

Тао Павел Полович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО AL-АМИЛОИДОЗА –
ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**

14.01.04 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук, доцент

Лысенко Лидия Владимировна

Рамеев Вилен Вилевич

Официальные оппоненты:

Голенков Анатолий Константинович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра терапии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Шостак Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра факультетской терапии им. А.И. Нестерова, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Минобрнауки России

Защита состоится «26» января 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Амилоидоз – большая группа заболеваний, характеризующаяся отложением в тканях специфического фибриллярного гликопротеида амилоида, который обладает способностью к двойному лучепреломлению и дихроизму, изменяя цвет окрашенных конго-красным фибрилл, в поляризованном свете с красного на желто-зеленый.

Ведущую роль в процессе образования амилоида играют белки-предшественники, отличающиеся конформационной нестабильностью и склонностью к фибриллообразованию. Известно более 30 белков-предшественников амилоида (легкие цепи иммуноглобулинов [ЛЦИ], сывороточный белок А, транстиретин и др.), лежащих в основе различных форм амилоидоза (Sipe J. et al., 2016). В зависимости от распространенности поражения выделяют системный (при вовлечении 2 и более органов) и локальный (при изолированном поражении одного органа или ткани) амилоидоз. Локальный амилоидоз представлен большим разнообразием вариантов: амилоидоз головного мозга – А β -амилоидоз (Rajmohan R., et al., 2017), амилоидоз предсердий – AANF-амилоидоз (Steiner I., 1987), амилоидоз поджелудочной железы – AIAPP-амилоидоз (Hull R.L., et al., 2004) и другие; среди них наименее изученным является локальный AL-амилоидоз (AL_L-амилоидоз), который потенциально может развиваться в любом внутреннем органе или ткани (Westermarck P., 2012).

AL_L-амилоидоз, также как и системный AL-амилоидоз (AL_S-амилоидоз) считают проявлением плазмоклеточной дискразии – клональной продукции плазматическими клетками (ПК) амилоидогенных ЛЦИ и их депозицию в органах и тканях в виде амилоида. Несмотря на сходство механизмов образования методы лечения AL_L- и AL_S-амилоидоза разные. Стратегия лечения AL_S-амилоидоза строится на использовании химиотерапии с целью эрадикации клона ПК в костном мозге, формирующего пул циркулирующих амилоидогенных ЛЦИ. При AL_L-амилоидозе лечение основывается, главным образом, на удалении очагов амилоида – продукта локально существующего клона ПК в пораженном органе. Необходимым условием успешного лечения AL_L-амилоидоза является своевременное установление правильного диагноза, что в отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев часто сделать нелегко, так как AL_S-амилоидоз также может длительное время протекать с изолированным поражением одного органа. В связи с этим решение проблемы дифференциальной диагностики AL_L- и AL_S-амилоидоза приобретает особую актуальность, так как позволяет оптимизировать сроки начала лечения и его результаты у пациентов с AL_L-амилоидозом.

Степень разработанности темы

Попытки обособления локального от системного AL-амилоидоза предпринимались в мире с конца XX века, когда был идентифицирован белок-предшественник амилоида AL-типа (1971г.). Более широко проблема AL_L-амилоидоза в сравнении с AL_S-амилоидозом стала изучаться в последние десятилетия (Biewend M. et al., 2006; Kourelis T. et al. 2017; Mahmood S. et al. 2015), но четко обозначенных критериев дифференциальной диагностики между AL_L- и AL_S-амилоидозом до сих пор не установлено.

В России приоритет в изучении локального амилоидоза принадлежит В.В. Серову (1977) и О.М. Виноградовой (1980), которые были первыми отечественными учеными, описавшими клинические случаи локального опухолевидного амилоидоза, считая его этиологически близким первичному системному амилоидозу. Имеются и другие отечественные публикации с описанием отдельных клинических наблюдений AL_L-амилоидоза (Мустафаев Д.М. и др., 2010; Быкова В.П. и др., 2019). Однако на основании указанных работ судить о частоте выявления, спектре клинических вариантов, критериях диагностики и способах лечения AL_L-амилоидоза в России не представляется возможным.

Цель исследования: охарактеризовать особенности клинического течения AL_L-амилоидоза, определить его дифференциально-диагностические критерии в сравнении с AL_S-амилоидозом для оптимизации тактики ведения этих больных.

Задачи исследования:

1. Уточнить частоту AL_L-амилоидоза среди общего числа больных амилоидозом, диагностированных в многопрофильном стационаре за период с 1995 по 2019 года, определить соотношение AL_L- и AL_S-амилоидоза в структуре AL-амилоидоза. Сравнить больных AL_L- и AL_S-амилоидозом по полу и возрасту.
2. Определить клинические особенности AL_L-амилоидоза и выделить его наиболее часто встречающиеся варианты. Оценить связь характера дебютных проявлений AL_L-амилоидоза со сроком установления диагноза.
3. С помощью высокочувствительных иммунохимических методов выявления плазмоклеточной дискразии установить дифференциально-диагностические отличия AL_L-амилоидоза от AL_S-амилоидоза, в том числе варианта с моноорганным дебютом, и обосновать включение этих методов в алгоритм обследования данной категории больных.
4. Определить прогноз больных AL_L-амилоидозом в сравнении с AL_S-амилоидозом, оценить исходы хирургического удаления локальных масс амилоида у больных AL_L-амилоидозом, частоту развития у них рецидивов и оптимальный срок последующего наблюдения.

Научная новизна

Впервые на достаточной по численности российской популяции больных AL_L-амилоидозом проведен детальный анализ клинических проявлений заболевания, показана относительная редкость этой формы среди других форм амилоидоза. Представлены различные локализации амилоидного поражения при AL_L-амилоидозе. Впервые определены дифференциально-диагностические критерии AL_L- и AL_S-амилоидоза, среди которых к наиболее статистически значимым по данным многофакторного анализа соответствий и регрессионного анализа относятся отсутствие при AL_L-амилоидозе моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов в сыворотке крови и моче, при оценке высокочувствительными методами и отсутствие/низкий уровень протеинурии (<0,5 г/л) в сочетании с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации, рСКФ >60 мл/мин/1,73м²). В работе впервые детально проанализирована частота рецидива AL_L-амилоидоза после хирургического лечения и определена общая 5-ти летняя выживаемость пациентов с AL_L-амилоидозом.

Практическая значимость

Разработаны дифференциально-диагностические критерии AL_L- и AL_S-амилоидоза, рассчитана их чувствительность и специфичность. Применение этих критериев позволяет своевременно распознавать больных AL_L-амилоидозом и определять тактику их лечения. Результаты исследования могут быть внедрены в практику врачей различного профиля (терапевты, оториноларингологи, урологи, офтальмологи и др.), сталкивающихся с проблемой AL_L-амилоидоза.

Определен срок наблюдения за больными AL_L-амилоидозом после хирургического лечения (не менее 5 лет), в течение которого развитие рецидива AL_L-амилоидоза наиболее вероятно. Выявленная относительно высокая частота рецидивов AL_L-амилоидоза обосновывает необходимость освоения альтернативных методов лечения, в том числе радиотерапию, оправданную с патогенетической точки зрения.

Положения, выносимые на защиту

1. AL_L-амилоидоз составляет 20% в структуре AL-амилоидоза, типично проявляется клинической картиной солидного образования гортани и трахеи, легких, конъюнктивы век, мочевого пузыря и инфильтративным поражением кожи; чаще, чем AL_S-амилоидоз наблюдается среди женщин (71,1% против 41,0%, $p=0,006$) и людей более молодого возраста (соответственно Me 47,0 и 54,5 года, $p<0,001$).

2. К наиболее статистически значимым критериям дифференциального диагноза AL_L- и AL_S-амилоидоза относятся: отсутствие у больных AL_L-амилоидозом моноклональной

гамапатии, оцененной высокочувствительными иммунохимическими методами, и клинических проявлений нефропатии (протеинурия менее 0,5 г/л и скорость клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73м²), чувствительность и специфичность диагностической модели – 97,1% и 98,3% (p<0,0001).

3. AL_L-амилоидоз в большинстве случаев протекает доброкачественно, общая 5-летняя выживаемость лучше (92,3%), чем у больных AL_S-амилоидозом (31,1%, p<0,0001).

4. Основным методом лечения больных AL_L-амилоидозом (84,2%) – хирургическое удаление локальных отложений амилоида, необходимый срок наблюдения после оперативного вмешательства составляет не менее 5 последующих лет, у 37,5% больных в эти сроки возникает рецидив заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки (достаточный клинический материал – 342 пациента с различными формами амилоидоза, в том числе – 38 с AL_L-амилоидозом), использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала.

Апробация работы проведена 03 июля 2020 г. на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на IX Объединенном съезде научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов России (2019г.), V конгрессе гематологов России (2020г.), XVII международном симпозиуме по проблеме амилоидоза (17th International Symposium on Amyloidosis, 2020г.).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно произвел поиск, анализ и обзор литературы по выбранной научной теме, сформулировал основную идею, цели и задачи работы. Автор участвовал в непосредственном обследовании пациентов с локальным и системным амилоидозом, собирал результаты проведенных исследований и формировал из них общую базу данных, самостоятельно проводил статистическую обработку данных, участвовал в междисциплинарных консилиумах по определению тактики лечения этих больных.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделения нефрологии и пульмонологии клиники нефрологии, ревматологии и

профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 и в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.04 Внутренние болезни. Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности, пунктам 1, 2, 3, 5 паспорта специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных научных работ в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 1 статья в научном издании, индексируемом базой данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах, содержит 30 рисунков, 15 таблиц, 8 клинических наблюдений и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который содержит 164 источников, среди них 9 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 372 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом амилоидоза, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, ревматологии и профпатологии имени Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России с 1995 по 2020 года. Для анализа частоты AL_L-амилоидоза среди других форм амилоидоза было выделено 4 группы пациентов: AL_L-амилоидоз (n=38), AL_S-амилоидоз (n=145), AA-амилоидоз (n=140), ATTR-амилоидоз (n=19, Рис. 1).

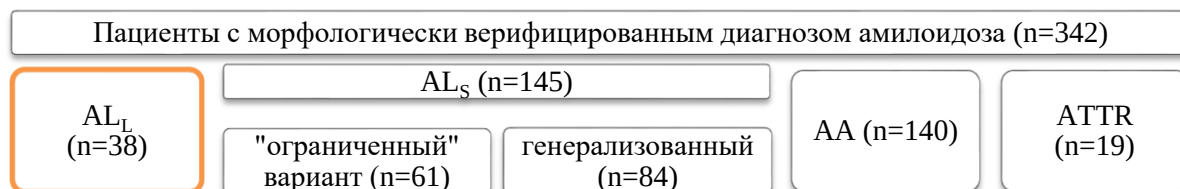


Рисунок 1. Обследованные группы пациентов

Морфологическая верификация амилоидоза проводилась на основании выявления в биоптатах тканей внеклеточных конгофильных отложений (депозитов амилоида) со свойством двойного лучепреломления (изменение красного цвета конгофильных

бесклеточных масс на яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете). В группу AL_L-амилоидоза включали пациентов с изолированным амилоидным поражением одного органа или ткани, устойчивым сохранением конгофилии образцов биоптатов после гистохимической реакции с щелочным гуанидином и/или обнаружением в составе депозитов амилоида ЛЦИ при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптатов с применением антисывороток к свободным ЛЦИ lamda и kappa типа.

В группу AL_S-амилоидоза включали пациентов с системным амилоидным поражением, подтвержденным морфологически при биопсии вовлеченных органов или тканей (слизистая оболочка желудка, двенадцатиперстной или прямой кишки, подкожная жировая клетчатка, десна, почки) по сохранению устойчивой конгофилии биопсийного материала после гистохимической реакции со щелочным гуанидином/перманганатом калия и/или обнаружением в составе депозитов амилоида ЛЦИ при ИГХ-исследовании с применением антисывороток к свободным ЛЦИ lamda и kappa типа, в сочетании с системными признаками плазмоклеточной дискразии (наличием моноклональной гаммапатии, МГ).

Среди пациентов с AL_S-амилоидозом была выделена отдельная подгруппа больных, условно обозначенная нами как «ограниченный» вариант AL_S-амилоидоза (Рис.1). У пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом на протяжении не менее полугода от дебюта заболевания прослеживались клинические признаки поражения только одного органа (почки, печени, мягких тканей, кожи и др.), именно этот вариант AL_S-амилоидоза вызывал наибольшие трудности при дифференциальной диагностике AL_L-амилоидоза.

При описании течения AL_L-амилоидоза оценивали частоту рецидивов заболевания и его прогрессирование. Под «рецидивом» понимали возникновение очагов амилоида после хирургического лечения в тех же или других анатомических областях, под прогрессированием заболевания – местное распространение/рост амилоидных очагов.

Диагноз AA- и ATTR-амилоидоза основывался на критериях, изложенных в международных и отечественных рекомендациях по диагностике амилоидоза (Лысенко Л.В. и др., 2020; Adams D. et al. 2016). Пациентов с AA- и ATTR-амилоидозом учитывали только при анализе частоты AL_L-амилоидоза, для решения остальных задач исследования использовали группы пациентов с AL_L- и AL_S-амилоидозом.

Всем пациентам проводили стандартное общеклиническое обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

В зависимости от локализации амилоидных очагов обследование пациентов проводили с привлечением узких специалистов (оториноларингологи, офтальмологи, урологи, нейрохирурги и др.), в том числе с применением специализированных инструментальных методов (фибрларингоскопия, бронхоскопия, мультиспиральная компьютерная томография [КТ], цистоскопия).

Специальные методы исследования. У всех 38 больных основной группы исследования диагноз AL_L-амилоидоза подтверждали при прижизненной биопсии поражённых органов. Биопсийный материал у больных с ларинготрахеальным вариантом AL_L-амилоидоза был получен при амбулаторном ларингоскопическом обследовании или во время хирургического лечения образования гортани. У больных с легочным AL_L-амилоидозом гистологический материал поступил для исследования после оперативного вмешательства (атипичная резекция легких). У больных с уротелиальным вариантом AL_L-амилоидоза проводили ТУР-биопсию мочевого пузыря. У больных с AL_L-амилоидозом кожи выполнена биопсия нескольких участков изменённой кожи. У одного больного с AL_L-амилоидозом лимфатических узлов проведена эксцизионная биопсия увеличенного лимфоузла нижнечелюстной области и у одной больной с AL_L-амилоидозом головного мозга гистологический материал получен после хирургического лечения.

Всем пациентам с AL_L-амилоидозом (n=38) и AL_S-амилоидозом (n=145) выполняли исследование сыворотки крови и мочи для обнаружения моноклональных белков и их фрагментов, включая капиллярный/гель-электрофорез (с помощью автоматического прибора Capillarys, производства Sebia) и иммунофиксацию, в межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра Минздрава России. Наряду с этим, для оценки плазмоклеточной дискразии у тех же больных с AL_L- и AL_S-амилоидозом выполняли количественное определение в сыворотке крови свободных ЛЦИ с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода (Freelite, The Binding Site) на базе лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра Минздрава России.

У отдельных больных с AL_L- амилоидозом (n=7) и AL_S-амилоидозом (n=3) выполнено иммунофенотипирование ПК костного мозга методом проточной цитофлуометрии на базе лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга Гематологического Научного Центра Минздрава России.

У части больных (n=8) с AL_L-амилоидозом проведено ИГХ-исследование биоптатов поражённых органов с применением антисывороток к lamda и kappa ЛЦИ и у 6 из них иммунофлюоресцентное исследование ПК с антисыворотками к lamda и kappa ЛЦИ, к CD 38/138, 56.

Статистический анализ выполняли с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 8.0 (StaSoft Inc.) и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные о количественных показателях с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха, их сравнение проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. При количестве наблюдений в группе более 10 сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 -Пирсона, при количестве наблюдений от 5 до 10 – вводили поправку Йейтса, менее 5 наблюдений – использовали точный критерий Фишера. Для множественных межгрупповых сравнений качественных показателей использовали критерий Краскела-Уолиса. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера и лог-рангового теста. Для разведочного анализа дифференциально-диагностических критериев AL_L-амилоидоза применяли метод многофакторного анализа соответствия. Значимость дифференциально-диагностических критериев AL_L-амилоидоза оценивали с помощью логистической регрессионной модели. Оценку качества бинарной классификации проводили с помощью ROC-анализа. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей структуре амилоидоза частота AL_L-амилоидоза составила 11% (38/342), была близка к частоте ATTR-амилоидоза (5,6%) и значительно уступала (в 4 раза) частоте AL_S-амилоидоза (41%) и AA-амилоидоза (40%). Среди больных AL-амилоидозом в целом (AL_L- и AL_S-амилоидоз) частота AL_L-амилоидоза составила 20,8% (38/183).

Клиническая характеристика пациентов с AL_L-амилоидозом

Наиболее часто AL_L-амилоидоз был представлен поражением органов дыхания: ларинготрахеальный (n=15, 39,5%) и легочный (n=4, 10,5%) варианты, которые составили половину больных. Другими вариантами AL_L-амилоидоза были: офтальмологический – поражение век или параорбитальной клетчатки (n=10, 26,3%), кожный (n=3, 7,9%), уротелиальный – поражение мочевого пузыря (n=4, 10,5%), церебральный – поражение головного мозга – (n=1, 2,6%), лимфатических узлов (n=1, 2,6%).

Медиана возраста пациентов с AL_L-амилоидозом составила 45,5 (32; 55) лет, что соответствует сообщениям других авторов (Pascalin M. et al., 2005). Изучение зависимости возраста от преимущественной локализации амилоидных депозитов при AL_L-амилоидозе показало, что подгруппа пациентов с поражением кожи (n=3) была более молодого возраста (18, 22 и 24 лет), однако из-за её малочисленности значимой разницы с другими подгруппами не выявлено (тест Краскела-Уоллиса: H=9,968672; p=0,1260; Рис. 2).

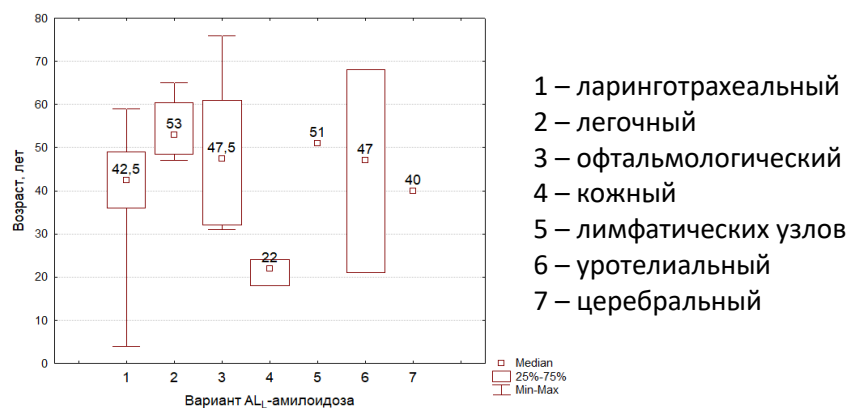


Рисунок 2. Возраст больных в дебюте в зависимости от варианта AL_L-амилоидоза.

Возраст самой молодой пациентки с AL_L-амилоидозом гортани составил 4 года – это единственный описанный в мировой литературе случай AL_L-амилоидоза у ребенка дошкольного возраста. Среди пациентов с AL_L-амилоидозом в целом преобладали лица женского пола (соотношение женщины:мужчины – 2,5:1). В первую очередь это касалось пациентов с поражением гортани, трахеи, кожи, тогда как среди пациентов с вовлечением легких и конъюнктивы век встречались чаще лица мужского пола, однако различия не достигали статистически значимого уровня (Табл. 1).

Отложения амилоида в органах и тканях имели опухолевидный (25/38; 65,8%) или диффузно-инфильтративный (13/38; 34,2%) характер вне зависимости от пола (Табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных AL_L-амилоидозом в зависимости от пола

Показатели	Все (n=38)	Женщины (n=27)	Мужчины (n=11)	p
Возраст, лет (Me, IQR)	45,5 (32,0; 55,0)	47,0 (33,0; 55,0)	40,0 (31,0; 57,0)	0,839
Ларинготрахеальный, n (%)	15 (39,5)	13 (48,2)	2 (18,2)	0,145
Легочный, n (%)	4 (10,5)	2 (7,4)	2 (18,2)	0,564
Офтальмологический, n (%)	10 (26,3)	5 (18,5)	5 (45,4)	0,192
Кожный, n (%)	3 (7,9)	3 (11,1)	0	0,542
Уротелиальный, n (%)	4 (10,5)	3 (11,1)	1 (9,1)	1,0
Церебральный, n (%)	1 (2,6)	1 (3,7)	0	1,0
Лимфатических узлов, n(%)	1 (2,6)	0	1 (9,1)	0,289
Опухолевидный, n(%)	25 (65,8)	17 (63,0)	8 (72,7)	0,565
Диффузно-инфильтративный, n(%)	13 (34,2)	10 (37,0)	4 (27,3)	0,565

При уротелиальном AL_L-амилоидозе отмечали как опухолевидные (2/4), так и диффузно-инфильтративные (2/4) отложения амилоида. У пациентов ларинготрахеальным (10/15), легочным (4/4) и офтальмологическим (7/10) вариантами AL_L-амилоидоза выявляли преимущественно опухолевидный характер депозиции амилоида, в то время как у пациентов с поражением кожи (3/3) – диффузно-инфильтративный. При построении многомерных таблиц сопряженности зависимости характера депозиции амилоида от локальных анатомических условий отмечено не было (χ^2 -Пирсона=9,416, df=6, p=0,151).

Ларинготрахеальный и лёгочный варианты AL_L-амилоидоза. Пациенты с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом (n=15) были значительно моложе (42,5 (4-59) года), чем пациенты с легочным AL_L-амилоидозом (n=4) – 53,5 (47-65) года; p=0,046. К характерным дебютным проявлениям ларинготрахеального AL_L-амилоидоза относились осиплость голоса (у 15), одышка (у 9), сухой кашель (у 4). Среди 4 пациентов с легочным AL_L-амилоидозом у 2 наблюдали эпизодический сухой кашель, еще у 2 симптомов заболевания не отмечено.

У 9 пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом прогрессирующее течение заболевания привело к стенозу гортани 1 степени, у 5 – 2 степени и у 1 – 3 степени. У 4 пациентов стеноз гортани 2 и 3 степени потребовал формирования трахеостомы из-за выраженности дыхательной недостаточности.

В связи с приступами одышки у 3 пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом как причину заболевания обсуждали бронхиальную астму и хронический бронхит, после проведения фиброларингоскопии диагноз пересматривался в пользу новообразования (фибромы) гортани при опухолевидном типе депозиции амилоида (у 9) или хронического гиперпластического ларингита при диффузно-инфильтративном типе депозиции амилоида (у 6).

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом со стенозом гортани 1 степени не отмечено вентиляционных нарушений, у 3 пациентов со стенозом гортани 2 степени выявлены признаки фиксированной или переменной обструкции верхних дыхательных путей и у 2 пациентов с наличием трахеостомы спирометрию не проводили.

Офтальмологический вариант AL_L-амилоидоза. Среди больных с офтальмологическим вариантом AL_L-амилоидоза (n=10) наблюдалось равное распределение мужчин (n=5) и женщин (n=5), медиана возраста – 48 (31-76) лет. Наиболее частыми клиническими симптомами у данной подгруппы пациентов были отек или утолщение конъюнктивы век (у 10), ощущение инородного тела в глазу (у 7), синдром

«плюс» ткань (у 5). Менее часто отмечались: птоз (у 3), смещение глазного яблока (у 2), экзофтальм (у 2), эрозия роговицы (у 2), зуд в глазах (у 3). Эрозии роговицы возникали в результате механического воздействия самих пациентов из-за зуда в глазах. Смещение глазного яблока и экзофтальм были обусловлены опухолеподобной массой амилоида (амилоидомой), расположенной внутриорбитально.

У большинства пациентов определяли диффузное или узловое утолщение конъюнктивы век с изменением цвета слизистой конъюнктивы на розовато-желтоватый в участках уплотнения. При выполнении КТ орбит в случаях со смещением глазного яблока отмечали гетерогенную ткань неправильной формы с четкими краями размерами от 10х20 до 15х22 мм.

Кожный вариант AL-амилоидоза. Подгруппа пациентов с поражением кожи (n=3) имела наиболее молодой возраст – медиана 22 (18-24) года. Наиболее частыми жалобами были кожный зуд, гиперпигментация, трещины кожи. Интенсивный кожный зуд был фактором социальной дезадаптации пациентов и мешал их повседневной работе, учёбе.

При наружном осмотре выявляли уплотнение и утолщение участков кожного покрова по типу лихенификации, эксфолиации. Амилоидные очаги локализовались на верхних конечностях (у 3), на коже туловища и области шеи (у 2), волосистой части головы и в височной области (у 1). Предварительным диагнозом у всех пациентов с кожным AL-амилоидозом был диффузный нейродермит.

Уротелиальный вариант AL-амилоидоза. Среди обследованных пациентов с уротелиальным вариантом AL-амилоидоза (n=4) – 3 женщины (64, 69 и 47 лет) и один мужчина (31 год). Главным дебютным клиническим проявлением была безболевая рецидивирующая макрогематурия (у 4) и учащенное мочеиспускание (у 2).

При ультразвуковом исследовании были выявлены гиперэхогенные фокусы утолщения стенки мочевого пузыря (у 2) или признаки гиповаскулярного объемного образования с ровными контурами (у 2), подозрительные на злокачественное новообразование. При КТ с внутривенным контрастированием в одном случае объемное образование, исходящее из стенки мочевого пузыря, накапливало контрастный препарат, у остальных 3 пациентов отмечали объемное образование на широком основании (у 1) или диффузное утолщение стенок (у 2) мочевого пузыря без накопления контрастного препарата. При цистоскопии поражение мочевого пузыря выглядело как диффузный инфильтрат одной из его стенок (у 2) или мультифокальное объемное поражение с

закрытием устья мочеточника (у 2), размерами до 40х30 мм, с участками кровоизлияний слизистой оболочки в проекции образования.

Редкие варианты AL-амилоидоза. AL-амилоидоз лимфатических узлов наблюдали у одного мужчины 51 года, предъявляющего жалобы на припухлость в области угла нижней челюсти слева. При пальпации в этой области определялось опухолевидное образование мягких тканей плотной консистенции, безболезненное. При КТ головы и шеи выявлено объемное образование с вовлечением поднижнечелюстного лимфоузла слева.

AL-амилоидоз головного мозга диагностирован у одной пациентки 40 лет, которую беспокоили головная боль, головокружение, тошнота, рвота, приступы потери сознания, выпадение полей зрения. По данным МРТ выявлено объемное образование правой височно-теменной области головного мозга, при позитронно-эмиссионной томографии совмещенной с КТ головного мозга – накопление радиофармпрепарата ^{11}C -метионина в проекции образования.

Трудности диагностики AL-амилоидоза

Средний срок от первых клинических симптомов до установления диагноза в целом по группе AL-амилоидоза составил 23 (6; 49) месяца и не различался по полу ($p=0,433$). Однако длительность установления диагноза зависела от вариантов AL-амилоидоза. Так, у пациентов с поражением лимфатического узла, мочевого пузыря, конъюнктивы век и легких срок диагностики составил в среднем 6 (2; 13) месяцев, что значительно меньше, чем у пациентов с ларинготрахеальным, кожным и церебральным AL-амилоидозом – 46 (24; 108) месяцев (Рис. 3).

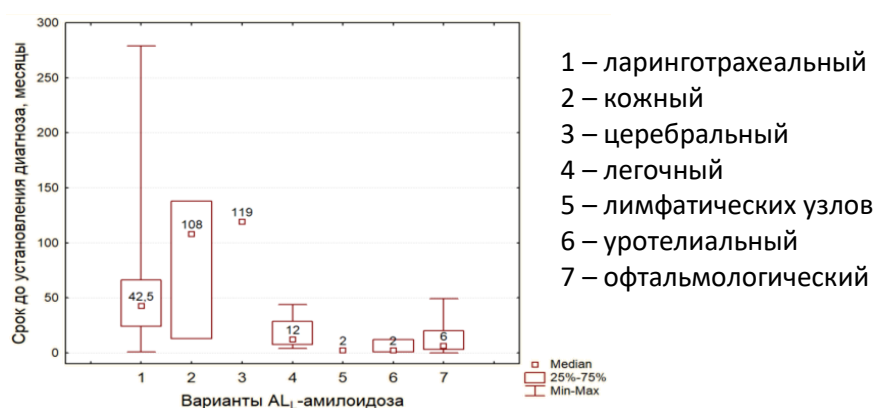


Рисунок 3. Срок установления диагноза в зависимости от варианта AL-амилоидоза (тест Краскела-Уоллиса: $H(N=38)=15,529$; $p=0,017$).

Более быстрая диагностика при поражении конъюнктивы век и лимфатических узлов может быть объяснена, в том числе, онконастороженностью самих пациентов при обнаружении опухолевидных амилоидных отложений, а при уротелиальном варианте AL-амилоидоза возникновением безболевого макрогематурии.

Различий между длительностью установления диагноза у пациентов с опухолевидным типом отложения амилоида (2 (1; 12) месяца, $n=25$) и диффузно-инфильтративным (5 (0; 28) месяцев, $n=13$) не выявлено ($p=0,678$).

Среди 38 пациентов с AL-амилоидозом причиной выполнения морфологического исследования у большинства (60,5%) была клиническая и инструментальная картина новообразования – у 7 (18,4%) предполагали злокачественную опухоль различной локализации, у 16 (42,1%) – неуточненное новообразование. У остальных 15 из 38 (39,5%) пациентов в клинических диагнозах до гистологического исследования указывали хроническое воспалительное заболевание соответствующей локализации (хронический цистит, хронический ларингит, диффузный нейродермит) или ведущий синдром (стеноз гортани, макрогематурия).

Более чем у одной трети больных AL-амилоидозом окраску конго красным на амилоид с микроскопией в поляризованном свете изначально не проводили, также как и ИГХ-исследование, поскольку основной задачей морфологов было исключение опухолевого субстрата, а не поиск амилоида. Так, среди наблюдаемых нами пациентов с AL-амилоидозом целенаправленное ИГХ-исследование поражённой ткани было выполнено у 8, в том числе с поражением гортани (у 2), легкого (у 2), век (у 1), лимфоузла (у 1), кожи (у 1), головного мозга (у 1).

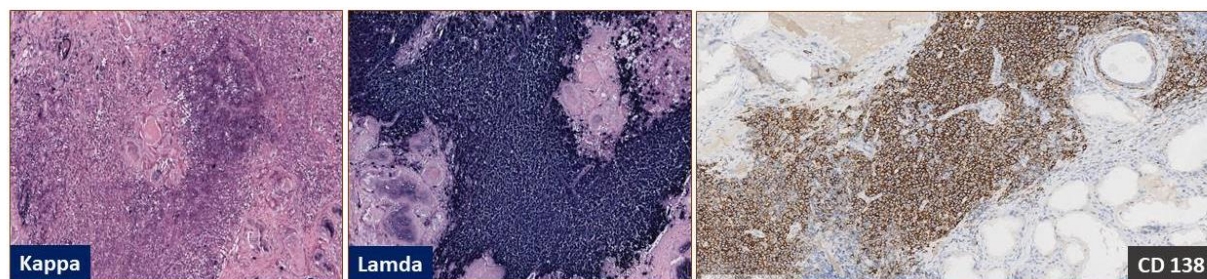


Рисунок 4. ИГХ-исследование биоптата гортани больной AL-амилоидозом с АТ к карпа и lambda ЛЦИ (рестрикция по lamda ЛЦИ) и АТ к CD138 ПК.

У 6 пациентов при ИГХ-исследовании выявлены маркёры ПК (CD 38 и/или CD138), при умеренном или скудном их количестве вокруг отложений амилоида. При этом у 2 из них (с поражением гортани и поднижнечелюстного лимфоузла) отмечали рестрикцию ПК по карпа ЛЦИ; ещё у 2 (с поражением гортани и головного мозга) – рестрикцию по lamda ЛЦИ (Рис. 4); у остальных 2 (с поражением легких) – положительную реакцию в равной степени с антителами (АТ) как к lamda, так и карпа ЛЦИ (ПК были описаны как политипичные). Во всех 6 случаях ИГХ-исследования наряду с АТ к CD 38 и/или CD138 использовали также АТ к CD 56, но реакция была отрицательна. Еще у 2 пациентов с поражением век, одного пациента с поражением

мочевого пузыря и одного пациента с поражением кожи из-за скудного количества ПК выполнено только ИГХ-исследование с АТ к λ /kappa ЛЦИ, выявившее рестрикцию депозитов амилоида по λ ЛЦИ.

Значительные трудности возникали при разграничении AL_L-амилоидоза и AL_S-амилоидоза с моноорганным дебютом, условно обозначенного нами как «ограниченный» вариант AL_S-амилоидоза. Частота этого варианта оказалась достаточно высокой (61/145; 42%). Медиана длительности моноорганного периода системного AL_S-амилоидоза составила 17,5 (10,5; 31,9) месяцев, у 5 пациентов – период моноорганного течения длился более 5 лет. Среди 61 наблюдаемых нами пациентов с «ограниченным» вариантом AL_S-амилоидоза наиболее частым дебютным проявлением было поражение почек (22; 36,1%), из них у 20/22 (34,2%) с протеинурией (ПУ) высокого уровня (>3,0 г/л), при этом у 12/22 (54,5%) в сочетании с нефротическим синдромом, и у половины пациентов (11/22, 50%) с нарушением функции почек (pСКФ<60 мл/мин). У 16 (26,2%) отмечали вовлечение сердца, проявляющееся признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-IV ФК у 14/16 (87,5%), ЭхоКГ-признаками амилоидной кардиомиопии: утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП) или задней стенки (ЗС) левого желудочка (ЛЖ) у 4/16 (25%), снижением фракции выброса (ФВ) у 5/16 (31,3%), диастолической дисфункцией миокарда (ДД) у 10/16 (6,3%). Значительно реже заболевание дебютировало поражением печени (6,5%), периферической (3,3%) или вегетативной (3,3%) нервной системы. Редкими дебютными проявлениями «ограниченного» AL_S-амилоидоза были поражение мягких тканей: кожи (6,6%), глаз (1,6%), лимфатических узлов (3,3%), желудочно-кишечного тракта (4,9%), которые особенно напоминали типичные признаки AL_L-амилоидоза.

Сравнительная характеристика AL_L- и «ограниченного» AL_S-амилоидоза

Оценка возрастного состава пациентов AL_L- и «ограниченного» варианта AL_S-амилоидоза показала, что медиана возраста пациентов с AL_L-амилоидозом составила 45,5 (32; 55) лет, пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом – 54,5 (48,5; 67,5) лет, т.е. пациенты с AL_L-амилоидозом, в среднем, оказались на 7,5 лет моложе, чем пациенты с AL_S-амилоидозом (p<0,001). Среди пациентов с AL_L-амилоидозом чаще встречались лица женского пола (71,1% в сравнении с 41,0% среди пациентов AL_S-амилоидозом, p=0,006, Табл. 2), при этом гендерные отличия не зависели от варианта AL_L-амилоидоза.

Разграничение AL_L- и «ограниченного» варианта AL_S-амилоидоза нередко затруднено из-за возможности наличия у больных AL_L-амилоидозом сопутствующих заболеваний, имитирующих клиническую картину AL_S-амилоидоза. Так у отдельных

больных AL_L-амилоидозом (у 3) отмечали снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73м², как и у 11 больных «ограниченным» AL_S-амилоидозом (Табл.2), однако почечная недостаточность при AL_L-амилоидозе была обусловлена гипертензивной, а не амилоидной нефропатией (НП). Гематурия при AL_L-амилоидозе наблюдалась только у пациентов с уротелиальным вариантом AL_L-амилоидоза и только у 1 пациента сопровождалась выраженной ПУ до 1,5 г/л (в группе «ограниченного» AL_S-амилоидоза преобладал нефротический синдром).

Признаки кардиопатии (КП) во всех случаях AL_L-амилоидоза были обусловлены ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью, у 2 пациентов в сочетании с приобретенными пороками сердца, наличие ХСН II-IV ФК достоверно реже регистрировали у пациентов с AL_L-амилоидозом, но различий по признакам снижения ФВ < 55%, ДД и толщине ЗС ЛЖ и МЖП между группами пациентов с AL_L- и AL_S-амилоидозом не выявлено (Табл. 2). Увеличение печени встречалось с низкой частотой у пациентов с AL_L- и «ограниченным» AL_S-амилоидозом, но у пациентов с AL_L-амилоидозом оно было обусловлено неалкогольной жировой болезнью печени и не сопровождалось признаками холестаза, как при «ограниченном» AL_S-амилоидозе (Табл.2).

Таблица 2. Сравнение локального и ограниченного AL-амилоидоза в дебюте заболевания

	AL _L -амилоидоз (n=38)	Ограниченный AL _S - амилоидоз (n=61)	p
Женщины, n (%)	27 (71,1%)	25 (41,0%)	p=0.006
Возраст, лет; Ме (диапазон)	47,0 (4-76)	54,5 (32-83)	p<0.001
МГ	1 (2,7%)	59 (96,7%)	p<0.0001
ПУ > 0,5 г/сут	2 (5,4%)	22 (36,1%)	p=0.0004
рСКФ < 60 мл/мин/1,73м ²	3 (8,1%)	11 (18,6%)	p=0,230
Гематурия	4 (10,8%)	10 (16,4%)	p=0,359
ХСН II-IV ФК	2 (5,4%)	14 (22,9%)	p=0,04
ФВ < 55%	0	5 (8,2%)	p=0,57
Утолщение МЖП или ЗС ЛЖ > 12мм	1 (2,7%)	4 (6,5%)	p=0,64
Диастолическая дисфункция	6 (16,2%)	10 (16,4%)	p=0,74
Увеличение печени	3 (8,0%)	4 (6,5%)	p=1,0
Холестаз	0	1 (1,7%)	p=1,0
Ортостатическая гипотензия	0	4 (6,6%)	p=0.29
Моторная диарея	0	6 (10,2%)	p=0.32
Периферическая полиневропатия	0	1 (1,7%)	p=1,0
Туннельные синдромы	1 (2,7%)	1 (1,7%)	p=1,0
Поражение мягких тканей	15 (37,8%)	6 (8,2%)	p<0.001

Поражение вегетативной нервной системы у пациентов с AL_L-амилоидозом не зафиксировано, в то время как у пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом в дебюте отмечали ортостатическую гипотензию (6,6%) и моторную диарею (10,2%, Табл. 2).

Поражение периферической нервной системы в виде туннельного синдрома отмечено лишь у 1 пациента с AL_L-амилоидозом и 1 больного «ограниченным» AL_S-амилоидозом, при этом у пациента AL_L-амилоидозом данный синдром был обусловлен не отложением амилоида, а тендовагинитом в результате хронического травмирующего воздействия.

Поражение мягких тканей встречалось значительно чаще у пациентов с AL_L-амилоидозом, чем у пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом, и проявлялось поражением конъюнктивы век и параорбитальной клетчатки, лихенификацией кожи, объемным образованием лимфатических узлов (Табл. 2). У пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом поражение мягких тканей проявлялось новообразованием век, кожи, гемorragиями вокруг глаз, поражением лимфоузлов.

Основная разница между группами пациентов с AL_L-амилоидозом и «ограниченным» вариантом AL_S-амилоидоза отмечена по признаку наличия или отсутствия МГ (Табл. 2). Ни у одного из пациентов на момент установления диагноза AL_L-амилоидоза МГ не была выявлена, ни по результатам стандартных методов электрофореза и иммунофиксации (МГ рут.), ни по результатам высокочувствительного иммунохимического метода определения свободных ЛЦИ (МГ высок. чувств.). При динамическом наблюдении лишь у одной пациентки 77 лет с AL_L-амилоидозом гортани спустя 16 лет от момента установления диагноза была выявлена секреция моноклонального IgM kappa (43 мг/л), как отражение общепопуляционной тенденции к повышению риска развития МГ с возрастом (Kyle R. et al., 2012).

Дифференциально-диагностические критерии AL_L- и AL_S-амилоидоза по данным многофакторного анализа соответствий и регрессионного анализа

Для определения наиболее достоверных дифференциально-диагностических критериев AL_L- и AL_S-амилоидоза мы провели многофакторный анализ соответствий 108 больных AL_S-амилоидозом (в том числе 61 с «ограниченным» вариантом) и 38 больных AL_L-амилоидозом, включив в него все клинические характеристики, в том числе проявления сопутствующих заболеваний у больных AL_L-амилоидозом.

На начальном этапе в исследованной модели не был использован критерий МГ, чтобы исключить его доминирующее влияние на другие параметры. Было проанализировано 12 клинических признаков (Рис. 5): возраст <55 лет, пол, ПУ>0,5 г/л, хроническая болезнь почек 3-5 стадии, ХСН II-IV ФК, ЭхоКГ-признаки ДД, ФВ ЛЖ <55%, толщина МЖП и/или ЗС ЛЖ >12мм, поражение печени (гепатомегалия, синдром

холестазы), амилоидоз мягких тканей и кожи (АМТ), поражение вегетативной и периферической нервной системы

Многофакторный анализ по 12 признакам без включения критерия МГ показал, что эта модель имеет лишь 30,9% соответствий суммарно по двум осям координат. При анализе графика координат признаков дифференциального диагноза оказалось, что выделяются 3 поля координат – поле AL_S -амилоидоза, AL_L -амилоидоза и поле кардиопатии. Поле кардиопатии располагалось на равном удалении от координат AL_L - и AL_S -амилоидоза, что не позволило судить определенно о его дифференциально-диагностическом значении (Рис. 5).

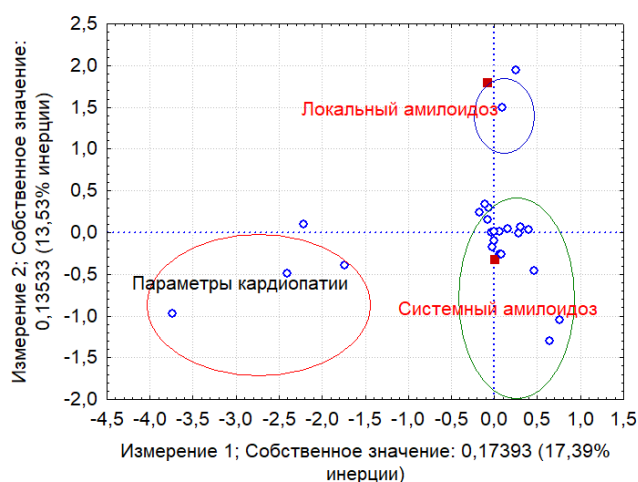


Рисунок 5. Сравнение AL_L - и AL_S -амилоидоза по 12 параметрам.

С целью повышения эффективности выявления соответствий между формами амилоидоза и клиническими признаками некоторые из них были объединены в отдельные группы: признаки поражения сердца – в единый параметр «кардиопатии» (КП), признаки поражения почек – в обобщенный параметр «нефропатии» (НП). Из анализа были исключены признаки поражения автономной и периферической нервной системы, поражения печени, возраст и пол, поскольку они не имели отчетливой связи с точками AL_L - и AL_S -амилоидоза и не влияли на дифференциально-диагностическую модель.

Итоговая модель дифференциального диагноза AL_L - и AL_S -амилоидоза при учете 3 основных параметров: НП, КП и АМТ, но без учета МГ обеспечивала 71,35% соответствий суммарно по двум осям координат (Рис. 6). Согласно построенному графику первая ось сравнения разграничивает координаты AL_L - и AL_S -амилоидоза по параметрам НП и КП. Принадлежность параметра АМТ к AL_L -амилоидозу определялась острым углом между векторами координат этих точек (Рис. 6). Значительная удаленность координаты АМТ от точки AL_L -амилоидоза свидетельствовала о неоднозначности дифференциально диагностического значения этого параметра.

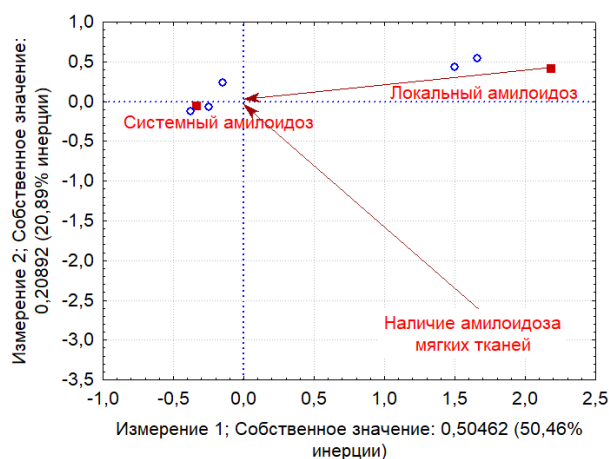


Рисунок 6. Сравнение AL_L- и AL_S-амилоидоза по 3 параметрам.

С помощью дополнительно проведенного многофакторного логистического регрессионного анализа было подтверждено, что АМТ не играет определяющей роли в диагностике AL_L-амилоидоза (ОШ 3,488; 95% ДИ 0,449-27,07; $p=0,232$). В то же время, отсутствие КП (ОШ 23,272; 95% ДИ 5,329-101,622; $p<0,0001$) и НП (ОШ 32,744; 95% ДИ 7,78-137,7; $p<0,0001$) увеличивало вероятность выявления AL_L-амилоидоза соответственно в 23 и 32 раза. Данная диагностическая модель ($y_1=1,249*ПМТ+3,147*КМП+3,489*НП-3,897$) обладала удовлетворительной чувствительностью (76,3%) и высокой специфичностью (97,9%; AUC 0,950; 95% ДИ 0,903-0,998; Рис. 7 – Уравнение 1).

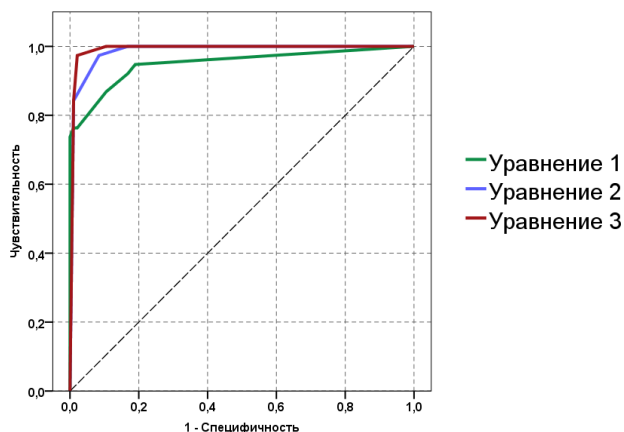


Рисунок 7. ROC-кривые регрессионных моделей (y_1 , y_2 , y_3) для дифференциальной диагностики AL_L-амилоидоза.

Для дальнейшего улучшения изучаемой дифференциально-диагностической модели нами в неё был добавлен параметр МГ рут., что сделало малоинформативным учет параметра КП, который поэтому был исключен из дальнейшего анализа. С другой стороны введение МГ рут. повысило эффективность координатной системы дифференциального диагноза с 71,35% до 87,7% соответствий суммарно по двум осям координат (Рис. 8).

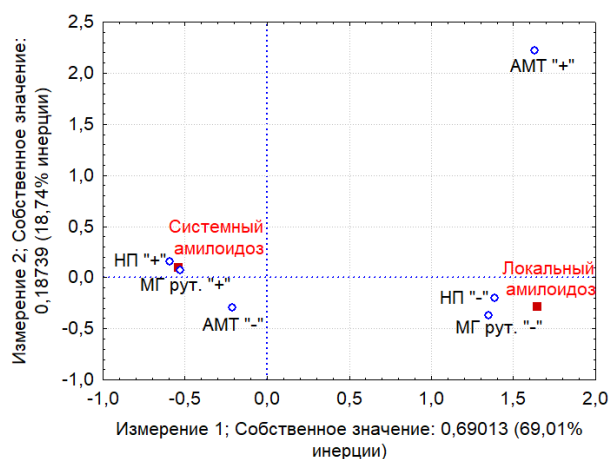


Рисунок 8. Сравнение AL_L- и AL_S-амилоидоза по параметрам: наличие/отсутствие НП (+/-), МГ рут.(+/-), АМТ (+/-).

С помощью регрессионного анализа было подтверждено, что отсутствие параметров НП (ОШ 76,178; 95% ДИ 8,331-696,536; $p < 0,0001$) и МГ рут. (ОШ 340,365; 95% ДИ 23,041-5028,035; $p < 0,0001$) повышало вероятность диагностики AL_L-амилоидоза соответственно в 76 и 340 раз. Эта диагностическая модель ($y_2 = 4,333 \cdot \text{НП} + 5,830 \cdot \text{МГ рут.} - 6,561$) обладала хорошей чувствительностью (84%) и высокой специфичностью (99%; AUC 0,943; 95% ДИ 0,847-0,986; $p < 0,0001$; Рис. 7 – Уравнение 2).

При использовании вместо МГ рут. высокочувствительных методов оценки МГ (Freelite и ему подобных) эффективность изучаемой дифференциально-диагностической модели ещё более повысилась – с 87,7% до 90,8% соответствий. С помощью регрессионного анализа было подтверждено, что отсутствие параметров НП (ОШ 30,8; 95% ДИ 3,029-314,142; $p = 0,004$) и МГ высок.чувст. (ОШ 507,8; 95% ДИ 39,0-6604,784; $p < 0,0001$) увеличивало вероятность выявления AL_L-амилоидоза соответственно в 30,8 и 507 раз. Эта **итоговая диагностическая модель** ($y_3 = 3,429 \cdot \text{НП} + 6,230 \cdot \text{МГ высок.чувст.} - 5,864$) обладала наиболее высокой чувствительностью (97,4%) и специфичностью (96,3%; AUC=0,968; 95% ДИ 0,933-1,000; $p < 0,0001$, Рис. 7 – Уравнение 3). Таким образом, при проведении дифференциального диагноза между AL_L- и AL_S-амилоидозом наибольшее значение имеет отсутствие у пациентов AL_L-амилоидозом МГ высок.чувст. и НП.

Однако МГ высок.чувст. у 2,1% больных AL_S-амилоидозом также, как и у больных AL_L-амилоидозом нами не выявлена, в связи с чем для подтверждения AL_S-амилоидоза потребовалось выполнение иммунофенотипирования ПК костного мозга.

Лечение и исходы AL_L-амилоидоза

У 32 из 38 (84,2%) пациентов AL_L-амилоидозом основным методом лечения было удаление очагов амилоида из поражённого органа или ткани. У 3 пациентов с кожным AL_L-амилоидозом применяли консервативные методы лечения (аппликации димексида и

топических глюкокортикостероидов), ещё у 3 больных – тактика ведения была ограничена динамическим наблюдением. У одной пациентки с амилоидомой головного мозга после третьего оперативного вмешательства была выполнена радиотерапия в суммарной дозе 30 Гр. После хирургического лечения у 12/32 (37,5%) больных AL_L-амилоидозом отмечены рецидивы. Рецидив заболевания проявлялся в виде повторного возникновения очагов амилоида в исходной анатомической области (у 11) и других областях (у 1). У 3 пациентов с поражением гортани отмечали 2 рецидива заболевания, у пациентки с поражением головного мозга – 3 рецидива заболевания, последний рецидив стал обоснованием для применения лучевой терапии. Медиана времени до рецидива составила 51,7 (18,0; 84,2) месяцев, а ожидаемое время наступления рецидива, рассчитанное методом Каплана-Майера – 69,9 (23,7; 94,6) месяцев. Исходя из этого, срок наблюдения за пациентами с AL_L-амилоидозом после хирургического лечения должен составлять не менее 5 лет.

Прогрессирование заболевания наблюдали у 5/38 (13,2%) больных. Наиболее характерным для прогрессирования AL_L-амилоидоза было распространение очагов амилоида «на протяжении» в подслизистом слое гортани и трахеи (2) и бронхиального дерева (у 1), конъюнктивы век (у 3). Только у одного пациента с AL_L-амилоидозом гортани прогрессирующее течение заболевания привело к распространению амилоида с гортани на трахею, главные и сегментарные бронхи, что обусловило частые легочные инфекции, дыхательную недостаточность и смерть пациента.

Одно- и пятилетняя общая выживаемость пациентов с AL_L-амилоидозом составила 100,0% и 92,3%, соответственно, что значительно выше, чем выживаемость пациентов с AL_S-амилоидозом – 54,6% и 31,1% соответственно (Рис. 9).

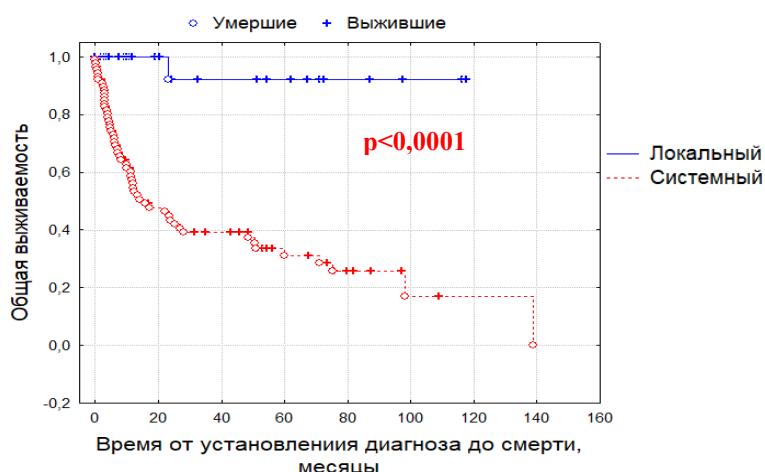


Рисунок 9. Общая выживаемость пациентов с AL_L- и AL_S-амилоидозом (Log-Rank Test: Test statistic = -4,51064; p<0,0001).

ВЫВОДЫ

1. AL_L-амилоидоз составляет 11% в общей структуре амилоидоза (AL_L, AL_S, ATTR, AA) и 20% в структуре AL-амилоидоза; при AL_L-амилоидозе чаще, чем при AL_S-амилоидозе заболевают женщины (71,1% против 41,0%, $p=0,006$); при этом возраст больных AL_L-амилоидозом, в среднем на 7,5 лет меньше, чем AL_S-амилоидозом (медиана возраста соответственно 47,0 и 54,5 года, $p<0,001$).

2. AL_L-амилоидоз характеризуется поражением верхних дыхательных путей и легких (49%), конъюнктивы век и параорбитальной клетчатки глазницы (26%), реже – мочевого пузыря (11%), кожи (8%), головного мозга (3%), лимфатических узлов (3%); при этом у большинства пациентов (60,5%) в дебюте заболевания ошибочно диагностируют солидное злокачественное или неуточненное новообразование, у меньшего числа больных – хронические локальные воспалительные заболевания, что может вести к длительному диагностическому поиску и позднему установлению правильного диагноза (медиана 23 (6,0; 49,0) месяца).

3. На основании многофакторного анализа соответствий и регрессионного анализа, среди дифференциально-диагностических критериев AL_L-амилоидоза и AL_S-амилоидоза основное значение имеет отсутствие у больных AL_L-амилоидозом системных признаков плазмоклеточной дискразии (исключение моноклональной гаммапатии высокочувствительными иммунохимическими методами) и клинических проявлений нефропатии (протеинурия менее 0,5 г/л, скорость клубочковой фильтрации более 60мл/мин/1,73м²), чувствительность и специфичность диагностической модели составляет 97,1% и 98,3%.

4. Прогноз при AL_L-амилоидозе в целом благоприятный – общая 5-летняя выживаемость составляет 92,3% против 31,1% при AL_S-амилоидозе ($p<0,0001$).

5. Основным методом лечения большинства (84,2%) больных AL_L-амилоидозом является хирургическое удаление локальных масс амилоида, при этом у 37,5% после оперативного вмешательства развиваются рецидивы, в среднем через 69,9 (23,7; 94,6) месяцев, что обуславливает необходимость длительного наблюдения этих больных (не менее 5 последующих лет) для своевременного применения повторных хирургических или альтернативных методов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении у пациентов неуточненных новообразований век, гортани и трахеи, легких, мочевого пузыря в дифференциальном диагнозе следует рассматривать и AL_L-амилоидоз.

2. С целью ранней диагностики AL_L-амилоидоза при морфологическом исследовании ткани, полученной при биопсии неуточненного новообразования, требуется окраска конго-красным с последующим изучением в поляризованном свете и выполнение реакции со щелочным гуанидином или перманганатом калия.

3. С целью исключения AL_S-амилоидоза всем пациентам с изолированным амилоидным поражением органа или ткани необходимо проводить исследование сыворотки крови и мочи методами электрофореза и иммунофиксации на наличие моноклональных белков, а также количественное определение свободных ЛЦИ высокочувствительным турбидиметрическим методом (Freelite и ему подобных); при выявлении моноклональной гаммапатии выполнять иммунофенотипирование ПК костного мозга для обнаружения aberrантного амилоидогенного клона и биопсию слизистой желудочно-кишечного тракта и подкожно-жировой клетчатки для выявления конгофильных масс амилоида.

4. Для подтверждения диагноза AL_L-амилоидоза требуется проводить иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование биопсийного материала поражённого органа с целью выявления инфильтратов ПК (CD 38+/138+) с содержанием в них и в окружающих амилоидных массах ЛЦИ одного типа (рестрикция по kappa или lambda ЛЦИ).

5. Больных AL_L-амилоидозом следует наблюдать не менее 5 лет после хирургического лечения, при констатации рецидива AL_L-амилоидоза – проводить консультацию хирурга и радиолога для решения вопроса о повторном хирургическом вмешательстве и/или применении лучевой терапии с целью элиминации патологического клона ПК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тао П.П.**, Рамеев В.В., Рамеева А.С., Русских А.В., Лысенко (Козловская) Л.В. Проблемы диагностики и лечения локального AL-амилоидоза. **Клиническая фармакология и терапия.** 2019. Т. 28. № 3. С. 39-46.

2. Рамеев В., Козловская Л., Рамеева А., **Тао П.П.** Оптимизация стратегии ведения больных вторичным AA-амилоидозом. **Врач.** 2019. Т. 30. № 5. С. 3-10.

3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П., Моисеев С.В. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. **Клиническая фармакология и терапия.** 2019. 28(2):49-56.

4. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И., Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева

А.С., **Тао П.П.**, Драпкина О.М. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. 2019. Т. 15. № 3. С. 349-358.

5. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В., Каплунова В.Ю., Каровайкина Е.А., Рамеева А.С., Моисеев А.С., **Тао П.П.**, Носова Н.Р. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. **Клиническая фармакология и терапия**. 2019. 28(2):77-83.

6. Рамеев В.В., Моисеев С.В., **Тао П.П.**, Козловская Л.В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. **Consilium Medicum**. 2018. 20(12):15-22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АМТ – амилоидоз мягких тканей и кожи

ЗС – задняя стенка левого желудочка сердца

КП – кардиопатия

ЛЦИ – легкие цепи иммуноглобулина

ЛЖ – левый желудочек сердца

МГ – моноклональная гаммапатия

МГ высок. чувств. – моноклональная гаммапатия, оцененная высокочувствительными методами (Freelite и ему подобные)

МГ рут. – моноклональная гаммапатия, оцененная рутинными методами (электрофореза и иммунофиксации)

МЖП – межжелудочковая перегородка

НП – нефропатия

ПК – плазматические клетки

ПУ – протеинурия

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ЭхоКГ – эхокардиография

AL_L-амилоидоз – локальный AL-амилоидоз

AL_S-амилоидоз – системный AL-амилоидоз