефротического синдрома было отсутствие гиперхолестеринемии у большинства детей (20 человек). Кроме того, нефротический синдром у 6 детей сочетался с артериальной гипертензией, у 4 — с гематурией, в одном случае — с макрогематурией (табл. 1). У двоих пациентов зафиксировано повышение уровня креатинина крови, у одного из них диагностирована хроническая болезнь почек IV стадии. Оба данных случая закончились летальным исходом в короткие сроки [28, 29]. У одного больного описано выраженное снижение диуреза, которое также закончилось летально [31]. При этом у взрослых нефротический синдром при АА-амилоидозе характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и быстрым снижением функции почек [39].

Для уточнения генеза нефротического синдрома всем детям проведено прижизненное морфологическое исследование почек, что позволило диагностировать у них АА-амилоидоз. В биоптатах почек, окрашенных конго красным, в поляризованном свете амилоид изменяет красный цвет окраски на яблочно-зеленое свечение, которое обнаруживается в клубочках и мозговом слое почек [40]. Ряд авторов подчеркнули низкую информативность ректальной биопсии для диагностики АА-амилоидоза почек [10, 29].

Для оценки риска АА-амилоидоза почек предпочтительно определять уровень SAA в крови. Это показано в исследовании А.А. Степановой [41], которая выявила повышение данного показателя до $286,3 \pm 27,2$ мг/л у детей с ЮРА. При этом следует отметить, что лишь 48 % пациентов имели изолированную протеинурию от 0,1 до 0,4 г/м²/сут и ни в одном случае не сформирова-

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА

Автор	Возраст (годы)/пол	Форма ЮРА	Длительность ЮРА (годы)	Клинические признаки АА-амилоидоза почек						
				Нефротический синдром						Повышение креатинина крови
				Выраженные отеки	Высокая протеинурия	Гипоальбуминемия	Гиперхолестеринемия	Артериальная гипертензия	Гематурия	
J. Hamdan et al., 1986 [28]	6/м	С	4	+	+	+	-	-	+	+
M. Lévy et al., 1987 [29]	7/м	С	2	+	+	+	-	-	-	-
	11/м	П	10	+	+	+	-	-	-	-
	7/м	С	4	-	+	+	-	-	-	-
	17/м	С	15	-	+	+	-	-	+	-
	16/м	П	13	+	+	+	-	-	+	-
	11/м	С	6	-	+	+	-	-	+	-
	6/м	С	4	-	+	+	-	-	-	-
	14/м	С	3	+	+	+	-	-	-	+
S. Kavukçu et al., 1995 [30]	11/м	С	10	+	+	+	+	+	-	-
A.B. Сукало с соавт., 2002 [31]	10/д	С	8	+	+	+	+	+	-	-
C. Duarte et al., 2006 [25]	9/д	С	6	+	+	+	-	-	-	-
A. Sharma et al., 2006 [32]	10/м	С	2	+	+	+	-	-	-	-
N. Akhtar et al., 2008 [33]	16/м	С	5	+	+	+	-	+	-	-
De La Torre et al., 2011 [34]	14/м	С	12	+	+	+	+	-	-	-
L. Cantarini et al., 2012 [22]	9/д	С	4	-	+	+	-	-	-	-
A. Saha et al., 2013 [35]	12/м	С	4	+	+	+	+	+	-	-
R. Topaloglu et al., 2015 [36]	15/м	С	12	-	+	+	-	-	-	-
	10/м	С	2	-	+	+	-	-	-	-
M. Maleknejad et al., 2015 [37]	7/м	С	6	+	+	+	-	+	-	-
M. Kwiatkowska et al., 2015 [10]	16/м	С	14	+	+	+	-	-	-	-
A. Saha et al., 2017 [38]	14/м	С	8	+	+	+	+	-	-	-
	13/м	С	10	-	+	+	+	-	-	-
A. Gupta et al., 2019 [15]	10/м	С	6	+	+	+	-	+	-	-

Примечания: м — мальчик; д — девочка; «+» — наличие признака; «-» — отсутствие признака; С — системная форма; П — полиартикулярная форма.

ровался нефротический синдром. Исходя из полученных данных, автор сделала вывод о риске развития АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с АА-амилоидозом почек в настоящее время активно обсуждается в литературе. Имеется несколько сообщений о купировании нефротического синдрома при АА-амилоидозе почек посредством применения иммунобиологических препаратов [10, 15, 34, 36]. Положительный эффект применения рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) описан в трех клинических случаях у детей с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА [10, 15, 34]. Представлены результаты использования рекомбинантной формы человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1 (анакинра) у двоих пациентов с АА-амилоидозом почек, развившимся на фоне ЮРА [36]. У детей было отмечено снижение уровня протеинурии с 980 до 45 мг/сут. При этом проведение контрольной биопсии почек через два и четыре года не выявило регрессии АА-амилоидоза.

Выводы

1. Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей составляет от 0,8 до 2 %, у взрослых с длительностью ЮРА 28,3 года — 8,9 %. В последние годы на фоне иммунобиологической терапии частота у взрослых снизилась до 2 %.

2. АА-амилоидоз почек чаще всего развивается у детей при системной форме, у взрослых — при системной и полиартикулярной формах ЮРА.

3. Первым симптомом АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА является изолированная протеинурия, которая трансформируется в нефротический синдром. Особенности нефротического синдрома являются отсутствие в большинстве случаев гиперхолестеринемии, сочетание его у некоторых больных с артериальной гипертензией, гематурией, нарушением функции почек.

4. Повышение уровня SAA в крови у детей с ЮРА отражает степень воспалительного процесса и является фактором риска развития АА-амилоидоза почек.

5. Применение иммунобиологических препаратов при АА-амилоидозе почек у детей с ЮРА имеет терапевтическую эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):206-222. doi:10.1016/j.berh.2018.10.004.
2. Fellas A, Hawke F, Santos D, Coda A. Prevalence, presentation and treatment of lower limb pathologies in juvenile idiopathic arthritis: A narrative review. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(9):836-840. doi:10.1111/jpc.13646.

3. Abdwani R, Abdalla E, Al Arawi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:33. Published 2015 Aug 1. doi:10.1186/s12969-015-0030-z.

4. Boyko YaY. Long-term effects of idiopathic rheumatoid arthritis: results of observations of 70 patients. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2014;(2):67-72. (in Ukrainian).

5. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):41-59. doi:10.1080/14397595.2018.1514724.

6. Berezhnij VV, Marushko TV, Marushko JuV. Features of the clinical course of rheumatoid arthritis in adolescents. *Zdorov'e rebenka*. 2006;(1):23-26. (in Ukrainian).

7. Barišić Kutija M, Perić S, Knežević J, Juratovac Z, Vukojević N. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 1):44-49.

8. Liu YC, Tu YL, Wu RC, Huang JL, Yao TC. Life-threatening pneumonitis complicating low-dose methotrexate treatment for juvenile idiopathic arthritis in a child. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(6):415-417. doi:10.1097/PEC.000000000000151.

9. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract*. 2004;96(4):c107-c114. doi:10.1159/000077372.

10. Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome - effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia*. 2015;53(3):157-160. doi:10.5114/reum.2015.53138.

11. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000;93(8):535-542. doi:10.1093/qjmed/93.8.535.

12. Cimaz R, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13582. doi:10.4414/smw.2012.13582.

13. Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review. *Mol Med*. 2018;24(1):46. doi:10.1186/s10020-018-0047-0.

14. Rameev VV, Kozlovskaya LV, Malinina EA, et al. Determination of circulating amyloid precursor proteins in diagnosis and monitoring of disease progression in systemic amyloidosis. *Clinical Nephrology*. 2009;(2):55-62. (in Russian).

15. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK, Barwad A, Phulware RH, Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):153-159. doi:10.1007/s00296-019-04363-z.

16. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):585-603. doi:10.1016/j.rdc.2018.06.004.

17. Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementieva EA, Gurina OP. Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 β , IL-6, TNF- α and serum amyloid (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(5):85-91. (in Russian).

18. Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1992;35(10):1160-1169. doi:10.1002/art.1780351008.

19. Sarkisova IA. Rheumatoid arthritis in development of secondary AA-amyloidosis. *Nephrology and dialysis*. 2006;8(1):15-26. (in Russian).

20. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):67-73. doi:10.1097/00002281-200101000-00011.
21. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Itoh K, Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):124-127. doi:10.1136/ard.60.2.124.
22. Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Galeazzi M, Baldari CT, Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated by early onset amyloidosis in a patient carrying a mutation in the MEFV gene. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):465-467. doi:10.1007/s00296-009-1331-7.
23. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017;24(3):162-166. doi:10.1080/13506129.2017.1342235.
24. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(1):85-90.
25. Duarte C, Gomes C, Correia AJ, Salgado M. Renal amyloidosis: an uncommon complication of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):548-549. doi:10.1007/s10067-005-0048-6.
26. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1428-1435. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1428.
27. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1215-1227. doi:10.1007/s00467-011-1797-x.
28. Hamdan J, Manasra K, Ilahi F. Amyloidosis secondary to juvenile rheumatoid arthritis: a case report from Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr*. 1986;6(4):279-282. doi:10.1080/02724936.1986.11748456.
29. Lévy M, Prieur AM, Gubler MC, et al. Renal involvement in juvenile chronic arthritis: clinical and pathologic features. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(2):138-146. doi:10.1016/s0272-6386(87)80091-4.
30. Kavukçu S, Türkmen M, Saatçi O, Başdemir G, Gülay Z, Cevik NT. Juvenile rheumatoid arthritis and renal amyloidosis (case report). *Int Urol Nephrol*. 1995;27(3):251-256. doi:10.1007/BF02564758.
31. Sukalo AV, Kravtsova GI, Kraeva SS. Secondary renal amyloidosis in a 10 year old girl with juvenile rheumatoid arthritis. *Belorusskii meditsinskii zhurnal*. 2002;(2):122-124. (in Russian).
32. Sharma A, Gupta A, Mitra S, Nada R, Bhattad S, Singh S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Amyloidosis: An Uncommon Complication with a Favourable Outcome. *Indian J Pediatr*. 2016;83(5):477-478. doi:10.1007/s12098-015-1913-1.
33. Akhtar N, Kiran S, Hussain A, Suleman BA, Jaleel S. Renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(2):130-132.
34. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, Pinto J, Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus*. 2011;4(3):178-180. doi:10.1093/ndtplus/sfr004.
35. Saha A, Chopra Y, Theis JD, Vrana JA, Sethi S. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):834-838. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.377.
36. Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):633-640. doi:10.1007/s00467-015-3249-5.
37. Maleknejad M, Moshari J, Azarfar A, et al. Renal amyloidosis due to juvenile rheumatoid arthritis occurring in early childhood. *J Pediatr Nephrol*. 2015;3(2):79-81. doi:10.22037/jpn.v3i2.8203.
38. Saha A, Pais P, Iyengar AA, Abraham AK. Proteinuria in children with juvenile idiopathic arthritis: Making the case for early urinary screening. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(6):1408-1411. doi:10.4103/1319-2442.220854.
39. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(7):821-825. doi:10.1093/rheumatology/40.7.821.
40. Jagusiak A, Rybarska J, Konieczny L, et al. Amyloids, Congo red and the apple-green effect. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):39-46. doi:10.18388/abp.2018_2667.
41. Stepanova AA. Predshestvennik AMILOIDA 8AA-belok v krovi i patologiiia pochek pri revmatoidnom artrite u detei i podrostkov. Diss. kand. med. nauk [The precursor of amyloid 8AA-protein in the blood and kidney pathology in rheumatoid arthritis in children and adolescents: PhD in Med. Sci. diss.]. Saint-Petersburg; 2013. 25 p. (in Russian).

Получено/Received 21.05.2020

Рецензировано/Revised 02.06.2020

Принято в печать/Accepted 12.06.2020 ■

Information about authors

Borysova Tamara, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone +380504225709; ORCID id: https://orcid.org/0000-0001-8347-4348

Samsonenko Svetlana, Assistant the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: 420@dsma.dp.ua; ORCID id: https://orcid.org/0000-0001-6812-0939

Zabolotnia Liubov, Pediatrician, Dnepropetrovsk Children's Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: doctor.wwp3@icloud.com

Badogina Lyudmila, MD, PhD, Associate Professor at the department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; ORCID id: https://orcid.org/0000-0002-2971-9815

Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Бадогіна Л.П.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

До питання щодо вторинного амілоїдозу нирок при ювенільному ревматоїдному артриті в дітей

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо частоти, механізмів розвитку, клінічних проявів, діагностики та лікування вторинного амілоїдозу (AA-амілоїдозу) нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Частота

розвитку AA-амілоїдозу нирок при ЮРА у дітей становить від 0,8 до 2 %, у дорослих з тривалістю ЮРА 28,3 року — 8,9 %. Останнім часом на тлі імунобіологічної терапії частота AA-амілоїдозу нирок у дорослих зменшилася до 2 %. На сьогодні

встановлений основний механізм розвитку АА-амілоїдозу, що полягає в постійному або періодичному підвищенні концентрації сироваткового амілоїду А (SAA). Встановлено, що на синтез SAA впливають прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), ІЛ-2, ІЛ-11 та ін. Для реалізації амілоїдогенного потенціалу SAA необхідний не тільки вплив запального процесу в організмі, але і його тривалість. Обговорюється роль генетичних факторів у розвитку АА-амілоїдозу нирок при ЮРА. АА-амілоїдоз нирок найчастіше розвивається у дітей при системній формі, у дорослих — при системній і поліартикулярній формах ЮРА. Першим симптомом АА-амілоїдозу нирок є ізольована протеїнурія, що трансформується в нефротичний синдром.

Особливості нефротичного синдрому полягають у відсутності в більшості випадків гіперхолестеринемії, поєднанні у деяких хворих з артеріальною гіпертензією, гематурією, порушенням функції нирок. Основним методом, що підтверджує діагноз АА-амілоїдозу нирок, є прижиттєве морфологічне дослідження нирок із забарвленням біоптатів конго червоним. Підвищення рівня SAA в крові у дітей з ЮРА відображає ступінь запального процесу і розглядається як фактор ризику розвитку АА-амілоїдозу нирок. Застосування імунобіологічних препаратів (тоцилізумаб, анакінра) при АА-амілоїдозі нирок у дітей з ЮРА має терапевтичну ефективність.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит; діти; вторинний амілоїдоз; огляд

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.P. Badogina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

On the issue of secondary renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis in children

Abstract. The literature review provides up-to-date data on the frequency, developmental mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment of secondary renal amyloidosis (AA amyloidosis) in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). The incidence of AA amyloidosis in children with JRA is from 0.8 to 2 %, in adults with JRA duration of 28.3 years — 8.9 %. In recent years, on the background of immunobiological therapy, the frequency of AA amyloidosis in adults has decreased to 2 %. To date, the main mechanism for the development of AA amyloidosis has been established, which consists in a constant or periodic increase in the concentration of serum amyloid A (SAA). It has been established that the synthesis of SAA is influenced by proinflammatory cytokines: interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor alpha, IL-2, IL-11 and others. To realize the amyloidogenic potential of SAA, it is necessary to influence not only the inflammatory process in the body, but also its duration. The role of genetic factors in the deve-

lopment of AA amyloidosis in patients with JRA is discussed. AA amyloidosis most often develops in children with a systemic form, in adults — with systemic and polyarticular forms of JRA. The first symptom of AA amyloidosis is isolated proteinuria, which transforms into nephrotic syndrome. The peculiarity of the nephrotic syndrome is the absence of hypercholesterolemia in most cases, and combination with arterial hypertension, hematuria, and impaired renal function in some patients. The main method confirming the diagnosis of AA amyloidosis is a morphological study of the kidneys biopsy specimens with Congo red. An increase in blood SAA in children with JRA reflects the degree of the inflammatory process and is considered as a risk factor for the development of AA amyloidosis. The use of immunobiological preparations (tocilizumab, anakinra) in children with JRA and AA amyloidosis has therapeutic efficacy.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis; children; secondary amyloidosis; review