

АМИЛОИДОЗ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**В.В. Рамеев,
Л.В. Козловская,
И.А. Саркисова**
*Кафедра терапии и профзаболеваний
ММА им. И.М. Сеченова*

Контакты: Вилен Вилевич Рамеев vrameev@mtu-net.ru

Амилоидоз — группа заболеваний, характеризующихся системным или локальным поражением органов вследствие депозиции в тканях белка амилоида. Основными органами-мишенями являются сердце, почки, нервная система, печень, однако при системных формах могут поражаться практически все ткани. Амилоидогенез относят к многофакторным процессам, однако результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков-предшественников амилоида в патогенезе болезни, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения, в том числе обосновать применение трансплантации печени при ATTR-амилоидозе и пересадку аутологичных стволовых клеток при AL-амилоидозе.

Ключевые слова: амилоидоз, белки-предшественники амилоида, SAA, легкие цепи иммуноглобулинов, транстиретиин, плазмоклеточная дискразия, периодическая болезнь

AMYLOIDOSIS: PROBLEMS OF ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

V.V. Rameyev, L.V. Kozlovskaya, I.A. Sarkisova

Department of Therapy and Occupational Diseases, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Amyloidosis is a group of the diseases characterized by systemic or local lesions of organs due to the tissue deposition of the protein amyloid. The major target organs are the heart, kidneys, nervous system, and liver; however, virtually all tissues may be involved in the systemic forms of the disease. Amyloidogenesis is referred to as multifactorial processes; however, the molecular biological studies conducted in the past decades have shown the leading role of amyloid precursor proteins in the pathogenesis of the disease, which has enabled the authors to propose new, more effective treatments, including to warrant liver transplantation to be used in ATTR-amyloidosis and autologous stem cell transplantation in AL-amyloidosis.

Key words: amyloidosis, amyloid precursor proteins, SAA, light-chain immunoglobulins, transthyretin, plasma-cell dyscrasia, periodic peritonitis

Определение

В настоящее время амилоидоз рассматривают как группу заболеваний, характеризующихся отложением в тканях и органах фибриллярного белка амилоида (ФБА). Методы определения амилоида в тканях основаны на свойстве давать положительную реакцию при окраске конго красным, выявляющей способность амилоида к двойному лучепреломлению в поляризованном свете, что обусловлено специфическим структурным свойством амилоидной фибриллы — кросс- β -складчатой конформацией.

Эпидемиология

Распространенность амилоидоза среди населения существенно различается в зависимости от клинической формы (локальный, системный), этнической принадлежности, географической зоны. Локальный старческий неэндокринный амилоидоз (AANF) встречается повсеместно среди лиц старше 80 лет. Накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о том, что почти все случаи диабета 2-го типа у людей пожилого возраста патогенети-

чески связаны с амилоидозом островкового аппарата; амилоид при этом образуется из полипептида островковых β -клеток (AIAPP). В последние годы широко изучается проблема $A\beta$ -амилоидоза головного мозга — центрального звена в патогенезе болезни Альцгеймера, самой частой формы деменций пожилых. Частота болезни Альцгеймера достигает 1% среди пожилых лиц в возрасте 60 лет, а к 85 годам — 30%. К типичным проявлениям болезни относятся нарушение памяти, интеллекта, ухудшение речевой функции, поведенческие расстройства — от неспособности пользоваться транспортом до утраты базовых навыков по самообслуживанию (прием пищи, пользование туалетом). Характерны также неустойчивость настроения, апатия.

Системные формы амилоидоза, по-видимому, менее часты, хотя частично это может быть связано с по-прежнему плохой распознаваемостью заболевания из-за многоликости его симптоматики. Так, системный AL-амилоидоз ежегодно выявляется с частотой 8 больных на 1 млн жителей США, заболеваемость AA-амилоидозом зависит

Таблица 1. Классификация амилоидоза

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла — Уэльса
AL	λ -, κ -Легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмноклеточных дискразиях — идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β 2M	β 2-Микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -Белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
APrPSc ⁺	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда — Якоба, болезнь Герстманна — Штраусслера — Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

от распространенности и результатов лечения тех или иных подлежащих амилоидозу заболеваний. В последние годы среди причин вторичного AA-амилоидоза повышается роль ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита и опухолей, в то время как хронические инфекции, гнойно-воспалительные заболевания отступили на второй план в условиях современной антибиотикотерапии. В странах Европы амилоидоз развивается у 10% больных РА и ювенильным РА [1, 2]. По данным Н.А. Мухина [3], РА и ювенильный РА занимают первое место в ряду предрасполагающих к AA-амилоидозу заболеваний, составляя 43%. Необходимо учитывать и возрастающее значение в структуре причин AA-амилоидоза хронических заболеваний кишечника — неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Распространение семейных вариантов системного амилоидоза изучено недостаточно. Можно полагать, что внедрение в практику специальных электрофоретических методов выявления в сыворотке мутантных форм амилоидогенных белков и методов генетического тестирования позволит определить истинную частоту семейного амилоидоза в России.

Классификация

Современные классификации амилоидоза построены по принципу специфичности основного ФБА. В классификации ВОЗ 1993 г. [4] приведен тип амилоида, указаны известный белок-предшественник и клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида

первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретно-ФБА — А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), ТТТ (транстиретин), 2М (β 2-микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид).

С клинических позиций целесообразно разделить амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы.

Среди системных форм амилоидоза выделяют AA-, AL-, ATTR- и A β 2M(диализный)-амилоидоз (табл. 1).

В группу AA-амилоидоза входит помимо вторичного реактивного амилоидоза также амилоидоз в рамках периодической болезни (средиземноморская лихорадка — заболевание с рецессивным типом наследования, наблюдающееся у выходцев из района Средиземного моря, среди армян и евреев, характеризующееся рецидивирующими болями в животе, грудной клетке, суставах, с развитием амилоидоза у 40% больных), а также амилоидоз при синдроме Макла — Уэльса (семейная нефропатия с крапивницей и глухотой) и некоторых других редких заболеваниях — TRAPS, гипер-IgD-синдром и др. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника — острофазового белка SAA, продуцируемого при воспалении. SAA является α -глобулином, по своим функциональным свойствам близким С-реактивному белку.

Группа AL-амилоидоза включает первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при миеломной болезни и В-клеточных опухолях (болезнь Вальденстрема и

др.), т.е. различных проявлениях В-лимфоцитарной дискразии, при первичном AL-амилоидозе относительно более доброкачественной. Полагают, что аномальный клон плазматических или В-клеток в костном мозге продуцирует моноклональные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью. Предшественниками AL-амилоида служат легкие цепи моноклонального иммуноглобулина — чаще λ -, реже κ -типов (соотношение 3:1).

Группу наследственного ATTR-амилоидоза составляют семейная амилоидная полинейропатия, реже кардиопатия и нефропатия, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, и системный старческий амилоидоз. Сывороточным белком-предшественником амилоидоза в этой группе является компонент молекулы преальбумина транстретин (*transthyretin* — TTR) — транспортный белок для тироксина и ретинола, первично синтезируемый в печени. Наследственный семейный амилоидоз является результатом мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстретина. Мутантный транстретин имеет точковую замену в молекуле: например, при наиболее часто встречающемся семейном полинейропатическом амилоидозе метионин заменен на валин в 30-й позиции, начиная с N-конца молекулы транстретина (Met³⁰); известно еще более 50 различных вариантов транстретина с единственной аминокислотной заменой в молекуле. В основе семейного наследственного амилоидоза могут лежать мутантные формы и других белков — аполипопротеина А-I, гелсолина, фибриногена А, лизоцима.

К ATTR-амилоидозу относится также системный старческий амилоидоз. Однако в отличие от наследственного семейного амилоидоза в его основе лежит нормальный транстретин.

При А β :М(диализном)-амилоидозе белком-предшественником является β_2 -микроглобулин (β_2 M), который не фильтруется через большинство диализных мембран современного типа и задерживается в организме. Уровень в сыворотке β_2 -микроглобулина у больных на длительном гемодиализе повышается в 20—70 раз, приводит в среднем через 7 лет к амилоидозу.

Среди локальных форм амилоидоза предлагают выделять старческий амилоидоз, встречающийся среди людей 70—80 лет, и нестарческий локальный амилоидоз, среди старческого локального амилоидоза, в свою очередь, — эндокринные и неэндокринные формы [5]. Среди эндокринных весьма интересен с теоретической точки зрения старческий амилоидоз предсердий (AANF), при котором предшественником амилоида является предсердный натрийуретический фактор. Практическое значение имеет амилоидоз островков поджелудочной железы (AIAPP) у стариков. Среди неэндокринных старческих амилоидозов важное значение имеет церебральный амилоидоз (А β), который рассматривают как основу церебральной деменции Альцгеймера. Предшественником амилоида при болезни Альцгеймера считают сывороточный β -протеин, откладывающийся в старческих бляшках, мозговых нейрофибрилярных сплетениях и сосудах. Локальный амилоидоз наблюдается и у молодых людей. Выделяют нестарческий APUD-амилоидоз, т.е. ами-

лоидоз, возникающий в эндокринных опухолях, и амилоидоз различных локализаций, в том числе развивающийся на деструктивной основе, в том числе на искусственных клапанах и сосудах.

Этиология и патогенез

Амилоидоз полиэтиологичен. Основное значение придают амилоидогенности основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза. Амилоидогенность определяется изменениями в первичной структуре белков-предшественников, закрепленными в генетическом коде или приобретенными в течение жизни вследствие мутаций. Для реализации амилоидогенного потенциала белка-предшественника необходимо воздействие ряда факторов, таких как воспаление, возраст, физико-химические условия *in situ*.

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении амилоида разных типов, конечный этап амилоидогенеза — образование фибрилл амилоида в межклеточном матриксе из белков-предшественников — остается во многом невыясненным. По-видимому, это многофакторный процесс, имеющий свои особые черты при разных формах амилоидоза. Считают, что при образовании AA из SAA имеют значение процесс неполного расщепления SAA протеазами, связанными с поверхностной мембраной моноцитов-макрофагов, и полимеризация растворимого AA-белка в фибриллы, происходящая, как предполагают, также при участии мембранных ферментов. Интенсивность образования AA-амилоида в тканях зависит от концентрации SAA в крови. Количество SAA, синтезируемого клетками разных типов (гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами), повышается во много раз при воспалительных процессах, опухолях. В последние годы получены доказательства существования у человека нескольких молекулярных форм SAA-протеина; обнаружение в составе AA-амилоидных фибрилл фрагментов только некоторых из них, по-видимому, объясняет развитие амилоидоза лишь у части больных с хроническими воспалительными заболеваниями, несмотря на повышенную выработку SAA.

Предполагают, что часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в переменных участках легких цепей иммуноглобулинов при AL-амилоидозе и в мономерах мутантного транстретина при ATTR-амилоидозе обуславливают дестабилизацию этих молекул и повышают вероятность образования фибрилл амилоида. Так, наиболее амилоидогенными считают λ VI и I подгруппы легких цепей. Влиянием локальных физических и химических факторов (рН, электрического заряда, гидратационного напряжения клеточных мембран и др.) пытаются объяснить органную специфичность амилоидных депозитов. Важную роль в амилоидогенезе играют, по-видимому, «возрастные» триггеры, о чем свидетельствует возможность развития старческого амилоидоза на основе нормального (немутантного) транстретина.

Клиническая картина

Клиническая картина при разных формах амилоидоза различна. К основным органам-мишеням при AL-амилоидозе относят сердце, желудочно-кишечный тракт, а

Таблица 2. Частота основных синдромов при AL-амилоидозе

Синдром	Частота, % [7] (n=229)
Нефротический синдром	32
Хроническая почечная недостаточность	57
Застойная сердечная недостаточность	23
Ортостатическая гипотензия	14
Синдром карпального канала	24
Периферическая нейропатия	17
Синдром мальабсорбции	4

также почки. Среди органов-мишеней AA-амилоидоза первое место отводят почкам, часто также поражаются печень, селезенка, кишечник.

При семейном, в частности ATTR-амилоидозе, наиболее часто поражается периферическая нервная система в виде сенсорно-моторной нейропатии и отмечается нарушение автономных (вегетативных) функций. Кроме периферической нервной системы могут быть вовлечены сердце, желудочно-кишечный тракт, почки.

Системный старческий транстиретиновый амилоидоз является болезнью исключительно пожилых людей (старше 70 лет), по своим клиническим проявлениям он сходен с AL-амилоидозом, имеет в качестве основных органов-мишеней сердце, сосуды, но в отличие от AL-амилоидоза характеризуется в целом меньшей тяжестью поражения, нередким сочетанием с атеросклерозом.

Основными органами-мишенями диализного амилоидоза являются кости, суставы, периартикулярные ткани. Могут возникать переломы костей, требующие ортопедических мероприятий вплоть до протезирования. Часто наблюдается синдром карпального канала (онемение и боль в средних трех пальцах кисти, распространяющиеся на предплечье) из-за сдавления срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки.

Клиническая картина при наиболее практически значимых AL- и AA-амилоидозах представлена в табл. 2 и 3.

При дифференциальной диагностике AA- и AL-типов системного амилоидоза важно учитывать следующее. AA-тип более «молодой», средний возраст заболевших составляет менее 40 лет, при AL-амилоидозе — 65 лет, при обоих типах отмечают преобладание мужчин (1,8:1). Такой клинический симптом, как макроглоссия, свойствен только AL-амилоидозу и не встречается при AA-типе (как и при ATTR-амилоидозе). Дефицит X фактора коагуляции, параорбитальные геморагии, синдром карпального канала также не характерны для AA-амилоидоза, но синдром карпального канала наблюдается у больных ATTR и диализным амилоидозом. При AL-амилоидозе чаще, чем при AA, наблюдается ортостатическая гипотония.

Сердце — орган, часто вовлекаемый при AL-амилоидозе, при AA-типе клинически значимое поражение сердца наблюдается редко. Амилоидоз сердца характеризуется в

первую очередь поражением миокарда; в результате замещения амилоидом нарастает ригидность сердечной стенки, страдает функция диастолического расслабления. Клинически это проявляется кардиомегалией (вплоть до *cor bovinum*), глухостью тонов сердца, застойной сердечной недостаточностью. В зависимости от локализации депозитов амилоида в миокарде могут наблюдаться синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, разнообразные аритмии, очаговые поражения миокарда (псевдоинфаркт). Наиболее типичным изменением на ЭКГ является снижение вольтажа зубцов, при ЭхоКГ — симметричное утолщение стенок желудочков в отсутствие артериальной гипертензии, картина рестриктивной кардиопатии, с признаками диастолической дисфункции, которая лучше диагностируется по изменению трансмитрального кровотока при доплер-ЭхоКГ. Рефрактерная к лечению застойная сердечная недостаточность у 23% больных с AL-амилоидозом диагностируется уже в дебюте болезни и затем быстро прогрессирует, являясь причиной смерти у 40% больных. При вторичном AA-амилоидозе она также может развиваться в условиях продления жизни больных на гемодиализе.

Поражение почек служит основным проявлением AA-амилоидоза, при AL-амилоидозе нефропатия отмечается не менее часто, чем поражение сердца, что показано на большом материале Клиники Мауо и Бостонского университета и совпадает с нашими собственными наблюдениями [6].

В клубочках почек амилоид откладывается вначале в мезангии, потом вдоль базальной мембраны, причем нет полного параллелизма (как вообще при амилоидозе) между клиническими проявлениями, величиной протеинурии и массивностью отложений амилоида в клубочках. Считают, что белок проникает в те места, где амилоид пенетрирует базальную мембрану и вскрывает подэпителиальное пространство и камеру Боумена — Шумлянского. При этом величина протеинурии зависит от степени деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Отложения амилоида обнаруживаются также в стенках крупных сосудов, строме пирамид, капсуле почки.

Особенностью амилоидной нефропатии является сохранение нефротического синдрома и больших размеров почек (не всегда!) при развитии почечной недостаточности. Гематурия редка, могут отмечаться тубулярные дисфункции, артериальная гипертензия при прогрессировании почечной недостаточности. Однако при AL-амилоидозе прогрессирующая почечная недостаточность наблюдается реже, чем при AA-амилоидозе, и системная артериальная гипертензия, как правило, не развивается даже при значительном повышении уровня креатинина крови.

Особенностью амилоидной нефропатии является сохранение нефротического синдрома и больших размеров почек (не всегда!) при развитии почечной недостаточности. Гематурия редка, могут отмечаться тубулярные дисфункции, артериальная гипертензия при прогрессировании почечной недостаточности. Однако при AL-амилоидозе прогрессирующая почечная недостаточность наблюдается реже, чем при AA-амилоидозе, и системная артериальная гипертензия, как правило, не развивается даже при значительном повышении уровня креатинина крови.

Поражение печени, характеризующееся гепатомегалией, нередко в сочетании с увеличением селезенки, и развитием внутрипеченочного холестаза, часто выявляют

при системном AL-амилоидозе. Обычно менее выражено печеночное поражение в рамках AA-амилоидоза, при котором увеличение печени и холестаза обычно выявляют только при лабораторно-инструментальном обследовании. Так, среди наших больных AA-амилоидозом печень поддавалась пальпации у 44%. При AL-амилоидозе печень пальпировалась у 80% больных, нижний край печени нередко определялся ниже пупка и имел высокую плотность. У одного нашего пациента на аутопсии масса печени достигала 5 кг (в норме 1,8 кг). Приблизительно у 1/3 больных AL-типом амилоидоза уровень γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови в 3 раза превышал верхнюю границу нормы, при этом отмечались кожный зуд и, реже, желтуха. При AA-амилоидозе мы не наблюдали значительного увеличения в крови ферментных маркеров холестаза, так же как кожного зуда и желтухи.

Эти данные согласуются с данными М.А. Gertz, R.A. Kyle [7], проанализировавшими 474 наблюдения AL- и 61 наблюдение AA-амилоидоза. Исследователи выявляли гепатомегалию (на 5 см и более ниже края реберной дуги) у каждого четвертого больного AL-амилоидозом уже на этапе начальных проявлений. Спленомегалия (не более 5 см ниже края реберной дуги) в этот период отмечалась только у 5% больных, у единственного больного со значительной спленомегалией в качестве дебютного симптома наблюдался разрыв селезенки. У 26% больных выявляли повышение уровня ЩФ, у 31% в крови был повышен уровень аспаратаминотрансферазы менее 3 норм, а у 3% — более 3 норм, гипербилирубинемия выявлялась только у 11% больных. При AA-амилоидозе гепатоспленомегалия была первым проявлением только у 10% больных.

Таким образом, основным проявлением амилоидоза печени является ее увеличение, нередко одновременно с увеличением селезенки и признаками холестаза. Гепатоспленомегалия и желтуха обычно мало выражены.

Изменения лабораторных показателей неспецифичны — увеличение СОЭ, являющееся нередко ранним признаком, гиперглобулинемия, тромбоцитоз, который наряду с малыми размерами тромбоцитов и появлением в циркуляции эритроцитов с тельцами Жолли рассматривают как свидетельство функционального гипоспленизма, дефицит X фактора свертывания при AL-амилоидозе (как и с поражением сосудов его считают причиной развития геморрагий). У больных с AL-амилоидозом выявляется плазматизация костного мозга.

Для системного амилоидоза, особенно первичного, характерно последовательное присоединение новых симптомов, что создает полиморфную клиническую картину с многоорганными проявлениями. Диагноз амилоидоза

Таблица 3. Частота основных клинических проявлений AL-амилоидоза

Синдром	Частота, % (В.В.Рамеев и соавт.; 2006, n=40)
Протеинурия (поражение почек)	100
Гепатолиенальный синдром	88,2
Поражение сердца	82,4
Дисфункция вегетативной нервной системы	64,7
в том числе	
• ортостатическая гипотензия	64,7
• моторная диарея	35,3
Внутрипеченочный холестаз	52,9
Кожный геморрагический синдром	41,2
Макроглоссия	41,2

ставится чаще на развернутой стадии, когда могут быть уже значительно увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы, выявляются нефротический синдром, признаки сердечной недостаточности.

Диагноз амилоидоза, предполагаемый по клиническим признакам, должен быть подтвержден морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей.

При подозрении на AL-амилоидоз рекомендуют проводить биопсию прежде всего костного мозга. Выявление плазматизации костного мозга (более 30%) с полным основанием позволяет думать об AL-амилоидозе в рамках множественной миеломы. Важными диагностическими признаками миеломы являются уровень парапротеина в крови более 25 г/л (в моче более 2,5 г/сут), лизис костей, анемия. При первичном AL-амилоидозе плазматической клеткой в миелограмме составляют в среднем 5%, иногда их количество достигает 10% и даже более, но никогда не обнаруживается характерное для миеломы пазушное рассасывание кости, уровень моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и моче остается низким.

Наиболее достоверным методом выявления AL- и AA-амилоидоза является исследование биоптатов пораженных органов — почки, печени, селезенки и др. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90—100%. Достаточно информативной является биопсия слизистой оболочки прямой кишки, при которой вероятность выявления амилоидоза составляет 50—70%. При подозрении на AL-амилоидоз считают более предпочтительной аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки из передней брюшной стенки. С учетом собственного материала биопсий нами сделан вывод, что чем более распространен процесс, тем больше вероятность выявления амилоида в разных местах, например в слизистой оболочке десны.

Для определения амилоидных масс в гистологических препаратах применяют окраску щелочным конго красным (розовое окрашивание) с дальнейшим изучением в поляризованном свете для выявления специфиче-

ского отличительного свойства амилоида — способности к двойному лучепреломлению (зеленое свечение). Наиболее точным методом определения типа амилоида является иммуногистохимический анализ с моноклональными антителами к белкам-предшественникам амилоида, однако он в настоящее время мало доступен. Для типирования AL- и AA-амилоида можно использовать метод с добавлением к окрашенным конго красным препаратам щелочного гуанидина: при исчезновении розовой окраски в течение первого часа предполагают AA-, при задержке окрашивания более 1—2 ч — AL-амилоидоз.

Для контроля за динамикой тканевых отложений амилоида в процессе лечения особенно полезен метод сцинтиграфии с меченым ^{123}I сывороточным Р-компонентом (SAP). Р-компонент содержится в небольшом количестве (5—10%) в амилоиде всех типов; радиоактивный SAP, введенный больному амилоидозом, специфически и обратимо связывается с амилоидными депозитами и может быть визуализирован и количественно оценен на серии сцинтиграмм.

Течение системного амилоидоза прогрессирующее, прогноз различается в зависимости от формы амилоидоза, сроков диагностики и степени вовлечения жизненно важных органов. Наиболее плохой прогноз при естественном течении AL-амилоидоза. Самая низкая выживаемость, по данным Клиники Мауо [9], проанализировавших большой клинический материал, отмечена у больных AL-амилоидозом с развитием застойной сердечной недостаточности (в среднем 6 мес), синдрома мальабсорбции (7,7 мес), ортостатической гипотонии (9 мес). Более высокие показатели выживаемости оказались в группе больных с нефротическим синдромом (17 мес), синдромом карпального канала (31 мес) и периферической полинейропатией (56 мес). При семейной амилоидной полинейропатии больные живут достаточно долго (до 15 лет), однако за это время обычно развиваются необратимые дегенеративные изменения в нервных стволах и других нервных образованиях, даже в случае успешной трансплантации печени. Прогноз при AA-амилоидозе во многом зависит от природы предрасполагающего заболевания и возможности его контролирования. При естественной эволюции AA-амилоидоза терминальная почечная недостаточность у 33% больных наступает в течение 5 лет от момента выявления протеинурии и у 56% — в течение 10 лет, у больных с AA-амилоидозом при периодической болезни — у 52 и 76% больных соответственно. По данным нашей клиники, средняя продолжительность жизни при вторичном AA-амилоидозе составила 13,3 года, тогда как при периодической болезни — 6,7 года. В течение первого года болезни при отсутствии лечения умирали 40% больных, 2-летняя выживаемость составила 50%, к 5-му году болезни — 25%. У 20% больных терминальная почечная недостаточность развивалась в течение 3—6 мес.

Лечение

Лечение амилоидоза — и первичного, и вторичного — должно быть направлено на уменьшение синтеза и доставки предшественников, из которых строится белок

амилоида. Если при AA-амилоидозе причинный фактор (стимул) продолжает существовать или при AL-амилоидозе сохраняется пролиферация клона плазматических клеток, вырабатывающих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, прогрессирование амилоидоза продолжается. Все случаи улучшения при амилоидозе сопровождались снижением уровня сывороточных предшественников амилоида — это в настоящее время признанный факт, подтвержденный и в эксперименте, и в клинических исследованиях.

Лечение AA-амилоидоза включает обязательное удаление очага — источника продукции SAA — опухоли (иногда просто иссечение опухоли приводит к уменьшению выраженности амилоидоза), секвестров (при остеомиелите), резекцию кишки (при тяжелых осложненных формах неспецифического язвенного колита или болезни Крона), излечение туберкулеза, других хронических инфекций. Достаточно хорошо сейчас прослежена в мире роль активного лечения РА, который, как было указано, выходит на первое место в ряду причин вторичного амилоидоза. Проведенные в последние годы исследования дают основание считать, что при лечении РА более года цитостатиками (метотрексатом, циклофосфаном, хлорамбуцилом) амилоидоз возникает реже, а при уже развившемся амилоидозе наблюдается уменьшение его клинических проявлений. Перспективной тактикой профилактики и лечения AA-амилоидоза при РА является также применение селективных ингибиторов фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб и др.) в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом.

При лечении AA-амилоидоза в рамках периодической болезни препаратом выбора является колхицин в дозе 1,8—2 мг/сут.

Возможна также попытка резорбции (растворения) фибрилл AA-амилоида, ранее с этой целью использовали димексид, в настоящее время более перспективно применение фибриллекса.

Поскольку AL-амилоидоз рассматривают в рамках моноклональной пролиферации плазматических и В-клеток, то в лечении AL-амилоидоза, как и миеломной болезни, применяют различные схемы полихимиотерапии с целью уменьшить продукцию предшественников — легких цепей иммуноглобулинов. В лечении этого варианта амилоидоза наиболее хорошо проанализирована схема мелфалан + преднизолон. Применяются интермиттирующие схемы, так как мелфалан является токсичным препаратом и среди отдаленных последствий его применения возможно развитие второй опухоли (острый лейкоз или другие, в частности миелодиспластический синдром). Считается, что наиболее щадящей схемой является применение препарата через каждые 4—6 нед 7-дневными курсами из расчета 0,15 мг/кг массы тела в сочетании с преднизолоном в дозе 0,8 мг/кг. Лечение должно быть длительным, не менее 1 года. Однако не всегда удается провести длительные курсы, так как прогрессирование амилоидоза происходит иногда в более короткие сроки, чем те, которые необходимы для проявления положительного действия мелфалана и других химиопрепаратов. В последнее время при AL-

амилоидозе (не только в рамках миеломной болезни, но и при первичном) все чаще применяют более агрессивные схемы полихимиотерапии, например VAD — винкристин, адриамицин (доксорубицин), дексаметазон в разных комбинациях. Такие схемы лечения считают потенциально более эффективными, однако низкие показатели выживаемости больных AL-амилоидозом не позволяют с определенностью оценить эффективность этих схем. В 1996 г. опубликованы предварительные результаты лечения 5 больных AL-амилоидозом внутривенными вливаниями мелфалана в высокой дозе (200 мг/м² поверхности тела) с последующим введением аутологичных стволовых клеток (CD34+) крови [8]. Аутологичные стволовые клетки получают методом лейкофереза крови больного после предварительной их мобилизации из костного мозга под влиянием введенного внутривенно гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. Последние исследования свидетельствуют о большей эффективности этой схемы по сравнению с традиционной, однако ее применение сопряжено с тяжелыми осложнениями и требует тщательной оценки риска этих осложнений.

Стратегия лечения диализного амилоидоза состоит в усилении клиренса β₂-микроглобулина с помощью высокопоточного метода гемодиализа в сочетании с гемофильтрацией и иммуносорбцией (предпочтительно использование полиакрилонитриловой и полисульфоновой мембран). Благодаря этому методу удается снизить уровень сывороточного β₂-микроглобулина примерно в 3 раза, что создает условия для торможения дальнейшего прогрессирования диализного амилоидоза. Трансплантация почки дает хороший эффект при диализном амилоидозе: очень быстро исчезают клинические признаки амилоидоза, однако отложения амилоида прослеживаются долго — более 10 лет.

В настоящее время основным направлением в лечении семейного ATTR-амилоидоза является трансплантация печени, органа, в котором происходит синтез транстиретина; на сегодняшний день уже сообщено более чем о 200 таких трансплантациях. Трансплантация печени приводит к улучшению (восстановлению) автономных (вегетативных) функций — сфинктерных нарушений, кишечных расстройств, ортостатической гипотонии. Что касается периферической нейропатии, то корригировать ее удается при отсутствии развития не-

обратимых дегенеративных изменений нервных стволов. Кроме того, трансплантация печени оказывается менее эффективной, когда имеется одновременное поражение сердца и гипотония.

При Аβ-амилоидозе в рамках болезни Альцгеймера разрабатывается метод конкурентной блокады центров связывания SAP с помощью синтетических аналогов SAP (СРНРС), что предотвращает стабилизацию амилоидных фибрилл, разрыхляет их и способствует их резорбции. Этот метод является перспективным для лечения и других форм амилоидоза.

Эффект лечения обычно оценивают по клиническим показателям спустя 6 мес—1 год после его начала. Клиническая стабилизация процесса у больных AL-амилоидозом позволяет констатировать существенный эффект терапии, так как при естественной эволюции болезни показатели выживаемости больных к этому времени не превышают 50%. Уровень продукции легких цепей иммуноглобулинов, так же как и показатель плазматизации костного мозга, может использоваться для оценки эффекта терапии.

При AA-амилоидозе важным показателем контроля активности воспаления и эффективности терапии является уровень SAA и С-реактивного белка в сыворотке крови больного. Считают, что риск прогрессирования амилоидоза существенно снижается при достижении концентрации SAA менее 10 мг/л.

При мониторинговании течения амилоидной нефропатии, в том числе под влиянием лечения, исследуют уровень протеинурии, сывороточного альбумина, креатинина. Для оценки прогрессирования амилоидоза сердца необходим регулярный контроль параметров ЭКГ и ЭхоКГ.

Заключение

Амилоидоз остается сложным для диагностики и лечения. Традиционное представление об амилоидозе как о редком и, следовательно, малоактуальном заболевании в клинической практике в настоящее время пересматривается, что связано с частым осложнением амилоидозом хронических воспалительных ревматологических заболеваний, опухолей, высокой частотой старческих форм амилоидоза. Актуальность проблемы амилоидоза связана также с ее значением в изучении молекулярно-генетических основ воспаления, дегенеративных процессов в

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ahlmen M., Ahlmen J., Svalander C., Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 1987;6(1):27—38.
- Berglund K., Thysell H., Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10—21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. *J Rheumatol* 1993;20(12):2051—7.
- Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек. *Клин мед* 1983;61(10):12—7.
- Nomenclature of amyloid and amyloidosis. WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee. *Bull World Health Organ* 1993;71(1):105—12.
- Серов В.В. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до наших дней. *Арх патол* 1998;60(1):23—7.
- Kyle R.A., Greipp P.R. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58(10):665—83.
- Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45—59.
- Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996;88:2801—6.
- Gertz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(4):246—56.