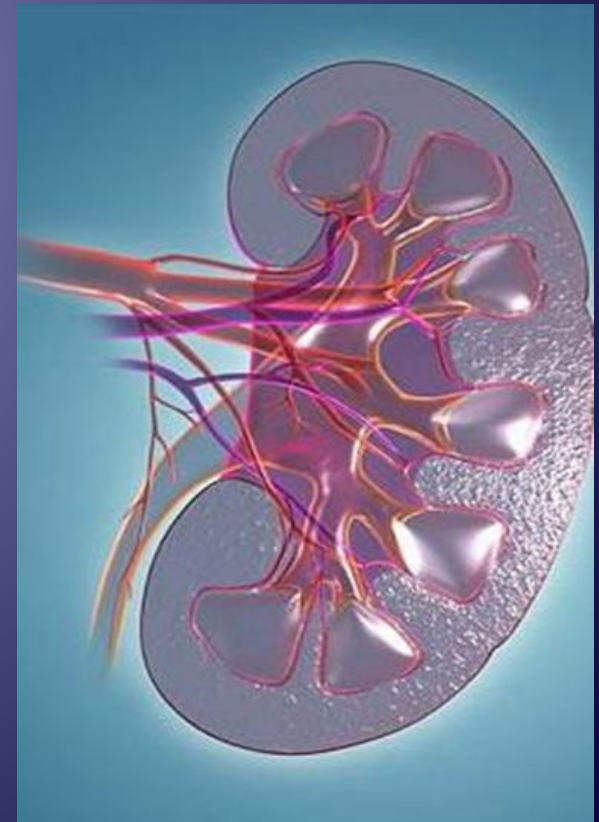
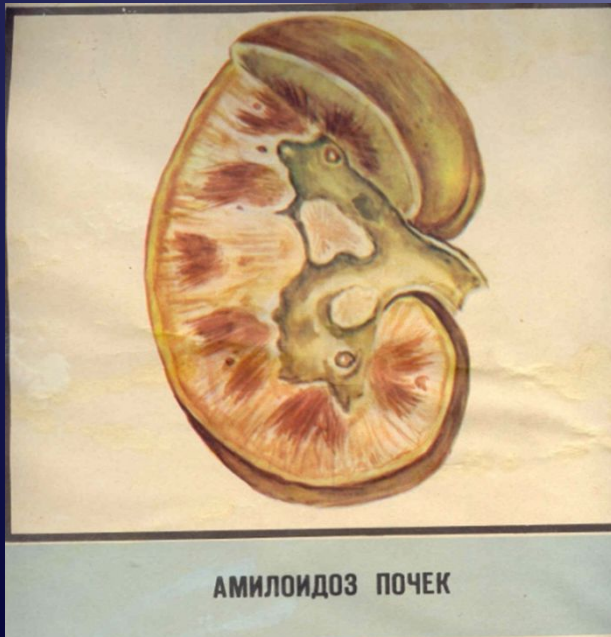
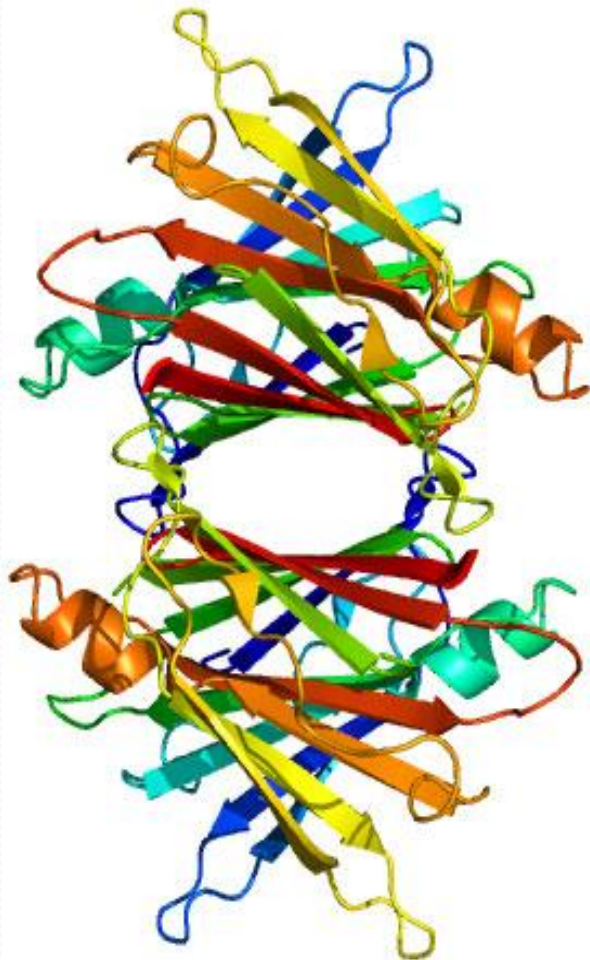


Амилоидоз почек





Transthyretin crystal structure (pdb 1dvq)

- **Амилоидоз** – понятие объединяющее заболевания, характеризующиеся внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка, – амилоида, вызывающего нарушения функции различных органов. Амилоид является сложным гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами.

Эпидемиология

- Распространенность амилоидоза изучена недостаточно.
- В США частота амилоидоза варьирует от 5,1 до 12,8 случая на 100000 населения в год.
- В Европе АА-амилоидоз развивается у 5 % больных с хроническими воспалительными заболеваниями
- АА-амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита в 6-10 % случаев
- В среднем доля АА-амилоидной нефропатии в структуре заболеваний почек в Европе составляет 2,5- 2,8
- В структуре болезней приведших к ХПН-1%(Европейская ассоциация диализа и трансплантации)

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АМИЛОИДОЗА

- **XVII век Bonett** сообщил о больном с абсцессом печени и громадной селезенкой, содержащей множество белых камней (саговая селезенка)
- **1842 г Карл Рокитанский** описал «сальную» или «холестериновую» болезнь у больных туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами.
- **1854г Рудольф Вирхов** ввел термин "амилоид" (от греческого "amylon" - крахмал)
- **1856г -Wilks, 1886г - Wild** первичный амилоидоз



**ВИРХОВ, РУДОЛЬФ
ЛЮДВИГ КАРЛ**
(1821–1902)
немецкий патологоанатом,
антрополог, археолог и
политический деятель

Карл Рокитанский(1804-1878)



Ш.Бонне(1720-1793)



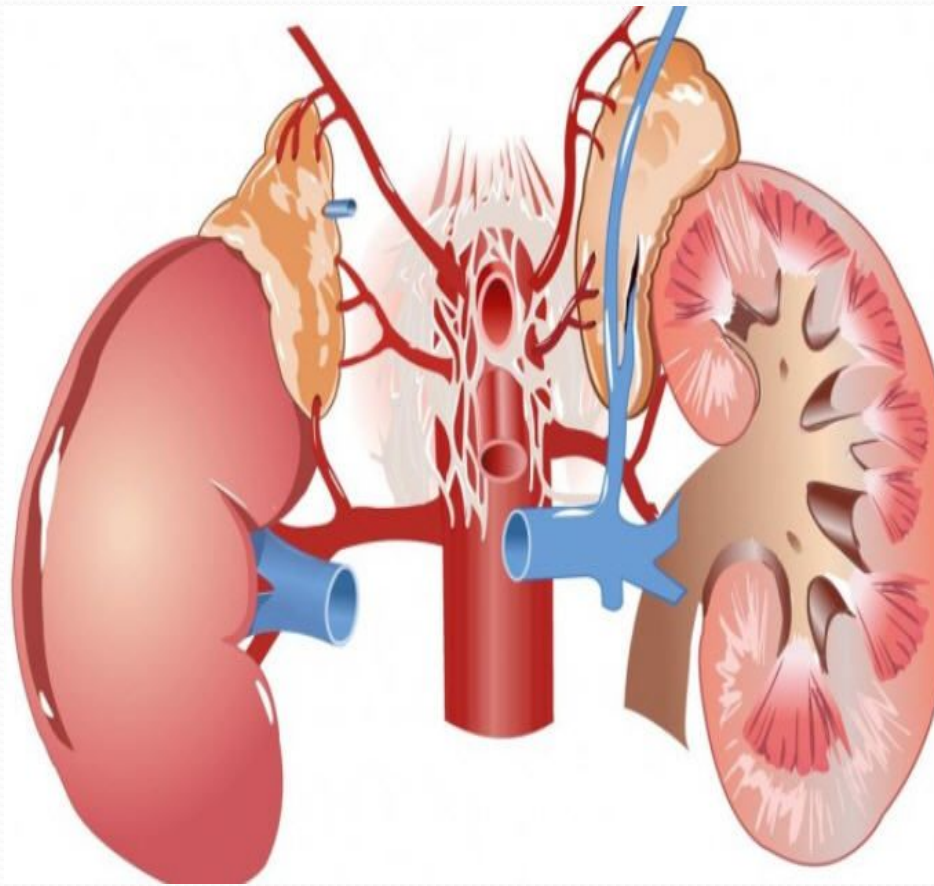
- В середине XIX века Вирхов применил ботанический термин «амилоид» (от греческого “amylon” – крахмал) для описания внеклеточного материала, обнаруженного в печени при аутопсии
- В последствии была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени
- Рокитанский в 1842г. установил связь «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами
- Аткинсон в 1937г. обнаружил амилоидоз у больных с миеломной болезнью

Этиология

- 1) Генетический дефект в синтезе фибриллярного белка
- 2) Хронические инфекции, характеризующиеся гнойно-деструктивными процессами (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит, диффузными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, подострый бактериальный эндокардит, периодическая болезнь, опухоли (лимфогранулематоз)).
- 3) Возрастные нарушения обмена
- 3) Дискразия иммуноцитов (В-клеточная дискразия, наблюдаемая при опухолях из В-клеток), миеломная болезнь, нодулярная лимфома, иммунобластическая лимфаденопатия.

Патогенез

1. Развитие амилоидоза связано с извращением белково-синтетической функции ретикуло-эндотелиальной системы, накоплением в плазме крови аномальных белков, служащих аутоантигенами и вызывающих образование аутоантител.
2. 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.



В зависимости от основного белка, входящего в состав амилоидных фибрилл, выделяют несколько типов амилоидоза

Различают следующие основные формы амилоидоза:

первичный амилоидоз (LA-амилоидоз), представляющий собой врожденную ферментопатию, наследуемую аутосомно-доминантным путем; Генерализованный процесс с преимущественным поражением сердца, почек, ЖКТ, нервной системы кожи

вторичный, (AA-амилоидоз) возникающий на фоне длительных хронических заболеваний, характеризующихся распадом тканей и всасыванием продуктов распада (при: туберкулезе легких и других органов, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите, воспалительных заболеваниях кишечника, опухолях) ; Периодической болезни

Классификация

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.*

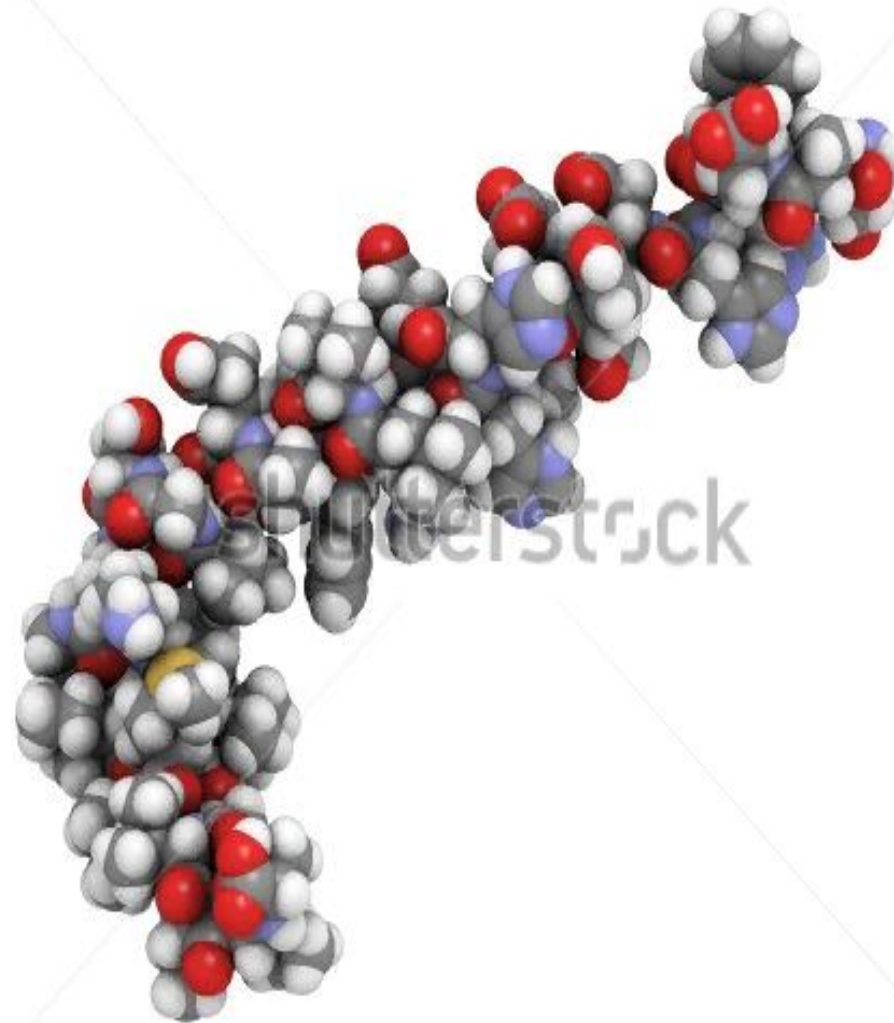
Классификация

- AL- амилоидоз-первичный, связанный с миеломной болезнью
- AA- амилоидоз- вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, а также средиземноморской семейной лихорадке(периодическая болезнь)
- ATTR –амилоидоз наследственно-семейный амилоидоз и старческий системный амилоидоз
- Ab2M-амилоидоз у больных находящихся на плановом гемодиализе
- Локализованный амилоидоз – у людей старческого возраста (*AIAPP- амилоидоз при инсулиннезависимом СД, АВ- амилоидоз при болезни Альцгеймера, AANF-амилоидоз-старческий амилоидоз предсердий*)

Обозначение типа амилоида

состоит из двух частей:

- Первая часть всегда **буква А** – амилоид
- Вторая часть – сокращенное название белка-предшественника
- Обозначение основных типов амилоида: **AL** - лёгкие цепи иммуноглобулинов (Light chain)
AA - сывороточный амилоидный протеин **A* * - Serum Amyloid protein A (SAA)** – реактант острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами.



АА-амилоид образуется из сывороточного белка-предшественника SAA-белка острой фазы, в норме синтезируемого гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами

Однако только высокой концентрации SAA, недостаточно для развития амилоидоза-необходимо наличие у белка предшественника амилоидогенности.

При АА –амилоидозе амилоид обнаруживают в различных органах: почках, печени, селезенке, надпочечниках, ЖКТ

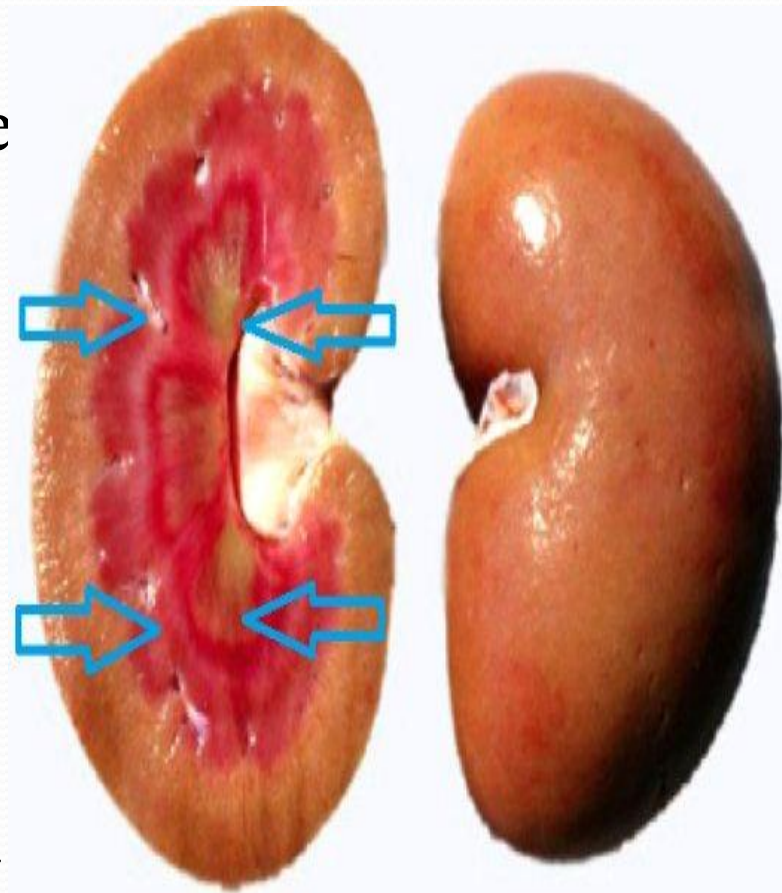
Амилоидоз почек

- это сложное нарушение белковоуглеводного обмена, которое приводит к отложению во всех структурных элементах почечной ткани (клубочках, канальцах, интерстиции, сосудах) специфического нерастворимого фибриллярного белка — амилоида, что приводит к нарушению функции почек и развитию ХПН.

Амилоидоз почек наблюдается у 1—2 % нефрологических больных
у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин

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 АГ.



ПАТОГЕНЕЗ



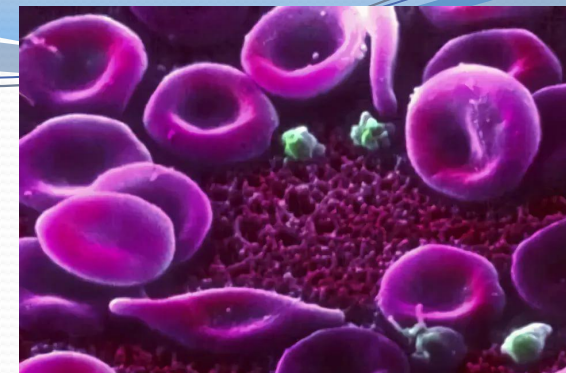
Симптомы и течение

Больные в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб.

*Только появление **отеков**, нарастающая **слабость**, развитие **почечной недостаточности**, повышение **артериального давления** заставляет 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 уровня холестерина составляют **«нефротический синдром»**. В моче - выявляются лейкоциты, цилиндры, эритроциты.*



Отеки


Протеинурия

Нефротический синдром

Гипопротеинемия

Гиперхолестеринемия





Как правило, **отеки** развиваются рано и приобретают распространенный и упорный характер; они остаются значительными даже в терминальном уремиическом 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**.

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**.

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.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз первичного амилоидоза основан на тщательном *генетическом* анализе (выявление амилоидоза у родственников).

Лабораторные исследования крови : *диспротеинемию* (гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия; в поздней стадии -увеличение содержания альфа-2 и бетаглобулинов в сыворотке крови)

повышение СОЭ

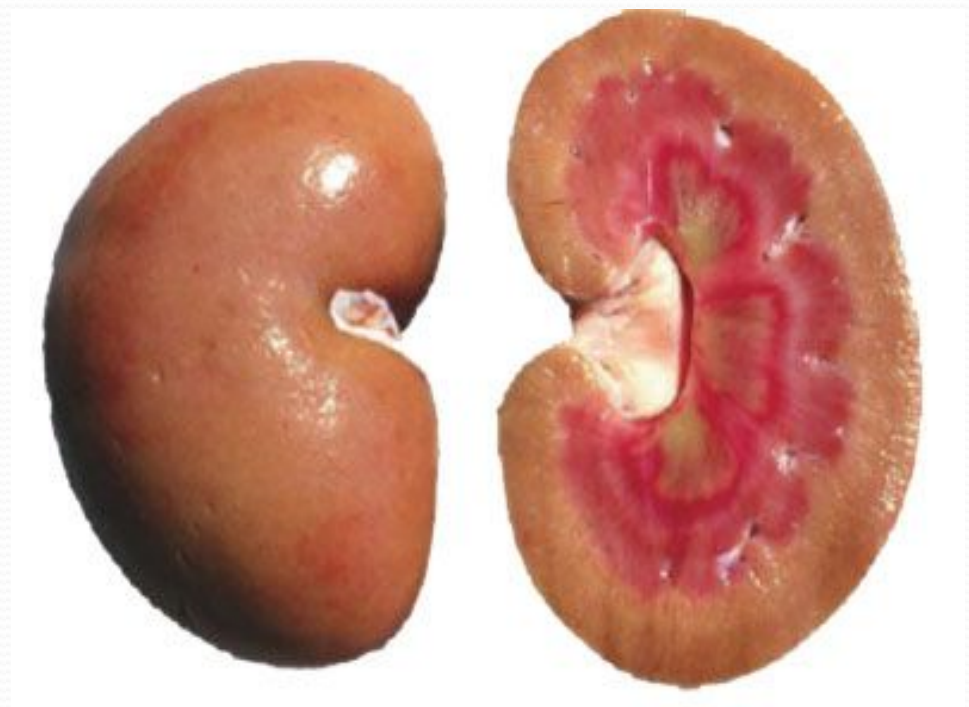
в ряде случаев — *гиперфибриногеномию*,
повышение содержания *холестерина* и *бета липидов* крови.

Однако эти изменения неспецифичны для амилоидоза. Течение прогрессирующее. По мере прогрессирования заболевания больные инвалидизируются. Прогноз неблагоприятный. Смерть больных наступает от истощения, почечной, сердечной недостаточности.

Диагностика

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).



Диагностика

1. Диагностика ассоциированного заболевания

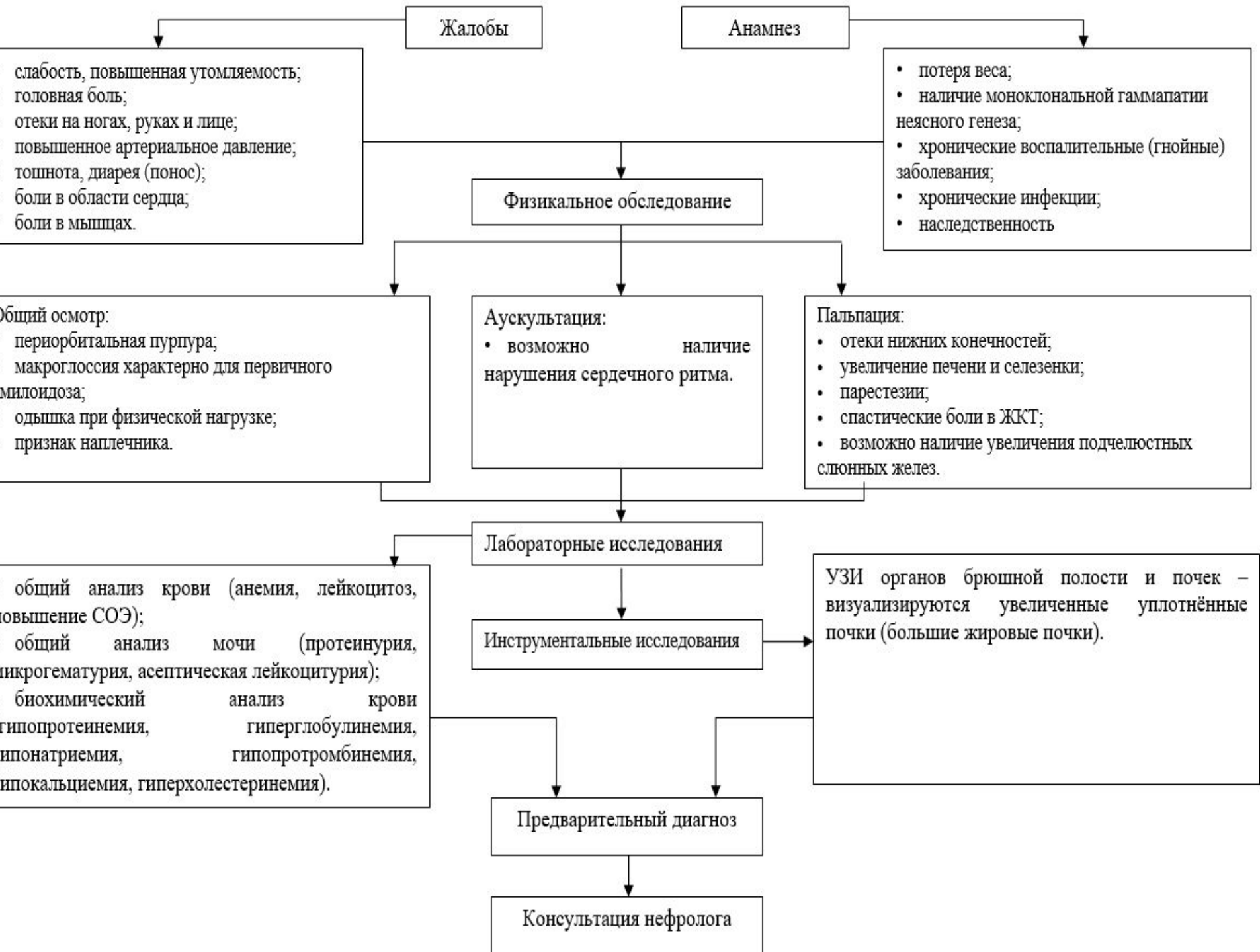
2. Выявление мутантных генов, кодирующих предшественников амилоидных белков

4. Биопсия

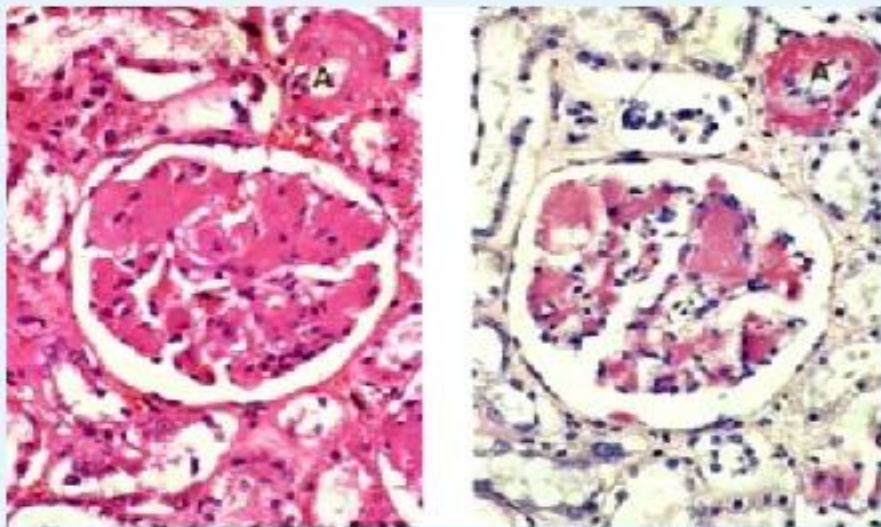
Выбор участка для биопсии Обычно: подкожная клетчатка в области живота, прямая кишка, кожа, десны Иногда: тонкая кишка, скелетные мышцы, нервы Изредка: почки, легкие, костный мозг, синовиальная оболочка, селезенка. Окрашивание гистологических препаратов Конго красный, тиофлавин (менее специфичный краситель), кристаллический фиолетовый (менее чувствительный краситель)

5. Выявление амилоидных белков с помощью специфических антител (иммунофлюоресцентное или иммуногистохимическое исследование)

6. Поляризационная микроскопия

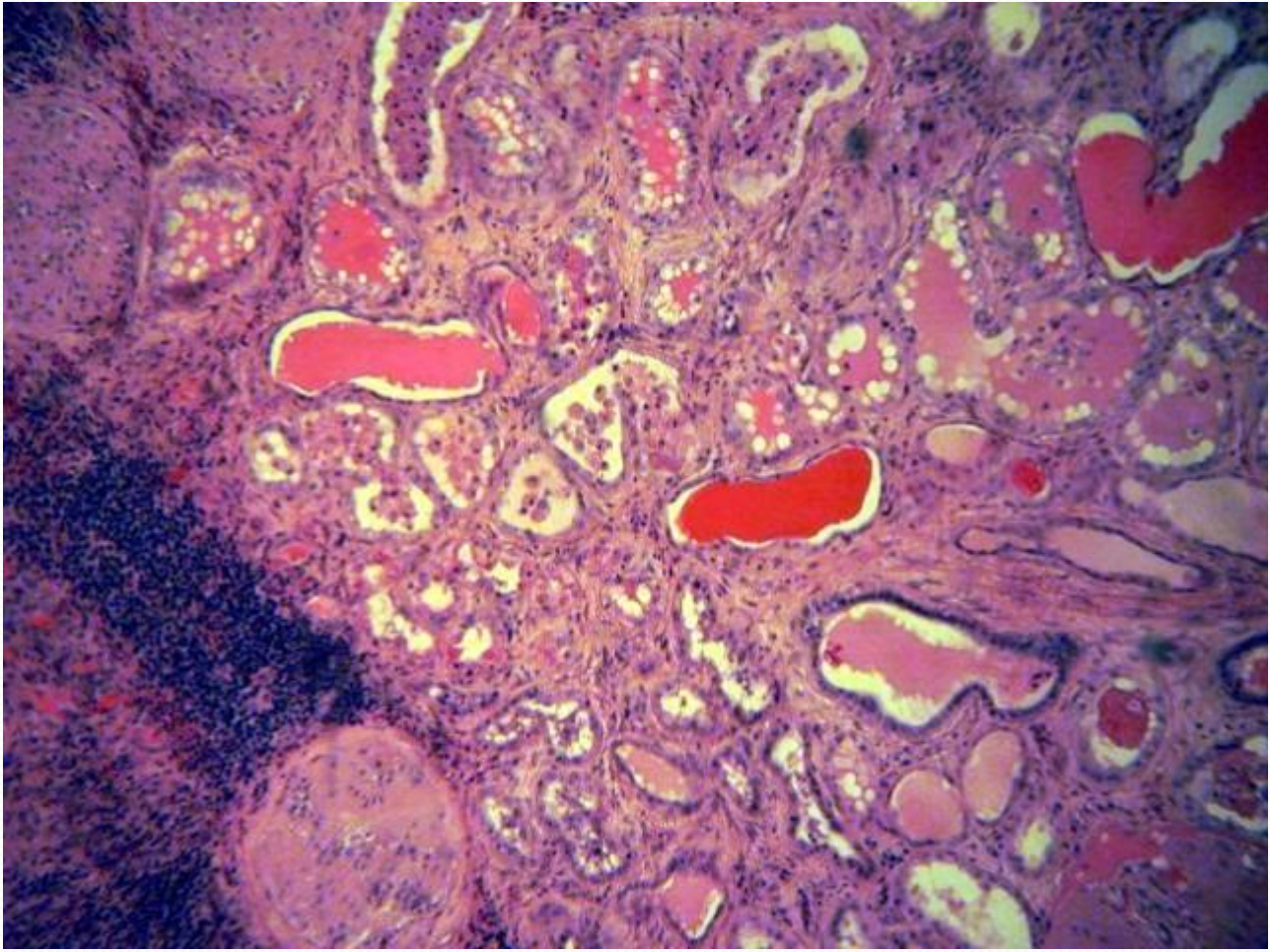


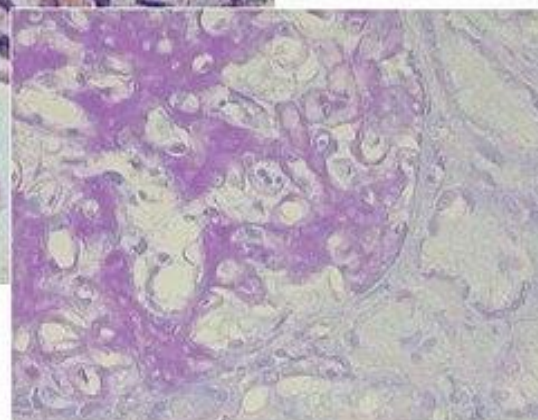
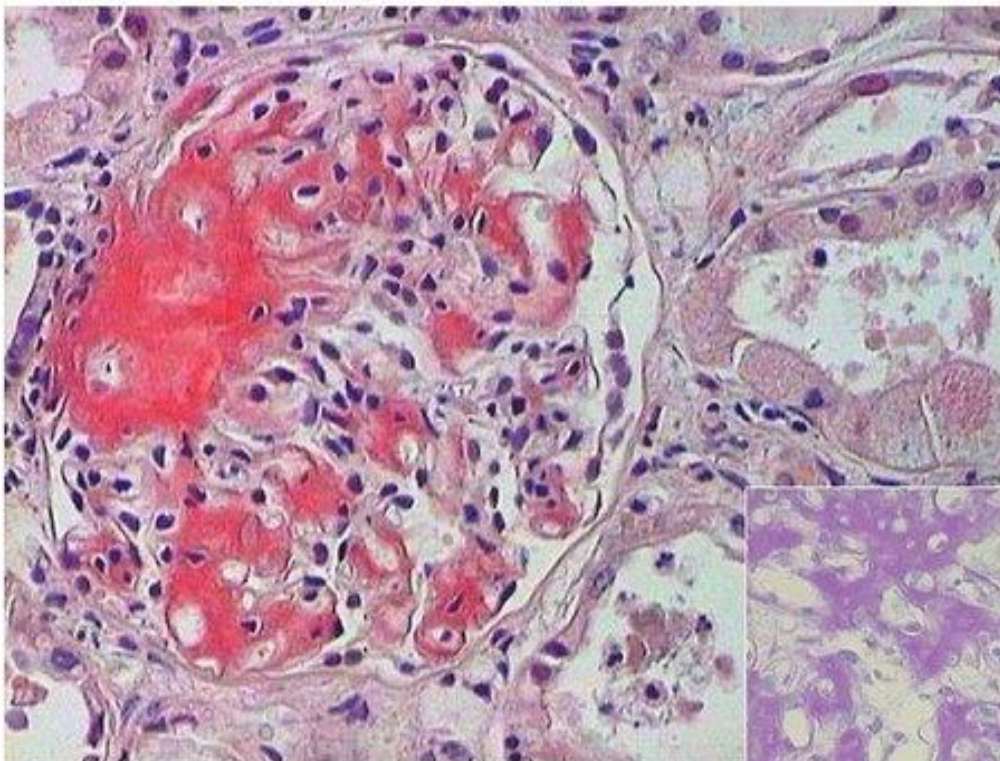
АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК



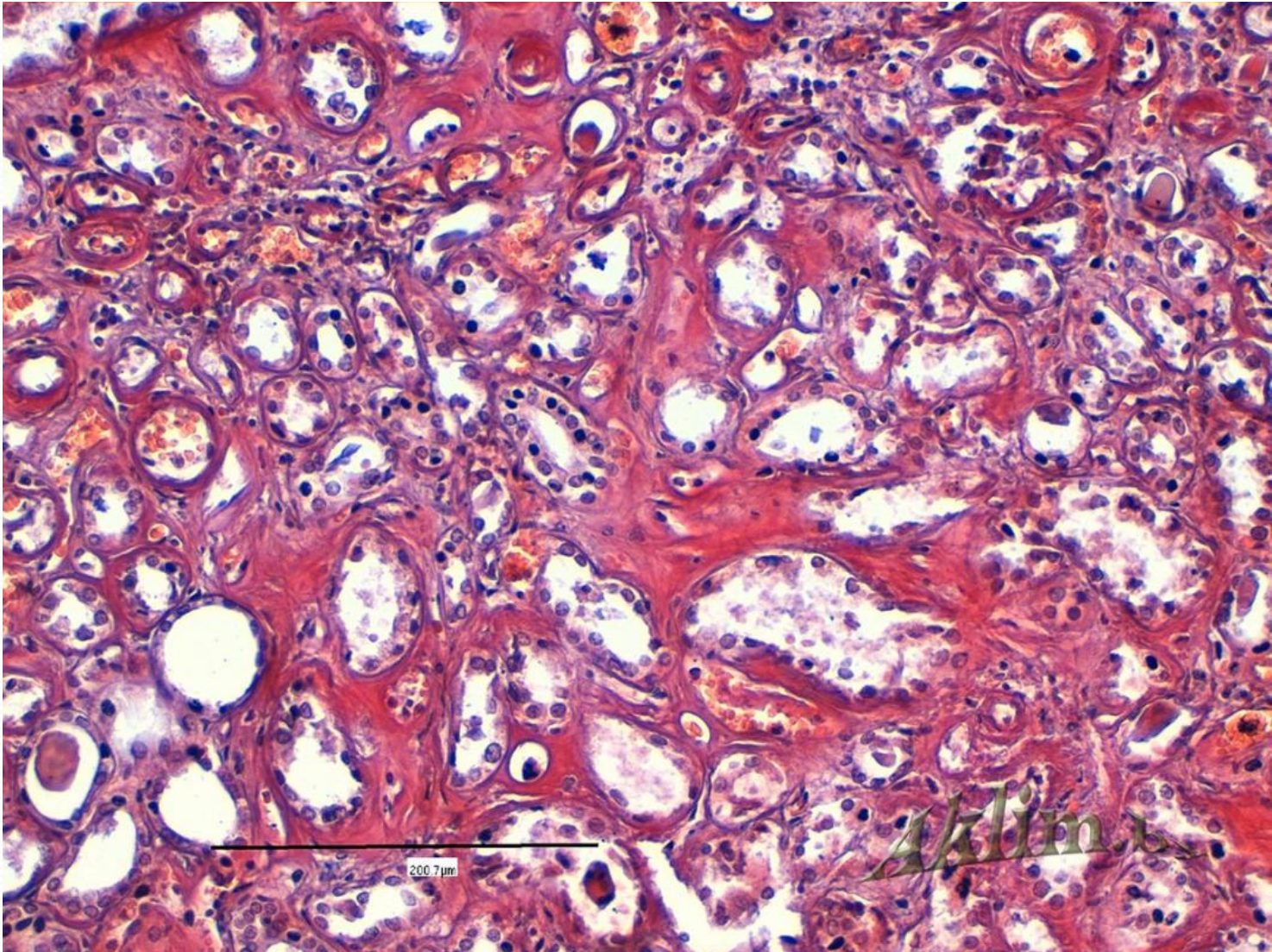
- **Микро** – накопление амилоида в пирамидах, затем склероз и амилоидоз пирамид, амилоидоз клубочков почек, гиалиново-капельная/гидропическая дистрофия канальцев, цилиндры, в межуточной ткани – липиды, холестерин.
- В финале- сморщивание почек

- Конго красный
- Электронная микроскопия
- ИГХ и др.





Амилоидоз почки.
Амилоид в клубочке. Слева – окраска конго-рот,
справа – генцианвиолет.



Лечение

Лечение фоновых заболеваний (хронических очагов инфекции, системных и опухолевых)

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. После исчезновения отечности 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



Эффективного лечения системного амилоидоза нет.

Комбинированная терапия: Метилпреднизолон + цитостатики (винкристин, циклофосфамид, алкеран) Диметисульфоксид (ДМСО) - перорально или в/в (5г/100 мл физ.р-ра) в течение 3-5 дней до начала цитостатической терапии

Иммуномодулирующая терапия протеолитическими ферментами - WOVE - MUGOS.

Локальный амилоидоз лечится хирургическим путём Средняя продолжительность жизни при первичном амилоидозе – 48 мес., вторичном – 72 мес.

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.

Тормозящее влияние на синтез фибрилл амилоида оказывают :унитиол, L-цистеин, метионин, диметилсульфоксид.

Используются антикоагулянты (гепарин), иммуномодуляторы

● Лечение AL типа амилоидоза.

- При AL типе амилоидоза, как и при миеломной болезни, целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. Этого достигают при назначении мелфалана в сочетании с преднизолоном, более эффективно сочетание мелфалана с дексаметазоном в большой дозе. Однако длительное (не менее 12 мес) лечение можно провести не всем больным, поскольку прогрессирование болезни может опережать достижение положительного эффекта мелфалана. Мелфалан обладает миелотоксическими свойствами, приводя к развитию острого лейкоза или миелодисплазии. В последние годы показал свою эффективность ингибитор протеасом бортезомиб (велкейд).
- Больным внутривенно вливают мелфалан в дозе 200 мг/м^2 поверхности тела в сочетании с Г-КСФ.

Колхицин 2мг/сут.

доза препарата 0,5мг/сут, затем постепенно дозу доводят до целевой под контролем клинического анализа крови и сывороточного уровня креатинина. Для предупреждения осмотической диареи, обусловленной колхицином, возможно временное назначение ферментных препаратов (мезим -форте, фестал) с отменой по мере адаптации к лечению колхицином. Дозу колхицина снижают до 1мг/сут у больных с продвинутой ХБП (4 -5 стадии)