

Амилоидоз сегодня: диагностика и лечение

Л.В.Козловская

В.В.Рамеев

Клиника им.Е.М.Тареева

История исследования белков-предшественников амилоида

1976	ACal	Sletten K. et al, <i>J Exp Med</i> , 1976, 143, 993–998.
1978	ATTR	Costa P.P. et al <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1978, 75, 4499–4503.
1983	ACys	Cohen D.H. et al <i>J Exp Med</i> 1983, 158, 623–628.
1988	AApoA1	Nichols W.C. et al <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1988, 156, 762–768
2001	AApoA2	Benson, M.D. et al <i>Genomics</i> , 2001, 72, 272–277.
1993	AFib	Benson M.D. et al <i>Nature Genetics</i> 1993, 3, 252–256.
1990	AGel	Maury C.P. and M. Baumann <i>Biochim Biophys Acta</i> 1990, 1096, 84–86.
1993	ALys	Pepys M.B. et al <i>Nature</i> 1993, 362, 553–557.
1985	A β_2 M	Gejyo F. et al <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1985, 129, 701–706.
1984	A β	Glenner G.G. and C.W. Wong <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1984, 120, 885–890
1981	APrP ^{sc}	Masters C. L. et al <i>Brain</i> 1981, 104, 559–588

Современная классификация амилоидоза

- Иммуноглобулиновый AL-амилоидоз (реже AN-амилоидоз)
 - Идиопатический и ассоциированный с множественной миеломой и другими В-лимфоцитарными гемобластозами
- Вторичный AA-амилоидоз
 - осложняет течение хронических воспалительных заболеваний, опухолей
- Семейный
 - Транстретиновый (ATTR), аполипротеиновый (ApoA1, ApoA2), гелсолиновый (AGel), фибриногеновый, лизоцимовый
- Диализный β_2 M-амилоидоз
- Локальный A β -, AANF-, AIAPP-амилоидоз и др.
- Другие формы

Частота лимфоплазматочных дискразий в США (R.A.Kyle и соавт., 2004)

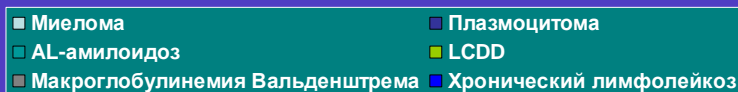
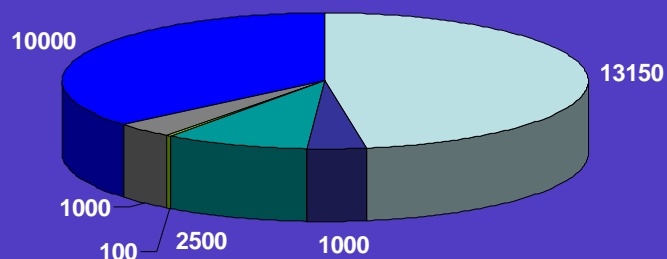
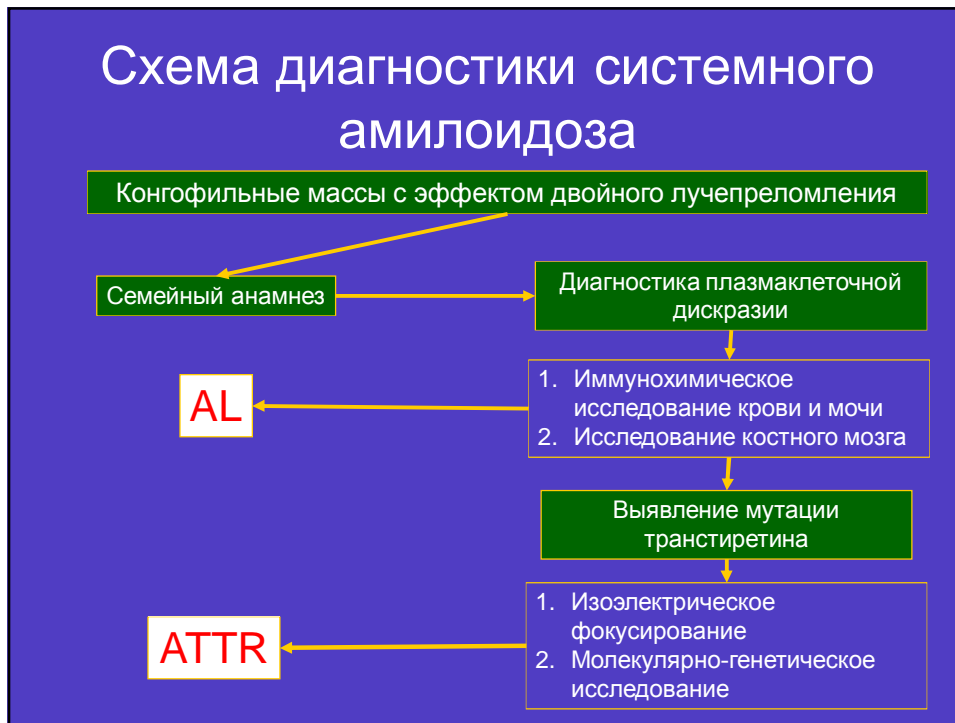
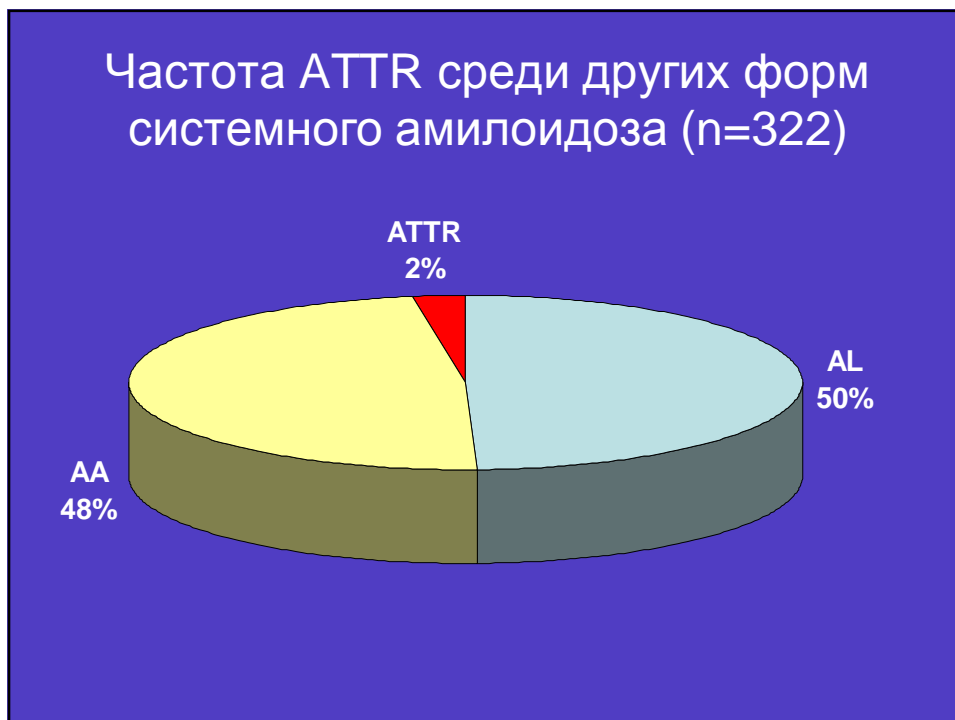


Схема диагностики системного амилоидоза

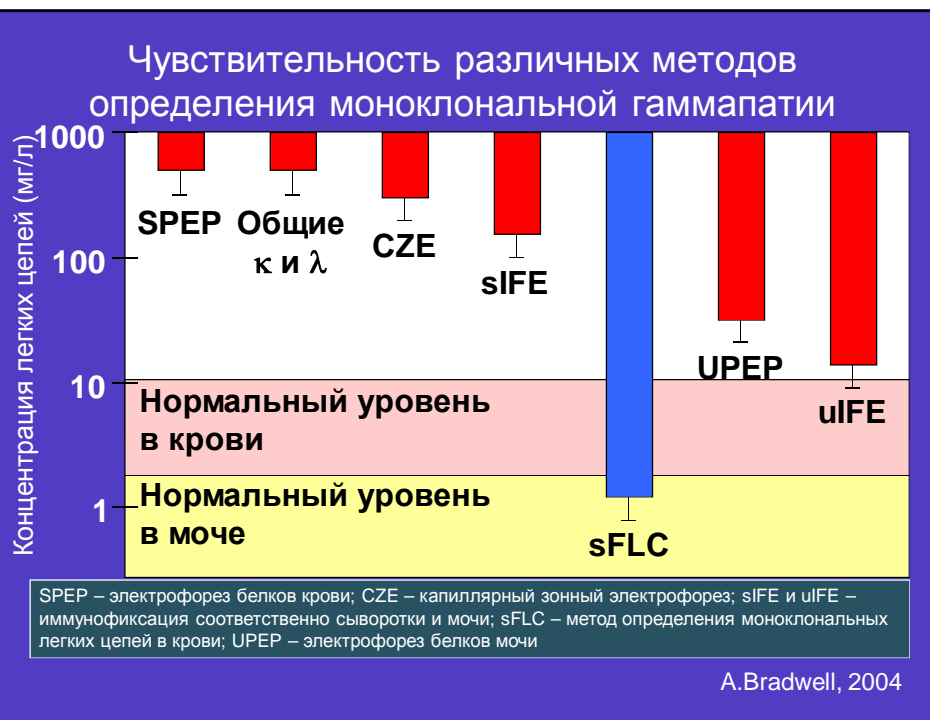


Частота ATTR среди других форм системного амилоидоза (n=322)

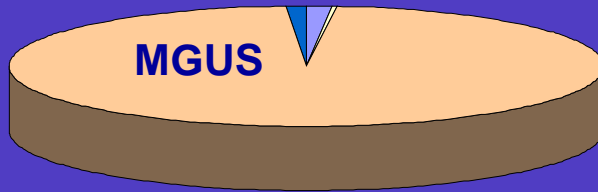


- В неспециализированных стационарах дифференциальная диагностика амилоидоза должна включать иммуногистохимическое исследование (иммуофлюоресценция на замороженных срезах) с панелью антисывороток к SAA, легким цепям иммуноглобулинов и транстиретину

M.A.Gertz, S.V.Rajkumar, 2010



Частота MGUS в США (R.A.Kyle и соавт., 2004)



MGUS возникает примерно у 5,3% людей старше 70 лет и 3,2% старше 50 лет.

В исследовании 1384 пациентов клиники Mayo США, у которых в период с 1960- 1994гг был диагностирован MGUS, риск развития MM, WM или амилоидоза был 1% в год.

Риск развития MM превышал в 25 раз, WM в 46 раз и первичного AL-A в 8,4 раза по сравнению с общей популяцией

Kyle RA. Et al Clin Lymph Myeloma.2005; 6:102-14

Диагностические критерии МГНЗ (International Myeloma Working Group, 2010), множественной миеломы и некоторых других лимфоплазмноклеточных дискразий

Параметр	МГНЗ	Вялотекущая миелома	Множ. миелома	Макроглобулинемия Вальденштрема	Первичный AL-амилоидоз
Плазмацитоз костного мозга	<10	≥10	≥10	>10	<10
	и	и/или	и/или	и	и
Величина М-градиента	<30	≥30	≥30	>30	<30
Клинические проявления	Отс.	Отсутствуют	Имеются	Имеются	Имеются

R.A.Kyle, B.G.Durie, S.V.Rajkumar et al. Leukemia, 2010, 624(6):1121-1127

Риск развития миеломы у больных МГНЗ (n=1148)

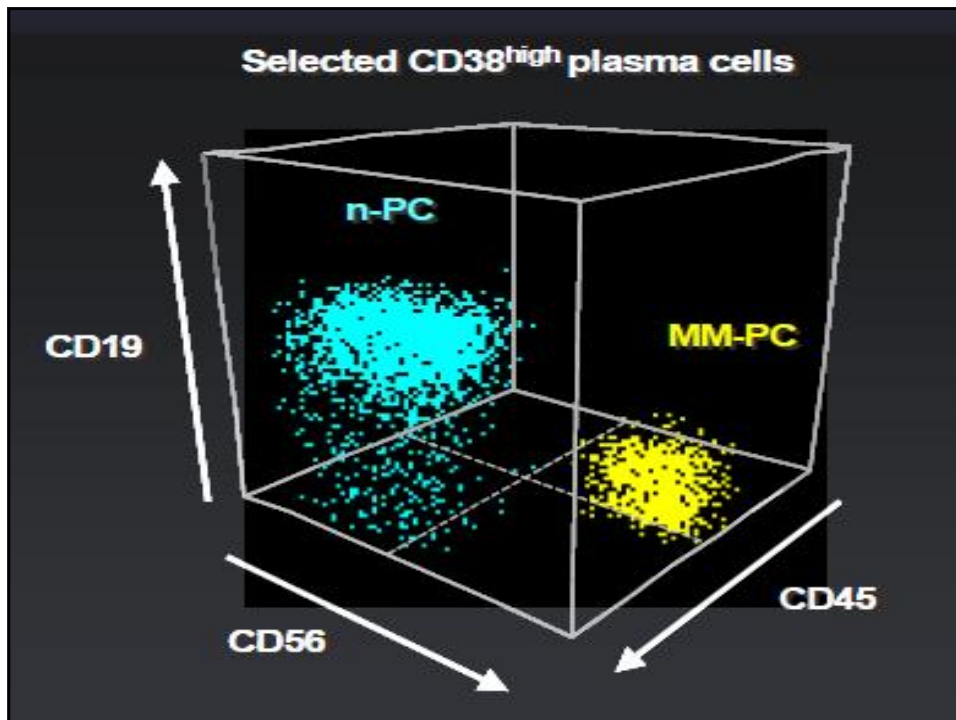
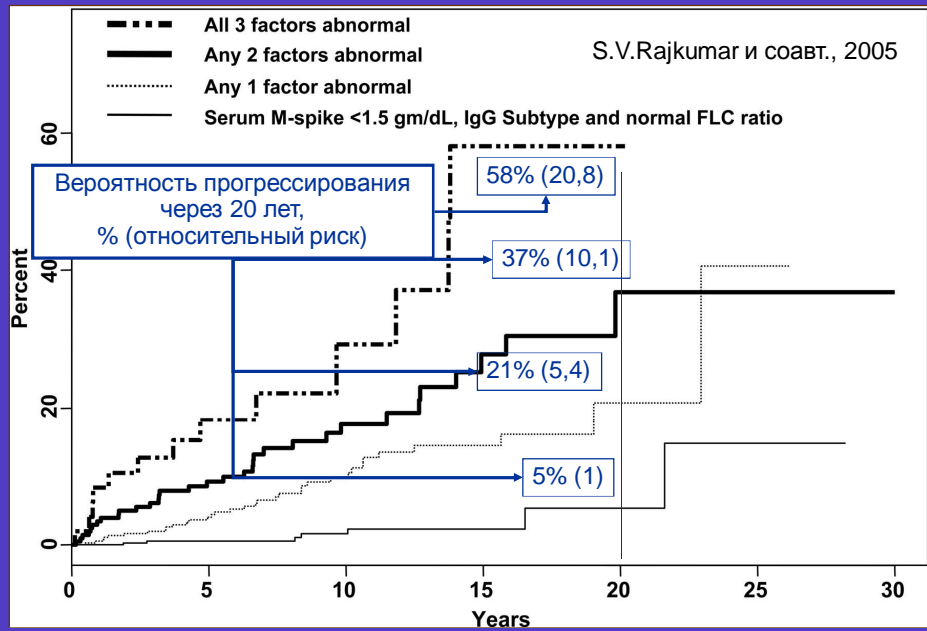


Схема стратификации риска у больных MGUS и вялотекущей миеломой

Число факторов риска



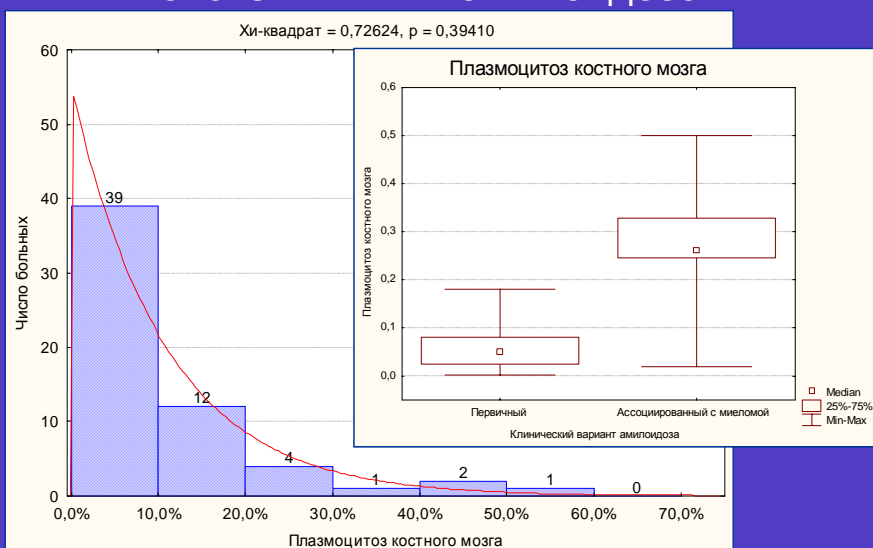
Факторы риска

- 95% и более аномальных плазматитов
- Анэуплоидия ДНК

- 95% и более аномальных плазматитов
- Низкий уровень иммуноглобулинов

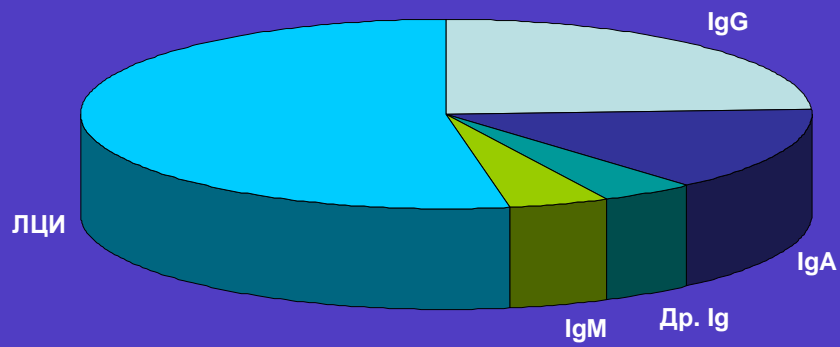
Е. Péres-Persona и соавт., 2007

Плазматитоз костного мозга у больных системным AL-амилоидозом



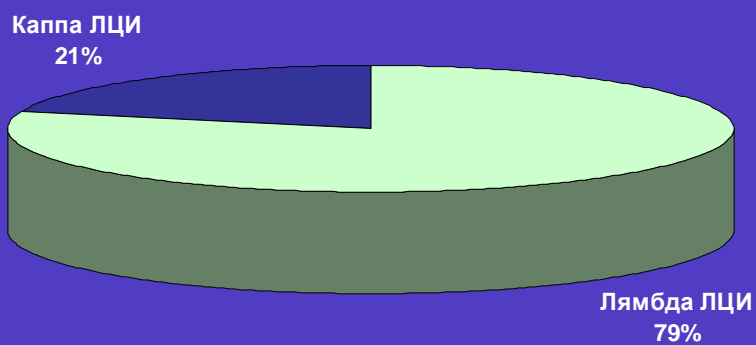
В.В. Рамеев, Л.В. Козловская и соавт., 2012

Подтипы MGUS у больных системным амилоидозом



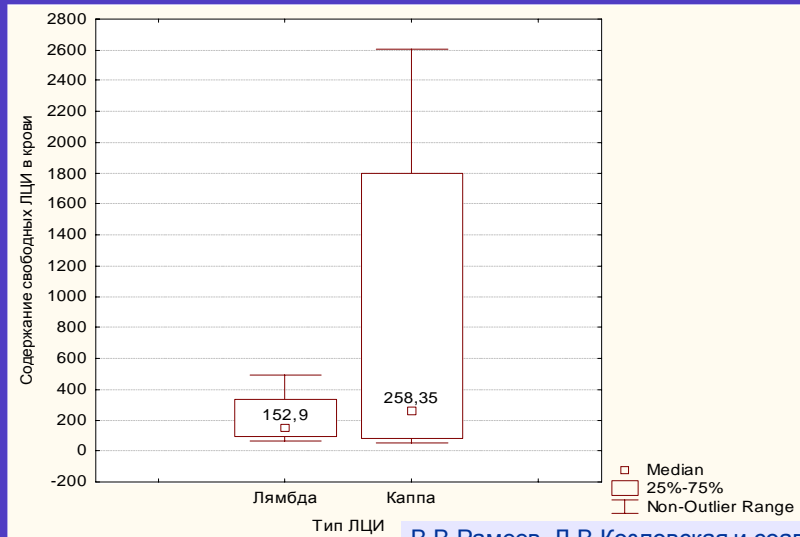
В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт., 2012

Частота разных изотипов ЛЦИ у больных системным AL-амилоидозом



В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт., 2012

Содержание свободных ЛЦИ в крови больных системным AL-амилоидозом

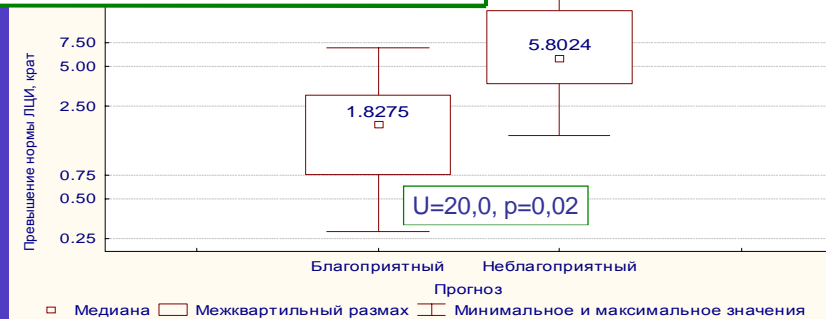


В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт., 2012

Содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов у больных AL-амилоидозом с различным прогнозом

Число норм ЛЦИ	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Менее 3	13	4
Более 3	5	9

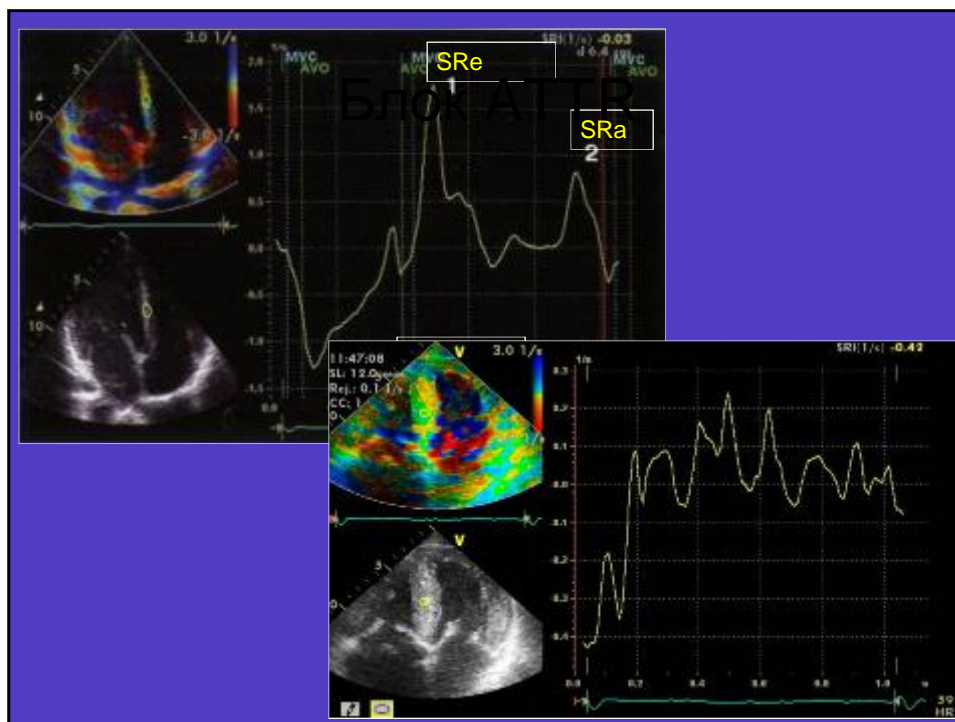
Чувствительность – 72,2%, специфичность – 69,2%, отношение шансов – 5,85 (p=0,0325)



В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт.

	Число ответивших	Смертность, связанная с лечением	Общая выживаемость
<ul style="list-style-type: none"> Схема MP <ul style="list-style-type: none"> R.Kyle и соавт. (1997) изучили эффективность MP у 77 больных. Авторы отметили повышенный риск формирования миелодиспластического синдрома 	28%	0	18
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> M.A.Gertz и соавт. (1999) лечили 52 больных 	27%	0	29
<ul style="list-style-type: none"> Схема VAD <ul style="list-style-type: none"> H.J.Lachmann и соавт. (2002) лечили 98 больных, тщательно отобранных с целью предотвращения кардиотоксичности и нейротоксичности VAD 	54%	7%	50
<ul style="list-style-type: none"> Лечение высокими дозами дексаметазона <ul style="list-style-type: none"> M.A.Gertz и соавт. (1999), M.V.Dhodapkar и соавт. (1997), G.Palladini и соавт. (2001) лечили в общей совокупности 38 больных. 	34%	?	?
<ul style="list-style-type: none"> Умеренные дозы мелфалана (25мг/м²) <ul style="list-style-type: none"> H.J.Lachmann и соавт. (2002) лечили 33 больных 	46%	18%	Не улучшилась
<ul style="list-style-type: none"> Химиотерапия высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками <ul style="list-style-type: none"> R.L.Comenzo и M.A.Gertz (2002) лечили 148 больных, отобранных по строгим критериям риска 	39%	39%	В живых оставалось 60-70% больных

Результаты апробированных схем лечения AL-амилоидоза

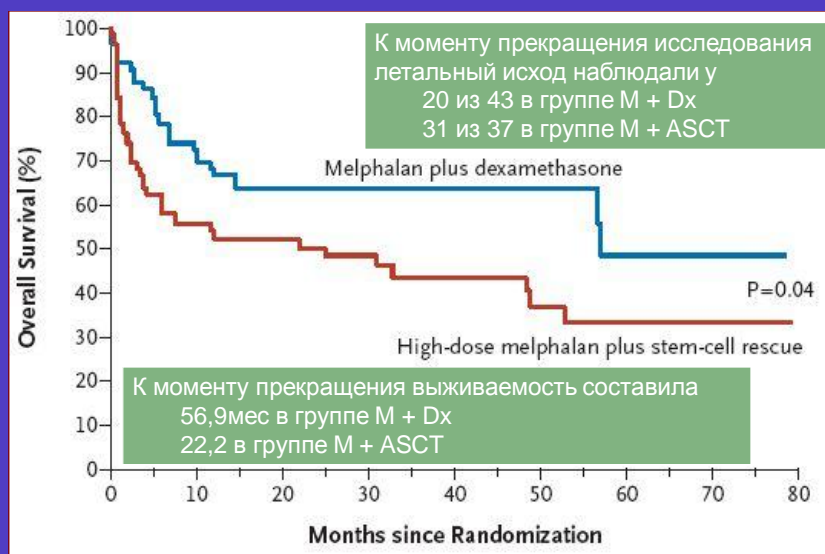


Критерии оценки тяжести больных AL-амилоидозом

- Возраст
- Число пораженных органов
- Уровень в сыворотке крови
 - NT-proBNP
 - сердечного тропонина Т или тропонин I
- Уровень в сыворотке и клиренс креатинина
- Диффузионная способность легких
- Систолическое АД

Palladini G., Merlini G., Haematologica, 2009, v94(8)

Общая выживаемость больных по группам



Arnaud Jaccard et al, NEJM, 2007, 357: 1083-93

Лечение второй линии больных AL-амилоидозом

- Лечение бортезомибом (1-1,3мг/м² 1р/нед в сочетании или без дексаметазона):
 - Гематологический ответ достигается у 71% ранее леченных больных, в т.ч. полный ответ – у 25%
 - Хорошие показатели выживаемости ассоциированы со снижением NT-proBNP
- Лечение талидомидом (100-400мг/сут в сочетании с 4-дневными ежемесячными курсами дексаметазона 40мг/сут):
 - Гематологический ответ достигается у 48% больных

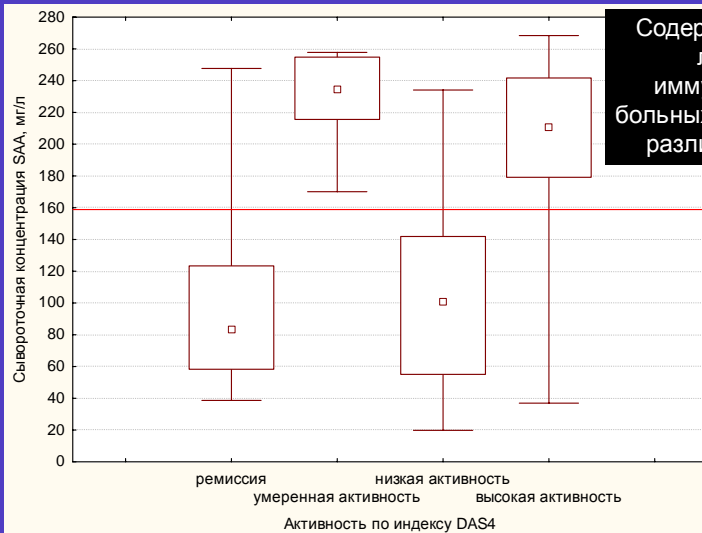
М.А. Gertz и соавт., 2011

Сроки развития нефротического синдрома больными с разным уровнем SAA в крови



В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт.

Уровни SAA в крови в зависимости от активности суставного заболевания по индексу DAS4



Содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов у больных AL-амилоидозом с различным прогнозом

В.В.Рамеев, Л.В.Козловская и соавт.

Современные подходы в лечении АА-амилоидоза при ревматоидном артрите

Лечение проводят при регулярном мониторинге уровня SAA

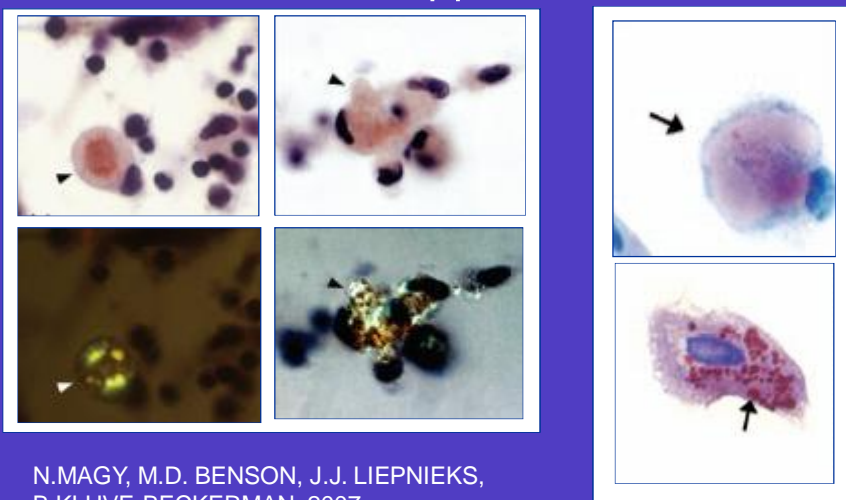
- Цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил, метотрексат)
- Метотрексат в сочетании с колхицином
- Ингибитор ФНО α – Remikade (infliximab) (внутривенное введение 3мг/кг на 0-2-6 неделях, затем каждую 8 неделю – в первый год лечения 8 инфузий, в последующий – 6 инфузий) в сочетании с метотрексатом

Эпродисат замедляет прогрессирование почечной недостаточности

- В течение года прогрессирование амилоидоза почек отмечалось у 24 (27%) из 89 пациентов, получавших эпродисат и у 38 (40%) из 94 пациентов, леченных плацебо
- Скорость клубочковой фильтрации за этот период уменьшилась соответственно на 10,9 и 15,5мл/мин ($p=0,02$)

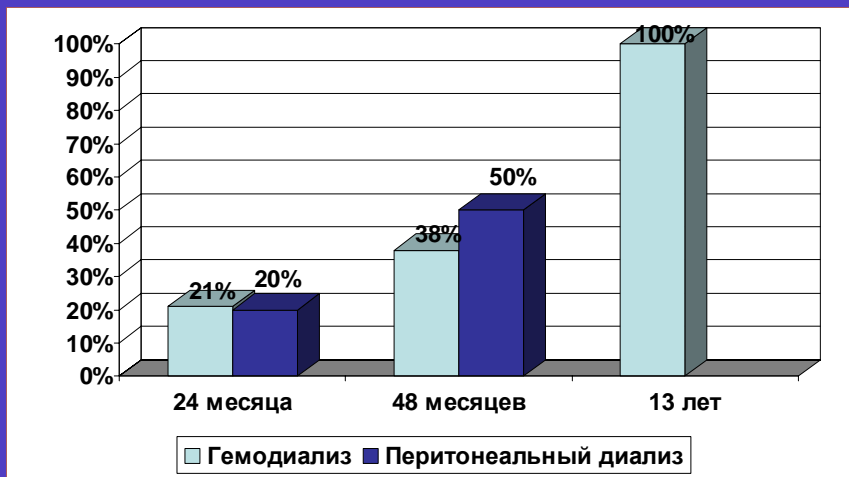
L.M.Dember, H.J.Lachmann, P.N.Hawkins,
G.Merlini, M.Skinner и соавт., 2007

Клеточные механизмы амилоидогенеза



N.MAGY, M.D. BENSON, J.J. LIEPNIEKS,
B.KLUVE-BECKERMAN, 2007

Морфологическое прогрессирование β_2 М-амилоидоза



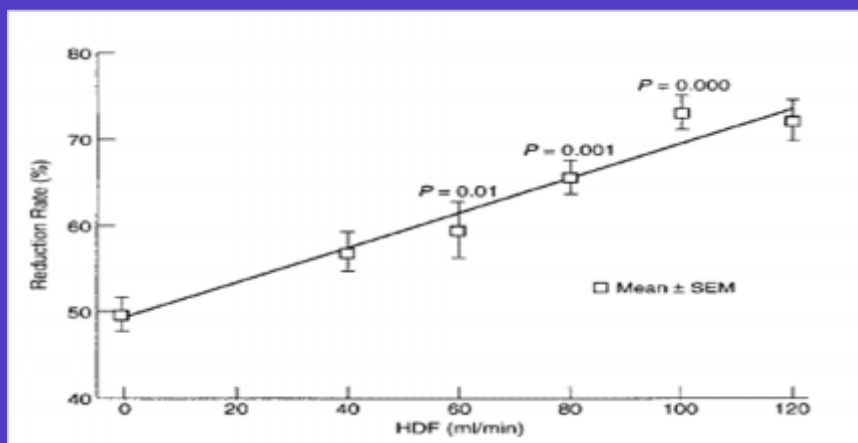
С.vanYpersle и соавт., 2001

Адсорбционные свойства синтетических мембран

Мембрана	β_2 М		Гликированный β_2 М	
	мг/см ²	%	мг/см ²	%
AN69	72,5±6,9	98,0	72,5±6,9	83,7
AN69-PEI	66,5±6,0	97,0	72,5±6,9	81,4
PS	15,8±3,7	55,1	72,5±6,9	57,7
PMMA	38,2±3,4	99,7	72,5±6,9	97,4

С.RANDOUX и соавт., 2001

Гемодиализация эффективнее ($p=0,00001$) снижает концентрацию β_2 М (72,7%) в сравнении с гемодиализом (49,7%)



W.Lornoy и соавт., 2000

Трансплантация почки – эффективный метод лечения β_2 М-амилоидоза

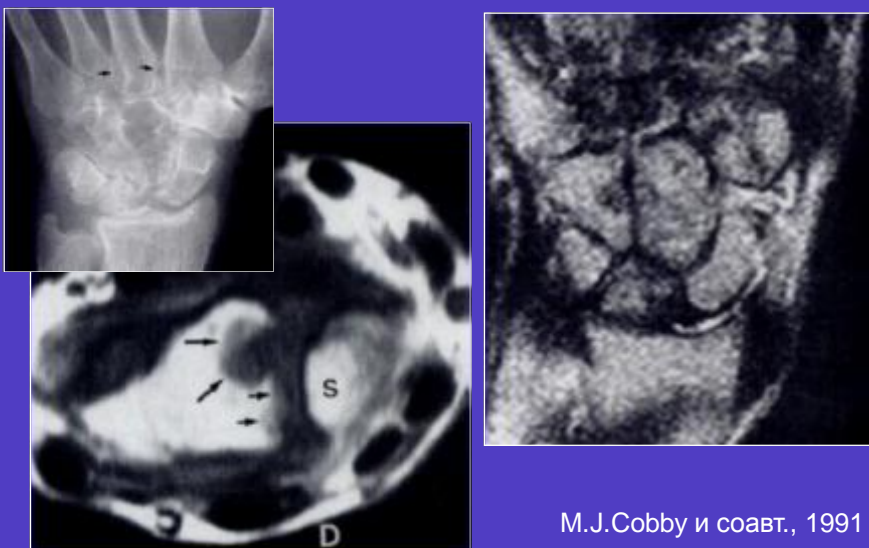
- Трансплантация приводит к полной нормализации уровня β_2 -микроглобулина в течение нескольких недель
- В течение нескольких дней после трансплантации исчезают суставные боли
- Результаты SAP-сцинтиграфии указывают на быстрое уменьшение амилоидных депозитов в течение 4-5 лет после трансплантации (S.Y. Tan и соавт., 1996)

Морфологические стадии β_2 М-амилоидоза

1. Депозиция амилоида по поверхности хряща без вовлечения синовиальной оболочки и макрофагальной инфильтрации (39 месяцев лечения)
2. Распространение амилоида на синовиальную оболочку и суставную капсулу без макрофагальной инфильтрации (56 месяцев лечения)
3. Присоединение макрофагального воспаления в синовиальной оболочке и капсуле суставов (111 месяцев лечения)

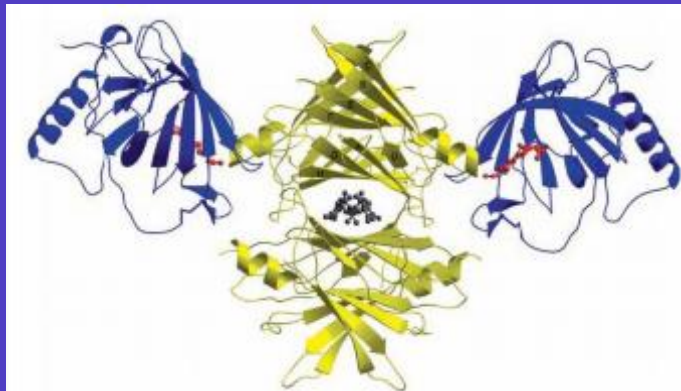
C.vanYpersle и соавт., 2001

Глубокие эрозии суставных поверхностей,
вызванные β_2 М-амилоидом

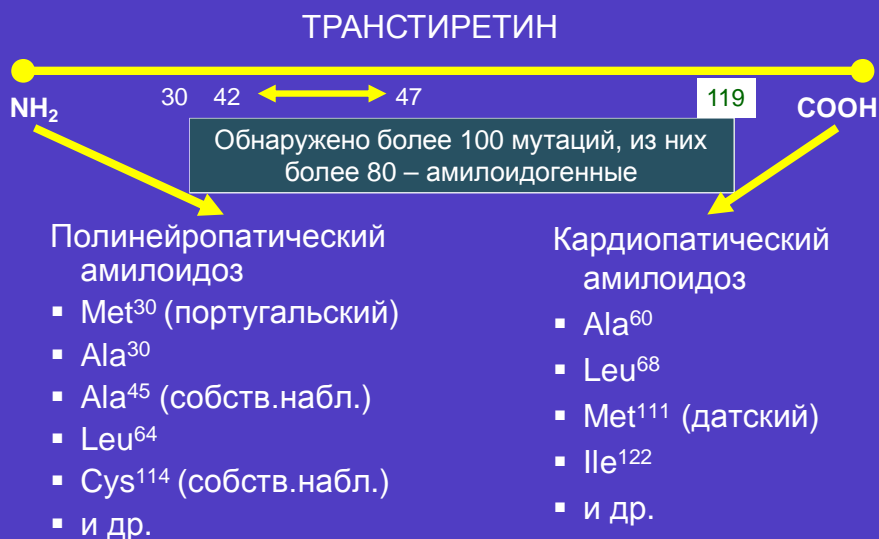


M.J.Cobby и соавт., 1991

- 1978 год:
 - Р.Р.Соста и соавт. установили связь семейного амилоидоза португальского типа с депозицией транстретина
- 1983 год:
 - М.Ж.Сараива и соавт. обнаружили связь транстретинового семейного амилоидоза португальского типа с мутацией Met30Val в молекуле транстретина



Клиническое значение мутаций транстретина



В печени синтезируется 98% циркулирующего в крови транстиретина, в т.ч. мутантного, в связи с чем трансплантация печени – основной метод лечения ATTR амилоидоза

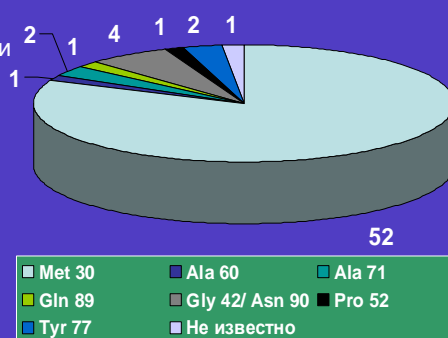
W.D.Lewis, M.Skinner, 1994

Опыт ортотопической трансплантации печени у больных ATTR-амилоидозом

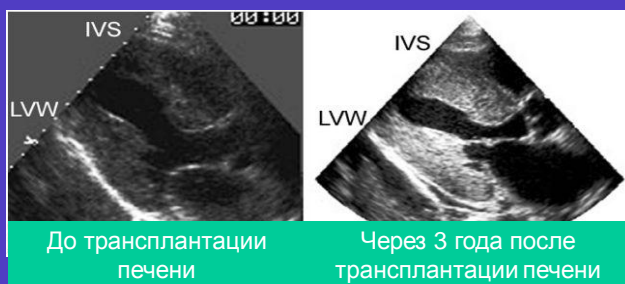
G.Holmgren et al. (1990 г)

G.Holmgren et al. 64 успешные операции к 1993 г.

- отмечено быстрое исчезновение мутантного транстиретина из крови
- уменьшение выраженности дисфункций вегетативной нервной системы
- 2-летняя выживаемость - 67%



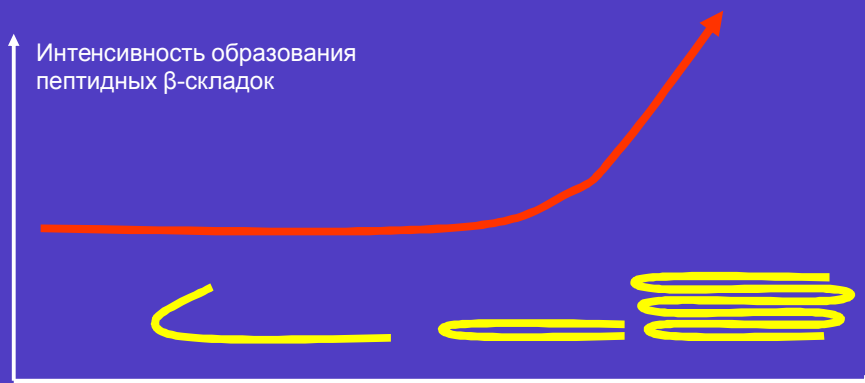
Прогрессирование амилоидоза сердца у пациентов после трансплантации печени



Мутация	Возраст	Лет после операции	Мутантный TTR (%)	Нормальный TTR (%)
Val30Met	71	1 ½	35	65
Val30Met	71	3 ¾	20	80
Thr60Ala	64	5 ½	20	80

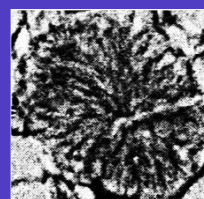
J.J.Liepnieks, M.D.Benson, 2007

Способность амилоида к трансмиссии объясняют с помощью гипотезы амилоидогенеза на основе матрицы



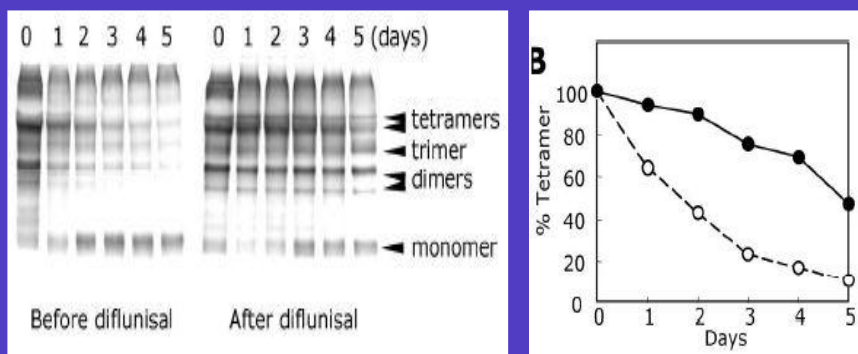
Добавление сформированной β -складчатой структуры в раствор мономерных предшественников многократно ускоряет дальнейшее формирование амилоидной фибриллы. Такая структура обычно называется амилоидускоряющей субстанцией и имеет важное значение в патогенезе многих форм амилоидоза – AA, APrP^{Sc}, ATTR и др.

Прионовые болезни человека
(трансмиссивные губкообразные энцефалопатии)
APrP^{Sc}-амилоидоз



- Куру
- Болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ)
- Синдром Гертсмана-Штрауслера-Шейнкера (ГШШ)
- Фатальная семейная бессонница (ФСБ)
- Прион-протеинцеребральная амилоидная ангиопатия

Дифлунизал 250мг 2р/сут эффективно стабилизирует тетрамеры транстиретина



Сохранение тетрамерной структуры транстиретина под влиянием дифлунизала (in vivo)

Y. Seikijima et al., 2006

Принципы лечения амилоидоза

- Прекращение выработки амилоидогенного белка-предшественника
- Снижение амилоидогенности белка-предшественника
- Блокада синтеза амилоидускоряющей субстанции
- Стимуляция резорбции амилоида