

Оглавление

1. Актуальность……………………………………………………………………...3
2. Определение……………………………………………………………………….3
3. Этиология………………………………………………………………………..3-4
4. Эпидемиология……………………………………………………………………4
5. Классификация………………………………………………………………….4-5
6. Патогенез………………………………………………………………………..5-7
7. Клиническая картина…………………………………………………………...7-8
8. Диагностика……………………………………………………………………8-10
9. Дифференциальная диагностика……………………………………………10-11
10. Лечение……………………………………………………………………….11-14

 **А. Немедикаментозное лечение………………………………………………...12**

Б. Медикаментозная терапия………………………………………………..12-13

 В. Гемодиализ……………………………………………………………………13

 Г. Трансплантация почек……………………………………………………..…13

 Д. Трансплантация печени………………………………………………………13

1. Прогноз. Исход…………………………………………………………………..14
2. Список литературы…………………………………………………………..15-16
3. **Актуальность**

За последнее время, существенно изменились многие представления, касающиеся проблемы амилоидоза. Установление гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл позволило приблизиться к пониманию механизмов развития отдельных форм амилоидоза, создать современную классификацию амилоидоза и обосновать дифференцированные подходы к лечению. В связи с этим расширились возможности выявления амилоидоза на этапе ранних молекулярных изменений при изучении биомаркеров в биологических жидкостях и биопсированных тканях. Возможности более ранней диагностики и новые подходы к лечению системного амилоидоза изменили к лучшему прогноз больных и одновременно оказали влияние на особенности клинического течения заболевания, структуру факторов риска. В связи с этим неизбежно встал вопрос о разработке новых критериев дифференциальной диагностики и ведения больных системным амилоидозом с учетом современных подходов к лечению.

1. **Определение**

Амилоидоз – системное заболевание, в основе которого лежат обменные нарушения, приводящие к образованию и выпадению в тканях сложного белково-полисахаридного комплекса – амилоида (фибриллярного белка с β-складчатой структурой)

1. **Этиология**

Этиология идиопатического амилоидоза почек в большинстве случаев остается неизвестной. Кроме почек при первичном амилоидозе могут поражаться язык, кожа, щитовидная железа, печень, легкие, кишечник, селезенка, сердце.

Вторичным амилоидозом поражаются почки, сосуды, лимфоузлы, печень и др. органы. Обычно он ассоциирован с хроническими, длительно протекающими патологиями:

* инфекциями (сифилисом, [туберкулезом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/infectious/tuberculosis), малярией);
* гнойно-деструктивными процессами ([брохоэктатической болезнью](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_pulmonology/bronchiectasis), эмпиемой плевры, [остеомиелитом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/traumatology/osteomyelitis), затяжным септическим эндокардитом);
* системными заболеваниями ([ревматоидным артритом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/rheumatoid-arthritis), псориатическим артритом, болезнью Бехтерева);
* заболеваниями кишечника ([язвенным колитом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_proctology/ulcerative-colitis), болезнью Крона);
* опухолями ([лимфогранулематозом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/lymphogranulomatosis), менингиомой, новообразованиями почек)

Причиной диализного варианта заболевания выступает длительное проведение пациенту гемодиализа. Семейный [наследственный амилоидоз](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/amyloidosis) встречается при [периодической болезни](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/periodic-disease), нередко в странах средиземноморского бассейна (в частности, португальский вариант). Старческий амилоидоз рассматривается как признак старения, встречающийся после 80 лет у 80 % людей. Локальные формы патологии могут быть обусловлены опухолями эндокринной системы, болезнью Альцгеймера, [сахарным диабетом](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_endocrinology/diabetes_saharniy) 2-го типа и др. причинами.

1. **Эпидемиология**

Частота в популяции составляет не менее 1 случая на 50 000. Некоторые клинические формы амилоидоза отмечают в определённых районах земного шара: например, средиземноморская семейная лихорадка (чаще встречается в странах бассейна Средиземного моря) или семейная амилоидная полиневропатия (распространена в Японии, Португалии, Швеции, Италии). Амилоидоз чаще обнаруживают во второй половине жизни.

1. **Классификация**

В соответствии с этиопатогенетическими механизмами выделяют пять форм амилоидоза почек: идиопатическую, семейную, приобретенную, старческую, локальную опухолевидную.

* При первичном (идиопатическом) амилоидозе причины и механизмы остаются неизвестными и возникают без явных причин;
* Семейные (наследственные) формы обусловлены генетическим дефектом образования в организме фибриллярных белков;
* Вторичный (приобретенный) амилоидоз развивается при иммунологических нарушениях (хронических инфекциях, ревматических болезнях, злокачественных опухолях и т. д.).
* В основе старческого типа патологии лежит инволютивное изменение обмена белков.
* Природа локального опухолевидного амилоидоза почек неясна.

Классификация Номенклатурного комитета Международного союза иммунологических обществ (Бюллетень ВОЗ, 1993). Системный (генерализованный) амилоидоз (в зависимости от типа содержащегося в амилоиде фибриллярного белка) делится на:

* АА-тип (вторичный, в амилоиде содержится сывороточный a-глобулин);
* АL-тип (идиопатический, в амилоиде - легкие цепочки Ig);
* АTTR-тип (семейный, старческий; в амилоиде – белок транстиретин);
* Аβ2М-тип (диализный; в амилоиде - β2-микроглобулин) и др.
1. **Патогенез**

Среди теорий патогенеза амилоидоза почек рассматриваются иммунологическая, мутационная гипотеза и гипотеза локального клеточного синтеза.

Теории патогенеза амилоидоза почек:

а) теория локального клеточного генеза – амилоид образуется в результате нарушения и извращения белково-синтетической функции ретикулоэндотелиальной системы;

б) теория диспротеиноза (органопротеиноза) – в результате диспротеинемии в плазме накапливаются грубодисперсные белковые фракции и аномальные белки (парапротеины), которые проникают в ткани и образуют амилоидную субстанцию;

в) мутационная теория – в результате мутации образуется особый клон клеток – амилоидобласты, которые и продуцируют амилоид;

г) иммунная теория – в образовании амилоиди играет роль взаимодействие АГ с АТ при хронических воспалительных заболеваниях.

Амилоидогенез - многофакторный процесс, различающийся при разных формах амилоидоза. Образование АА-амилоидного белка осуществляется путем неполного расщепления амилоидогенных фенотипов белка-предшественника SAA (serum amyloid acute protein - сывороточный амилоидный острый белок) протеазами, связанными с поверхностной мембраной макрофагов. Полимеризация растворимого АА-белка в фибриллы происходит также на поверхности макрофагов механизмом перекрестного связывания полипептидов при участии мембранных ферментов. В усилении АА-отложений в тканях важную роль играют гликозаминогликаны межклеточного матрикса.

В основе наиболее значимой формы ATTR-амилоидоза - семейной амилоидной полинейропатии - лежит мутация в гене транстиретина. Известно более 80 различных вариантов мутации TTR с единственной заменой в молекуле, наиболее частая из них - замена метионина на валин в позиции 30. Эти перестройки обусловливают нестабильность молекулы мутантного транстиретина, потерю им тетрамерной структуры с образованием мономеров, склонных к агрегации в фибриллы.

AL-амилоидоз (первичный и при миеломной болезни) строится из моноклональных лёгких цепей иммуноглобулинов, продуцируемых особым амилоидогенным клоном плазматических клеток или В-лимфоцитов. Часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в вариабельных участках лёгких цепей обусловливают дестабилизацию этих молекул и повышают вероятность образования фибрилл амилоида. Влиянием локальных физических и химических факторов объясняют тропность амилоидных депозитов к определенным органам и тканям.

1. **Клиническая картина**

Клинические проявления амилоидоза почек имеет 4 стадии:

а) латентная – протекает практически бессимптомно (может выявляться гепатоспленомегалия); в БАК – устойчивая диспротеинемия (повышение α2- и γ-глобулинов), в ОАК – существенное и стойкое повышение СОЭ без признаков обострения основного заболевания, в ОАМ – преходящая, нестойкая, незначительная протеинурия, иногда микрогематурия, лейкоцитурия, функция почек не страдает. Амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок развивается отек и очаги склероза. Стадия длится 3-5 и более лет.

б) протеинурическая – в ОАМ характерна протеинурия с колебаниями от 0,1 до 3,0 г/сут, также могут быть микрогематурия, цилиндрурия, ОАК – умеренная анемия, значительное повышение СОЭ; БАК - гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, гипонатриемия и гипокалиемия, гиперфибриногенемия, повышение сиаловых кислот при нормальном или пониженном уровне холестерина. Амилоид появляется прежде всего в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены и плотны, матово-серо-розового цвета. Продолжительность стадии от 10 до 13 лет.

в) нефротическая – проявляется нефротическим синдромом. Амилоид во всех отделах нефрона. Имеются склероз и амилоидоз мозгового слоя, но корковый слой без выраженных склеротических изменений. Продолжительность стадии до 6 лет. Как в протеинурической, так и в нефротической стадии почки увеличены, плотные (большая сальная почка). Клинически эта стадия проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками.

г) азотемическая – проявляется клиникой ХПН: сморщенная почка – уменьшенная в размерах, плотная, с рубцами.

Также характерны ряд внепочечных проявлений:

а) амилоидоз сердца: рестриктивная кардиомиопатия, кардиомегалия, сердечная недостаточность, различные аритмии;

б) поражение ЖКТ: макроглоссия (язык увеличенный, плотный при пальпации), опухолеподобная инфильтрация стенки желудка, синдром мальабсорбции при амилоидозе кишечника, гепатомегалия (печень увеличенная, плотная, с ровным, безболезненным краем) и др;

в) полисерозит (плеврит, перитонит);

г) периферическая полинейропатия, запястный туннельный синдром (сдавление срединного нерва – резкие жгучие боли в I-III пальцах кисти и лучевой стороне IV пальца, снижение чувствительности кончиков пальцев и силы мышц кисти);

д) симметричный полиартрит с утренней скованностью, напоминающий ревматоидный;

е) психические нарушения в виде деменции.

1. **Диагностика**

В диагностике любого заболевания или состояния очень важным является оценить жалобы пациента и его анамнез. При амилоидозе пациенты могут предъявлять жалобы на: слабость, повышенную утомляемость, головную боль, отеки на ногах, руках и лице, повышенное артериальное давление, тошноту, диарею (понос), боли в области сердца, боли в мышцах.

Из анамнеза можно выяснить о: потере веса, наличии моноклональной гаммапатии неясного генеза, хронических воспалительных (гнойные) заболеваниях, хронических инфекциях, особенностях наследственности.

При физикальном обследовании:

* периорбитальная пурпура (наблюдается в 15% случаев);
* макроглоссия характерно для первичного амилоидоза (AL);
* одышка при физической нагрузке (наблюдается около 40% больных);
* признак наплечника (околосуставная инфильтрация амилоида приводит к ложной гипертрофии и к увеличению объема мускулатуры плечевого пояса и бедра).

**Аускультация:** возможно наличие нарушения сердечного ритма.

**При пальпации:** отеки нижних конечностей, из-за гипоальбуминемии и нефротического синдрома, а также из-за застоя в большом круге кровообращения вследствие рестриктивной кардиомиопатии (наблюдается в 50% случаев), увеличение печени и селезенки, парестезии (наблюдается около у 15% больных), спастические боли в ЖКТ, возможно наличие увеличения подчелюстных слюнных желез.

**Лабораторные исследования:**

* общий анализ крови – анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ;
* общий анализ мочи – протеинурия, микрогематурия, асептическая лейкоцитурия. В общем анализе мочи содержание белка варьирует от микроальбуминурии до массивной протеинурии нефротического уровня. Гематурия возникает редко, лейкоцитурия не бывает массивной и не связана с сопутствующей инфекцией ("скудные изменения мочевого осадка"). Цилиндры гиалиновые, восковидные, реже зернистые. Они не обладают метахромазией при окраске, но дают резко положительную окраску Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакцию);
* биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови) – гипопротеинемия (за счёт гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия.

**Инструментальные исследования.**

Биопсия слизистой оболочки прямой кишки и подкожной жировой клетчатки в 70% случаев способствует обнаружению амилоидных масс. Биопсия почек на ранних стадиях амилоидоза позволяет определить в мезангии аморфные гиалиновые массы, а также утолщение базальной мембраны. При иммунофлюоресцентном исследовании можно выявить слабое свечение Ig, поскольку амилоидные фибриллы (при AL-амилоидозе) содержат вариабельные участки лёгких цепей. При электронной микроскопии обнаруживают характерные неветвящиеся амилоидные фибриллы диаметром 7,5-10 нм. Отложения амилоидных масс обнаруживают не только в клубочках, но и в интерстиции.

По ЭхоКГ: определяют симметричное утолщение стенок левого желудочка, межжелудочковой перегородки, признаки диастолической дисфункции. Размеры камеры левого желудочка нормальные или уменьшены.

ЭКГ: низкий вольтаж зубцов, блокады проводящей системы на разных уровнях, аритмии.

УЗИ: размеры почек увеличены или соответствуют норме.

1. **Дифференциальная диагностика**
* **Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ). К**линически трудно отличить **гипертрофическую кардиомиопатию** от амилоидоза сердца. ЭхоКГ явяется диагностическим критерием для ГКМ, где выявляется асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки.
* **Мембранозная гломерулопатия.** Клинически одинаковые проявления как у пациентов с нефротическим синдромом, но почечная биопсия не окрашивается Конго красным.
* **Моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ).** У пациентов не бывает значительной степени протеинурии, гепатомегалии или кардиомиопатии, биопсия икроножного нерва не окрашивается Конго красным.
* **Множественная миелома. Болезнь характеризуется б**олью в костях, симптомам анемии и почечной недостаточности. Обычные рентгеновские снимки показывают литические повреждения кости, компрессионные переломы, диффузный остеопороз.
* **Нефротический синдром.** Суточная протеинурия более 3,5 г/сут, отеки, гипоальбуминемия, дислипидемия.
1. **Лечение**

Лечение амилоидоза заключается в снижении образования патологического белка и защита органов от его воздействия. При АА-амилоидозе применяются противовоспалительные мероприятия с использованием хирургических методов. При вторичном амилоидозе проводится лечение основного заболевания. При AL амилоидозе проводится подавление клона плазматических клеток, синтезирующий иммуноглобулин легкой цепи. Остановка отложения иммуноглобулинов легкой цепи позволяет организму растворить и вывести излишек амилоида, что предотвращает дальнейшее отложение амилоида. Пациентам с амилоидозом, у которых проводилась биопсия, имеющие висцеральный синдром (то есть, амилоид в сердце, печени, почках, нервах, легком, или кишечнике) рекомендуется трансплантация стволовых клеток/химиотерапии, которое выполняется в специализированном центре для лечения амилоидоза.

**А. Немедикаментозное лечение.**

* постельный режим при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений, дозированная физическая активность, здоровый образ жизни, отказ от курения и от приема алкоголя;
* Диета №7: Сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут, исключить казеин-содержащие продукты (молоко, сыр), говядину, телятину, рекомендуется баранина, крупы;
* мониторинг уровня протеинурии по тест–полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.

Б. Медикаментозная терапия.

Для лечения первичного амилоидоза и миеломной болезни применяют химиотерапию (например, комбинированную терапию мелфаланом и преднизолоном). Однако её недостаточная эффективность обусловливают поиск новых методов лечения. Среди последних разработок в этом направлении - антрациклиновые препараты, способствующие лучшему подавлению амилоидогенного клона плазматических и В-клеток, а также применение сверхвысоких доз мелфалана с целью эрадикации этого клона с последующим восстановлением кроветворения пересадкой аутологичных стволовых клеток.

Предполагают ингибирующее действие колхицина (1-2 мг/сут) на синтез предшественников АА-амилоида. Применение колхицина на ранних стадиях задерживает развитие нефропатии, но он менее эффективен при уже сформировавшемся амилоидозе почек.

На ранних стадиях АА-амилоидоза допустима попытка лечения аминохинолиновыми производными (хлорохином по 0,25-0,5 г/сут длительно), так как они уменьшают образование амилоида через влияние на отдельные звенья амилоидообразования. Однако эффективность в контролируемых исследованиях этих препаратов не была доказана.

Для лечения амилоидоза также предлагают использовать диметилсульфоксид перорально. Начальная доза -10 мл 1% раствора диметилсульфоксида 3 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу постепенно повышают до 100-200 мл 3-5% раствора в сутки.

Унитиол 5% р-р от 3-5 до 10 мл/сут в/м 30-40 дней 2-3 раза в год – тормозит агреггацию амилоидных фибрилл.

В. Гемодиализ.

Развитие ХПН - показание к плановому гемодиализу. Предпочтителен перитонеальный диализ, так как он создаёт условия для выведения β2-микроглобулина. Выживаемость больных с амилоидозом почек, находящихся на гемодиализе, ниже, чем у больных ХПН с вызванной другими причинами (годичная выживаемость - 60%).

Г. Трансплантация почек.

Её проводят при АА-амилоидозе (при условии успешного лечения фонового заболевания) и AL-амилоидозе почек на стадии ХПН. Показатели выживаемости ниже, чем при другой почечной патологии, что связано с серьёзными внепочечными органными поражениями, главным образом сердечно-сосудистыми. Рецидив амилоидоза в трансплантате происходит часто, но мало влияет на общий прогноз.

Д. Трансплантация печени.

Трасплантированная печень не синтезирует предшественник амилоида - транстиретин, в результате уменьшаются проявления АТТР.

**Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

* неконтролируемое осложнение нефротического синдрома и ОПП;
* внепочечные проявление амилоидоза, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии.

**Индикаторы эффективности лечения:**

* стабилизация/восстановление функции жизненно важных органов;
* предотвращение функциональных нарушений, с увеличением продолжительности жизни больных;
* регресс нефротического синдрома;
* уменьшение протеинурии;
* уменьшение отложений амилоида в тканях.

**Дальнейшее ведение:**

* амбулаторное наблюдение специалиста по месту жительства;
* УЗИ почек 1 раз в 3 месяца;
* анализы крови, мочи 1 раз 3 месяца.
1. **Прогноз. Исход**

Исход амилоидоза почек зависит от осложнений (интеркуррентные инфекции, кровоизлияния, тромбозы и т.д.). Продолжительность жизни составляет 1-3 года. Основными причинами смерти являются: СН (после ее возникновения продолжительность жизни около 4 мес), ХПН (после ее возникновения продолжительность жизни – менее 1 года). При вторичном амилоидозе прогноз лучше, чем при первичном амилоидозе и AL-амилоидозе. При любом типе заболевание протекает тяжелее у лиц пожилого возраста.

1. **Список литературы**
	1. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации «Амилоидоз почек»
	2. Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗСР РК, 2016
	3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению АА-и AL-амилоидоза. Научное общество нефрологов России. 2016
	4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза/ Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - 29(1).
	5. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения/ Рамеев В.В., Козловская Л.В.// ффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. - 2012. - №11.
	6. Амилоидоз почек/ Г.Е. Гендлин// Лечащий врач. - 2002.
	7. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. Клиническая медицина, 2005.
	8. В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, И.А. Саркисова. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист 2006; 4; 35-42
	9. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза. Врач 2007
	10. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным ами-лоидозом (анализ 146 случаев) //Тер. арх.—1993,—№ 6.— С. 48—54.
	11. Мухин Н. А. Клинические проблемы амилоидоза почек //Клин, мед.—1983.—№ 10,—С. 12—17.
	12. Плоткин В. Я. Механизмы протеинурии при нефроти-ческом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов,—СПб., 1992.—С. 268-296.
	13. Полянцева Л.Р., Тареева И.Е. Протеинурия и нефротический синдром // Нефротический синдром / Ред. И.Е. Тареева,—М„ 1995,—Т. 1,—С. 241—249.
	14. Смирнов А.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997,—№ 2.—С. 32—36.
	15. Сринивас К.В., Неверов Н.И. , Колоидзи H.B. Липиды крови при амилоидозе почек // Урол. и нефрол,—1993.— № 1.—С. 28-31.
	16. Ставская В. В. Особенности вторичного нефротиче-ского синдрома при некоторых заболеваниях // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—1992.—С. 165—181.
	17. Цыкин Д. Б., Шулутко Б. И., Зусь Б. А. Морфогенез и течение амилоидоза//Тер. арх,—1985,— № 6,—С. 53—56.
	18. Шишкин A.H. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение) //Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1995,—32 с.
	19. Шулутко Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987 —208 с.
	20. Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Сарвилина И.В. Редкая форма системного амилоидоза с поражением почек – Afib амилоидоз. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):106-112.