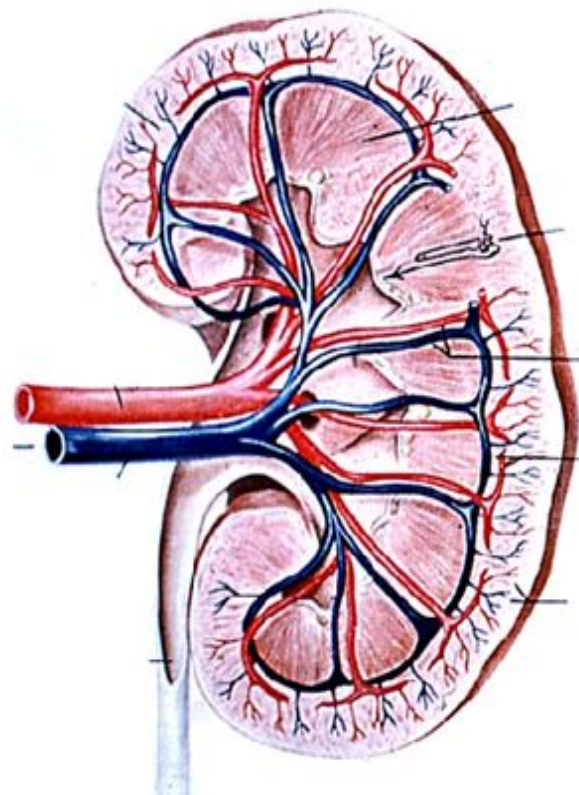


Амилоидоз(ы) (β -фибриллозы)



Лекция А.П.Тофило

АМИЛОИДОЗ

«Трудно назвать какое-либо другое заболевание, кроме амилоидоза, в представлениях о котором в последнее время произошли бы такие существенные изменения»

Л.В.Козловская, В.А.Варшавский, Т.В.Чегаева, Е.П. Проскурнева, В.В.Рамеев. Практическая нефрология 2'1998

Дословно повторено в:

И. А.Саркисова. Нефрология и диализ, т.8, № 1, 2006.

Исторические аспекты

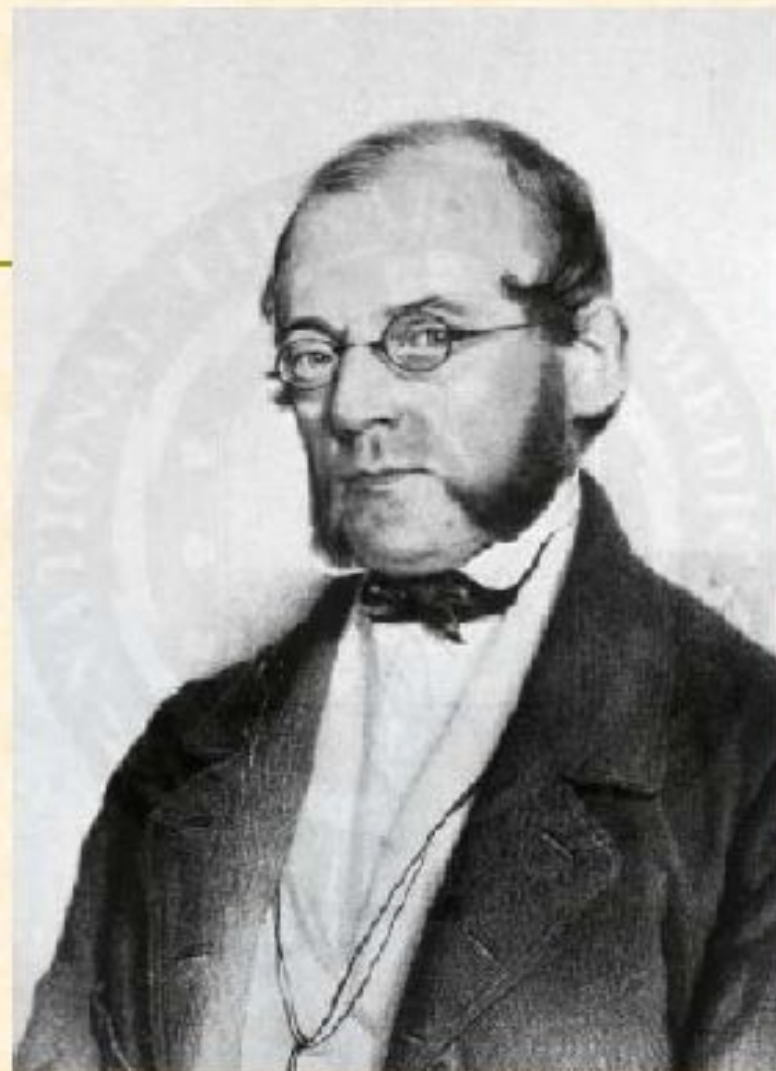
- **Первое описание.** В XVII веке Bonet сообщил результаты наблюдения больного с абсцессом печени и большой селезенкой, содержащей множество белых камней (саговая селезенка).
- **В 1838 г. M.Schleiden предложил термин «амилоид» для обозначения крахмалистого содержимого растений.**

Карл Рокитанский

Karl Freiherr von Rokitansky

(19.02.1804 – 23.07.1878)

- «Линней патологической анатомии»
- Установил связь «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами (1842)
- В 1842 он применил этот термин для описания увеличенной печени и селезенки при хронических заболеваниях
- «Сальное» перерождение органов оценивал как общепатологический процесс (1844)



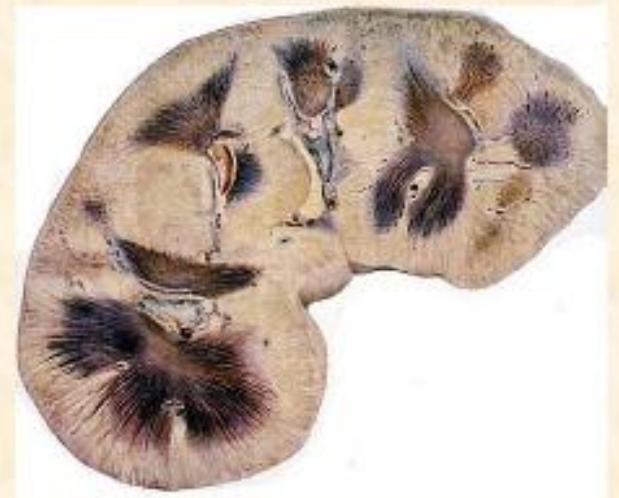
Karl Rokitansky

Рудольф Вирхов
(13.10.1821 – 5.09.1902)



Rudolf (Ludwig Karl) Virchow

Обнаружил, что вещество, выпадающее в тканях при «сальной болезни» Рокитанского, подобно крахмалу окрашивается йодом и назвал его амилоидом (1853).



Рудольф Вирхов (1821 – 1902)

- Утверждал, что амилоид по своему строению близок по составу к углеводам и является фактически крахмалом животного происхождения.



August von Kekule и Fridreich



- Установили белковую природу амилоида (1859)

Исторические аспекты - продолжение



- **В 1955 г. Letterer** показал, что амилоидоз является смесью 2-х белков, один из которых напоминает глобулины сыворотки, а другой коллаген.
- **В 1960 г. A.Cohen и E.Calkins** при помощи электронного микроскопа описали фибриллярную структуру амилоидоза и характерную β -складчатую конфигурацию полипептидных цепей в амилоидных массах.

Эпидемиология амилоидоза

- Среди причин ХПН на долю А приходится около 1% (EDTA 1993)
- В скандинавских странах – больше (в Финляндии – до 19%)
- В Англии – при нефробиопсии А выявляется в 2,8%; в Италии – в 2,5%

Причины развития вторичного амилоидоза

Как и большинство заболеваний, амилоидоз ассоциируется с определенными фенотипами HLA-антигенов

- При всех формах **A** чаще HLA-B5 (23,3-36,5%)
- При первичном **A** HLA-A9 (45,5%)
- При вторичном **A** HLA-1 (33,3%)
- Во всех группах **A** редко HLA-A3
- Отношение  к  1,8 : 1

Во всем мире самая частая форма **A** – вторичный реактивный **AA**-амилоидоз (по Е.М.Тарееву – вторая болезнь), реже – первичный **AL**-амилоидоз (США ?)

Причины развития вторичного амилоидоза

- **Голландия:** РА (56%), хр. легочные инфекции (11%), болезнь Крона (5%), б-нь Бехтерева (5%), туберкулез (3%), периодическая болезнь (2%), лимфогрануломатоз (2%).
- **Турция:** периодическая болезнь (64%)
- **Россия** – по материалам клиники им. Е.М. Тареева
РА, ювенильный артрит, б-нь Бехтерева – вместе 43%, паранеопластический синдром – 17%. Возрастает роль хр. воспалительных заболеваний кишечника.

Что такое амилоидоз ?

Амилоидоз – групповое понятие для определения заболеваний, при которых в органах и тканях откладывается амилоид.

Что такое амилоид ?

Амилоид – сложный гликопротеид, в котором фибриллярные и глобулярные белки связаны с полисахаридами.

Состав и свойства амилоида: амилоид включает фибриллярные и глобулярные белки, связанные с полисахаридами

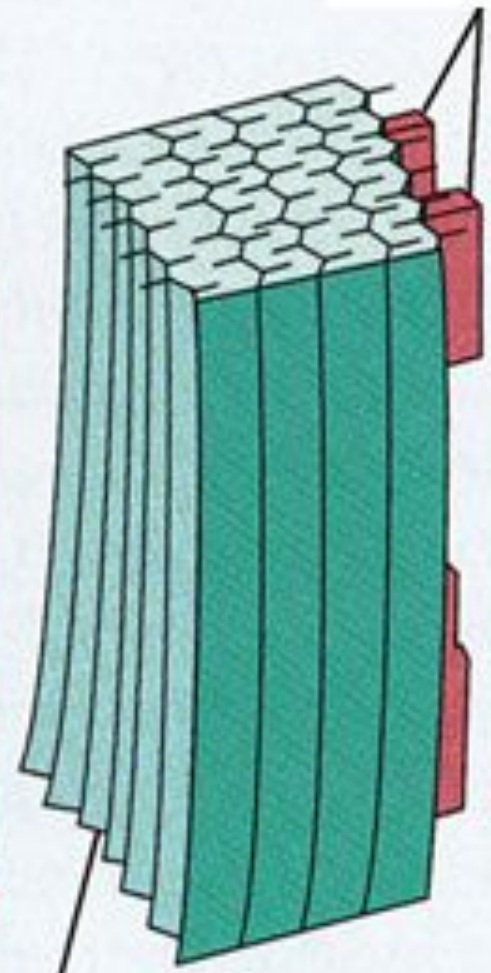
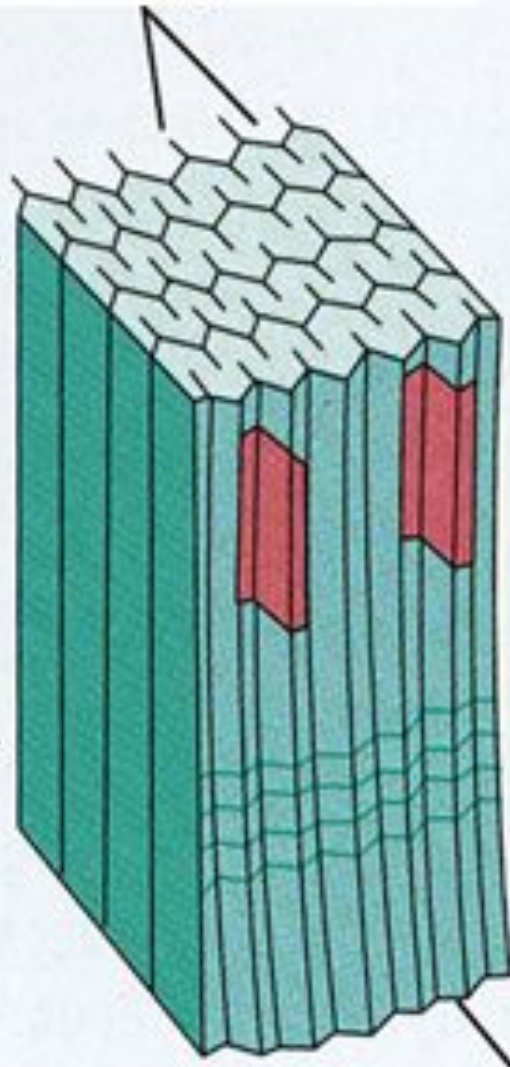
- 1. Фибриллы, неветвящиеся, линейные, ригидные, обладающие β -складчатой конфигурацией.**
- 2. Не собранные в пучки тонкие фибриллы, известные как R- компонент.**
- 3. R- компонент – гликопротеин, ассоциированный с фибриллами при всех амилоидозах, составляет 15-20% общего белка. Фибриллы амилоидоза не растворимы, резистентны к протеазам.**

Цепи амилоидного белка

Молекулы конго-рот



Фибриллы состоят из двух филамент



β -складчатая структура

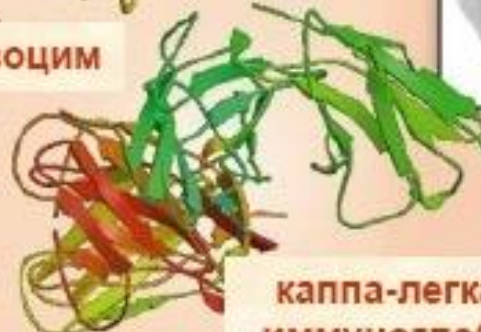
Транстиретин



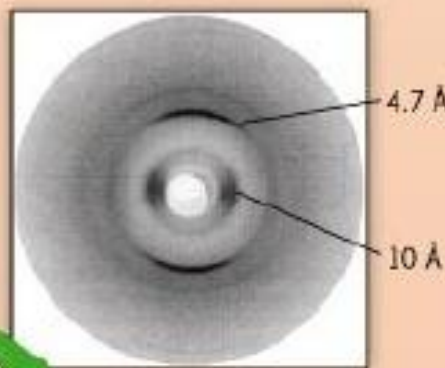
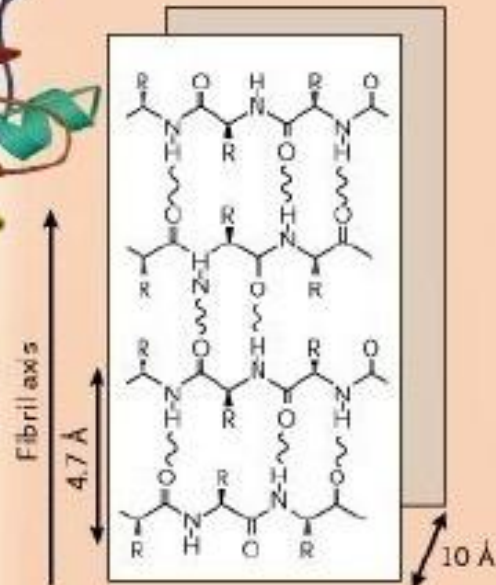
Аполипопротеин А-1



Лизоцим

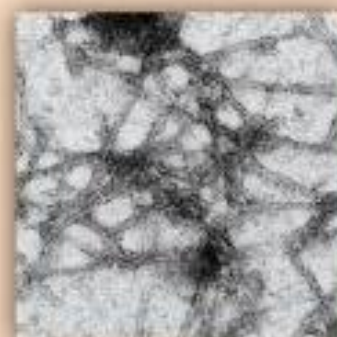


каппа-легкая цепь иммуноглобулинов

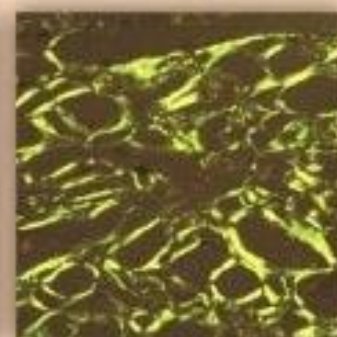


X-ray diffraction pattern

Фибриллы амилоида



Электронная микроскопия



Поляризационная микроскопия

Свойства амилоида

- Сродство к конго – красному и флюоресцентным красителям, таким как тиофлавин
- При окраска конго-красным в поляризованном свете имеет двойное преломление и на срезах – зеленое свечение
- Тяжесть и необратимость амилоидоза объясняется исключительной прочностью связей белково-полисахаридных компонентов амилоида между собой и с теми тканевыми элементами, в которых он выпадает, а также нерастворимостью амилоида и его устойчивостью к протеазам

Классификации амилоидоза

Клинически удобно различать

**Системные
(генерализованные)**

Локальные

По В.В.Серову

Старческие
а)эндокринные
б)неэндокринные

Не старческие

Старение – важный фактор (триггер), способствующий развитию амилоидоза

Причина – конформационные изменения белка, брадитрофия тканей

Триада Шварца: амилоидное поражение сердца, мозга, островков Лангерганса

Возраст в годах	Частота амилоидоза
60 - 70	30%
70 - 80	40%
80 - 90	80%

Есть немутантный старческий ATTR - амилоидоз

Клиническая классификация амилоидоза

1. Первичный амилоидоз

- Возникающий без явной причины
- Ассоциированный с множественной миеломой

2. Вторичный амилоидоз

- При хронических инфекциях
- При ревматоидном артрите и др. заболеваниях соединительной ткани
- При онкологических заболеваниях

3. Семейный (наследственный) амилоидоз

- При периодической болезни
- Португальский и др. варианты

4. Старческий амилоидоз

5. Локальный амилоидоз

Наследственный амилоидоз

1. Нейропатический

- С поражением нижних конечностей: португальский, японский, шведский и др. типы
- С поражением верхних конечностей: типы Швейцария-Индиана, Германия-Мериленд

2. Нефропатический

- Периодическая болезнь V
Лихорадка и боли в животе у шведов и сицилийцев
- Сыпь, глухота и поражение почек (Muckle-Wells) V
- Поражение почек в сочетании с артериальной гипертензией

3. Кардиомиопатический

- Датский – прогрессирующая сердечная недостаточность
- Мексиканско-американский: СССУ, остановка предсердий

4. Смешанный

- Финский – дистрофия роговицы и поражение черепно-мозговых нервов
- Мозговые инсульты

Значком V отмечены амилоидозы, встречающиеся в России

Периодическая болезнь

- **Синонимы** – «семейная средиземноморская лихорадка», «армянская болезнь» - наследственная нефропатическая форма амилоидоза
- **Передается** - аутосомно-рецессивно (16-я хромосома) через несколько поколений
- **Проявляется** - у представителей «древних наций», прежде всего у армян, арабов, евреев-сефардов, но в 50% случаев семейный анамнез отсутствует
- **Клинические проявления:**
 - а) рецидивирующее серозное или фибринозное воспаление висцеральных оболочек,
 - б) развитие амилоидоза почек

Патогенез периодической болезни

- В основе заболевания – генетически детерминированное нарушение обмена катехоламинов
- Как во время приступа, так и вне его повышен уровень дофамин – β – гидроксилазы
- В перитонеальной жидкости снижена концентрация ингибитора C5a-фрагмента комплемента, являющегося фактором хемотаксиса нейтрофилов
- Амилоидоз при этой болезни, по-видимому, не осложнение, а проявление той же генетической аномалии, что и сама болезнь

Патоморфология периодической болезни

- В тканях – расширенные капилляры с пролиферацией в адвентиции, лейко-лимфоцитарная инфильтрация стромы, выпот с большим содержанием фибрина.
- Больных часто ошибочно оперируют по поводу аппендицита, холецистита, панкреатита и т.д.
- При повторных операциях находят спайки

Клинические симптомы периодической болезни

Болезнь протекает с лихорадкой и приступами болей в животе, грудной клетке, суставах

В зависимости от преобладания симптомов выделяют 4 формы болезни

- **Абдоминальная**
- **Торакальная**
- **Суставная**
- **Лихорадочная**

Особенности амилоидоза при периодической болезни

- Амилоидоз АА-типа, но наследственный
- Есть 2 фенотипа
 1. Патология начинается с атак периодической болезни, затем появляется амилоидоз
 2. Болезнь начинается с амилоидоза, затем присоединяются приступы периодической болезни

Всем формам периодической болезни свойственно:

- **Возникновение преимущественно в раннем детстве, но может появиться и позже**
- **Хроническое течение с обострениями и ремиссиями**
- **Стереотипность приступов и их доброкачественность (после приступов болей изменения в органах исчезают)**
- **Единство лабораторных показателей**
- **Безуспешность лечения**
- **Развитие амилоидоза с преимущественным поражением почек**
- **Динамика поражения почек – типичная для амилоидоза, т. е. последовательно сменяются следующие стадии: доклиническая, протеинурическая, нефротическая, уремическая.**

Болезнь Макла - Уэллса

- **Описана у 9 больных из 4-х поколений английских промышленников**
- **Начинается в детстве с приступов лихорадки с уртикарной сыпью (крапивницей), отеком Квинке**
- **К 20 годам – тугоухость, глухота**
- **Затем – развивается амилоидоз почек, селезенки, печени и т.д.**

В России подобный амилоидоз описан О.М.Виноградовой в 1969г. в русской семье в 3-х поколениях, в 1980г. - 2 семьи (1-азербайджанская), в1995г. - 1 семья.

Классификация амилоидоза по ВОЗ, 1993 г.

В основе – белок предшественник (БП)

В настоящее время описано свыше 30 белков предшественников

Системные амилоидозы (генерализованные)

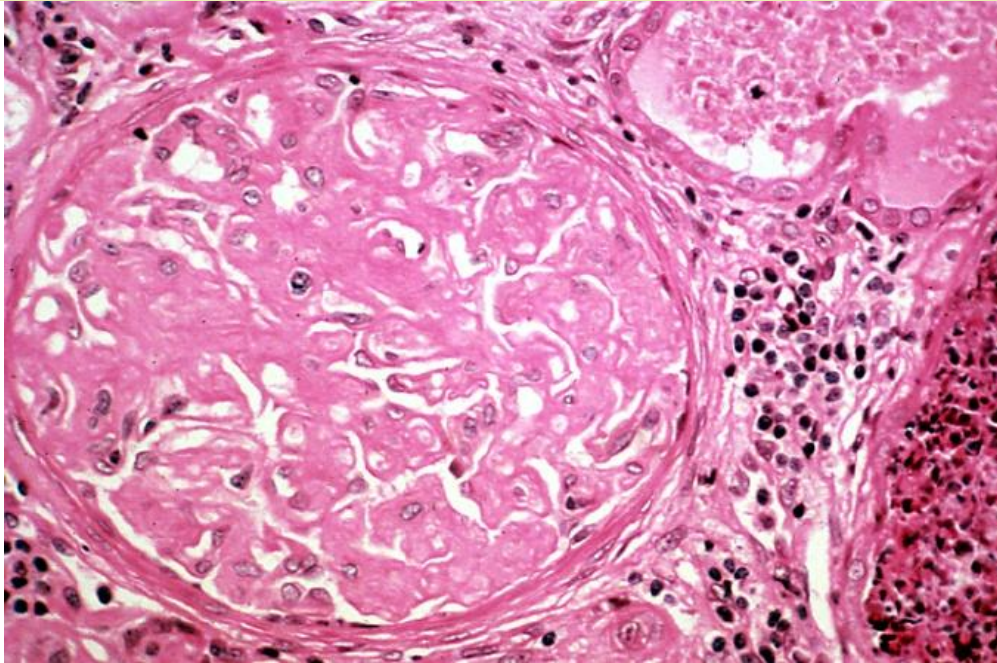
1. АА - вторичный, реактивный (БП-САА)
2. AL – первичный идиопатический или ассоциированный с множественной миеломой (БП-легкие цепи иммуноглобулинов)
3. ATTR – транстиретиновый (БП-транстиретин)
4. А Apo A-1 – апопротеиновый (БП-апопротеин А-1)
5. А β_2 M – диализный (БП- β_2 микроглобулин)
6. А Lis – лизоцимный (БП-лизоцим)
7. А Fib - фибриногенный (нефропатический)
8. А Gel – гелсолиновый (нейропатический)

Классификация амилоидоза по ВОЗ, 1993 г. - продолжение

Локальные амилоидозы

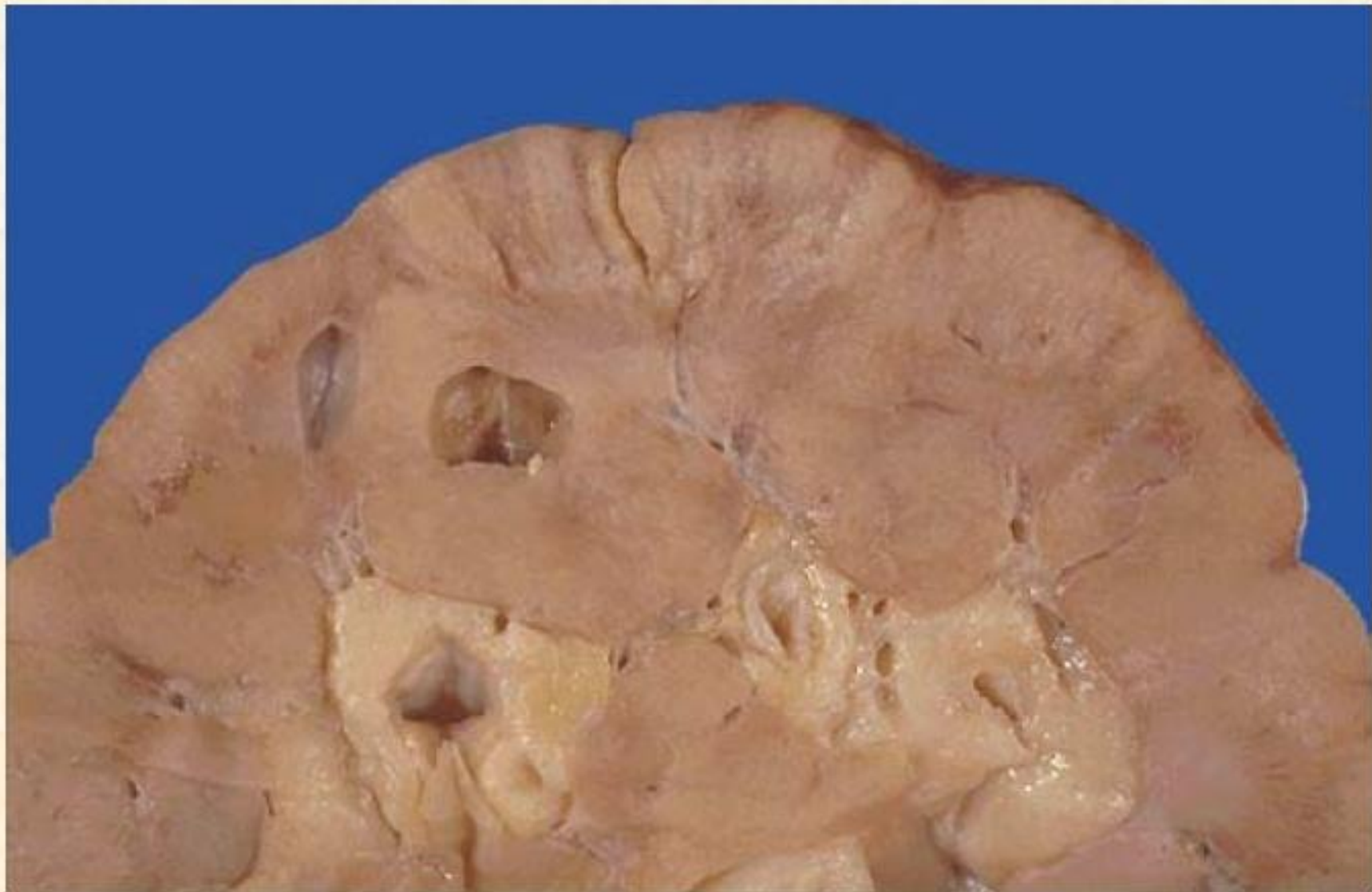
1. **AANF** – БП атриальный натрийуретический фактор старческий эндокринный амилоидоз предсердий
2. **AIAPP** – БП островковый амилоидный полипептид старческий эндокринный амилоидоз подж. ж-зы, с ним связан диабет II типа
3. **A β** – БП сывороточный β -глобулин, церебральный старческий амилоидоз, б-нь Альцгеймера
4. **AK** – БП кератин, старческие кератомы кожи
5. **AS, AS_c, AS_b** – БП не установлен, старческая деменция
6. **AE, AEL, AEP** – БП кальцитонин, глюкагон, инсулин опухоли APUD-системы, выделяющие гормоны
7. **Нестарческий APUD-амилоидоз**, возникает в эндокринных опухолях
8. **Амилоидоз на деструктивной основе (искусственные клапаны и сосуды)**

Амилоидоз почек

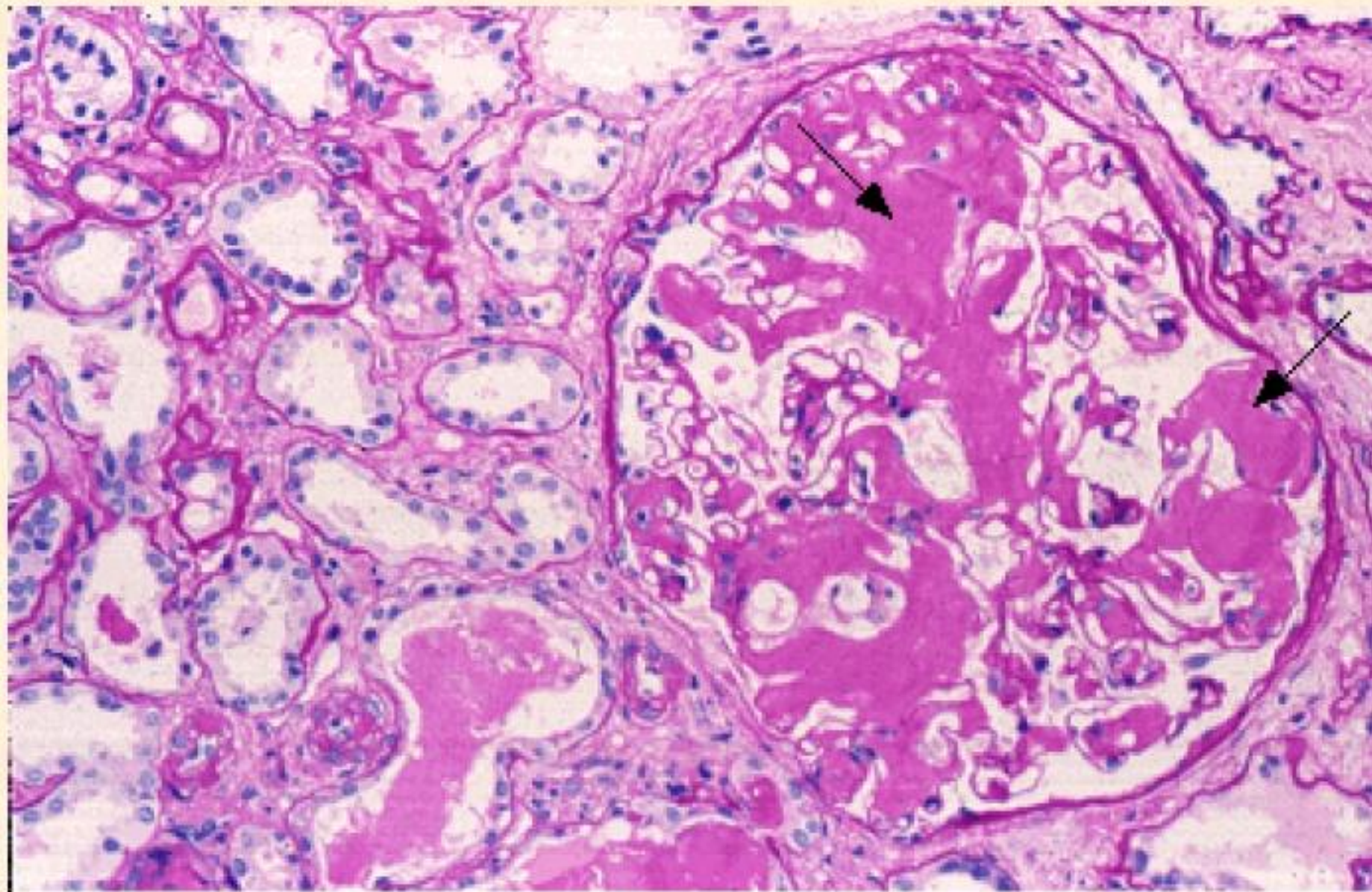


Патоморфология: массы амилоида осаждаются между клетками различных органов и тканей. Отложения амилоида наблюдаются либо вокруг коллагеновых волокон, либо на базальных мембранах или вокруг ретикулярных волокон.

В почках амилоид откладывается сначала в мезангии, затем вдоль базальной мембраны клубочков



Амилоидная почка несколько увеличена в размерах, бледные отложения амилоида располагаются в корковом слое, преимущественно в центральной части.



Клубочек, инфильтрированный амилоидом. Аморфный гиалиновый материал в мезангии и капиллярных стенках.

Гистоисследование

Сердце

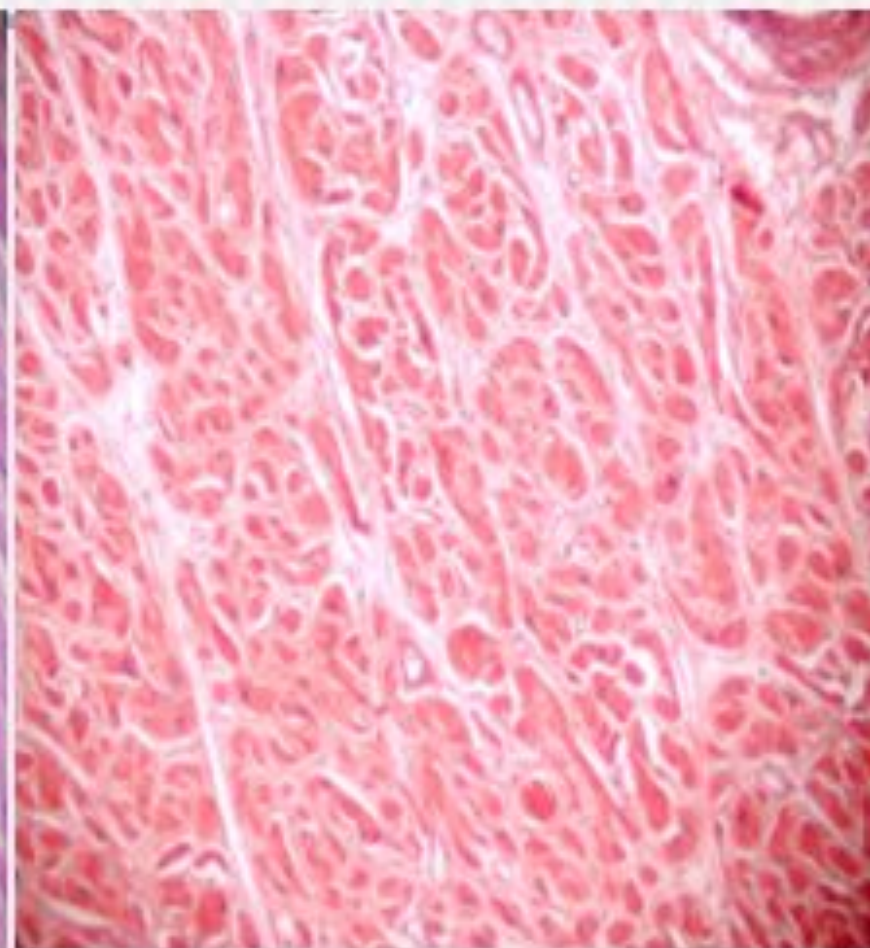
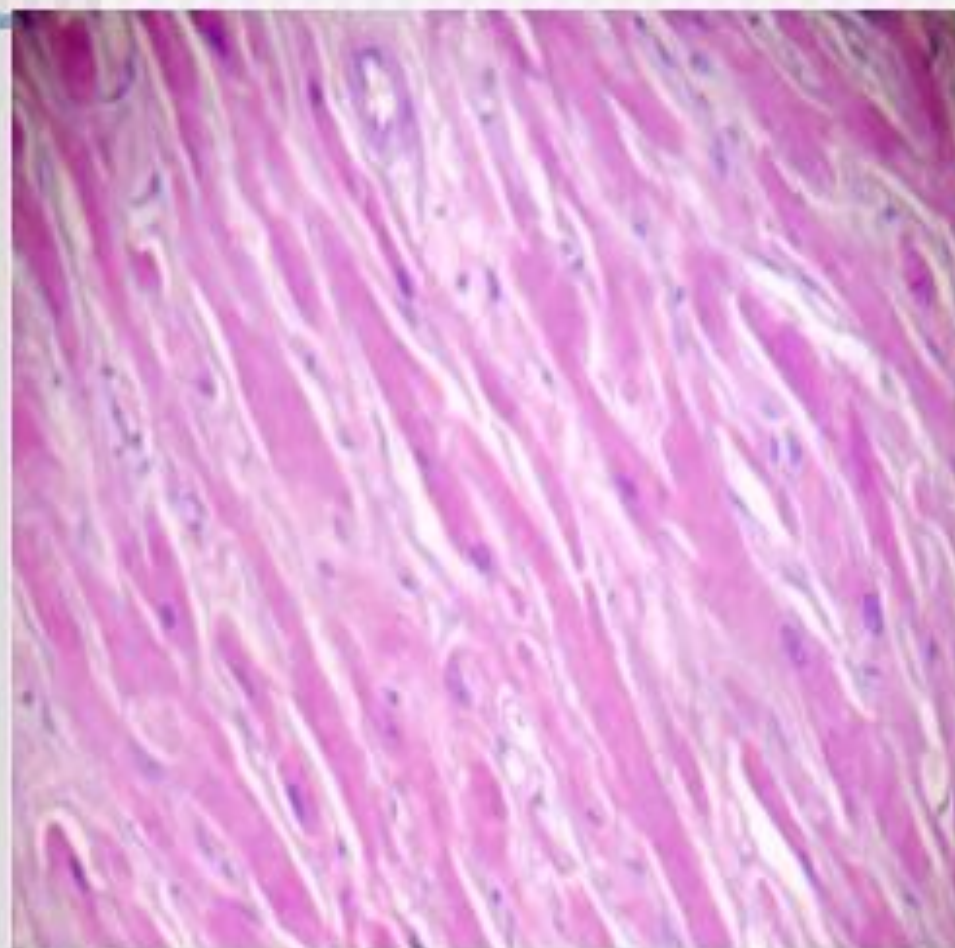


Аорта



Сердце (гистоисследование)

атрофия кардиомиоцитов, отложения амилоида



Патогенез АА- амилоидоза

Во многом амилоидогенез остается загадочным. Он является многофакторным и различным при разных формах амилоидоза. Основные звенья фибриллогенеза при АА-амилоидозе, по-видимому, следующие:

- В острой фазе воспаления макрофаги продуцируют интерлейкин-1, что приводит к синтезу в печени и в меньшей степени др. тканях белков острой фазы, один из которых SAA (an acute-phase protein) – сывороточный предшественник АА – амилоида.
- При воспалениях SAA может превышать норму в 1000 раз.

Повышенный уровень SAA – ключевой момент патогенеза АА-амилоидоза.

Различные молекулярные варианты SAA имеют разную амилоидогенность

Патогенез амилоидоза, продолжение

Различные молекулярные варианты SAA имеют разную амилоидогенность

- Обычно АА-амилоидоз развивается из SAA1-типа и не развивается из SAA2-типа
- В Новой Гвинее у людей племени Papouasu АА-амилоидоз развивается без предшествующего воспаления; у них был выделен SAA₁ δ-типа
- У пациентов японской популяции при ревматоидном артрите АА-амилоидоз развивается тоже из редкого SAA₁ δ-типа
- SAA похож на С-реактивный белок и есть параллелизм в повышении SAA и С-реакт. белка

Патогенез амилоидоза, продолжение

Другие белки, принимающие участие в амилоидогенезе:

- **сывороточный амилоидный протеин (SAP) – нормальный пентраксин – α -гликопротеин плазмы крови, идентичный амилоидному протеину P,**
- **амилоидускоряющий фактор (АУФ) – гликопротеин, синтезируется и секретируется ретикуло-эндотелиальными клетками и макрофагами. В эксперименте повышение АУФ предшествует амилоидозу.**

Патогенез амилоидоза, суммирование

Стадии формирования АА-амилоидоза

1. Первичный физиологический стимул ведет к образованию большого количества SAA
2. SAA связывается с ЛПВП и распределяется с ними в органах и тканях, богатых макрофагами
3. При наличии определенных местных факторов (рН, электрический заряд, гидратационное напряжение клеточных мембран и др.) в этих местах образуются массы амилоида
4. АУФ при хр. воспалении может быть ядром образования амилоидных фибрилл.
5. Обязательное звено фибриллогенеза – связывание с гликозаминогликанами и SAP
6. В дальнейшем SAA реагирует с некоторыми белками базальной мембраны, что способствует формированию амилоидных масс.

R.Kisilevsky, I.D.Young, 1994

АА – амилоидоз; общие клинические проявления

- **Поражение почек** – основное и наиболее существенное проявление в 100% (протеинурия в 100%)
- **Поражение других органов:**
 - **селезенка** 30 – 40% : увеличение размеров, функциональный гипоспленизм
 - **печень** 50 – 60% : увеличение размеров, повышение щелочной фосфатазы (холестаза); изменения др. биохимических показателей не характерны
 - **миокард** 50%, но клинические проявления при АА-амилоидозе редки
 - **кишечник** – может быть синдром малабсорбции (13-20%).
 - может быть амилоид и в других органах, но без существенных клинических проявлений.

АА – амилоидоз почек; клинические проявления I

1. Доклиническая (бессимптомная, латентная) стадия, длится в среднем 3 – 5 лет.

А откладывается в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамид. Почки нормальных размеров. В клинике преобладают симптомы основного заболевания: РА, туберкулеза, гнойного процесса в легких и т.д.

АА – амилоидоз почек; клинические проявления II

2. Протеинурическая (альбуминурическая) стадия, длится в среднем 10 – 13 лет.

А *появляется в мезангии, сосудах, вдоль базальной мембраны, затем вдоль базальной мембраны. Склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены !*

Протеинурия м.б. сначала преходящая, затем стойкая. Нефротического синдрома пока нет

АА – амилоидоз почек: клинические проявления III

3. Нефротическая (отечная, отеочно-гипотоническая) стадия, длится до 6 лет.

Склероз и А мозгового слоя, кора без выраженного склероза. Почки увеличены !

Клинически – нефротический синдром. Нет параллелизма между Н.С. и количеством А в клубочке. Мочевой осадок «пустой», но м.б. лейкоциты и эритроциты.

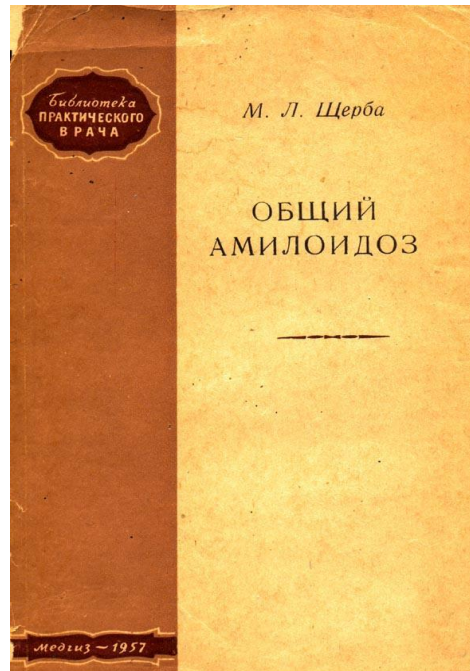
**АА – амилоидоз почек: клинические
проявления IV**

**4. Уремическая (терминальная, азотемическая)
стадия**

**Почка может быть уменьшена в размерах !
(амилоидная сморщенная почка), плотная, с
рубцами. Клиника ХПН не отличается от
таковой при других ХБП. Нефротический
синдром чаще всего сохраняется.**

АА – амилоидоз почек: клинические проявления IV. Артериальная гипертензия

По мнению М.Л.Щерба АГ при А появляется при сморщивании почки и связана с ХПН. АГ без ХПН заставляет пересмотреть диагноз А



**Ленинградский терапевт,
автор монографии
об амилоидозе почек**

АА – амилоидоз почек: клинические проявления IV. Артериальная гипертензия

Н.Я.Ратнер писала, что у 17% больных АГ бывает до развития ХПН



**Крупный отечественный нефролог.
Работала в Москве**

АА – амилоидоз почек: редкие клинические проявления

Возможные клинические проявления АА – амилоидоза почек – более редкие.

- **Развитие ХПН без протеинурии (12,5%)**
- **Быстрое развитие почечной недостаточности, (ОПН у 6%) вследствие тромбоза почечных вен**

AL-амилоидоз развивается на фоне моноклональной продукции легкой цепи (λ или κ)



- 1) первичный (идиопатический) AL-амилоидоз
- 2) AL-амилоидоз у больных с клинически явной плазмоклеточной дискразией

Эпидемиология AL-амилоидоза

- **Частота AL-амилоидоза в США превышает частоту реактивного амилоидоза в 3 – 4 раза**
- **Заболеваемость AL-амилоидозом составляет 5,1 – 12,8 (m=8) на 1 млн населения в различных возрастных группах (1275 – 3200 случаев ежегодно)**
- **Средний возраст больных – 62 года, только 1% больных моложе 40 лет, 2/3 больных – мужчины**
- **До 20% больных в возрасте старше 50 лет, страдающих нефротическим синдромом, могут иметь первичный амилоидоз**

(Kyle et al., 1992)

(Ogg et al., 1981; Lustig et al., 1982; Moran et al., 1993)

AL-амилоидоз

– основные клинические проявления

- **Начальные симптомы** – утомляемость и похудание. Болезнь не распознается до признаков поражения почек или сердца.
- **Амилоидоз сердца** – застойная сердечная недостаточность, часто с быстрым началом, прогрессирующая
- **Амилоидоз почек** – протеинурия, нефротический синдром, снижение функции почек (иногда прогрессирующее), чаще без артериальной гипертензии (с гипотензией)
- **Неврологические симптомы** – периферическая сенсорная и автономная нейропатия
- **Гепатомегалия** – плотная печень, ↑ активности ЩФ

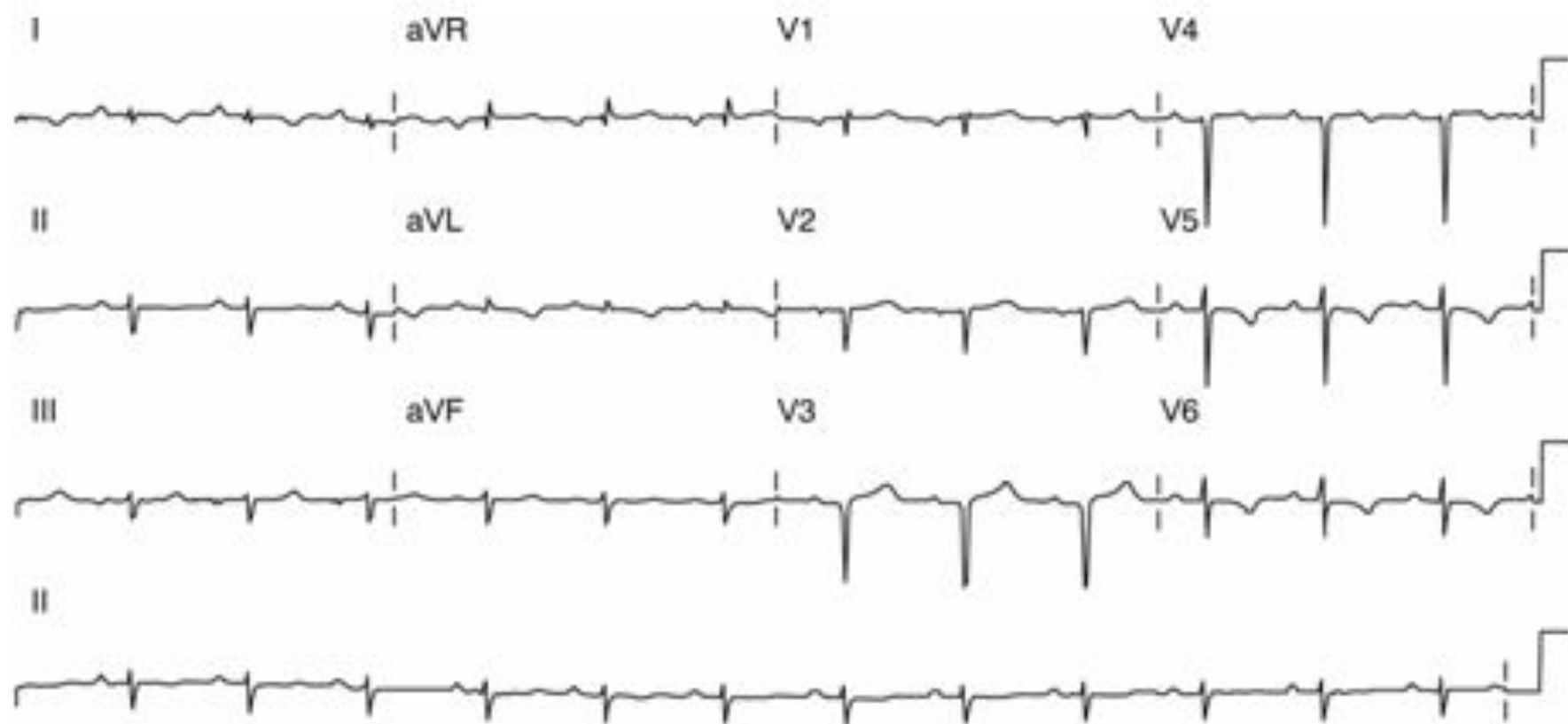
AL – амилоидоз: клинические проявления I

Примерно в равной степени нефропатический и кардиопатический

- Поражение почек – (протеинурия) у 82%
- Поражение сердца – у 23% СН в дебюте болезни, 40% умирают от СН. Кардиомегалия, СССУ, нарушения ритма и провод., наруш. ф-ции диастолического расслабления
- Поражение периферической и вегетативной нервной системы: полинейропатия у 17%, синдром карпального канала у 29%, ортостатическая гипотония
- Поражение ЖКТ: макроглоссия у 22%, диарея у 5%

Кардиальные симптомы AL-амилоидоза

- **застойная сердечная недостаточность, часто с быстрым началом, прогрессирующая**
- **правожелудочковая недостаточность – повышение венозного давления, шум в третьей точке справа, периферические отеки, увеличение печени**
- **низкий вольтаж ЭКГ, признаки инфаркта миокарда в отсутствие ИБС**
- **ЭхоКГ – концентрическая гипертрофия левого (и правого) желудочка при нормальной (или уменьшенной) его полости, фракция выброса нормальна или уменьшена, диастолическая дисфункция**
- **!!! нарастание сердечной недостаточности при использовании блокаторов кальциевых каналов**



LOC 50097-1503 Speed: 25 mm/sec Limb: 10 mm/mV Chest: 10 mm/mV

60 - 0.05-100 Hz HP708 04199

Electrocardiogram of a patient with cardiac **amyloidosis** showing decreased amplitude of the QRS complex in the limb leads and a pseudoinfarct pattern across the anterior leads. Conduction abnormalities including first degree heart block and left anterior fascicular block seen in this example are frequently present.

Кардиальные симптомы AL-амилоидоза



Рентгенограмма больного 45 лет,
страдающего кардиальным амилоидозом

AL – амилоидоз: клинические проявления II

- Поражение печени у 30%; проявляется увеличением и симптомами небольшого холестаза (увеличение щелочной фосфатазы)
- Поражение селезенки (увеличение) у 5%
- Поражение респираторного тракта у 50% (охриплость – А в голосовых связках)
- Поражение поперечнополосатой мускулатуры: псевдогипертрофия с мышечной слабостью
- Дефицит X фактора и геморрагии: параорбитальные (глаза енота), в щитовидной железе, надпочечниках, мочевом пузыре и т.д.
- Содержание плазматических клеток в костном мозгу – 5-10% (норма < 4% при миеломной болезни > 12%)



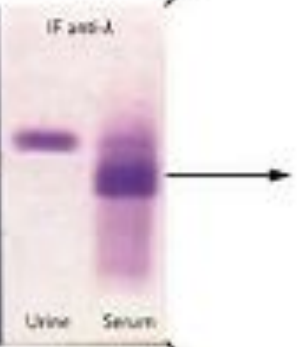
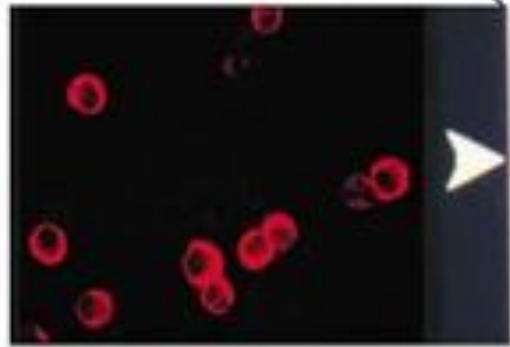
Kidney (46%)



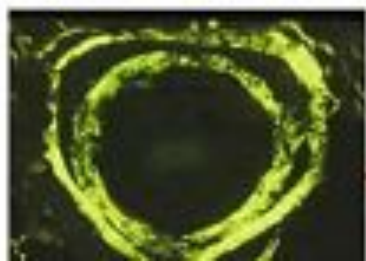
Heart (30%)



Liver (9%)



Gastrointestinal tract (7%)



ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ АМИЛОИДОЗЕ

почки	46%
сердце	30%
печень	9%
ЖКТ	7%
периферическая нервная система	5%
мягкие ткани	3%



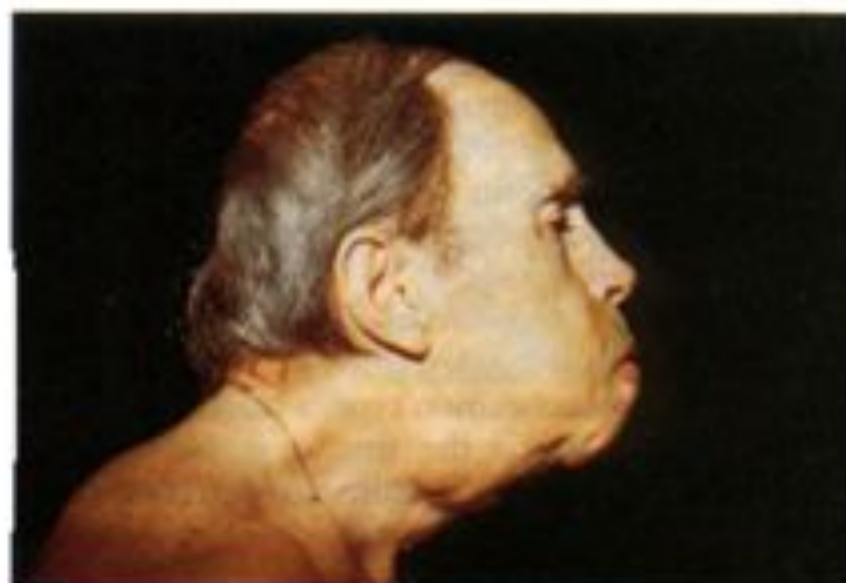
«Глаза енота» – экхимозы периорбитальных сосудов

У больного с протеинурией по исключении травмы, тромбоцитопении и нарушений системы свертывания – достоверный признак первичного (AL) амилоидоза.

Фото по случаю из Шаблама & Тора (NDT, 2000, 15, 8, 1252)



Ключ к диагностике амилоидоза – подкожные геморрагии, включая периорбитальные области



AL-амилоидоз – инфильтрация мягких тканей



**Локальные
проявления
AL-
амилоидоза**



A 66-year-old man presented with a two-year history of fatigue, paresthesia of the legs and feet, weight loss, and shoulder enlargement, with limitation of movement. On physical examination, periorbital ecchymoses (the "raccoon" sign) and infiltration of the periarticular tissues of the shoulders were found. A biopsy specimen of abdominal fat that was stained with Congo red was positive for amyloid, and serum monoclonal paraprotein (lambda light chain) was detected by immunoelectrophoresis. A bone marrow biopsy specimen contained 30 percent plasma cells. The patient was enrolled in a chemotherapy protocol but died two months later. Although amyloid infiltration around articular structures is rare, the "shoulder pad" sign that results from amyloid deposition in periarticular soft tissue is pathognomonic for immunoglobulin amyloidosis. It has been suggested that kappa III variable light-chain amyloid proteins have an increased predilection for soft-tissue deposition.

**«Плечи солдата»
при первичном амилоидозе**

Carlos Geraldo Guerreiro de Moura, M.D.
Sérgio Pinto de Souza, M.D.
*Hospital Santa Antonio
Salvador 40.420-000, Brazil*

**Собственное
наблюдение:**

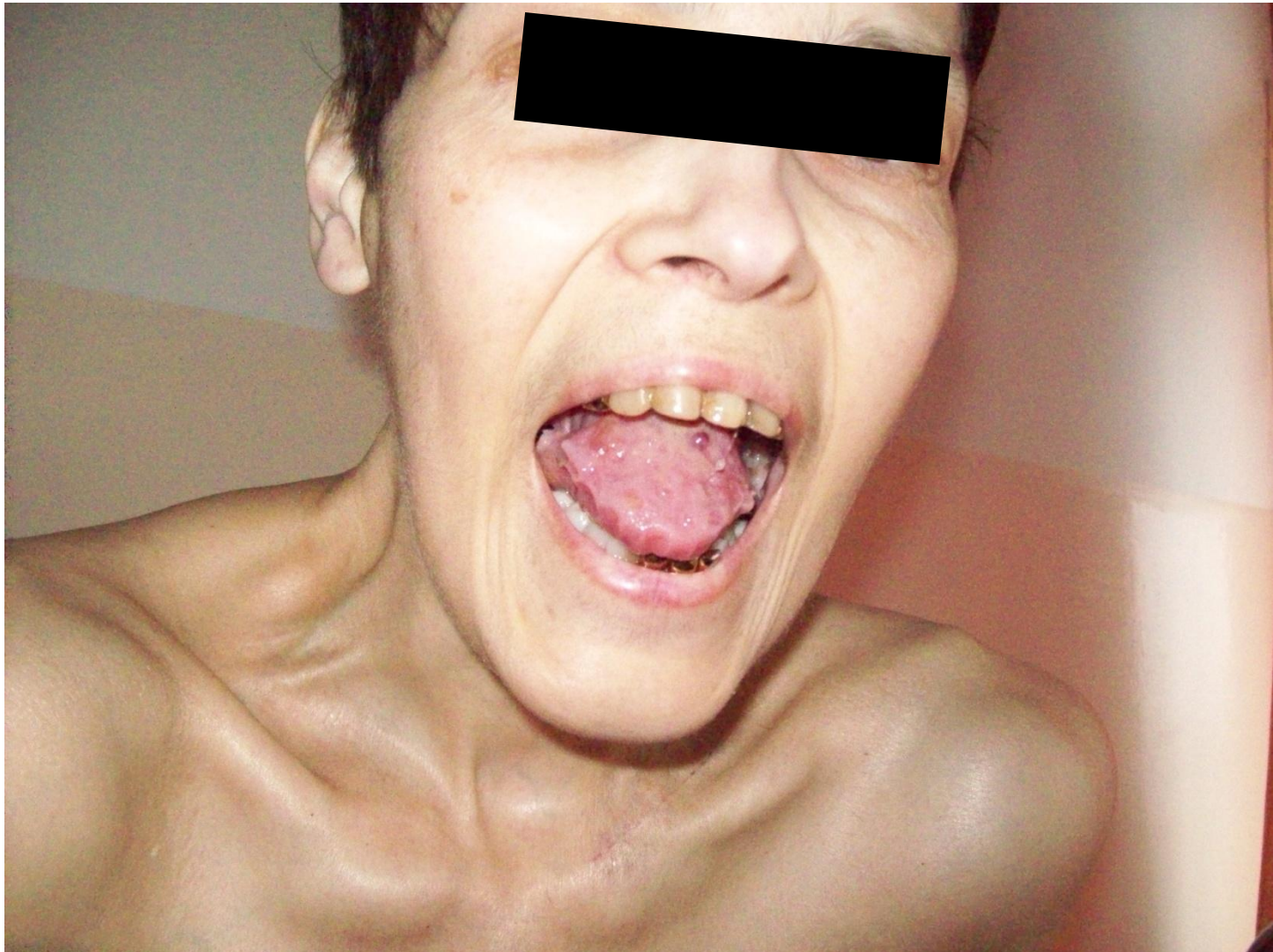
**«плечи солдата»
при первичном
амилоидозе**



Локальные
отложения
амилоида в
области
плечевых
суставов при AL-
амилоидозе



Макроглоссия при AL-амилоидозе



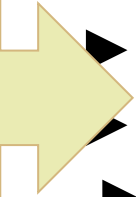
Нефротический синдром при AL-амилоидозе



Диагностика амилоидоза I

- **Клиническая картина** (анамнез и объективные данные) – может быть недостаточной для обоснования диагноза. Но следует обратить особое внимание на:

Ни один из этих признаков не является достоверным



- ▶ **тромбоцитоз с малыми размерами**
- ▶ **характер диспротеинемии – увеличение γ -гл.**
- ▶ **снижение Са в крови**
- ▶ **анемию**
- ▶ **при УЗИ – увеличение почек \pm 2 см. от нормы, печени, селезенки**

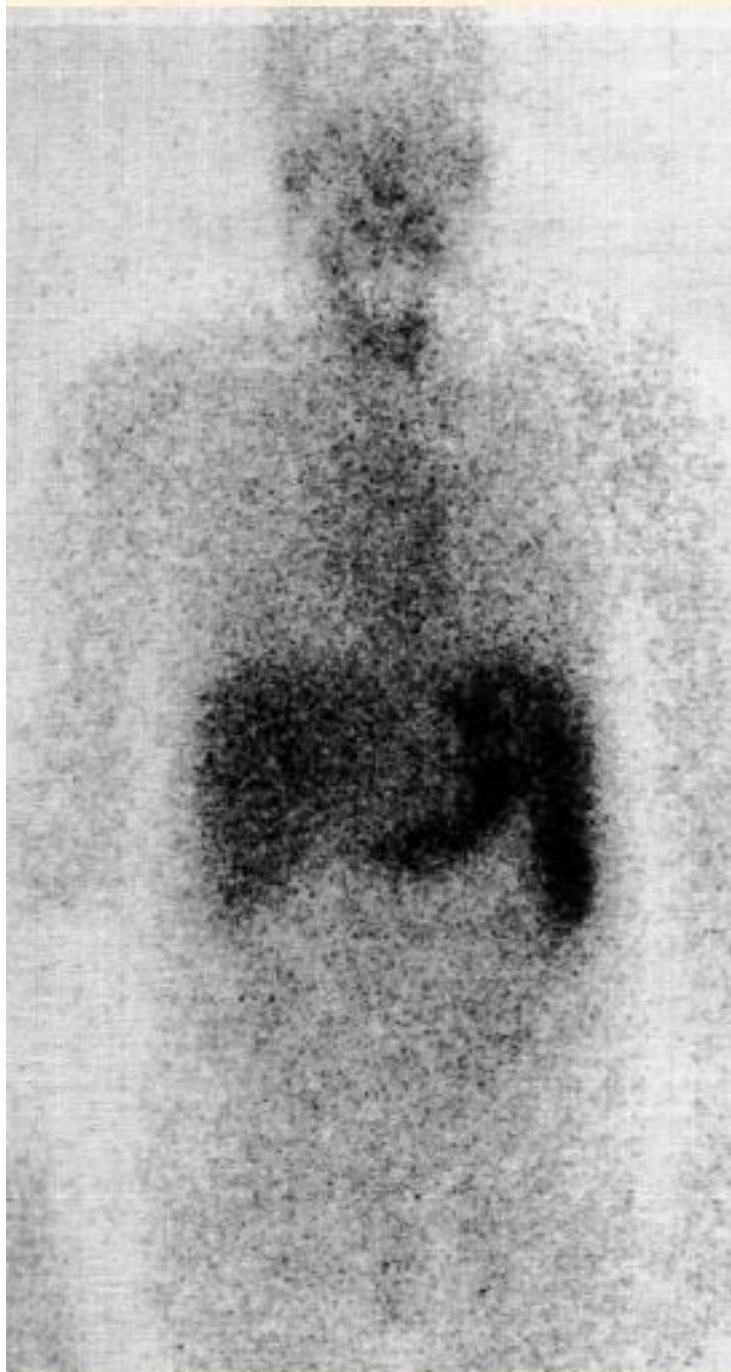
- **Старые методы с красками** (конго красный, метиленовый синий) не применять, т.к. 30% анализов ложноотрицательные и 20% - ложноположительные.

Диагностика амилоидоза II

- **Биопсия пораженных органов** – почки, печени, селезенки - наиболее точный и надежный метод диагностики амилоидоза. Информативность 90-100%. На доклинической стадии это единственный метод.
- **Биопсия стенки прямой кишки** информативна в 50-70%
- **Биопсия слизистой десны** **никогда не обнаруживает А** на доклинической и протеинурической стадиях и только при развитии ХПН – в 50%
- **Возможны также** биопсия печени, костного мозга (при AL-амилоидозе – плазмоциты 5-10%), аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки

Новые методы диагностики амилоидоза

- Амилоидные фибриллы (в отличие от депозитов нефибриллярных легких цепей) жадно присоединяют аполипопротеин E и сывороточный P-компонент амилоида.
- **Высококчувствительный метод диагностики, особенно вторичного амилоидоза – сцинтиграфия с технецием, меченым SAP.** Изотоп захватывается селезенкой, почкой (>80%), надпочечниками (50%), печенью (25 – 50%).
- **Недостатки метода: плохо выявляется кардиальный амилоидоз, высокая стоимость, возможность переноса инфекций с SAP.**



Дифференциальная диагностика AA и AL типов амилоидоза

Признак	AA - амилоидоз	AL- амилоидоз
Хр. воспалительное заболевание	есть	нет
Возраст в среднем	≈ 40 лет	>65 лет
Дефицит X фактора	нет	есть
Геморрагический синдром, параорбитальные геморрагии	редко	часто
Плазматизация костного мозга, часто – белок Бенс - Джонса	нет	есть
Макроглоссия	нет	есть
Ортостатическая гипотония, синдром карпального канала	нет	есть
Кардиомиопатия	редко	часто

Течение и прогноз амилоидоза

- Течение системного амилоидоза прогрессирующее, при **AL** хуже, чем при **AA**

- Прогноз зависит от формы **A**, сроков диагностики и степени вовлечения жизненно важных органов

Выживаемость больных **AL**- амилоидозом по данным клиники **Mayo**, **229** случаев, **1983**г.

Клинический признак	Длительность жизни в среднем в месяцах
Застойная сердечная недостаточность	6
Синдром малабсорбции	7,7
Ортостатическая гипотония	9
Нефротический синдром	17
Периферическая полинейропатия	56

Течение и прогноз АА-амилоидоза

- При естественной эволюции АА-амилоидоза терминальная почечная недостаточность у 33% больных - через 5 лет от выявления протеинурии (при периодической болезни – у 52%)
- У 56% - через 10 лет терминальная почечная недостаточность (при периодической болезни – у 76%)
- У 20% терминальная почечная недостаточность развивается через 3 – 6 месяцев

Лечение амилоидоза – общие закономерности

«Прежде всего надо исходить из того,
что амилоидоз практически не лечится»

Б.И.Шулутко



**Крупный отечественный нефролог
Работает в Санкт Петербурге
Профессор кафедры военно-
морской госпитальной терапии
ВМА**

Лечение амилоидоза – общие закономерности

Амилоидоз – малокурабельное заболевание

- **Случаи рассасывания амилоидных масс возможны, но крайне редки (единичны)**
- **Во всех таких случаях радикально ликвидируется источник сывороточного белка – предшественника**
- **Улучшение – только при снижении уровня сывороточного белка - предшественника**

Лечение АА-амилоидоза I

- Возможно ранняя и эффективная терапия основного заболевания (часто оперативное лечение)
- При РА – длительное лечение цитостатиками (циклофосфан, хлорамбуцил, метотрексат) А возникает реже, а при уже развившемся А наблюдается уменьшение его клинических проявлений вплоть до исчезновения нефротического синдрома
- При этом почечные функции остаются сохранными на длительный срок (у 75% в течение 10 лет)
- Диметилсульфоксид (Димексид) 1-5% р-р, доза – 10г/сут. течение не менее 6 месяцев
- При этом нормализуется С-реактивный белок и, вероятно, САА

Колхицин

- *in vitro* блокирует образование амилодусиливающего фактора, тормозит синтез и секрецию SAA
- эффективен в профилактике и лечении амилоидоза у больных средиземноморской лихорадкой
- в дозе 1,5 – 2 мг/сут может привести к ремиссии нефротического синдрома



Лечение АА-амилоидоза II

- При периодической болезни – длительное (пожизненное) применение колхицина!
- Механизм действия колхицина:
 - блокирует образование амилоидускоряющего фактора
 - ингибирует синтез и секрецию SAA
 - влияет на хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов крови
- Доза колхицина – 1,5 – 2 мг/сут. , при развитии ХПН доза снижается

Лечение АА-амилоидоза в стадии нефротического синдрома

- Лечение основного заболевания
- Симптоматическое лечение нефротического синдрома и/или ХПН
- Диета: белок – 1 г/кг/сут.
 - избегать продукты, содержащие казеин: молоко, сыр, творог,
 - противопоказаны телятина и говядина, показана баранина
 - показаны крупы (перловая и ячменная), мучные изделия, овощи,
 - сырая обжаренная печень 80-120 г/сут (пищевая добавка)
- Колхицин (начинать с 1 мг/кг, довести до 2 мг/кг)
- Унитиол – начинать с 3-5мл 5% р-ра, довести до 10 мл/сут в/м, курс – 30-40 дней 2-3 раза в год
- ДМСО (диметилсульфоксид, димексид) 1-5% р-р 10г/сут
- Делагил – 0,25 мг 2 раза в день 1-2 года

Лечение реактивного **АА** амилоидоза

- **Новая группа препаратов, влияющих на процесс образования фибриллярных белков**
 - 4-йодо-4-дезоксидоксорубицин (испытан при AL амилоидозе)
 - низкомолекулярные анионные сульфонаты или сульфаты
 - применяются в эксперименте тербуталин, аминофиллин, брефелдин, влияющие на делецию SAA гена и тормозящие связывание SAA с рецепторами гликолизированных продуктов
 - новые аналоги N-ацетилглюкозамина тормозят связывание гепарансульфата и его протеогликагана перлекана с амилоидными фибриллами

Лечение реактивного **АА** амилоидоза

- Третья фаза клинического исследования, сравнивающего эффект препарата Fibrillex® (Neurochem [International] Limited, Gibraltar), имитирующего гликозаминогликаны, с плацебо у 183 больных системным АА амилоидозом. Fibrillex® снизил на 54% риск удвоения сывороточного креатинина ($P = 0.027$). Торможения взаимодействия ГАГ с амилоидными фибриллами – самый обещающий подход в лечении амилоида всех типов.

Лечение AL-амилоидоза

Схема 1

Циклическое пероральное применение мельфолана (0,15-0,25мг/кг/сут) и преднизолона (1,5-2,0мг/кг/сут) по 4-7 дней каждые 4-6 недель в течение года до достижения курсовой дозы 600 мг.

Схема 2

Перорально мельфолан в дозе 4мг/сут – 3 недели, затем перерыв 2 нед., затем в дозе 2-4 мг/сут – 4 дня в неделю постоянно до достижения курсовой дозы 600 мг в комбинации с преднизолоном

Лечение AL-амилоидоза

Схема 3

Внутривенное введение высоких доз мельфолана (100-200 мг/м² поверхности тела в течение 2 дней) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.
Ремиссия более чем в 50% случаев, но высокая летальность

Схема 4

Внутривенное введение дексаметазона 40 мг в течение 4 дней каждые 3 недели – 8 циклов

Схема 5

Внутривенное введение дексаметазона 40 мг в 1-4-й, 9-12-й, 17-20-й дни 35-дневного цикла, 3-6 циклов с последующим применением альфа-интерферона в дозе 3-6 млн. ед. 3 раза в неделю

Схема 6

Схема Винкристин – Доксорибуцин - Дексаметазон (VAD)

Лечение AL-амилоидоза

- При застойной сердечной недостаточности – ограничение соли до 1-2г/сут,(при отсутствии ортостатической гипотензии), массивные дозы мочегонных, пересадка сердца
- При ортостатической гипотоний – повышенное содержание в диете поваренной соли – 6 г/сут.(при отсутствии СН и НС)
- При диарее – диета с пониженным содержанием жиров, клетчатки, лоперамид, симптоматическое лечение.

Лечение амилоидоза почек при терминальной почечной недостаточности

- **Диализная терапия:** больные живут столько же, сколько и другие больные с системными заболеваниями
- **Реабилитация на диализной терапии** – более чем у 60% больных при обоих типах (AA и AL) амилоидоза почек
- **Трансплантация почки:**
 - в среднем через 3 года развивается реамилоидоз пересаженной почки
 - продолжение лечения реамилоидоза продлевает жизнь до 15 лет

Принципы лечения других амилоидозов

- При ATTR-амилоидозе – трансплантация печени (место выработки транстиретина)
- При локальных амилоидозах и симптомах сдавления – хирургическое лечение

Благодарю за внимание

