

**Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет**

АМІЛОЇДОЗ

***Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів***

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 25.01.2018.

**Харків
ХНМУ
2018**

Амілоїдоз : метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упоряд.
В. М. Лісовий, Н. М. Андон'єва, Г. В. Лісова та ін. – Харків : ХНМУ, 2018. –
16 с.

Упорядники В. М. Лісовий
 Н. М. Андон'єва
 Г. В. Лісова
 О. А. Гуц
 М. Я. Дубовик
 С. М. Колупаєв

Поширеність амілоїдозу в світі значною мірою географічно детермінована: так, періодична хвороба частіше зустрічається в країнах середземноморського басейну; амілоїдна поліневропатія – у Японії, Італії, Швеції, Португалії та ін. Середня частота амілоїдозу в популяції становить 1 випадок на 50 тис. населення. Амілоїдоз зазвичай розвивається у осіб старше 50–60 років. Враховуючи той факт, що при амілоїдозі вражаються практично всі системи органів, захворювання вивчається різними медичними дисциплінами: ревматологією, урологією, кардіологією, гастроентерологією, неврологією та ін.

Амілоїдоз – група захворювань, основною ознакою яких є відкладення в тканинах і органах фібрилярного глікопротеїду – амілоїду.

Помітною властивістю амілоїду порівняно з іншими фібрилярними протеїдами строми є здатність до подвійного світлозаломлення в поєднанні з дихроїзмом, що проявляється світінням у поляризованому світлі попередньо пофарбованих конго-червоним препаратів амілоїду зі зміною червоного кольору конгофільних амілоїдних відкладень на яблучно-зелений (дихроїзм). Ця властивість свідчить про високу впорядкованість структури амілоїду, подібно до колагену, який також володіє властивістю подвійного променезаломлення, однак не здатний до дихроїзму. Унікальні властивості амілоїду пов'язані з великою кількістю ділянок крос- β -складчастої конформації в складі амілоїдної фібрили. Забарвлення тіофлавіном T, при якому визначають світло-зелену флюоресценцію, більш чутливе, ніж забарвлення конго-червоним, але менш специфічне, тому рекомендують застосовувати обидва ці методи для більш точної діагностики амілоїдозу.

Найбільш часто для гістологічного підтвердження системного амілоїдозу проводять біопсію слизової оболонки прямої кишки, нирки, печінки. Біопсія слизового і підслизового шарів прямої кишки дозволяє виявити амілоїд у 70 % хворих, а біопсія нирки – практично в 100 % випадків. Простою і безпечною діагностичною процедурою вважають аспіраційну біопсію підшкірної жирової клітковини, при якій виявляють амілоїд AL-типу в 80 % випадків. До переваг цієї процедури, крім інформативності, відносять також рідкість розвитку кровотеч, що дозволяє використовувати цей метод у хворих із порушеннями згортання крові (хворі з первинним AL-амілоїдозом нерідко мають дефіцит X фактора згортання, при якому можуть розвинути геморагії). При підозрі на AL-тип амілоїдозу рекомендують проводити також трепанобіопсію кісткового мозку. Підрахунок плазматичних клітин у пунктаті кісткового мозку і забарвлення пунктату на амілоїд дозволяють не тільки діагностувати амілоїдоз, але й диференціювати первинний і асоційований з мієломою варіанти AL-амілоїдозу. Позитивний результат дослідження кісткового мозку на амілоїд відзначають у 60 % хворих із цим типом амілоїдозу.

У пацієнтів з синдромом зап'ястного каналу дослідженню на амілоїд необхідно піддавати тканину, вилучену під час операції декомпресії зап'ястного каналу.

Етіологія та патогенез

У даний час амілоїдоз розглядають як поліетіологічний процес, враховуючи численність молекулярних механізмів амілоїдогенезу. Найчастіше основним фактором амілоїдогенезу є накопичення великої кількості нестабільних білків-попередників, що утворюють агрегати з утворенням амілоїдної фібрили. При цьому основне значення надають амілоїдогенності основного білка-попередника амілоїду, специфічного для кожної форми амілоїдозу. Амілоїдогенність визначається змінами в первинній структурі білків-попередників, закріпленими в генетичному коді або набутими протягом життя. Для реалізації амілоїдогенного потенціалу білка-попередника необхідний вплив ряду факторів, таких, наприклад, як запалення, вік та інші. Так, у людини і тварин при запальних процесах, пухлинах кількість сироваткового амілоїду А (SAA) підвищується в багато разів. Розвиток амілоїдозу тільки у частини хворих пояснюють циркуляцією в крові амілоїдогенних ізоформ SAA. При формуванні в кістковому мозку патологічного клону плазматичних клітин в крові і, нерідко, в сечі у великій кількості можуть виявлятися аномальні моноклональні амілоїдогенні імуноглобуліни, що може призводити до іншого варіанту амілоїдозу.

Класифікація

МКБ-10 базується на клінічному принципі і не враховує особливості патогенезу різних форм амілоїдозу (табл. 1). З цієї причини класифікація МКХ-10 нерідко не дозволяє обґрунтувати адекватне лікування.

Таблиця 1

Класифікація амілоїдозу з Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду

Код за МКХ-10	Діагноз
E85	Амілоїдоз Виключено: хвороба Альцгеймера
E85.0	Спадковий сімейний амілоїдоз без нейропатії
E85.1	Нейропатичний спадковий амілоїдоз
E85.2	Спадковий амілоїдоз неуточнений
E85.3	Вторинний системний амілоїдоз
E85.4	Обмежений амілоїдоз
E85.8	Інші форми амілоїдозу
E85.9	Амілоїдоз неуточнений

В основу сучасної класифікації амілоїдозу (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2003) покладено принцип специфічності основного фібрилярного білка амілоїду (в даний час відомо понад 20 таких білків). Згідно з цією класифікацією, спочатку наводиться тип амілоїду, вказується відомий білок-попередник і вже потім – клінічні форми амілоїдозу з перерахуванням переважних органів-мішеней. У всіх назвах типів амілоїду першою літерою є прописна літера А, що означає слово "амілоїд", за нею постає позначення конкретного фібрилярного білка амілоїду – А (амілоїдний А-протеїн), L (легкі ланцюги (ЛЛ) імуноглобулінів), TTR (транстиретин), β 2M (β 2-мікроглобулін), В (β -протеїни), IAPP (острівцевий амілоїдний поліпептид). Використовують також похідні найменування – імуноглобуліновий амілоїдоз (AL), транстиретиновий (ATTR) та ін. (табл. 2).

Таблиця 2

**Сучасна класифікація амілоїдозу
(Всесвітня організація охорони здоров'я)**

Білок амілоїду	Білок-попередник	Клінічна форма амілоїдозу
AA	SAA-білок	Вторинний амілоїдоз при хронічних запальних захворюваннях, у тому числі періодичній хворобі і синдромі Макла–Уеллса
AL	λ -, κ -ЛЛ імуноглобулінів	Амілоїдоз при плазмоклітинних дискразіях – ідіопатичний; при мієломній хворобі і макроглобулінемії Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Сімейні форми полінейропатичного, кардіопатичного амілоїдозу та ін., системний старечий амілоїдоз
A β 2M	β 2-мікроглобулін	Діалізний амілоїдоз
AGel	Гелсолін	Фінська сімейна амілоїдна полінейропатія
AApoAl	Аполіпопротеїн А-I	Амілоїдна полінейропатія (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фібриноген	Амілоїдна нефропатія
A β	β -білок	Хвороба Альцгеймера; синдром Дауна; спадкові крововиливи у мозок з амілоїдозом, Голландія
APrPscr	Пріоновий білок	Хвороба Крейтцфельда–Якоба, хвороба Герстманна–Штраусслера–Шейнкера
AANF	Передсердний натрійуретичний фактор	Ізольований амілоїдоз передсердь
AIAPP	Амілін	Ізольований амілоїдоз в острівцях Лангерганса при ЦД 2-го типу, інсуліноми
ACal	Прокальцитонін	При медулярному раку щитоподібної залози
ACys	Цистатин С	Спадкові крововиливи в мозок з амілоїдозом, Ісландія

Сучасна морфологічна діагностика передбачає не тільки виявлення, але і обов'язкове типування амілоїдозу, оскільки тип амілоїдозу визначає терапевтичну тактику.

Для типування часто застосовують пробу з перманганатом калію. При обробці забарвлених конго-червоним препаратів 5 % розчином перманганату калію AA-тип амілоїду втрачає забарвлення і властивість подвійного променезаломлення, тоді як AL-тип амілоїду зберігає їх. Використання лужного гуанідину дозволяє більш точно диференціювати AA- і AL-типи амілоїдозу; після додавання лужного гуанідину AA-амілоїд швидко втрачає конгофілію, в той час як конгофілія AL-амілоїду тривало зберігається.

Однак фарбувальні методи не завжди дозволяють встановити тип амілоїду.

Найбільш ефективним методом типування амілоїду служить імуногістохімічне дослідження з застосуванням антисироваток до основних типів амілоїдного білка (специфічні АТ проти AA-білка, ЛЛ імуноглобулінів, транстретину і β 2-мікроглобуліну).

Однак імуногістохімічне дослідження не володіє абсолютною ефективністю, і в рідкісних випадках доцільно застосування методів протеомного аналізу амілоїду.

AA-амілоїдоз найчастіше розвивається при ревматоїдному артриті, хворобі Бехтерева, а також при хронічних нагноєннях, туберкульозі, аутозапальних спадкових періодичних лихоманках, в тому числі при періодичній хворобі (середземноморській лихоманці – захворюванні з рецесивним типом успадкування, що характеризується лихоманкою, рецидивуючими болями в животі, грудній клітці, суглобах із розвитком амілоїдозу у 40 % хворих; спостерігається у вихідців з району Середземного моря, на території колишнього СРСР – серед вірмен і євреїв), синдрому Макла–Уельса (сімейна нефропатія з кропив'янкою і глухотою).

AA-амілоїд утворюється з сироваткового попередника SAA-гострофазового білка, що продукується в значних кількостях у відповідь на запалення. З цієї причини AA-амілоїдоз називають також реактивним або вторинним. Будь-яке хронічне запальне захворювання, що супроводжується активацією маркерів гострої фази запалення, може розглядатися як фактор ризику AA-амілоїдозу. Серед маркерів гострої фази запалення найбільш практично прийнятним показником є рівень *C-реактивного білка* (СРБ), продукція якого корелює з продукцією SAA. Однак для оцінки ризику амілоїдозу й інтенсивності утворення амілоїду переважно визначати рівень SAA. Переконливим показником хронічного характеру запалення є також анемія, для діагностики якої важливо виявити надлишковий рівень *феритину* крові. Оскільки SAA активно продукується синовіальною оболонкою суглобів, додатковим фактором ризику амілоїдозу є маніфестація запального захворювання суглобовим синдромом.

Усі клінічні форми **AL-амілоїдозу** обумовлені єдиним етіологічним чинником – В-лімфоцитарною дискразією, що характеризується форму-

ванням аномального клону плазматичних або В-клітин в кістковому мозку, який продукує імуноглобуліни, що володіють амілоїдогенністю. Відносно більш доброякісна при первинному AL-амілоїдозі, плазмоклітинна дискразія при В-гемобластозах (множинна мієлома, хвороба Вальденстрема та ін.) володіє ознаками злоякісної пухлини.

Аномальний амілоїдогенний клон плазматичних клітин може формуватися також із плазмоцитів, що локалізуються поза кістковим мозком, в цьому випадку може розвиватися *локальний амілоїдоз*, найбільш відомі локальні форми AL-амілоїдозу – *амілоїдоз трахеї, бронхів і гортані, а також сечового міхура. Попередниками AL-амілоїдозу служать ЛЛІ (light chains) моноклонального імуноглобуліну, частіше λ-, рідше κ-типів.* Таким чином, виявлення плазмоклітинної дискразії необхідно для діагностики AL-амілоїдозу, а також з метою оцінювання його ризику та диференційної діагностики. Оскільки для AL-амілоїдозу характерні олігосекреторні моноклональні гаммапатії, необхідно застосування високочутливих методів визначення моноклональних імуноглобулінів. За останні роки отримані дані щодо високої поширеності олігосекреторних моноклональних гаммапатій серед осіб старше 50 років, які позначають як моноклональні гаммапатії неясного значення.

Клінічні прояви

Для *вторинного амілоїдозу* характерним є більш ранній початок, ніж для первинного (середній вік близько 40 і 65 років відповідно). При цьому 80 % хворих звертаються до лікаря в період виникнення протеїнурії (ПУ) і нефротичного синдрому (НС), що розвинулися після тривалого перебігу хронічного запального захворювання – ревматоїдного артрити, остеомієліту, туберкульозу, бронхоектатичної хвороби, періодичної хвороби та ін. Основною скаргою таких хворих є набряки різної вираженості та симптоми, що дають підстави для визначення цього захворювання.

Найбільш важка і різноманітна клінічна картина спостерігається у хворих на *первинний AL-амілоїдоз*, для якого характерно генералізоване ураження. Провідними скаргами у таких хворих є задишка, явища ортостатизму, синкопальні стани, зумовлені поєднанням амілоїдозу серця і ортостатичної гіпотензії, одночасно зазвичай у хворих спостерігають набряки, зумовлені НС і, меншою мірою, недостатністю кровообігу. Характерна виражена втрата маси тіла (9–18 кг) внаслідок порушення трофіки м'язів у хворих із периферичною амілоїдною полінейропатією. Іншою причиною зниження маси тіла є моторна діарея внаслідок амілоїдного ураження нервових сплетінь кишок або істинного синдрому порушеного всмоктування. При огляді хворих зазвичай виявляють збільшення печінки і селезінки.

Печінка щільна, безболісна, з рівним краєм. Ураження нирок – провідна клінічна ознака АА і АL-амілоїдозу.

При АА-типі амілоїдозу нирки залучені до патологічного процесу практично у всіх хворих, при АL-типі нефропатію виявляють у 80–90 %. Ураження нирок спостерігають і у хворих із багатьма формами сімейного амілоїдозу.

Клінічно амілоїдна нефропатія маніфестує, як правило, ізольованою ПУ і характеризується неухильно прогресуючим перебігом з послідовною зміною стадій:

- протеїнурична;
- нефротична;
- хронічна ниркова недостатність (ХНН).

Іноді можливий розвиток ХНН без попереднього НС.

При АL-типі амілоїдозу стадійність перебігу амілоїдної нефропатії виявляється менш виразно.

До особливостей амілоїдозу нирок відносять рідкість гематурії, лейкоцитурії, а також артеріальної гіпертонії (АГ), яку навіть при ХНН відзначають лише у 20 % при АА-типі амілоїдозу і ще рідше при АL-типі амілоїдозу. НС і великі розміри нирок зберігаються навіть при розвитку і прогресуванні ХНН.

Механізми прогресування амілоїдної нефропатії до теперішнього часу повністю не вивчені. Відомо, що функція нирок при амілоїдозі корелює з вираженістю тубулоінтерстиціального ушкодження, що веде до розвитку інтерстиціального фіброзу (виявлена залежність між відносною площею інтерстицію, що корелює зі ступенем фіброзу, і концентрацією креатиніну в крові, а також зворотній зв'язок між площею інтерстицію і величиною клубочкової фільтрації).

Вираженість фіброзу ниркового інтерстицію, в свою чергу, корелює з величиною ПУ і більшою мірою залежить від кількості амілоїду в клубочках, ніж в інтерстиції. Ці дані дозволяють припустити спільність деяких механізмів прогресування амілоїдної нефропатії та хронічного гломерулонефриту (ХГН). Певний внесок у прогресування ХНН у хворих на амілоїдоз робить і АГ, що посилює наявне пошкодження клубочків унаслідок розвитку ішемічних змін.

Ураження серця відзначають у переважній більшості хворих із АL-типом амілоїдозу і у частини пацієнтів з АТTR-типом амілоїдозу, для АА-типу амілоїдозу цей симптом не характерний. У результаті заміщення міокарда амілоїдними масами розвивається рестриктивна кардіопатія. Клінічно визначають кардіомегалію, рано розвивається серцева недостатність (у 22 % хворих вже в дебюті хвороби), яка швидко прогресує і майже у 50 % пацієнтів, поряд з аритміями, буває причиною смерті. Особливістю

серцевої недостатності при первинному амілоїдозі служить її рефрактерність до терапії. Порушення ритму і провідності при AL-типі амілоїдозу різноманітні: миготлива аритмія, надшлуночкові тахікардії, синдром передчасного збудження шлуночків, різні блокади і синдром слабкості синусового вузла. Внаслідок відкладення амілоїду в коронарних артеріях можливий розвиток інфаркту міокарда, що виявляється на аутопсії у 6 % хворих. Амілоїдні відкладення в клапанних структурах симулюють картину клапанної вади. Основною ознакою амілоїдозу серця на електрокардіограмі (ЕКГ) є зниження вольтажу зубців комплексу QRS. Часто виявляють інфарктоподібний тип електрокардіограми. Найбільш адекватним методом виявлення ознак амілоїдної кардіоміопатії вважають ЕхоКГ, за допомогою якої можна діагностувати симетричне потовщення стінок шлуночків, дилатацію передсердь, потовщення клапанів з регургітацією крові, випіт у порожнині перикарда, ознаки діастолічної дисфункції міокарда.

Серйозною патологічною ознакою при AL-типі амілоїдозу служить **ортостатична артеріальна гіпотензія**, яку спостерігають у 11 % хворих на момент встановлення діагнозу. Зазвичай цей симптом пов'язаний із дисфункцією вегетативної нервової системи (амілоїдоз нервових сплетьєнь судин) і в важких випадках супроводжується синкопальними станами. Артеріальна гіпотензія буває також у хворих з AA-типом амілоїдозу (відкладення амілоїду в надниркових залозах).

Ураження дихальної системи частіше відзначають при AL-типі, особливо при локальному трахеобронхіальному варіанті AL-амілоїдозу. У більшості випадків він протікає безсимптомно або з мізерною клінічною симптоматикою. При AL-типі амілоїдозу однією з ранніх ознак хвороби може бути охриплість або зміна тембру голосу внаслідок відкладення амілоїду в голосових зв'язках, випереджаючого його появу в дистальних відділах дихальних шляхів. У легенях амілоїд відкладається переважно в альвеолярних перегородках (що призводить до розвитку кашлю і задишки) і стінках судин. Описані також ателектази й інфільтрати, іноді пухлиноподібні, в легенях. Рентгенологічна картина неспецифічна, смерть від прогресуючої дихальної недостатності настає рідко.

Ураження органів травлення спостерігають при амілоїдозі в 70 % випадків, причому у хворих із AL- і AA-типами частота ураження тих або інших відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) різна. У 25 % хворих із первинним амілоїдозом відзначають амілоїдне ураження стравоходу, що виявляється переважно дисфагією, яка може бути одним з ранніх симптомів захворювання. Ураження шлунка і кишечника може проявлятися виразками і перфорацією їх стінок з можливою кровотечею, а також препілоричною обструкцією шлунка або механічною кишковою непрохідністю через

відкладення амілоїдних мас. У хворих з переважним ураженням товстої кишки можлива поява клінічних симптомів, що імітують виразковий коліт. Найбільш частим шлунково-кишковим проявом AL-амілоїдозу, що відзначається майже у 25 % пацієнтів, буває важка моторна діарея зі вторинним порушенням всмоктування. Можливою причиною тяжкої діареї при цьому, поряд з інфільтрацією кишкової стінки, в тому числі ворсин, є амілоїд у хворих з AL-типом амілоїдозу внаслідок дисфункції вегетативних нервових сплетень кишечника. Справжній синдром порушеного всмоктування розвивається приблизно у 4–5 % хворих. При AA-амілоїдозі ці симптоми іноді також можливі, в тому числі як єдиний клінічний прояв амілоїдозу.

Ураження печінки при AA- і AL-типах амілоїдозу спостерігають практично в 100 % випадків, при цьому зазвичай відзначають невелике збільшення печінки і 3–4-кратне підвищення γ -глутамілпептидази та лужної фосфатази (ЛФ). Важке ураження печінки з вираженою гепатомегалією і розгорнутими ознаками важкого холестазу відзначається значно рідше (15–25 % хворих) і більш характерно для AL-амілоїдозу. Незважаючи на виражену гепатомегалію, функція печінки частіше залишається збереженою. Рідкісною ознакою амілоїдозу печінки є внутрішньопечінкова портальна гіпертензія, яка може поєднуватися з вираженою жовтяницею, холестазом, печінковою недостатністю (ПН) і свідчить про задавнене ураження печінки з ризиком стравохідної кровотечі, печінкової коми. При деяких варіантах сімейного ACys-амілоїдозу описані важкі спонтанні внутрішньопечінкові кровотечі.

Збільшення селезінки, обумовлене амілоїдним ураженням, виникає у більшості хворих і зазвичай супроводжує збільшення печінки. Спленомегалія може супроводжуватися функціональним гіпоспленізмом, що призводить до тромбоцитозу, рідкісним проявом амілоїдозу селезінки буває її спонтанний розрив.

Ураження нервової системи, представлене симптомами периферичної нейропатії та вегетативної дисфункції, відзначають у 17 % хворих з AL-типом амілоїдозу і у пацієнтів із сімейною амілоїдною нейропатією різних типів (ATTR, AApoA1 та ін.). Клінічна картина нейропатії при всіх типах амілоїдозу практично однакова, оскільки зумовлена подібними процесами: в першу чергу дегенерацією мієлінової оболонки нервів, а також компресією нервових стовбурів, відкладеннями амілоїду та ішемією в результаті амілоїдних депозитів у стінках судин. У більшості випадків виникає дистальна симетрична невропатія з неухильним прогресуванням. У дебюті ураження нервової системи спостерігають головним чином сен-

сорні порушення, в першу чергу больової і температурної чутливості, пізніше вібраційної і позиційної чутливості, приєднуються рухові порушення. Трофічні розлади проявляються зниженням маси тіла. Ранніми симптомами нейропатії бувають парестезії або болісні дизестезії (оніміння). Нижні кінцівки втягаються в патологічний процес частіше, ніж верхні.

Дисфункції вегетативної нервової системи часто маніфестують ортостатичною гіпотензією, іноді з непритомними станами, діареєю, порушенням функції сечового міхура, імпотенцією у чоловіків.

У 20 % хворих із AL-типом амілоїдозу виявляють **синдром зап'ястного каналу**, обумовленого здавлюванням серединного нерва в зап'ястному каналі амілоїдом, що відклався у зв'язках зап'ястя. Клінічно цей синдром проявляється інтенсивними болями і парестезіями в I–III пальцях кисті з поступовою атрофією м'язів тенара. До особливостей синдрому зап'ястного каналу при діалізованому амілоїдозі відносять його переважний розвиток на тій руці, де сформована фістула, а також посилення болю під час процедури гемодіалізу (ГД), можливо, в результаті розвитку феномену обкрадання, індукованого фістулою, що призводить до ішемії серединного нерва.

Ураження шкіри спостерігають майже у 40 % хворих з AL-амілоїдозом. Для нього характерна різноманітність проявів, включаючи параорбітальні геморагії (патогномонічні для AL-амілоїдозу), що виникають при найменшій напрузі (кашель, натужування). Описані також папули, бляшки, вузли, бульбашкові висипання. Нерідко спостерігають індурацію шкіри, аналогічну склеродермічній. Рідкісним варіантом ураження шкіри при AL-типі амілоїдозу служать порушення пігментації (від вираженого посилення до тотального альбінізму), алопеція, трофічні порушення.

Ураження опорно-рухового апарату рідко (у 5–10 % випадків) виникає у хворих із AL-типом амілоїдозу (виключаючи кісткові зміни при мієломній хворобі). При цьому характер тканинного відкладення амілоїду схожий при обох цих типах амілоїдозу: амілоїд відкладається в кістках, суглобовому хрящі, синовії, зв'язках і м'язах.

Амілоїдні відкладення в м'язах частіше спостерігають при AL-амілоїдозі. Вони проявляються псевдогіпертрофією (гіпертрофований м'язовий рельєф при значному зниженні м'язової сили) або атрофією м'язів, що утрудняють рухи, м'язовими болями.

Макрогліосія – патогномонічний симптом AL-типу амілоїдозу, що відзначається приблизно у 20 % пацієнтів, зумовлений вираженою інфіль-

трацією м'язів амілоїдом. У важких випадках макроглосія ускладнює не тільки прийом їжі і мовлення (язик може не зменшуватися в ротовій порожнині, хворі часто поперхуються, мова стає нечленороздільною), але і призводить до обструкції дихальних шляхів. При АА-амілоїдозі вона не розвивається.

Серед інших органних уражень при амілоїдозі відомі **ураження щитоподібної залози** з розвитком клінічної картини гіпотиреозу (при AL-типі амілоїдозу), **надниркових залоз** з появою симптомів недостатності (частіше при АА-типі амілоїдозу), **екзокринних залоз**, що приводить до виникнення сухого синдрому, **лімфаденопатія**. Рідкісним, описаним при AL- та ATTR-типах проявом амілоїдозу буває **ураження очей**.

Клінічна картина інших типів амілоїдозу варіює залежно від основної локалізації і поширеності амілоїдних депозитів, які іноді можуть бути значними і нагадувати прояви AL-амілоїдозу.

Лікування

За сучасними уявленнями, *метою терапії будь-якого типу амілоїдозу є зменшення (або, якщо можливо, видалення) кількості білків-попередників для того, щоб уповільнити або зупинити прогресування хвороби*. Несприятливий прогноз при природному перебігу амілоїдозу виправдовує застосування агресивних методів лікування.

Клінічне поліпшення, що досягається за допомогою лікування, включає стабілізацію або відновлення функції життєво важливих органів, а також запобігання функціональним порушенням зі збільшенням тривалості життя хворих.

Морфологічним критерієм ефективності лікування вважають зменшення відкладення амілоїду в тканинах, що в даний час можна оцінити, застосовуючи радіоізотопну скінтиграфію з сироватковим амілоїдним Р-компонентом.

Крім основних антиамілоїдних терапевтичних режимів, лікування повинно включати симптоматичні методи, спрямовані на зменшення вираженості застійної недостатності кровообігу, аритмії, набрякового синдрому, корекцію АГ і гіпотензії.

Лікування АА-типу амілоїдозу

Метою терапії вторинного амілоїдозу служить пригнічення продукції білка-попередника SAA, що досягають лікуванням хронічного запалення, в тому числі хірургічним шляхом (секвестректомія при остеомієліті, видалення частки легені при бронхоектатичній хворобі), пухлини, туберкульозу. Особливе значення в даний час надають лікуванню ревматоїдного

артриту, враховуючи його лідируюче положення серед причин вторинного амілоїдозу. Базисна терапія ревматоїдного артриту цитостатичними лікарськими засобами – *метотрексатом, циклофосфамідом, хлорамбуцилом*, що призначається на тривалий термін (більше 12 міс), сприяє більш рідкісному розвитку амілоїдозу. У пацієнтів з уже розвиненим амілоїдозом лікування цитостатиками дозволяє в більшості випадків зменшити клінічні прояви амілоїдної нефропатії – знизити ПУ, купірувати НС, стабілізувати функції нирок. У частини пацієнтів вдається запобігти розвитку ХНН або сповільнити її прогресування, що суттєво поліпшує прогноз. Про ефективність лікування цитостатиками свідчить також нормалізація концентрації СРБ в крові.

Засобом вибору для лікування АА-амілоїдозу при періодичній хворобі є *колхіцин*. При його постійному прийомі можна повністю припинити рецидиви нападів у більшості хворих і загальмувати розвиток амілоїдозу. При розвиненому амілоїдозі тривалий, можливо, довічний прийом колхіцину в дозі 1,8–2 мг/добу призводить до ремісії, що виражається в ліквідації НС, зменшенні або зникненні ПУ у хворих з нормальною функцією нирок. При наявності ХНН початкову дозу лікарських засобів зменшують залежно від величини клубочкової фільтрації, хоча при зниженні концентрації креатиніну в крові можливе підвищення дози до стандартної. Колхіцин також запобігає рецидиву амілоїдозу в трансплантованій нирці. Хворі добре переносять даний лікарський засіб. При розвитку диспепсії (найбільш частий побічний ефект колхіцину) немає необхідності у відміні лікарських засобів, оскільки вона, як правило, зникає самостійно або при застосуванні ферментних препаратів. Антиамілоїдний ефект колхіцину заснований на його здатності в експерименті пригнічувати гострофазовий синтез білка-попередника SAA, блокувати утворення амілоїдприскорюючого фактора і гальмувати утворення фібрил амілоїду. Якщо ефективність колхіцину при амілоїдозі в рамках періодичної хвороби не викликає сумнівів, то результати його застосування у хворих зі вторинним амілоїдозом не однозначні.

Крім колхіцину, при АА-типі амілоїдозу застосовують *диметилсульфоксид*, він викликає резорбцію амілоїдних відкладень. Використовувати його необхідно у високих дозах (не менше 10 г/добу), що обмежено через вкрай неприємний запах.

Сучасним препаратом, спрямованим на резорбцію амілоїду, є *фібрилекс*, його застосування виправдане в якості доповнення до основної терапії передуючого захворювання або лікування колхіцином.

Лікування AL-типу амілоїдозу

При AL-типі амілоїдозу, як і при мієломній хворобі, мета лікування полягає у пригніченні проліферації клону плазматичних клітин для змен-

шення продукції легких ланцюгів (ЛЛ) імуноглобулінів. Цього досягають шляхом призначення *мелфалану* в поєднанні з преднізолоном, більш ефективно поєднання мелфалану з дексаметазоном у великій дозі. Однак тривале (не менш 12 міс) лікування можна призначати не всім хворим, оскільки прогресування хвороби може випереджати досягнення позитивного ефекту мелфалану, який має мієлотоксичні властивості, приводить до розвитку гострого лейкозу або мієлодисплазії.

В останні роки підтвердив свою ефективність інгібітор протеасом *бортезоміб* (Велкейд). Основна перевага бортезомібу пов'язана з можливістю досягнення швидкої гематологічної ремісії.

По мірі досягнення ремісії у деяких хворих застосовують хіміотерапію (ХТ) високих доз із підтримкою *аутологічними стовбуровими клітинами*. Хворим внутрішньовенно вливають мелфалан у дозі 200 мг/м² поверхні тіла з подальшим введенням аутологічних стовбурових клітин (СД 34+) крові. Аутологічні стовбурові клітини отримують методом лейкоферезу крові хворого після попередньої їх мобілізації з кісткового мозку під впливом введеного ззовні гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. При ретельному підборі хворих з виключенням протипоказань до цієї терапії ефект отримують у 60 %.

Хворим із клінічними симптомами амілоїдозу серця, ортостатичною гіпотензією, діареєю, наявністю шлунково-кишкових кровотеч в анамнезі, а також особам віком 70 років з амілоїдним ураженням двох і більше систем організму проведення ХТ високих доз не рекомендується. Важкий агранулоцитоз та інші ускладнення цієї терапії суттєво обмежують її застосування.

Проводять також лікування *талідомідом* або *леналідомідом*. Безсумнівними ознаками ефективності терапії через 12 міс є зменшення протеїнурії (ПУ) на 50 % без порушення функцій нирок, нормалізація/стабілізація концентрації креатиніну в крові, підвищеного до початку лікування, зникнення симптомів недостатності кровообігу, а також зменшення на 50 % рівня моноклонального імуноглобуліну в крові та сечі. Застосування коліцину для лікування AL-типу амілоїдозу неефективно.

Замісна ниркова терапія

Оскільки ХНН є однією з основних причин смерті хворих на системний амілоїдоз, проведення гемодіалізу (ГД) або постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) дозволяє поліпшити прогноз у цих пацієнтів. Вживаність при проведенні ГД, незалежно від типу амілоїдозу, порівняна з вживаністю пацієнтів з іншими системними захворюваннями та цукровим діабетом (ЦД). При цьому хорошу і задовільну реабілітацію відзначають у 60 % пацієнтів з AA- та AL-типами хвороби.

Ураження серця і судин буває основною причиною смерті хворих на амілоїдоз при проведенні ГД. ПАПД має деякі переваги перед ГД, оскільки немає необхідності в постійному судинному доступі, менше ризик артеріальної гіпотензії під час процедури діалізу, а у хворих з AL-типом амілоїдозу під час процедури можливе видалення ЛЛ імуноглобулінів. Трансплантація нирки (ТН) однаково ефективна при обох типах системного амілоїдозу: 5-річна виживаність хворих і трансплантата становить 65 та 62 % відповідно і порівняна з такими показниками інших груп хворих з ХНН. ТН показана хворим з повільним прогресуванням амілоїдозу без ураження серця і ШКТ. Амілоїдоз у трансплантованій нирці виникає, за різними даними, приблизно у 30 % хворих, однак він є причиною втрати трансплантата лише у 2–3 % пацієнтів.

Навчальне видання

АМІЛЮДОЗ

Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів

Упорядники Лісовий Володимир Миколайович
Андон'єва Ніна Михайлівна
Лісова Ганна Володимирівна
Гуц Олена Анатоліївна
Дубовик Марія Ярославівна
Колупасєв Сергій Михайлович

Відповідальний за випуск Н. М. Андон'єва



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А 5. Ум. друк. арк. 1,0. Зам. № 18-33599.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

АМІЛОЇДОЗ

*Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів*