

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

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

РЕФЕРАТ

«Амилоидоз»

Выполнил(а): Ординатор 1-го года
Дутко Марина Александровна

Руководитель: К.М.Н., доцент
Хоржевский Владимир Алексеевич

Красноярск
2023

Содержание

1. Общие положения.....	3
2. Патогенез	5
3. Классификация.....	6
4. Морфология.....	9
5. Клиническое значение.....	11
6. Список литературы.....	12

Общие положения

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфическое свойство амилоида, отличающее его от других фибриллярных белков стромы, – способность к двойному лучепреломлению, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм).

В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза (в настоящее время известно более 30 таких белков), обозначение которого положено в основу современной классификации заболевания (ВОЗ, 2016 г.). Названия типов амилоида включают в себя букву А, означающую “амилоид”, и обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), β 2M (β 2-микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). Используют также производные наименования – иммуноглобулиновый амилоидоз (AL), транстиретиновый (ATTR) и др. Следует отметить, что Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра базируется на клиническом принципе, не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза и не позволяет обосновать адекватное лечение.

Амилоид представляет собой патологическое белковоподобное вещество, откладывающееся во внеклеточном пространстве различных тканей и органов. Поскольку отложение амилоида протекает бессимптомно, а иногда без каких-либо видимых причин, его распознавание в конечном итоге зависит от морфологической идентификации этого своеобразного вещества в биоптатах. С помощью световой микроскопии и окрашивания гематоксилином и эозином амилоид определяется как аморфное, эозинофильное, гиалиновое внеклеточное вещество, которое по мере накопления занимает межклеточное пространство и, сдавливая прилежащие клетки, вызывает их атрофию. Чтобы отличить амилоид от других гиалиновых отложений (например, от коллагена, фибрина), применяют различные гистохимические методы (см. далее). Вероятно, чаще всего используют окрашивание конго красным, придающим розовый или красный цвет тканевым отложениям в обычном свете, однако гораздо более наглядным и специфическим является ярко-зеленое двойное лучепреломление при наблюдении в поляризационный микроскоп.

Все отложения амилоида имеют однотипные внешний вид и характеристики окрашивания, однако химически амилоид не представляет собой нечто особенное. Существуют три главных и несколько минорных биохимических форм. Их патогенетические механизмы различаются, поэтому амилоидоз следует рассматривать не как единое заболевание, а как группу болезней с общим свойством — отложением белков сходного внешнего вида. В основе морфологического подобия лежит единообразная физическая организация амилоидных белков, на чем остановимся в первую очередь.

АА-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартропатиях, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), а также при хронических нагноениях, туберкулезе. АА-амилоид образуется из сывороточного

предшественника SAA (serum amyloid A) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ , реже κ -типа). При первичном AL-амилоидозе плазмноклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при В-гемобластозах (множественной миеломе, болезни Вальденстрема и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмоцитов, локализующихся вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза. Наиболее распространенные локальные формы AL-амилоидоза – амилоидоз трахеи, бронхов и гортани, мочевого пузыря. Выявление плазмноклеточной дискразии необходимо для диагностики AL-амилоидоза, а также для оценки его риска и дифференциального диагноза.

ATTR-амилоидоз является необратимо прогрессирующим заболеванием с высокой степенью инвалидизации вследствие тяжелого поражения сердца, периферической и/или автономной полиневропатии. Пациенты обычно умирают в течение 10-12 лет от первых проявлений. Развитие ATTR-амилоидоза обусловлено мутациями в молекуле транстиретина или возрастным нарушением секреции тетрамеров транстиретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстиретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью.

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 протеосомах 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.

При семейном амилоидозе отложение транстиретина в виде амилоидных фибрилл происходит не в результате избыточной продукции транстиретина, а из-за того, что генетически детерминированные изменения структуры транстиретина делают его склонным к неправильному свертыванию и агрегации и резистентным к протеолизу.

Классификация

Биохимическая форма амилоида ассоциируется с его отложением в различных клинических ситуациях. 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.

Первичный амилоидоз

При этой форме амилоид обычно распределяется системно и относится к AL-типу. Системный амилоидоз наблюдается у 5-15% индивидов со множественной миеломой — плазмоклеточной опухолью, характеризующейся множественными остеолитическими поражениями скелетной системы. Для злокачественных В-клеток характерен синтез аномального количества одиночного специфического Ig (моноклональная гаммапатия), отражающегося на электрофореграмме сыворотки как пик миеломного белка. Помимо синтеза полных молекул Ig может происходить образование и выход в кровь только легких (к или А) цепей Ig (называемых белком Бенс-Джонса). Поскольку этот белок отличается малой молекулярной массой, он часто экскретируется с мочой. Амилоидные отложения содержат те же легкие цепи белка. Почти у всех индивидов с миеломой и амилоидозом белок Бенс-Джонса присутствует в сыворотке и/или моче, однако у большинства пациентов с миеломой, имеющих свободные легкие цепи, амилоидоз не возникает. Отсюда очевидно, что присутствие белка Бенс-Джонса хотя и необходимо, но недостаточно для возникновения амилоидоза. Будет ли белок Бенс-Джонса откладываться как амилоид, зависит от других факторов, в частности от типа продуцируемых легких цепей (амилоидогенного потенциала) и чувствительности к расщеплению.

У большинства индивидов с амилоидом AL-типа классическая множественная миелома или другое явное В-клеточное новообразование отсутствует; по традиции такие случаи классифицируют как первичный амилоидоз, т.к. клинические признаки определяются аффектами отложения амилоида, а не ассоциированным заболеванием. Однако практически во всех таких наблюдениях можно обнаружить моноклональные Ig и/или свободные легкие цепи. У большинства таких пациентов отмечается умеренное повышение в костном мозге числа плазматических клеток, секретирующих предположительно предшественники белка AL. Очевидно, что у этих пациентов в основе расстройства лежат дискразия плазматических клеток и продукция аномального белка, а не образование опухолевой массы.

Вторичный амилоидоз

При этой форме отложения амилоида распределяются системно и состоят из белка AA. Вторичный амилоидоз (реактивный системный амилоидоз) вторичен по отношению к ассоциированному воспалительному заболеванию. В свое время наиболее важными из таких болезней были туберкулез, бронхоэктазы и хронический остеомиелит, однако после появления эффективной антимикробной химиотерапии значение этих заболеваний снизилось. В настоящее время вторичный амилоидоз стал более частым осложнением таких

болезней, как ревматоидный артрит, другие заболевания соединительной ткани, в частности анкилозирующий спондилит, и воспалительные заболевания кишечника, особенно болезнь Крона и язвенный колит. Из перечисленных заболеваний наиболее часто встречается ревматоидный артрит. Амилоидоз у этих пациентов наблюдается в ~ 3% случаев и приобретает клиническое значение в 50% из них. Наркоманы, использующие подкожный путь введения героина, также имеют высокую частоту развития генерализованного вторичного амилоидоза. Пусковым механизмом амилоидоза здесь служат, вероятно, хронические кожные инфекции. Вторичный амилоидоз также может возникать в ассоциации с опухолями неиммунной природы, из них чаще всего наблюдаются почечно-клеточная карцинома и лимфома Ходжкина.

Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на длительном гемодиализе, амилоидоз развивается в результате отложения (β 2-микроглобулина. В сыворотке лиц с заболеванием почек этот белок присутствует в высокой концентрации и сохраняется в кровотоке, брану. У пациентов часто возникает туннельный синдром запястья вследствие отложения (β 2-микроглобулина. Более чем у 50% пациентов при длительном диализе (> 20 лет) появляются отложения амилоида в синовиальной ткани, суставах или оболочке сухожилий.

Наследственный амилоидоз

Описаны различные наследственные (семейные) формы амилоидоза. Большинство из них встречается редко и лишь в отдельных географических районах. Наиболее частым и лучше всего изученным является аутомно-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. Ген, обуславливающий заболевание, кодирует белок пирин, принадлежащий к комплексу белков, регулирующих воспаление посредством продукции про- воспалительных цитокинов. Заболевание в основном поражает армян, арабов и евреев (испанского, португальского и североафриканского происхождения). Иногда оно ассоциируется с распространенным амилоидозом. Фибриллярные белки АА указывают, что эта форма амилоидоза родственна рецидивирующим приступам воспаления.

Аутомно-доминантные наследственные заболевания характеризуются отложением амилоида в нервах периферической и вегетативной нервной системы. Эти семейные амилоидные полинейропатии описаны относительно различных частей света. При всех этих генетических расстройствах фибриллы состоят из мутантного транстиретина.

Локализованный амилоидоз

Иногда отложения амилоида ограничены одиночным органом или тканью и не затрагивают какие-либо другие участки организма. Отложения могут представлять собой легко определяемые узелковые массы или обнаруживаться лишь при микроскопическом исследовании. Узелковые отложения чаще всего встречаются в легких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и тканях около глаза. На периферии этих амилоидных масс часто присутствуют инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. В

некоторых случаях амилоид состоит из белка AL, поэтому может представлять собой локализованную форму амилоида, происходящего из иммунцитов.

Эндокринный амилоидоз

Микроскопические местные отложения амилоида можно обнаружить в некоторых опухолях эндокринных органов, например, при медуллярной карциноме щитовидной железы, опухолях островков поджелудочной железы, феохромоцитоме и недифференцированной карциноме желудка, а также в островках Лангерганса при сахарном диабете типа II. При этих заболеваниях источником амилоидогенных белков, по-видимому, служат полипептидные гормоны (например, секретируемые при медуллярной карциноме) или уникальные белки (например, островковый амилоидный полипептид).

Сенильный амилоидоз

Некоторые формы отложений амилоида возникают по мере старения организма. 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. Симптомами могут быть ограниченная кардиомиопатия и аритмии. При этой форме амилоид состоит из нормальных молекул транстиретина. Кроме спорадических случаев сенильного системного амилоидоза известна и другая форма, поражающая преимущественно сердце и возникающая в результате отложения мутантного транстиретина.

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.

Как указано ранее, гистологическая диагностика амилоидоза основана на особенностях окрашивания амилоида. Чаще всего используют метод окрашивания конго красным, после чего отложения амилоида приобретают розовый или красный цвет при обычном освещении. В поляризованном свете окрашенный конго красным амилоид дает ярко-зеленое двойное лучепреломление. Такая реакция является общей для всех форм амилоида и обусловлена перекрестной (3-складчатой конфигурацией его фибрилл. Подтверждение можно получить с помощью электронной микроскопии. Амилоиды AA, AL и транстиретин различают, используя специфические иммуногистохимические методы. Поскольку типы распределения амилоида в органах при различных клинических формах амилоидоза варьируют, рассмотрим каждый из наиболее часто поражаемых органов отдельно.

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 саленый 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.

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 саленая (напоминающая свиное сало) селезенка.

Отложения в печени могут быть незаметными либо приводить к умеренной или выраженной 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.

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.

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. Образуются амилоидные бляшки, поражаются также кровеносные сосуды. Амилоидоз периферических и вегетативных нервов служит признаком некоторых амилоидных нейропатий. Отложения амилоида у пациентов на длительном гемодиализе наиболее выражены в связках запястья, что приводит к сдавливанию срединного нерва (туннельному синдрому запястья). У таких пациентов также могут быть обширные отложения амилоида в суставах.

Клиническое значение

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 амилоидоза зависит от обнаружения отложений амилоида в тканях. Для этой цели исследуют биоптаты почки, если есть клинические проявления со стороны этого органа, или ткани прямой кишки и десен при подозрении на системный амилоидоз. Изучение аспиратов абдоминального жира, окрашенных конго красным, также можно использовать для диагностики системного амилоидоза. Тест вполне специфичен, однако его чувствительность низкая. При подозрении на амилоидоз, ассоциированный с иммунocyтaми, следует провести электрофорез и иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи. Исследование аспиратов костного мозга в таких случаях часто дает картину моноклонального плазмocитoза 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.

Прогноз для индивидов с генерализованным амилоидозом неблагоприятный. Медиана выживаемости пациентов с амилоидозом, ассоциированным с иммунocyтaми (за исключением множественной миеломы), составляет 2 года после установления диагноза. При амилоидозе, ассоциированном с миеломой, прогноз еще хуже. Прогноз для индивидов с реактивным системным амилоидозом несколько лучше и в определенной степени зависит от лечения имеющихся расстройств. Есть сообщения о резорбции амилоида после проведенного лечения, однако такие случаи встречаются редко. В настоящее время разрабатывают новые терапевтические подходы, направленные на коррекцию неправильного свертывания белков и подавление фибриллогенеза.

Список литературы

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. Клиническая медицина 2005;6:12-20.
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза. Врач 2007; 6:38-41
3. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. «Внутренние болезни». М. «Медицина», 1987.
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. — 280-287 с.
5. Кузьмичев Д.Е., Скребов Р.В., Чирков С.В., Вильцев И.М. Амилоидоз // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2016. №1.
6. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз // Нефрология. 1998. №2.
7. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; под ред. В. С. Паукова. — 6-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 94-103 с.