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

Кафедра внутренних болезней №1

Реферат на тему:

«Амилоидоз почек».

Выполнила: ординатор 2-го года
Кафедры Внутренних болезней
№1 Спиридонова Екатерина
Сергеевна

Проверила: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д

Красноярск, 2020

Содержание:

Определение
Классификация
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
Диагностика и лечение на стационарном уровне
Список использованной литературы

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида – амилоида.

Классификация

Типы амилоида и соответствующие формы амилоидоза:

Белок амилои	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ, к-легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
Aβ2M	β2-	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопротеин A-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
Aβ	β-белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrP Scr	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 II типа, Инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

Клиническая классификация амилоидоза

первичный амилоидоз:

- возникающий без явной причины;
- ассоциированный с множественной миеломой;

вторичный амилоидоз:

- при хронических инфекциях;
- при ревматоидном артрите и других заболеваниях соединительной ткани;

- при онкологических заболеваниях;

семейный (наследственный) амилоидоз:

- при периодической болезни;
- португальский вариант и другие формы семейного амилоидоза;

старческий амилоидоз

локальный амилоидоз

наследственный амилоидоз:

нейропатический

- с поражением нижних конечностей: португальский, японский, шведский и другие типы;
- с поражением верхних конечностей: типы Швейцария-Индиана, Германия-Мэриленд;

нефропатический:

- периодическая болезнь;
- лихорадка и боли в животе у шведов и сицилийцев;
- сочетание сыпи, глухоты и поражения почек;
- поражение почек в сочетании с артериальной гипертензией;

кардиомиопатический:

- датский — прогрессирующая сердечная недостаточность;
- мексиканско-американский — синдром слабости синусового узла, остановка предсердий;

смешанный:

- финский — дистрофия роговицы и поражение черепно-мозговых нервов;
- мозговые инсульты.

Клинические стадии амилоидоза почек

Стадия	Клиническое проявление
1	Доклиническая или латентная (бессимптомная) стадия – амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок развивается отек и очаги склероза. Стадия длится 3-5 и более лет. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания (например, гнойного процесса в легких, туберкулеза, ревматоидного артрита и т. д.).
2	Протеинурическая (альбуминурическая) стадия – 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. Протеинурия в начале выражена умеренно, может какой-то период быть даже преходящей, уменьшаться и увеличиваться, но затем становится стойкой (стадия перемежающейся протеинурии). Некоторые исследователи выделяют в этой стадии два периода: селективной и неселективной протеинурии. Продолжительность стадии

	от 10 до 13 лет.
3	Нефротическая (отечная, отечно-гипотоническая) стадия – амилоидно-липоидный нефроз – 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: с развитием массивной протеинурии (с потерей белка с мочей более 3-5 граммов в сутки), гипопротеинемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемии, липидурии с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры. Возможны микро-и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиелонефрита.
4	Уремическая (терминальная, азотемическая) стадия – амилоидная сморщенная почка – уменьшенная в размерах, плотная, с рубцами почка. Хроническая почечная недостаточность мало отличается от таковой при других заболеваниях почек. Считается, что в отличие от гломерулонефрита, при котором наступление ХПН, протекающей с полиурией, может приводить к хотя бы частичному схождению отеков, при амилоидозе азотемия развивается на фоне низкого артериального давления и нефротического синдрома.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- слабость, повышенная утомляемость;
- головная боль;
- отеки на ногах, руках и лице;
- повышенное артериальное давление;
- тошнота, диарея (понос);
- боли в области сердца;
- боли в мышцах.

Анамнез:

- потеря веса;
- наличие моноклональной гаммапатии неясного генеза;
- хронические воспалительные (гнойные) заболевания;
- хронические инфекции;
- наследственность.
-

Физикальное обследование

Общий осмотр:

- 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.

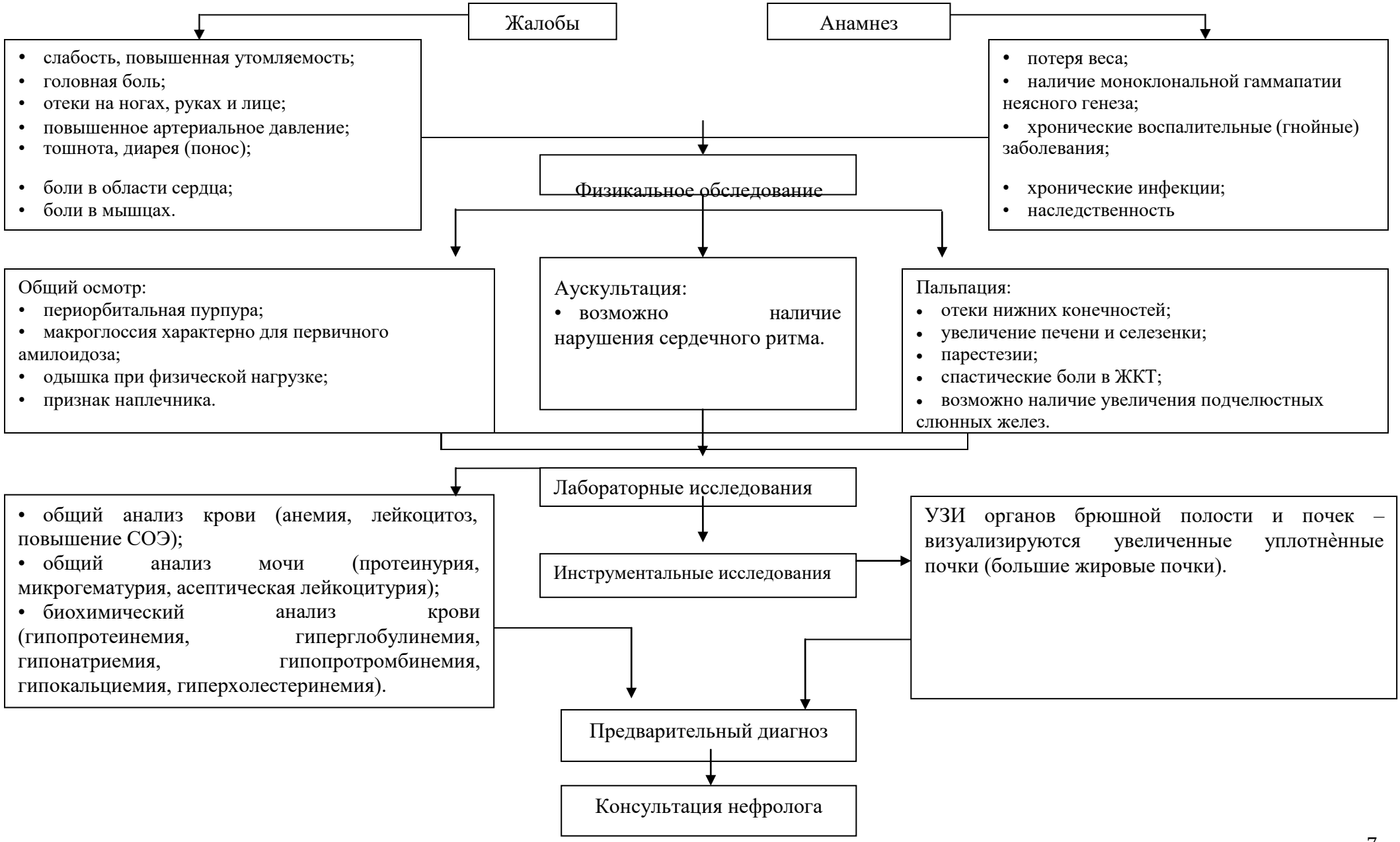
Пальпация:
- отеки нижних конечностей, из-за гипоальбуминемии и нефротического синдрома, а также из-за застоя в большом круге кровообращения вследствие рестриктивной кардиомиопатии (наблюдается в 50% случаев);
- увеличение печени и селезенки;
- парестезии (наблюдается около у 15% больных);
- спастические 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;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови) – гипопротеинемия (за счѐт гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия.

Инструментальные исследования:
- УЗИ органов брюшной полости и почек – визуализируются увеличенные уплотнѐнные почки (большие жировые почки).

2) Диагностический алгоритм:

Схема – 1. Диагностический алгоритм амилоидоза почек.



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица – 1. Дифференциальная диагностика амилоидоза почек

Состояние	Дифференцируемые признаки / симптомы	Дифференцируемые тесты
Гипертрофическая кардиомиопатия	Клинически трудно отличить ГКМ от амилоидоза сердца.	• ЭхоКГ является диагностическим критерием для ГКМ, где выявляется асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки; • используемая для исключения признаков амилоидоза эхо допплерография с напряжением не указывает на типичные рестриктивные изменения наполнения, выявляемые при амилоидозе; • МРТ позволяет различить 2 синдрома
Мембранозная гломерулопатия	Клинически одинаковые проявления у пациентов с нефротическим синдромом.	• почечная биопсия не окрашивается Конго красным.
Моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ) - ассоциированная нейропатия	У пациентов не бывает значительной степени протеинурии, гепатомегалии или кардиомиопатии.	• биопсия икроножного нерва не окрашивается Конго красным.
Множественная миелома	Боль в костях, симптомы анемии и почечной недостаточности.	• обычные рентгеновские снимки показывают литические повреждения кости, компрессионные переломы, диффузный остеопороз; • низкий Hb; • почечная недостаточность.
Нефротический синдром	Суточная протеинурия более 3,5 г/сут, отеки, гипоальбуминемия, дислипидемия	• смотрите КП «Нефротический синдром»

Тактика лечения: при подозрении диагноза амилоидоз почек, пациента необходимо направить на консультацию нефролога для дальнейшего лечения на стационарном уровне.

Немедикаментозное лечение: нет.

Медикаментозное лечение: нет.

Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация нефролога – для постановки диагноза;
- консультация профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии.

4) Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика

- первичный амилоидоз почек – профилактических мероприятий нет;
- развитие вторичного амилоидоза из хронического воспалительного состояния непосредственно связано с неконтролируемым воспалением и синтезом сывороточного амилоидного белка печенью. Лечение основного состояния с подавлением воспаления снижает последующий риск вторичного амилоидоза;
- у больных с известными моноклональными гаммапатиями неясного генеза существует риск развития амилоидоза, и рекомендуется мониторинг пациентов для предупреждения развития протеинурии, невропатии, гепатомегалии, или сердечной недостаточности [47].

Вторичная профилактика

Рекомендуется регулярное клиническое обследование пациентов с множественной миеломой и моноклональной гаммапатией. А также рекомендуется ежегодное повторное тестирование электрофореза белков сыворотки.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

1) Показания для плановой госпитализации:

- верификация диагноза амилоидоз почек;
- наличие нефротического синдрома.

2) Показания для экстренной госпитализации:

- анасарка (диффузная отечность мягких тканей с преимущественной локализацией в нижней половине туловища);
- олигоанурия (резкое уменьшение количества мочи, выделяемой почками).

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

- оценка состояния с физикальным обследованием (измерение АД, ЧСС, аускультация).

2) Медикаментозное лечение: при наличии сопутствующей патологии, смотрите клинический протокол по соответствующим нозологиям.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Лабораторные исследования:

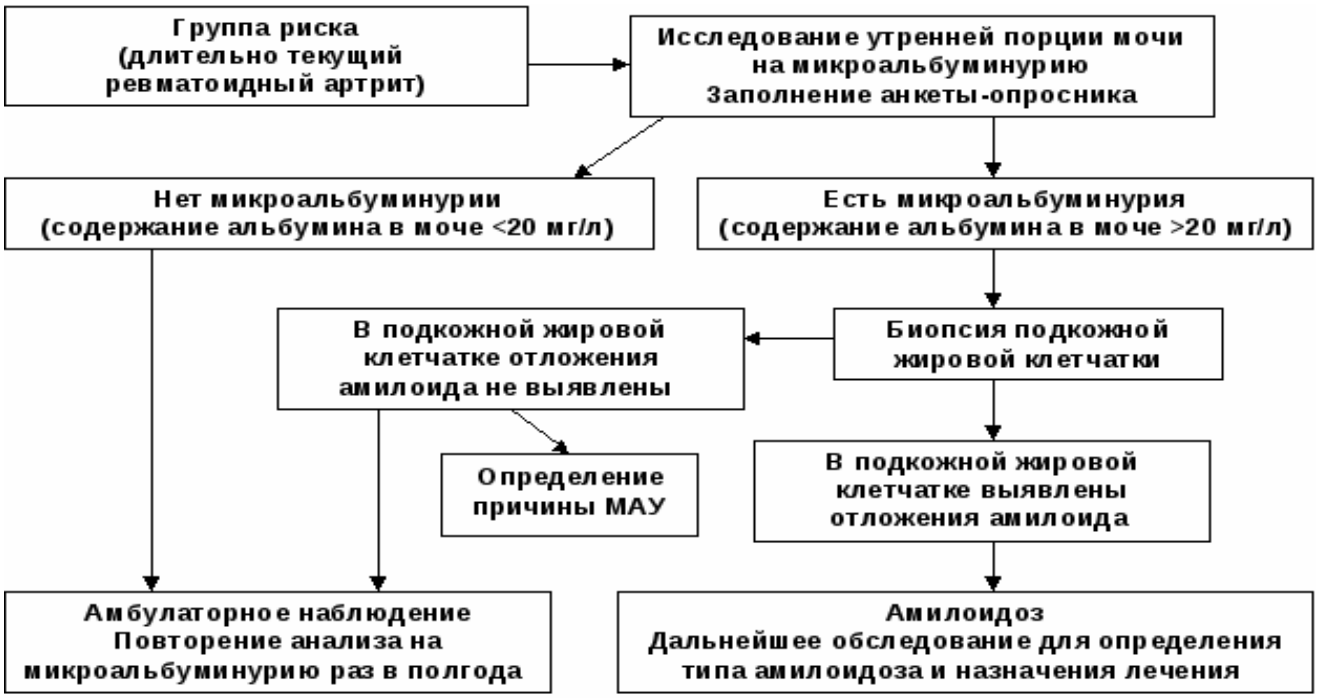
Диагностический тест	Результат
Сывороточная иммунофиксация Тест положительный у 60% больных амилоидозом с иммуноглобулином легкой цепи (AL) (6).	Наличие моноклонального белка
Иммунофиксация мочи Тест положительный у 80% больных с AL амилоидозом (6). Обнаружение белка легкой цепи в моче предполагает наличие множественной миеломы и амилоидоза.	Наличие моноклонального белка
Исследование иммуноглобулинов свободной легкой цепи в сыворотке Этот относительно новый тест с очень высокой чувствительностью (> 95%) для диагностики AL амилоидоза (10). Имеющийся в продаже антисыворотки к иммуноглобулину легких цепей, АА, и транстиретина, как правило, используются, но возможно, не имеют достаточной специфичности и чувствительности. Во многих случаях, масс - спектроскопия и иммуно-электронная микроскопия необходимы для определения базового типа амилоида.	Ненормальное соотношение каппа лямбда
Биопсия костного мозга Биопсия костного мозга проводится у всех пациентов с подозрением на амилоидоз легкой цепи и является отличным источником ткани для диагностики любого пациента с подозрением на амилоидоз.	Наличие клоновых клеток плазмы

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек – визуализируются увеличенные уплотнѐнные почки (большие жировые почки).

2) Диагностический алгоритм:

Схема – 2. Диагностический алгоритм амилоидоза почек.



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови);
- сывороточная иммунофиксация;
- иммунофиксация мочи;
- исследование иммуноглобулинов свободной легкой цепи в сыворотке;
- биопсия костного мозга.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

Диагностический тест	Результат
Биопсия тканей: Для диагностики амилоидоза необходимо, что бы отложения в тканях в биопсийном материале положительно окрашивались по Конго красному (11). Можно увидеть ярко-зеленое двулучепреломление при окрашивании материала Конго красным в поляризованном свете. Биопсийный материал может быть получен из слизистой губ, кожи, десен, подкожной жировой клетчатки, костного мозга, нервов, прямой кишки, почек, печени или сердца. Отложения всегда располагаются внеклеточно и являются аморфными.	положительное - зеленое двулучепреломление при окрашивании Конго красным
Иммуногистологические исследования амилоидных	антисыворотка к

отложений: Они позволяют распознавать различные формы системного амилоидоза.	иммуноглобулину легкой цепи, АА и транстиретину
Масс – спектроскопия: Обеспечивает анализ состава амилоидного белка. В настоящее время является золотым стандартом для диагностики типа амилоидоза.	подтверждает тип белка
Иммуно-электронная микроскопия: Все формы амилоида под электронным микроскопом волокнистые, жесткие и неветвящиеся.	амилоиды имеют фибриллярный вид и являются жесткими и неветвящимися.
Генетическое тестирование: Для исключения наследственного амилоидоза при сомнительных результатах исследования на обнаружение белка моноклональных иммуноглобулинов/свободной легкой цепи амилоида, проведение генетического тестирования обязательно. Гены могут быть исследованы путем прямого секвенирования, и включают в себя следующие гены: TTR, фибриноген, аполипопротеин А1, лизоцим, MEFV (средиземноморская лихорадка) и рецептор 1 фактора некроза опухоли (TNFR1 или TNFRSF1A). MEFV и TNFRSF1A являются наследственными синдромами периодической лихорадки (то есть, потенциальные причины АА амилоидоза), и не являются наследственными амилоидозами сами по себе.	положительный
Сцинтиграфическое сканирование сывороточного амилоида Р (SAP): В последние годы в клинической практике начали применять метод сцинтиграфии с меченным йодом сывороточным Р-компонентом (SAP) для оценки распределения амилоида в организме.	поглощение на участках отложения амилоида
Общий анализ крови: Анемия наблюдается в основном у пациентов с почечной недостаточностью или при кровотечениях из ЖКТ. Тромбоцитемия связана с вовлечением в процесс печени и при гиперспленизме.	как правило, нормальное
Биохимический анализ крови (печеночные и почечные пробы, показатели метаболического статуса): Амилоидоз печени характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы. У большинства пациентов на ранней стадии амилоидоза почек сохранен клиренс креатинина, но могут наблюдаться значительные степени гипоальбуминемии из - за потери белка с мочой (нефротический синдром).	Низкий уровень альбумина; повышение щелочной фосфатазы

Суточная протеинурия (сбор мочи за 24 часа): Экскреция альбумина > 1 г/сутки у больных с амилоидозом указывает на поражение почек (амилоидоз почек). При уровне протеинурии > 3 г / сутки развивается нефротический синдром.	повышенный белок в моче
Уровень сывороточного тропонина: Чувствительный тест для определения повреждения миокарда. Пациенты с выявляемым уровнем тропонина имеют худший прогноз, чем те, у кого он отсутствует (12).	повышенный
В-тип натрийуретического пептида: Чувствительное диагностическое исследование на наличие растяжения миокарда и ХСН. Было показано, что имеет важное прогностическое значение в установлении амилоидоза сердца (13). При уровне В-типа натрийуретического пептида > 300 нг / л (> 300 пг / мл) предполагается вовлечение миокарда амилоидом (10). Пациенты с <170 нг / л (<170 пг / мл) имеют значительно более длительную выживаемость, чем пациенты с > 170 нг / л (> 170 пг / мл).	повышенный
бета-2-микроглобулины: Является предиктором выживаемости у больных с амилоидозом. При уровне бета-2-микроглобулина > 2,7 мг / л прогноз неблагоприятный (14).	повышенный

Инструментальные исследования:

ЭКГ: Должна быть выполнена всем пациентам в рамках оценки вовлечения в процесс сердца.	нарушение проводимости сердца
Эхокардиограмма (ЭхоКГ): Клинические признаки сердечной недостаточности у пациентов с амилоидозом сердца наблюдается от 22% до 34% (7). ЭхоКГ обнаруживает высокую частоту отложения амилоида у больных с минимальными симптомами (около 50% случаев AL имеется вовлечение сердца). В последней стадии отмечается снижение фракции выброса.	диастолическая дисфункция, утолщение межжелудочковой перегородки, снижение фракции выброса
Эхо-допплерография с напряжением: Показатель степени амилоидной инфильтрации в миокарде.	Уменьшение продольного сокращения и растяжение миокарда; ограничение

Обладает высокой чувствительностью при обнаружении аномалий, когда нет артериальной гипертензии или клапанной болезни сердца. Растяжение миокарда определяется, как процентное изменение длины волокна миокарда на единицу длины, а скорость зависит от длительности растяжения (15-16).	наполнения желудочков камер
МРТ сердца: Магнитно - резонансная релаксометрия улучшает надежность диагностики МРТ и помогает отличить сердечный амилоидоз от гипертрофической кардиомиопатии.	значительно повышенные времена релаксации Т1 и Т2 по сравнению с возрастной контрольной группой

Тактика лечения:

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.

Немедикаментозное лечение:

- режим III: постельный 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), калораж по возрасту, при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;
- мониторинг уровня протеинурии по тест–полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.
- при нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция патогенетической терапии;
- при резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии коррекция терапии в условиях стационара.

Медикаментозное лечение: медикаментозное лечение амилоидоза почек заключается в применении химиотерапии совместно с трансплантацией стволовых клеток.

AL тип амилоидоза.
Впервые диагностированный AL амилоидоз [17]:

- Миелоаблативная химиотерапия с использованием высоких доз мелфалана* и ТСК;
- Миелоаблативная химиотерапия с высокими дозами мелфалана* (после регистрации в РК) и ТСК с использованием идукционной терапии бортезомиба с дексаметазоном;

Показания для ТСК:

- возраст <70 лет;
- минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;
- уровень креатинина в сыворотке ≤177 мкмоль / л (≤2 мг/дл);
- вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

Противопоказания для ТСК:

- выраженная сердечная недостаточность;
- общий билирубин >51 мкмоль / л (>3 мг/дл);
- эхо фракция выброса <45%;
- сывороточный тропонин >0,1 мкг/л (>0,1 нг/мл).

NB! Стандартным условием для трансплантации является однократное введение мелфалана*. Это, как правило, дается с учетом риска в дозах от 140 мг/м^2 для пациентов промежуточного риска, до 200 мг/м^2 для пациентов с низким уровнем риска. Сбор стволовых клеток предполагает использование только факторов роста. Минимальный сбор стволовых клеток должно быть 3x10^6 CD34 клеток на кг веса пациента.

NB! Пациенты могут также получить индукционную терапию бортезомибом плюс дексаметазона перед ТСК [18].

При неполном ответе на ТСК
Химиотерапия после ТСК

Пациентам, которые не достигают нормализацию уровней свободной легкой цепи иммуноглобулина, рекомендуется сочетание мелфалана* и дексаметазона/ циклофосфамида, дексаметазона и талидомида*. Циклы повторяются ежемесячно на срок до 1 года.

Показания для корректирования доза режима ЦДТ:

- возраст >70 лет;
- сердечная недостаточность выше, чем NYHA II;
- со значительной перегрузкой жидкостью организма.

NB! Пациенты после ТСК с частичной чувствительностью начинают полностью отвечать в следствие адъювантной терапии талидомидом* и дексаметазоном [19]. талидомид* довольно токсичен для чувствительных пациентов, и толерантность не образуется у пациентов на предложенную дозу 200 мг/сут, которая обычно используется у пациентов с множественной миеломой. Больные с амилоидозом обычно не переносят дозы талидомида* >50 мг/сут. Талидомид* вызывает значительные неврологические симптомы, запор, кожная сыпь, и сонливость. Терапия обычно не превышает одного года.
Основным комбинациями лекарственным препаратом являются мелфалан* с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазон + талидомид*.

При неэффективности ТСК, дополнительно рекомендуется проведение химиотерапии:

- мелфалан* и дексаметазон назначается от 6 до 12 месяцев/бортезомиб и дексаметазон назначается с чередованием в одну неделю бортезомиб, а в следующую неделю дексаметазон, в течение до 45 недель/монотерапия бортезомибом.
- при неэффективности предыдущего лечения бортезомибом, можно рассматривать терапию леналидомида с дексаметазоном [20].

Основным комбинациями лекарственных препаратом являются мелфалан* с Дексаметазоном/Бортезомиб с Дексаметазоном/монотерапия с Бортезомибом Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются Леналидомид с Дексаметазоном.

AL амилоидоз не подлежащие ТСК.

Впервые диагностированные.

Химиотерапия:

- сочетание мелфалана* с дексаметазоном является основным вариантом для терапии (УД-В) [33].;
- к дополнительным препаратам относятся циклофосфамид, дексаметазон и талидомид* (УД-С) /леналидомид с дексаметазоном (УД-В) [34];
- монотерапию дексаметазоном можно назначать пациентам, которые чувствительны к терапии мелфаланом* [21] (УД-В).

Показания для ТСК:

- возраст <70 лет;
- минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;
- уровень креатинина в сыворотке ≤177 мкмоль / л (≤2 мг/дл);
- вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

NB! На данном этапе рекомендуется определение свободной легкой цепи иммуноглобулина для оценки эффективности лечения и определения продолжительности терапии (от 6 до 12 месяцев).
NB! Основным комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с Дексаметазоном.

Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются циклофосфамид + дексаметазон + талидомид*/леналидомид + дексаметазон/монотерапия с дексаметазоном.
NB! При частичной неэффективности первого курса химиотерапии рекомендуется лечение Бортезомибом.

При возникновении рецидива после основного лечения:

Повторные курсы химиотерапии

рекомендуются месячные курсы мелфалана* и дексаметазона, циклофосфамида в течение от 6 до 12 месяцев, дексаметазона и талидомида* (ЦДТ), леналидомида с дексаметазоном ежемесячно на неопределенный срок/следует учитывать курсы с бортезомибом и дексаметазоном.
Основным комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазоном + талидомид*/леналидомид с Дексаметазоном/Дексаметазон с Бортезомибом.

Лечение АА типа амилоидоза.

Лечение основного заболевания:

- лечение включает в себя полный контроль основного системного воспалительного процесса;
- при воспалительных артропатиях используются инфликсимаб и этанерцепт со средней продолжительностью лечения 20 месяцев [22]. Блокада интерлейкина-1 возможна при неэффективности/отказа пациента от инфликсимаба или этанерцепта [22];
- основные лекарственные препараты инфликсимаб/этанерцепт. Дополнительно могут использоваться анакинра*, цанакинумаб или рилонацепт*.

NB! Если амилоидоз обусловлен локализованной формой болезни Кастельмана, эффективным методом является резекция опухоли.

Семейный вторичный амилоидоз

Семейная средиземноморская лихорадка рекомендуется применение колхицина* от 0,5 до 0,6 мг 2 раза в день.

Транстиретиновая форма амилоидоза:

Дифлунизал* замедляет прогрессирование нейропатии при множественной мутантной форме транстиретинового амилоидоза [24]. Тафамидис задерживает прогрессирование нейропатии при наследственном Val30Met транстиретиновом амилоидозе [25]. Основные лекарственные препараты дифлунизал* или тафамидис*.

Химиотерапевтические лекарственные средства

Моноклональные антитела

- введение антител под названием 11-1f4 индуцирует облегченный клеточно-опосредованный воспалительный ответ, что приводит к быстрому снижению амилоидом [43-44]. Этанерцепт рекомендуется для лечения пациентов с поздними стадиями AL (УД-С) [45];

- эпродисат* снижает риск диализ-зависимой почечной недостаточности у пациентов с АА амилоидозом путем дестабилизации каркаса гликозаминогликана амилоидных фибрилл [40].

Лечение AL типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Мелфалан*	140-200мг/м^2	Однократно
Бортезомид	1.3 мг/м^2	2 раза в неделю по схеме
Дексаметазон	40 мг/сут	1 раз в день внутрь или в/в по схеме
Циклофосфамид	10 мг/кг	1 день в/в
Талидомид*	200 мг/сут	1 раз в день желательно перед сном и не менее 1 часа после еды
Леналидомид	25 мг/сут	1 раз в день по схеме

Лечение АА типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Инфликсимаб	3-10 мг/сут	1 раз в сутки в/в по схеме
Этанерцепт	50 мг	1 раз в неделю п/к
Анакинра*	100 мг	1 раз в день п/к
Цанакинумаб	150-300 мг	1 раз в 4 недели п/к по схеме
Рилонацепт*	320 мг/сут	По 160 мг п/к на разные участки

Семейный вторичный амилоидоз

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Колхицин*	0,5- 0,6 мг	2 раза в сутки
Дифлунизал*	250-500 мг	Внутрь 2 раза в день

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств:

Перечень основных лекарственных средств:

- анакинра*;
- бортезомид;
- дексаметазон;
- дифлунизал*;
- инфликсимаб;
- колхицин*;
- леналидомид;
- мелфалан*;
- рилонацепт*;
- талидомид*;
- цанакинумаб;
- циклофосфамид;

- этанерцепт.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Нефропротективная терапия – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
Препараты	**Разовая доза**	**Кратность введения**
Лизиноприл Рамиприл Фозиноприл Периндоприл	5 – 10 мг 5 – 10 мг 5 – 10 мг 2,5 – 5 мг	1- 2 раза 1- 2 раза 1- 2 раза 1- 2 раза
Нефропротективная терапия – блокаторы ренин-ангиотензина II		
Лозартан Валсартан Кандесартан	50-100 мг 80-160 мг 8 – 16 мг	1-2 раза 1-2 раза 1-2 раза
Диуретики		
Петлевые: фуросемид торасемид Тиазидоподобные: гипотиазид индапамид Антагонисты альдостерона спиронолактон	 1-3мг/кг/сут 5-10 мг 25-100 мг 1,25-5 мг 12,5-25мг/сут	 1 раз 1 раз 1 раз 1 раз 1 раз
Антикоагулянты		
Гепарин натрия Надропарин кальция Эноксапарин натрия	2500-5000 МЕ 1000-5000 МЕ 1000-5000 МЕ	1-2 раза в день 1-2 раза в день 1-2 раза в день
Статины		
Розувастатин Симвастатин Аторвастатин	10-20 мг 10-20 мг 10-20 мг	1 раз в день 1 раз в день 1 раз в день
Заменители плазмы и других компонентов крови		
Альбумин	10 % 200 мл, 20% 100 мл	по потребности

NB! *применение препарата после регистрации в РК

Хирургическое вмешательство:
Трансплантация донорской почки.
Показания:
- развитие ХПН;
- ХГН.

Секвестрэктомия

показания:

- остеомиелит,

Удаление доли лѐгкого
показания:

- бронхоэктатический болезнь.

Трансплантация стволовых клеток
Показания для ТСК[17]:

- младше 70 лет;
- с минимальной сердечной недостаточностью (класс <III по NYHA) и сохранившейся фракцией выброса;
- креатинин в сыворотке крови ≤177 мкмоль / л (≤2 мг/дл);
- вовлечение в процесс менее 3-х органов.

NB! Миелоаблативная химиотерапия с использованием мелфалана* с последующей трансплантацией стволовых клеток для восстановления показано для пациентов, с низким риском осложнений, связанных с лечением [27] (УД-А). Преимущества трансплантации для амилоидоза не были достоверно доказаны [28-29] (УД-В). ТСК является единственной терапией, проводимой в данном случае.
Осложнения ТСК:

- внезапная сердечная смерть;
- кровотечение из желудочно - кишечного тракта;
- почечная недостаточность.

Другие виды лечения:

- заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемодиафильтрация, перитонеальный диализ).

4) Показания для консультации специалистов: консультация профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии.

5) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

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

6) 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.

7) Дальнейшее ведение:

- амбулаторное наблюдение специалиста по месту жительства;

- УЗИ почек 1 раз в 3 месяца;
- анализы крови, мочи 1 раз 3 месяца.

Список использованной литературы:

1) Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol. 2005;79(4):319-28.

2) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

3) Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid. 2005;12(1):1-4.

4) Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995;32(1):45-59.

5) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):709-27.

6) Mahmood S, Venner CP, Sachchithanantham S, Lane T, Rannigan L, Foard D, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. Br J Haematol. 2014;166(6):842-8.