

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

РЕДКАЯ ФОРМА СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК — AFIB-АМИЛОИДОЗ

М.М. Батюшин¹, Л.Р. Аблякимова², И.В. Сарвилина³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

²Клиническая больница «РЖД-Медицина», Батайск, Россия

³Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия

В рамках данной публикации представлено первое в РФ описание формы AFib амилоидоза с поражением почек. Выявление редкой формы амилоидоза стало возможным после морфологического исследования почек и типирования амилоида на AA и AL-формы, а также масс-спектрометрического исследования крови и мочи пациента.

Ключевые слова: AFib-амилоидоз, масс-спектрометрия

Для цитирования: Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Сарвилина И.В. Редкая форма системного амилоидоза с поражением почек — AFib-амилоидоз. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

Контактное лицо: Михаил Михайлович Батюшин, batjushin-m@rambler.ru

A RARE FORM OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE — AFIB-AMYLOIDOSIS

М.М. Batiushin¹, L.R. Ablyakimova², I.V. Sarvilina³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Clinical Hospital "RZD-Medicine", Bataysk, Russia

³Novomedicine Medical Center, Rostov-on-Don, Russia

Within the framework of this publication, the first description of the AFib-form of amyloidosis with kidney damage in the Russian Federation is presented. Detection of a rare form of amyloidosis became possible after morphological examination of the kidneys and typing of amyloid into AA and AL forms, as well as mass spectrometric examination of the patient's blood and urine.

Keywords: AFib-amyloidosis, mass spectrometry

For citation: Batiushin M.M., Ablyakimova L.R., Sarvilina I.V. A rare form of systemic amyloidosis with kidney damage — AFIB-amyloidosis. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

Corresponding author: Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru

Вступление

Амилоидоз относится к категории системных заболеваний, обусловленных накоплением амилоидных белков в отдельно взятом органе или ткани или системах органов и тканей наследственного или приобретенного генеза. Насчитывается более тридцати амилоидных белков, которые могут являться причиной развития данного патологического процесса при широком спектре приобретенных и наследственных заболеваний (табл. 1) [1].

Наиболее частыми формами системного амилоидоза являются AA-амилоидоз, развивающийся вследствие хронических инфекционных и

неинфекционных иммуновоспалительных заболеваний, а также AL-амилоидоз, развивающийся вследствие гиперпродукции легких цепей иммуноглобулинов. Амилоидоз почек развивается примерно в 50–65% случаев в рамках системного амилоидоза, однако амилоидная нефропатия является нечастой находкой в клинической практике при проведении пункционной нефробиопсии. Это объясняется редким использованием нефробиопсии в качестве метода диагностики амилоидоза. По данным ряда исследований, она встречается приблизительно в 4,5% случаев всех биопсий и занимает 7-е место по частоте обнаружения [2]. При этом в возрасте старше 60 лет амилоидная нефропатия обнаруживает-

Таблица 1

Варианты амилоидоза

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный и/или локальный	Приобретенный или наследственный	Поражение органов
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	С, Л	П, Н	Все органы, обычно за исключением ЦНС
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	С, Л	П	Все органы кроме ЦНС
AA	Сывороточный амилоид А	С	П	Все органы кроме ЦНС
ATTR	Транстиретин, дикий тип	С	П	Сердце в основном у мужчин, легкие, связки, синовиальный
	Транстиретин, варианты	С	Н	Периферическая и автономная НС, сердце, глаз
A β 2M	β 2-микроглобулин, дикий тип	С	П	Локомоторный аппарат
	β 2-микроглобулин, варианты	С	Н	Автономная НС
AApoA1	Аполипопротеин А1, варианты	С	Н	Сердце, печень, почки, периферическая НС, яички, глотка, кожа
AApoAII	Аполипопротеин АII, варианты	С	Н	Почки
AApoAIV	Аполипопротеин IV, дикий тип	С	П	Почки и системное
AApoCII	AApoCII, варианты	С	Н	Почки
AApoCIII	AApoCIII, варианты	С	Н	Почки
Agel	Гелсолин, варианты	С	Н	Периферическая нервная система, роговица
Alys	Лизоцим, варианты	С	Н	Почки
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор-2	С	П	В первую очередь почки
AFib	Фибриноген α , варианты	С	Н	В первую очередь почки
ACys	Цистатин С, варианты	С	Н	Периферическая НС, кожа
ABri	ABriPP, варианты	С	Н	ЦНС
ADan	ADanPP, варианты	Л	Н	ЦНС
A β	Предшественник белка A β , дикий тип	Л	П	ЦНС
	Предшественник белка A β , варианты	Л	Н	ЦНС
AaSyn	α -синуклеин	Л	П	ЦНС
ATau	Тау	Л	П	ЦНС
APrP	Прионный протеин, дикий тип	Л	П	Болезнь Крицфельда-Якоба, фатальная инсомния
	Прионный протеин, варианты	Л	Н	Болезнь Крицфельда-Якоба, болезнь Гестмана-Стросслера-Шинкера, фатальная инсомния
ACal	Прокальцитонин	Л	П	С-клеточные опухоли щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид (амилин)	Л	П	Островки Лангерганса, инсулинома

Таблица (окончание)

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный и/или локальный	Приобретенный или наследственный	Поражение органов
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Л	П	Предсердия
APro	Пролактин	Л	П	Пролактинома гипофиза, стареющий гипофиз
AIns	Инсулин	Л	П	Ятрогенное, в зоне инъекции
ASPC	Сурфактант	Л	П	Легкие
AGal7	Галектин 7	Л	П	Кожа
ACor	Корнеодесмосин	Л	П	Ороговевающий эпителий, волосные фолликулы
AMed	Лактаферин	Л	П	Средний отдел аорты в старческом возрасте
AKer	Керато-эпителин	Л	П	Роговица
ALac	Лактоферин	Л	П	Роговица
AOAAP	Одонтогенный амелобласт-ассоциированный протеин	Л	П	Одонтогенные опухоли
ASem1	Семеновелин 1	Л	П	Семенные пузырьки
AEnf	Энфевитид	Л	П	Ятрогенное
ACatK	Катепсин К	Л	П	Опухоль-ассоциированное

Примечание: Л — локальный, С — системный, П — приобретенный, Н — наследственный, ЦНС — центральная нервная система.

ся в 3,5% случаев, тогда как в возрасте младше 60 лет — только в 0,5% случаев [3]. Ещё реже встречается амилоидное поражение почек при амилоидозе других типов (наАА и неАЛ).

Редкой формой амилоидоза является AFib амилоидоз, который относится к наследственным формам амилоидоза с системными проявлениями, но преимущественным поражением почек [4]. Несмотря на редкость встречаемости (около 1,3% от общего числа верифицированных форм амилоидоза), он относится к категории наиболее распространённых наследственных форм амилоидоза в странах Европы [5]. AFib-амилоидоз был впервые описан Benson et al. в перуанско-мексиканской семье в 1993 г. [6].

Фибриноген представляет собой плазменный белок с молекулярной массой 340 кДа, синтезируемый печенью и играющий важную роль в коагуляционном каскаде. Фибриноген состоит из двух идентичных гетеротримеров, каждый из которых состоит из трёх полипептидных цепей, называемых А α , В β и γ -цепью [7]. Эти полипептидные цепи кодируются соответственно генами *FGA*, *FBG* и *FGG*. Мутация цепи А α фибриногена дикого типа обычно не приводит к отложению амилоида. AFib-амилоидоз является аутосомно-доминантным наследственным системным амилоидозом. На сегодняшний день описано 17 амилоидогенных мутаций, в том числе 7 миссенс-мутаций (с.1627G > А, с.1633G > А, с.1634А > Т, с.1670С > А, с.1676А > Т,

с.1712С > А, с.1718G > Т), 8 делеционных мутаций (с.1611delA, с.1619_1622delTTGT, с.1620delT, с.1622delT, с.1624_1627delAGTG, с.1629delG, с.1632delT, с.1673delA) и 2 инсерционно-делеционных мутации (с.1606_1620del1619_1620insCA, с.1720_1721delGGinsTT) [8]. При этом наиболее распространённым вариантом в Европе является с.1634А>Т (E526V). Почки являются преимущественно вовлечённым органом при AFib-амилоидозе, что проявляется протеинурией, отеками, гипертензией и азотемией. В среднем заболевание клинически манифестируется в возрасте 40–60 лет [9].

Описание клинического случая

Пациент Р., 48 лет, поступил на нефрологическую койку урологического отделения ДУЦ ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., невыраженные отеки лица, нижних конечностей, головную боль. Из анамнеза известно, что впервые повышенные цифры артериального давления выявлены при осмотре перед вакцинацией в октябре 2021 г. В ходе лабораторно-инструментального обследования на амбулаторном этапе по месту жительства выявлены нарушения липидного обмена, множественные хондродегенеративные изменения позвоночника. Была назначена

антигипертензивная (лозартан 100 мг) и гиполипидемическая терапия (аторвастатин 10 мг), рекомендован контроль цифр артериального давления. Однако пациент рекомендации не выполнял. В апреле 2022 г. при повторном обследовании выявлена в общем анализе мочи (ОАМ) протеинурия до 3,71 г/л, азотемия с уровнем креатинина 110 мкмоль/л, гиперурикемия (450 мкмоль/л), гиперкалиемия, гиперхолестеринемия до 10 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 5,17 ммоль/л. В мае 2022 г. пациент находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗРК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя с жалобами на повышение артериального давления, тяжесть в затылочной области, головокружение, слабость, утомляемость. Лабораторно отмечалась протеинурия до 2,0 г/л, цилиндрурия, сохранялась азотемия (уровни креатинина 110–100 мкмоль/л, СКФ 53–64 мл/мин.), нарастала гиперурикемия (490 мкмоль/л), гиперхолестеринемия до 7,9 ммоль/л, появилась гипоальбуминемия (28 г/л), гипопроteinемия (50 г/л). Пациенту проводилось лечение, однако жалобы сохранялись. Клинически отмечал периодически головные боли, сопровождающиеся повышением АД до 150/100 мм рт. ст. При проведении эхокардиографии отмечалось увеличение массы миокарда (индекс массы миокарда левого желудочка — 114 г/м²), что, вероятно, было обусловлено артериальной гипертензией. При проведении ультразвукового исследования брюшной полости отмечалась гепатомегалия, которая, вероятно, обусловлена вовлечением печени в системный процесс. При контроле лабораторных показателей в динамике отмечалось нарастание протеинурии, сохраняется гиперхолестеринемия. Ввиду отсутствия эффекта от терапии приехал в Ростов-на-Дону на консультацию к нефрологу

ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина». При беседе с пациентом выяснилось, что он родом из Палестины, семейный анамнез отягощён по материнской линии (гиперхолестеринемия и инфаркт миокарда). Суточная протеинурия достигла на момент осмотра 9,45 г/сутки. Амбулаторно выполнен электрофорез белковых фракций крови и мочи с иммунофиксацией, по данным которого в крови не выявлен М-градиент, в моче нет наличия белка Бенс-Джонса, патологического содержания иммуноглобулинов.

С целью уточнения диагноза выполнена пункционная нефробиопсия 18 октября 2022 г. Светооптически — из 12 клубочков 8 склерозированно. Сохранившиеся клубочки резко гипертрофированы, в утолщённых базальных мембранах отложения гомогенного слабо эозинофильного, ШИГ-позитивного материала, дающего слабую положительную окраску конго-красным на амилоид. Выявлена атрофия тубулоинтерстиция (около 25% площади) с замещением фиброзной тканью и умеренными лимфогистиоцитарными инфильтратами, белковая и вакуольная дистрофия тубулоцитов, многочисленные белковые цилиндры. Иммуногистохимическое исследование не выявляет амилоида А-типа. При иммунофлюорисцентном исследовании биоптата определялось слабое свечение IgG, IgA, С3 комплемента, лямбда в клубочках интрамембранозно, в стенках сосудов интерстиция и цилиндров. Электронная микроскопия позволила увидеть расширенные базальные мембраны в клубочке, скопления фибрилл на отдельных участках, сходных с фибриллами амилоида, слабо зернистые отложения. Отдельные депозиты имеют высокую электронную плотность (рис. 1). На основании данных комплексного патоморфологического исследования и лабораторных пока-

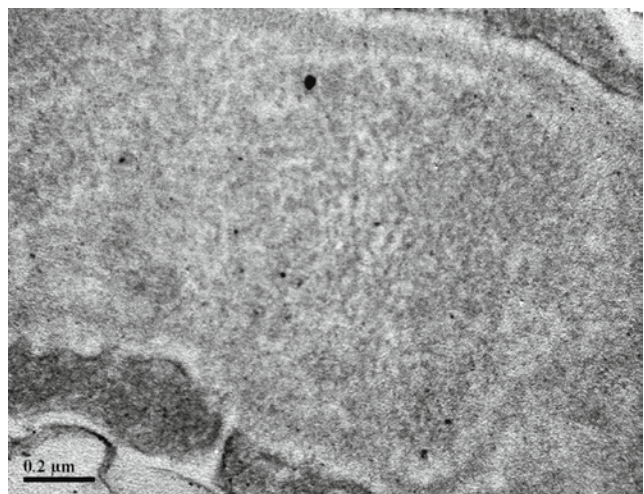
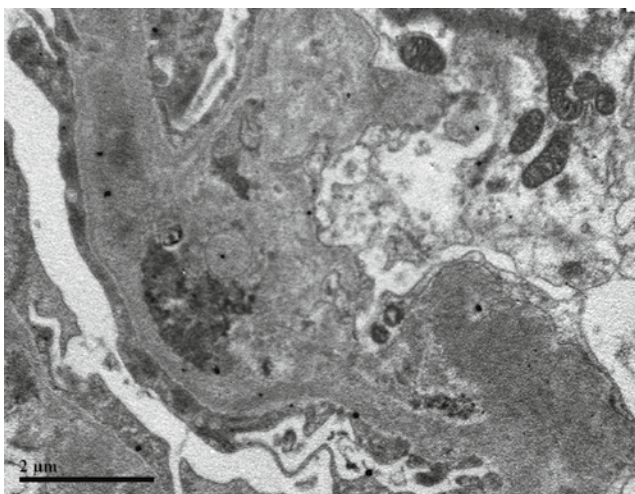


Рисунок 1. Гомогенный депозит повышенной электронной плотности (слева), депозит со слабой зернистостью (справа).

зателей было высказано суждение, что у пациента Амилоидоз не-AA, не-AL типа. Пациенту была выполнена масс-спектрометрия крови и мочи с целью выявления определенного типа белка.

Ревматоидный фактор был в пределах нормы (5,11 МЕ/мл, норма — 0,00–14,00), свободные капша-цепи иммуноглобулинов в крови — 14,42 мкг/мл (норма — 3,25–15,81), свободные лямда-

цепи — 17,13 мкг/мл (норма — 3,23–28,05), индекс содержания капша/лямда легких цепей иммуноглобулинов — 0,34 (норма — 0,30–1,90). В суточном анализе мочи протеинурия была представлена преимущественно альбумином (60,32%), белок Бенс-Джонса не обнаружен. На рисунках 2 и 3 представлены масс-спектрограммы крови и мочи пациента Р.

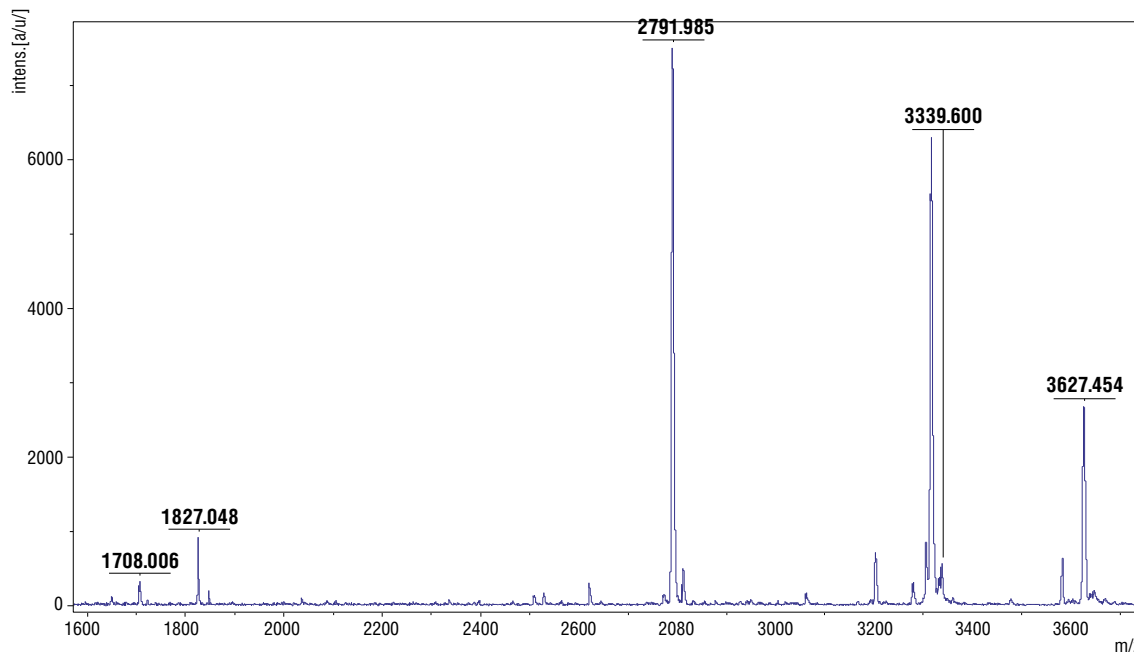


Рисунок 2. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (сыворотка крови)

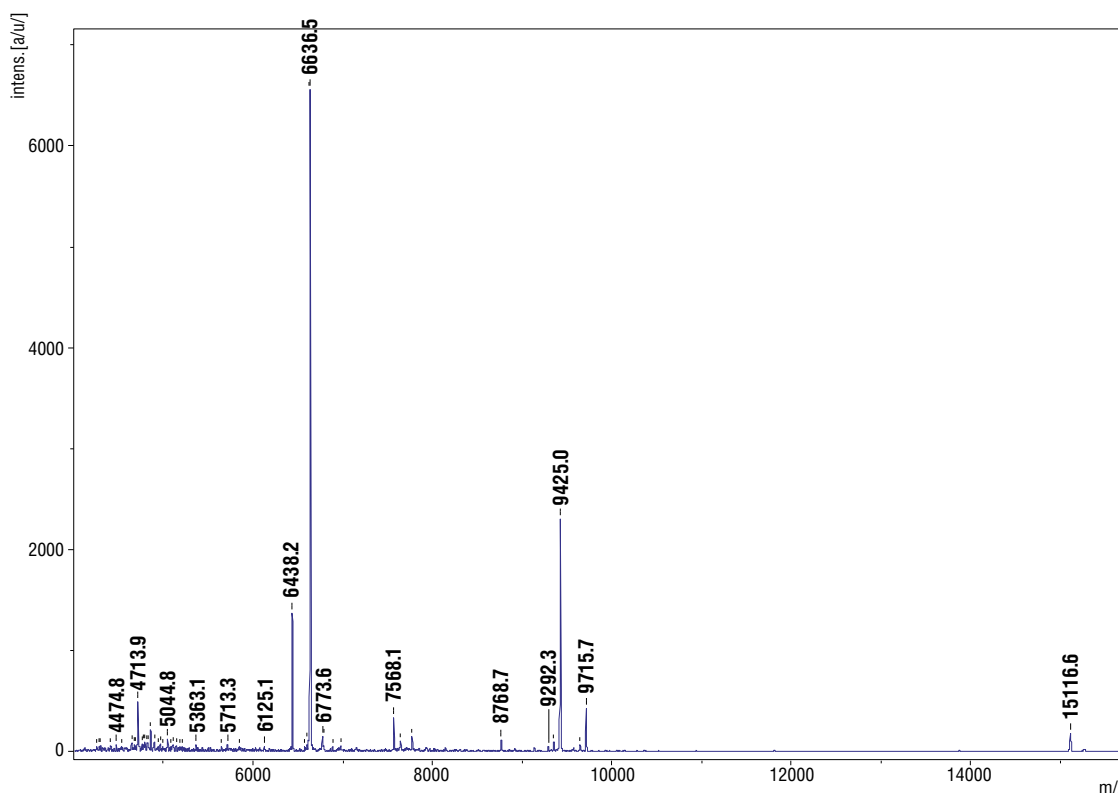


Рисунок 3. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (моча)

В таблицах 2 и 3 представлен спектр белков, выявленных в патологических концентрациях в крови и моче пациента Р. Обнаруженные в крови в повышенной концентрации миозин X и аннексин является, как правило, свидетельством инвазии амилоидных масс в ткани организма, а растворимая форма эндотелинового рецептора, гликопротеин тромбоцитов Н-фактор комплемента, фибриллин, антитрипсин и перилин — свидетели дисрегуляции коагуляционного и сосудисто-тромбоцитного звеньев гемостаза, нередко наблюдаемых при различных системных процессах. Выявление аполипопротеина AIV как компонента, входящего в состав амилоидного белкового комплекса, также объяснимо и описано в том числе при AFib-амилоидозе [4]. Наиболее интересной

находкой стало обнаружение в высокой концентрации альфа-цепей фибриногена, который, по нашему предположению, и является основным компонентом амилоидного комплекса.

При анализе результатов масс-спектрометрии мочи также регистрировались повышенные концентрации A α цепи фибриногена, а также компоненты, свидетельствующие об активации системы комплемента и воспаления.

Таким образом, выявленные в ходе масс-спектрометрии изменения являются свидетельством редкой формы наследственного амилоидоза, вероятно, обусловленного мутацией гена FGA. Окончательный диагноз выглядит следующим образом: «Основное заболевание: Наследственный системный AFib-амилоидоз с

Таблица 2

Спектр обнаруженных белков в сыворотке крови

Название белка	Молекулярная масса	pI	Вероятность
Миозин X	237384	9.4	p<0,05
Дельта 5 десатураза	51980	9.2	p<0,05
Растворимая форма рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста	77425	6.2	p<0,05
Каспаза10	58913	5.2	p<0,05
Аполипопротеин AIV	45 399	5.2	p<0,05
Н-связанный белок 1, фактор комплемента	37 651	7.4	p<0,05
Альфа-цепь фибриногена	53 440	5.8	p<0,05
Гликопротеин тромбоцитов 4	88 000	6.9	p<0,05
Аннексин A2	38 604	7.6	p<0,05
Коллаген 1 типа альфа-2	127 390	9.4	p<0,05
Фибриллин 1	23 266	8.4	p<0,05
Альфа 1 антитрипсин	52 000	5.1	p<0,05
Перилипин-1	56 000	6.7	p<0,05
Трансформирующий фактор роста бета 1	12 000	8.4	p<0,05

Таблица 3

Спектр обнаруженных пептидов и белков в моче

Название белка	Молекулярная масса	pI	Вероятность
Комплемент C3	187 148	6.2	p<0,05
Комплемент C4	192 751	6.6	p<0,05
Тяжелая цепь ингибитора интер- α -трипсина	103 357	6.8	p<0,05
A α цепь фибриногена	94 973	5.8	p<0,05
Лейкоцитарный хематоксический фактор 2	16 390	5.6	p<0,05
Лизоцим	234 31	11.3	p<0,05
Гельзолин	85698	5.9	p<0,05
α -субъединица актина гладкомышечного волокна	42009	4,8	p<0,05
Афамин	69069	4,5	p<0,05

поражением почек (морфологически подтверждено), ХБП 3А, вероятным поражением печени (гепатомегалия). Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия, 2 степени 2 стадии, группа риска 4». Для окончательного подтверждения данного заболевания пациенту необходимо выполнить молекулярно-генетический анализ данного гена. Вместе с тем, выявление каузального белка определяет форму болезни, установленную в рамках проведенного клинического обследования. Следует заметить, что применение масс-спектрометрического анализа в подобных ситуациях позволяет существенно сузить дальнейший диагностический поиск, а иногда и свести его к верификации диагноза за счёт широкого спектра идентифицируемых белков.

К сожалению, методы лечения AFib-амилоидоза не разработаны, они сводятся к общепринятым подходам в нефрологической практике — ренопротективной (применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера

2 типа), антигипертензивной, липидкорректирующей, диетической терапии, а при необходимости заместительной почечной терапии [10].

Заключение

В рамках данной публикации представлено первое в РФ описание формы AFib-амилоидоза с поражением почек. Выявление редкой формы амилоидоза стало возможным после морфологического исследования почек и типирования амилоида на AA и AL-формы, а также масс-спектрометрического исследования крови и мочи пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
2. Nie P, Chen R, Luo M, Dong C, Chen L, Liu J, et al. Clinical and Pathological Analysis of 4910 Patients Who Received Renal Biopsies at a Single Center in Northeast China. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6869179. doi: 10.1155/2019/6869179.
3. Nie P, Lou Y, Wang Y, Bai X, Zhang L, Jiang S, et al. Clinical and pathological analysis of renal biopsies of elderly patients in Northeast China: a single-center study. *Ren. Fail*. 2021;43(1):851-859. doi: 10.1080/0886022X.2021.1923527
4. Li ZY, Wang S, Li DY, Liu D, Wang SX, Yu XJ, et al. Fibrinogen A Alpha-Chain Amyloidosis in Two Chinese Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:869409. doi: 10.3389/fmed.2022.869409
5. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1515-23. doi: 10.2215/CJN.10491012
6. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheeler G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet*. 1993;3:252-5. doi: 10.1038/ng0393-252.
7. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013;121:1712-9. doi: 10.1182/blood-2012-09-306639.
8. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Kametani F, Okumura N. Hereditary Fibrinogen A α -Chain Amyloidosis in Asia: Clinical and Molecular Characteristics. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):320. doi: 10.3390/ijms19010320
9. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):444-51. doi: 10.1681/ASN.2008060614
10. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis—the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(10):159-166. doi: 10.3238/arztebl.2020.0159

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, профессор, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия; batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Абляимова Лера Рустемовна, врач-нефролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Батайск, Россия; l.ablyalimova00@mail.ru.

Сарвилина Ирина Владиславовна, профессор, д.м.н., директор МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия; isarvilina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5933-5732.

Information about the authors

Mikhail Mikhailovich Batyushin, Professor, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Ablyakimova Lera Rusikmova, nephrologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine", Bataysk, Russia, l.ablyalimova00@mail.ru.

Irina Vladislavovna Sarvilina, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director, Novomedicine Medical Center, Rostov-on-Don, Russia, isarvilina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5933-5732.

Получено / Received: 27.02.2023

Принято к печати / Accepted: 06.03.2023