



Амилоидоз

Амилоидоз – обычно системное заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением особого эозинофильного белка, различающегося по происхождению, – амилоида, вызывающего нарушения функции различных органов.

Амилоид является сложным гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами.

- 
-
- **Амилоидоз**, амилоидная дистрофия, нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса — амилоида.
 - Развитие амилоидоза связано с извращением белково-синтетической функции ретикуло-эндотелиальной системы, накоплением в плазме крови аномальных белков, служащих аутоантигенами и вызывающих образование аутоантител.
 - В результате взаимодействия антигена с антителом происходит осаждение грубодисперсных белков, участвующих в образовании амилоида.
 - Откладываясь в тканях (например, в стенках сосудов, железистых и т. п.), амилоид вытесняет функционально специализированные элементы органа, что ведёт к гибели этого органа.



Различают следующие основные формы амилоидоза:

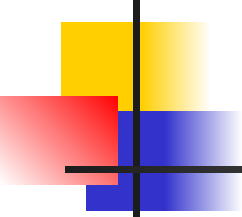
- первичный амилоидоз, по-видимому, представляющий собой врожденную ферментопатию, наследуемую аутосомно-доминантным путем (возможно, имеется несколько форм врожденного амилоидоза);
- вторичный, возникающий на фоне длительных хронических заболеваний, характеризующихся распадом тканей и всасыванием продуктов распада (при туберкулезе легких и других органов, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите и других заболеваниях) или значительными иммунопатологическими нарушениями (неспецифический язвенный колит, сывороточная болезнь и т. д.);
- идиопатический;
- старческий амилоидоз.

- С помощью электронной микроскопии и рентгеноструктурных методов четко показаны упорядоченность строения амилоида, наличие в нем волокнистых структур.
- Размеры фибрилл составляют 7,5 – 10 нм в поперечнике и до 800 нм в длину. Фибрилла состоит из полипептидных цепей с кросс-бета-конформацией, что определяет двойное лучепреломление при окраске конго красным, свойственное амилоиду.
- Кроме фибриллярного белка, в состав амилоида входит другой белок – так называемый Р-компонент, который одинаков при всех формах амилоидоза.
- Роль Р-компонента в амилоидогенезе неясна. Возможно, это нормальный сывороточный белок, который связывается с амилоидными фибриллами.

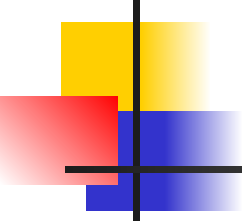
Классификация амилоидозов

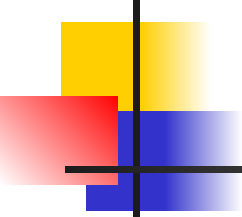


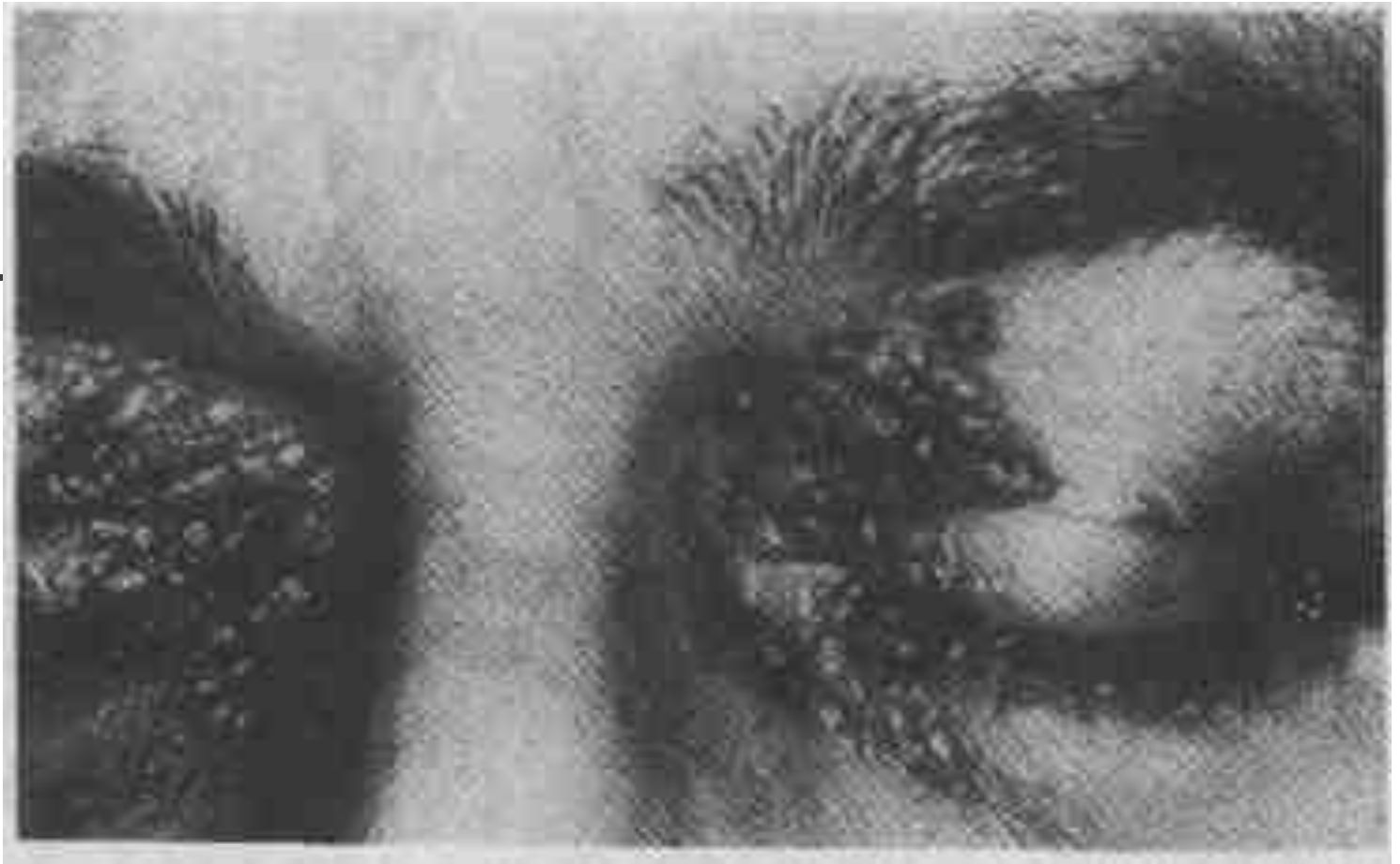
| КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ | БЕЛОК — ПРЕДШЕСТВЕННИК АМИЛОИДА | АМИЛОИД-ПРОТЕИН |
|--|--|------------------------|
| Первичный системный амилоидоз | Легкая цепь Ig | AL |
| Амилоидоз, связанный с миеломой | Легкая цепь Ig | AL |
| Вторичный системный амилоидоз Первичный локализованный кожный амилоидоз | Сывороточные амилоид-А-липопротеины | AA |
| Пятнистый амилоидоз | Тонофиламенты кератиноцитов | - |
| Лихеноидный амилоидоз | Тонофиламенты кератиноцитов | - |
| Узловатый амилоидоз | Легкая цепь Ig (вырабатывается местно плазматическими клетками) | AL |

- 
-
- Амилоидоз классифицируют по клинической картине и типу белка в отложениях амилоидных фибрилл.
 - При пятнистом и лихеноидном вариантах амилоид образуется из дегенерированных тонофиламентов кератиноцитов.
 - При узловатом амилоидозе амилоид формируется из легких цепей AL-белка, продуцируемого местно плазматическими клетками. Его не отличить от первичного системного амилоидоза, поэтому все больные с узловатым амилоидозом обследуются для исключения системного заболевания.

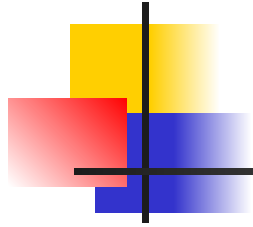
Как определить амилоид?

- 
- В световом микроскопе амилоид определяется в виде аморфных гиалиноподобных эозинофильных отложений.
 - Амилоид дает зеленую окраску (с щелочной Конго рот), красноватую метахромазию с кристалл виолет и желтовато-зеленую флюоресценцию с тиофлавином Т.
 - Эти окраски не абсолютно специфичны для амилоида, т. к. ложноположительные результаты встречаются при других гиалиноподобных отложениях.

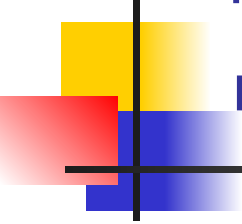
- 
-
- Поражение пищеварительной системы встречается при любой форме амилоидоза, особенно некоторых ее отделов (языка - макроглоссия, кишечника, печени).
 - В большинстве случаев поражение пищеварительной системы представляет лишь одну из многих локализаций процесса (одновременно имеет место амилоидоз почек, кожи, скелетной мускулатуры, нервной системы и других органов и тканей).



- Первичный системный амилоидоз. Характерные периорбитальные пурпурные бляшки



- Лихеноидный амилоидоз. Многочисленные шелушащиеся папулы на передней поверхности голени



Другие органы, которые вовлекаются в процесс при первичном или связанном с миеломой амилоидозе

- Макроглоссия и поражение слизистых полости рта встречаются в 20 % случаев, гепатомегалия — в 50 %. Вовлечение сердца проявляется или рестриктивной кардиомиопатией, или сдавливающим перикардитом. Поражение периферической нервной системы характеризуется парестезиями, периферической нейропатией и ущемлением срединного нерва (запястный, карпальный, туннельный синдром). Почечная недостаточность развивается обычно на поздних стадиях и может стать причиной смерти.

Этиология и патогенез

- В зависимости от этиологии и особенностей патогенеза выделяют идиопатический (первичный), приобретенный (вторичный), наследственный (генетический), локальный амилоидоз, амилоидоз при миеломной болезни и ALUD-амилоидоз.
- Наиболее часто встречается вторичный амилоидоз, который по происхождению приближается к неспецифическим (в частности иммунным) реакциям.

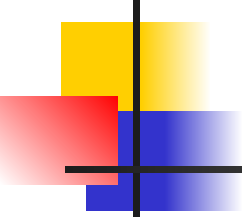
Вторичный амилоидоз развивается:

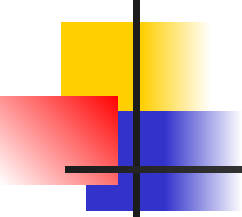
- при ревматоидном артрите,
- болезни Бехтерева,
- туберкулезе, хронических нагноениях – остеомиелите,
- бронхоэктатической болезни,
- реже при лимфогранулематозе,
- опухолях почки, легкого и других органов,
- сифилисе,
- неспецифическом язвенном колите,
- болезнях Крона и Уиппла,
- подостром инфекционном эндокардите,
- псориазе и др.

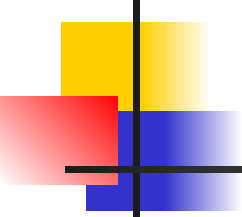
Казуистически редко амилоидоз наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани, саркоидозе.

- **Наследственный амилоидоз** в нашей стране обычно связан с периодической болезнью, которая передается по аутосомно-доминантному типу. При этом заболевании амилоидоз может быть единственным проявлением.
- Реже встречаются другие формы наследственного амилоидоза. В частности, выделяют португальский нейропатический амилоидоз, характеризующийся периферической полинейропатией, нарушением функции кишечника, иногда изменением внутрисердечной проводимости, импотенцией,

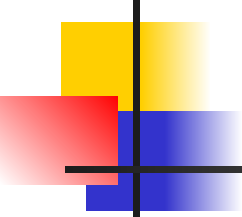
- Отложения амилоида обнаруживают во многих органах, в основном в стенках мелких сосудов и нервах. Аналогичный вариант семейного амилоидоза описан в Японии.
- Другая форма наследственного нейропатического амилоидоза с поражением верхних конечностей, в основном кистей, помутнением стекловидного тела была прослежена в семье швейцарского происхождения.
- Сходный вариант амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования наблюдали в немецкой семье.
- Финский вариант – амилоидоз с атрофией роговицы и краниальной невропатией, Известны также наследственный кардиопатический амилоидоз (датский тип), нефропатический амилоидоз с глухотой, лихорадкой и крапивницей.

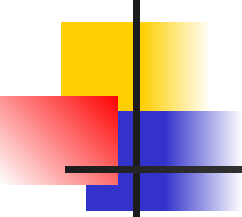
- 
-
- В отличие от вторичного и наследственного амилоидоза при первичном амилоидозе установить причину или наследственный характер заболевания не удастся.
 - По структуре амилоида и характеру поражения внутренних органов к первичному амилоидозу близок амилоидоз при миеломной болезни, который выделяют в отдельную группу.
 - В последнее время обращают внимание на развитие амилоидоза в старческом возрасте (особенно у лиц старше 70 – 80 лет), когда поражаются головной мозг, аорта, сердце, поджелудочная железа.

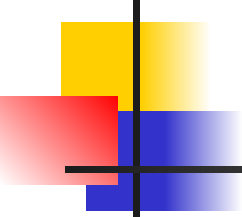
- 
-
- Описывают новые формы амилоидоза, в частности амилоидоз у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, характеризующийся деструктивной артрапатией, синдромом запястного канала и костными дефектами.
 - Вопрос о взаимоотношении между амилоидозом и атеросклерозом остается до настоящего времени открытым, хотя имеются указания, что атероматозные изменения могут способствовать отложению амилоида.

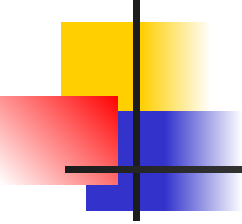
- 
-
- APUD-амилоидоз – особый вид локальной эндокринной формы амилоидоза, при котором образование основного компонента амилоидной фибриллы происходит из продуктов жизнедеятельности клеток APUD -системы (апудоцитов), что характерно для опухолей – апудом.
 - К APUD -амилоидозу относят амилоидоз стромы медуллярного рака щитовидной железы, островков поджелудочной железы, аденомы паращитовидных желез, гипофиза, а также изолированный старческий амилоидоз предсердий.

В последнее время предлагается подразделять амилоидоз по биохимическому составу амилоидных фибрилл.

- 
-
- АА-амилоид – наиболее часто встречающийся и амилоидозе при периодической болезни. Его амилоидный белок, аналогом которого в сыворотке является белок SAA. Данный тип амилоидного белка обнаруживают при вторичном амилоидозе сывороточный предшественник (SAA) является белком, который появляется в сыворотке крови при остром воспалении, опухолях, беременности, ревматических заболеваниях и других состояниях. Показано, что белок SAA синтезируется гепатоцитами, инициатором его синтеза является интерлейкин 1.

- 
-
- АF-амилоид выявляют при наследственных формах амилоидной полиневропатии.
 - Можно предположить, что сывороточным предшественником АF является одна из полиморфных форм нормального преальбумина.
 - AL-амилоид состоит из Ig и фрагментов легких цепей Ig.

- 
-
- В 80-х годах у больных, длительно находящихся на гемодиализе, начали часто выявлять синдром запястного канала, причиной которого было отложение амилоида в синовиальной оболочке (АН-амилоид).
 - Сывороточным предшественником этого типа амилоидного белка является β_2 -микроглобулин.

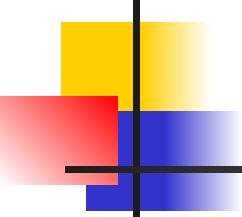
- 
-
- AS-амилоид наблюдается у клинически гетерогенной группы больных пожилого возраста. Сывороточным предшественником данного типа амилоидного белка является преальбумин.

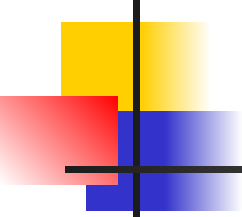


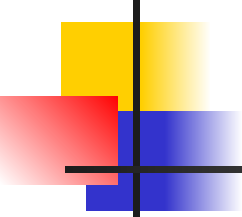
Клиническая картина.

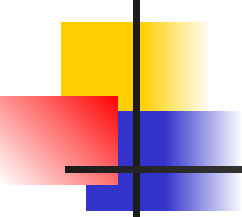
Клинические проявления амилоидоза разнообразны и зависят от локализации амилоидных отложений, их распространенности.

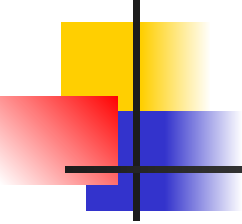
Локализованные формы амилоидоза, например амилоидоз кожи, долго протекают бессимптомно, как и старческий амилоидоз, при котором отложения амилоида в мозге, поджелудочной железе, сердце нередко обнаруживают только на вскрытии.

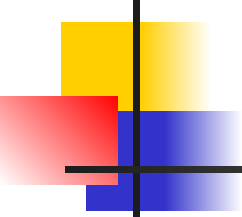
- 
-
- Поражение почек наблюдают обычно при вторичном амилоидозе, реже при первичном и наследственном. Амилоид вначале откладывается в мезангиуме клубочков, затем вдоль базальных мембран.
 - Постепенное распространение амилоидных отложений и вовлечение в процесс сосудистой стенки приводит к развитию основных проявлений амилоидоза почек – нарастающей протеинурии с возникновением нефротического синдрома, почечной недостаточности, иногда артериальной гипертензии.

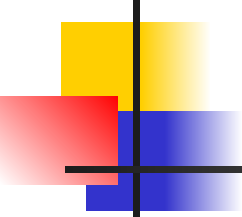
- 
-
- Нефротический синдром наблюдается у 50 – 60% больных. Обычно он развивается постепенно вслед за весьма длительной стадией умеренной протеинурии.
 - У некоторых больных появление нефротического синдрома, спровоцированное интеркуррентной инфекцией, охлаждением, травмой, лекарственными веществами, вакцинацией или обострением основного заболевания, может казаться внезапным.

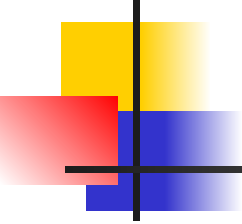
- 
-
- Продолжительная потеря белка почками, достигающая 20 – 40 г/сут, а также ряд других факторов (усиление распада белка в организме, уменьшение всасывания и, следовательно, усиленное выведение белков через желудочно-кишечный тракт) приводят к развитию гипоальбуминемии и связанного с ней отечного синдрома.

- 
-
- Сочетание массивной протеинурии с большими отеками – характерный клинический признак амилоидоза почек. Как правило, отеки развиваются рано и приобретают распространенный и упорный характер; они остаются значительными даже в терминальном уремическом периоде и отличаются резистентностью к мочегонным средствам.
 - Как проявление выраженной диспротеинемии у большинства больных отмечают значительное увеличение СОЭ, измененные осадочные пробы (тимоловая, сулемовая и др.), увеличение содержания α_2 и γ -глобулинов.

- 
-
- Достаточно часто выявляют стойкую микрогематурию, иногда макрогематурию, которая заставляет проводить дополнительное обследование для исключения опухоли.
 - Лейкоцитурия встречается нередко и без сопутствующего пиелонефрита. Поражение канальцевого аппарата почек изучено мало.

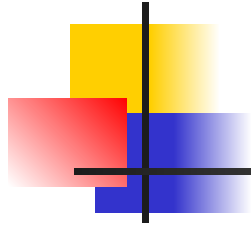
- 
-
- Отложение амилоида в мозговом веществе почек может привести к нефрогенному несахарному диабету, нарушению реабсорбции воды в собирательных трубках, канальцевому ацидозу, не поддающемуся коррекции бикарбонатом.
 - ХПН при амилоидозе характеризуется медленно развивающейся азотемией, нередко в сочетании с выраженной протеинурией и частым отсутствием артериальной гипертензии.

- 
-
- Среди других проявлений амилоидоза следует отметить поражение сердца, которое особенно характерно для первичного амилоидоза. Основные проявления амилоидоза сердца – нарушения ритма и проводимости, прогрессирующая сердечная недостаточность, кардиалгии, обусловленные, по-видимому, поражением мелких коронарных артерий.
 - На ЭКГ обнаруживают снижение вольтажа зубцов, инфарктоподобные изменения.
 - При эхокардиографии выявляют резкое утолщение и уплотнение миокарда, уменьшение размера полости левого желудочка.
 - В результате поражения надпочечников при амилоидозе развивается артериальная гипотензия.

- 
-
- Поражение желудочно-кишечного тракта может проявиться в начальной стадии вздутием живота, снижением аппетита.
 - Значительно ухудшается состояние больных при развитии синдрома мальабсорбции, приводящего к резкому похуданию, изменениям водно-электролитного обмена.
 - Иногда вследствие длительной диареи заметно уменьшаются отеки.

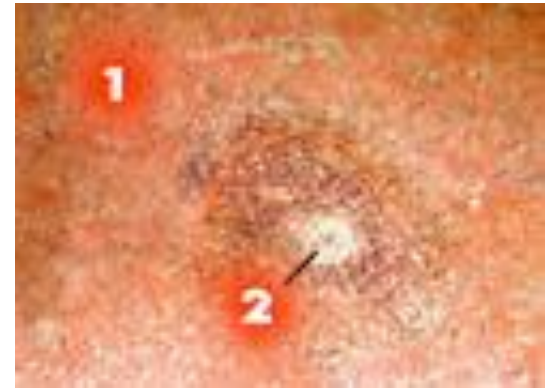
Амилоидоз сердца





- Амилоидоз печени и селезенки обычно не сопровождается существенным нарушением функции этих органов, кроме часто обнаруживаемого повышения уровня щелочной фосфатазы крови при отложении амилоида в печени.
- В 2/3 случаев выявляют увеличение печени, в 1/3 – селезенки.
- При амилоидозе могут поражаться также периферические лимфатические узлы.

Амилоидоз селезенки



- 1-массы амилоида в пульпе
- 2- фолликул с центральной артерией



Амилоидоз пищевода

- **Амилоидоз пищевода** встречается чаще одновременное поражением других отделов пищеварительной системы.
- Характерны дисфагия при проглатывании плотной и сухой пищи, особенно при еде лежа, отрыжка.
- При рентгенологическом исследовании пищевод гипотоничен, перистальтика ослаблена, при исследовании больного в горизонтальном положении бариевая взвесь долго задерживается в пищеводе.
- Осложнения: амилоидные язвы пищевода и пищеводные кровотечения.



- **Амилоидоз желудка : признаки болезни**

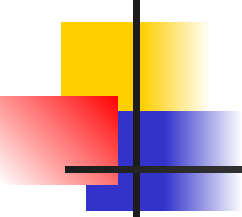
- ощущение тяжести в эпигастральной области после еды, диспепсические расстройства; при рентгенологическом исследовании - сглаженность складок слизистой оболочки, ослабление перистальтики и эвакуации содержимого из желудка.

- **Амилоидоз желудка : осложнения**

- амилоидные язвы желудка, желудочные кровотечения, перфорация язв

- **Амилоидоз желудка : диагностика**

- проводят с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, реже - опухолью. Решающее значение имеют данные биопсии (выявление амилоидоза).

- 
-
- **Амилоидоз желудка** обычно сочетается с амилоидозом кишечника и других органов. Клиническая картина: ощущение тяжести в эпигастральной области после еды, диспепсические расстройства;
 - при рентгенологическом исследовании - сглаженность складок слизистой оболочки, ослабление перистальтики и эвакуации содержимого из желудка.
 - Осложнения: амилоидные язвы желудка, желудочные кровотечения, перфорация язв.
 - Дифференциальный диагноз проводят с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, реже - опухолью.
 - Решающее значение имеют данные биопсии (выявление амилоидоза).

Амилоидоз кишечника наиболее частая локализация амилоидоза.

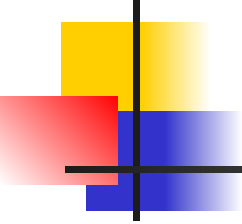
- Амилоидоз кишечника проявляется ощущением дискомфорта, тяжести, реже умеренными тупыми или спастическими болями в животе, нарушениями стула: **запорами** или упорными поносами.
- В крови **анемия**, лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипопротеинемия (за счет гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия.
- Специальные методы исследования обнаруживают нарушение пристеночного пищеварения и всасывания в кишечнике .
- Биопсия слизистой оболочки тонкой и толстой кишок подтверждает диагноз и позволяет провести дифференциальную диагностику с **энтеритами** и колитами, особенно с неспецифическим язвенным колитом.
- Изолированный опухолевидный амилоидоз кишечника протекает под маской опухоли (боль, непроходимость кишечника) и обычно обнаруживается уже на операционном столе.

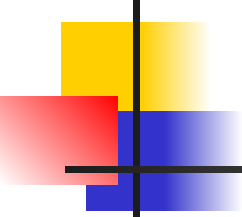


Амилоидоз кишечника :

- **Осложнения:**

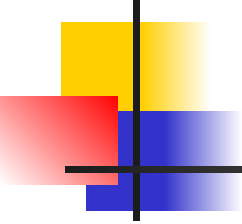
тяжелая гипопропротеинемия вследствие нарушения процессов всасывания в кишечнике, полигиповитаминозы, стенозирование кишечника, амилоидные язвы, кишечные кровотечения, перфорации

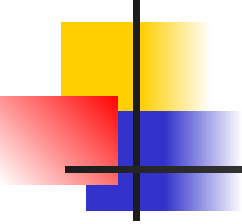
- 
-
- Амилоидоз поджелудочной железы диагностируется редко (протекает под маской хронического панкреатита); характерны тупая боль в левом подреберье, диспепсические явления, панкреатогенные поносы, стеаторея.
 - В тяжелых случаях развивается вторичный сахарный диабет.

- 
-
- **Амилоидоз поджелудочной железы** диагностируется редко (протекает под маской хронического панкреатита); характерны тупая боль в левом подреберье, диспепсические явления, панкреатогенные поносы, стеаторея.
 - Исследование дуоденального содержимого выявляет внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы.
 - В тяжелых случаях развивается вторичный сахарный диабет.
 - В диагностике заболевания большое значение имеет выявление поражения органов и систем: почек, сердца, кожи, селезенки и пр. ; наиболее достоверным методом диагностики амилоидоза является биопсия органов, в пунктатах которых обнаруживают глыбки амилоида при окраске срезов конго красным, метиленовым или генциановым фиолетовым.

Амилоидоз печени

-
- Встречается сравнительно часто. Характерны увеличение и уплотнение печени, при пальпации край ее ровный, безболезнен.
- Реже встречаются боль в правом подреберье, диспепсические явления, спленомегалия, желтуха, геморрагический синдром.
- Решающее значение в диагностике имеет пункционная биопсия печени.

- 
-
- **Амилоидоз печени** встречается сравнительно часто. Характерны увеличение и уплотнение печени, при пальпации край ее ровный, безболезнен. Нередок синдром портальной гипертензии, асцит. Реже встречаются боль в правом подреберье, диспепсические явления, спленомегалия, желтуха, геморрагический синдром. Лабораторные исследования определяют изменение белково-осадочных проб, гиперглобулинемию, гиперхолестеринемию, в ряде случаев - гипербилирубинемию, повышение активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз сыворотки крови; положительная проба с бромсульфалеином. Решающее значение в диагностике имеет пункционная биопсия печени. Осложнения: печеночная недостаточность (в 7% случаев).

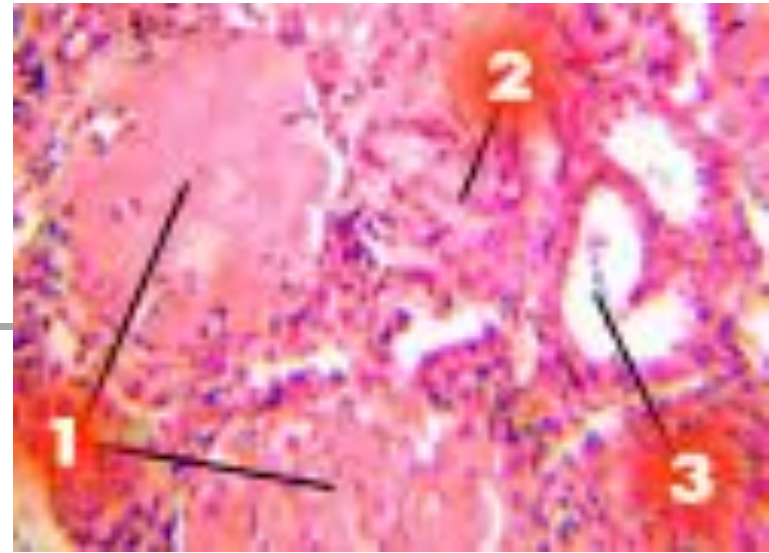
- 
-
- При поражении поджелудочной железы возможны развитие латентного сахарного диабета и изменения активности панкреатических ферментов.



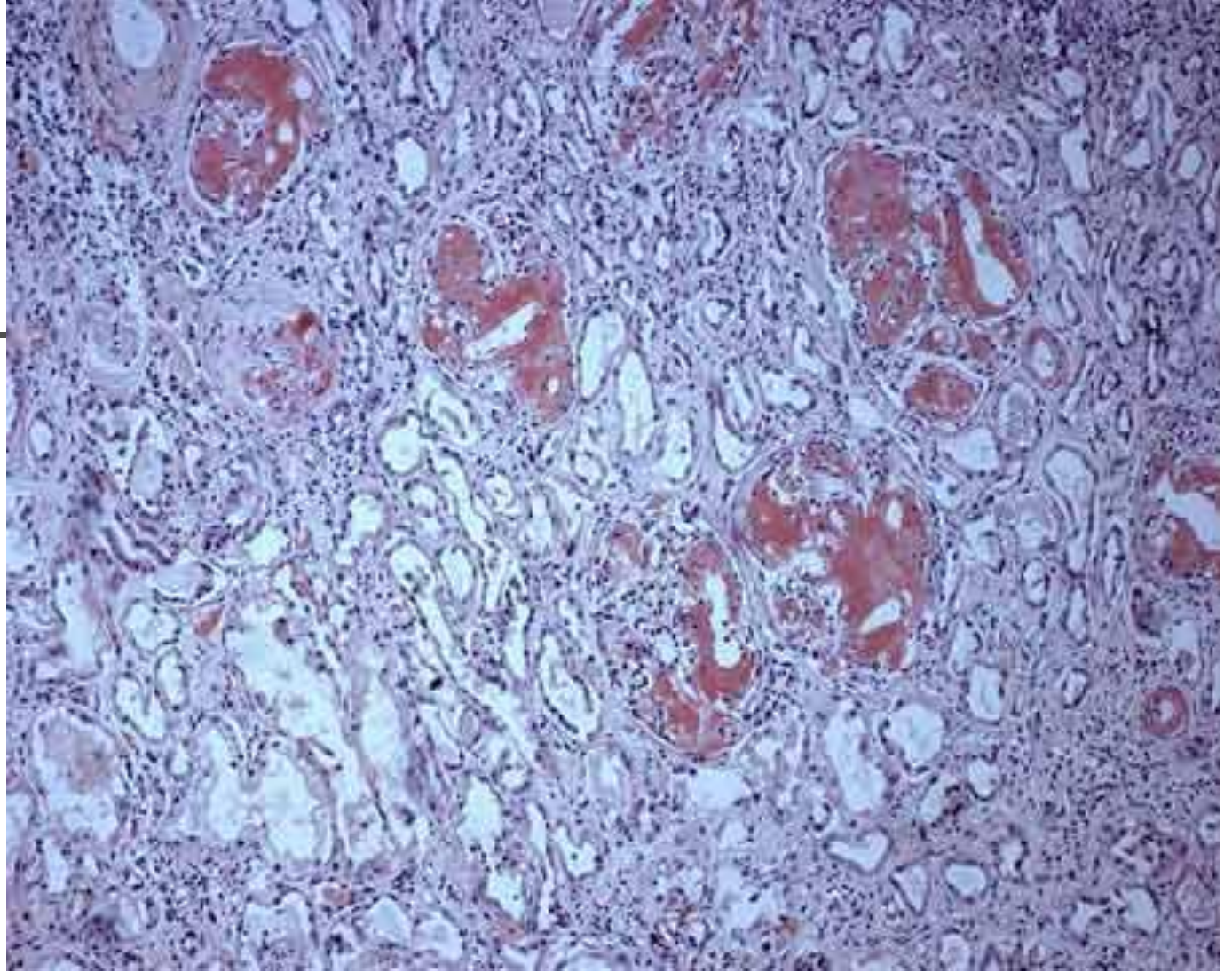
Амилоидоз почек

- **Амилоидоз почек** (амилоидный нефроз, амилоидная дистрофия почек), является частным проявлением общего заболевания, в основе которого лежат сложные обменные изменения, приводящие к отложению в органах и тканях, в том числе и в почках, особого белка (амилоида).
- Это состояние часто связано с длительно существующим воспалением (туберкулез, сифилис), хроническим нагноением (остеомиелит и пр.), с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, подострый бактериальный эндокардит, периодическая болезнь, а также с опухолями (лимфогранулематоз).
- Может встречаться и первичный амилоидоз, причина которого неизвестна.

Амилоидоз почек



- 1 - массы амилоида в строме
- 2 - амилоид в клубочках
- 3 - сохранившиеся канальцы

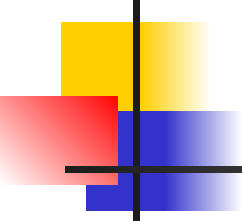


- Амилоидоз почки (окраска Конго-рот).

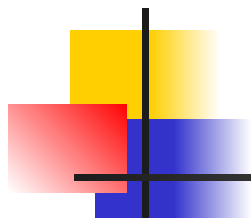
Симптомы и течение



- Больные в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб. Только появление отеков, нарастающая слабость, развитие почечной недостаточности, повышение артериального давления заставляют обратиться к врачу.
- Важнейший признак - большое выделение белка с мочой (протеинурия), которое в свою очередь приводит к значительному снижению его уровня (в первую очередь альбуминов) в крови.
- Из-за потери белка развиваются распространенные отеки (гипопротеинемические).
- В крови повышается содержание холестерина.
- Отеки, высокая протеинурия, снижение уровня белка в крови и повышение в ней уровня холестерина составляют т.н. "нефротический синдром".
- В моче, помимо белка, выявляются лейкоциты, цилиндры, эритроциты.

- 
-
- **Распознавание** проводится на основании выявления нефротического синдрома, длительного существования болезней, которые могли осложниться развитием амилоидоза.

Диагноз подтверждается после гистологического исследования биопсии почки, десны или слизистой прямой кишки (отложения амилоида).

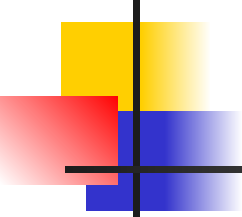


- **Диагноз первичного амилоидоза** основан на тщательном генетическом анализе (выявление амилоидоза у родственников). Лабораторные исследования крови обнаруживают диспротеинемию (гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия; в поздней стадии - увеличение содержания апыфа-2 и бетаглобулинов в сыворотке крови), повышение СОЭ, в ряде случаев - гиперфибриногеномию, повышение содержания холестерина и беталипидов крови.
- Однако эти изменения неспецифичны для амилоидоза.
- Течение прогрессирующее. По мере прогрессирования заболевания больные инвалидизируются.
- Прогноз неблагоприятный. Смерть больных наступает от истощения, почечной, сердечной недостаточности.

Лечение

- В первую очередь направлено на фоновые заболевания: лечение хронических очагов инфекции, системных и опухолевых. Необходим щадящий режим (ограничение физических нагрузок, полупостельный режим), диета. В протеинурической стадии употреблять не менее 1,5 г животного белка на 1 кг массы тела (90-120 г в сутки). Полезна сырая печень (80-120 г ежедневно в течение 6-12 мес.). Жиров не менее 60-70 г/сутки, углеводов - 450-500 г/сутки, овощи и фрукты, богатые витамином С (смородина, капуста, цитрусовые и т.д.). Поваренную соль, если нет отеков, не ограничивают. При больших отеках она противопоказана, рекомендуется бессолевой хлеб. После исчезновения отеков разрешается добавлять в пищу от 1-2 до 4 г соли в сутки. Количество выпитой жидкости ограничивают также только при отеках (оно должно соответствовать объему мочи за предыдущие сутки).
Женщинам, больным амилоидозом, противопоказана беременность.

Симптоматическая терапия

- 
- Возможно применение делагила, колхицина в течение длительного времени.
 - При повышении артериального давления - гипотензивные средства.
 - Поливитамины (парентерально), диуретические средства (при выраженных отеках), переливания плазмы.
 - При печеночной недостаточности - соответствующая симптоматическая терапия.
 - При амилоидозе кишечника, протекающем с упорными поносами - вяжущие средства (нитрат висмута основного, адсорбенты).
 - При изолированном опухолевидном амилоидозе желудочно-кишечного тракта - хирургическое лечение.



Лечение амилоидоза

- Активная терапия основного заболевания (остеомиелита, ревматоидного артрита и др.).
- Диета щадящая, включающая продукты, содержащие большое количество крахмала, солей калия, витамина С.
- Рекомендуется употребление сырой печени (до 100 г в день повторными многомесячными курсами),
- В начальном периоде болезни назначают препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил, хлорохин, резохин) длительно с периодическим осмотром окулиста и контролем числа лейкоцитов крови.
- Глюкокортикоиды не показаны и при наличии нефротического синдрома.
- Тормозящее влияние на синтез фибрилл амилоида оказывают унитиол, L-цистеин, метионин, диметилсульфоксид. Используются антикоагулянты (гепарин), иммуномодулятор.