

© А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко, 1998
УДК 616-003.821-092-07-08

А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко

АМИЛОИДОЗ

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko

AMYLOIDOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: амилоидоз, амилоидные фибриллы, транстиретин, классификация, патогенез, диагноз, лечение.

Key words: Amyloidosis, amyloid fibrils, transthyretin, classification, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Амилоидоз — системный процесс, характеризующийся экстрацеллюлярным отложением особого гликопротеида, различного по своему происхождению. Несмотря на более чем 140-летнюю историю его изучения, проблема амилоидоза все еще далека от разрешения и продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами — достаточной распространенностью его среди популяции, трудностями диагностики и лечения, неблагоприятным прогнозом. По сути, амилоидоз не является отдельным заболеванием, а термином для описания болезней, которые имеют общую особенность: внеклеточное депонирование патологических нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях. В середине XIX столетия Вирхов заимствовал ботанический термин «амилоид», подразумевая крахмал или целлюлозу, для описания аномального внеклеточного вещества, обнаруженного в печени при аутопсии [82]. Впоследствии, было найдено, что амилоид дает окраску с конгорот, проявляющуюся красным окрашиванием при обычной световой микроскопии, яблочно-зеленым (изумрудной зелени) — при наблюдении в поляризованном свете [35, 47]. Спустя почти столетие после наблюдений Вирхова, были описаны с использованием электронной микроскопии фибриллярный характер амилоида и характерная бета-складчатая конфигурация, ответственная, по современным представлениям, за типичную окраску амилоида [41]. Большим шагом вперед было открытие того, что амилоидные фибриллы при первичном амилоидозе являются фрагментами легких цепей иммуноглобулинов [55, 75]. Впоследствии было определено, что амилоидные фибриллы состоят из различных видов белков при реактивном (вто-

ричном) и семейном амилоидозе [44], это открыло путь к разработке терапии, направленной на источник продукции предшественников фибрилл.

СТРУКТУРА АМИЛОИДА

Установлено, что амилоид является сложным гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. Содержание присутствующих в амилоиде глицина, аланина, лейцина, валина, тирозина, гистидина, в меньшей степени метионина и цистина отличается от содержания их в сывороточных, тканевых белках, гиалине и коллагене. Показано наличие в амилоиде белков, близких по своим электрофоретическим иммуноферетическим свойствам как α_1 -, β - и γ -глобулинам, а также альбумина, фибриногена, довольно большого количества нейраминаовой кислоты, происхождение которой связывают с гликопротеидными фракциями сыворотки. Среди полисахаридов выделяют галактозу и глюкозу, в меньших количествах — галактозамин, глюкозамин, маннозу и фруктозу, не постоянно находят гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарин. Белковые и углеводные фракции очень прочно связаны между собой, что и объясняет выраженную устойчивость амилоида к различным воздействиям. Важное значение для понимания как природы, так и механизмов образования амилоида имело изучение его структуры [20, 34].

С фибриллярной структурой амилоида связывают его отличительные поляризационно-оптические и тинкториальные свойства — дихроизм, специфическое окрашивание конго красным, йодом и особенно метиловым фиолето-

вым и тиофлавином Т. Как показали рентгено-кристаллографический и инфракрасный анализы, фибрилла состоит из полипептидных цепей с кросс-бета-конформацией, что определяет двойное лучепреломление при окраске конго красным, столь свойственное амилоиду [9, 42].

Кроме фибриллярного белка, входящего в состав амилоида, в нем обнаруживается другой белок — так называемый Р-компонент, который идентичен при всех формах амилоидоза. Р-компонент составляет 10—15% от общей массы тканевого амилоида. Тканевый Р-компонент при электронной микроскопии выглядит как пентагональная структура, размерами около 9 нм в длину и 4 нм в ширину. В нем можно выделить 5 субъединиц диаметром около 2,5—4 нм. Очищенный белок Р-компонента имеет молекулярную массу 200 000. Тканевый Р-компонент идентичен гликопротеиду плазмы крови — так называемому SAP. SAP продуцируется гепатоцитами и его уровень в сыворотке здорового человека составляет 50—70 мкг/мл [2, 55]. SAP является острофазовым белком, его повышение в сыворотке крови можно отметить при ревматоидном артрите, опухолях, заболеваниях печени. Роль SAP и тканевого Р-компонента в амилоидогенезе неясна. Возможно, это нормальный сывороточный белок, связывается с амилоидными фибриллами, что подтверждается отсутствием его специфичности [39]. Эти данные о структуре амилоида позволили лучше понять механизмы его образования, т. е. морфогенез и патогенез амилоидоза [22].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота амилоидоза в популяции точно не установлена — приводятся лишь единичные данные о возможности поражения от 0,1 до 6,6% населения при анализе аутопсий [12, 16, 52].

Вопрос о том, при каких заболеваниях развивается амилоидоз, до конца не выяснен, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит [33]. Следует помнить о сохраняющейся возможности амилоидоза при хронических нагноениях — остеомиелите, бронхоэктатической болезни и других хронических легочных нагноениях (несмотря на успехи целенаправленного лечения), сифилисе, а также лимфогранулематозе, опухолях паренхимы почки, легкого, неспецифическом язвенном колите, болезнях Крона и Уиппла, затяжном септическом эндокардите и других, более редких заболеваниях (например, медуллярный рак щитовидной железы) [11, 59, 74]. В последнее время все чаще обращают внимание на развитие амилоидоза в старческом возрасте (особенно у лиц старше 70—80 лет),

когда, по данным вскрытий, амилоидоз мозга обнаруживается у 63%, амилоидоз аорты — у 50%, сердца — у 37%, поджелудочной железы — у 30% больных [10, 18, 24]. Описываются новые формы амилоидоза, в частности амилоидоз как отдаленное осложнение гемодиализа — так называемый амилоидоз, ассоциированный с диализом (dialysis-associated amyloidosis, AAD). Он характеризуется деформирующей артропатией, синдромом запястного канала, костными дефектами [25, 63, 76]. Вопрос о взаимоотношении между амилоидозом и атеросклерозом остается неясным [70]. По данным К.В.Сринивас и соавт. [26], при вторичном амилоидозе уже в протеинурической стадии достоверно повышается концентрация холестерина атерогенных липопротеидов низкой и очень низкой плотности, концентрация триглицеридов, снижается концентрация липопротеидов высокой плотности, причем эти изменения прогрессируют по мере перехода заболевания от протеинурической к нефротической и затем к уремической стадии заболевания.

Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения различных стран зависит от распространения названных заболеваний и особенно наследственных форм патологии, например, высокая частота амилоидоза почек в странах бассейна Средиземного моря (частота периодической болезни — средиземноморской лихорадки с нефропатическим амилоидозом), периодической болезни с вторичным амилоидозом почек в Армении, Грузии [4]; амилоидоза нервной системы в Португалии (португальский нейропатический амилоидоз) [73] и т. д.

Связанная с возрастом встречаемость AL-амилоидоза оценивается от 5,1 до 12,8 человек на 1 млн в год [67]. Встречаемость семейного транстретинового амилоидоза неизвестна, однако он менее распространен, чем AL-амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Предпринимались различные попытки найти универсальный дифференциально-диагностический признак, который мог быть положен в основу классификации амилоидоза: так, в 30-е годы амилоидоз классифицировался по его отношению к волокнистым структурам (периколлагеновый, периретикулярный) [20, 24].

В 40—50-е годы амилоидоз классифицировался по его органному распределению, в 60—70-е — в основу классификации амилоидоза положен принцип наличия или отсутствия «причинного» фактора. По этой классификации выделяют вторичный амилоидоз — клинически наиболее изученную форму болезни. Из этих больных доволь-

но значительную часть (около 20—25%) составляют лица с длительно рецидивирующими хроническими нагноительными процессами (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого), которым своевременно не проводилось радикальное лечение. Была отмечена высокая частота осложнения ревматоидного артрита вторичным амилоидозом при длительном приеме аминохинолиновых препаратов [19]. Если иметь в виду большую распространенность ревматоидного артрита, в том числе и болезни Бехтерева, часто осложняющихся амилоидозом, актуальность рассматриваемой проблемы очевидна. Семейные (наследственные, генетические) формы амилоидоза стали интенсивно изучаться лишь в последние годы. Среди них в нашей стране привлекла внимание периодическая болезнь, наблюдаемая у армян, евреев, арабов и характеризующаяся аутосомным наследованием по рецессивному типу [4]. Амилоидоз возникал обычно на фоне периодической болезни (I фенотип), реже предшествовал приступам периодической болезни (II фенотип); иногда амилоидоз был первым и единственным проявлением заболевания [6].

Менее известны в нашей стране другие формы генетического амилоидоза. Это касается прежде всего португальского типа, встречающегося у лиц португальского происхождения. Заболевание, наследуемое по аутосомному доминантному типу, характеризуется периферической нейропатией, начинающейся с нижних конечностей, расстройствами болевой и температурной чувствительности, нарушением функции кишечника, иногда изменением внутрисердечной проводимости, импотенцией. Амилоид обнаруживается в основном в стенках мелких сосудов и нервах. Аналогичный вариант семейного амилоидоза описан в Японии. Представляет интерес, что в одном из районов Японии (Кишу), где встречались эти больные, в XVI в. существовали португальские фактории [24].

Известны и другие формы генетического нейропатического амилоидоза — амилоидоз с поражением верхних конечностей, в основном кистей (так называемый карпальный синдром), помутнением стекловидного тела, прослеженный в семье швейцарского происхождения, и сходный вариант в семье немецкого происхождения — с аутосомным доминантным типом наследования [7]. В последние годы описаны ряд других форм семейного амилоидоза с поражением нервной системы. Так, финские авторы в 1969 г. наблюдали амилоидоз с атрофией роговицы и краниальной нейропатией, а позже скандинавские исследователи описали четыре поколения исландской семьи (всего 117 человек), среди которых 19 умерли от геморрагиче-

ского инсульта; на вскрытии обнаружены отложения амилоида в стенках мозговых артерий [1, 2].

Продолжают описывать и другие формы семейного амилоидоза. В частности, известны теперь кардиопатический амилоидоз со смертью от прогрессирующей сердечной недостаточности (датский тип); нефропатический семейный амилоидоз с глухотой, лихорадкой, крапивницей и несколько других форм [23]. Из всех перечисленных форм наследственного амилоидоза поражение почек, часто определяющее прогноз, является наиболее постоянным и выраженным признаком. Отдельными группами выделяют локальный [7, 8] и старческий амилоидоз [21].

Современная классификация амилоидоза основана на характере белков — предшественников плазмы, которые формируют фибриллярные депозиты. Эти плазменные белки разнообразны и не связаны между собой, однако все они образуют амилоид с общей бета-фибриллярной структурой [10].

В зависимости от сыровоточного предшественника в настоящее время принято выделять различные типы амилоидоза [85] (таблица).

Патогенетический подход в оценке амилоидоза не в коей мере не отвергает поиск его причин. Если учесть и то обстоятельство, что при обнаружении амилоидоза часто встает вопрос о выборе тактики лечения, то для практического врача рабочей классификацией является деление амилоидоза на первичный, вторичный, наследственный и старческий. Правда, некоторые из этих «этиологических» форм распадаются; прежде всего это касается первичного амилоидоза, который переключивается в «моноклонально-белковый» и наследственный. С другой стороны, «этиологические» формы амилоидоза в последние годы пополняются новыми. Среди них «диализный амилоидоз» (dialysis-related amyloidosis), развивающийся у больных, длительно леченных гемодиализом [76]. Однако, как уже упоминалось, окончательной классификации амилоидоза еще нет. Причиной этому может служить то, что с течением времени описываются новые формы амилоидоза, например, семейный транстиретиновый амилоидоз (ATTR), одна из наиболее частых форм амилоидоза в США [61]. ATTR-амилоидоз возникает из-за мутантных форм транстиретаина (транспортный белок для тироксина, синтезируемый в печени и хориоидальной оболочке глаза), вариантов подобных мутаций (замещение единичных аминокислот), вызывающих только амилоидную полиневропатию, известно около 50. Не до конца определились классификационные группы, это особенно относится к амилоидозу, связанному с диализом, трактуемому некоторыми авторами как самостоятельную разно-

видность первичного амилоидоза [36], другими — как вариант вторичного амилоидоза [24, 65].

ПАТОГЕНЕЗ

В изучении морфо(пато)генеза AL- и AA-амилоидозов достигнуты определенные успехи. Считают, что в основе AL-амилоидоза лежит так называемая плазмноклеточная дискразия, которая характеризуется усилением синтеза легких цепей иммуноглобулинов плазматическими или миеломными клетками. Синтез фибриллярного белка амилоида из легких цепей иммуноглобулинов осуществляют макрофаги, на поверхности которых происходит сборка амилоидных фибрилл. При этом макрофаги тесно взаимодействуют как с плазматическими, так и с миеломными клетками. При AA-амилоидозе белок фибрилл амилоида образуется макрофагами (амилоидобластами) из гуморального предшественника — SAA, который усиленно вырабатывается в печени под воздействием медиатора ИЛ-1. При резком возрастании синтеза SAA и увеличении его в крови, что характерно для предамилоидоза, происходит усиленная внутриклеточная деградация SAA, из фрагментов которого на цитомембране собираются фибриллы амилоида. Сборку фибрилл амилоида стимулирует фактор (АСФ), который синтезируется клетками тканей, прежде всего селезенки и печени. Его находят в предамилоидную стадию и при развитии амилоидоза, причем введение АСФ животным значительно ускоряет у них развитие амилоидоза. Конечной стадией развития амилоидоза является продукция амилоидных фибрилл во внеклеточном матриксе. Процесс, благодаря которому белки-предшественники превращаются в фибриллы, является многофакторным и отличается у различных типов амилоидоза. При AL-амилоидозе демонстрация того, что замена отдельных аминокислот в специфической позиции в варибельном участке легкой цепи происходит значительно чаще, чем в неамилоидных иммуноглобулинах, ведет к предположению, что эти замены дестабилизируют легкие цепи, увеличивая вероятность образования фибрилл. Подобная ситуация может быть при ATTR-амилоидозе. Нормальный транстиретин — тетрамерный белок с четырьмя идентичными субъединицами. Внутренне нестабильные варианты мономеров, получаемые при замене аминокислот, могут вести к преципитации белка при влиянии физических или химических стимулов типа локального поверхностного pH, электрического поля и гидратации на поверхностях клеток [69]. Такие стимулы могут быть ответственны за депонирование амилоида при AL- и ATTR-амилоидозе и объ-

Биохимическая классификация амилоидоза

Биохимические формы	Клинические формы	Предшественники амилоида
AL	Первичный, при миеломной болезни	λ - и κ -цепи иммуноглобулинов
AA	Вторичный, при периодической болезни	SAA
AF	Семейный (наследственный)	Транстиретин
AS	Старческий	Преальбумин
AE	Локальный	Неизвестен
AN	Диализный	Бета-2-микроглобулин

яснить органную специфичность депозитов амилоида. Можно предполагать определенный пусковой механизм, связанный со старением. Доказательством может служить то, что старческий амилоидоз сердца, вызываемый депонированием фибрилл, производных нормального транстиретина, является исключительно болезнью пожилых людей [84]. Изучение фибриллогенеза может помочь объяснить агрессивность болезни при некоторых амилоидогенных белках-предшественниках и медленную прогрессию с другими. Три наиболее часто встречаемые формы амилоидоза, а именно AL, ATTR и вторичный амилоидоз (AA) отличаются полностью по своему патогенезу. Тем не менее существуют похожие черты, однако другие клинические особенности могут предполагать одну форму болезни или другую.

AL-АМИЛОИДОЗ

Больше чем 50 моноклональных белков были выделены из мочи или тканевых отложений у пациентов с AL-амилоидозом. На основе клинического опыта нескольких центров и опубликованных последовательностей AL-амилоидных белков, отношение κ к λ легких цепей (1:3) обратно подобному в нормальном состоянии и при миеломной болезни, при которой отношение 3:2. Кроме того, λ VI и kI — наиболее общие подгруппы легких цепей у пациентов с AL-амилоидозом. Поскольку легкие цепи λ VI составляют меньше, чем 5% от нормальных иммуноглобулинов, но найдены в значительной части AL-амилоидных белков, было сделано предположение, что все легкие цепи в этой подгруппе амилоидогенные [79]. Генетика AL-амилоидоза в настоящее время исследуется. Предполагается, что некоторые аллельные варианты могут быть более склонны к мутациям, которые вызывают увеличение амилоидогенных легких цепей. Кроме того, использование молекулярной генетики дало возможность исследователям об-

наружить моноклональные клетки, содержащие идентичную иммуноглобулиновому гену клональную перегруппировку в периферической крови пациента, подобно тому, как если бы они были найдены в его или ее плазматических клетках костного мозга [38]. Наиболее часто поражаемые органы — почка и сердце или по отдельности или вместе. Почечный амилоидоз обычно проявляется протеинурией, часто возникающей в результате нефротического синдрома (НС). Массивная протеинурия с выраженными отеками и гипоальбуминемией может быть при нормальном креатинине сыворотки и азоте мочевины крови, но часто определяется наличие умеренного нарушения почечной функции. AL-амилоидоз резко протекает как прогрессирующая почечная недостаточность, и даже при наличии значительно повышенного креатинина сыворотки крови системная артериальная гипертензия не является присущей. Поражение сердца — также частый признак. Застойной сердечной недостаточности, с обычно быстрым началом и прогрессирующим течением, могут предшествовать бессимптомные электрокардиографические нарушения. Характерные клинические особенности сердечной недостаточности — преобладание симптомов поражения правых отделов сердца с развитием периферических отеков и гепатомегалии, низким вольтажем на электрокардиограмме и, часто, признаками инфаркта миокарда в отсутствии поражения коронарных артерий [48]. Это последнее проявление может вести к неправильному диагнозу ишемической болезни сердца, особенно у небольшой группы пациентов, у которых амилоидоз сердца является сопутствующим типичной стенокардии. Эхокардиография обычно показывает концентрическое утолщение левого (и часто правого) желудочка с нормальной либо уменьшенной полостью [5]. Дисфункция вегетативной нервной системы может быть серьезной, выражающейся в симптоматической постуральной гипотензии, импотенции и нарушениях желудочно-кишечной моторики. Наличие постуральной гипотензии ограничивает использование ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента или других сосудорасширяющих препаратов, которые могут усугублять гипотензию. В дополнение к вовлечению вегетативной нервной системы желудочно-кишечный тракт часто инфильтруется амилоидом, что нередко может проявляться мальабсорбцией или псевдообструкцией [80]. Эти относительно необычные признаки далее сочетаются с потерей массы тела, связанной с системным заболеванием и отеком, а также сопут-

ствующей почечной или сердечной недостаточностью. Часто встречается гепатомегалия [17, 72]. При наличии сердечной недостаточности может быть трудно дифференцировать инфильтрацию амилоидом от пассивного застоя, но присутствие массивных отеков или твердой, увеличенной печени предполагает первое предположение, особенно если сывороточная концентрация щелочной фосфатазы повышена. В отличие от гепатомегалии, спленомегалия редка, встречается приблизительно в 5% случаев. Селезеночная дисфункция (гипоспленизм) является достаточно частым признаком, проявляющимся в 24% случаев [53]. Другие органы обычно вовлекаются реже. Сосудистая инфильтрация ведет к простым геморрагиям, которые проявляются типичными «енотовыми глазами» — признаком спонтанной периорбитальной пурпуры, иногда вызываемой минимальной травмой типа чиханья или трением глаз. Массивное кровотечение при амилоидозе редко и когда оно происходит, нужно оценить факторы свертывающей системы крови, особенно ингибиторы тромбина или дефицит фактора X, который может быть вызван связыванием кальцийзависимых факторов свертывающей системы крови с амилоидом [86]. Макроглоссия, классическая особенность амилоидоза, которая выявляется приблизительно у 20% пациентов, характеризуется увеличением и уплотнением языка. Язык часто обрамлен отпечатками зубов [78]. Поднижнечелюстная припухлость типична вместе с увеличением языка и может быть достаточно большой для того, чтобы служить дыхательной преградой и вызывать асфиксию во время сна. Инфильтрация мягких тканей амилоидом может происходить в любом месте, выражаясь в «плечевых подушках», дистрофии ногтей или, редко, в алопеции. Расстройство вкуса характерно даже при отсутствии макроглоссии, и небольшая инфильтрация голосовых связок может приводить к хриплости или ослаблению голоса [68]. Легочный амилоидоз редко вызывает клинические проявления, несмотря на факт, что он обычно находится при аутопсии [81]. Одышка, обычно из-за застойной сердечной недостаточности, может редко возникать из-за широко распространенного легочного амилоидоза с ретикулонодулярной формой на рентгеновском снимке груди и нарушающего диффузию карбоната монооксида (CO). У пациентов с сердечной недостаточностью неожиданно развиваются большие плевральные выпоты, которые быстро повторно накапливаются после плевроцентеза, поэтому предполагают, что плевральный амилоидоз — способствующий

фактор. Однако плевральный амилоид редко проявляется выпотами в отсутствии сердечной недостаточности. Инфильтрация надпочечников может выражаться в их гипофункции, которая бывает скрытой, потому что сопутствующая гипотензия и гипонатриемия обусловлены вегетативной дисфункцией и сердечной недостаточностью [45]. Оценка надпочечниковой функции важна у пациентов с этими проявлениями. Щитовидная железа может также быть инфильтрирована, и 10–20% пациентов имеют гипотиреоз.

СЕМЕЙНЫЙ АМИЛОИДОЗ

Семейный амилоидоз составляет группа аутосомно-доминантных заболеваний, связанных с развитием мутантных белковых форм амилоидных фибрилл [36]. Наиболее частая форма вызвана мутантным транстретином (ATTR), однако, мутации аполипопротеина А-1, гельзолина, фибриногена Аа, лизоцима также ведут к амилоидозу [70, 71].

Транстретин, транспортный белок для тироксина и ретинол-связывающий белок, главным образом, синтезируется в печени, но также образуется в собственной сосудистой оболочке глаза [44]. Более 50 различных замен одиночных аминокислот в транстретине вызывают семейную амилоидную полиневропатию. Наиболее частая — замена метионина на валин в позиции 30 (Met 30), которая происходит у людей почти всех расовых и этнических групп, и аланина на тиронин в позиции 60 (Ala 60), возникающая у людей английского и ирландского происхождения [83]. Недавно была описана уникальная форма сердечного амилоидоза, при которой изолейцин заменяется валином в позиции 122 (Ile 122) [60].

АА-АМИЛОИДОЗ

АА (вторичный вариант амилоидоза) наиболее распространен и известен врачам [16, 18, 38]. В отличие от первичного, наследственного, и старческого амилоидоза он развивается на фоне какого-либо заболевания. Клинические наблюдения, а также литературные данные свидетельствуют о том, что таким основным заболеванием может быть любое хроническое заболевание, инфекционное, инфекционно-аллергическое или опухолевое заболевание.

В настоящее время наиболее частыми причинами развития вторичного амилоидоза являются ревматоидный артрит, хронические заболевания легких, туберкулез, остеомиелит, опухоли [59].

Обычно амилоидоз возникает через несколько лет после начала основной болезни. По данным В.В.Серова [22], у 98% больных от начала основного заболевания до выявления амилоидоза проходит не менее 2 лет и лишь у 2% больных — менее года. Следует, однако, помнить, что длительность течения основного заболевания до развития амилоидоза удается установить далеко не всегда. У большинства больных амилоидоз распознается на поздней стадии заболевания, и нередко больные не помнят начала основной болезни.

Каких-либо особенностей в клинической картине или течении амилоидоза в зависимости от характера основного заболевания отметить не удается [14, 74].

При вторичном амилоидозе амилоид можно найти почти во всех органах и тканях, однако следует отметить преимущественное поражение паренхиматозных органов — селезенки, почек, надпочечников и печени. В зависимости от интенсивности отложения амилоида в этих органах В.В.Серов [24] выделяет нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза.

Нефропатический тип составляет не менее 90% от всех случаев вторичного амилоидоза, т. е. речь идет о преимущественном поражении почек.

Этот вариант болезни является наиболее известным. В настоящее время в течение нефропатического амилоидоза различают несколько стадий (форм, периодов). Выделяют четыре стадии течения вторичного амилоидоза нефропатического типа: I — латентную, или скрытую; II — протеинурическую; III — нефротическую и IV — азотемическую.

В латентную (скрытую) стадию амилоидоза нефропатического типа среди клинических проявлений доминирует симптоматика основного заболевания, на фоне которой появляются признаки поражения почек, — непостоянная протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Часто наблюдается гепатомегалия, но она обусловлена скорее основным заболеванием, чем амилоидозом [17]. Лабораторные данные мало специфичны.

Протеинурическая стадия нефропатического амилоидоза по сравнению с предыдущей имеет более четкие клинические признаки. В протеинурической стадии также ярко представлены проявления основного заболевания, однако ведущим признаком становится постоянная протеинурия, в среднем ее цифры составляют 2,0–6,6 г/л, доходя до 9,9 г/л и больше. Из других проявлений мочевого синдрома следует отметить микрогематурию, цилиндрурию и лейкоцитурию. Морфологической основой клини-

ческих проявлений служит амилоидоз гломерул, стромы и сосудов пирамид и интермедиарной зоны в сочетании с гиалиново-капельной и жировой дистрофией эпителия канальцев [27, 56].

Основным признаком этой стадии является нефротический синдром [28, 29], для которого, как известно, характерны высокая протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия и отеки. Протеинурия на этой стадии может достигать высоких цифр — 19—33 г/л. Встречается лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. Концентрационная функция почек чаще сохранена, у части больных отмечаются умеренное снижение клубочковой фильтрации и креатинемия.

В азотемической стадии амилоидоза почек имеет место картина азотемической интоксикации, нередко сочетающейся с гипертензией, отеками, гепатомегалией. Мочевой синдром выражается в значительной протеинурии, резком снижении относительной плотности мочи; азотовыделительная функция почек нарушена. Характерны гипопроteinемия, увеличение α - и β -фракций глобулинов, умеренная гиперлипидемия, анемия, высокая СОЭ и лейкоцитоз. При морфологическом исследовании почек находят резкий амилоидоз более чем в 75% клубочков, атрофические изменения канальцев и склероз стромы.

При амилоидозе эпинефропатического типа нередко на фоне протеинурии, а иногда и без предвестников, начинают преобладать симптомы поражения надпочечников: развивается слабость, быстрая утомляемость, резкая адинамия, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). Нарастает исхудание, кожные покровы темнеют (меланодермия особенно выражена в области складок, на открытых частях тела), отмечается гиперпигментация слизистой оболочки губ. Больные большую часть времени вынуждены проводить в постели, у них резко снижен интерес к окружающему, угасает половая функция. Артериальное давление постоянно держится на низких цифрах. Эпинефропатический амилоидоз протекает тяжело и сравнительно быстро заканчивается летально. Но даже тогда, когда амилоидоз надпочечников не ведет к развитию картины аддисоновой болезни, имеется опасность острой недостаточности надпочечников. Любое воздействие (травма, малая хирургическая операция, интеркуррентная инфекция и т. д.) может привести к надпочечниковому кризу и гибели больного [16, 20]. Поэтому диагностика амилоидоза эпинефропатического типа приобретает большое значение.

При вторичном амилоидозе в ряде случаев амилоид в большом количестве откладывается преимущественно в печени. В таких случаях

принято говорить о гепатопатическом типе амилоидоза, или об «амилоидозе печени». Как известно, печень довольно часто вовлекается в процесс при амилоидозе, амилоид в печени находят у 60% больных [12], но при вторичном варианте заболевания по сравнению с первичным поражением печени встречается относительно редко [13].

Клиническая симптоматика вторичного амилоидоза гепатопатического типа в отношении признаков поражения печени не имеет каких-либо особенностей. Наиболее характерна гепатомегалия, сочетающаяся с гепатолиенальным синдромом [17].

Гепатомегалия сопровождается болями, чувством тяжести в правом подреберье, желтухой, метеоризмом и др., т. е. симптомами, характерными для гепатопатии любой этиологии. Более надежный признак, который позволяет думать о гепатопатическом амилоидозе, — это сочетание поражения печени и почек.

ДИАГНОЗ

Диагностика амилоидоза основана на возможности клинически заподозрить заболевание и установить его с помощью биопсии ткани [2, 3, 15]. Обычно биопсия пораженного органа подтверждает диагноз, показывая наличие амилоида при окрашивании конго красным. Если не имеется никакого семейного анамнеза в отношении амилоидоза, следующим шагом должно быть исследование пациента на наличие плазмноклеточной дискразии иммунофиксирующим электрофорезом сыворотки и мочи и биопсией костного мозга с иммуногистохимическим окрашиванием плазматических клеток на κ и λ легкие цепи. Если они отрицательны, следующим шагом должен быть поиск мутантного транстиретинового (TTR) белка в сыворотке, мутантного TTR-гена в геномной ДНК или обоих, даже если не имеется никакого амилоидного семейного анамнеза [31].

Когда клиническая вероятность высока и никакой биопсии еще не выполнено, самая простая процедура — это получение образца подкожной жировой клетчатки живота [51]. Аспират жира, окрашенный конго красным, будет позитивен с достоверностью в 85% у пациентов с AL-амилоидозом, хотя требуется опыт, чтобы избежать избыточной окраски ткани.

Клиническая картина амилоидоза почек неспецифична. Безусловно, выраженная протеинурия, особенно сочетающаяся с артериальной гипертензией и признаками почечной недостаточности, свидетельствует о существенном вовлечении в процесс почек. Но каждый из этих синдромов или их сочетание могут быть при

других нефропатиях [13]. Выявление же амилоидоза, особенно при наличии НС и даже почечной недостаточности, обуславливает соответствующую терапию. Важно также распознавание более ранних стадий этого процесса, когда внимание врача и больного нередко сосредоточено на основном заболевании — ревматоидном артрите, периодической болезни, лимфогранулематозе и др. Только возникновение значительной протеинурии и отежного синдрома заставляет в этих случаях заподозрить развитие амилоидоза.

Проявление и прогрессирование протеинурии, тем более возникновение НС или почечной недостаточности при наличии клинических или анамнестических признаков заболевания, при котором может развиться амилоидоз, имеют первостепенное значение для диагностики. Но амилоидоз следует исключать и при отсутствии ясных указаний на такое заболевание, особенно когда сущность нефропатии остается неясной или имеются стойкая тяжелая сердечная недостаточность, синдром недостаточности всасывания, полинейропатия, которые трудно объяснить другими причинами. При наличии НС у взрослых, особенно в пожилом возрасте, необходимо думать об амилоидозе сразу же вслед за гломерулонефритом (ГН).

Случайное выявление хронической почечной недостаточности (ХПН) при обычных или даже увеличенных размерах почек и выраженной протеинурии подозрительно в отношении наличия амилоидоза. Вероятность диагноза амилоидоза увеличивается при обнаружении гепато- и спленоомегалии. Наконец, об амилоидозе, прежде всего первичном, следует думать также в тех случаях, когда полиморфная клиническая картина не укладывается в известные, в том числе казуистические, нозологические формы.

Определенную роль в диагностике амилоидоза некоторые авторы все еще отводят результатам пробы с конго красным, предложенной Benhold [35], хотя большинство исследователей считают значение этой пробы весьма относительным, особенно при интерпретации ее отрицательных результатов и использовании в начальных стадиях амилоидоза.

Моноклональные иммуноглобулины или легкие цепи обнаруживаются у 90% пациентов с AL-амилоидозом посредством иммунофиксирования электрофореза сыворотки или мочи, более чувствительной методики, чем простой белковый электрофорез. Пациенты с очевидным AL-амилоидозом, не имеющие моноклональных легких цепей, могут представлять собой диагностическую проблему. У большинства этих пациентов клональное преобладание плаз-

матических клеток может быть идентифицировано иммуногистохимическим окрашиванием образца биопсии костного мозга или другими клеточными исследованиями, в которых используются меченые антитела, специфические для человеческих легких цепей. В редких случаях может использоваться изучение генных перестановок.

Если не имеется никаких доказательств плазмноклеточной дискразии, для рассмотрения должна быть принята другая форма амилоидоза. Хотя история семейного амилоидоза или необъясненной прогрессирующей невропатии настоятельно предполагает семейный ATTR-амилоидоз, различные варианты транстиретинового типа заболевания нужно искать у всех пациентов, кто не имеет плазмноклеточной дискразии. Транстиретин может быть идентифицирован изоэлектрическим исследованием сыворотки, которое отделит вариантный и природный типы транстиретина [31]. Нахождение вариантного транстиретина требует специфических генетических исследований для идентификации места мутации [36].

Важно проверить, что пациент имеет плазмноклеточную дискразию прежде, чем агрессивные методы лечения будут предприняты. Если она не обнаружена, но AL-амилоидоз может присутствовать, то он должен предполагаться при наличии у пациента макроглоссии и поражения других типичных систем органов и отсутствии вариантного транстиретина в сыворотке. В таких случаях рекомендуется направление в специальный центр, занимающийся амилоидозом.

Оценка количества амилоидных депозитов желательна, так как это может помочь определить ответ на лечение. Технеций ^{99m}Tc пирофосфат связывает активно многие типы амилоида и был популярным средством для отображения амилоидоза сердца. Однако количественная оценка с этим агентом невозможна и качественные изображения обычно получают у пациентов с тяжелым течением болезни, у тех, у кого эхокардиография является достаточной для диагностики [32]. Количественная сцинтиграфия может выполняться с йодом-123, меченным сывороточным амилоидным Р-компонентом, методика эффективна для оценки AL-, ATTR- и AA-амилоидоза [57]. Ряд исследований показали, что и прогрессирование болезни и регресс коррелируют со степенью поглощения сывороточного амилоидного Р-компонента, но этот тест в настоящее время широко не распространен.

ПРОГНОЗ

Прогноз амилоидоза изменчив, но, в целом, плохой, если заболевание не лечить. Пациенты

с AL-амилоидозом имеют самый плохой прогноз, со средней выживаемостью от 1 до 2 лет [79]. Пациенты с ATTR-амилоидозом могут жить до 15 лет, а прогноз для пациентов с AA-амилоидозом часто определяется во многом основным хроническим заболеванием [40].

При AA-амилоидозе вторичного характера 5- и 10-летняя выживаемость составила 77 и 44%, средняя продолжительность жизни — 13,3 года, что значительно превышает таковые при наследственной форме AA-амилоидоза (48 и 24% и 6,7 года соответственно) [4, 27, 29].

Как оказалось, ближайший прогноз вторичного амилоидоза (по показателям 5-летней выживаемости) одинаков независимо от типа предрасполагающего заболевания, в то время как отдаленный (10-летняя выживаемость) определяется характером течения предрасполагающего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его эффективной терапии и особенно излечения [62]. Подтверждением этому служили, хотя и немногочисленные, примеры регрессии клинических симптомов вторичного амилоидоза (ремиссии НС) после радикального лечения бронхоэктазов, остеомиелита и опухолей, а также показатели 10-летней выживаемости, которые были явно выше у больных с ремиссией предрасполагающего заболевания по сравнению с пациентами, у которых амилоидоз протекал на фоне непрерывно рецидивирующих атак предрасполагающего заболевания (74 и 44% соответственно).

Анализ причин смерти показал: у 72% больных основной причиной летального исхода была уремия, лишь в 1 случае смерть наступила вследствие синдрома нарушенного всасывания. В отличие от наследственной формы AA-амилоидоза (при которой в 100% случаев причиной смерти является амилоидоз) при вторичном амилоидозе в структуре причин смерти ощутимый удельный вес (28%) составляли причины, не связанные с амилоидозом, такие, как прогрессирование предрасполагающего заболевания (особенно в тех случаях, когда в качестве него выступали опухоли) или его осложнения.

Амилоидная нефропатия при вторичном амилоидозе имеет неуклонно прогрессирующее течение, в большинстве случаев с последовательной сменой стадий: протеинурической, НС, ХПН. У 19% больных ХПН наступает непосредственно за протеинурической стадией, минуя стадию НС, однако это не отражается на показателях выживаемости.

Данные статистического анализа свидетельствуют также о том, что прогноз амилоидной нефропатии при вторичном характере амилоидоза одинаков у мужчин и у женщин и менее благоприятен в тех случаях, когда она впервые

проявляется в возрасте после 30 лет и протекает с клиническими симптомами генерализации амилоидоза, особенно при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией. В последнем случае средняя продолжительность жизни больных, рассчитанная на основании таблиц дожития, от момента выявления постоянной протеинурии оказалась самой низкой — 4,6 года [40, 62].

Для пациентов с AL-амилоидозом прогноз изменяется в зависимости от протяженности поражения органа. Симптоматическое вовлечение сердца соответствует средней выживаемости 6 мес, в то время как средняя выживаемость 21 мес, когда почка — главный пораженный орган. Мультисистемное поражение, особенно если затронуты сердце и кишечник, является очень плохим прогностическим признаком [78].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение амилоидоза направлено и на пораженный орган, и на специфический тип заболевания [77]. Нефротический синдром требует общей поддерживающей и диуретической терапии, а почечная недостаточность успешно лечится диализом. Застойная сердечная недостаточность может первоначально отвечать на терапию мочегонными, но часто требуются увеличивающиеся дозы, поскольку поражение сердца прогрессирует либо ухудшается функция почек. Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы противопоказаны при амилоидозе сердца; дигоксин может вызывать интоксикацию в «терапевтических» дозах [51]. Кардиостимулятор иногда необходим для пациентов с симптоматической брадикардией, особенно с ATTR-амилоидозом. Невропатию и поражение желудочно-кишечного тракта лечат симптоматически. Средства, улучшающие моторику ЖКТ, могут быть полезны. Энергичное лечение или удаление источника воспаления при AA-амилоидозе может остановить прогрессирование заболевания. При семейной средиземноморской лихорадке, генетическом нарушении, сочетающемся с высокой частотой возникновения AA-амилоидоза, терапия колхицином специфично воздействует на вызывающую болезнь и предотвращает амилоидоз [5, 46, 87]. Это наблюдение привело к широко распространённому использованию колхицина при всех формах амилоидоза, но доказательства эффективности для AL-, ATTR- или старческого амилоидоза неубедительны.

Сходство между AL-амилоидозом и множественной миеломной болезнью предполагает, что химиотерапия может быть полезным лечением. Два главных испытания, которые использовали несколько различные режимы прерыви-

стого перорального приема мелфалана и преднизона, подтвердили эффективность этой терапии при отсутствии лечения или терапией одним колхицином [6]. Однако ответная эффективность низка, с увеличением среднего выживания с приблизительно 6 мес у пациентов, кто не получал химиотерапию, до приблизительно 12 мес — у получавших химиотерапию. Пациенты должны жить достаточно долго, чтобы получить несколько циклов мелфалана прежде, чем происходит улучшение выживаемости. Так как пациенты с амилоидозом сердца имеют очень низкую выживаемость, немногие успевают получить достаточное лечение, влияющее на нее. В нескольких случаях болезни зарегистрировано длительное выживание и разрешение сердечной недостаточности или протеинурии у единичных пациентов, получающих пероральную химиотерапию [48]. В этих случаях признаки активности плазмоклеточной дискразии вообще исчезли, несмотря на доказательство наличия амилоида в пораженных тканях.

Лечение с внутривенным введением мелфалана в высоких дозах (200 мг/м^2 поверхности тела) с поддержкой кровяного роста аутологичной кровью приводило к полной ремиссии плазмоклеточной дискразии, определяемой как исчезновение моноклональных легких цепей или иммуноглобулинов из сыворотки и мочи, и нормализации числа плазматических клеток в костном мозге и отношения γ и κ легких цепей, у 65% пациентов было адекватное состояние перед лечением и оставалась сохранной левожелудочковая функция [43]. Существенные улучшения в амилоид-пораженных органах были зарегистрированы для более чем $3/4$ пациентов с печеночным, желудочно-кишечным и нервным поражением. Больше чем 50% пациентов со связанным с амилоидом заболеванием, в котором преобладало поражение почек или сердца, также реагируют на интенсивную терапию уменьшением протеинурии и устойчивым или улучшенным состоянием работоспособности. Длительность ремиссии нуждается в определении, так же как и воздействие этого подхода на резорбцию амилоидных депозитов и выживание. Однако эти результаты указывают, что высокую дозу мелфалана можно безопасно применять только у избранных пациентов. Ограничение — возраст и плохое здоровье многих пациентов с тяжелым AL-амилоидозом, а также те, для кого терапия является чрезмерно токсичной.

Некоторым пациентам с AL-амилоидозом, который клинически ограничивался поражением сердца, выполнялась трансплантация сердца, но прогрессирование заболевания в других органах или возобновление процесса в пересаженном сердце ограничивали возможности этого

вида лечения [58]. Однако индукция ремиссии интенсивной химиотерапией после трансплантации органа — привлекательная возможность, которая в настоящее время рассматривается.

Интересные результаты клинического улучшения получены у пациентов с AL-амилоидозом, которые получали химиотерапию иодинамом антрациклина (4'-йод-4'-диоксидоксорибицин) [54]. Пять из восьми пациентов имели очевидное клиническое улучшение, включая уменьшение инфильтрации кожи и диареи. При изучении *in vitro* показано энергичное связывание с амилоидными фибриллами. Никакого самопроизвольного уменьшения циркулирующих легких цепей не могло бы быть зарегистрировано, и это постулирует, что лекарственное средство может действовать, связывая амилоидные фибриллы и, таким образом, блокируя депонирование нового амилоида.

Сведения о том, что транстиретин преобладающе синтезируется в печени, позволили использовать трансплантацию данного органа в качестве средства терапии этого заболевания. Трансплантация печени ведет к исчезновению мутантного транстиретина из крови и улучшению течения невропатии. Теперь это рассматривается как окончательная терапия. Несколько сотен пациентов с ATTR-амилоидозом подверглись трансплантации печени в течение прошедших 5 лет и отдаленные результаты оцениваются [37]. Точное согласование времени трансплантации печени у пациента, известного как носителя мутантного гена ATTR, требует осторожности. Трансплантация перед появлением клинических признаков неприемлема, но как только признаки появляются, они могут прогрессировать относительно быстро. Точное знание мутации и фенотипических проявлений в семье пациента, расовой или этнической группе может помочь определять оптимальное время трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие несколько лет достижения в молекулярной биологии, иммунологии и химиотерапевтические методы позволили значительно улучшить наше понимание амилоидоза. Хирургическое лечение транстиретин-связанного амилоидоза стало общепринятой терапией, а успехи в лечении AL-амилоидоза свидетельствуют, что интенсивная химиотерапия может приводить к ремиссии болезни и значительному клиническому улучшению у некоторых пациентов. К сожалению, редкость и быстрая прогрессия этой болезни часто задерживают постановку диагноза, пока мультиорганное поражение не ограничивает возможность лечения.

Использование диализа и трансплантации почки при амилоидной нефропатии, связанной с АА-амилоидозом, также улучшило прогноз. Своевременная ранняя диагностика амилоидоза, знание его клинических особенностей необходимо для правильного выбора тактики ведения этих пациентов. Углубленное понимание всего спектра заболеваний, стоящих за термином амилоидоз, позволяет практическим врачам получить доступ к новым методам лечения и делает эту болезнь в ряде случаев менее фатальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин И.М., Таранова М.В., Проскурнева Е.П. Трудности диагностики семейного наследственного амилоидоза // Тер. арх.—1995.—№ 12.—С. 56—57.
2. Банникова Е.М. Сывороточные предшественники белков амилоидных отложений, попытки создания лабораторных методов диагностики амилоидоза // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 146—150.
3. Варшавский В.А., Березина Т.А. Диагностическое значение биопсий слизистой оболочки прямой кишки и десны при амилоидозе // Труды I Московск. мед. ин-та.—1975.—Т. 83.—С. 105—106.
4. Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных периодической болезнью с амилоидозом и без амилоидоза // Автореф. дис. канд. мед. наук.—М., 1989.—25 с.
5. Виноградова О.М., Кочубей Л.И., Чегаева Т.В. Влияние колхицина на течение наследственного и экспериментального амилоидоза // Тер. арх.—1983.—№ 6.—С. 110—113.
6. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Васильева Н.А. Сравнительная характеристика течения периодической болезни без амилоидоза и с амилоидозом (анализ 437 наблюдений) // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 63—69.
7. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Серов В.В., Васильева Н.А. Старческий, наследственный и локальный амилоидоз // Клини. мед.—1988.—№ 8.—С. 16—27.
8. Ермилов В.В., Водовозов А.М. Роль локального амилоидоза тканей дна глаза в патогенезе сенильной макулопатии // Вестн. офтальмол.—1995.—№ 4.—С. 24—27.
9. Зыкова Л.Д. Методы верификации форм амилоидоза патологоанатомом // Арх. пат.—1989.—№ 1.—С. 65—74.
10. Зыкова Л.Д., Безуская Г.М. О частоте и возможности выявления различных форм старческого амилоидоза // Арх. пат.—1989.—№ 2.—С. 71—73.
11. Иванюта О.М., Молотков В.Н., Панасюк А.В. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и диагностики амилоидоза при фтизиопульмонологической патологии // Врач. дело.—1984.—№ 8.—С. 46—50.
12. Каган Д.З. Амилоидоз по данным аутопсий в многопрофильной больнице Ленинграда // Тер. арх.—1992.—№ 1.—С. 97—100.
13. Козловская Н.Л., Андросова С.О. Трудности диагностики первичного амилоидоза // Тер. арх.—1991.—№ 6.—С. 48—50.
14. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 48—54.
15. Мазур П.Е., Панасюк О.В., Суслов Е.И., Горюшко Е.Л. Верификация амилоидоза при помощи биопсии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных деструктивным туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врач. дело.—1992.—№ 10.—С. 48—51.
16. Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек // Клини. мед.—1983.—№ 10.—С. 12—17.
17. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.—М.: Медицина, 1993.—С. 410—417.
18. Прокаева Т.Б., Алекберова З.С., Мануйлова Л.С. Вторичный амилоидоз у больных ревматоидным артритом пожилого возраста // Клини. мед.—1990.—№ 6.—С. 42—44.
19. Прокаева Т.Б., Алекберова З.С., Раденска-Лоповок С.Г. Влияет ли терапия базисного ряда на развитие вторичного амилоидоза при ревматоидном артрите? // Тер. арх.—1995.—№ 5.—С. 47—49.
20. Серов В.В., Шаповалов И.А. Амилоидоз.—М.: Медицина, 1977.—С. 15—60.
21. Серов В.В., Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 14—20.
22. Серов В.В. Амилоидоз, новые факты, спорные и неразрешенные вопросы // Арх. пат.—1989.—№ 10.—С. 5—10.
23. Серов В.В. Локальные формы амилоидоза как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему // Арх. пат.—1994.—№ 5.—С. 59—65.
24. Серов В.В. Амилоидоз почки // Нефрология: Руководство для врачей. В 2 томах. Т. 2 / И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 219—220.
25. Смирнов В.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 32—36.
26. Сринивас К.В., Неверов Н.И., Колондук Н.В. Липиды крови при амилоидозе почек // Урол. и нефрол.—1993.—№ 1.—С. 28—51.
27. Цыкин Б.Д., Шулуто Б.И., Зусь Б.А. Морфогенез и течение амилоидоза почек // Тер. арх.—1985.—№ 6.—С. 53—56.
28. Шишкин А.Н. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клиничко-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение) // Автореф. дис. докт.—СПб., 1995.—32 с.
29. Шишкин А.Н., Шулуто Т.А. Особенности нефротического синдрома у больных с амилоидозом почек // Врач. дело.—1985.—№ 5—6.—С. 80—83.
30. Шулуто Б.И. Вторичные нефропатии. Клиничко-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987.—208 с.
31. Altland K., Banzhoff A. Separation by hybrid isoelectric focusing of normal human plasma transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy // Electrophoresis.—1986.—Vol. 7.—P. 529—533.
32. Aprile C., Marinone G., Saponaro R. et al. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled apoferritin // Eur. J. Nucl. Med.—1995.—Vol. 22.—P. 1393—1401.
33. Barash G. Amyloidosis in rheumatic disease // Ann. rheumat. Dis.—1990.—Vol. 5, № 5.—P. 337—341.
34. Benditt E.P., Eriksen N., Hermanson M.A., Ericsson L.H. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual N-terminal amino acid sequences // FEBS Lett.—1971.—Vol. 19.—P. 169—173.
35. Bennhold H. Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot // Munch. Med. Wschr.—1992.—№ 69.—S. 1537—1538.

36. Benson M.D. Amyloidosis // In: Seriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Vale D. / Eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed.—Vol. 3. New York: McGraw-Hill, 1995.—P. 4159—4191.
37. Bergethon P.R., Sabin T.D., Lewis D. et al. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation // *Neurology*.—1996.—Vol. 47.—P. 944—951.
38. Billadeau D., Van Ness B., Kimlinger T. et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma // *Blood*.—1996.—Vol. 88.—P. 289—296.
39. Bonar I., Cohen A.S., Skinner M.M. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein // *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*—1969.—Vol. 131.—P. 1373—1375.
40. Browning M.J., Banks R.A., Tribe C.R. Ten years' experience of amyloid clinic. A clinicopathological survey // *Quart. J. Med.*—1985.—Vol. 54.—P. 213—227.
41. Cohen A.S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins // *Nature*.—1959.—Vol. 183.—P. 1202—1203.
42. Cohen A.S., Connors L.N. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis // *J. Pathol.*—1987.—Vol. 151, № 1.—P. 1—10.
43. Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients // *Blood*.—1996.—Vol. 88.—P. 2801—2806.
44. Costa P.P., Figueira A.S., Bravo F.R. Amyloid fibril protein related to pre-albumin in familial amyloidotic polyneuropathy // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*.—1978.—Vol. 75.—P. 4499—4503.
45. Danby P., Harris K.P.G., Williams B. et al. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid // *Quart. J. Med.*—1990.—Vol. 76.—P. 915—922.
46. Dirarello C.A., Wolff S.M., Goldfinger S.E. et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever, a double-blind trial // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 291.—P. 934—937.
47. Divry P., Florkin M. Sur les proprietes optiques de l'amyloïde // *C.R.Soc. Biol.*—1927.—Vol. 97.—P. 1808—1810.
48. Dubrey S.W., Mendes L., Skinner M., Falk R.H. Resolution of heart failure in patients with AL amyloidosis // *Ann. intern. Med.*—1996.—Vol. 125.—P. 481—484.
49. Duston M.A., Skinner M., Shirahama T., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration: analysis of four years experience // *Amer. J. Med.*—1987.—Vol. 82.—P. 412—414.
50. Falk R.H., Plehn J.F., Deering T. et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis // *Amer. J. Cardiol.*—1987.—Vol. 59.—P. 418—422.
51. Gertz M.A., Falk R.H., Skinner M. et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents // *Amer. J. Cardiol.*—1985.—Vol. 55.—P. 1645.
52. Gertz M.A., Kyle R.A. Familial amyloidosis // *Mayo Clin. Proc.*—1992.—Vol. 67.—P. 428.
53. Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R. Hyposplenism in primary systemic amyloidosis // *Ann. intern. Med.*—1983.—Vol. 98.—P. 475—477.
54. Gianni L., Bellotti V., Cianni A.M., Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin // *Blood*.—1995.—Vol. 86.—P. 855—861.
55. Glenner G.G., Terry W., Harada M. et al. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses // *Science*.—1971.—Vol. 172.—P. 1150—1151.
56. Gubler M.C. Renal amyloidosis in children: an ultrastructural study // *Appl. Pathol.*—1987.—Vol. 5.—P. 116—120.
57. Hawkins P.N., Lavender J.P., Pepys M.B. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 323.—P. 508—513.
58. Hosenpud J.D., DeMarco T., Frazic O.H. et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: follow-up results of a multicenter survey // *Circulation*.—1997.—Vol. 338, Suppl. 111.—P. 111—143.
59. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis // *Clin. exp. Rheumatol.*—1985.—№ 3.—P. 173—180.
60. Jacobson D.R., Corevic P.D., Buxbaum J.N. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology // *Amer. J. hum. Genet.*—1990.—Vol. 47.—P. 127—136.
61. Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R. et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans // *New Engl. J. Med.*—1997.—Vol. 336.—P. 466—73.
62. Kenneth H.S., Kasiske B., Keane F.W. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52.—Suppl. 63.—P. S7—S10.
63. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 1416—1429.
64. Kutkuhn B., Heering P., Grabensee B. Diagnostik der Amyloidosen // *Dtsch. med. Wschr.*—1988.—Bd. 113, № 23.—S. 948—950.
65. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin. Hematol.*—1995.—Vol. 32.—P. 45—59.
66. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine // *New Engl. J. Med.*—1997.—Vol. 336.—P. 1202—1207.
67. Kyle R.A., Linos A., Board C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989 // *Blood*.—1992.—Vol. 79.—P. 1817—1817.
68. Marinone M.G., Merlini G. Reduced nerve perception in AL amyloidosis: a frequently unnoticed sensory impairment // *Haematologica*.—1996.—Vol. 81.—P. 110—115.
69. McCurcchen S.L., Colon W., Kelly J.W. Transthyretin mutation leu-1155-Pro significantly alters tetramer stability and increases amyloidogenicity // *Biochemistry*.—1993.—Vol. 32.—P. 12119—12227.
70. Nichols W.C., Dwulet F.F., Liepnicks J., Benson M.D. Variant apolipoprotein AI as major constituent of a human hereditary amyloid // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1988.—Vol. 156.—P. 762—768.
71. Pepys M.R., Hawkins P.N., Booth D.R. et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis // *Nature*.—1993.—Vol. 362.—P. 553—557.
72. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation*.—1981.—Vol. 63.—P. 1285—1288.
73. Saraiva M.J.M., Birken S., Costa P.P., Goodman D.S. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type: definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin) // *J. clin. Invest.*—1984.—Vol. 74.—P. 104—119.

74. Sarkar B., Singh S., Suri M., Kumar L. Secondary amyloidosis following juvenile chronic arthritis // Indian-Pediatr.—1996.—Vol. 33, № 2.—P. 125—127.
75. Shirahama T., Cohen A.S. High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril // J. Cell Biol.—1967.—Vol. 33.—P. 679—708.
76. Shwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J., Galanski M. β_2 -microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long term hemodialysis? // Kidney Int.—1997.—Vol. 52.—P. 1077—1084.
77. Skinner M. Amyloidosis // In: Lichtenstein L.M., Fauci A.S., eds. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology // 5th ed. St. Louis: Mos-by-Year Book.—1996.—P. 235—240.
78. Skinner M., Anderson J.J., Simms R. et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only // Amer. J. Med.—1996.—Vol. 100.—P. 290—8.
79. Solomon A., Frangione B., Franklin E.C. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins: preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda) // J. clin. Invest.—1982.—Vol. 70.—P. 453—460.
80. Tada S., Iida M., Yao T. et al. Intestinal pseudoobstruction in patient with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein // Gut.—1993.—Vol. 34.—P. 1412—1417.
81. Utz J.P., Swensen S.J., Gertz M.A. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980 to 1993 // Ann. Intern. Med.—1996.—Vol. 124.—P. 407—413.
82. Virchow V.R. Ueber-einem Gehirn und Rueckenmark des Menschen auf gefundene Substanz mit chemischen reaction der Cellulose // Virchows Arch. Pathol. Anat.—1854.—№ 6.—P. 135—138.
83. Wallace M.R., Dwulet F.E., Conneally P.M., Benson M.D. Biochemical and molecular genetic characterization of a new variant prealbumin associated with hereditary amyloidosis // J. clin. Invest.—1986.—Vol. 78.—P. 6—12.
84. Westermark P., Sletten K., Johansson B., Cornwell G.G. III Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin // Proc. nat. Acad. Sci. USA.—1990.—Vol. 87.—P. 2843—2845.
85. WHO-IUIS Nomenclature-Sub-Committee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis // Bull. Wld. Hlth Organ.—1993.—Vol. 71.—P. 105—112.
86. Yood R.A., Skinner M., Rubinow A. et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis // J.A.M.A.—1983.—Vol. 249.—P. 1322—1324.
87. Zemer D., Pras M., Sohar E. et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever // New Engl. J. Med.—1986.—Vol. 314.—P. 1001—1005.

От редакции

В журнале «Нефрология» № 1, 1998 г. на с. 53 (статья А.Н.Шишкина, Д.Е.Янченко, Т.Н.Варясиной) по вине редакции допущена ошибка. Напечатано: кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова, следует читать: кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Приносим искренние извинения авторам.