



СПБГУ, ПСПБГМУ им. И.П.Павлова



ДИАЛИЗНЫЙ АМИЛОИДОЗ – ЕСТЬ ЛИ РЕШЕНИЕ?

А.Ш.Румянцев

Научно-практическая конференция, посвященная 20-летию
со дня начала работы отделения диализа
СПБ ГБУЗ «Городская больница № 15»
«Почечная патология и экстракорпоральная гемокоррекция в
многопрофильном стационаре: от узкоспециализированного к
интегративному подходу»
23 ноября 2017
Сестрорецк

АМИЛОИДОЗ – термин, объединяющий группу заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями, и характеризующихся внеклеточным отложением патологических β -фибрилярных белков в органах и тканях

<u>Decade</u>	<u>Number of Publications</u>
1921-1930	2
1931-1940	8
1941-1950	51
1951-1960	172
1961-1970	596
1971-1980	1376
1981-1990	3735
1991-2000	11893
2001-2010	27491
2011-2015 (2020)	24074 (50000)

Kisilevsky R, Raimondi S, Bellotti V. Front Mol Biosci. 2016;3:17

глобулин



коллаген



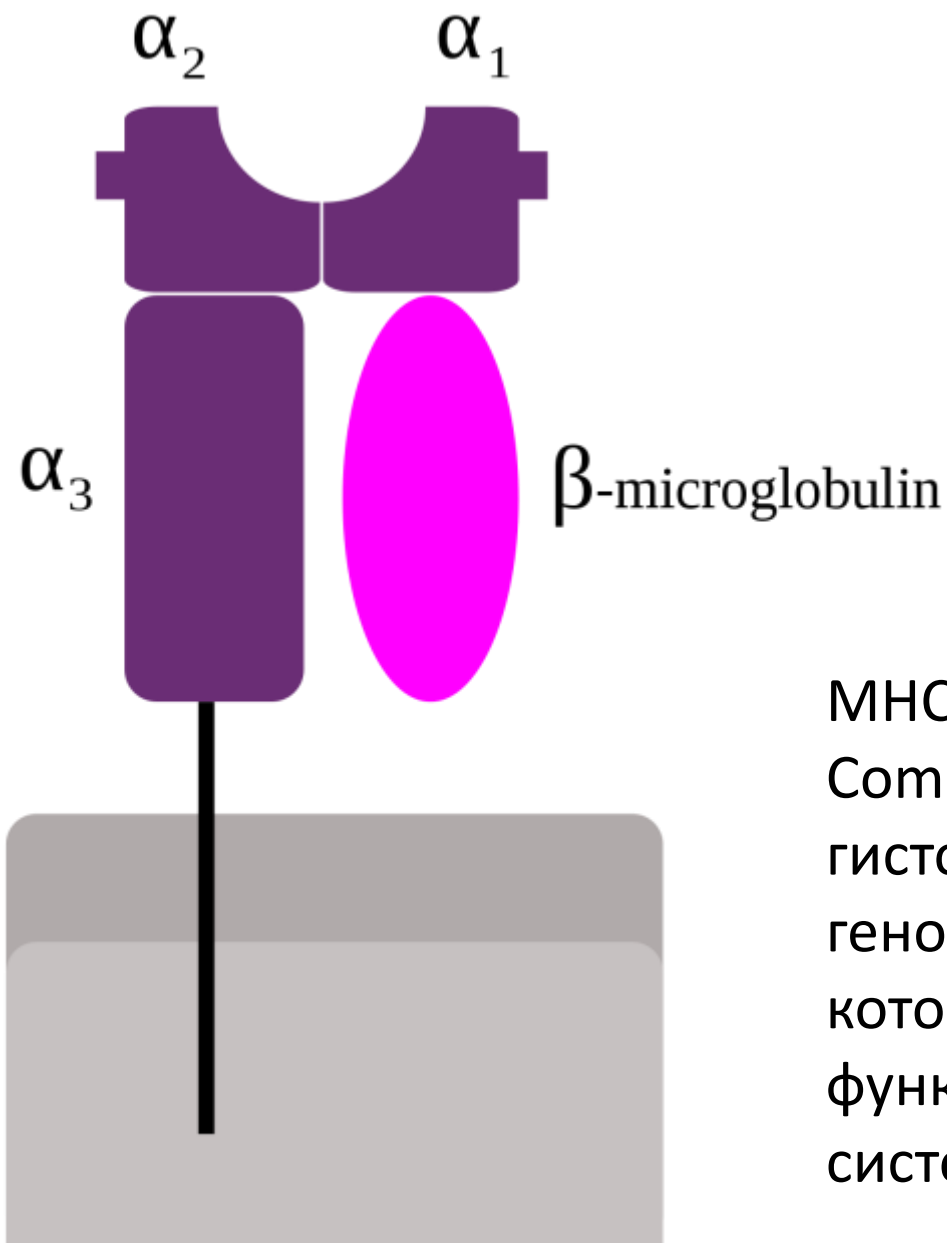
амилоид

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИЛОИДОЗА (I)

Амилоидный белок	Предшественник	Локализация	Тип	Синдромы
AL	Легкие цепи Ig	С/Л	П	Первичный амилоидоз, ассоциированный с миеломой
AA	Сывороточный амилоид А	С	П	Вторичный амилоидоз, реакция на хроническую инфекцию или воспаление
Aβ	A β предшественник	Л	П	Спорадическая б-нь Альцгеймера, старение
		Л	Н	Прототипическая наследственная церебральная амилоидная энцефалопатия, немецкий тип
AprP	Прионовые протеины	Л	П	Энцефалопатия Крейтцфельдта - Якоба (спорадическая, алиментарная)
		Л	Н	Семейная энцефалопатия Крейтцфельдта-Якоба, энцефалопатия Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, семейная инсомния, фатальная

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИЛОИДОЗА (II)

Амилоид-ный белок	Предшественник	Локали-зация	Тип	Синдромы
ATTR	Транстиретрин	С	Н	Прототипическая семейная амилоидная полинейропатия
		С	П	Сенильное сердце, сосуды
AapoAI	Аполипо AI	С	Н	Печень, почки, сердце
AapoAII	Аполипо AII	С	Н	Почки, сердце
AGel	Гелсолин	С	Н	Амилоидоз финского типа
ALys	Лизоцим	С	Н	Почки, печень, селезенка
AFib	α -фибриноген А	С	Н	Почки
ABri	ABri-белок предшественник	Л/С	Н	Семейная деменция британского типа
ACys	Цистатин С	С	Н	Церебральная ангиопатия исландского типа
Aβ2M	β 2-микроглобулин	С	П	Гемодиализ



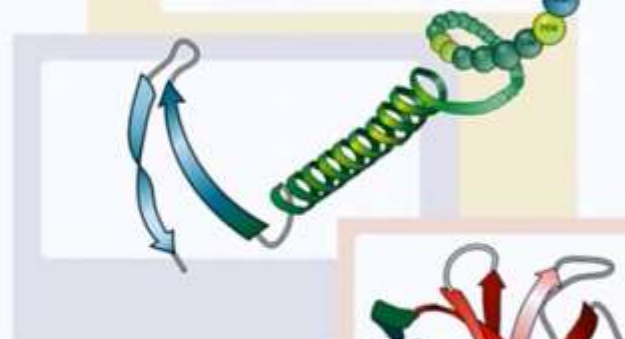
МНС (Major Histocompatibility Complex) - главный комплекс гистосовместимости - система генов, кодирующих антигены, которые определяют функционирование иммунной системы

СТРУКТУРА БЕЛКА

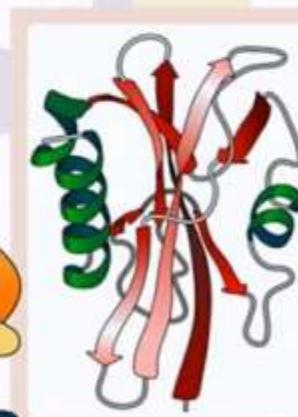
Первичная структура



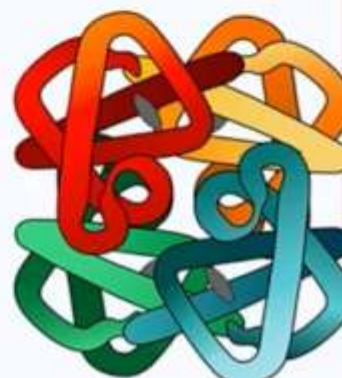
Вторичная структура

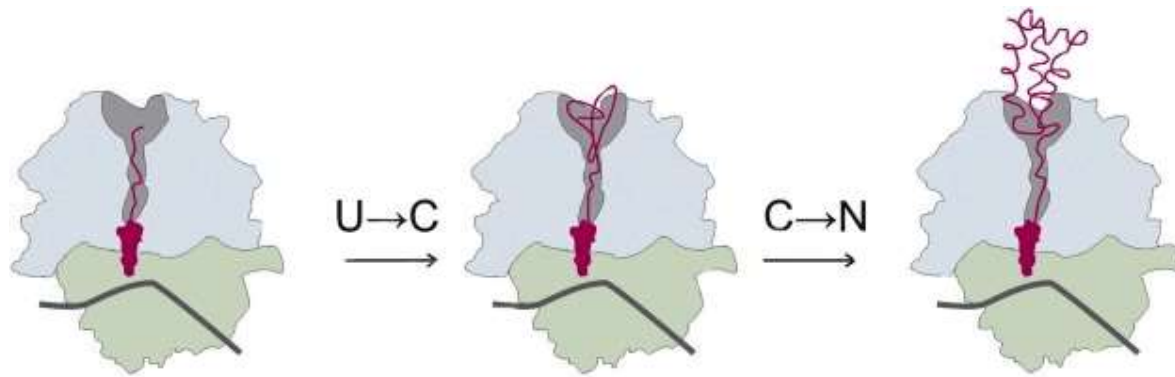


Третичная структура



Четвертичная структура

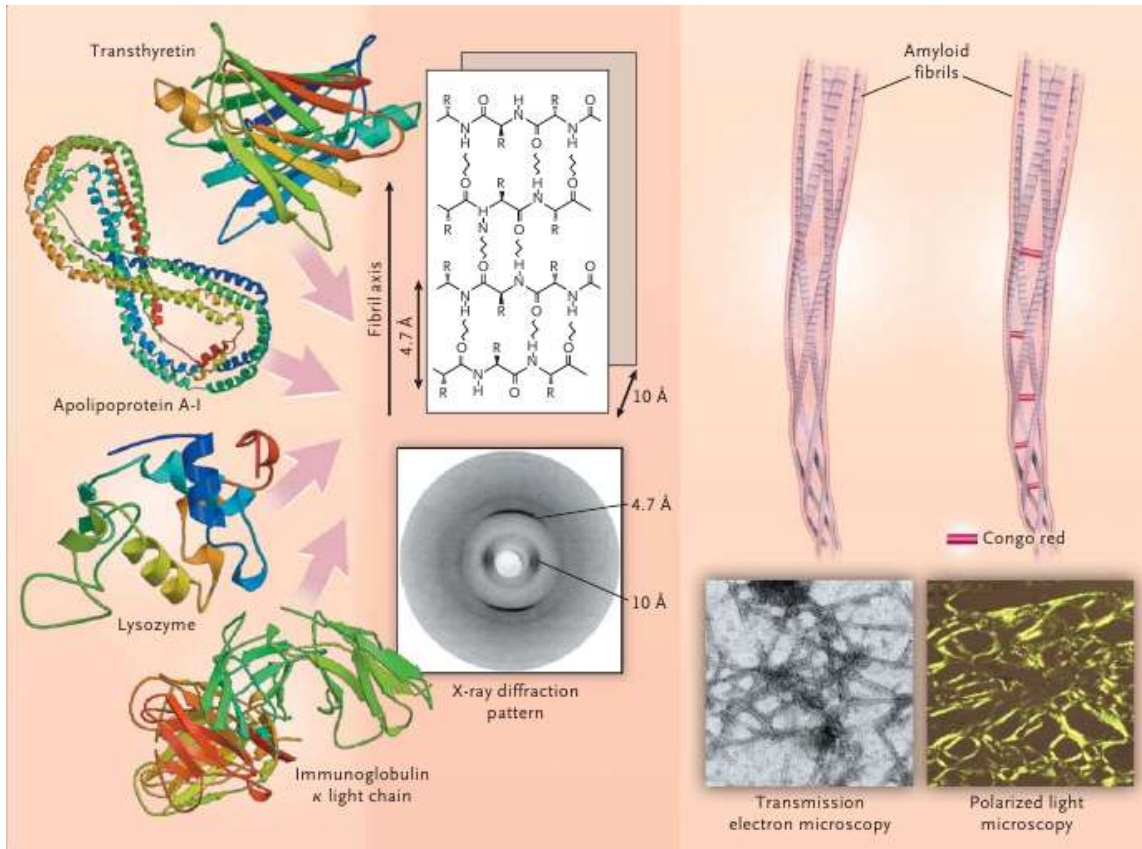
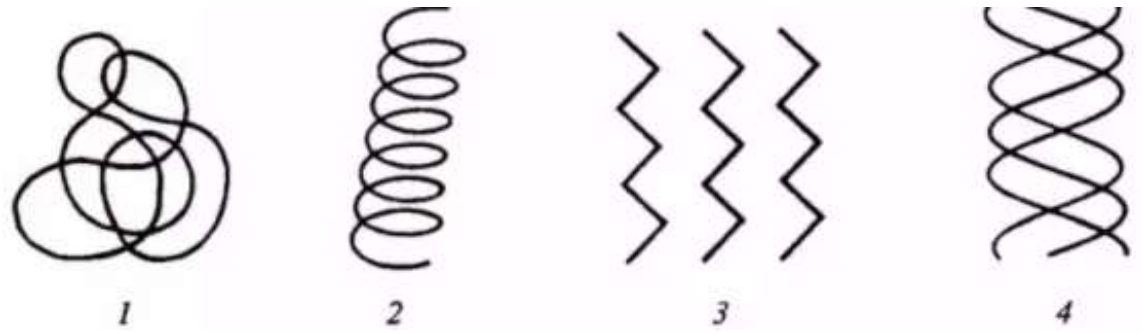




Созревающая белковая цепочка выходит из рибосомы через специальный туннель, причем С-конец цепи (карбоксильная группа) фиксирован в рибосоме, а N-конец (аминогруппа) «продвигается» к выходу и «свисает» из него, когда в туннеле накапливается 30-40 АК остатков.

Такая незрелая молекула («расплавленное» состояние) подвержена влиянию факторов окружения и может участвовать в образовании агрегатов.





МОРФОГЕНЕЗ АМИЛОИДОЗА

Клеточная трансформация РЭС, предшествующая появлению клона клеток амилоидобластов

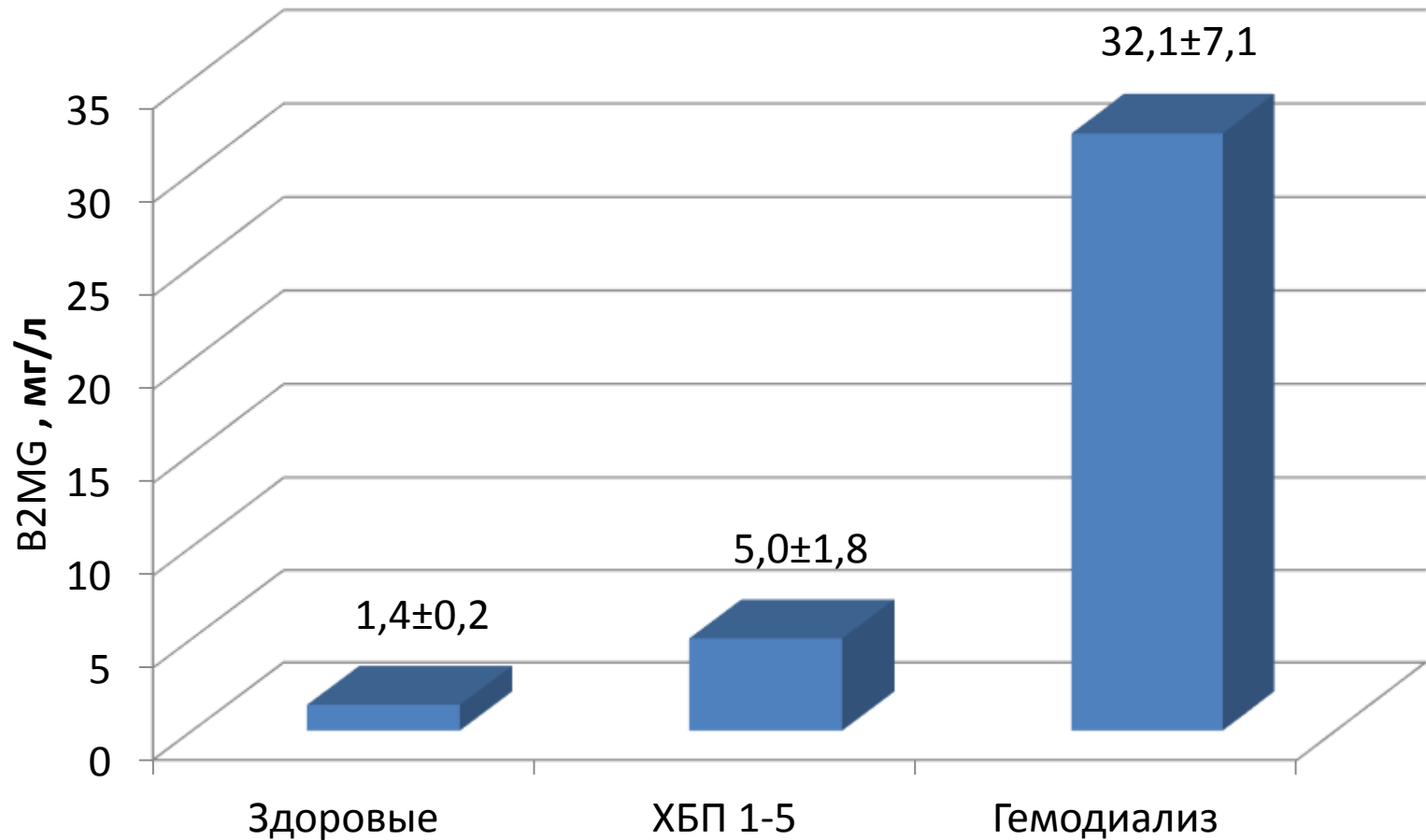
Синтез амилоидобластами основного компонента фибриллярного белка амилоида

Агрегация фибрилл друг с другом с образованием каркаса амилоида

Соединение агрегированных фибрилл с белками плазмы крови, а также с гликозаминогликанами тканей, что ведет к выпадению амилоида в тканях



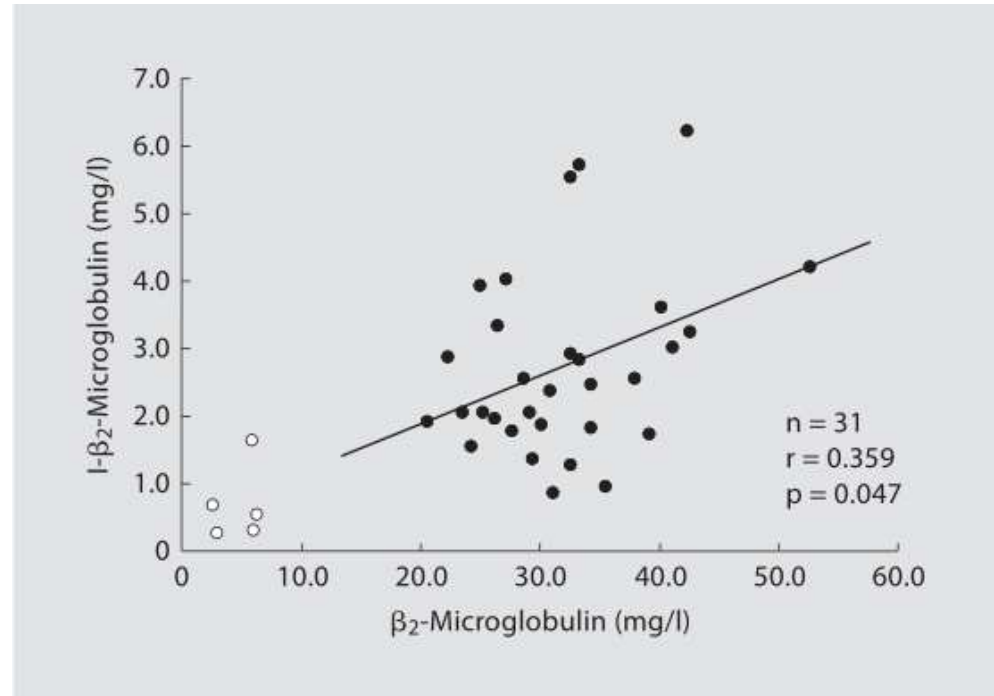
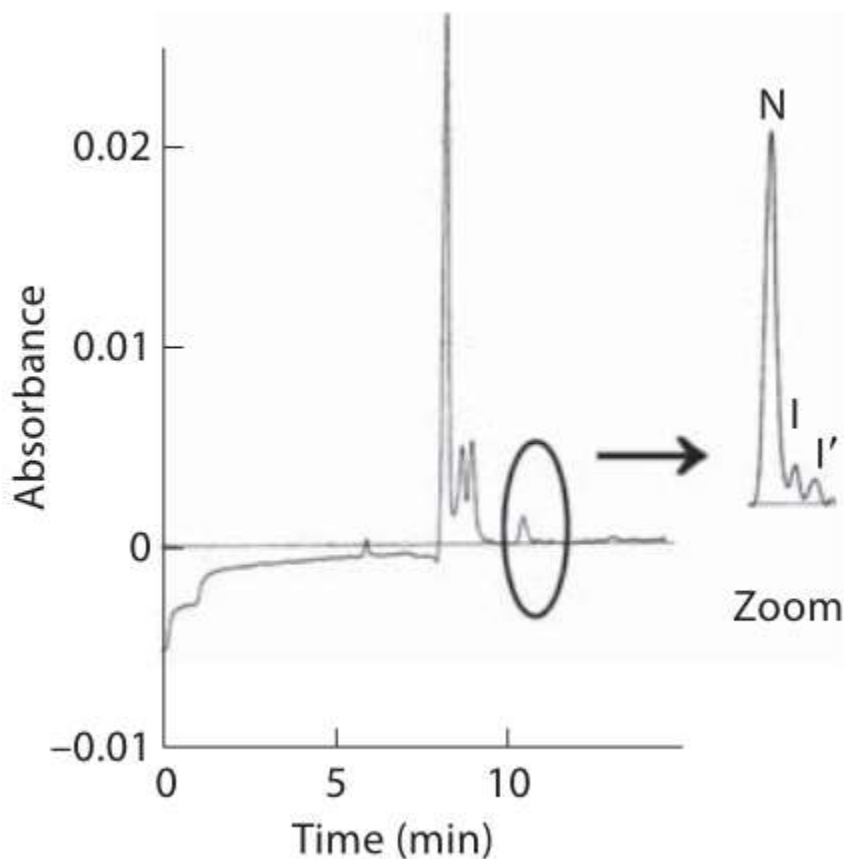
КОНЦЕНТРАЦИЯ НАТИВНОГО В2МГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ



Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. Nephron Clin Pract. 2009; 111(3): c173-181

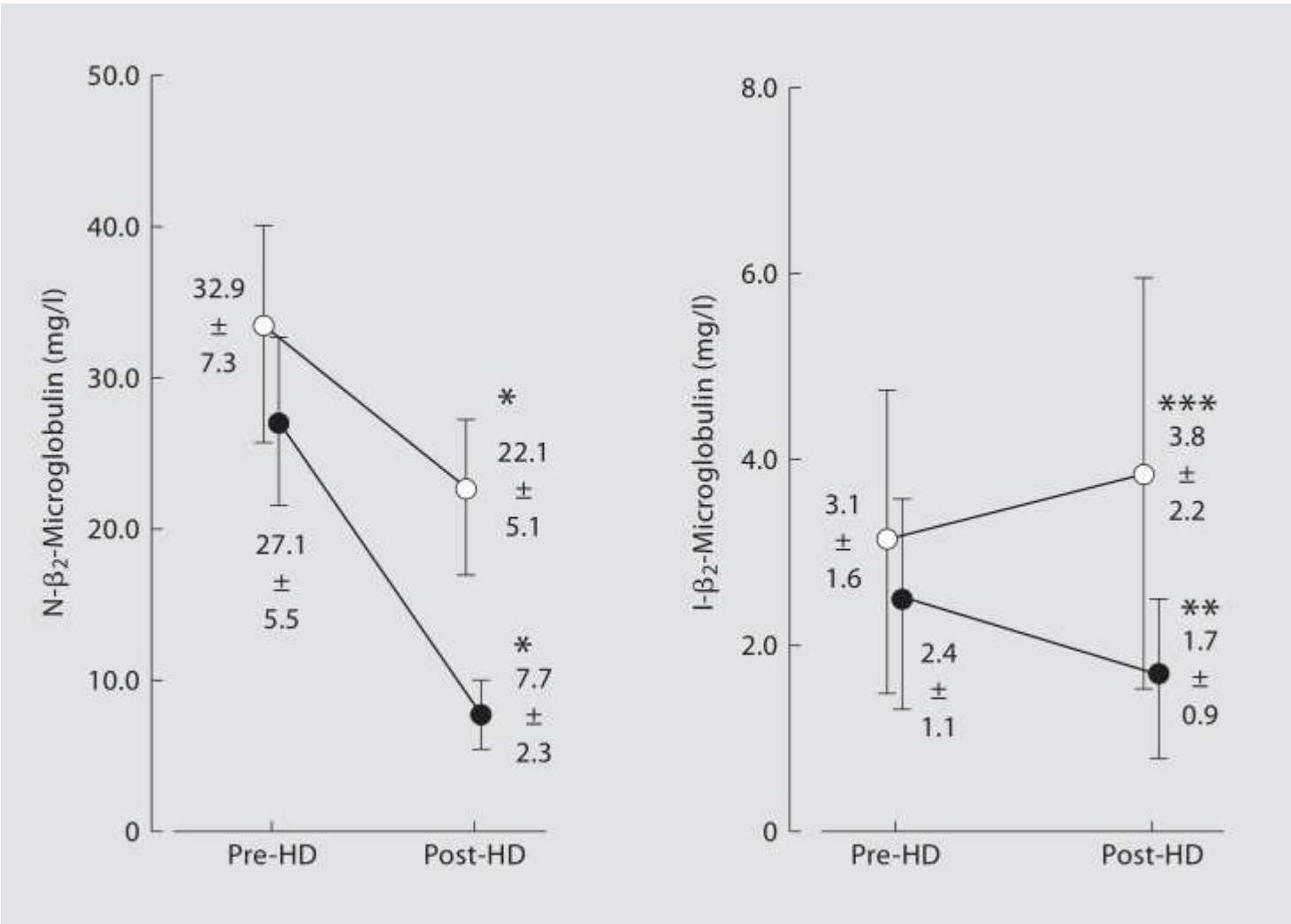
Мембрана	Клиренс (мл/мин)	Редукция за сессию, (%)	Удаленное за сессию количество (мг/сессия)
Cuprophane		+ 11	
Cellulose acetate	7	+ 11	
Cellulose triacetate	18	27	
Polysulfone F6		+ 50-59	
PS		31.7-58.9	204-303
AN69	44		205
Polyamide			147
PAN	45		100-231
PMMA		50.8	137-140
Cuprammonium Rayon		19.4	
HD F60	27	50	124
Polyphen	60		
Biosulphane	65		
HF 80		41	217
F80	48		278
BK2	56		270
HF F60	50		257
Primus	48.5		
Cellulose diacetate	19-23		
PEPA	40		
Nipro	23		100

Масс-спектрометрия В2МГ



N B2MG (native) – нативный β_2 -микроглобулин,
I B2MG (intermediate) – промежуточные конфигурации β_2 -микроглобулина

Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. Nephron Clin Pract. 2009; 111(3): c173-181



○ - PMMA (полиметилметакрилат)

● - PS (полисульфон)

Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. Nephron Clin Pract. 2009; 111(3): c173-181

ФАКТОРЫ РИСКА ДИАЛИЗ АССОЦИИРОВАННОГО АМИЛОИДОЗА

Длительность диализа более 5 лет

Начало диализа в молодом возрасте

Использование низкопроницаемых
диализных мембран

Недостаточно высокое качество очистки
воды

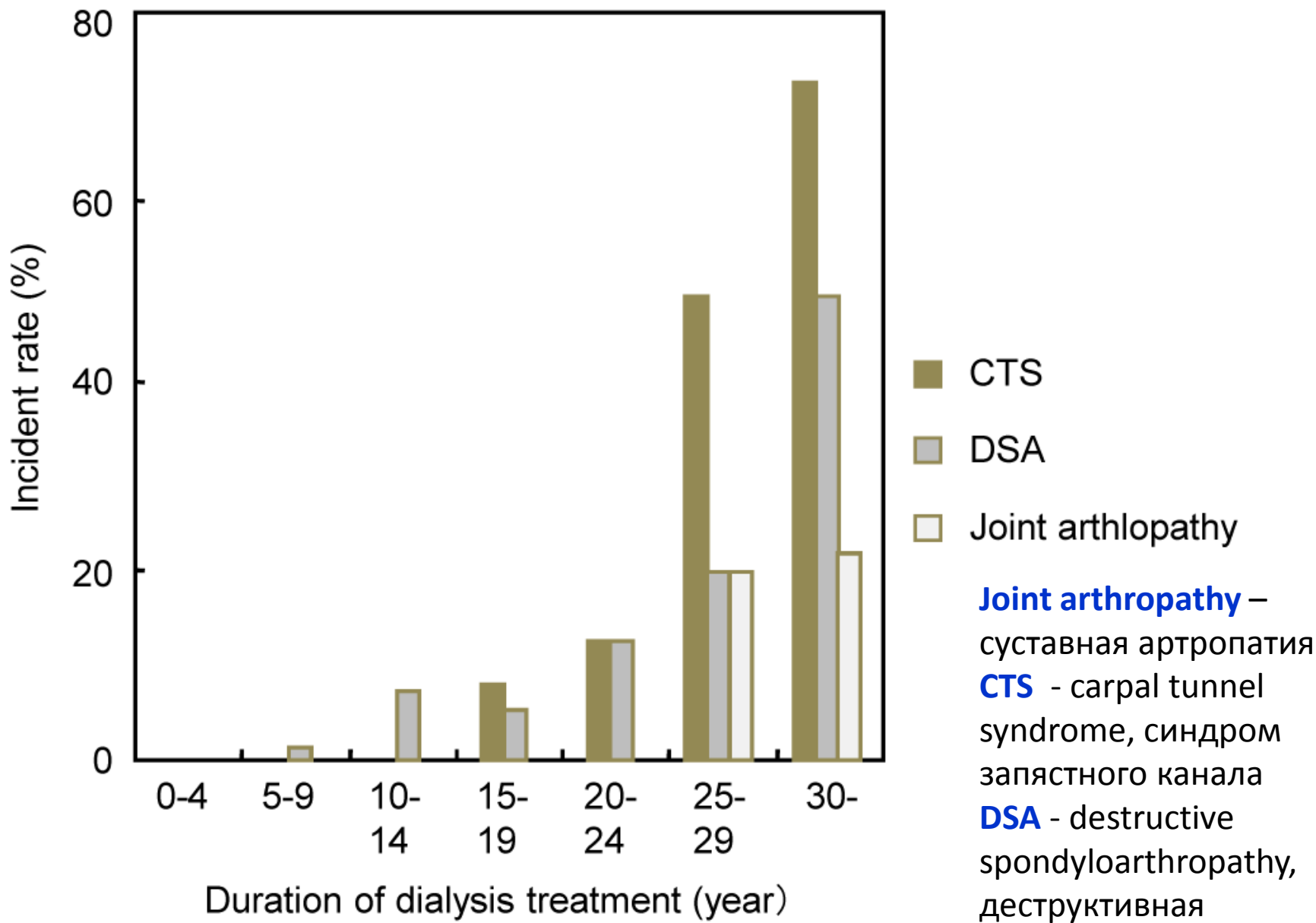
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАЛИЗ АССОЦИИРОВАННОГО АМИЛОИДОЗА

Синдром запястного канала;

Деструктивная или эрозивная артропатия с поражением плечевого, коленного, тазобедренного суставов или позвоночника

Спондилоартропатия, чаще всего поражающая шейный отдел позвоночника

Субхондральные тонкостенные кисты, чаще всего поражающие кости запястья, дистальный конец лучевой кости, головка плечевой кости.бедренный сустав (головка бедренной кости и вертлужная впадина), суставная поверхность большеберцовой кости.



*Yamamoto S., Kazama J.J., Maruyama H., Narita I.
in Amyloidosis, Ed. Dali Feng.- InTech.-2013: 67-83*

УСЛОВИЯ ЗАДАЧИ

Дано:

1. За сутки синтезируется 180-360 мг β 2MG

Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, et al. NDT; 2000; 15:58-64

2. За сессию гемодиализа удаляется 100-300 мг β 2MG

Winchester J.F., Salsberg G.A., and Levin N.W. Adv Ren Replace Ther 2003; 10 (4): 279-309

Вопрос:

Как снизить концентрацию β 2MG?



МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДИАЛИЗ АССОЦИИРОВАННОГО АМИЛОИДОЗА

Коррекция условий нарушения конформации β 2MG

1. Сверхчистый диализирующий раствор
2. Коррекция гипергидратации
3. Коррекция метаболического ацидоза
4. Коррекция гиперфосфатемии
5. Выявление и коррекция нарушения толерантности к углеводам
6. Профилактика образования конечных продуктов гликирования
7. Доксциклин 100 мг/сут до 1 года

Удаление β 2MG

Высокопроницаемые диализные мембраны

Гемосорбция AST-120

Гемодиафильтрация

Трансплантация почки

ОСНОВНЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ

Ограничение продуктов с гликемическим индексом >50

Ограничение потребления продуктов с высоким содержанием конечных продуктов гликирования

Применение сорбентов (Sevelamer Carbonate, AST-120, Lysozyme)

Прекращение курения табака

Антиоксиданты

Витамины группы В (В1, В6, Бенфотиамин)

ИАПФ/БРА

Спасибо за внимание

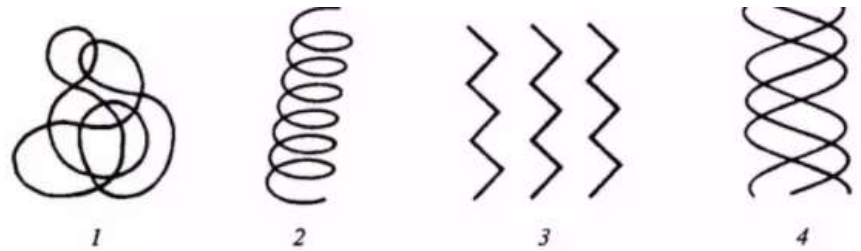
СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА одна из самых распространенных компрессионных невропатий в мире – 150 на 100 000 населения.

Факторы риска:

- Женский пол
- Пожилой возраст
- Эндокринопатии (гипотиреоз, сахарный диабет)
- Системные заболевания соединительной ткани
- Работа за компьютером или иным трудом, связанным с монотонными сгибательно-разгибательными движениями в кисти



ФИБРИЛЛЯРНЫЕ БЕЛКИ



➤ имеют вытянутую нитевидную структуру, в которой отношение длинной оси молекулы к короткой (степень асимметрии) = 80- 150.

➤ растворяется в дистиллированной воде,

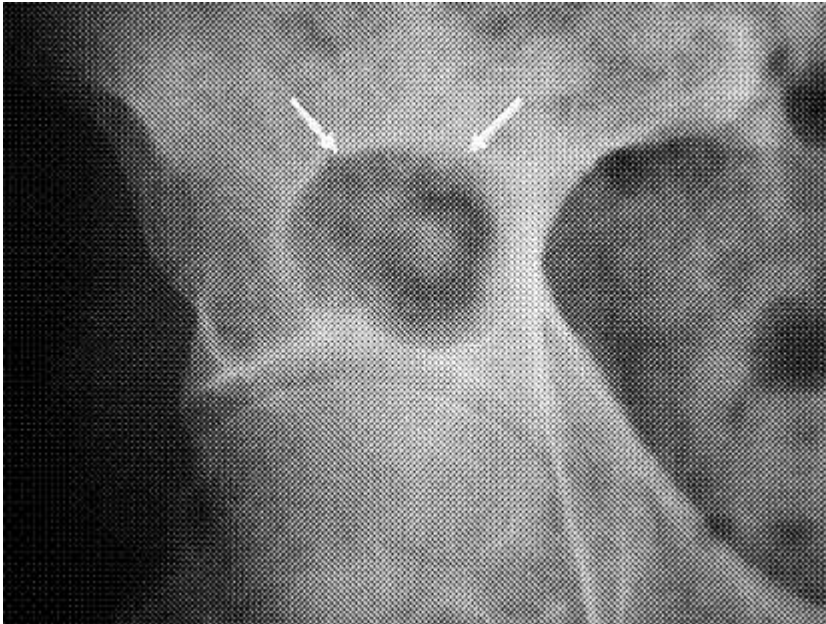
➤ имеет большую молекулярную массу

➤ имеет регулярную пространственную структуру:

полипептидные цепи расположены параллельно друг другу вдоль одной оси и образуют длинные волокна (фибриллы) или слои.

Теории патогенеза амилоидоза. Существуют 3 старых и 1 современная теория, объединяющая все три теории патогенеза амилоидоза.

- Теория диспротеиноза. Согласно этой теории возникает диспротеинемия, с накоплением в плазме крови грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков - парапротеинов. А появляются они за счет извращенного белкового обмена. Затем они выходят за пределы сосудистого русла, соединяются с мукополисахаридами тканей. Эта теория прямолинейна и ни объясняет, почему возникает диспротеинемия.
- Иммунологическая теория. При различных заболеваниях образуются продукты распада тканей, распада лейкоцитов, в крови циркулируют также токсины бактерий - все эти вещества обладают антигенными свойствами и вызывают образование на себя антител. Происходит иммунная реакция соединения антигенов и антителами в местах продукции антител, то есть в органах ретикулоэндотелиальной системы. Эта теория также объясняет лишь часть амилоидной дистрофии, то есть там, где есть хроническое нагноение, не объясняет генетические формы амилоидоза.
- Теория клеточно-локального синтеза. Эта теория рассматривает амилоид как секрет мезенхимальных клеток.
- Универсальная теория - мутационная. Мутагенные факторы влияют на клетки, вызывая мутации и запускается механизм ведущий к формированию клеток амилоидобластов.

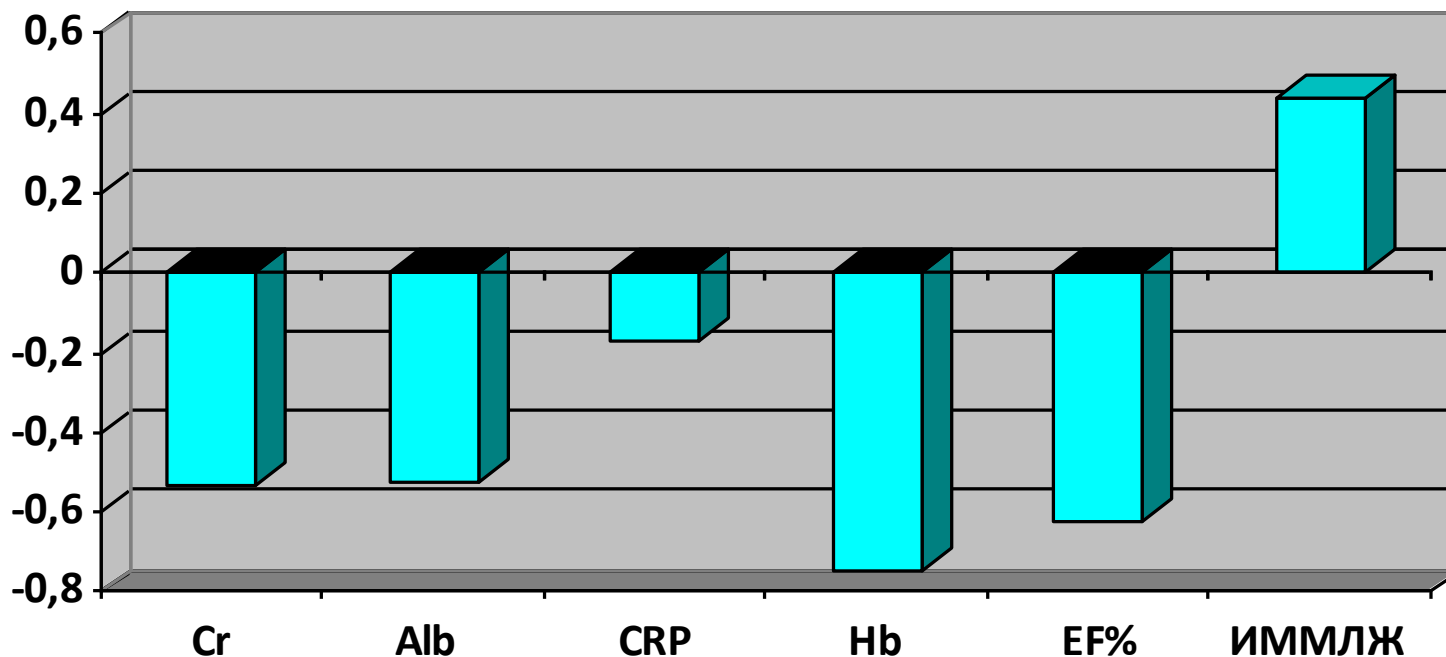


«Бурые опухоли»
(остеокластомы) при
вторичном гиперпаратиреозе.
С.О.Мазуренко Вестник СБГУ Сер. 11.
2008; (2): 68-76



Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией β 2MG, лабораторными и ЭХОКГ показателями у пациентов с ХБП С1-4 ст. ($p < 0,0001$)

Sedighi O, Abediankenari S, Omranifar B. Nephrourol Mon. 2014;7(1):e23563





Гипотрофия *m.abductor pollicis brevis* (тенара) справа

ОБЩИЕ ЧЕРТЫ ПАТОГЕНЕЗА АМИЛОИДОЗА

1. Ассоциированное заболевание или мутация гена
2. Продукция большого количества растворимого белка-предшественника, склонного к полимеризации (образованию бета-складчатой структуры)
3. Нарушение протеолиза (образование фибрилл из нерастворимого белка)
4. Нарушение структуры межклеточного вещества (ГАГ)
5. Появление амилоидстимулирующего фактора
6. Отложение органоспецифичного или неспецифичного нерастворимого фибриллярного белка - амилоида

При всем разнообразии проявлений, характерно развивается амилоидоз.

1. Накопление белков
2. Подавление клеточного звена иммунной системы – макрофагов и Т-лимфоцитов.

Иммуностимуляторы – левамизол и тимозин, тормозят развитие экспериментального амилоидоза.