

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Амилоидоз почек

Главный внештатный специалист по нефрологии МЗ ДНР
Ткаченко Л.И

III Республиканская научно-практическая интернет-конференция
**«Актуальные вопросы терапии: нефрология, ревматология –
памяти профессора А.И. Дядыка»**
Донецк, 19 марта 2021

Амилоидоз

- Группа заболеваний с широким спектром клинических проявлений, при которых во внеклеточном матриксе различных органов и тканей откладываются низкомолекулярные нерастворимые (не утилизируемые) белки, имеющие β -фибриллярную структуру и дающие специфическую окраску с конго-красным
- В состав амилоидного белка входит Р-компонент – сывороточный гликопротеин, на долю которого приходится около 15% амилоидных депозитов. Не исключено, что его присутствие обеспечивает стабильность амилоидных отложений. Р-компонент может быть помечен и обнаружен методом сцинтиграфии

*Hawkins PN, Myers MJ, Epenetos AA, et al.
Specific localization and imaging of amyloid deposit in vivo
using 123I-labeled serum amyloid P component.
J Exp Med 1988;167:903-913*

- В амилоидных депозитах обычно присутствуют различные гликозаминогликаны, а также (амилоид-усиливающий фактор – *amyloid enhancing factor*), которые, возможно в какой-то степени, ответственны за фибрилогенез

Историческая справка

- 17 век, Бонэ – саговая селезенка у больного с абсцессом печени
- Термины *Amylon* and *amylum* – греческое и латинское слова, которое ввел в 1838 г. немецкий ботаник Matthias Schleiden для обозначения крахмала в растениях. Позднее подобные свойства были обнаружены в тканях некоторых больных

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 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)



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



Н.П. Кравков
(1865 - 1924)

Создал казеиновую экспериментальную модель амилоидоза

Bennhold (1922)

Обнаружил, что окраска *Congo red* специфически выявляет амилоид красно-кирпичным цветом при световой микроскопии, но в поляризованном свете он в результате эффекта двойного лучепреломления приобретает яблочно-зеленый цвет



При электронной микроскопии обнаружено, что амилоид является уникальным фиброзным белком – имеет бета-складчатую структуру, которая выявляется при рентгеновской дифракции

Установлена фибриллярная структура амилоида

Cohen AS. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. Nature 1959;183:1202-1203

Shirahama T, Cohen AS. High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J Cell Biol 1967; 33:679-708

Амилоидозы (β -фибриллозы)

Распространенность амилоидоза почек

~2,5–2,8% от всех нефробиопсий

Европа – ~1% в 1992 г. (сообщение EDTA, 1993)

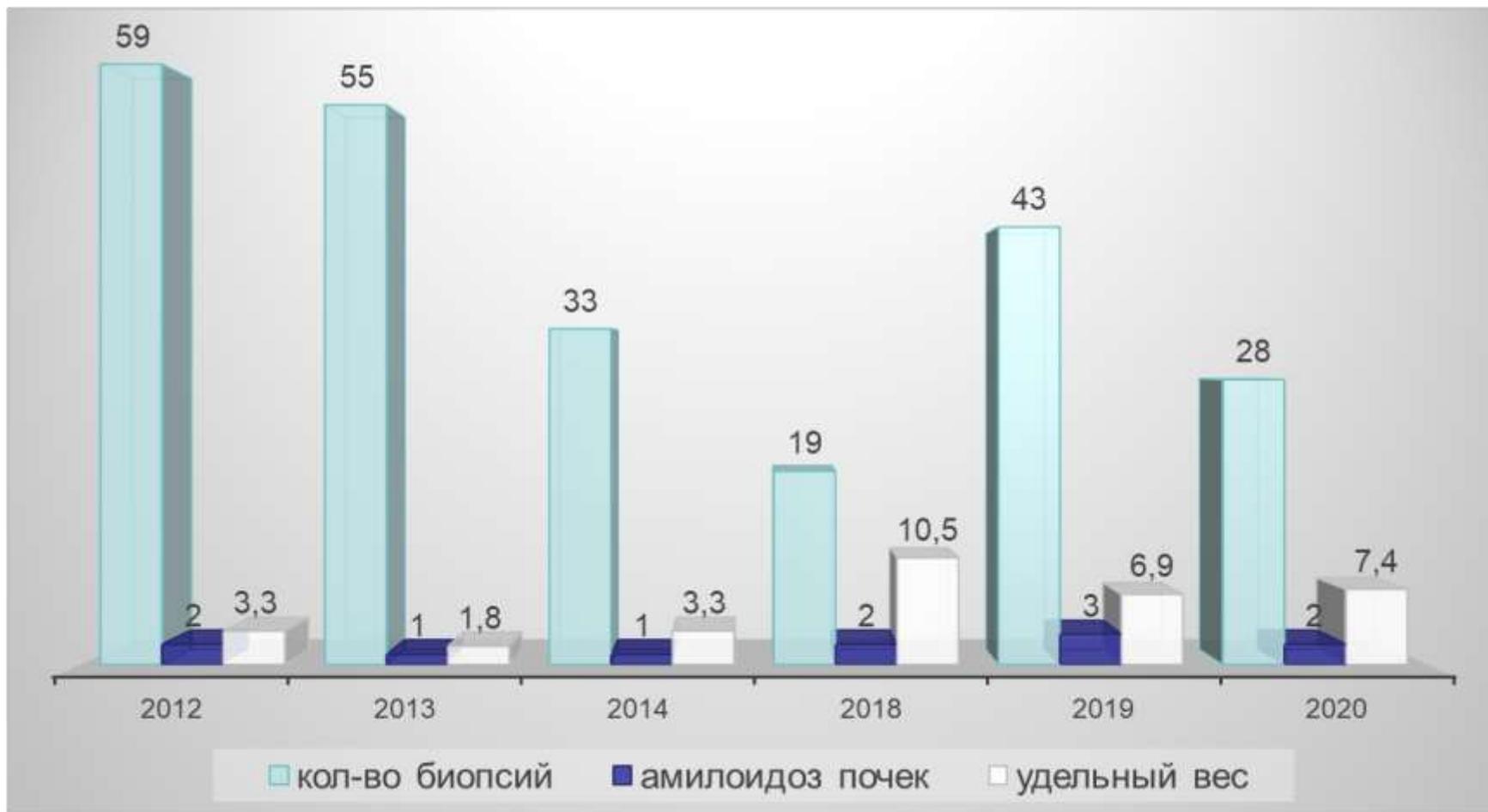
Великобритания – 2,8% (3362 нефробиопсии, 1985)

Италия–2,5% (14777 нефробиопсий, данные 71 центра, 1987–1993 гг.), колебания в отдельные годы 2,2 – 3,2%

В странах Северной Европы (Финляндия, Норвегия, Швеция) частота очень высока.

В Финляндии – до 19% от первичных нефробиопсий.

Результаты прижизненной нефробиопсии по данным нефрологического центра ДокТМО-2,0% случаев - амилоидоз почек (АП)



С 2008 г. по 2020 г. было выполнено 511 нефробиопсий

Клинические классификации амилоидоза

- **Системный (общий) / локальный**
- **Первичный / вторичный**
- **Семейный (наследственный) / приобретенный**

нефропатический
кардиопатический
нейропатический

Амилоидный белок	Белок-предшественник	Клинический вариант
AA	SAA	Реактивный (вторичный); семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); семейная амилоидная нефропатия с крапивницей и глухотой (синдром Muckle-Well)
AL	Легкие цепи $\lambda > \kappa$	Идиопатический (первичный); ассоциированный с плазмоклеточными дискразиями (миелома, макроглобулинемия)
ATTR	Варианты транстиретина (более 50) (напр., TTR Val130 → Met)	Семейная амилоидная полинейропатия; семейная амилоидная кардиомиопатия
	Транстиретин (преальбумин)	Системный сенильный амилоидоз
AH	Тяжелые цепи Ig	Идиопатический (первичный)
AApoI	Аполипопротеин-I (варианты Arg26 и Arg60)	Семейный нейро- и не-нейропатический амилоидоз
AGel	Гельсолин (варианты Asn187 и Tyr 187)	Семейный амилоидоз финского типа
ACys	Цистатин-С (вариант Gln 68)	Наследственные церебральные геморрагии с амилоидозом (Исландия)
Aβ2M	β 2-микроглобулин	Амилоидоз, ассоциированный с хроническим диализом
Aβ	Предшественник β -протеина Вариант β -протеина (Gln 618)	Болезнь Альцгеймера; синдром Дауна Наследственные церебральные геморрагии с амилоидозом (Голландия)
APrP	Прионовые белки и их варианты	Болезнь Крейтцфельда-Якоба (Creutzfeldt-Jacob); синдром Gerstmann-Straussler-Schienker и др.
AIAPP	Амилин (амилоидный полипептид островков поджелудочной железы)	Изолированный амилоидоз островков Лангерганса; диабет II типа; инсулинома
AANF	Предсердный натриуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
ACal	(Про)кальцитонин	Медуллярная карцинома щитовидной железы
ALys	Варианты лизоцима (Thr56 и His67)	Наследственный не-нейропатический системный амилоидоз
AFib	Варианты α -цепи фибриногена (Val1526 и Leu554)	Наследственный не-нейропатический амилоидоз почек

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ВАРИАНТЫ АМИЛОИДОЗА

(классификации амилоидоза основаны на природе белков, способных быть предшественником амилоида)

Амилоидный белок	Белок-предшественник	Клинический вариант
AA	SAA	- реактивный (вторичный); средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); семейная амилоидная нефропатия с крапивницей и глухотой (синдром Muckle-Well)
AL	легкие цепи $\lambda > \kappa$	- идиопатический (первичный); при плазмоклеточных дискразиях (миеломная болезнь, макроглобулинемия, иммунобластома)
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	«диализный амилоидоз»
ATTR	Транстиретин более 50 вариантов мутации (Val 130 Met и др.)	семейная амилоидная полинейропатия; семейная амилоидная кардиопатия; системный сенильный амилоидоз

Дифференцирование AA- и AL-амилоидоза

- Характер основного заболевания
- Обнаружение моноклональной гаммапатии или белка Бенса-Джонса диагностирует первичный амилоидоз или миеломную болезнь
- Обработка нефробиоптатов 5% перманганатом калия (чувствительный к нему AA затем не принимает окраску Конго красным)
- Иммунохимические методы

Вторичный (реактивный) АА-амилоидоз

Осложняет течение хронических воспалительных заболеваний

Вторичный (реактивный) амилоидоз почек (АП) типа АА относится к **угрожающим жизни осложнениям течения артрита** (*Dember L.M., 2009; Lachmann H.J., Gillmore J.D., 2010; Zdrojewski Z., 2010*), **от которого во многом зависит выживаемость больных** (*Wien T.N., 2008; Obici L. et al., 2009*). За последние годы численность этих пациентов увеличивается, что делает данную проблему еще более актуальной (*Nishi S. et al., 2008*).

Причины вторичного (реактивного) АА-амилоидоза

- ✓ ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, хронический подагрический артрит
- ✓ бронхоэктатическая болезнь
- ✓ остеомиелит
- ✓ туберкулез
- ✓ болезнь Крона
- ✓ инфекции у наркоманов и у больных с параплегией
- ✓ кистозный фиброз
- ✓ хронические язвы кожи и слизистых
- ✓ гипернефрома
- ✓ лимфогранулематоз

Частота прижизненной диагностики АП при артритах

•! При жизни пациентов с воспалительными заболеваниями суставов АП диагностируют только в 37% наблюдений (Koivuniemi R. et al., 2008),

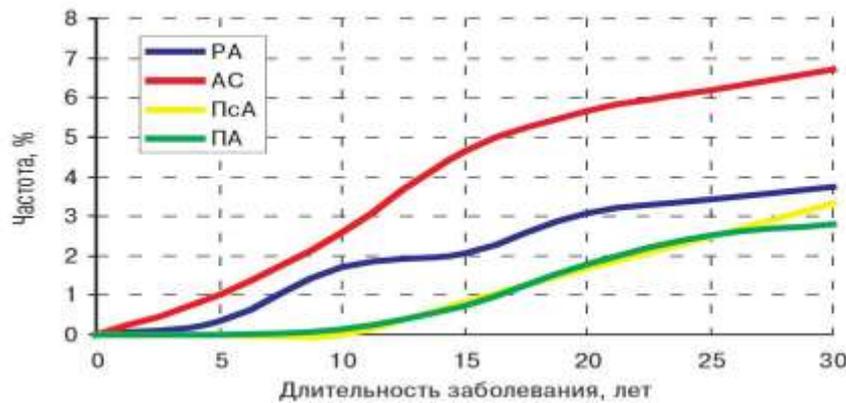
• асимптоматическое течение АП — у 7–8% больных РА (Benucci M. et al., 2007)

При артрите клинически подозреваемый АП подтверждается данными морфологического исследования нефробиоптатов в 77% наблюдений (Bauerovsky L. et al., 2009)

Данные ревматологического и нефрологического центров ДОКТМО

Под наблюдением в течении 20 лет пребывал 1821 пациент с воспалительными заболеваниями суставов. АП диагностирован при анкилоз. спондилоартр. (АС) в 13 (6,7%) наблюдениях, ревматоидном артрите (РА) – 11 (3,8%), псориатическом артрите (ПсА) – (3,3%), подагрическом артрите (ПА) – 19 (2,8%), реактивном артрите (РеА) – 1 (0,2%). Все пациенты с АС, РеА и ПА с АП были мужчинами. Полученные данные несколько противоречат имеющимся в литературе, поскольку наиболее частой причиной АП среди больных артритом считается не АС, а РА.

При АС не только установлена более высокая частота развития АП, а и превалирование темпов прогрессирования патологического процесса в зависимости от длительности заболевания



Нефрологические аспекты АА-амилоидоза

Клинические стадии:

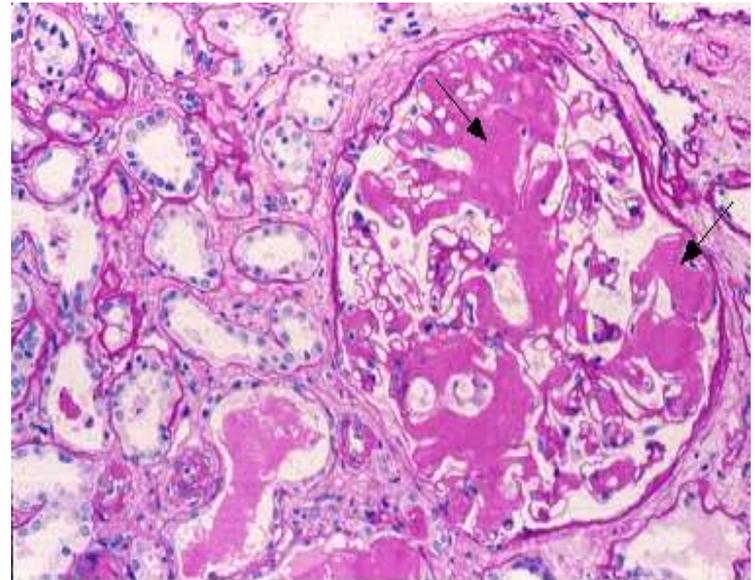
- ✓ начальная
- ✓ протеинурическая
- ✓ нефротическая
- ✓ азотемическая

В большинстве случаев распознается АП на стадии нефротического синдрома.

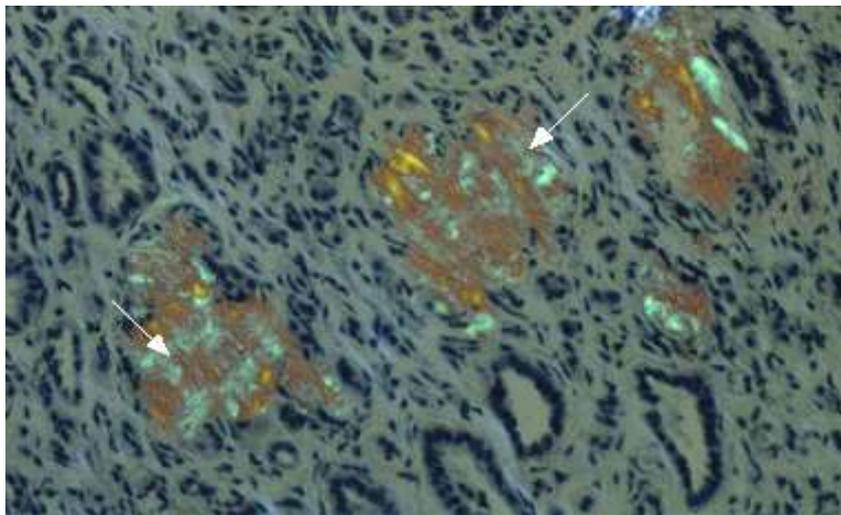
В части случаев азотемия развивается без предшествующего нефротического синдрома

Амилоидоз – самая частая причина клинико-анатомического расхождения у больных гломерулонефропатиями, не подвергавшихся нефробиопсии!

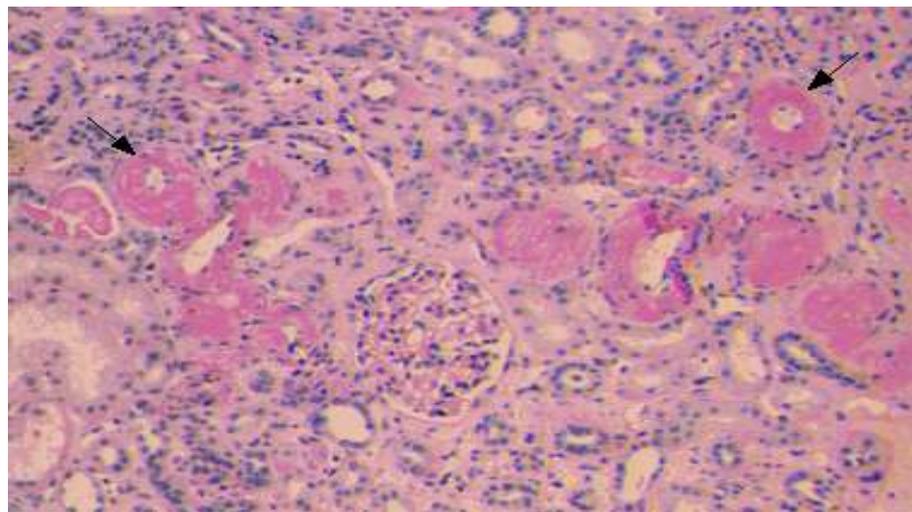
Амилоидоз достоверно диагностируется только по биопсионным данным (световой, и электронно-микроскопический анализ, иммуногистохимия)



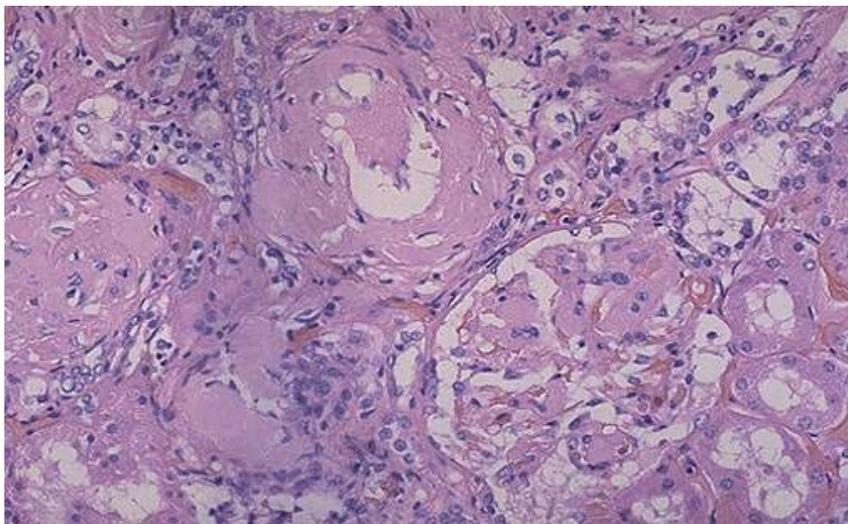
*Клубочек, инфильтрированный амилоидом.
Аморфный гиалиновый материал в
мезангии и капиллярных стенках.*



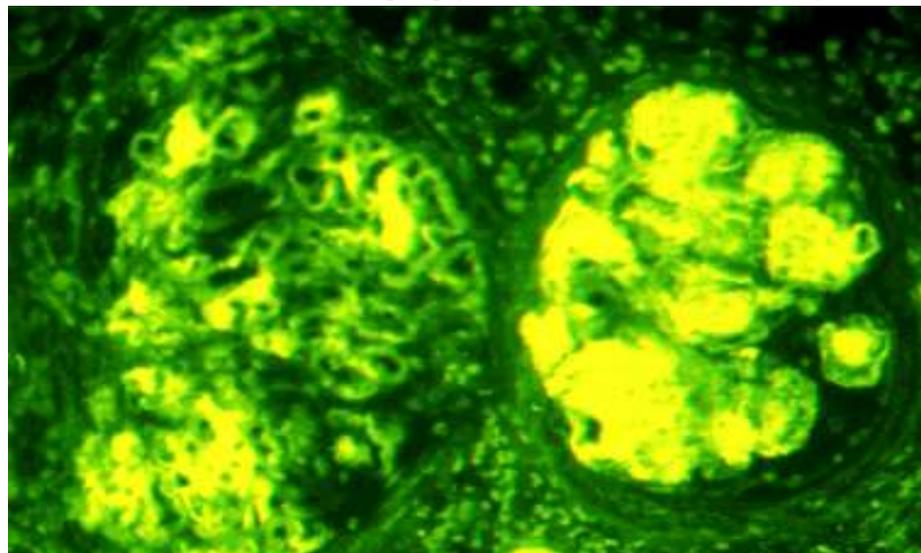
Отложения амилоида в интерстиции



Амилоид, инфильтрирующий стенки сосудов



Аморфные розового цвета (окраска конго-рот) отложения размещаются в клубочках, интерстиции, окружают артерии, могут увеличивать объем почки и снижать ее функции.



Вторичный амилоидоз. Иммунофлуоресценция с АА-антисывороткой.

Дифференциальный диагноз вторичных нефропатий

Появление мочевого синдрома у больных РА всегдастораживает в плане развития АП.

Дифференциальная диагностика должна проводиться с:

- гломерулонефритом
- тубулоинтерстициальным нефритом (обычно вследствие нефротоксичного действия применяемых медикаментозных средств) (*Schwartz A., Markert-Hermann E., 2005*).

По данным нефробиопсии частота ревматоидного гломерулонефрита по сравнению с АП в 2–3 раза выше (*Icardi A. et al., 2003*).

Морфологически АП у больных РА часто протекает с экстракапиллярными полулуниями, напоминающими таковые у больных быстро прогрессирующим гломерулонефритом (*Masutani K. et al., 2008*).

Помимо амилоидных отложений, в почках выявляют депозиты иммуноглобулина А в мезангиуме и иммуноглобулина G вдоль капиллярных стенок в клубочках (*Honma M. et al., 2006*)

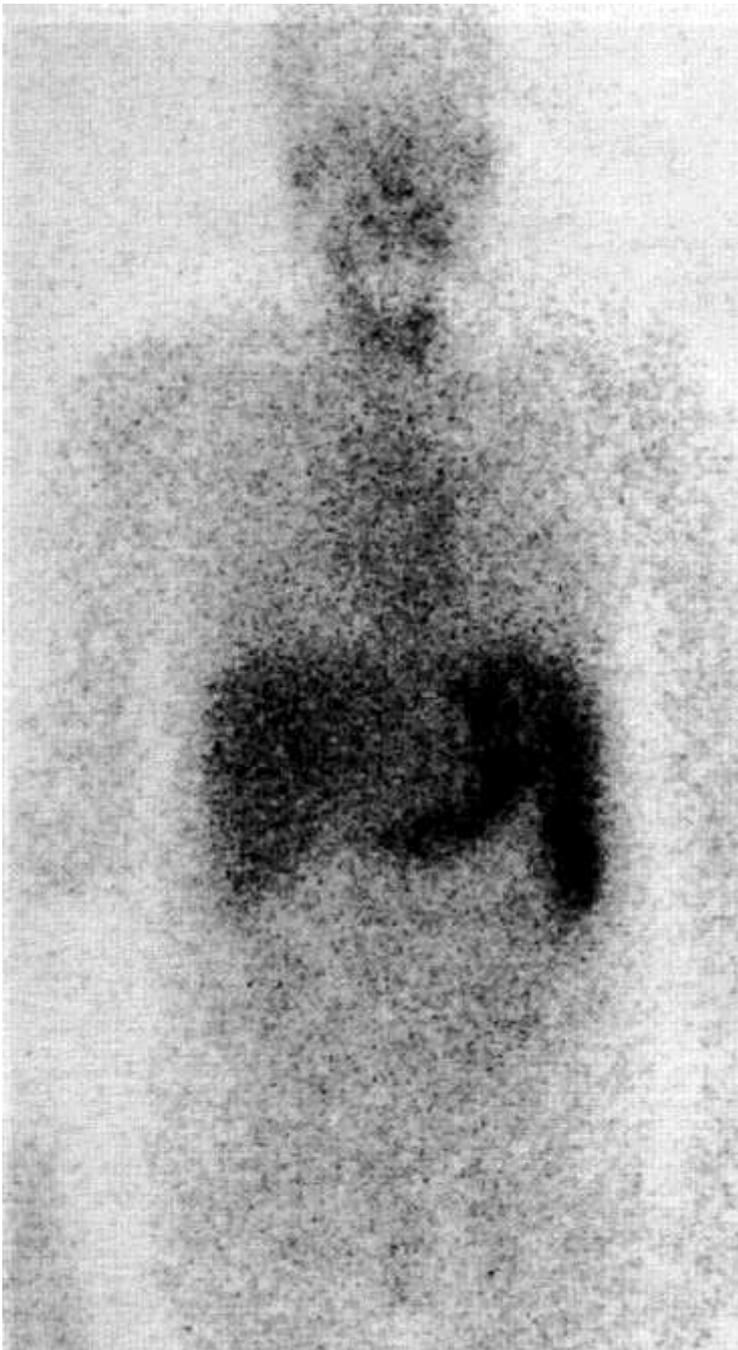
Прогноз негативными факторами в отношении темпов прогрессирования АП являются выраженные поражения сосудов и тубулоинтерстициальный компонент патологического процесса (*Sasatomi Y. et al., 2007*).

Новые методы диагностики амилоидоза

Амилоидные фибриллы (в отличие от депозитов нефибриллярных легких цепей) жадно присоединяют аполилопротеин E и сывороточный P-компонент амилоида.

Высокочувствительный метод диагностики, особенно вторичного амилоидоза – сцинтиграфия с технецием, меченным SAP. Изотоп захватывается селезенкой, почкой (>80%), надпочечниками (50%), печенью (25 – 50%).

Недостатки метода: плохо выявляется кардиальный амилоидоз, высокая стоимость, возможность переноса инфекций с SAP.



ПРОГНОЗ РЕАКТИВНОГО АА АМИЛОИДОЗА

- Не поддающиеся лечению больные имеют высокую летальность вследствие терминальной стадии почечной недостаточности, инфекций, сердечной недостаточности, перфорации кишечника, кровотечений из ЖКТ
- Особому риску осложнений подвержены больные с высоким уровнем циркулирующего SAA
- При ревматоидном артрите 4-летняя выживаемость составляет 60%, причина смерти в 40% – терминальная стадия почечной недостаточности
(124 больных; Okuda et al., Ryumachi 1994, 34:939)

ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВНОГО АА АМИЛОИДОЗА

Лечение основного заболевания! Основой профилактики развития АП при воспалительных заболеваниях суставов считается их *эффективная базисная патогенетическая терапия* (Zdrojewski Z., 2010).

ЛЕЧЕНИЕ АП У БОЛЬНЫХ РА, АС, ПСА И ПА

- Крайне сложная задача (Pettersson T. et al., 2008; Dember L.M., 2009; Li J. et al., 2009), описаны спонтанные ремиссии такой почечной патологии (Millet A. et al., 2009).
- Какое-либо положительное влияние НПВП разных групп на течение АП у больных артритом, даже в процессе относительно продолжительного применения (>4 мес), отсутствует (Kahvecioglu S. et al., 2006).
- Это также касается и метотрексата и других иммунодепрессантов цитотоксического действия, 4-аминохинолиновых производных, препаратов золота и D-пенициллина — основных базисных медикаментозных средств в лечении РА и АС (Icardi A. et al., 2003; Smith G.R. et al., 2004; Perry M.E. et al., 2008).
- Определенная надежда при лечении вторичного АП у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов возлагается на антицитокиновые препараты биологической терапии, такие как **адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт, обладающие противоамилоидным действием** (Ballaryn J., Dyaz M., 2008; Manenti L. et al., 2008; Blank N., Lorenz H.M., 2009; Nobre C.A. et al., 2010)

ЛЕЧЕНИЕ АП У БОЛЬНЫХ РА, АС, ПСА И ПА

- Подавляет процессы амилоидогенеза применяемый для купирования подагрического суставного криза препарат **колхицин**, который в процессе постоянного приема в низких дозах (**1,5–2 мг/сут**) может оказаться полезным у больных хроническим ПА, осложненным АП.
- В перспективе критерием не только ранней диагностики АП, но и **контроля за эффективностью лечения при заболеваниях суставов** станет оценка параметров в сыворотке крови антител к амилоидному белку (**чувствительность метода составляет 84%, специфичность — 99%**) (Hazenberg B.P. et al., 2007).

КОЛХИЦИН

- *in vitro* блокирует образование амилоид-усиливающего 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 РЕАКТИВНОГО АА АМИЛОИДОЗА

Глюкокортикоиды нередко усиливают развитие реактивного амилоидоза
Могут применяться только для лечения основного заболевания с целью улучшения качества жизни больного

Лечение нефротического синдрома

- ✓ ограничение натрия и белка
- ✓ диуретики
- ✓ антипротеинурические средства (ингибиторы АПФ, сартаны)

Заместительная терапия при терминальной ХПН

- ✓ гемо- и перитонеальный диализ (выживаемость 50-80% в сравнении с другими группами больных)
- ✓ трансплантация почки (рецидив в трансплантате 20-30%)

Не применяются (ушли в прошлое)

- ✓ диметилсульфоксид – из-за неприятного запаха и неясного эффекта
- ✓ препараты печени
- ✓ витамины группы В
- ✓ делагил
- ✓ тиосульфат натрия

β_2 М–АМИЛОИДОЗ

- β_2 –микроглобулин – белок с мол. массой 11800 D, продуцируется в основном клетками крови (лимфоциты, гранулоциты) и эндотелиоцитами
- концентрация β_2 –микроглобулина в крови у здоровых людей колеблется от 1,5 до 3,0 мг/л, *при анурии она возрастает до 50 мг/л*
- синтез регулируется цитокинами (интерферон, ФНО), стимулируется различными воспалительными сигналами

β_2 М–АМИЛОИДОЗ – ПАТОГЕНЕЗ

- ✓ развивается после 5 лет лечения диализом
- ✓ при длительности лечения более 15 лет регистрируется у 50 – 100% больных
- ✓ патогенез «диализного» амилоидоза неясен
- ✓ вероятный предрасполагающий фактор – *увеличение концентрации β_2 -микроглобулина в плазме (до 60 раз по сравнению с нормой), вызванное потерей экскреторной функции почек и увеличением его синтеза у диализных больных*
- ✓ не исключается влияние контакта клеток крови с диализными мембранами

Клинические проявления β_2 M–амилоидоза

- ✓ Костные кисты, содержащие амилоид
- ✓ Деформирующая остеоартропатия
- ✓ Синдром карпального туннеля
- ✓ Контрактуры сгибателей пальцев

Диагностика β_2 M–амилоидоза

- ✓ Клиническая картина
- ✓ Рентгенологические данные
- ✓ Биопсионные данные
- ✓ Радиоизотопные методы

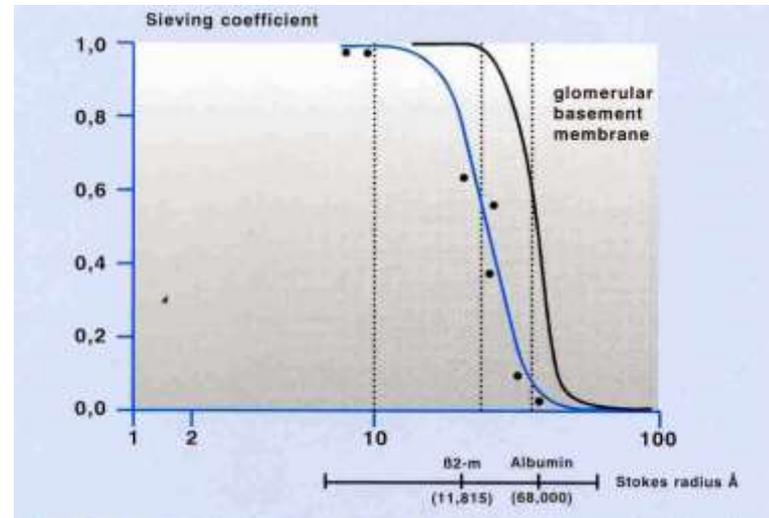
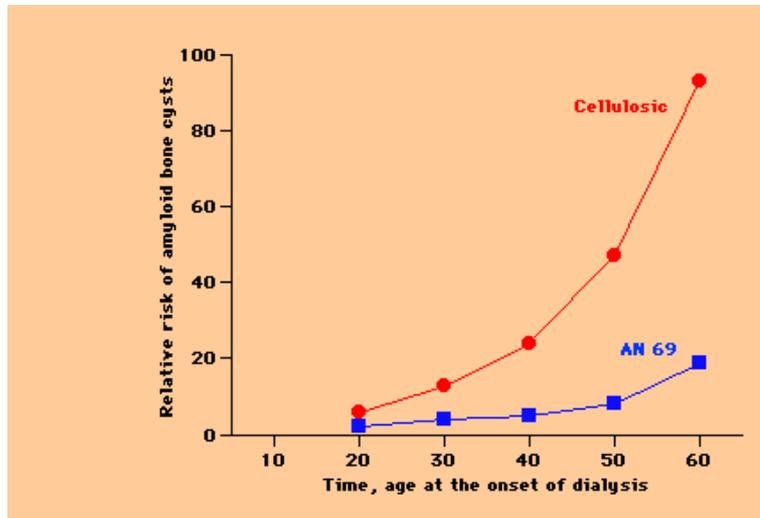


Костные кисты,
содержащие амилоид

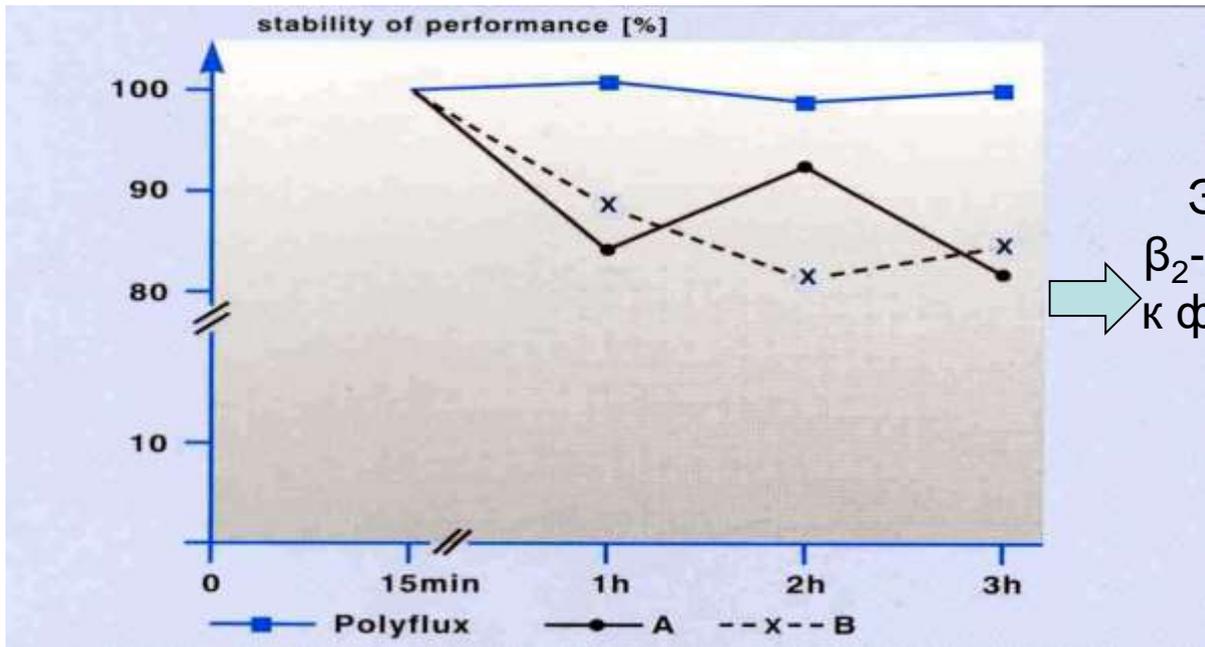
ЛЕЧЕНИЕ β_2 -М АМИЛОИДОЗА

- ✓ хирургическое пособие при синдроме карпального туннеля
- ✓ своевременная трансплантация почки
- ✓ эфферентная терапия – применение колонок с селективными адсорбентами для β_2 -микроглобулина

Биосовместимые мембраны снижают риск диализного амилоидоза



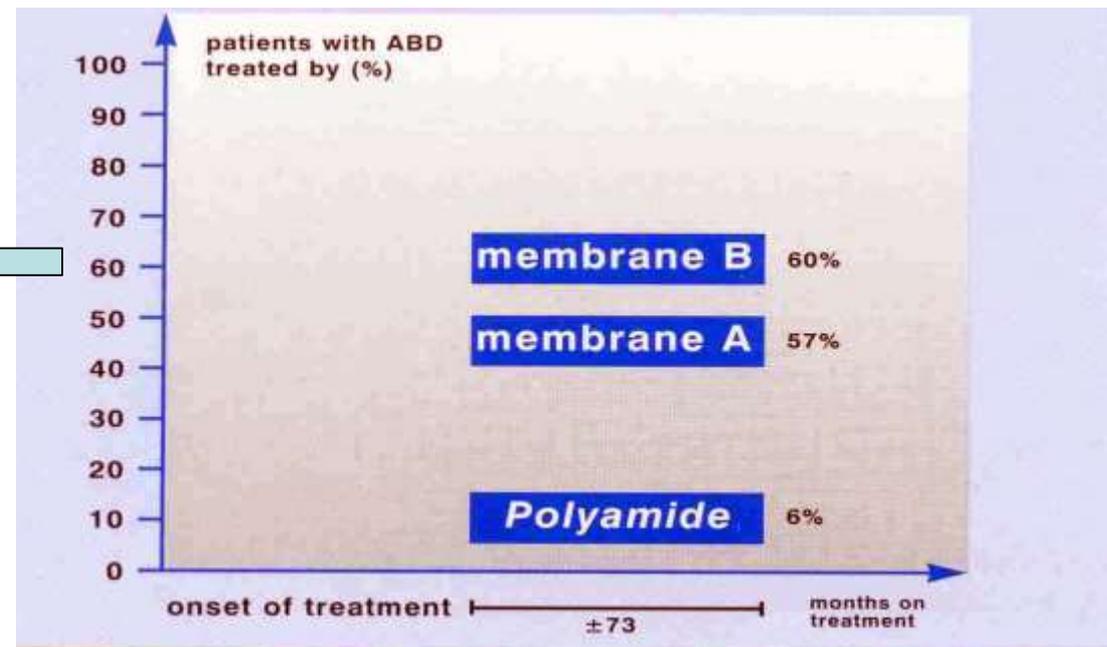
Gambro Polyamide:- проницаемость, близкая к таковой у ГБМ Göhl H., 1988



Эффективное удаление β_2 -микроглобулина, близкое к физиологическому уровню его образования

Grabensee B. et al.: ESAO, Prague, 1988

Применение *Polyamide* снижает частоту «диализного» амилоидоза
Gonella et al.: Int J Artif Organs 1994; 17: 203-208



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ВАРИАНТЫ АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ БОЛЕЗНИ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

Транстиретин – периферическая нейропатия, рестриктивная кардиомиопатия, поражения глаза, кишечника, почек

α -А цепь фибриногена – почечная недостаточность

Аполипопротеин А1 – почки, печень, сердце, кожа, гортань

Лизоцим – сухой синдром, нефропатия

Гельсолин – нейропатия черепных нервов, кожные изменения, нефропатия у гомозигот.



Благодарю за внимание!