DOI <http://dx.doi.org/10.18551/rjoas.2016-04.03>

**НАСЛЕДСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА ШАРПЕЕВ
КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗВИТИЯ АМИЛОИДОЗА
HEREDITARY FEVER OF SHAR-PEI AS A PATHOGENETIC BASIS
FOR THE DEVELOPMENT OF AMYLOIDOSIS**

Паршина В.И., кандидат ветеринарных наук

Parshina V.I., Candidate of Veterinary Sciences

Куликов Е.В., кандидат биологических наук

Kulikov E.V., Candidate of Biological Sciences

Ватников Ю.А., доктор ветеринарных наук

Vatnikov Y.A., Doctor of Veterinary Sciences

Попова И.А., студент

Popova I.A., Student

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

E-mail: v_parshina@mail.ru, eugeny1978@list.ru, vatnikov@yandex.ru,
irishkozay@gmail.com

Сахно Н.В., доктор ветеринарных наук

Sahno N.V., Doctor of Veterinary Science

ФГБОУ ВО Орловский ГАУ, Орел, Россия

Orel State Agrarian University, Orel City, Russia

E-mail: sahnoorelsau@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Амилоидоз - это нарушение сворачивания белка, при котором нормальные целые или части растворимых белков откладываются как патологические, нерастворимые волокна, которые разрушают структуру ткани, тем самым вызывая заболевание. При системном амилоидозе отложенные структуры могут присутствовать в паренхиме внутренних органов и тканей, вызывая прогрессивную дисфункцию органа, что может привести к смерти. Есть данные, что у некоторых видов животных существует породная предрасположенность к амилоидозу. Так, у собак породы китайский шарпей это заболевание является генетическим и связано с наследственной лихорадкой шарпеев. Лихорадка шарпеев - воспалительное заболевание, присущее этой породе. Основной генетический дефект заключается в нарушении восприятия источников воспаления, что приводит к постоянному повышению уровня этих медиаторов в крови. Данное заболевание стимулирует синтез в печени белков острой фазы и выброс их в организм. Хронически высокая концентрация в плазме крови SAA ведет к скоплению амилоида в β -складчатые фибриллярные структуры. К сожалению, в наше время механизм этого процесса до конца не ясен. Предполагают, что амилоидоз АА возникает в результате продолжительного воспалительного заболевания. Однако данная область знаний еще нуждается в тщательном изучении вопросов происхождения и развития амилоидоза, что впоследствии приведет к развитию различных терапевтических подходов и новых методов лечения.

ABSTRACT

Amyloidosis is an abnormality of protein coagulation when normal whole or parts of soluble proteins are deposit as pathological, insoluble fibers which destroy tissue structure, thereby causing a disease. The deposited structures at a systemic amyloidosis may be present at a parenchyma of internals and tissues, causing progressive dysfunction of the organ that can lead to death. There are data that some animal species have a pedigree predisposition to an amyloidosis. So, at Chinese Shar-Pei dogs this disease is genetic and is connected with the Shar-Pei fever. Shar-Pei fever is an inflammatory disease inherent in this breed. The main

genetic defect consists in violation of perception of sources of an inflammation that leads to continuous increase of level of these mediators in blood. This disease stimulates synthesis of acute phase reactants in the liver and their emission in an organism. Chronically high concentration in plasma of SAA in blood leads to an amyloid collection in β -folded fibrillar structures. Unfortunately, presently the mechanism of this process is not clear up to the end. It is assumed that AA-amyloidosis results from a long inflammatory disease. However this field of knowledge still needs careful studying of questions of an origin and development of an amyloidosis that will lead subsequently to development of various therapeutic approaches and new methods of treatment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Амилоидоз, лихорадка шарпеев, наследственное заболевание, аутовоспалительное заболевание.

KEY WORDS

Amyloidosis, Shar-pei fever, hereditary disease, autoinflammatory disease.

Амилоидоз - это группа заболеваний с различным клиническим проявлением, характеризующаяся патологическим синтезом фибриллярного белка в органах и тканях с последующим образованием амилоида - сложного гликопротеида [8]. В основе данного процесса лежит нарушение ферментных процессов в клетках соединительнотканых фибробластов, ретикулоцитов. Ферментопатия сопровождается синтезом аномального фибриллярного белка, вступающего в прочные соединения с белками и полисахаридами плазмы крови и кислыми гликозамингликанами основного вещества соединительной ткани. Формируется амилоид в основном веществе соединительной ткани в тесной связи с клетками и волокнами [12]. Одним из признаков амилоида является его положительная реакция при окраске конго красным, выявляющей способность амилоида к двойному лучепреломлению в поляризованном свете. Это обусловлено специфическим структурным свойством амилоидной фибриллы - кросс- β -складчатой конформацией, что активно используется при диагностике данного заболевания [17]. Доказано, что амилоид - это сложный комплекс из белков и гликопротеидов, в котором преобладает глобулин, связанный с хондроитинсерной кислотой. При амилоидозе в ткань откладывается аномальный сложный гликопротеид, основой которого являются синтезируемые фибриллярные белки, а к ним добавляются плазменные компоненты в виде глобулиновых белков, фибрина, иммунных комплексов, полисахаридов, мукополисахаридов тканей. Обычно клетки системы мононуклеарных фагоцитов инактивируют этот белок, но при снижении их активности или при гиперпродукции аномального белка происходит его отложение в ткани [13]. В организме амилоидные массы могут рассасываться, если причина образования амилоида своевременно устраняется. Рассасывание происходит обычно при участии гигантских клеток [1], то есть по принципу рассасывания инородных тел. Из белков крови, входящих в соединения типа амилоида, особенно важное значение имеет фибрин. Специфической особенностью этих многомолекулярных химических комплексов является их нерастворимость. Таким веществом, откладывающимся в тканях, и является амилоид [4].

Биохимическая идентификация белков, входящих в состав амилоидных фибрилл, позволила выделить различные типы амилоида, определить связь амилоидных типов с клиническими формами проявления заболевания, установить белки-предшественники для каждого типа и клетки, предположительно участвующие в синтезе белков [9].

Различают два основных химических класса амилоида: амилоид, состоящий из легких цепей иммуноглобулина (AL-тип амилоидоза), и амилоид из неиммуноглобулиновых (AA-тип амилоидоза). Также выделяют тип A β 2M, состоящий из β 2-микроглобулина, тип A β , состоящий из β -протеина, тип AIAPP, который состоит из островкового амилоидного полипептида, и тип ATTR из транспортного белка транстиретина [3].

С клинических позиций целесообразно разделить амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы. Среди системных форм амилоидоза выделяют AA-, AL-, ATTR- и A β 2M (диализный)-амилоидоз [17].

У шарпеев амилоидоз имеет реактивную природу. На основе обнаружения амилоидного А-белка можно сделать вывод, что это заболевание относится к AA-типу. [18]. Начальные механизмы отложения амилоида - это нормальный защитный ответ у многих пород собак. У шарпеев же механизм, регулирующий воспалительный ответ, не работает должным образом, позволяя нормальному ответу выйти из под контроля и вызвать заболевание [23]. Чаще всего первыми выходят из строя почки - развивается почечный амилоидоз. Это происходит из-за их низкой регенерации. Амилоид откладывается вокруг клеток, из-за чего происходит их сдавливание, и клетки перестают нормально функционировать [26]. Реже встречается печеночная недостаточность от амилоидоза. В отдельных случаях отмечается тяжелый амилоидоз поджелудочной железы [18]. Чаще всего при почечном амилоидозе у шарпеев отмечаются следующие симптомы: анорексия, полиурия и полидипсия, слабость, вялость, многократная рвота, обезвоживание, потеря веса, тромбоэмболия [20]. Также может сопровождаться воспалением интерстициальной ткани, нефрокальцинозом, папиллярным некрозом, пиелонефритом и другими нарушениями [2].

Как уже было отмечено, амилоидоз у шарпеев связан с другим генетическим заболеванием - наследственной лихорадкой шарпеев. Именно этот периодический лихорадочный синдром, характеризующийся сильным повышением температуры и сопровождаемый отеком, влияет на постоянное повышенное содержание в крови медиаторов воспаления. Наследственная лихорадка шарпеев - это болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. При данном заболевании отмечается следующая клиническая картина: эпизодическая лихорадка - самый важный и устойчивый симптом этого расстройства. Температура обычно находится в диапазоне 40-41°C. Лихорадка обычно длится 12-36 часов. Другой типичный клинический признак, часто сопровождающий лихорадку, это отек сустава. Чаще он возникает на коленном суставе и проявляется как болезненная, горячая припухлость. Также отек может появляться на запястьях и губах. Собаки с НЛШ отказываются двигаться, при ходьбе заметна характерная крайне осторожная походка. У собак часто наблюдается болезненный живот, они принимают сгорбленную позу. Могут быть желудочно-кишечные симптомы, такие как легкая рвота и диарея.

Каков же механизм развития наследственной лихорадки шарпеев? Как известно, воспаление является нормальным ответом организма, который хорошо контролируется системой “сдерживающих и уравнивающих сил”, которая регулирует продолжительность и интенсивность ответа. Генетический дефект во врожденной иммунной системе может привести к неконтролируемому воспалению, приводящему к аутовоспалительному заболеванию – синдрому продолжительного воспаления. НЛШ классифицируется как аутовоспалительное заболевание из-за генетической мутации во врожденном иммунитете. Существует множество аутовоспалительных заболеваний помимо НЛШ, таких как семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), криопирин-ассоциированный периодический синдром и другие. Эти болезни возникают из-за мутаций в генах, которые регулируют производство воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ). Собаки с НЛШ находятся в постоянном состоянии воспаления с высоким уровнем воспалительных белков, таким как ИЛ-6, ИЛ-1 β , белков острой фазы и белка сыворотки амилоида А (SAA). Развитие системного реактивного амилоидоза - потенциальное осложнение всех аутовоспалительных болезней. НЛШ у шарпеев осложняется из-за генетической мутации в хромосоме 13 [22], которая приводит к состоянию, проявляющемуся повышенным образованием складок кожи. Генетический дефект приводит к перепроизводству гиалуроновой кислоты (муцина). Её продукты метаболизма усиливают провоспалительный процесс, вовлеченный в НЛШ. Гиалуроновая кислота - нормальное вещество в организме, составляющее

межклеточную матрицу. Вероятность заболеть амилоидозом представляет дополнительный дефект, который, вероятно, присутствует в геноме всех пород собак. Амилоидоз развивается в присутствии хронических воспалительных заболеваний, таких как сердечный гельминтоз, туберкулез, системные грибковые болезни, хронические бактериальные инфекции и рак. Наследственная лихорадка шарпеев и повышенное образование складок являются встроенными пусковыми механизмами для развития амилоидоза и составляют повышенную восприимчивость породы к этому осложнению.

Были проведены исследования, в результате которых обнаружилось, что более 23% шарпеев страдают от лихорадок неизвестного происхождения. У шарпеев с НЛШ наблюдалось увеличение уровня ИЛ-6. ИЛ-6 связан с температурной реакцией и является неотъемлемой частью вызова продукции белков острой фазы воспаления печени. У шарпеев с НЛШ существует риск ранней смерти от системного амилоидоза. Приблизительно 5% собак с наследственной лихорадкой заболевают почечной недостаточностью, включая почечный амилоидоз - меньший процент заболевает печеночным амилоидозом [19], [24]. В некоторых случаях отмечается тяжелый амилоидоз поджелудочной железы [5]. Особенно часто он встречается при генерализованной форме заболевания. Амилоидоз поджелудочной железы характеризуется полным поражением сосудистого русла железы с образованием тканевых муфт и возможным распространением дистрофического процесса на ткань органа [10,11]. Особенностью амилоидоза поджелудочной железы является трудность прижизненной диагностики, что объясняется как малой информативностью отдельных диагностических приемов (УЗИ, рентгенология), так и особенностью топографической анатомии данного органа у собак [6,7,14].

АА-амилоидоз - вероятно, наиболее распространенный тип амилоидоза во всем мире. Это вторичный реактивный амилоидоз, основными органами-мишенями которого являются почки, реже - печень, селезенка, кишечник. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника - специфического белка острой фазы воспаления (SAA - сывороточный амилоид А), близкого по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку, который продуцируется в ответ на воспаление [9]. Амилоидные отложения при амилоидозе АА составлены, главным образом, из белка сыворотки крахмалистой А (SAA), аполипопротеина высокоплотных липопротеинов, который служит действующим веществом динамической острой фазы. Он синтезируется как предшественник в гепатоцитах в ответ на транскрипционные стимулы от различных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и альфа-6-фактора некроза опухоли. Были выделены две различных изоформы SAA, где SAA1 отвечает за поднятие уровня SAA в сыворотке крови во время ответа острой фазы. Для развития амилоидоза важны длительные аномально высокие уровни SAA в сыворотке крови, которые в норме содержатся в низкой концентрации. Амилоидные фибриллы составлены не только из N-терминального сегмента SAA, но также из амилоидного компонента Р сыворотки (SAP). SAP связывается со всеми типами амилоидных предшественников зависимым от кальция способом и стабилизирует их третичную структуру [21].

Выделение цитокинов, особенно ИЛ-6, ведет к повышенному образованию SAA в печени. Важно понимать, что амилоидный протеин АА - это нормальный белок, и что его выработка печенью - это нормальная реакция на повреждение тканей и воспаление [23], однако хроническая высокая концентрация в плазме амилоидного белка ведет к откладыванию амилоида [25]. Считается, что при образовании АА из SAA имеют значение процесс неполного расщепления SAA протеазами, связанными с поверхностной мембраной моноцитов-макрофагов, и полимеризация растворимого АА-белка в фибриллы, происходящая, как предполагают, также при участии мембранных ферментов. Интенсивность образования АА-амилоида в тканях зависит от концентрации SAA в крови [17]. Количество SAA, синтезируемого клетками разных типов (гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами), повышается во много раз при воспалительных процессах, опухолях. Известно, что именно за эндотелиальным

барьером в первую очередь откладываются все крупномолекулярные соединения, если они накапливаются в крови и не расщепляются ферментами крови. Образование из преамилоида собственно амилоида со всеми его красочными свойствами происходит уже после того, как парапротеины проникли в толщу стенки сосуда, и в связи с тем, что эти белки входят в соединение с белковым телом основного вещества интимы сосуда и полисахаридами этого вещества. Обволакивание всего этого комплекса фибрином, по-видимому, и завершает процесс. Пропотевающий в эти ткани белок (парапротеин, параглобулин, преамилоид) соединяется с мукополисахаридами данной ткани, а именно с хондроитинсерной кислотой; полимеризация этого комплекса завершает процесс. Схема патогенеза АА-амилоидоза представлена на рис. 1.

Рисунок 1 - Патогенез амилоидоза

На схеме видно, что патогенез АА-амилоидоза связан с образованием фибрилл амилоида в амилоидобластах (макрофагах) из плазменного предшествующего фибриллярного белка амилоида - белка SAA, который усиленно синтезируется гепатоцитами под влиянием макрофагальных медиаторов - интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли. В качестве амилоидобластов выступают макрофаги печени, селезенки, мезангиальные клетки почек. В преамилоидной стадии содержание SAA в крови резко увеличено, вследствие чего макрофаги не способны разрушить этот белок полностью, и в амилоидобластах из фрагментов белка SAA происходит сборка фибрилл амилоида. Этот процесс ускоряется под влиянием амилоидстимулирующего фактора, который обнаруживается в печени и селезенке.

Наряду с синтезом амилоида в амилоидобластах идет резорбция амилоида амилоидокластами. Роль амилоидокластов выполняют в печени звездчатые ретикулоэндотелиоциты, в селезенке - макрофаги. При амилоидозе амилоидобласты продуцируют фибриллярный белок в повышенном количестве, что ведет к синтезу амилоида в большом количестве. Наряду с этим вследствие генетического дефекта амилоидокластов и снижения их ферментативной активности резко снижается резорбция амилоида. Вследствие указанных нарушений наблюдается усиленное отложение амилоида в тканях и органах [15].

Таким образом, рассмотрев механизм развития амилоидоза, можно сделать вывод, что данное заболевание является следствием продолжительного

воспалительного процесса. У шарпеев длительное воспаление проявляется при наследственной лихорадке из-за постоянного повышенного уровня медиаторов воспаления. Несмотря на то, что многие звенья цепи патогенеза амилоидоза, такие как образование амилоидного белка, являются физиологическими процессами, характерными для здорового организма, все вместе они образуют механизм отложения патологического белка, что приводит к серьезным последствиям. Собранный информация еще раз подтверждает тесную связь предрасположенности шарпеев к наследственному амилоидозу и НЛШ и доказывает, что данная область знаний еще нуждается в тщательном изучении спорных или неясных моментов.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Абрикосов А.И. О рассасывании амилоида при помощи гигантских клеток у человека // Сборник, посвященный 25-летию науч. деятельности Н.Н. Аничкова. Т.1. М.Л. 1935. С. 14-17.
2. Бударуа Ф. Амилоидоз почки у собаки // Ветеринар. 1999. №3-4. С. 37-39.
3. Гендлин Г.Е. Амилоидоз почек // Лечащий врач. 2000. №2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2000/02/4525692/> (дата обращения 25.01.16)
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. Изд 2-е. М.: Медицина. 1969. 612 с.
5. Есина Д.И., Селезнев С.Б., Куликов Е.В. Влияние экологии мегаполиса на структурную организацию поджелудочной железы собак по данным УЗИ исследования//Инновационные процессы в АПК: Сб. статей. М.: РУДН, 2013. С. 149-151.
6. Есина Д.И., Селезнев С.Б., Куликов Е.В. Ультразвуковая диагностика поджелудочной железы собак. //Инновационные процессы в АПК: Сб. статей. М.: РУДН, 2014. С. 186-188.
7. Есина Д.И., Селезнев С.Б., Куликов Е.В. Характеристика морфологических особенностей поджелудочной железы собак при патологии//Вестник РУДН. Серия «Агрономия и животноводство». - 2012. - № 2. - С. 25-31.
8. Жаров А.В. Патологическая анатомия животных. 2-е изд, перераб. и доп. СПб.: Лань, 2013. 608 с.
9. Кириченко А.А. Изолированный амилоидоз сердца / А.А. Кириченко, И.Ф. Короткова // Concilium Medicum. 2012. №10.
10. Куликов Е.В., Ватников Ю.А., Альбинова Г.М. Общая гистология с основами цитологии и эмбриологии. – М.: РУДН. – 2012. – 188 с.
11. Куликов Е.В., Ватников Ю.А., Сачивкина Н.П. Частная патологическая анатомия. – М.: РУДН. – 2013. – 76 с.
12. Куликов Е.В., Селезнев С.Б., Сачивкина Н.П. Общая патологическая анатомия. Учебное пособие. М.: РУДН, 2013. 76 с.
13. Науменко Е.С. Амилоидоз животных // Ветеринария. 2005. №2. С. 49-53.
14. Оганов Э.О., Кубатбеков Т.С., Куликов Е.В., Джагат М. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы уток в антенатальном онтогенезе//Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2015. - №5 (55). С.230-231
15. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Мед. лит., 2001. 512 с.
16. Паршина В.И., Куликов Е.В., Попова И.А. Наследственный амилоидоз у шарпеев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №2. С. 564-569.
17. Рамеев В.В. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, И.А. Саркисова // Клиницист. 2006. №4. С. 35-41.
18. Селезнев С.Б., Есина Д.И., Куликов Е.В. Клиническая морфология поджелудочной железы собак при ультразвуковой диагностике // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2014. №2. С. 39-50.

19. Сулейманов С.М. Методы морфологических исследований: методическое пособие//С.М. Сулейманов, П.А. Паршин, Ю.П. Жаров и др. – Воронеж. – 2007. – С.87.
20. DiBartola S.P. Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs // J. Am. Vet. Med. Assoc. - 1990. Т. 197. №4. Р. 483-487.
21. Diego Real de Asúa. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management // Clin Epidemiol. - 2014. №6. Р. 369–377.
22. M. Olsson, J. R. S. Meadows, K Truvé, et al. A Novel Unstable Duplication Upstream of HAS2 Predisposes to a Breed-Defining Skin Phenotype and a Periodic Fever Syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs // Plosgenetics URL: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001332> (дата обращения: 05.03.2016)
23. Vidt J. Amyloidosis // Dr. Jeff Vidt [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drjwv.com/article.php?view=0001.php> (дата обращения 30.11.15)
24. Vidt J. Familial Shar-Pei Fever 3.0 // Dr. Jeff Vidt URL: <http://drjwv.com/wp/2004/02/08/familial-shar-pei-fever-3-0/> (дата обращения: 05.03.2016)
25. Westermark G.T., Fändrich M., Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387054> (дата обращения 25.01.16)
26. Winston S.L. Familial Shar-Pei fever // Clinical's brief [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cliniciansbrief.com/article/familial-shar-pei-fever> (дата обращения 30.11.15)