

Клинико-морфологические аспекты амилоидозов

Проф. Ермилов В.В.

Волгоградский государственный медицинский университет



Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Амилоидоз — группа заболеваний, характеризующихся системным или локальным поражением органов вследствие депозиции в тканях белка амилоида. Основными органами-мишенями являются сердце, почки, нервная система, печень, глаз, однако, при системных формах могут поражаться практически все ткани.

- **Амилоидогенез** относят к многофакторным процессам, однако результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков предшественников амилоида в патогенезе болезни, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения, в том числе обосновать применение трансплантации печени при ATTR- амилоидозе и пересадку аутологичных стволовых клеток при AL- амилоидозе

Современные классификации амилоидоза построены по принципу специфичности основного фибриллярного белка амилоида.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного ФБА — А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), b2M (b2-микроглобулин), b (b - протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид).

Современные классификации амилоидоза построены по принципу специфичности основного фибриллярного белка амилоида.

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла — Уэльса
AL	λ -, κ -Легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях — идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β ₂ M	β ₂ -Микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -Белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
APrP ^{Sc}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда — Якоба, болезнь Герстманна — Штраусслера — Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

Human amyloid fibril proteins

Amyloid protein	Precursor	Systemic or localized	Familial or sporadic
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic or localized	Sporadic
AH	Immunoglobulin heavy chain	Systemic or localized	Sporadic
ATTR	Transthyretin	Systemic	Familial or sporadic
AA	Serum AA	Systemic	Sporadic
AApoAI	Apolipoprotein AI	Systemic or localized	Familial or sporadic
AApoAII	Apolipoprotein AII	Systemic	Familial
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	Systemic	Sporadic
AGel	Gelsolin	Systemic	Familial
ALys	Lysozyme	Systemic	Familial
AFib	Fibrinogen a chain	Systemic	Familial
ACys	Cystatin C	Systemic	Familial
ABri	ABriPP	Systemic	Familial
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	Systemic	Sporadic

Human amyloid fibril proteins

ADan	ADanPP	Localized	Familial
Ab	A b PP	Localized	Familial or sporadic
APrP	Prion protein	Localized	Familial or sporadic
ACal	(Pro)calcitonin	Localized	Sporadic
AIAPP	IAPP (amylin)	Localized	Sporadic
AANF	Atrial natriuretic factor	Localized	Sporadic
APro	Prolactin	Localized	Sporadic
AIns	Insulin	Localized	Sporadic (iatrogenic)
AMed	Lactadherin	Localized	Sporadic
AKer	Kerato-epithelin	Localized	Familial?
ALac	Lactoferrin	Localized	Sporadic?
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated	Localized	Sporadic
ASeml	Semenogelin I	Localized	Sporadic

Практика показывает, что диагноз амилоидоза поставить непросто, даже когда применяются дополнительные более чувствительные методы чем окраска КК. Поэтому практический опыт наиболее важный фактор, способствующий успешной ранней диагностике амилоидозов и своевременному их лечению, что является основной целью как клинициста так и патолога.

Методы выявления амилоидных отложений

- «Золотым стандартом» идентификации амилоида в срезах является окраска **конго красным**, которая дополняется двумя видами микроскопического исследования: флуоресцентным и поляризационным. 100%-ым доказательством амилоидной природы отложений является двойное лучепреломление в поляризованном свете, коррелирующее с конго красным окрашиванием.
- Для идентификации амилоида продолжают широко использоваться **тиофлавины S и T**, которые являются наиболее чувствительными.
- Дополнительным методом является **иммуногистохимический (ИГХ)**. Результаты ИГХ могут не совпадать с результатами окраски конго красным, что объясняется степенью агрегации амилоидных фибрилл, т.к. конгофилией обладают только фибриллярные формы амилоида. ИГХ панель, включающая 10 стандартных антител содержит первичные антитела к амилоидам различных типов (AA, ALI, ALk, ANg, ATTR, Ab2M, Afib, ApoAI). (National Amyloidosis Centre, Royal Free Hospital, London, 2013).
- **Электронная микроскопия** не может быть признана сегодня основным методом скрининговой диагностики амилоидоза и в основном имеет значение для научных целей.

Селективные методы выявления амилоида.

- **Щелочной конго красный (поляризационная микроскопия)**
- **Тиофлавин (флюоресцентная микроскопия)**
- **Щелочно-гуанидиновый метод.**
- **Метод Китамото Т. (Реакция с перманганатом калия).**
- **Иммуногистохимический метод**
- **Электронная микроскопия**

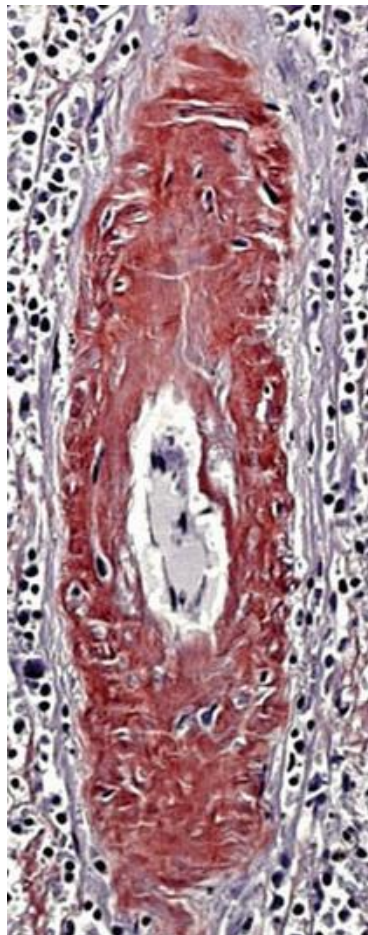
Оценка окрашенных конго-красным (КК) срезов в процессе диагностики амилоидоза

Обнаружение амилоида базируется на исследовании срезов тканей полученных при биопсии или аутопсии, или фрагментов тканевых аспиратов. При подозрении на наличие амилоидоза, клиницисты берут биоптаты из сердца, почек, нервной ткани, кожи и особенно часто из желудочно-кишечного тракта (чаще всего из прямой кишки). Аспираты подкожной абдоминальной жировой ткани, в последнее время, берутся все чаще как наиболее легко добываемый источник диагностики.

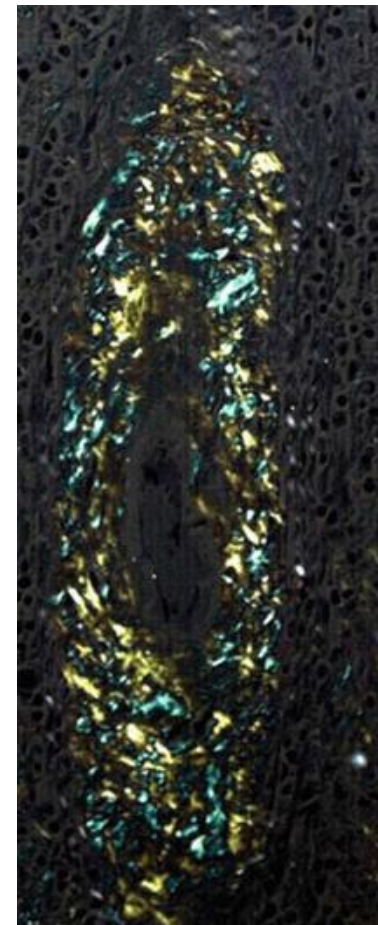
Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Для определения амилоидных депозитов в гистологических препаратах применяют окраску щелочным конго красным (оранжево-розовое окрашивание) с дальнейшим изучением в поляризованном свете для выявления специфического отличительного свойства амилоида — способности к двойному лучепреломлению (зеленое свечение).

Амилоид в стенке
артерии. Окраска
Конго-красным



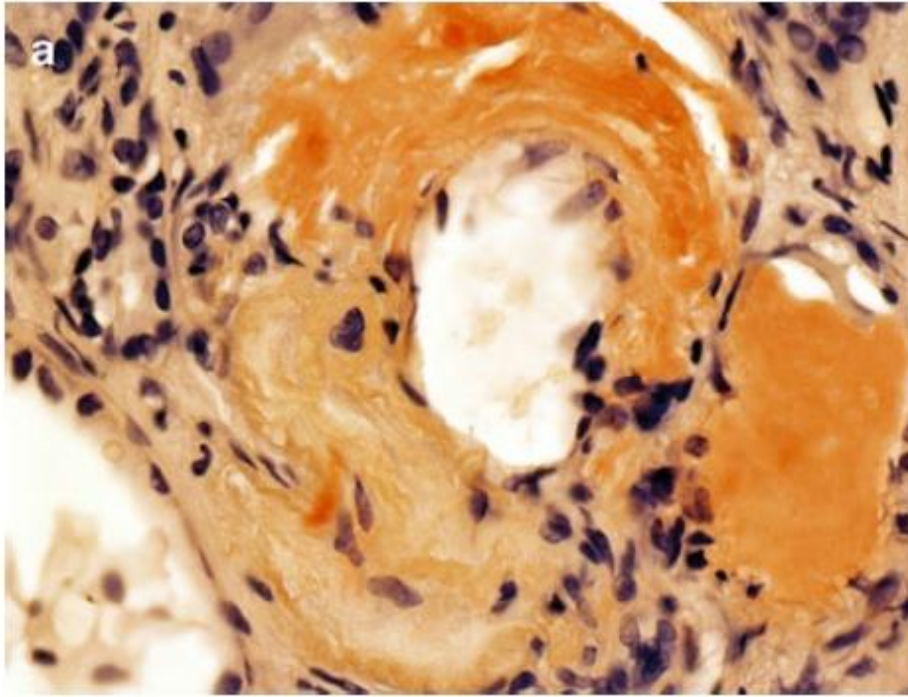
Амилоид в стенке
артерии. Исследование в
поляризованном свете.
Из-за двойного
лучепреломления
амилоид светится сине-
зеленым, желтым, желто-
зеленым аномальным
цветом



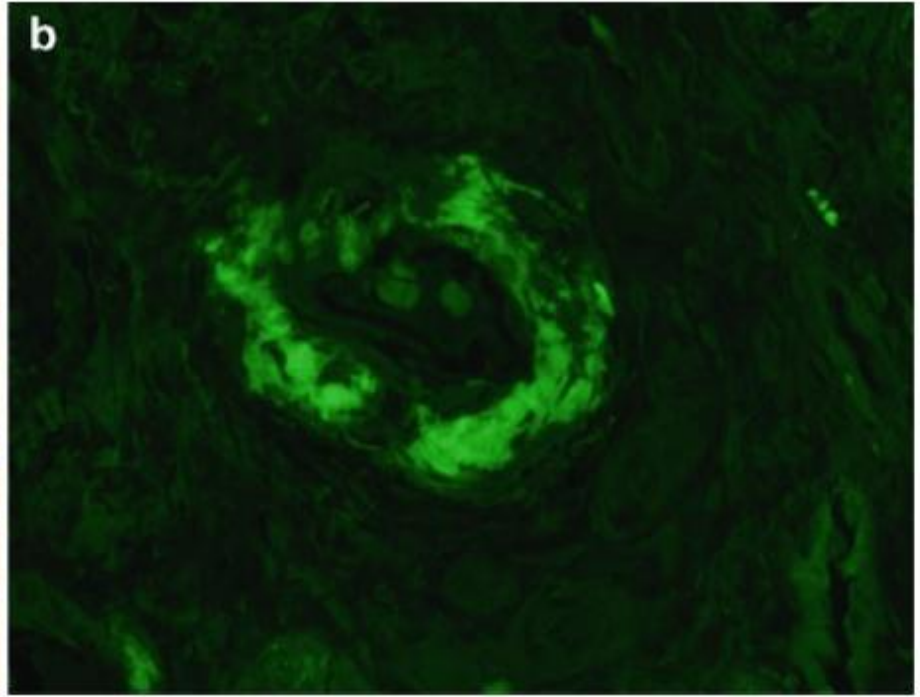
Окраска тиофлавином Т - наиболее легкий и высокочувствительный метод определения амилоида.

Для объективного анализа, использование метода с КК требует последующего контрольного исследования с помощью поляризационной микроскопии с выявлением результата двойного лучепреломления – зеленого свечения (цвет зеленого яблока «apple green»), которое свидетельствует о наличии структур амилоидной природы. Визуализировать это аномальное явление иногда затруднительно из-за низкой чувствительности. Конго-красный – это прямой краситель различных близких (сходных) по составу фибриллярных и не фибриллярных материалов. Протокол этой окраски включает этапы промывания, что может привести к заметным уровням фона окрашивания и низкой воспроизводимости. Напротив, флуорогенные компоненты дают высокую флуоресценцию только тогда, когда они связываются с конкретной молекулярной организацией.

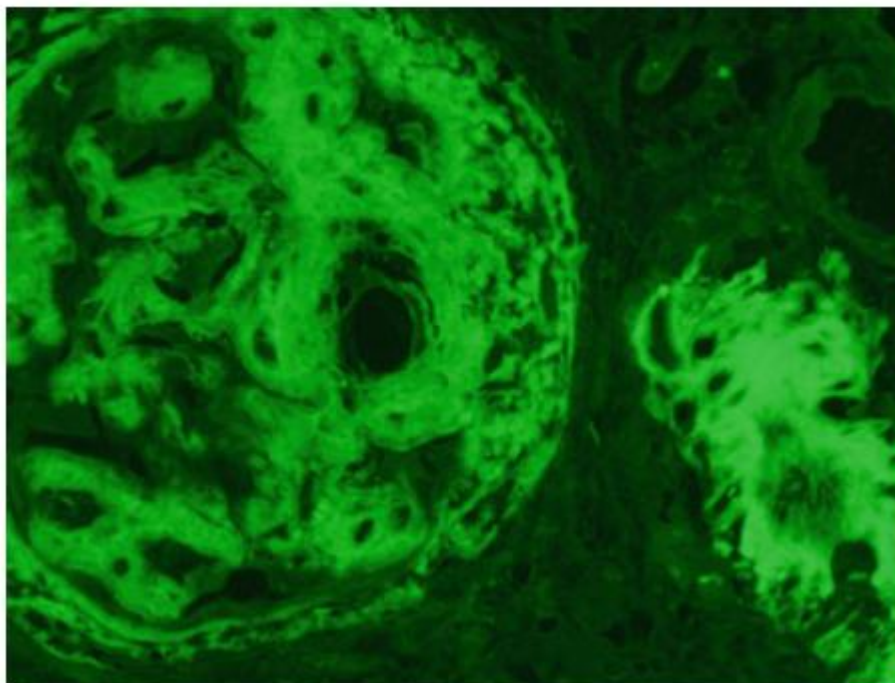
В 1959 Vassar and Culling описали флуоресцентный краситель – тиофлавин Т, как эффективный флуоресцентный маркер амилоида в гистологии. Они отметили, что этот краситель избирательно локализовался в амилоидных отложениях вследствие чего экспонируя повышение флуоресцентного свечения



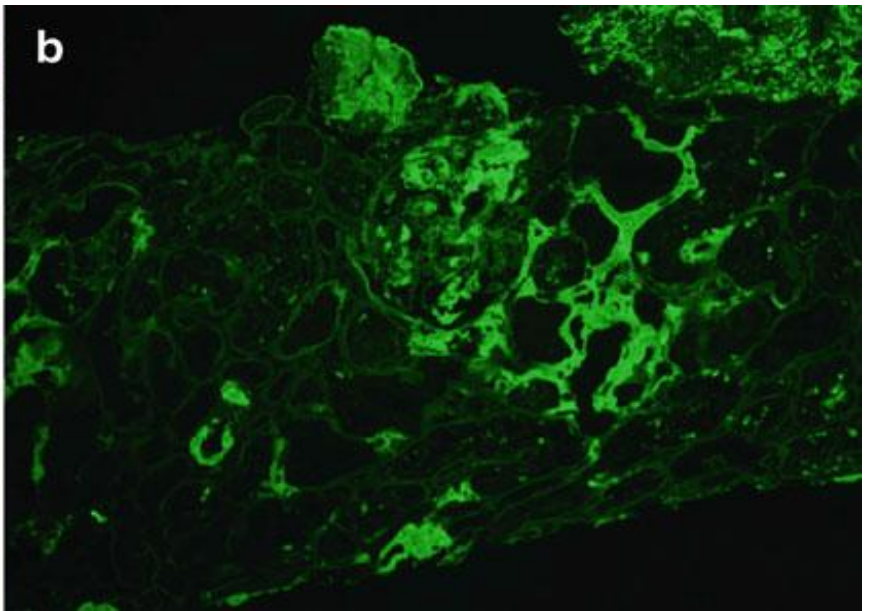
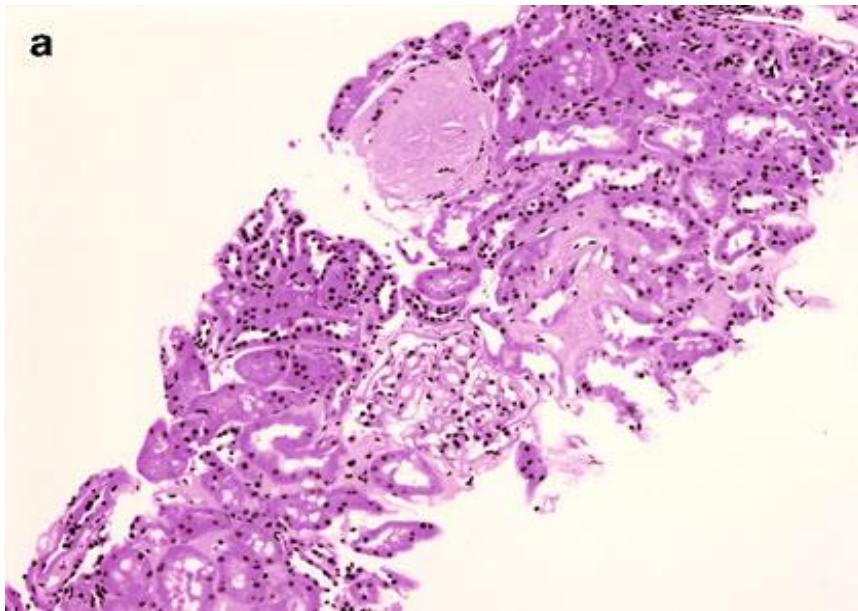
а) Стенка сосуда с отложением амилоидоза при AL-амилоидозе почек. Конгофилия (оранжево-розовый цвет) стенки сосуда, обусловленная отложением амилоидоза. Окраска КК в ярком свете. X 750



б) Стенка сосуда с отложением амилоида при почечном AL-амилоидозе. Пестрая яркая желто-зеленая флуоресценция, наиболее яркая в амилоидосодержащих участках сосудистой стенки. Окраска тиофлавином Т с использованием стандартной иммунофлуоресцентной микроскопии. X 700



Гломерулы с массивными амилоидными отложениями с выраженной флюоресценцией при окраске тиофлавином Т. Х700



а) Эозинофильный, аморфный, гиалиноподобный материал в участках отложения амилоида в трех структурных компонентах почки: клубочках, интерстиции, экстрагломерулярных сосудах. Окраска гематоксилином и эозином X350

б) Отчетливая флюоресценция амилоидных отложений в трех структурных компонентах почки: клубочках, интерстиции, экстрагломерулярных сосудах. Окраска тиофлавином Т X350

Окраска тиофлавином Т на амилоид

- Рабочий раствор 0,5 % тиофлавина Т в 0,1 N HCL (хорошо смешать и профильтровать перед употреблением).
- Срезы депарафинизируются и обезвоживаются.
- Для исследования срезов используют гидрофобные маркеры, смежные срезы положительного контроля помещают в верхней части предметного стекла и обводят.
- Каплю рабочего раствора тиофлавина Т помещают на предметные стекла, которые затем держат во влажной камере 15 минут.
- Препараты прополаскивают в деионизированной воде (5 мин) и держат в ней, перевертывая предметные стекла.

Окраска тиофлавином Т на амилоид

- Замороженные срезы прополаскивают дважды в фосфатном буфере по 10 минут(PBS-phosphate buffer saline- Na_2HPO_4 -3,97g; KH_2PO_4 -1,12g;Nacl 4g; H_2O до одного литра).
- Инкубируют с тиофлавином Т1,а затем прополаскивают в буферном растворе и в деионизированной воде (по 5 мин.) перевертывая их. Окрашенные тиофлавином препараты исследуются в стандартном иммунофлуоресцентном микроскопе.
- Флуоресценция тиофлавина Т может возникать только тогда, когда он связывается с амилоидными фибриллами и дает яркую желто-зеленую флюоресценцию. Напротив, отсутствие амилоидных отложений дает очень слабую флуоресценцию.

Для окончательного установления диагноза амилоидоза необходимы хорошо оснащенные лаборатории, которые в состоянии осуществлять стандартные окраски и патологоанатомы, которые могут правильно интерпретировать результаты и способствовать решению проблем, связанных с клинической диагностикой амилоидоза.

Оценка окрашенных КК срезов и возможные сложности.

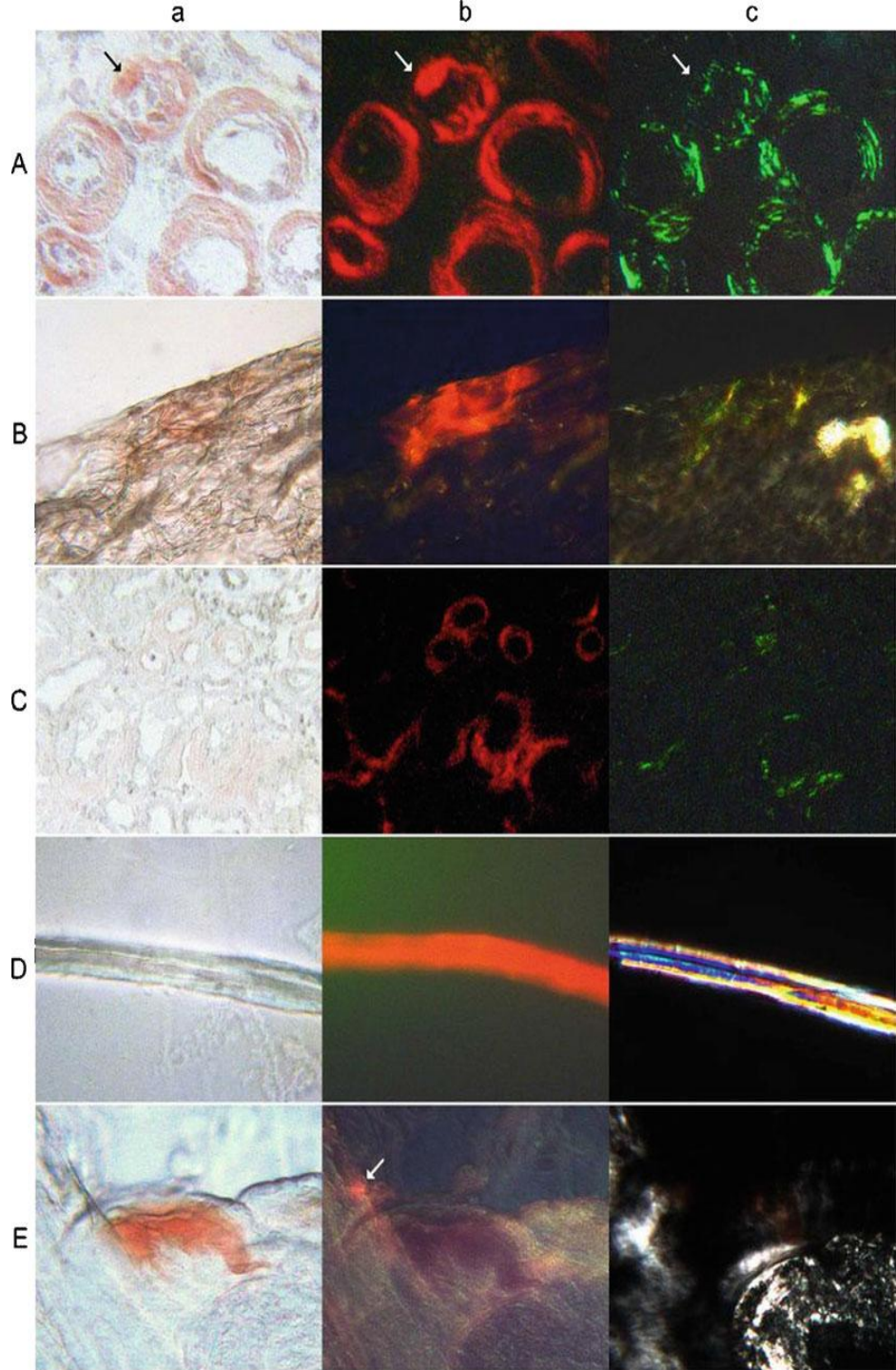
Окрашенные КК срезы должны быть оценены опытным специалистом с обязательным использованием положительного контроля. Микроскопию предпочтительно проводить в затемненной комнате. Классический метод КК включает оценку окрашенных КК срезов с использованием всех трех типов освещения (в ярком свете, флуоресценции и поляризованном свете), что позволяет выявить даже самые небольшие отложения амилоидоза. С обязательным сравнением с положительным контролем.

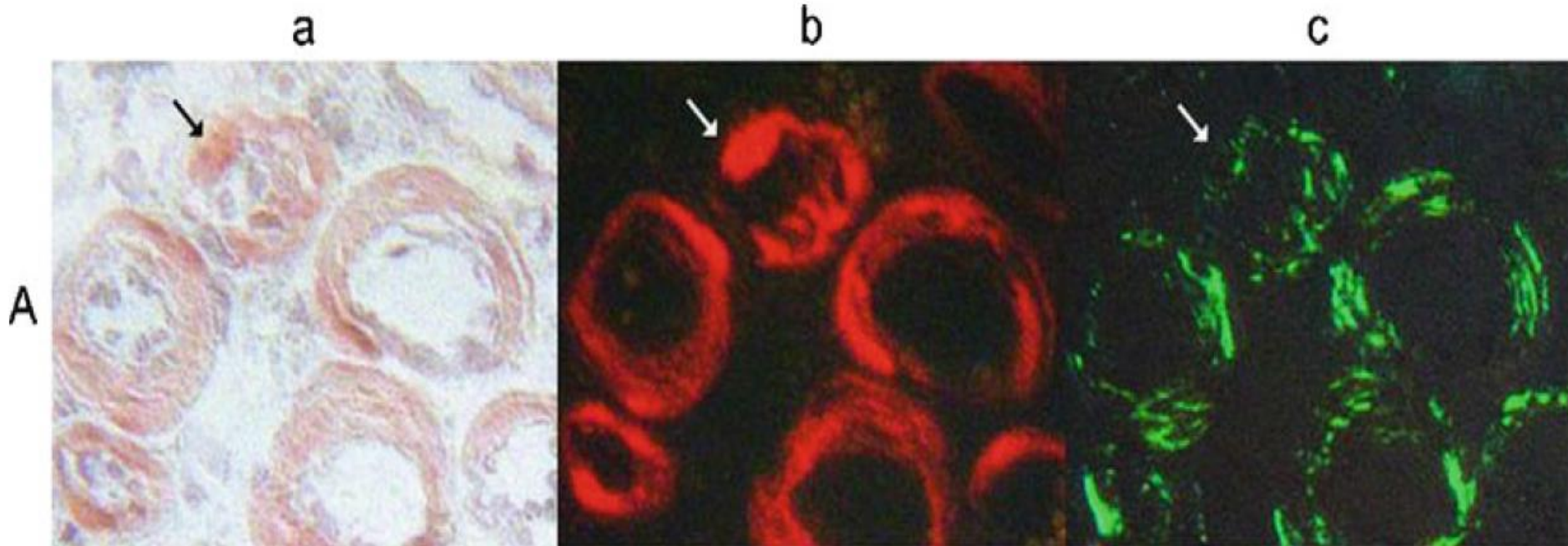
Фото а-с:

а) в ярком свете

б) флуоресценция

с) поляризованный свет





A

a

b

c



Фото A(a)
 Окраска КК.
 На срезах аутопсийного материала нормальной толщины (приблизительно 6 мкм) показан амилоид в сосудах почки красно-бурого цвета.

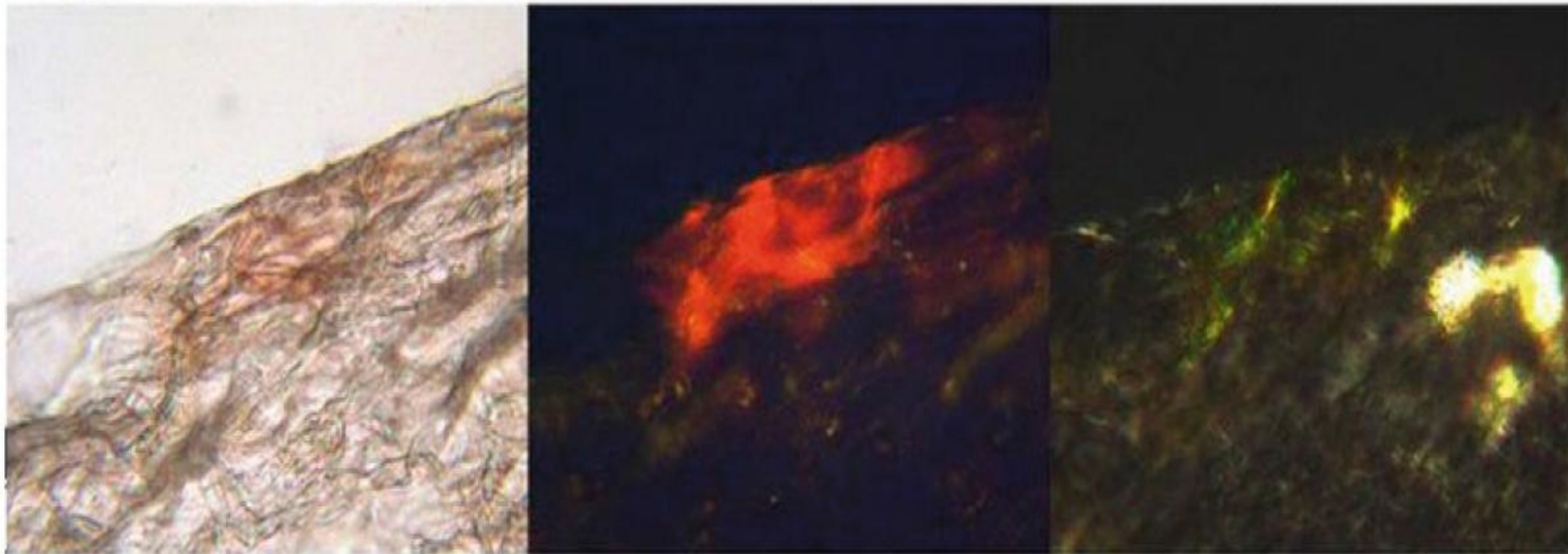
Фото (b)
 Тот же срез с КК и флюоресценцией (CRF)
 Здесь содержащие амилоид участки дают яркую оранжево-красную флюоресценцию.

Фото (c)
 Тот же срез в поляризованном свете, здесь участки, содержащие амилоид только фрагментарно, показывают патогномичное двойное лучепреломление зеленого света (green birefringence). Другие фрагменты, содержащие амилоид не показывают двойного лучепреломления и называются «поляризационной тенью».

a

b

c



B

Фото B(a) Аспират подкожной жировой ткани показывает красноватый участок содержащий амилоид (окраска КК), который на фото (b) дает отчетливо ярко оранжево-красную флюоресценцию (CRF). На фото (c) амилоид определяется двойным лучепреломлением (GB), которое обнаруживается только в отдельных участках амилоидных отложений, тогда как другие участки являются поляризационной тенью. Таким образом, на фото (b) снова только CRF показывает полностью все даже небольшие амилоидные отложения.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Наиболее точным методом определения типа амилоида является иммуногистохимический анализ с моноклональными антителами к белкам-предшественникам амилоида, однако он в настоящее время мало доступен.

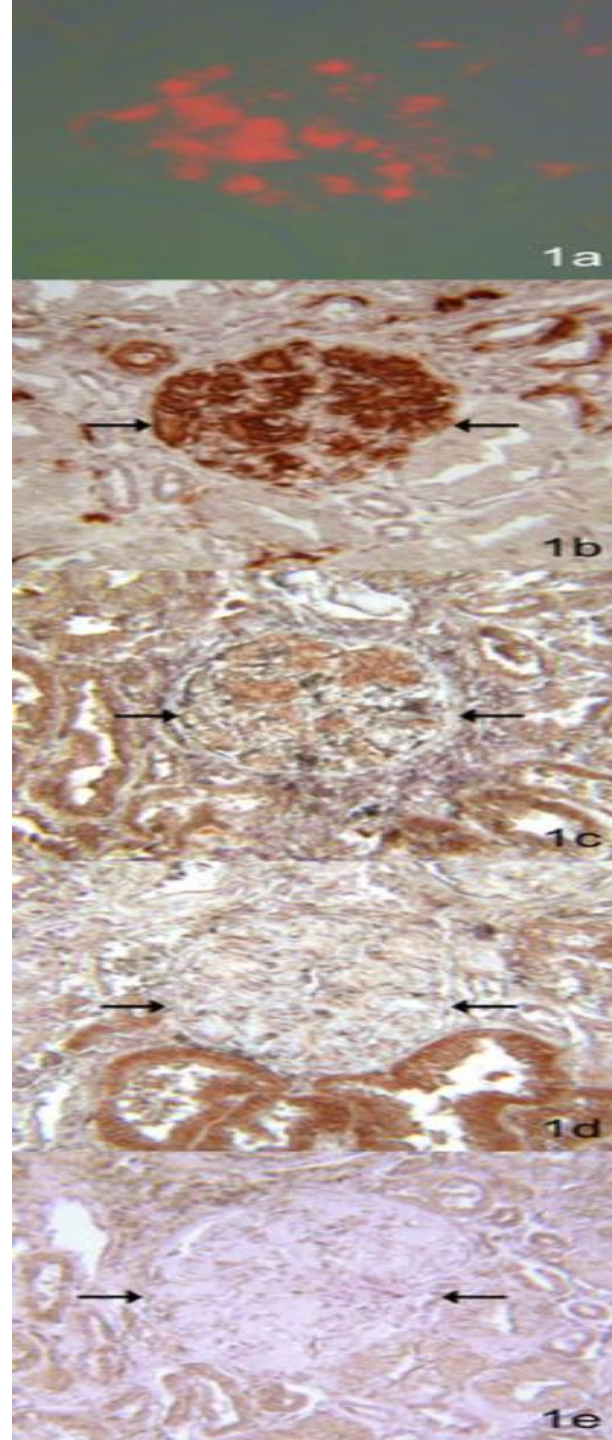
Frequency of amyloid classes among 626 patients with amyloidosis typed, using comparative IHC amyloid typing

Amyloid class	No. of patients	% of total
AL I	271	43.3
AL k	118	18.8
(AL, sum)	(389)	(62.1)
ATTR	93	14.9
AA	80	12.8
AFib	14	2.2
Ab2 M	11	1.8
ALys	6	1.0
AApoAI	5	0.8

Frequency of amyloid classes among 626 patients with amyloidosis typed, using comparative IHC amyloid typing

A b	4	0.6
APrP	2	0.3
ACys	2	0.3
AH g	2	0.3
AGel	2	0.3
AApoAll	1	0.2
SAA 4	1	0.2
Unknown	14	2.2
Sum total	626	100

a–e Diagnosing and typing of AA amyloid;
a, CRF;
b, Anti-AA;
c, anti-ALL;
d, anit-ALk;
e, anti-ATTR.

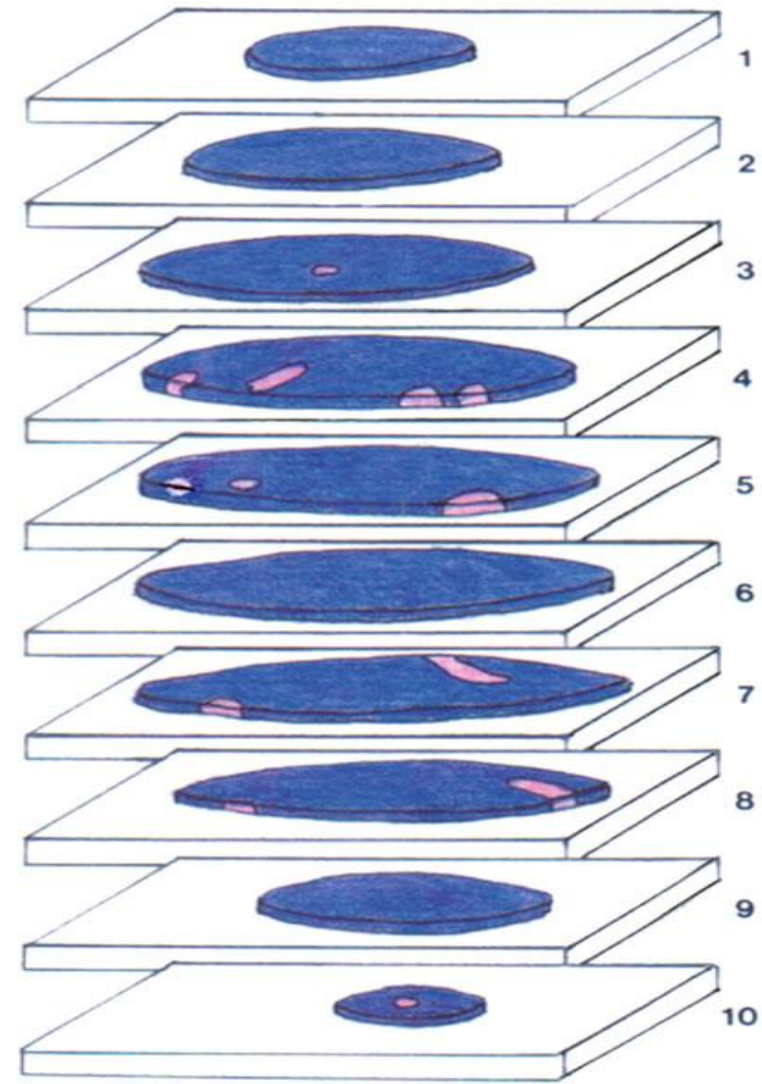
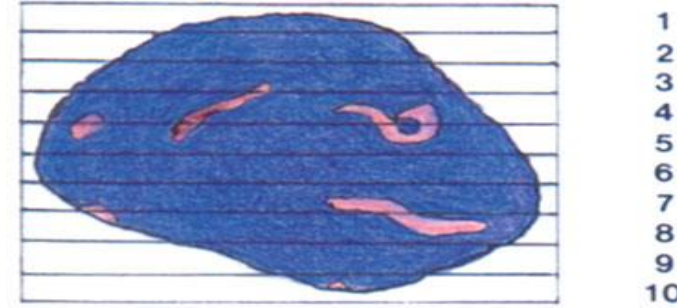


Важная особенность заключается в том, что ранние отложения амилоида не могут формироваться в одно и то же время во всех органах или не могут накапливаться с одной и той же выраженностью повсеместно.

При взятии небольших по объему биоптатов со скудным содержанием амилоида у больных на ранних стадиях развития амилоидоза часто возникает вопрос-Насколько репрезентативно исследование только одного или 2-х срезов?

На рисунке, маленький биоптат порезан на отдельные срезы и исследован на амилоид. На схеме срезы 1, 2, 6 и 9 с ложно негативным диагнозом. 3-й и 10-й срезы в которых мельчайшие отложения амилоида могут быть не определены без использования более чувствительных методов с КК и флюоресценцией (ККФ) и потеряны.

Заключение «нет амилоидоза» без дальнейшего квалификационного исследования является неполноценным и недостаточным. И негативный диагноз амилоидоза при исследовании только одного среза ткани никогда не может быть окончательным. Обязательно нужно исследовать 10, а иногда и более дополнительных срезов. Такой подход способствует уменьшению ошибочных заключений.



Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

1. Амилоидоз может быть диагностирован только при идентификации амилоидных отложений в тканях. Для более успешного выявления амилоида, толщина срезов не должна превышать 4-8 мкм.
2. Определение отложений амилоида с помощью достаточно убедительного метода окраски Конго-красным нельзя считать простым из-за возможных диагностических сложностей. Поэтому, окончательная оценка дается в хорошо оснащенных экспертных лабораториях.

Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

3. Негативная диагностика амилоида полученная с помощью одного сектора исследования никогда не может быть окончательной. Необходимо в каждом конкретном случае проводить комплекс исследований:

- а) чувствительность определения амилоида должна повышаться с использованием флуоресцентной микроскопии (CRF) или с помощью иммуногистохимии (когда тип амилоида становится известным)
- б) число исследуемых срезов должно быть увеличено до 10 (и более) для исключения ошибок и артефактов

Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

4. Данные клинического исследования, включающие показатели состояния крови, генетические мутации, характерные синдромы (карпально-туннельный синдром, макроглоссия, кардиопатия, почечная патология), могут только помочь заподозрить амилоидоз, но не могут сами по себе быть решающими в диагностике амилоидоза.

Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

5. Высокочувствительная диагностика в настоящее время достигла уровня изошренности, где амилоид может быть определен в его предельно исходных стадиях(даже в преклинической) перед тем как разовьется выраженное повреждение органов.

Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

6. Все возможности раннего выявления амилоида необходимо использовать для своевременного назначения патогенетического лечения, когда прогрессирование заболевания может быть благополучно приостановлено, и даже привести к регрессу, предотвращая фатальный исход.
7. В настоящее время любые амилоидные отложения требуют определения типа амилоида для уточнения тактики лечения, суждения о прогнозе с помощью возможных современных методов исследования.

Рекомендации для патологоанатомов и клиницистов

После обнаружения амилоида и установления его типа, клиницист должен получить сведения включающие следующую информацию:

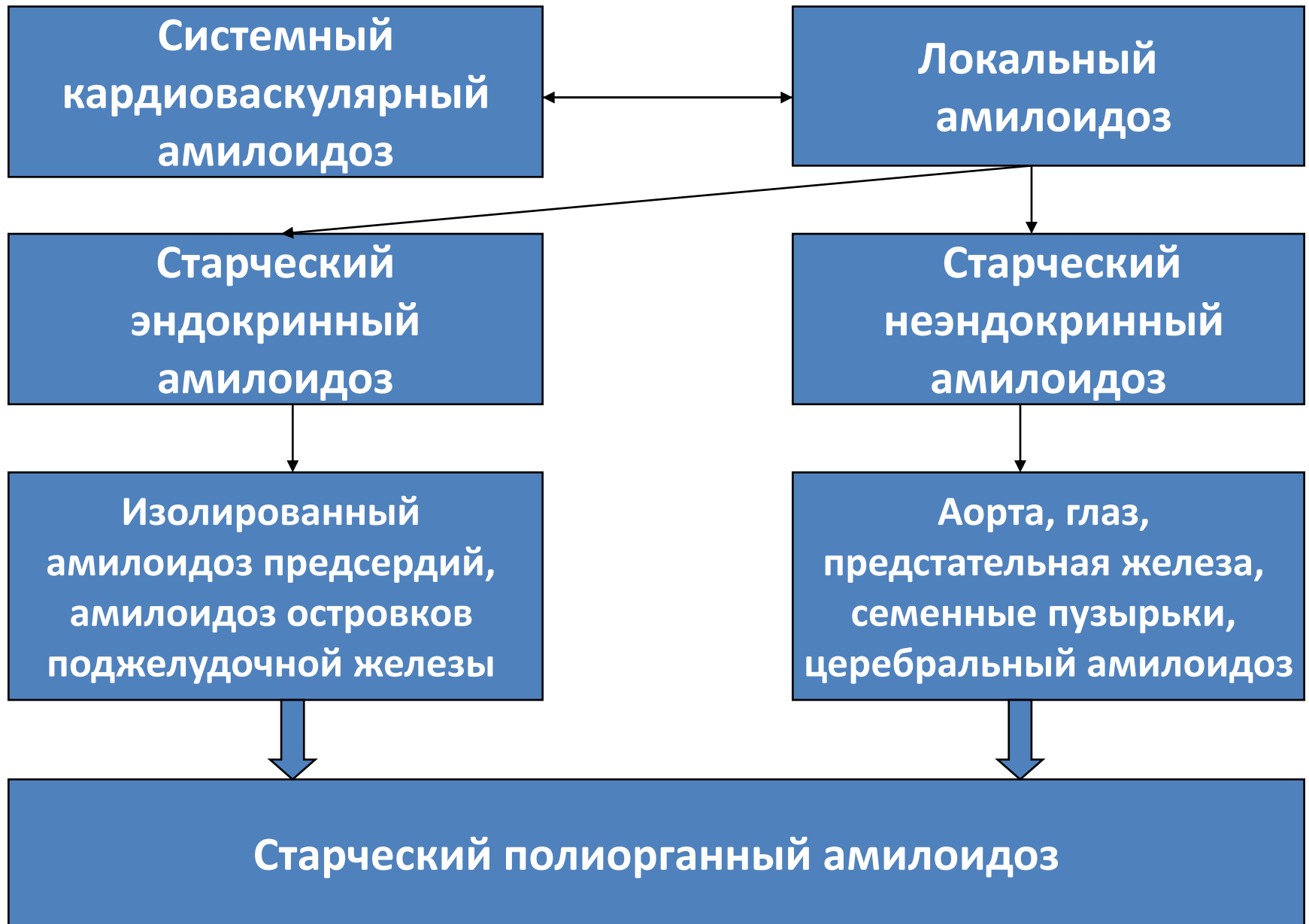
1. Полученный результаты должны быть презентабельными и включать записи свидетельствующие о надежности техники и наличие контролей.
2. Качество биопсии должно быть объективно истолковано что в значительной степени влияет на установку правильного диагноза (Было ли при ректальной биопсии взято достаточное количество подслизистых сосудов?)
3. Проблемы, которые не могут быть преодолены должны быть обозначены.
4. После того как получен негативный диагноз, никогда нельзя делать окончательного заключения, не принимая во внимание возможные ошибки и не сделав дополнительные срезы для исследований.
5. Уровень чувствительности использованного метода для определения амилоида должен быть обязательно упомянут. Так же должны быть сформулированы методы которые обладают высокой чувствительностью (CRF, CRIC/IHC, EM) и исключены ошибки обусловленные низкой чувствительностью методов определения.

Распространенность амилоидоза среди населения существенно различается в зависимости от клинической формы (локальный, системный), этнической принадлежности, географической зоны. Локальный старческий неэндокринный амилоидоз встречается повсеместно среди лиц старше 80 лет.



Старческий амилоидоз

В.В. Серов, В.В.Ермилов



Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Локальный старческий неэндокринный амилоидоз (AANF) встречается повсеместно среди лиц старше 80 лет. Накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о том, что почти все случаи диабета 2-го типа у людей пожилого возраста патогенетически связаны с амилоидозом островкового аппарата; амилоид при этом образуется из полипептида островковых β -клеток (AIAPP). В последние годы широко изучается проблема A β -амилоидоза головного мозга — центрального звена в патогенезе болезни Альцгеймера, самой частой формы деменций пожилых.

The extracerebral localized amyloid forms

Main location	Amyloid protein	Mother protein	Prevalence	Associated state or disease
Different organs	AL	Monoclonal immunoglobulin light chain	Rare	Local monoclonal plasma cell clone
Different organs	AH	Monoclonal immunoglobulin heavy chain	Very rare	Local monoclonal plasma cell clone
Islets of Langerhans	AIAPP	IAPP	Common	Aging, type 2 diabetes
Anterior pituitary	APro	Prolactin	Common	Aging
Parathyroid glands	?	?	Common	Aging
Cardiac atria	AANF	Atrial natriuretic factor (peptide)	Common	Aging, atrial fibrillation?
Endocrine tumors	Varying	Polypeptide hormones	Common in many tumors	Tumors
Seminal vesicles	ASem1	Semenogelin 1	Common	Aging
Skin	?	?	Rare	Lichen amyloidosis, MA

The extracerebral localized amyloid forms

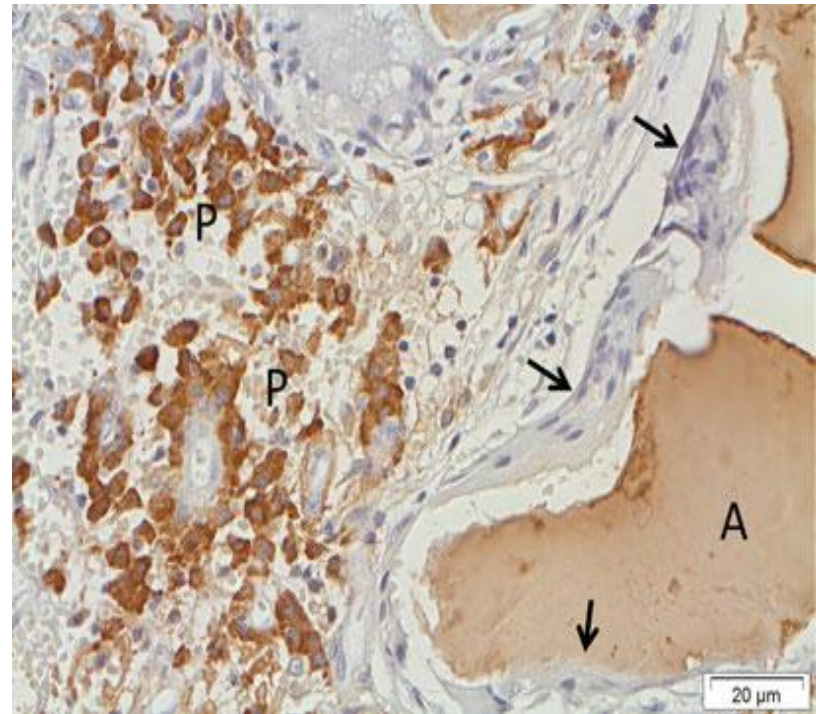
Skin	Alns	Insulin	Rare?	Iatrogenic at site of injection
Skin tumors	?	?	Common	Tumors and dysplasia
Calcifying epithelial odontogenic tumor; unerupted tooth follicles	AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	Common in tumors	Tumors
Thoracic aorta, other arteries	AMed	Lactadherin	Common	Aging, aortic aneurysm and dissection?
Arterial intima Cardiac valves	AApoAI, +?	Apolipoprotein AI	Common	Atherosclerosis
Joints, cartilage	AApoAI, ATTR	Apolipoprotein AI, transthyretin	Common	Aging
Cornea	AKer ALac	Keratoepithelin Lactoferrin?	Rare Rare	Corneal dystrophies
Corpora amylacea of lung, prostate	?	?	Common	Aging

Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

Локальный амилоидоз в легких (ИГХ моноклональные антитела к амилоидным белкам AL амилоидоза).

Амилоидные отложения (А) и плазмоциты (Р) показывают выраженную положительную иммунную реактивность.

Тесно к амилоидным массам прилегают многоядерные гигантские клетки (стрелки).

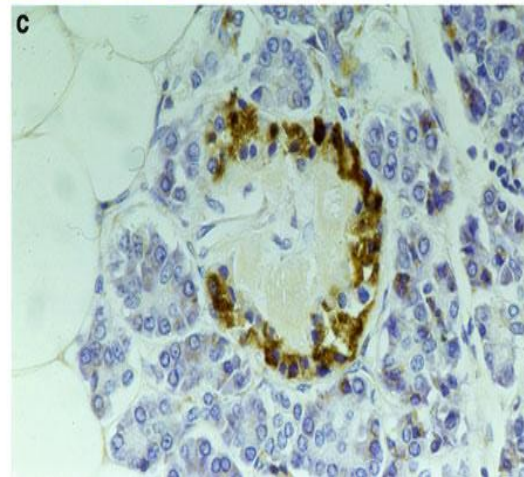
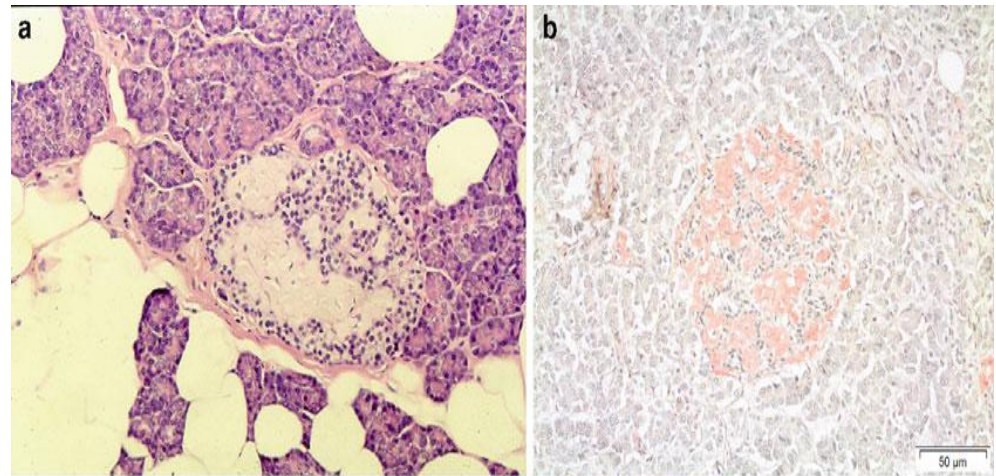


Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

(а) окраска Н&Е срезов поджелудочной железы больного сахарным диабетом 2 типа. Массивные отложения амилоида в островках.

(б) окраска КК. В подобном островке амилоидные массы бледного оранжево-розового цвета.

(с) перегруженный амилоидом островок (ИГХ антитела к инсулину в дистрофических бета- клетках).

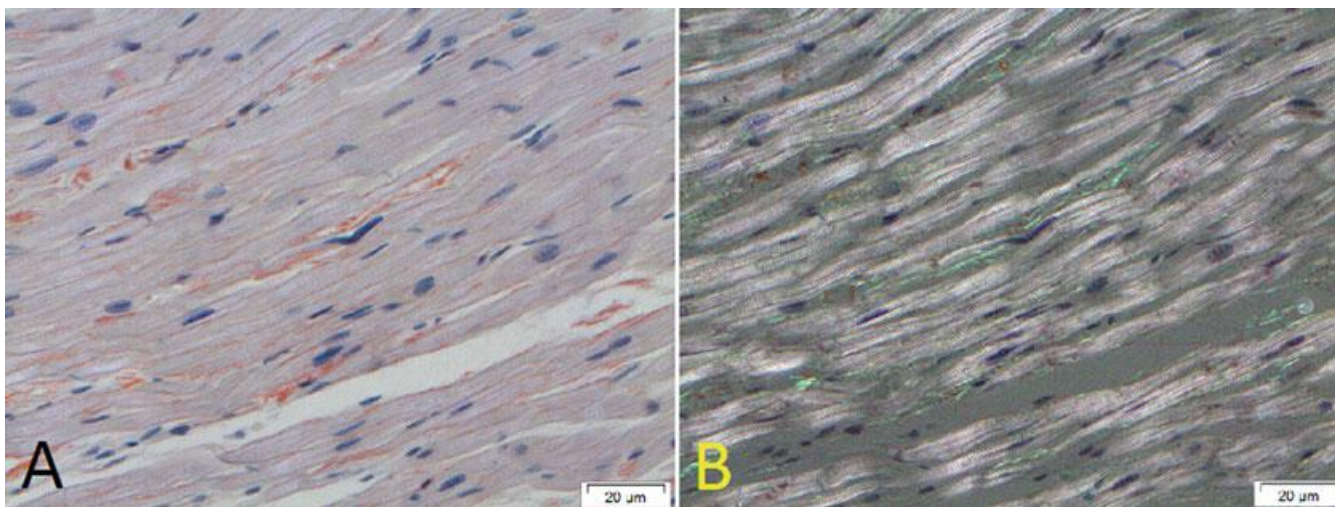


Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

Характерное расположение AANF
(предсердный натрийуретический фактор)
амилоида при изолированном амилоидозе
предсердий

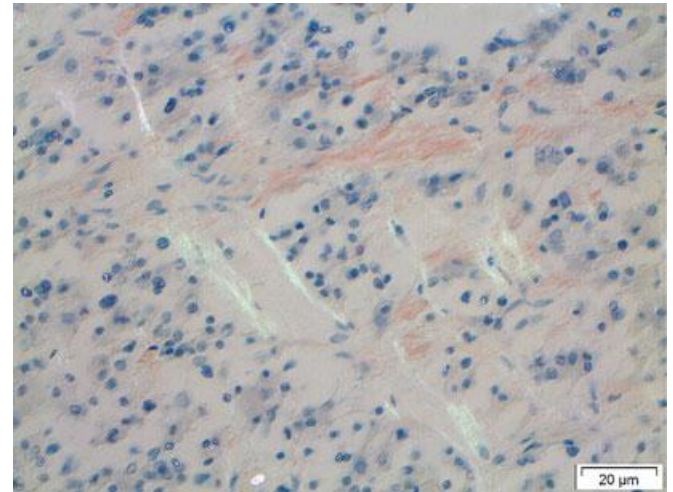
(**a**) в обычном свете

(**b**) в поляризованном свете



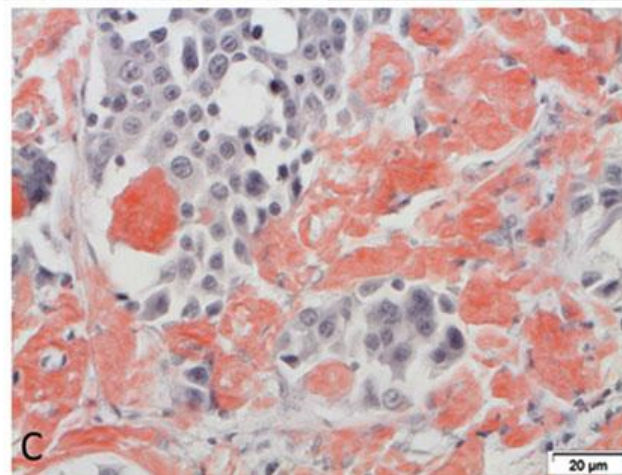
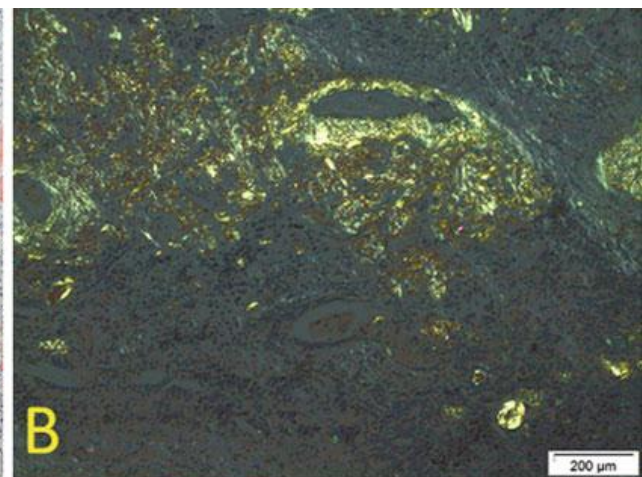
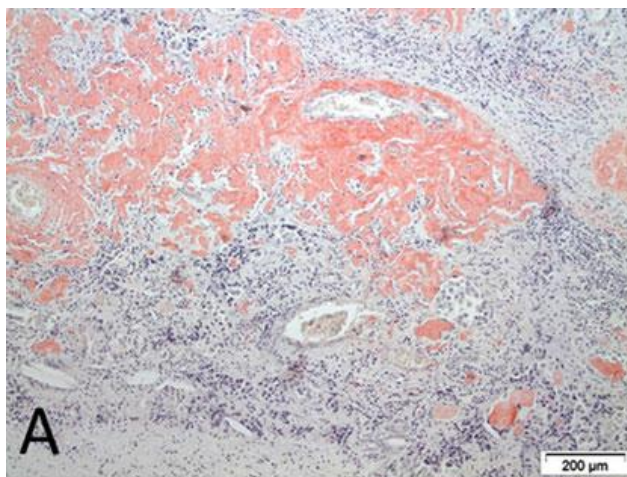
Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

Аденогипофиз пожилого человека.
Разбросанные глыбки амилоида трудно
определяемы из-за низкой
чувствительности к КК.



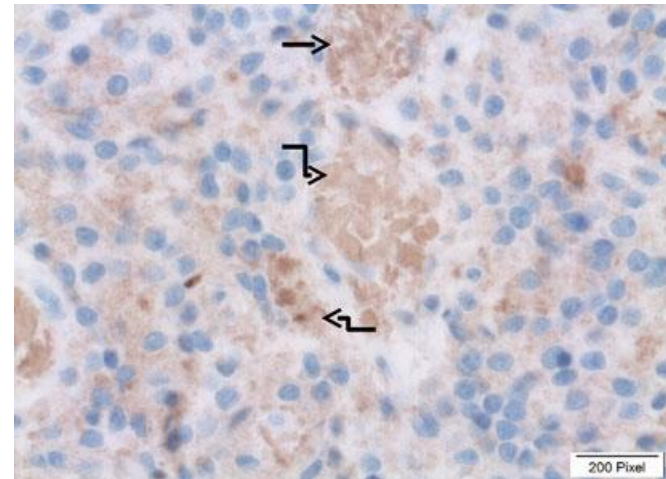
Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

Метастаз медуллярной карциномы с большим содержанием амилоида
(а) окраска КК в обычном свете
(б) тот же самый участок в поляризованном свете
(с) опухолевые клетки тесно прилегающие к амилоидным массам



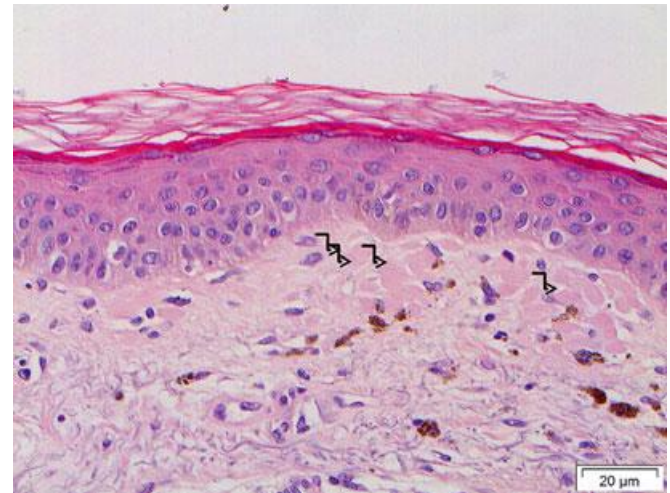
Локальный амилоидоз и амилоидоз связанный со старением (старческий) вне ЦНС

Инсулинома с большим содержанием амилоида (ИГХ антитела к IAPP (амилин)).



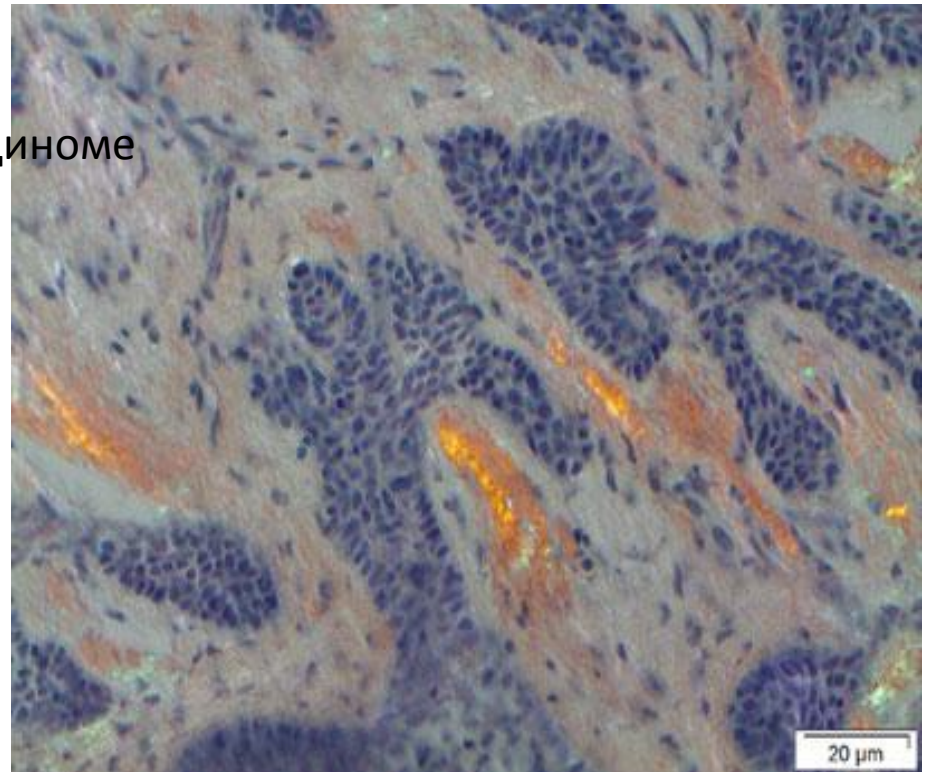
Локальный амилоидоз в коже

Пятнистый кожный амилоидоз
(окраска Н&Е).
Амилоид(стрелки) определяется в
виде небольших глыбок на
границе с клетками базального
слоя с большим количеством
меланофагов (характерная
картина для лишайного и
пятнистого амилоидоза).



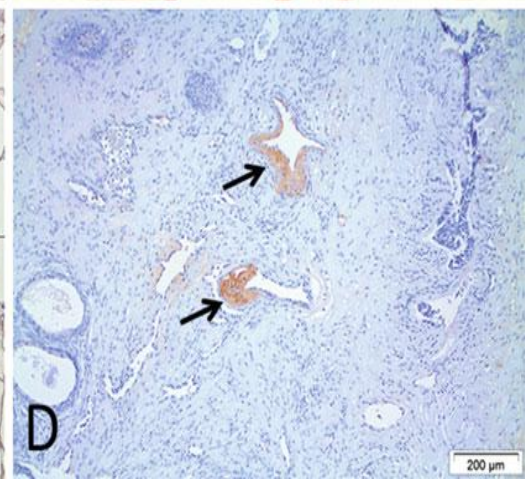
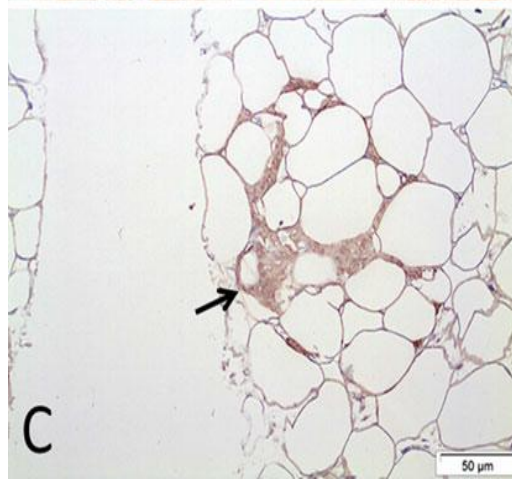
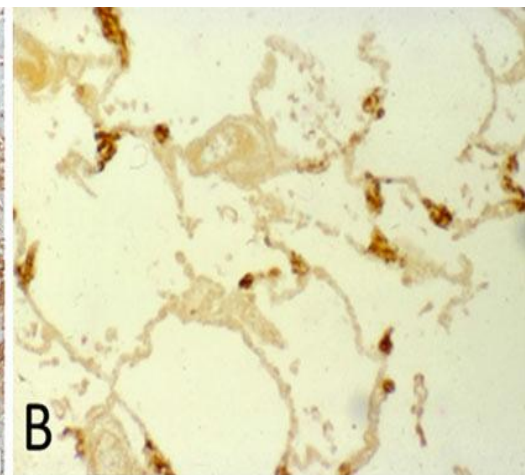
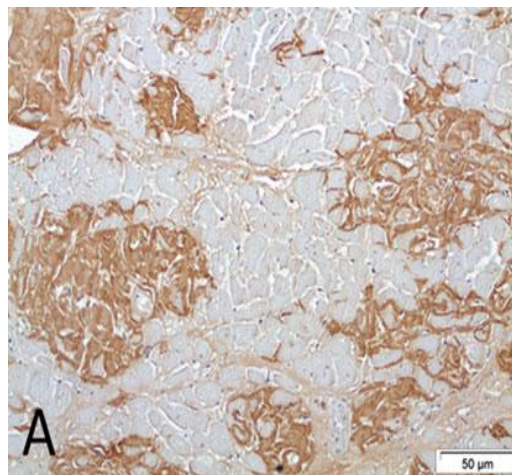
Амилоид в опухолях кожи

Амилоид в базальноклеточной карциноме
(окраска КК).



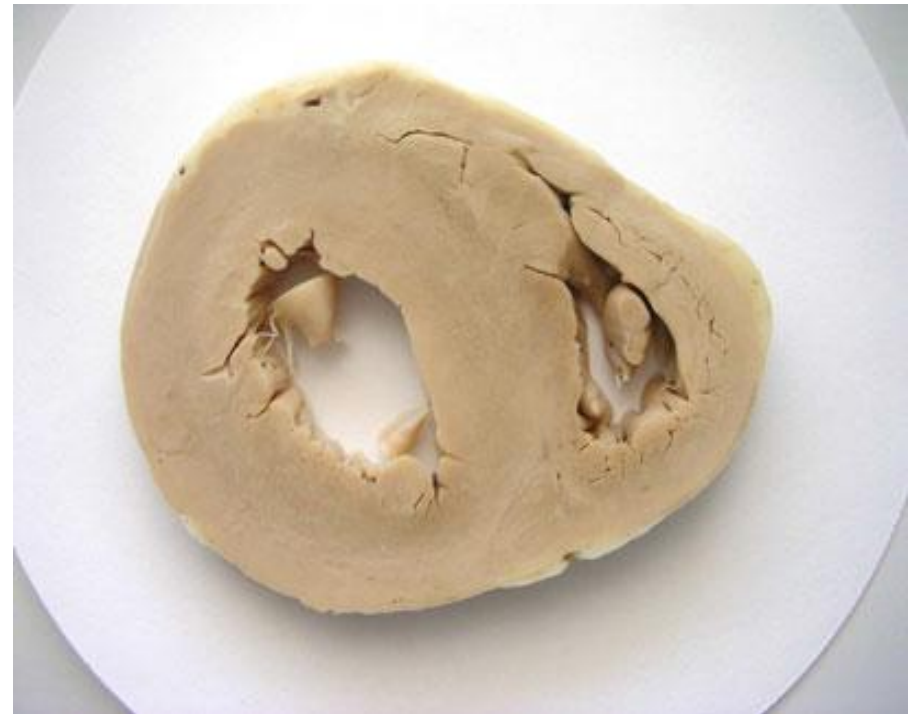
Старческий системный амилоидоз и амилоид в периферических сосудах

- (**a**) старческий системный амилоидоз в миокарде с умеренным количеством иммунопозитивного амилоида (антитела к производным транстиретина)
- (**b**) эти же антитела в ткани легкого
- (**c**) иммунореактивный амилоид (стрелка в подкожной клетчатке и в стенке сосудов как проявление старческого системного амилоидоза
- (**d**) небольшое количество амилоида в стенке сосудов предстательной железы



Старческий системный амилоидоз и амилоид в периферических сосудах

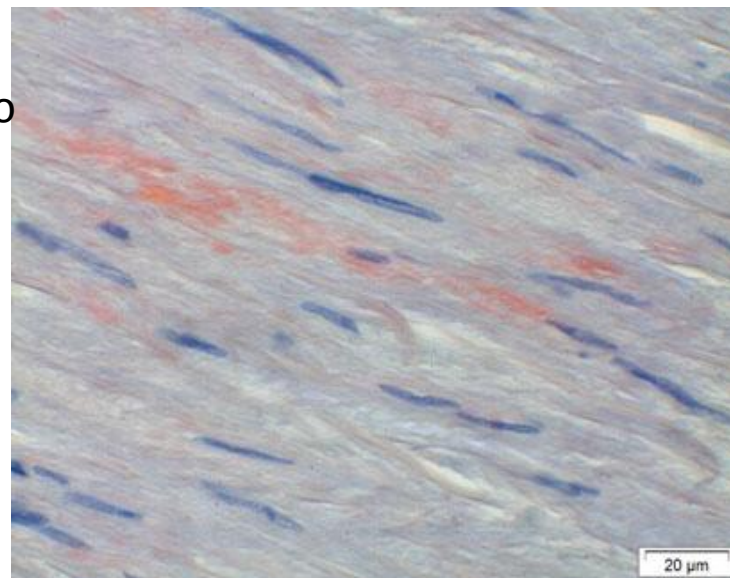
Поперечный срез сердца больного с выраженным старческим системным амилоидозом. Сердце равномерно инфильтрировано амилоидом.



Амилоидоз средней оболочки аорты и других крупных артерий

Внутриклеточный амилоид в средней оболочке аорты пожилого человека (окраска КК).

Локальный амилоидоз часто поражает среднюю оболочку аорты и других крупных артерий пожалуй чаще всех форм амилоидоза человека с преимущественным отложением в грудном отделе аорты и в меньшей степени в ее абдоминальном отделе.



Амилод в атеросклеротических бляшках и в клапанах сердца

Локальные отложения амилоида очень часто формируются в прогрессирующих атеросклеротических повреждениях. Особенно часто конгофильный амилоидный материал обнаруживается в участках образования извести и в некротизированном центре бляшек.

Осложненная атеросклеротическая бляшка аорты (окраска КК). Амилоидные отложения окрашиваются неравномерно, с участками интенсивного окрашивания (толстая стрелка) и участки с диффузным слабым окрашиванием амилоида (тонкие стрелки).

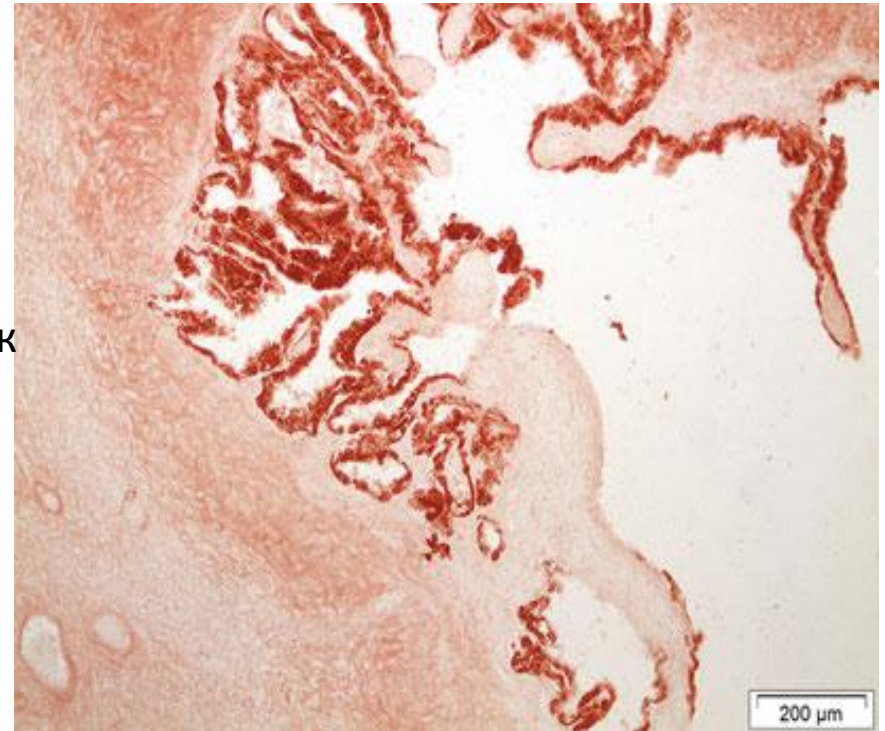


Амилоид в семенных пузырьках

Амилоидные отложения в семенных пузырьках достаточно частое явление связанное со старением. Это обычно «старческий» амилоид, редко встречающийся до 50 лет, затем учащается и составляет 20% после 75 лет.

Типичное расположение амилоида в семенных пузырьках.

Амилоид располагается субэпителиально с последующей десквамацией (ИГХ антитела к фибриллярному белку ASemI).

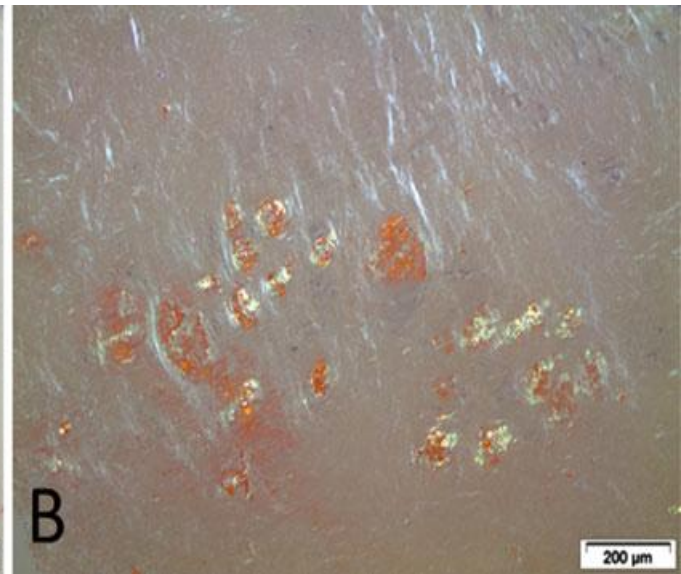
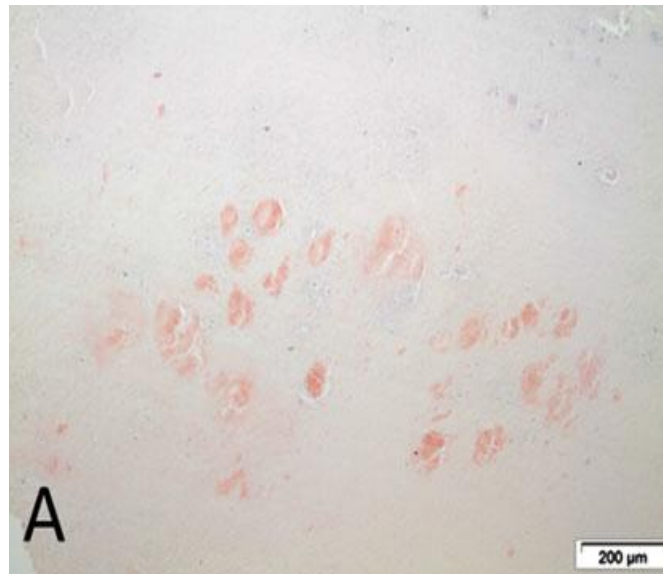


Амилоидоз в суставах, связках и сухожилиях

Вовлечение суставов при системном амилоидозе особенно типа А в 2М известно, но и локальный амилоидоз часто вовлекает в процесс суставы, сухожилия и связки. Амилоидные отложения едва заметны без дополнительных окрасок, особенно в тазобедренных, коленных суставах, в межпозвоночных дисках и связках.

(a) Амилоидные отложения (окраска КК) в дистрофически измененных межпозвоночных дисках (старческий амилоид).

(b) в поляризованном свете



CNS amyloidoses: Summary

Type	Pathology	Genetics	Clinical
A b	Diffuse plaques Neuritic plaques/NFTs CAA (mild)	Down's A b PP Swe690/691 A b PP V717	Dementia
A b	CAA (severe)	A b PP Dutch mutations	Lobar hemorrhages, ± dementia
BR12	Plaques, NFTs, CAA	BR12 gene chromosome 13	Dementia
Prions	Plaques/spongiform changes	sCJD fCJD vCJD	Rapid dementia, ± ataxia, cortical blindness
TTR	Leptomeningeal CAA	Transthyretin gene mutations chromosome 18	Seizures, hemorrhages, ± dementia
Gelsolin	CAA, colocalizes with Lewy bodies	Gelsolin gene mutations Chromosome 9	Lattice corneal dystrophy, cranial and peripheral neuropathy
Cystatin C	CAA can be colocalized in A b plaques of AD (wild type)	Icelandic mutation	Lobar hemorrhages
AL	Amyloidoma, leptomeningeal CAA	Sporadic type	Tumor-like lesions, focal hemorrhages

AD Alzheimer's disease, A b amyloid b, TTR tranthyretin, AL light chain amyloid, BR12 British amyloid protein, CAA cerebral amyloid angiopathy, A b PP amyloid b precursor protein, sCJD sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, fCJD familial Creutzfeldt–Jakob disease, vCJD variant Creutzfeldt–Jakob disease

(a) (*Upper row , left column , high magnification*)

Neocortical amyloid core (neuritic) plaque. H&E stain.

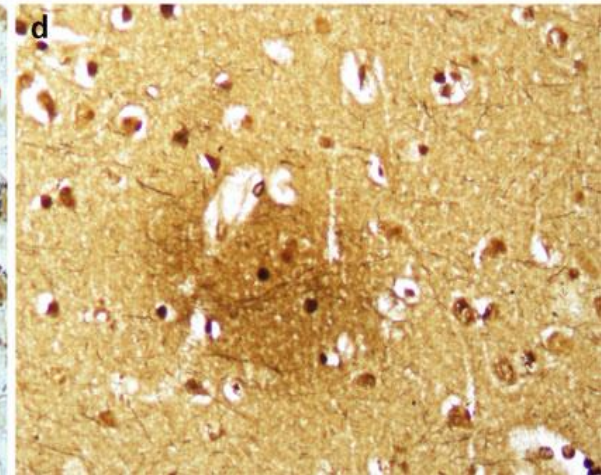
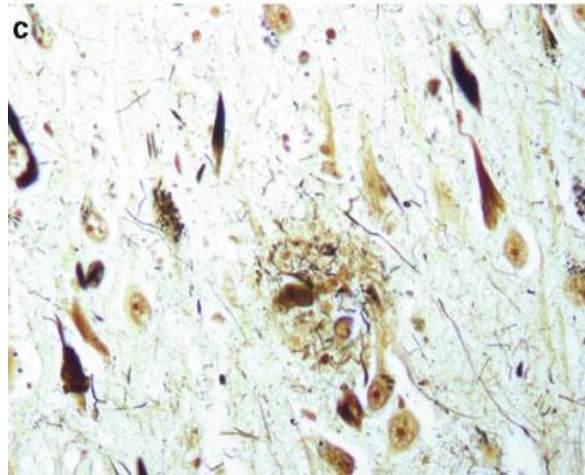
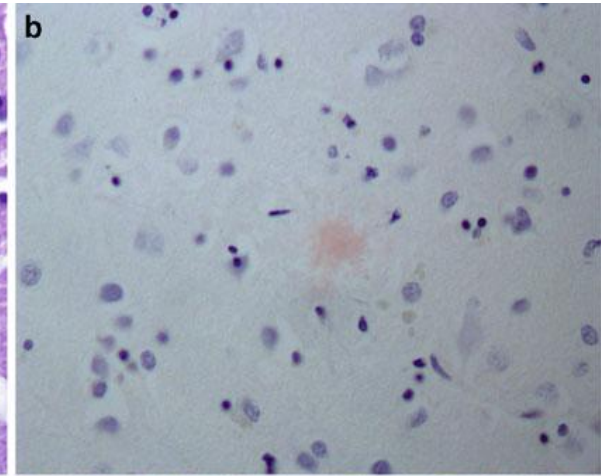
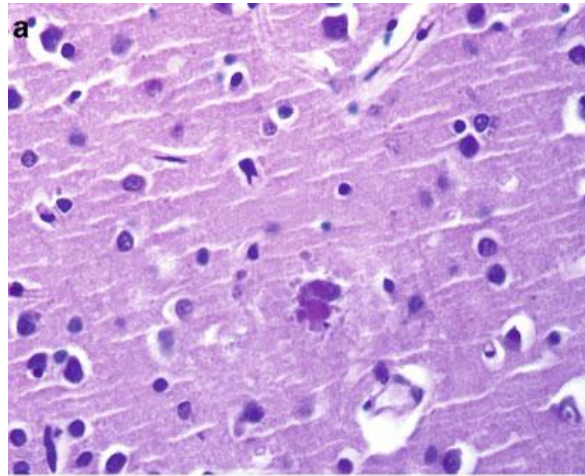
(b) (*Lower row , left column*)
Amyloid plaque, Congo red
stain, bright field.

(c) (*Upper right column , high magnification*)
Neocortical amyloid neuritic plaque, Bielschowsky silver stain.

(d) (*Lower row , right column , medium magnification*)
Neocortical diffuse amyloid plaque.

Bielschowsky silver stain (shown). These plaques contain pre-amyloidotic deposits of β protein that are detectable by immunohistochemistry (not shown). The deposits are silver positive (shown) but Congo red negative (not shown)

Neurodegenerative Diseases



Cerebral Amyloid Angiopathy

(a) (*Upper row , left column , medium magnifi cation*)

Leptomeningeal CAA, H&E stain.

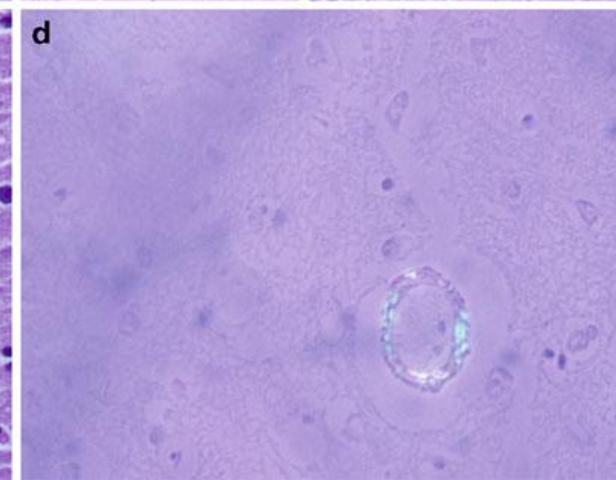
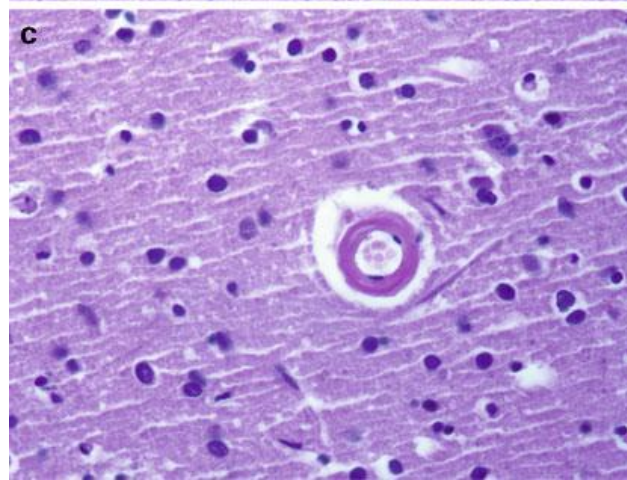
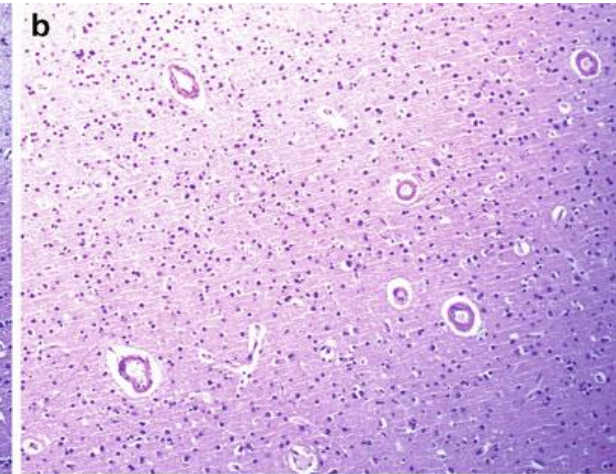
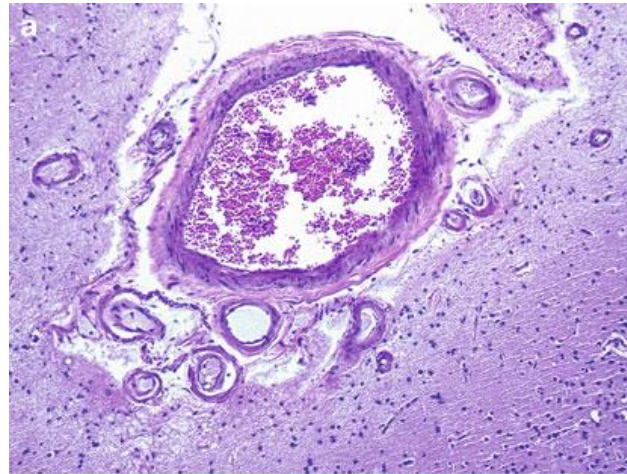
(b) H&E (*Upper row , right column , medium magnifi cation*) Neocortical CAA,

H&E stain. (c) (*Lower row , left column , high magnifi cation*)

Individual neocortical vessel with CAA, H&E stain. (d)

(*Lower row , right column , high magnifi cation*) Individual

neocortical vessel with CAA, Congo red stain viewed under polarized light with birefringence of amyloid deposits



Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Системные формы амилоидоза, по-видимому, менее часты, хотя частично это может быть связано с по-прежнему плохой распознаваемостью заболевания из-за многоликости его симптоматики. Так, системный AL-амилоидоз ежегодно выявляется с частотой 8 больных на 1 млн жителей США, заболеваемость AA-амилоидозом зависит от распространенности и результатов лечения тех или иных подлежащих амилоидозу заболеваний.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

В последние годы среди причин вторичного АА-амилоидоза повышается роль ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита и опухолей, в то время как хронические инфекции, гнойно-воспалительные заболевания отступили на второй план в условиях современной антибиотикотерапии.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Необходимо учитывать и возрастающее значение в структуре причин АА-амилоидоза хронических заболеваний кишечника — неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Распространение семейных вариантов системного амилоидоза изучено недостаточно. Можно полагать, что внедрение в практику специальных электрофоретических методов выявления в сыворотке мутантных форм амилоидогенных белков и методов генетического тестирования позволит определить истинную частоту семейного амилоидоза в России.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Современные классификации амилоидоза построены по принципу специфичности основного ФБА. В классификации ВОЗ 1993 г. [4] приведен тип амилоида, указаны известный белок-предшественник и клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

С клинических позиций целесообразно разделение амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы. Среди системных форм амилоидоза выделяют АА-, АL-, АТТR- и Ab2M(диализный)-амилоидоз (**табл. 1**).

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

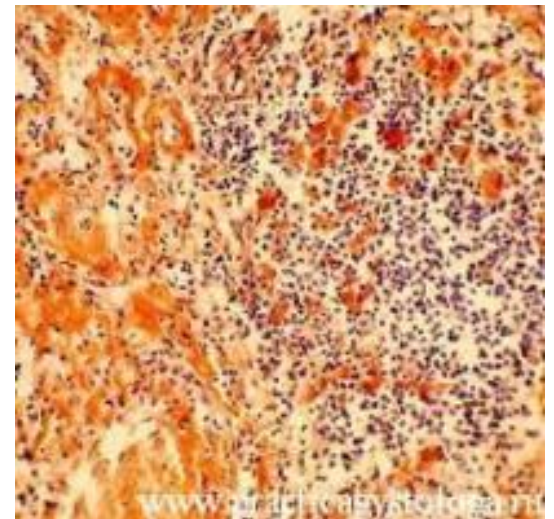
В группу АА-амилоидоза входит помимо вторичного реактивного амилоидоза также амилоидоз в рамках периодической болезни (средиземноморская лихорадка — заболевание с рецессивным типом наследования, наблюдающееся у выходцев из района Средиземного моря, характеризующееся рецидивирующими болями в животе, грудной клетке, суставах, с развитием амилоидоза у 40% больных).

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Амилоидоз при синдроме Макла — Уэльса (семейная нефропатия с крапивницей и глухотой) и некоторых других редких заболеваниях — TRAPS, гипер-IgD-синдром и др. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника — острофазового белка SAA, продуцируемого при воспалении. SAA является α-глобулином, по своим функциональным свойствам близким С-реактивному белку.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Группа AL-амилоидоза включает первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при миеломной болезни и В-клеточных опухолях (болезнь Вальденстрема и др.), т.е. различных проявлениях В-лимфоцитарной дискразии, при первичном AL-амилоидозе относительно более доброкачественной.



Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Группу наследственного ATTR-амилоидоза составляют семейная амилоидная полинейропатия, реже кардиопатия и нефропатия, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, и системный старческий амилоидоз.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Наследственный семейный амилоидоз является результатом мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстиретина. Мутантный транстиретин имеет точковую замену в молекуле.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

К ATTR-амилоидозу относится также системный старческий амилоидоз. Однако в отличие от наследственного семейного амилоидоза в его основе лежит нормальный транстиретин.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

При Ab2M(диализном)-амилоидозе белком-предшественником является b2-микроглобулин (b2M), который не фильтруется через большинство диализных мембран современного типа и задерживается в организме. Уровень в сыворотке b2-микроглобулина у больных на длительном гемодиализе повышается в 20—70 раз, приводит в среднем через 7 лет к амилоидозу.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Среди локальных форм амилоидоза предлагают выделять старческий амилоидоз, встречающийся среди людей 70—80 лет, и нестарческий локальный амилоидоз, среди старческого локального амилоидоза, в свою очередь, — эндокринные и неэндокринные формы.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Практическое значение имеет амилоидоз островков поджелудочной железы (AIAPP) у стариков. Среди неэндокринных старческих амилоидозов важное значение имеет церебральный амилоидоз (Ab), который рассматривают как основу церебральной деменции Альцгеймера. Предшественником амилоида при болезни Альцгеймера считают сывороточный b-протеин, откладывающийся в старческих бляшках, мозговых нейрофибриллярных сплетениях и сосудах.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Локальный амилоидоз наблюдается и у молодых людей. Выделяют нестарческий ALUD-амилоидоз, т.е. амилоидоз, возникающий в эндокринных опухолях, и амилоидоз различных локализаций, в том числе развивающийся на деструктивной основе, в том числе на искусственных клапанах и сосудах.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Этиология и патогенез

Амилоидоз полиэтиологичен. Основное значение придают амилоидогенности основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Амилоидогенность определяется изменениями в первичной структуре белков-предшественников, закрепленными в генетическом коде или приобретенными в течение жизни вследствие мутаций. Для реализации амилоидогенного потенциала белка-предшественника необходимо воздействие ряда факторов, таких как воспаление, возраст, физико-химические условия *in situ*.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Конечный этап амилоидогенеза — образование фибрилл амилоида в межклеточном матриксе из белков-предшественников — остается во многом невыясненным. По-видимому, это многофакторный процесс, имеющий свои особые черты при разных формах амилоидоза.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Важную роль в амилоидогенезе играют, по-видимому, «возрастные» триггеры, о чем свидетельствует возможность развития старческого амилоидоза на основе нормального (немутантного) транстиретина.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Клиническая картина

Клиническая картина при разных формах амилоидоза различна. К основным органам-мишеням при AL-амилоидозе относят сердце, желудочно-кишечный тракт, а также почки.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Среди органов-мишеней АА-амилоидоза первое место отводят почкам, часто также поражаются печень, селезенка, кишечник.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

При семейном, в частности ATTR-амилоидозе, наиболее часто поражается периферическая нервная система в виде сенсорно-моторной нейропатии и отмечается нарушение автономных (вегетативных) функций. Кроме периферической нервной системы могут быть вовлечены сердце, желудочно-кишечный тракт, почки.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Системный старческий транстиретиновый амилоидоз является болезнью исключительно пожилых людей (старше 70 лет), по своим клиническим проявлениям он сходен с AL-амилоидозом, имеет в качестве основных органов-мишеней сердце, сосуды, но в отличие от AL-амилоидоза характеризуется в целом меньшей тяжестью поражения, нередким сочетанием с атеросклерозом.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Основными органами-мишенями диализного амилоидоза являются кости, суставы, периартикулярные ткани. Могут возникать переломы костей, требующие ортопедических мероприятий вплоть до протезирования.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Часто наблюдается синдром карпального канала (онемение и боль в средних трех пальцах кисти, распространяющиеся на предплечье) из-за сдавления срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Клиническая картина при наиболее практически значимых AL- и AA-амилоидозах представлена в **табл. 2 и 3.**

Таблица 2. *Частота основных синдромов
при AL-амилоидозе*

Синдром	Частота, % [7] (n=229)
Нефротический синдром	32
Хроническая почечная недостаточность	57
Застойная сердечная недостаточность	23
Ортостатическая гипотензия	14
Синдром карпального канала	24
Периферическая нейропатия	17
Синдром мальабсорбции	4

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Сердце — орган, часто вовлекаемый при AL-амилоидозе, при AA-типе клинически значимое поражение сердца наблюдается редко.

Амилоидоз сердца характеризуется в первую очередь поражением миокарда; в результате замещения амилоидом нарастает ригидность сердечной стенки, страдает функция диастолического расслабления.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Клинически это проявляется кардиомегалией (вплоть до *cor bovinum*), глухостью тонов сердца, застойной сердечной недостаточностью. В зависимости от локализации депозитов амилоида в миокарде могут наблюдаться синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, разнообразные аритмии, очаговые поражения миокарда (псевдоинфаркт).

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Поражение почек служит основным проявлением АА- амилоидоза, при AL-амилоидозе нефропатия отмечается не менее часто, чем поражение сердца.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

В клубочках почек амилоид откладывается вначале в мезангии, потом вдоль базальной мембраны, причем нет полного параллелизма (как вообще при амилоидозе) между клиническими проявлениями, величиной протеинурии и массивностью отложений амилоида в клубочках. Отложения амилоида обнаруживаются также в стенках крупных сосудов, строме пирамид, капсуле почки.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Поражение печени, характеризующееся гепатомегалией, нередко в сочетании с увеличением селезенки, и развитием внутрипеченочного холестаза, часто выявляют при системном AL-амилоидозе.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Обычно менее выражено печеночное поражение в рамках АА-амилоидоза, при котором увеличение печени и холестаза обычно выявляют только при лабораторно-инструментальном обследовании.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Основным проявлением амилоидоза печени является ее увеличение, нередко одновременно с увеличением селезенки и признаками холестаза. Гепатоцитоллиз и желтуха обычно мало выражены. Изменения лабораторных показателей неспецифичны.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Диагноз амилоидоза ставится чаще на развернутой стадии, когда могут быть уже значительно увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы, выявляются нефротический синдром, признаки сердечной недостаточности.

Клинико-морфологические особенности амилоидоза.

Диагноз амилоидоза, предполагаемый по клиническим признакам, должен быть подтвержден морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей.