Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита

Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Сывороточный амилоидный белок А (SAA) является нормальным белком сыворотки крови (служит предшественником фибриллярного тканевого белка АА), синтезируемым в печени, и быстро реагирующим маркером острой фазы воспаления. Постоянная высокая концентрация SAA — один из факторов развития АА-амилоидоза. Как правило, вторичный амилоидоз развивается у пациентов с длительно текущими и плохо контролируруемыми воспалительными заболеваниями, в том числе ревматическими, одним из которых является анкилозирующий спондилит (АС).

Цель исследования — определение уровня SAA при АС и его взаимосвязи с показателями активности болезни.

Пациенты и методы. В исследование включено 124 пациента с АС, соответствовавших модифицированному Нью-Йоркским критериям 1984 г. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов. Всем пациентам проводили определение SAA и СРБ, СОЭ в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации SAA составляла 12,5 мг/л [4; 71,6]. Из 124 пациентов у 31% уровень SAA был <5 мг/л, а у 69% — >5 мг/л. Выявлена сильная связь между уровнями SAA и СРБ ($r=0,80$, $p<0,000001$), значимой связи между SAA и СОЭ не обнаружено ($r=0,31$, $p=0,92$). Корреляция между активностью АС по индексу BASDAI и SAA была слабой ($r=0,3$, $p<0,002$), а с ASDAS-СРБ — умеренной ($r=0,54$, $p<0,00001$).

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между уровнями SAA и СРБ, а также индексами активности АС. Исследование показало, что SAA может использоваться в качестве одного из маркеров воспаления при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; HLA-B27; SAA; СРБ; СОЭ; вторичный амилоидоз.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Сахарова КВ, Черкасова МВ, Эрдес ШФ. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(6):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-72-75

Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity

Sakharova K.V., Cherkasova M.V., Erdes Sh.F.

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

Serum amyloid A protein A (SAA) is a normal serum protein (serving as a precursor of fibrillar tissue protein AA), synthesized in the liver and a rapidly responding marker of the acute phase of inflammation. A constant high concentration of SAA is one of the factors in the development of AA-amyloidosis. As a rule, secondary amyloidosis develops in patients with long-term and poorly controlled inflammatory diseases, including rheumatic diseases, one of which is ankylosing spondylitis (AS).

Objective: to assess the level of SAA in AS patients and its relationship with indicators of disease activity.

Patients and methods. The study included 124 patients with AS who met the modified New York 1984 criteria. The disease activity and functional status of patients were assessed according to the recommendations of Russian experts. SAA and CRP, ESR in blood serum were measured in all patients.

Results and discussion. The median SAA concentration was 12.5 mg/L [4; 71.6]. Of 124 patients, 31% had SAA levels <5 mg/L and 69% had >5 mg/L. A strong correlation was found between the levels of SAA and CRP ($r=0.80$, $p<0.000001$), no significant relationship was found between SAA and ESR ($r=0.31$, $p=0.92$). The correlation between the AS activity according to the BASDAI index and SAA was weak ($r=0.3$, $p<0.002$), the correlation with ASDAS-CRP was moderate ($r=0.54$, $p<0.00001$).

Conclusion. A statistically significant relationship was found between SAA and CRP levels, as well as the AS activity indices. Research has shown that SAA can be used as one of the markers of inflammation in AS.

Key words: ankylosing spondylitis; HLA-B27; SAA; CRP; ESR; secondary amyloidosis.

Contact: Kseniya Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Sakharova KV, Cherkasova MV, Erdes ShF. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-72-75

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, преимущественно поражающее лиц молодого трудоспособного возраста, которое у ряда пациентов вследствие высокой клинко-лабораторной активности и недостаточного эффекта терапии может вызывать серьезные осложнения, в частности вторичный амилоидоз.

АА-амилоидоз (ранее известный как вторичный АА-амилоидоз) – заболевание, характеризующееся отложением фибрилл во внеклеточной ткани [1]. Амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы – сывороточного амилоидного белка А (SAA) – посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию β -слоя [2]. Амилоидные фибриллы связываются с другими фрагментами, включая гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент сыворотки (SAP), образуя отложения, нарушающие структуру и функции тканей и органов [3]. АА – это аполипротеин плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, который синтезируется гепатоцитами в результате изменения регуляции транскрипции при действии провоспалительных цитокинов [4]. Средняя концентрация SAA в плазме крови здоровых людей составляет 3 мг/л, но она может увеличиваться до 2000 мг/л и более при острой фазе воспаления [5]. Стойкий высокий уровень SAA служит предпосылкой для развития амилоидоза АА, хотя, по неизвестным причинам, амилоидоз встречается только у небольшой части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [6, 7]. В ретроспективном анализе частота гистологически подтвержденного АА-амилоидоза при АС составила 5,7% [8], тогда как средняя продолжительность жизни больных от момента верификации диагноза амилоидоза – 30–60 мес [1]. Однако при интенсификации терапии у большинства таких пациентов наблюдается благоприятный прогноз [9].

По данным литературы, АА-амилоидоз чаще развивается у пациентов с ранним началом заболевания, длительным периодом от дебюта до установления диагноза, поздним началом терапии, персистирующей высокой клинко-лабораторной активностью и поражением периферических суставов, синовиальная оболочка которых при воспалении активно продуцирует SAA [1].

Основными органами-мишенями амилоидоза являются почки, печень и селезенка. Более чем в 90% случаев на ранних стадиях в клинической картине заболевания преобладают протеинурия, нефротический синдром и/или нарушение функции почек. Если своевременно не проводить эффективную терапию амилоидоза, это неизменно приводит к терминальной стадии почечной недостаточности.

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 органных нарушений. Однако считается, что выявление даже бессимптомных отложений амилоида должно являться основанием для назначения более эффективной терапии [1].

При длительном течении амилоидоза с клинически значимым поражением почек прогноз определяется эффективностью системной противовоспалительной терапии ос-

новного заболевания. По данным наблюдения за самой большой когортой пациентов с АА амилоидозом, медиана выживаемости с момента установления диагноза достигала 133 мес [10]. Одновременно была определена четкая связь между выживаемостью и концентрацией SAA. У больных с концентрацией SAA в сыворотке крови >155 мг/л риск смерти увеличивался в 17,7 раза по сравнению с пациентами, у которых его уровень был <4 мг/л. При содержании SAA от 4 до 9 мг/л риск смертности возрастал в 4 раза. Отложения амилоида регрессировали при средней концентрации SAA <10 мг/л, а наиболее благоприятный прогноз отмечался у пациентов с уровнем белка <4 мг/л.

Таким образом, можно предположить, что обнаружение высокого уровня SAA будет способствовать раннему выявлению вторичного амилоидоза у больных АС и оптимизации терапии для предотвращения развития этого грозного осложнения и улучшения прогноза.

Цель исследования – оценка уровня SAA и его взаимосвязи с показателями активности АС.

Пациенты и методы. В исследование включено 124 пациента с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с февраля по ноябрь 2020 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [11]. Всем пациентам проведено лабораторное обследование, общепринятое при диагностике и мониторинге АС. Дополнительно 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. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1 Общая клиническая характеристика больных
Table 1 General clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	1,3/1
Возраст, годы, М±σ: на момент включения в исследование на момент начала заболевания	38,1±12,9 23,5±9,9
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,6; 6,2]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [2,2; 3,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [7; 27]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [1,4; 24,9]
HLA-B27, %	91,1
Периферический артрит, %	56,4
Энтезит, %	76,6
Коксит, %	65,3

Примечание. BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности АС); ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности АС по уровню СРБ).

В обследованной группе мужчин было всего на 22% больше, чем женщин, а длительность заболевания в среднем составляла около 15 лет. Практически у всех пациентов был выявлен антиген HLA-B27, большинство имели высокую активность, энтезит, коксит и периферические артриты.

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). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации SAA составила 12,5 мг/л [4; 71,6]. Из 124 больных у 31% уровень SAA был < 5 мг/л, у 69% – > 5 мг/л. В 17,5% случаев отмечалось повышение уровня SAA при нормальных показателях СРБ, в то время как только у 2 пациентов наблюдалась обратная ситуация – увеличение уровня СРБ при нормальном показателе SAA. В свою очередь, 50 (40,3%) больных при нормальном значении СОЭ имели повышенный уровень SAA, а 7 (5,6%), наоборот, при ускоренной СОЭ – нормальное содержание SAA. Средние уровни SAA, СРБ и СОЭ у мужчин и женщин не различались. В табл. 2 представлены особенности клинической картины АС в зависимости от уровня SAA.

Пациенты с повышенным уровнем SAA при меньшей длительности АС имели более высокие значения ASDAS-СРБ и СРБ, у них чаще выявлялись периферические артриты по сравнению с больными с нормальной концентрацией SAA в сыворотке крови.

Выявлена сильная связь между уровнями SAA и СРБ ($r=0,80$, $p < 0,000001$), значимой связи между показателями SAA и СОЭ не обнаружено ($r=0,31$, $p=0,92$). Корреляция между активностью АС по индексу BASDAI и SAA была слабой ($r=0,3$, $p < 0,002$), а с ASDAS-СРБ – умеренной ($r=0,54$, $p < 0,00001$).

Обсуждение. Уровень SAA при АС изучен недостаточно. В одном из исследований сообщалось о взаимосвязи повышенного уровня амилоидного белка с клинической активностью АС и острофазовыми показателями воспаления – СОЭ и СРБ [12]. Результаты нашей работы также показывают сильную связь между SAA и уровнем СРБ, тогда как связь с BASDAI была слабой, а с ASDAS-СРБ – умеренной. Различий в уровне SAA между мужчинами женщинами не обнаружено, что согласуется с данными, полученными при раннем ревматоидном артрите (РА) [13].

При изучении целесообразности оценки уровней СОЭ, СРБ и SAA для прогнозирования ответа на лечение препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α при АС было установлено, что пациенты с наиболее высокими значениями СРБ и SAA лучше отвечали на терапию. Было высказано предположение, что эти данные могут облегчить мониторинг активности заболевания и дальнейший прогноз у больных АС [14]. Сходные данные были получены и при РА [13]. Согласно результатам исследования, SAA по сравнению с СРБ активнее синтезируется и имеет более широкий динамический диапазон ответа. Во время фазы острого воспаления уровень сывороточного амилоида может возрастать до 1000 раз, а период его распада значительно короче, чем у СРБ [15]. Была продемонстрирована умеренная связь между уровнями SAA и СРБ, независимо от метода лечения или регулярности посещения исследовательского центра. Было сделано предположение, что повышенный уровень SAA в сыворотке крови может быть более точным маркером активности РА, чем уровень СРБ, а также показателем прогноза при раннем РА. В связи с этим предложено использовать определение уровня SAA в сыворотке крови в качестве альтернативного

Таблица 2. Клинические особенности АС в зависимости от уровня SAA
Table 2. Clinical features of AS depending on the level of SAA

Показатель	SAA ≤ 5 мг/л (n=38)	SAA > 5 мг/л (n=86)	p
Пол (мужчины/женщины)	1,4/1	1,3/1	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$:			
на момент включения в исследование	37,8 $\pm$ 3,8	38,2 $\pm$ 12,6	0,9
на момент начала заболевания	25,3 $\pm$ 11,3	22,7 $\pm$ 9,1	0,3
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [7; 19]	10 [2; 16]	0,0003
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 6,2]	5,6 [4,5; 6,4]	0,3
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [2; 2,9]	2,9 [2,1; 3,2]	0,003
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5; 20]	15 [9; 34]	0,7
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,25 [0,3; 3,7]	14,6 [4,2; 36,5]	0,000001
HLA-B27, %	84,2	93	0,4
Периферический артрит, %	39,4	59,8	0,04
Энтезит, %	84,2	65,2	0,3
Коксит, %	63,1	66,2	0,3

маркера воспаления для оценки активности РА [13]. В нашем исследовании у ряда пациентов повышенный уровень SAA выявлялся при нормальной концентрации СРБ и СОЭ, что также обосновывает необходимость определения амилоидного белка при АС, особенно в отсутствие острофазового ответа.

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между уровнями SAA и СРБ, а также индексами активности АС. Исследование показало, что SAA может использоваться в качестве одного из маркеров воспаления при АС.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Лысенко (Козловская) ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ 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 Russ.)].
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):583-96. doi: 10.1056/NEJMra023144.
3. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223-41. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131243.
4. Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, et al. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA1) from human high-density lipoprotein. *Biochemistry*. 1982 Jul 6;21(14):3298-303. doi: 10.1021/bi00257a008.
5. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem*. 1998 Nov;35 (Pt 6):745-53. doi: 10.1177/000456329803500607.
6. 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.
7. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):371-3.
8. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ. Частота АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по данным ГУ Института ревматологии РАМН). Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):20-2. [Murav'ev YuV, Alekseeva AV. Frequency of AA-amyloidosis in rheumatic diseases (according to the State Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(3):20-2. (In Russ.)].
9. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, et al. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2191-4. doi: 10.1007/s10067-007-0679-x. Epub 2007 Jul 5.
10. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
11. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА 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 Russ.)].
12. Yung SY, Park MC, Park YB, et al. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48(2):218-24. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218.
13. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 17;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y.
14. De Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1484-90. doi: 10.1002/art.24838.
15. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(4):335-48. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.40.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

9.09.2021/15.11.2021/18.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Разработка методов терапии рефрактерного тяжелого анкилозирующего спондилита» (AAA-A20-120041390035-8).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAA-A20-120041390035-8 «Development of treatment methods for refractory severe ankylosing spondylitis».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>