

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н. профессора Кириченко Андрея Константиновича
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения

по специальности патологическая анатомия

Захаренко Валерий Дмитриевич
(ФИО ординатора)

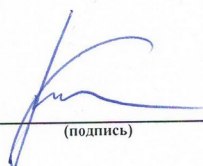
Тема реферата "Амиллоид"

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5 (отлично)

Дата: «1» декабря 20 19 год

Подпись рецензента


(подпись)

Кириченко А.К.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

За
(подпись)

Захаренко В.Д.
(ФИО ординатора)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра судебной медицины и патологической анатомии имени проф. П.Г.
Подзолкова с курсом ПО

РЕФЕРАТ

«АМИЛОИДОЗ»

Выполнила: Ординатор 1-го года
Захаренко Валерия Дмитриевна

Руководитель: Д.М.Н., профессор
Кириченко Андрей Константинович

Красноярск, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	3
2. Амилоид и его свойства.....	4
3. Патогенез амилоидоза.....	6
4. Классификация амилоидоза.....	7
5. Морфология амилоидоза.....	10
6. Клинические признаки.....	13
7. Диагностика амилоидоза.....	14
8. Заключение.....	15
9. Список литературы.....	16

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз — системный процесс, характеризующийся экстрацеллюлярным отложением особого гликопротеида, различного по своему происхождению. Несмотря на более чем 140-летнюю историю его изучения, проблема амилоидоза все еще далека от разрешения и продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами — достаточной распространенностью его среди популяции, трудностями диагностики и лечения, неблагоприятным прогнозом. По сути, амилоидоз не является отдельным заболеванием, а термином для описания болезней, которые имеют общую особенность: внеклеточное депонирование патологических нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях. В середине XIX столетия Вирхов заимствовал ботанический термин «амилоид», подразумевая крахмал или целлюлозу, для описания аномального внеклеточного вещества, обнаруженного в печени при аутопсии. Впоследствии была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени.

АМИЛОИД И ЕГО СВОЙСТВА

Физическая природа амилоида

Электронно-микроскопическое исследование показывает, что амилоид построен из длинных неразветвленных фибрилл диаметром $\sim 7,5\text{--}10$ нм и длиной до 800 нм; они лишены поперечной исчерченности. Каждая фибрилла состоит из двух субфибрилл (филаментов) по 2,5 нм в диаметре, которые расположены параллельно на расстоянии 2,5 нм друг от друга. Установлено внутриклеточное образование фибрилл амилоида, а также причастность к фибриллогенезу мезенхимальных клеток — ретикулярной клетки, фибробласта, что позволило считать амилоид фибриллярным аномальным белком [2]. Помимо фибрилл, в амилоиде выделены специфические палочковидные структуры («периодические палочки», или Р-компонент) диаметром 10 нм и длиной до 400 нм.

Палочковидные структуры относятся к гликопротеидам сывороточного происхождения и определяют антигенные свойства амилоида. Такая структура присуща всем формам амилоида. С помощью рентгеноструктурного анализа и инфракрасной микроскопии выявлена характерная перекрестная β -складчатая конформация. Конформация не зависит от клинической формы или химического состава и обуславливает специфическое окрашивание конго красным и двойное лучепреломление. [4]

Химическая природа амилоида

Химический состав амилоида по Кравкову (1894 год): углерод (48,86–50,38 %); водород (6,45–7,09 %); азот (13,79–14,67 %); сера (2,65–2,8 %); фосфор (следы). [2] Приблизительно 95% вещества амилоида составляют фибриллярные белки, а оставшиеся 5% — Р-компонент и другие гликопротеины. Из более чем 20 идентифицированных биохимически различных амилоидных белков 3 встречаются наиболее часто: белок AL образуется из легких цепей Ig, продуцируемых плазматическими клетками; белок AA образуется из уникального, He-Ig-белка, синтезируемого в печени; белок A β образуется из белка-предшественника Р-амилоида (найден в местах поражений головного мозга при болезни Альцгеймера). [4]

Амилоидный фибриллярный белок AL. Построен из полных легких цепей Ig или из аминоконцевых фрагментов легких цепей либо из тех и других. Белок AL образуется из свободных легких цепей Ig, секретируемых моноклональной популяцией плазматических клеток, и его отложение ассоциировано с определенными формами плазмоклеточных опухолей.

Амилоидный фибриллярный белок AA. Не обладает структурной гомологией с Ig. Этот белок имеет молекулярную массу 8500 Да и состоит из 76 остатков аминокислот. AA-фибриллы образуются в результате протеолиза более крупного (12 000 Да) белка- предшественника, называемого *сывороточным амилоидом* (SAA), синтезируемым в печени и циркулирующим в ассоциации с ЛВП. Продукция SAA повышается при воспалительном ответе острой фазы, поэтому данная форма амилоидоза ассоциируется с хроническим воспалением и ее часто называют вторичным амилоидозом.

Амилоидный фибриллярный белок A β . Представляет собой пептид с молекулярной массой 4000 Да, составляющий сердцевину мозговых бляшек при болезни Альцгеймера, а также откладывающийся в стенке кровеносных сосудов мозга у индивидов с этим заболеванием. Белок A образуется в результате протеолиза гораздо более крупного мембранного гликопротеина под названием амилоидный белок- предшественник.

ПАТОГЕНЕЗ

Амилоидоз возникает в результате неправильного свертывания белков, которые откладываются в виде фибрилл во внеклеточных тканях, нарушая их нормальные функции. Неправильно свернутые белки часто нестабильны и самоассоциируют, приводя в конечном итоге к образованию олигомеров и фибрилл, откладывающихся в тканях. Причиной амилоидоза может быть любое состояние, связанное с избыточной продукцией белков, склонных к неправильному свертыванию. Образующие амилоид белки распадаются на 2 большие категории: нормальные белки, исходно обладающие склонностью к неправильному свертыванию, ассоциации и образованию фибрилл, когда продуцируются в повышенном количестве; мутантные белки, предрасположенные к неправильному свертыванию и последующей агрегации. В обычных условиях неправильно свернутые белки деградируются внутриклеточно в протеасомах или внеклеточно макрофагами. По-видимому, при амилоидозе нарушаются механизмы контроля качества процессинга белков, поэтому вне клеток накапливается большое количество неправильно свернутого белка. Такой механизм позволяет объяснить большинство форм амилоидоза. SAA синтезируется клетками печени под влиянием цитокинов, таких как IL-6 и IL-1, образующихся при воспалении; таким образом, длительное воспаление приводит к возрастанию уровня SAA. Однако повышенная продукция SAA сама по себе недостаточна для отложения амилоида. На этот счет существует два возможных объяснения. Согласно одному из них, в норме SAA разрушается под действием ферментов моноцитов с образованием конечных растворимых продуктов. Соответственно у индивидов с амилоидозом наблюдается дефект ферментов, результат которого — неполное расщепление SAA и продукция нерастворимых AA-молекул. Альтернативное объяснение состоит в том, что генетически детерминированная аномалия собственно молекул SAA делает их резистентными к деградации макрофагами. (Приложение 1)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Поскольку биохимическая форма амилоида ассоциируется с его отложением в различных клинических ситуациях, в нашем обсуждении использована клинико-биохимическая классификация амилоидоза [4]. Амилоидоз может быть *системным* (генерализованным), захватывающим несколько систем органов, или *локализованным*, когда отложения ограничены единственным органом, например сердцем.

Клинически системный амилоидоз подразделяют на *первичный амилоидоз*, ассоциированный с определенными дефектами иммунцитов, и *вторичный амилоидоз*, возникающий как осложнение основного патологического процесса — хронического воспаления или деструкции тканей.

Наследственный, или *семейный*, *амилоидоз* составляет отдельную, хотя и гетерогенную, группу с различными формами вовлечения органов в патологический процесс.

AL-амилоидоз

Заболеваемость составляет 9 случаев на 1 млн населения в год. AL-амилоидоз включает первичный идиопатический амилоидоз, амилоидоз при множественной миеломе, при В-клеточных опухолях, болезни Вальденстрема. Предшественником AL-амилоидоза служат легкие цепи моноклонального Ig λ и X-типов. При AL-амилоидозе в патологический процесс могут быть вовлечены все органы, кроме центральной нервной системы. [1]

AA – амилоидоз

AA-амилоидоз – объединяет вторичный или реактивный амилоидоз при периодической болезни, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрозе (болезни Бехтерева), системной красной волчанке, псориатическом артрите, раке почки, лимфоме, лимфогранулематозе, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона.[3]

В тоже время АА-амилоидоз часто встречается и при гнойно-деструктивных процессах, туберкулезе и т.д. Органами-мишенями при АА-амилоидозе чаще всего бывают почки, а также печень, селезенка, кишечник и надпочечники. Из перечисленных заболеваний наиболее часто встречается ревматоидный артрит. Амилоидоз у этих пациентов наблюдается в ~ 3% случаев и приобретает клиническое значение в 50% из них.

С более редкими биохимическими формами амилоидоза можно ознакомиться в таблице:

ТАБЛИЦА 6.15 Классификация амилоидоза			
Клинико-патологическая категория	Ассоциированные заболевания	Основной фибриллярный белок	Химически родственный белок-предшественник
Системный (генерализованный) амилоидоз			
Первичный амилоидоз (дискразии иммуноцитов с амилоидозом)	Множественная миелома и другие формы пролиферации моноклональных плазматических клеток	AL	Легкие цепи Ig, в основном λ
Вторичный амилоидоз (реактивный системный амилоидоз)	Хронические воспалительные заболевания	AA	Сывороточный амилоид A
Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом	Хроническая почечная недостаточность	$A\beta_2m$	β_2 -Микроглобулин
Наследственный (семейный) амилоидоз			
Семейная средиземноморская лихорадка		AA	Сывороточный амилоид A
Семейная амилоидная нейропатия (несколько типов)		ATTR	Транстиретин
Системный сенильный амилоидоз		ATTR	Транстиретин
Локализованный амилоидоз			
Сенильный сердца	Болезнь Альцгеймера	$A\beta$	APP
Эндокринный			
Медулярная карцинома щитовидной железы		A Cal	Кальцитонин
Островки Лангерганса			ювовый амилоидный ттид
Изолированный амилоидоз предсердий		AACT	Предсердный натрийуретический фактор

APP — амилоидный белок-предшественник; Ig — иммуноглобулин.

Из этих форм отдельно стоит упомянуть **амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом**, который развивается у пациентов с почечной недостаточностью в результате отложения β_2 -микроглобулина (содержится в сыворотке и не фильтруется через диализную мембрану). Более чем у 50% пациентов при долговременном диализе (> 20 лет) появляются отложения амилоида в синовиальной ткани, суставах или оболочке сухожилий. Что же касается **наследственного амилоидоза**, то это очень редкая ситуация, да и затрагивает далеко не всех. Наиболее частым и лучше всего изученным является аутосомно-рецессивное расстройство, называемое *семейной*

средиземноморской лихорадкой . Этот аутовоспалительный синдром, ассоциированный с аномально высокой продукцией цитокина IL-1, клинически характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся воспалением серозных поверхностей, включая брюшину, плевру и синовиальную оболочку[4]. Заболевание в основном поражает армян, арабов и евреев (испанского, португальского и североафриканского происхождения). К самым «безобидным» формам амилоидоза относятся **локализованный амилоидоз** и **сенильный амилоидоз**. В первом случае отложения амилоида ограничены одиночными органом или тканью и не затрагивают какие-либо другие участки организма. Чаще всего вовлекаются легкие, гортань, кожа, мочевого пузырь, язык и ткани около глаза. А сенильный (старческий) системный амилоидоз относится к системному отложению амилоида у пациентов в возрасте 70-80 лет. Поскольку доминирующей патологией этого возраста являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные, соответственно, с дисфункцией сердца, эту форму ранее называли сенильным амилоидозом сердца.

МОРФОЛОГИЯ

Не существует постоянных или отличительных форм распределения отложений амилоида в органах и тканях для какой-либо из описанных категорий. Классическая локализация — почки, печень, селезенка, лимфоузлы, надпочечники, щитовидная железа и многие другие ткани. Макроскопически пораженные органы часто увеличены, восковидные, имеют плотную консистенцию. Если отложения достаточно велики, то нанесение йода на поверхность среза дает желтое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после аппликации серной кислоты. Поскольку типы распределения амилоида в органах при различных клинических формах амилоидоза варьируют, рассмотрим каждый из наиболее часто поражаемых органов отдельно.

Почки. Амилоидоз почек является наиболее частой и потенциально наиболее опасной формой заболевания. Почки могут иметь нормальные размеры и цвет или быть увеличенными, а в запущенных случаях иметь салый вид и сморщиваться вследствие ишемии, вызванной сужением сосудов за счет отложения амилоида в стенках артерий и артериол. Гистологические исследования выявили, что в основном амилоид откладывается в базальных мембранах клубочков, однако также поражаются интерстициальная перитубулярная ткань, артерии и артериолы. Гломерулярные отложения вначале выглядят как незначительные утолщения мезангиального матрикса, обычно сопровождающиеся неровным расширением базальной мембраны гломерулярных капилляров. Со временем мезангиальные отложения и отложения вдоль базальной мембраны вызывают сужение капилляров, а также искривление сосудистого пучка клубочка. С развитием гломерулярного амилоидоза просвет капилляров облитерируется и исчезающий клубочек заполняется слившейся массой или широкими переплетенными лентами амилоида.

Селезенка. Амилоидоз селезенки может не отразиться на ее величине, а может вызвать спленомегалию — от умеренной до выраженной (до 800 г). Существует две формы отложений амилоида в селезенке, причины которых неизвестны. В первом случае отложения в основном ограничиваются фолликулами селезенки с образованием подобных тапиоке гранул, видимых при макроскопическом исследовании. Это так называемая саговая селезенка. При другой форме амилоид откладывается в стенках синусов селезенки и захватывает соединительнотканную сеть красной пульпы. Слияние ранних отложений приводит к образованию больших, похожих на карту областей амилоидоза. Это так называемая сальная (напоминающая свиное сало) селезенка.

Печень. Отложения могут быть незаметными либо приводить к гепатомегалии. Вначале амилоид появляется в пространстве Диссе, а затем неуклонно оттесняет соседние клетки печеночной паренхимы и синусоиды. Со временем происходят деформация и атрофия (в результате сдавливания), гепатоциты исчезают и обширные области печеночной паренхимы замещаются амилоидом. Часто вовлекаются сосуды и амилоид откладывается в перисинусоидальном пространстве. Функция печени обычно сохранена, несмотря на порой обширное вовлечение органа.

Сердце. Амилоидоз сердца может иметь любую форму системного амилоидоза. Сердце — главный орган, поражаемый при сенильном системном амилоидозе. Сердце может быть увеличенным и плотным, однако чаще при макроскопическом исследовании отклонения не обнаруживаются. Гистологическими изменениями могут быть локальные скопления амилоида под эндокардом и в миокарде между мышечными волокнами. Распространение этих отложений в миокарде со временем вызывает компрессионную атрофию волокон миокарда. Если отложения амилоида располагаются субэндокардиально, могут произойти повреждения

проводящей системы, отражающиеся у некоторых пациентов на электрокардиограмме.

Другие органы. Амилоидоз других органов встречается, как правило, в случае системных заболеваний. Обычными местами его локализации являются надпочечники, щитовидная железа и гипофиз. Может вовлекаться ЖКТ на любом уровне — от полости рта (десны, язык) до ануса. На ранних стадиях отложения амилоида появляются в кровеносных сосудах, однако могут распространяться на прилежащие области подслизистой и субсерозной ткани и мышц. Узелковые отложения в языке могут вызвать макроглоссию, откуда возник термин опухолеобразующий амилоид языка. Дыхательные пути могут быть вовлечены локально или диффузно, начиная с гортани и заканчивая мельчайшими бронхиолами. Амилоидоз периферических и вегетативных нервов служит признаком некоторых амилоидных нейропатий.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Амилоидоз может быть обнаружен неожиданно как анатомическое изменение, не вызывающее клинических проявлений, но он также способен привести к летальному исходу. Симптомы зависят от размеров отложений и их локализации. Вначале клинические проявления часто неспецифичны: слабость, похудение, головокружение или обмороки. Позднее симптомы становятся более специфическими и чаще всего указывают на расстройства со стороны почек, сердца и ЖКТ.

Поражение почек вызывает протеинурию, которая может быть достаточно тяжелой, вплоть до нефротического синдрома. Прогрессирующая облитерация клубочков в запущенных случаях в конце концов приводит к почечной недостаточности и уремии. Почечная недостаточность является обычной причиной смерти.

Амилоидоз сердца может протекать как бессимптомная хроническая сердечная недостаточность. В более тяжелых случаях появляются нарушения проведения и аритмии, которые могут оказаться фатальными. Иногда амилоидоз сердца вызывает ограниченную форму кардиомиопатии, имитируя хронический рестриктивный перикардит.

Амилоидоз ЖКТ может быть совершенно бессимптомным или сопровождаться разнообразными признаками. *Амилоидоз языка* способен вызвать его значительное увеличение и утрату эластичности, что нарушает речь и затрудняет глотание. Отложения в желудке и кишечнике приводят к мальабсорбции, диарее и расстройствам пищеварения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика амилоидоза основана на данных морфологического исследования – наличия при световой микроскопии конго-рот позитивных внеклеточных масс, которые при микроскопии в поляризованном свете дают яблочно-зеленое свечение. Окрашивание конго красным может быть ложноотрицательным при толщине срезов менее 5 мкм. Всякий раз, когда это возможно, на начальном этапе следует выполнять неинвазивную биопсию слизистой прямой кишки или слюнных желез. В случае отсутствия отложения амилоида при этих биопсиях, а также при невозможности провести его типирование, следует рассматривать возможность выполнения биопсии пораженного органа (почек, печени, органов желудочно-кишечного тракта, эндомиокарда). Когда нефробиопсия проводится у пациента с вовлечением в патологический процесс почек, то отложение легких цепей амилоида обнаруживается более чем в 80% случаев. [1] Тест вполне специфичен, однако его чувствительность низкая. При электронной микроскопии возможно подтвердить отложение амилоида, который представляет собой хаотически расположенные фибриллы от 7 до 10 нм в диаметре [37–39]. При подозрении на амилоидоз, ассоциированный с плазмócитами, следует провести электрофорез и иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи. Исследование аспиратов костного мозга в таких случаях часто дает картину моноклонального плазмóцитоза даже в отсутствие явных признаков множественной миеломы. Сцинтиграфия с применением радиоактивно меченного компонента сывороточного амилоида Р (SAP) представляет собой быстрый и специфический тест, т.к. SAP связывается с отложениями амилоида, тем самым позволяя обнаружить его присутствие. Тест также дает возможность определить степень амилоидоза и оценить эффект проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, генерализованный амилоидоз, несмотря на определенные успехи в медицинской науке при изучении этой патологии, к сожалению, имеет неблагоприятный прогноз. Можно привести слова А.И. Струкова: «Независимо от формы амилоидоз объединяет одно качество – вытеснение специализированных элементов органов и тканей амилоидным веществом с понижением, а в финале и утратой их функции. Все-таки стоит отметить, что на прогноз заболевания, а значит и на качество жизни, влияют ранняя диагностика, дифференциальный подход, наследственная предрасположенность, и адекватная терапия, форма, локализация амилоидоза, наличие фоновой и сопутствующей патологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. AL-амилоидоз / Э. Диспор [и др.] // Нефрология. - 2014. - Т. 18, № 4. - С. 36-50 : рис., табл.
2. Большая медицинская энциклопедия. Том 1/Главный редактор академик Б. В. Петровский; издательство «Советская энциклопедия»; Москва, 1974.- 576 с.
3. Кузьмичев Д.Е., Скребов Р.В., Чирков С.В., Вильцев И.М. Амилоидоз // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2016. № 1. С. 59—64.
4. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 1: главы 1-10. — М.: Логосфера, 2014. — 624 с.; ил.
5. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов; под ред. В.С. Паукова. - 6 -е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.: ил.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

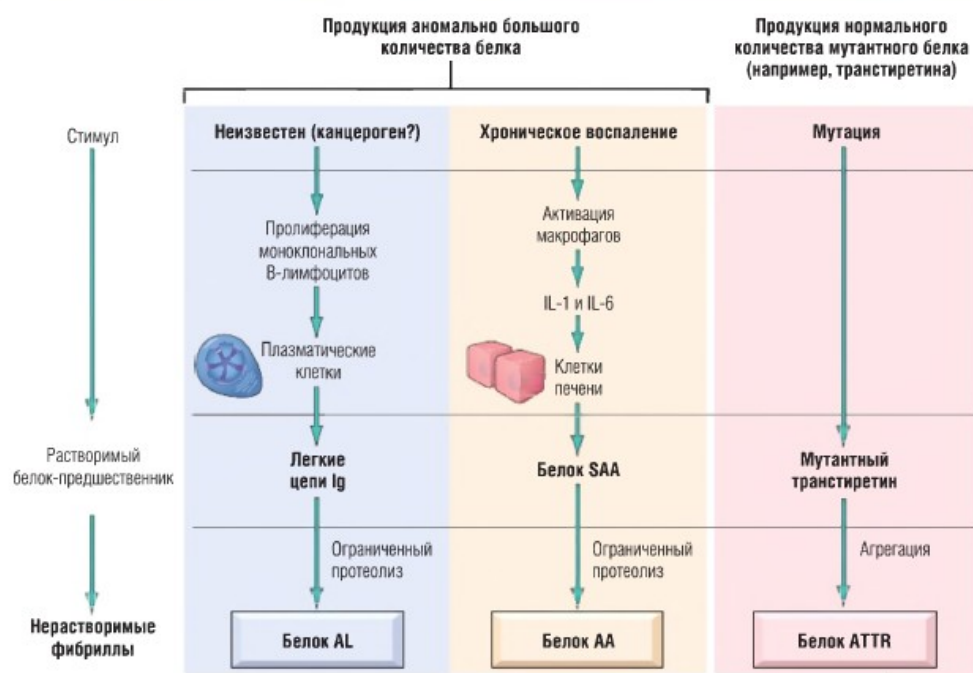


РИС. 6.52 Патогенез амилоидоза. Показаны предполагаемые механизмы, лежащие в основе отложения основных форм амилоидных фибрилл. Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин.