

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Тао Павел Полович

**Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы
дифференциальной диагностики и лечения**

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Лысенко Лидия Владимировна

кандидат медицинских наук

Рамеев Вилен Вилевич

Москва - 2020

Автор выражает глубокую признательность научным руководителям – Л.В. Лысенко и В.В. Рамееву, неофициальным консультантам: И.Н. Бобковой, Н.В. Чеботаревой, П.Д. Пряникову, В.И. Сидоренко, Д.М. Мустафаеву, К.В. Никитину, Т.Ю. Шпорта, С.А. Марьиной, В.А. Варшавскому, заведующему кафедрой ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева С.В. Моисееву за неоценимую помощь и поддержку в проведении работы и интерпретации результатов.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Общие представления об амилоидозе, классификация амилоидоза	13
1.2 Эпидемиология AL _L -амилоидоза.	21
1.3 Патогенез AL _L -амилоидоза, особенности локальных форм плазмноклеточных дискразий.....	22
1.4 Клинические особенности поражения различных органов при AL _L - амилоидозе	27
1.5 Проблема дифференциального диагноза локального и системного AL- амилоидоза и обоснования подходов к его лечению	33
1.6 Методы лечения локального AL _L -амилоидоза	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	46
2.1 Характеристика обследованных групп пациентов с амилоидозом	46
2.2 Методы исследования пациентов с AL _L - и AL _S -амилоидозом	49
2.3 Методы статистической обработки данных	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.	53
3.1 Частота AL _L -амилоидоза среди других форм амилоидоза	53
3.2 Клиническая характеристика пациентов с AL _L -амилоидозом.....	54
3.2.1 Ларинготрахеальный и легочный варианты AL _L -амилоидоза	62
3.2.2 Офтальмологический вариант AL _L -амилоидоза	69
3.2.3 Кожный вариант AL _L -амилоидоза.....	73
3.2.4 Уротелиальный вариант AL _L -амилоидоза.....	76
3.2.5 Редкие варианты AL _L -амилоидоза.....	79
3.2.6 Трудности диагностики AL _L -амилоидоза	80
3.3 Клиническая характеристика пациентов с AL _S -амилоидозом.....	85
3.4 Дифференциальный диагноз локального и системного AL-амилоидоза	92
3.4.1. Сравнительная характеристика AL _L -амилоидоза и ограниченного варианта AL _S -амилоидоза.....	92

3.4.2. Поиск дифференциально-диагностических критериев AL _L -амилоидоза и AL _S -амилоидоза	97
3.5 Лечение и исходы AL _L -амилоидоза	111
3.5.1 Лечение AL _L -амилоидоза	111
3.5.2 Исходы AL _L -амилоидоза	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
Приложения	134
Список сокращений	137
Список литературы	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Амилоидозы – большая группа заболеваний, проявляющихся отложением в тканях специфического фибриллярного гликопротеида амилоида, который благодаря входящим в его состав бета-складчатым структурам обладает способностью к двойному лучепреломлению и дихроизму изменяя цвет фибрилл при окраске конго-красным в поляризованном свете на желто-зеленый.

В процессе образования амилоида ведущую роль играют белки-предшественники, имеющие конформационную нестабильность и склонность к фибриллообразованию. На сегодняшний день известно более 30 белков-предшественников (легкие цепи иммуноглобулинов – ЛЦИ, сывороточный белок А, транстиретин и другие), лежащих в основе различных форм амилоидоза [135]. В зависимости от распространенности амилоидного поражения амилоидоз классифицируют на системный (при поражении 2 и более органов или систем организма) и локальный (при изолированном поражении одного органа или ткани).

Локальный амилоидоз представлен большим разнообразием вариантов: локальный амилоидоз головного мозга (А β -амилоидоз), амилоидоз предсердий (AANF-амилоидоз), амилоидоз островков Лангерганса поджелудочной железы (AIAPP-амилоидоз), инсулиновый амилоидоз (AIns-амилоидоз) и другие. Среди многочисленных вариантов локального амилоидоза наименее изученной остается локальный AL(AL_L)-амилоидоз, который потенциально может развиваться в любом внутреннем органе или ткани, но чаще представлен поражением гортани, трахеи, кожи, мочевого пузыря [19].

За исключением Ab- амилоидоза и AIAPP-амилоидоза, являющихся патоморфологической основой общепопуляционных заболеваний – болезни Альцгеймера и сахарного диабета 2 типа, AL_L-амилоидоз считают наиболее распространенным типом локального амилоидоза [19]. Однако его частота в

структуре различных форм амилоидоза и соотношении с системным AL(AL_S)-амилоидозом точно не определено.

Открытие гетерогенности амилоидоза, произошедшее на рубеже XX и XXI веков, привело к изменениям подходов к лечению в зависимости от основного патофизиологического механизма каждой его формы.

С современных позиций стратегия лечения системного AL(AL_S)-амилоидоза строится на использовании химиотерапии в сочетании или без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с целью эрадикации амилоидогенного клона клеток костного мозга В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических. При AL_L-амилоидозе лечение основывается, главным образом, на хирургическом иссечении амилоидных очагов – продукта локально существующего патологического клона плазматических клеток в пораженном органе. Необходимым условием выбора тактики лечения AL_L-амилоидоза является своевременное установление правильного диагноза, что в отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев часто сделать нелегко, так как AL_S-амилоидоз тоже может длительное время протекать с изолированным поражением только одного органа. Решение проблемы дифференциальной диагностики AL_L- и AL_S-амилоидоза в связи с этим приобретает особую актуальность, так как позволяет оптимизировать сроки установления диагноза, своевременного проведения лечения и улучшения его результатов у пациентов с AL_L-амилоидозом.

Степень разработанности темы

Попытки обособления локального от системного AL-амилоидоза предпринимались в мире с конца XX века, когда были идентифицированы отдельные белки-предшественники амилоида, в том числе AL-типа. Наиболее широко проблема AL_L-амилоидоза стала изучаться в последние десятилетия (M. Raccalin (2005), M. Biewend (2007), S. Mahmood (2015), T. Kourelis (2017)) [19, 87, 108], однако четко обозначенных критериев дифференциальной диагностики между AL_L- и AL_S-амилоидозом по прежнему не установлено.

В России приоритет в изучении локального амилоидоза принадлежит В.В. Серову (1977г.) и О.М. Виноградовой (1980г.), которые были первыми отечественными учеными, описавшими клинические случаи локального опухолевидного амилоидоза, считая его этиологически близким к первичному системному амилоидозу [3, 9]. В.В. Ермилов (1994г.) в своей научной работе, показал многообразие амилоидного поражения глаза при старческой катаракте, глаукоме, сенильной макулярной дистрофии, и отнёс эту форму к старческому амилоидозу, из-за сходства белка-предшественника амилоида (преальбумин) и широкой распространенности среди пожилых людей [5].

В отечественной медицинской литературе имеются и другие публикации с описанием отдельных клинических наблюдений локального амилоидоза различной локализации (Д.М. Мустафаев (2010), В.П. Быкова (2019)) [2, 7]. 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.

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 при AL_S-амилоидозе наблюдается у женщин (71,1% против 41,0%, $p=0,006$) и среди лиц более молодого возраста (медиана возраста 47,0 и 54,5 года, $p<0,001$).

2. К наиболее статистически значимым критериям дифференциального диагноза AL_L-амилоидоза и AL_S-амилоидоза относятся: отсутствие у больных AL_L-амилоидозом моноклональной гаммапатии, 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 (92,3%) лучше, чем у больных AL_S-амилоидозом (31,1%, $p<0,0001$).

4. Основной метод лечения большинства (84,2%) больных AL_L-амилоидозом – хирургическое удаление локальных отложений амилоида,

необходимый срок наблюдения после оперативного вмешательства составляет не менее 5 последующих лет, поскольку у 37,5% больных в эти сроки возникает рецидив заболевания.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале российской популяции больных проведен детальный анализ проявлений AL_L-амилоидоза, выявлена распространенность этой формы среди других форм амилоидоза. Показана относительно редкая встречаемость AL_L-амилоидоза в структуре амилоидоза в целом. Представлены наиболее частые 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 моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи, оцененных высокочувствительными методами и отсутствие/низкий уровень протеинурии (<0,5 г/л) в сочетании с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации более 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 выдвинутых критериев диагностики AL_L-амилоидоза 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 другие), 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 применения в ряде случаев альтернативных методов лечения, в том числе радиотерапию, оправданную с патогенетической точки зрения.

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.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделения нефрологии и пульмонологии клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева и в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, достаточной выборкой (342 пациента, из которых 38 пациентов с AL_L-амилоидозом), использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в лицензионных программах Statistica 8.0. (StaSoft Inc.) и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США).

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 Объединенном съезде научного общества нефрологов России (IX съезд НОНР) и Ассоциации нефрологов России (2019г.), на V конгрессе гематологов России (2020г.), на XVII международном симпозиуме по проблеме амилоидоза (17th International Symposium on Amyloidosis, Таррагона, 2020г.).

Публикации

Основное содержание диссертации отражено в научных работах автора, представленных 6 статьями в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 1 публикация в издании, индексируемом в базах данных Scopus.

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.

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, приложение, список использованных

сокращений и список литературы, который содержит 164 источников, среди них 9 отечественных.

База проведения

Исследование проводилось на базе кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой – профессор, д.м.н. С.В. Моисеев.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления об амилоидозе, классификация амилоидоза

Амилоидоз – это группа заболеваний, проявляющихся отложением в тканях специфического фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфичность амилоида обусловлена способностью к двойному лучепреломлению и дихроизму по причине обилия в составе белковой части амилоида бета-складчатых конформационных структур. Свойство двойного лучепреломления выявляют при окрашивании амилоида конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете, при этом красный цвет фибрилл изменяется на желто-зеленый.

Впервые амилоидоз описан как «сальная» болезнь еще в начале XIX века и, затем был популяризирован в работах известного австрийского патологоанатома С. Rokitansky (1842г.) [122]. В своем руководстве по анатомии «Handbuch der pathologischen Anatomie» он описал увеличение печени у больных туберкулезом или сифилисом в результате её инфильтрации «сальным» веществом серого цвета белковой природы. Позднее, в 1852 году, R. Virchow высказал предположение о полисахаридной структуре «сального» вещества, на основании изменения его цвета с коричневого на голубой после обработки йодом и серной кислотой, что дало ученому основание назвать это вещество амилоидом (в переводе с латинского языка – крахмалоподобный) [76]. Впоследствии другими исследователями, среди которых были G. Budd (1857г.), С. Friedreich и А. Kekule (1859г.), W. Dickinson (1869г.), S. Wilks (1872г.), было установлено, что «сальное» вещество состоит в большей мере из белка, чем из полисахаридов [44, 76]. Однако термин амилоид сохранился, вероятнее всего из-за того, что крахмалоподобность амилоида выявляет его принципиальное свойство – способность к двойному лучепреломлению. Основным проявлением этого свойства является метахромазия – способность вещества окрашиваться в цвет отличный от красителя. Этот термин был введен

W. Askroyd и P. Ehrlich для описания реакций окрашивания амилоида анилиновыми красителями в 1878г., которые по мнению самих исследователей считались более предпочтительными для выявления амилоида, чем обработка йодом и серной кислотой [76]. Однако метахроматические красители не обеспечивали удовлетворительную степень окраски амилоида, поскольку зачастую помимо амилоида окрашивались и здоровые ткани, в связи с чем предпринимались попытки поиска других красителей. В 1922г. Н. Bennhold предложил для окраски амилоида использовать конго красный [17, 76], несмотря на высокую способность окрашивать амилоид, этот краситель также сильно окрашивал и здоровые ткани, из-за чего обнаружение амилоида могло быть затруднено. Для разграничения здоровых тканей и амилоида Н. Bennhold предложил после окрашивания 1% водным раствором конго красного парафиновых срезов экспонировать их в 80% этиловом спирте для обесцвечивания, что позволяет сохранить окраску только в пределах отложений амилоида [17, 76]. Значение конго красного в окраске амилоида возросло после открытия в 1927 году P. Divry и Florkin свойства двойного лучепреломления амилоида в поляризованном свете. Эти авторы впервые описали, что при микроскопии в поляризованном свете окрашенные конго-красным амилоидные бляшки, выделенные из мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, имеют свойство двойного лучепреломления и изменяют свой цвет на яблочно-зеленый. В 1959г. Cohen и Calkins обнаружили, что все типы амилоида при исследовании в электронном микроскопе имеют неветвящуюся фибриллярную структуру [32, 76]. Позднее в 1967г. с помощью электронной микроскопии и рентгеновской дифракции амилоида различных типов (AL-, ATTR-, AA-, AАpoAI; ALys-) Cohen и соавторы установили, что амилоидные фибриллы имеют диаметр около 90-120 Å и состоят из 4-6 протофиламентов, которые выстроены в антипараллельную бета-складчатую структуру, что и обуславливает свойство двойного лучепреломления [130, 134].

Долгие годы не удавалось сформулировать патогенетически обоснованный принцип классификации многочисленных форм амилоидоза. Первая клиническая классификация была предложена Н.А.Reimann в 1935г., которая предполагала выделение 4 форм амилоидоза: первичного, вторичного, опухолевидного и ассоциированного с множественной миеломой.

По мнению Н.А.Reimann локальная форма амилоидоза впервые была описана немецким врачом G. Wichmann в 1893г. [118]. Типичными признаками этой формы Н.А.Reimann считал солитарные или множественные образования какого-либо одного органа – глаза, мочевого пузыря, уретры, гортани, языка [118]. Однако не все исследователи тогда согласились с самостоятельностью этой формы амилоидоза, D.C.Dahlin в 1949г. опубликовал свою классификацию, согласно которой опухолевидный амилоидоз считал клиническим вариантом первичного; подобных взглядов придерживался и немецкий исследователь O.Glauser [9, 34, 35]. Справедливость суждений этих исследователей состоит в том, что в большинстве случаев локального амилоидоза депозиты образованы теми же белками, что при первичном и ассоциированном с множественной миеломой амилоидозе – легкими цепями иммуноглобулинов (ЛЦИ). По современной классификации эти формы образуют единую биохимическую группу AL-амилоидоза.

G.W. Briggs в своей классификации, опубликованной в 1961г., соглашался с мнением Н.А.Reimann о самостоятельном значении опухолевидного (локального) амилоидоза; при этом важно отметить, что он особо выделил среди локальных форм амилоидное поражение респираторного тракта, тем самым подчеркивая значение этого варианта, как одного из наиболее частых. G.W. Briggs обратил также внимание на возможность диффузного или узлового типа депозиции, что важно учитывать при диагностике и лечении [9, 21].

Большой прорыв в исследовании амилоидоза был сделан во второй половине XX века при изучении биохимического состава амилоидных депозитов. Применительно к локальному амилоидозу это особенно хорошо видно на примере эволюции классификации В.В.Серова, который после открытия белков-предшественников локального амилоидоза дополнил свою классификацию 1977 года делением локального амилоидоза на эндокринный и неэндокринный [6]. К эндокринным формам он относил амилоидоз предсердий, образованный предсердным натрийуретическим фактором – ААНФ [146] и амилиновый амилоидоз островков поджелудочной железы – АІАРР [8]. В группу неэндокринных форм В.В.Серов включил амилоидоз аорты (преальбумин), церебральный амилоидоз (А β – β -протеин), амилоидоз глаза (псевдоэксфолиативный материал из деградирующих фоторецепторных клеток), простаты и/или семенных пузырьков (неизвестный в то время белок-предшественник).

Эндокринный амилоидоз по мнению В.В.Серова развивается в результате накопления в органах в большом количестве прогормонов [8]. Так, накопление амилина в островках Лангерганса поджелудочной железы считается в настоящее время важным фактором образования и прогрессирования амилинового амилоидоза (АІАРР) и инсулиновой недостаточности и рассматривается в качестве морфологического маркера сахарного диабета 2 типа. По данным Hai-Lu Zhao и соавт. при гистологическом исследовании поджелудочной железы умерших пациентов с сахарным диабетом 2 типа у 93 из 235 (39,6%) был обнаружен АІАРР-амилоидоз, в то время как среди 533 пациентов без сахарного диабета АІАРР-амилоидоз обнаружен только у 16 (3,0%) [164].

В дальнейшем было обнаружено множество вариантов локального амилоидоза эндокринных желез, в частности кальцитониновый амилоидоз (АСаI) при медулярном раке щитовидной железы и другие [138].

Тем не менее, роль локальных депозитов амилоида в патогенезе эндокринных заболеваний окончательно не определена, в связи с чем в

настоящее время термин эндокринный амилоидоз следует признать неудачным, правильнее обозначать его как локальный амилоидоз эндокринных желез.

Многие из локальных форм амилоидоза развиваются с возрастом, что позволило В.В.Серову считать их старческими (сенильными). По данным I. Steiner и соав., частота AANF-амилоидоза линейно увеличивается с возрастом на 15-20% в каждую декаду лет и достигает 95% среди пациентов возрастной группы от 81 года до 90 лет, в то время как самой молодой была возрастная группа 31-40 лет, среди которых частота AANF-амилоидоза составила 17% [142].

«Старческими» являются также многие формы церебрального амилоидоза, которые лежат в основе различных нейродегенеративных заболеваний. Так, считается, что при болезни Альцгеймера повышенная продукция и нарушение элиминации олигомеров и полимеров β -белка, приводит к образованию β -амилоида ($A\beta$) и так называемых «амилоидных (сенильных) бляшек» в паренхиме головного мозга, которые опосредованно, через местную иммуновоспалительную реакцию вызывают нарушение нейроассоциативных связей и апоптоз нейронов [129]. С другой стороны известно, что количество сенильных бляшек при болезни Альцгеймера не коррелирует с тяжестью деменции, а количество нейрофибриллярных «клубков», образованных tau-белком, напротив имеет положительную корреляцию с тяжестью деменции [114]. Одни и те же белки-предшественники амилоида в головном мозге, могут вызывать различные клинические состояния. Так, помимо болезни Альцгеймера, β -белок участвует в процессе формирования амилоидных депозитов в сосудах головного мозга при церебральной амилоидной ангиопатии [25, 26, 52, 162], а нарушение метаболизма tau-белка приводит к болезни Паркинсона [114, 140]. Ввиду сложных патофизиологических связей между амилоидными депозитами в головном мозге и описанными нейродегенеративными заболеваниями, а также неопределенности роли депозитов амилоида в

этиологии этих заболеваний, в настоящее время в отношении них не рекомендуют использовать термин «церебральный амилоидоз» [18].

В исследовании В.В.Ермилова (1996г.) частота амилоидоза глаз выявляемая преимущественно у пожилых лиц по аутопсийным данным оценена как 27,8% [5, 159], автор относил эту форму амилоидоза к старческому. Позднее было показано, что белком-предшественником при амилоидозе роговицы является кератоэпителин – AKer [145]. Однако отложения амилоида в структурах глаза и параорбитальной клетчатки обнаруживают и при других формах амилоидоза, как системных, так и локальных.

Локальный амилоидоз семенных пузырьков и семявыносящих путей может возникать в результате отложения семеногелина 1 (ASem1), протекает бессимптомно и является находкой у пациентов перенесших простатэктомию по поводу злокачественных новообразований и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, но может проявляться и гематоспермией [69, 82, 115].

Существуют ятрогенные формы локального амилоидоза кожи, вызванные введением инсулина (AIns-амилоидоз) и антиретровирусного препарата – энфувиртида (AEnf-амилоидоз) [33].

Независимо от формы амилоидоза, ведущую роль в амилоидогенезе (как при системных, так и локальных формах амилоидоза) играют белки-предшественники, которые обладают конформационной нестабильностью и склонностью к агрегации в виде фибрилл амилоида. Известно более 35 белков-предшественников амилоида. Современная классификация амилоидоза построена на обозначении белков-предшественников в составе амилоида и среди них 21 способен вызывать локальный амилоидоз (Таблица 1) [135].

Таблица 1. Белки-предшественники локального амилоидоза [18].

Тип амилоида	Белок-предшественник	Тип возникновения	Органы-мишени и проявления
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	П, Н	Все органы, обычно кроме ЦНС
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	П	Все органы, кроме ЦНС
ADan	Датский белок предшественник амилоида	Н	ЦНС
A β	A β белок-предшественник, «дикий» тип	П	ЦНС
	A β protein precursor, variant	Н	ЦНС
A α Syn	α -Synuclein	П	ЦНС
ATau	Tau-белок	П	ЦНС
APrP	Прионовый белок, «дикий» тип	П	Болезнь Крейтцфельдта-Якоба, Фатальная бессонница
	Прионовый белок variants	Н	Болезнь Крейтцфельдта-Якоба, Фатальная бессонница, Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера
	Прионовый белок variant	Н	ПНС
ACal	Прокальцитонин	П	Парафолликулярные клетки (С-клетки) при опухолях ЩЖ
AIAPP	Амилин (островковый амилоидный полипептид)**	П	Островки Лангерганса поджелудочной железы
AANF	Предсердный натрий-уретический фактор	П	Предсердия
APro	Пролактин	П	Гипофизарная пролактинома
AIns	Инсулин	П	Ятрогенный инсулиновый амилоидоз кожи
ASPC	Легочный сурфактант	П	Легкие
AGal7	Галектин 7	П	Кожа
ACor	Роговичный десмосин	П	Роговичный эпителий, Волосяные фолликулы Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Лактадерин	П	Старческий амилоидоз аорты
AKer	Кератоэпителин	П	Роговица
ALac	Лактофферин	П	Роговица
AOAAP	Одонтогенный амелобласт-ассоциированный белок	П	Одонтогенные опухоли
ASem1	Семеногелин 1	П	Семенные пузырьки, простата
AEnf	Энфувиртид	П	Ятрогенный амилоидоз

Примечание: П –приобретенный, Н –наследственный, ЦНС – центральная нервная система, ПНС – периферическая нервная система

Из представленной таблицы белков-предшественников видно, что только иммуноглобулиновый амилоидоз способен поражать различные органы, тогда, как остальные белки предшественники имеют свою органоспецифичность и не способны приводить к локальному амилоидозу других органов. Так, например обнаружение амилоида в ткани мозга

исключает возможность амилинового амилоидоза, поскольку амилин может синтезироваться только в островках Лангерганса поджелудочной железы.

В отличие от системного амилоидоза, необходимой предпосылкой для развития которого является циркуляция белка-предшественника амилоида в крови с возможностью попадания этого белка в различные ткани, при локальном амилоидозе продукция амилоида осуществляется местно в зоне изначального синтеза белка-предшественника.

Тем не менее, показано, что многие из белков-предшественников локального амилоидоза также могут поступать в системный кровоток, но не способны индуцировать развитие системного амилоидоза. По-видимому, это связано с двумя взаимосвязанными свойствами этих белков – многие из них обладают биоэндокринной активностью и, по этой причине, коротким периодом полужизни, исчисляемым секундами и минутами. С другой стороны циркуляция биоактивных веществ в высокой концентрации физиологически неоправдана, регулируется механизмом обратной связи и коротким периодом биохимического распада молекул этих белков. Например, предсердный натрийуретический пептид является короткоживущей молекулой (период полураспада 3-4 минуты), почему в клинической практике об активности этого пептида чаще судят по концентрации его мозгового аналога (пропептида), который лучше поддается стандартизации [4]. При этом нормальные концентрации мозгового натрийуретического пропептида исчисляются пикограммами в миллилитре (25-125 пг/мл) [4, 31]. В то же время нормальная концентрация легких цепей иммуноглобулинов – предшественника AL_S-амилоидоза, составляет 5-26 мг/л, то есть на 3 порядка выше концентрации мозгового натрийуретического пропептида. Эти данные указывают на возможность длительной и интенсивной экспозиции в циркулирующем кровотоке белков-предшественников системного амилоидоза, в отличие от предшественников локальных форм. Таким образом циркуляция белка-предшественника в крови

является важным диагностическим маркером системных форм амилоидоза в отличие от локальных.

Иногда при AL_S-амилоидозе возможно образование амилоида в тканях нодулярного характера, что имитирует локальный амилоидоз. По этой причине традиционный подход к дефиниции локального амилоидоза как изолированного поражения одного органа не является объективным и самодостаточным критерием. Поэтому при установлении диагноза локального амилоидоза необходимо в первую очередь исключить системную циркуляцию белка-предшественника в крови, что особенно важно в случае распространенного AL_L-амилоидоза (например, с вовлечением гортани, трахеи и бронхов).

1.2 Эпидемиология AL_L-амилоидоза.

В настоящее время установлено, что ЛЦИ частая белковая составляющая локального амилоидоза. В длительном наблюдении S. Mahmood et al. (2015г.) локальный амилоидоз диагностировали у 606 из 5050 больных различными вариантами амилоидоза, из них при типировании амилоида у 490 из 501 (98%) пациентов выявлен AL-амилоидоз и у 11 (2%) – другие варианты амилоидоза (ATTR, AApoA1, ALAPP) [87]. По данным другого исследования, включившим в себя описание 290 пациентов с локальным амилоидозом, у 120 (91%) из 132 пациентов, кому проводилось типирование амилоида, выявлен также AL-амилоидоз [19], в связи с чем можно сделать вывод о том, что AL-тип является наиболее распространенным среди локальных форм амилоидоза. Известно, что источником синтеза легких цепей иммуноглобулинов являются плазматические клетки. Возникновение амилоидогенного клона плазматических клеток в костном мозге приводит к продукции ими белков-предшественников амилоида с циркуляцией этих белков в кровеносном русле, что ведёт к развитию AL_S-амилоидоза. Напротив, заселение амилоидогенным клоном плазматических клеток зон воспаления и антигенной стимуляции в тканях может вызывать локальную продукцию

амилоида. Это также означает, что локальный AL-амилоидоз (AL_L-амилоидоз) или амилоидома может поражать практически любой орган, вовлечённый в данный процесс, что является предметом значительных диагностических трудностей. Учитывая все перечисленные аргументы, актуальной задачей является определение оптимальной стратегии дифференциального диагноза AL_L- и AL_S-амилоидоза.

Точные данные о распространённости AL_L-амилоидоза неизвестны. Судить о его частоте можно косвенно при сравнении с более изученной AL_S-амилоидоза, частота которой достигала 5,9-12,8 на 1 миллион населения в западных странах в период с 1950 по 1989 года [75]. По мнению Tiffany P. Quock и соавт. распространённость AL_S-амилоидоза ежегодно растёт на 12% и составляет в настоящее время – 40,5 случаев на миллион населения [102, 113], тем не менее AL_S-амилоидоз остается редким заболеванием. По результатам крупного обсервационного исследования Shameem Mahmood и соавт. было обнаружено, что AL_L-амилоидоз составляет 7-12% в структуре всех типов амилоидозов [71, 87]. Однако истинные данные о распространённости AL_L-амилоидоза отсутствуют.

1.3 Патогенез AL_L-амилоидоза, особенности локальных форм плазматочных дискразий

В основе патогенеза AL_S-амилоидоза главную роль играет клон плазматических клеток, синтезирующий амилоидогенные ЛЦИ, что было показано G.Glenner и соав. еще 1971 году [50]. Доминирование в составе ЛЦИ β-складчатых конформационных структур является главной предпосылкой их амилоидогенности. Реализация этой предпосылки возможна при незначительных перестройках последовательности аминокислот в молекулах ЛЦИ, возникающих в результате физиологической реарранжировки генов варибельной и константной области ЛЦИ в процессе иммунного ответа на антигенную стимуляцию [112]. Несмотря на характерную для ЛЦИ β-складчатую антипараллельную конформационную структуру белка, не все ЛЦИ являются амилоидогенными [93]. Об этом

свидетельствует тот факт, что только у 12-15 % пациентов с множественной миеломой развивается AL-амилоидоз [107].

Согласно теории выдвинутой P.Wastermark, при AL_L-амилоидозе так же как и при AL_S-амилоидозе белками предшественниками являются ЛЦИ, но в отличие от системного амилоидоза, продуцируемые локальным клоном плазматических клеток [36, 57, 86, 124, 132, 158].

Чаще всего амилоидогенные перестройки аминокислотной последовательности обусловлены мутациями в генах варибельной области ЛЦИ [137], причём состав последовательности аминокислот варибельной области ЛЦИ может существенно отличаться при AL_L- и AL_S-амилоидозе [40, 93]. Так, T.Kourelis и соавт. исследовали биоптаты амилоида у 120 пациентов с AL_L-амилоидозом и у 701 пациента с AL_S-амилоидозом. В результате исследования амилоида жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масспектрометрией авторами было показано, что при AL_L-амилоидозе достоверно чаще, чем при AL_S-амилоидозе, в качестве белка предшественника амилоида выступают свободные ЛЦИ с доменом варибельной области, закодированным геном KV3-20 (изотип kappa III подгруппы), и тяжелые цепи IgM, IgA, а при AL_S-амилоидозе – ЛЦИ закодированные геном LV6-57 (изотип lamda VI подгруппы) [70]. Также при AL_L-амилоидозе выявляют одновременную депозицию легких и тяжелых цепей иммуноглобулина, что редко встречается при AL_S-амилоидозе [67]. Ряд исследователей подтверждает, что при AL_L-амилоидозе в 3 раза чаще встречается депозиция kappa ЛЦИ по сравнению с lamda-изотипом [87].

Синтез определенного изотипа (kappa или lamda) амилоидогенных ЛЦИ является одним из главных механизмов образования амилоида. Другим не менее важным фактором является высокая пролиферативная активность aberrантных плазматических клеток, необходимая для накопления критической массы амилоидного субстрата (ЛЦИ) в тканях. По мнению P.Wastermark, более высокая частота kappa изотипа ЛЦИ в составе амилоида при AL_L-амилоидозе, объясняется тем, что, несмотря на их меньшую

способность формирования β -складчатых фибрилл, местно продуцирующий клон плазматических клеток создаёт условия высокой концентрации ЛЦИ, что позволяет им преобразовываться в амилоид [158].

По-видимому, принципиальным отличием плазматочной дискразии при AL_L-амилоидозе от таковой при AL_S-амилоидозе является различная органотропность мигрирующих аберрантных плазматических клеток. Факторы, обуславливающие появление в различных органах локального клона плазматических клеток, остаются неясными. Однако имеются данные, что долгоживущие плазматические клетки, имеющие рецептор CXCR4, под воздействием хемокина CXCL-12 способны мигрировать из своих естественных ниш (красная пульпа селезенки, лимфатические узлы и костный мозг) в места хронического воспаления и антигенной стимуляции и удерживаться в них, при этом местно продуцируя ЛЦИ [22, 54, 105]. Было показано, что этот же хемокин (CXCL-12) участвует в миграции злокачественных плазматических клеток из костного мозга в периферическое сосудистое русло у пациентов с множественной миеломой, осложнившейся экстрамедулярной плазмоцитомой [46].

На основании описанных наблюдений AL_L-амилоидоза было установлено, что наиболее часто поражаются органы, слизистая оболочка которых сообщается с окружающей средой или была подвержена длительной травматизации (гортань, конъюнктивa век, мочевого пузыря, слизистая полости ротоглотки). В связи с этим P.Wastermark'ом было высказано предположение, что одним из главных факторов инициирующих AL_L-амилоидоз является хроническое местное воспаление [87, 158], что согласуется с данными о влиянии CXCL-12 на миграцию плазмоцитов. Примером сказанного может служить описанный A.Ravindran и соавт. клинический случай поликлонального AL_L-амилоидоза твёрдого неба у пациента 74 лет, носившего зубной протез верхней челюсти. Авторами было высказано предположение, что длительное механическое повреждение в результате использования зубного протеза привело к хроническому

воспалению слизистой оболочки твердого неба и развитию AL_L-амилоидоза [116]. Описан и другой случай AL_L-амилоидоза твердого неба, по мнению авторов, также связанный с длительным ношением зубного протеза [12, 144].

Другими факторами ассоциированными с развитием AL_L-амилоидоза могут быть заболевания, сопровождающиеся поражением слизистых оболочек, например, синдром Шегрена и MALT-лимфома (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) [53, 73, 81]. Так, по данным Kourelis et al. синдром Шегрена зарегистрирован у 14 из 52 пациентов с AL_L-амилоидозом легких и у 6 из 53 с AL_L-амилоидозом кожи, а MALT-лимфома была диагностирована у 10 из 52 пациентов с AL_L-амилоидозом легких и у 6 из 53 с AL_L-амилоидозом кожи [71]. Интересным фактом является наблюдение AL_L-амилоидоза ассоциированного с синдромом Шегрена, который отмечался у 3 пациенток с локальной продукцией амилоида в разных органах (веке, молочной железе, легких и коже), в связи с чем авторы предложили термин «множественной амилоидомы» [61]. По данным Ryne и соавт., у 5 из 20 пациентов AL_L-амилоидоз был ассоциирован с MALT-лимфомой, при этом депозиты амилоида выявляли как в органах, в которых развилась лимфома, так и в отдаленных органах [125]. В случае амилоидомы ассоциированной с MALT-лимфомой, просматривается аналогия с развитием AL_S-амилоидоза при различных лимфопролиферативных заболеваниях, например при макроглобулинемии Вальденстрема. Однако механизмы подобной ассоциации при AL_L-амилоидозе остается пока неясными и требуют уточнения.

В связи с вышесказанным хронические воспалительные заболевания слизистых оболочек, синдром Шегрена и MALT-лимфому можно рассматривать как факторы риска развития AL_L-амилоидоза.

Согласно гипотезе P. Wastermark, плазматические клетки привлеченные в очаги хронического воспаления помимо ЛЦИ продуцируют хемотаксический фактор, активирующий миграцию макрофагов и их слияние в гигантские клетки, которые преобразуют ЛЦИ в фибриллы амилоида [158].

Схожая гипотеза обсуждалась и ранее, в частности В.В.Серовым, в рамках мутационной теории амилоидогенеза, при которой ЛЦИ захватываются амилоидобластами (макрофагами), которые «перерабатывают» ЛЦИ и строят из их фрагментов фибриллы амилоида [9]. Участие макрофагов в процессе амилоидогенеза может объяснить описанные единичные случаи «поликлонального» AL_L-амилоидоза твёрдого неба [51, 116]. Нельзя исключить и неточность применяемых методов типирования амилоида, которая показала в данных клинических случаях наличие отложения одновременно kappa и lamda ЛЦИ. Несмотря на весь интерес этих высказываний, вопрос о том, что вносит большой вклад в процесс амилоидогенеза при AL_L-амилоидозе, участие макрофагов в роли амилоидобластов или синтез амилоидогенных ЛЦИ aberrantными плазматическими клетками, или же это два механизма, протекающих параллельно, требует дальнейшего изучения.

Обнаружение плазмоклеточного клона вблизи амилоида и подтверждение его клональности часто затруднено по причине того, что токсичные олигомеры ЛЦИ, входящие в состав амилоидных фибрилл, вызывает гибель плазматических клеток. Некоторые авторы, кому удалось провести иммунофенотипирование, показали, что эти клетки обладают CD138 и CD38 рецепторами, являющимися идентификационными маркерами плазматических клеток, что подтверждает их фенотипическую принадлежность к этим клеткам [24, 90, 160]. Вследствие гибели плазматических клеток уменьшается продукция ЛЦИ и рост амилоидного образования ограничивается. Этот феномен позволил P.Wastermark применять к амилоидоме эпитет самоограничивающейся опухоли [158]. Другие исследователи называют данный эффект «сгоранием» плазмоцитомы, а саму амилоидому «сгоревшей» плазмоцитомой [65, 79, 86].

Подобный механизм токсичности предшественников амилоида для близлежащих клеток описан и при других вариантах амилоидоза, например

гибель β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа [59].

В то же время сохранение жизнеспособности плазматических клеток создает предпосылки для рецидивирования амилоидоза в зоне исходной локализации или с заселением новых локусов в пораженной ткани.

1.4 Клинические особенности поражения различных органов при AL_L-амилоидозе

S.Mahmood и соавт. утверждают, что AL_L-амилоидоз с равной частотой возникает у мужчин и женщин. Среди 606 больных локальным амилоидозом, исследованных Mahmood и соавт., медиана возраста составила 59,5 лет (диапазон 50-74 года) [87]. Такая же медиана возраста была установлена среди 413 пациентов, обследованных в клинике Мейо T.Kourelis и соавт., однако диапазон возраста их пациентов был существенно шире – с 13 до 91 года [71]. По данным O'Halloran и соавт. наиболее молодой возраст зафиксирован у девочки 9 лет с AL_L-амилоидозом гортани [103].

Наиболее часто по данным различных авторов при AL_L-амилоидозе поражаются гортань, трахея, бронхи, легкие, конъюнктивы и ткани глазницы, кожа, мочевыделительная система, возможно поражение центральной нервной системы и других органов [19, 80, 88, 94, 108, 157]. Характер клинических проявлений AL_L-амилоидоза зависит от структурных особенностей пораженного органа. Это могут быть симптомы местного сдавления органов и тканей, обструкции полых органов, кровоподтеков и кровоточивости вследствие механического повреждения [28, 98, 106, 108]. По данным Kourelis et al. от первых клинических проявлений до установления диагноза проходит, в среднем, около 7 месяцев [71]. AL_L-амилоидоз легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может протекать бессимптомно и являться «случайной» находкой при рентгенологических и эндоскопических исследованиях по поводу других заболеваний [14, 60, 95].

С другой стороны, поскольку депозиция амилоида нередко принимает нодулярный опухолевидный рост, возникает необходимость

дифференцирования между амилоидозом и злокачественными новообразованиями, особенно при локализации в молочной железе [121, 151], головном мозге [43, 128], лёгких и мочевыделительной системе [14, 106].

AL_L-амилоидоз органов дыхания может проявляться не только поражением гортани, возможно вовлечение протяженных участков верхних и нижних дыхательных путей: поражение полости носа, ротоглотки, гортани, трахеи и бронхов. Важное значение имеет указание характера роста амилоидомы – нодулярный (узловой) или диффузно-инфильтративный (интерстициальный). В случае диффузной депозиции в легких особенное значение имеет тщательное дифференцирование между AL_L- и AL_S-амилоидозом.

Поражение гортани, трахеобронхиального дерева и легких в виде подслизистых бляшек, узелков, псевдоопухоли, циркулярного утолщения стенок дыхательных путей Т. Kourelis и соавт., наблюдали у 149 из 413 (36%) пациентов с AL_L-амилоидозом, в то время как S. Mahmood и соавт. у 174 из 606 (29%) [71, 87]. В гортани амилоид может поражать слизистые над- и подскладочного пространства, голосовых связок, а также широко распространяться за пределы гортани с вовлечением трахеи и бронхов [109]. Наиболее частыми проявлениями амилоидоза гортани являются осиплость голоса, чувство затрудненного дыхания, одышка при физической нагрузке. Часто врачи ошибочно диагностируют хронический или острый ларингит [28, 29]. При значительной массе амилоидомы может развиваться стеноз гортани, создающий ложное впечатление об опухоли или бронхиальной астме [131]. Обычно у пациентов с амилоидозом гортани диагностируют доброкачественное образование, по поводу чего проводят оперативное лечение. Только после получения результатов гистологического исследования удаленной ткани устанавливают правильный диагноз [147].

Поражение гортани возможно и при AL_S-амилоидозе [16], описан также амилоидоз гортани в рамках редкой формы наследственного

аполипопротеинового (AApoA1) амилоидоза [141, 152]. Так De Sousa и соавт. описали AApoA1 (Leu178His) амилоидоз у французской семьи, в которой было 3 дочери и 1 сын, мать умерла в возрасте 74 лет, а отец в возрасте 56 лет от цирроза печени неизвестной этиологии. Было обнаружено, что сын умер в возрасте 39 лет в результате прогрессирования морфологически подтвержденного амилоидоза сердца. У одной из дочерей в начале 4 десятилетия жизни появились дисфония, обусловленная объемным полипом левой голосовой связки, чешуйчатое поражение кожи лица, рук и коленей, а также признаки «микседематозного» поражения сердца, периферическая полиневропатия с уменьшением амплитуды потенциалов чувствительных волокон по данным электромиографии. Секвенирование ДНК методом полимеразной цепной реакции позволило выявить одноточечную мутацию Leu178His в экзоне 4 гена apoA1. У двух других дочерей заболевание на момент проведения обследования клинически не проявлялось. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование аутопсийного материала умершего сына с Anti-ApoA1 и Anti-TTR показало наличие в составе амилоида аполипопротеина и нормального транстиретина [141]. По-видимому, эту форму амилоидоза следует подозревать при исключении системного или локального AL-амилоидоза, особенно у пациентов с проявлениями системного поражения органов и наличием похожих проявлений в семье. Для этого необходимо осуществлять ИГХ-исследование биопсийного или операционного материала с панелью антисывороток к различным типам иммуноглобулинов, включая kappa и lamda ЛЦИ, SAA, TTR. Для подтверждения AApoA1-амилоидоза гортани необходимо исследование гена аполипопротеина A1 [87].

При проведении бронхоскопии обнаруживают участки утолщения слизистой оболочки трахеи и бронхов серо-желтоватого цвета, гистологическое исследование которых подтверждает диагноз AL-амилоидоза. В редких случаях при тотальном поражении стенки бронхов дыхательная недостаточность может прогрессировать и приводить к смерти

пациента [104]. Известны описания эрозий слизистой бронхов и последующих кровотечений из них [98, 108]. M. Raccalini и соавт. описали смерть женщины 55 лет, спустя 26 месяцев, от момента трахеостомии и эндопротезирования гортани по поводу AL_L-амилоидоза гортани [108]. A. O'Regan, в свою очередь, описал 10 пациентов с трахеобронхиальным AL_L-амилоидозом. Среди этих 10 пациентов через 7-8 лет после установления диагноза умерло 2 пациента (мужчина 44 лет и женщина 50 лет) с проксимальным поражением (гортань и трахея) от нарастающей дыхательной недостаточности в результате распространения амилоидных очагов в зону респираторного тракта, еще одна пациентка 40 лет с поражением трахеи и бронхов умерла через 12 лет после установления диагноза в результате часто рецидивирующих пневмоний [104]. Больные предъявляли жалобы на кашель, одышку, кровохарканье, по данным бронхоскопии отмечалась амилоидная инфильтрация слизистой гортани, трахеи желтовато-серого цвета, у обоих пациентов с поражением гортани по данным спирометрии отмечались признаки высокой обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ – 50-59%, ФЖЕЛ – 71-84%, индекс Тиффно – 52-60%), показатели диффузионной способности легких (DLSO) были удовлетворительными – 99%, данных спирометрии по третьей пациентке авторами не предоставлено [104].

L. Chow и соавт. описали смерть пациента 38 лет в результате массивного кровотечения из язвы гортани при AL_L-амилоидозе [28].

При AL_L-амилоидозе легких обычно определяются единичные или множественные узелки в легких, которые могут подвергаться кальцификации [16, 160]. Пациенты могут предъявлять жалобы на кашель и одышку, однако чаще заболевание протекает бессимптомно и диагностируется случайно при рутинном флюорографическом обследовании. В связи с преимущественно узловым характером депозиции амилоида пациентам обычно проводят торакоскопическую биопсию для исключения злокачественных новообразований, но обнаруживают амилоид.

AL_L-амилоидоз конъюнктивы, век и тканей глазниц (жировая клетчатка) выявляют приблизительно у 10% больных AL_L-амилоидозом [87, 99]. Обычно наблюдают одностороннее поражение органа зрения, нередко развивается птоз век, депозиты амилоида хорошо видны и могут определяться пальпаторно в ткани век и конъюнктивы, при поражении жировой клетчатки возможно смещение глазного яблока.

Амилоидное поражение мочевого пузыря, уретры и мочеточников в наблюдениях S.Mahmood и T.Kourelis отмечалось примерно у 20% больных AL_L-амилоидозом [87, 99], проявлялось гематурией, дизурией и редко синдромом обструкции мочевыделительной системы. Пациентам выполняли цистоскопию с последующим оперативным лечением по поводу доброкачественного образования мочевого пузыря, и по результатам гистологического исследования диагностировали амилоидому. В половине случаев после хирургического лечения амилоидомы мочевого пузыря рецидивировала, что требовало проведения повторного оперативного лечения [106].

В литературе имеются единичные описания церебрального AL_L-амилоидоза [40, 43, 57]. Впервые возможная связь амилоидомы головного мозга с депозицией ЛЦИ была показана в публикациях 1992 и 1993 годов [40, 153]. В отличие от других вариантов церебрального амилоидоза все описанные случаи AL_L-амилоидоза головного мозга характеризовались нодулярным типом депозиции и проявляли себя разнообразными признаками очагового поражения головного мозга: некупируемые головные боли, приступы потери сознания, нарушение координации, парез мимических мышц, гемианопсия [43]. При проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) очаги амилоидомы вызывают подозрение на глиобластому, лимфому или метастатическое поражение. В T2-режиме МРТ очаги амилоида демонстрируют гипо- или изоинтенсивный сигнал [90].

Среди редких форм AL_L-амилоидоза в литературе описаны случаи амилоидомы молочной железы, мягких тканей, мышц, лимфатических узлов.

Естественное течение AL_L-амилоидоза отличается от AL_S-амилоидоза благоприятными исходами. Так, по данным Т. Kourelis и соавт. пяти- и десятилетняя выживаемость при AL_L-амилоидозе составила 90,6 и 80,3%, в то время как при AL_S-амилоидозе – 37% и 26% соответственно. По разным данным медиана выживаемости пациентов с системным амилоидозом варьирует от 6 месяцев до 3 лет [56], в то время как выживаемость пациентов с AL_L-амилоидозом сходна с показателями выживаемости в общей популяции [70, 102]. Однако, несмотря на относительно благоприятный прогноз депозиты амилоида могут приводить к местному распространению заболевания и в редких случаях к летальному исходу [87, 108, 109]. В отечественной литературе сколько-нибудь существенных по объёму наблюдений различных вариантов AL_L-амилоидоза и его исходов не опубликовано.

Теоретически можно допустить возможность трансформации AL_L-амилоидоза в AL_S-амилоидоз, если предположить, что плазматические клетки сохраняют способность к дальнейшей миграции в костный мозг. Однако, в публикациях, обобщающих опыт наблюдения больных AL_L-амилоидозом, не сообщается о трансформации локального в системный амилоидоз [99, 108]. Скорее, изначально AL_S-амилоидоз может маскироваться под AL_L-амилоидоз в связи с моноорганным дебютом заболевания. Так, по данным Национального Центра по изучению Амилоидоза (Англия) у 7 из 606 (1%) пациентов отмечалось изолированное поражение лимфатических узлов без вовлечения других органов, на изначально системный характер заболевания указывала лишь сопутствующая моноклональная гаммапатия (МГ), клиническая генерализация заболевания произошла со значительной задержкой, что создавало ложное впечатление о трансформации AL_L-амилоидоза в AL_S-амилоидоз [87]. Однако окончательно

этот вопрос не решён, периодически дискуссия по этому поводу возобновляется.

1.5 Проблема дифференциального диагноза локального и системного AL- амилоидоза и обоснования подходов к его лечению

AL_S-амилоидоз при естественном течении отличается от AL_L-амилоидоза тяжелым генерализованным поражением многих внутренних органов, быстрым прогрессированием с наступлением летального исхода в отсутствие лечения у абсолютного большинства больных в течение года от начала заболевания [62]. Несмотря на значительные достижения в лечении системной формы заболевания, качество жизни у многих больных остается неудовлетворительным из-за исходно тяжелых органных вовлечений и осложнений самой терапии [15].

В отличие от AL_L-амилоидоза, клинические проявления AL_S-амилоидоза характеризуются выраженной генерализацией поражения с вовлечением жизненно важных органов (сердце, почки, печень и другие), однако могут поражаться также органы, часто вовлекаемые при AL_L-амилоидозе (гортань, трахея, легкие, конъюнктивы, кожа, мочевого пузыря), что создает дифференциально-диагностические трудности, особенно при ограниченном вовлечении этих органов в дебюте заболевания. В современных международных рекомендациях касающихся номенклатуры, диагностики и лечения AL-амилоидоза не определены критерии дифференциальной диагностики AL_L- и AL_S-амилоидоза [18, 47, 48].

Применение традиционного критерия диагностики AL_L-амилоидоза, сформулированного на протяжении второй половины XX столетия, предполагает морфологически подтвержденное амилоидное поражение одной анатомической области или одного органа, без амилоидного поражения других органов (в частности почек, сердца, печени и вегетативной нервной системы, согласно установленным критериям поражения этих органов) не соответствует современным требованиям [47, 99, 126]. В настоящее время необходимо с одной стороны доказательство депозиции

ЛЦИ в составе амилоида, с другой стороны – исключение циркуляции амилоидогенных ЛЦИ в крови. Традиционный критерий AL_L-амилоидоза хорошо обосновывает необходимость его хирургического лечения, однако не позволяет в полной мере обосновать необходимость применения таких агрессивных методов лечения, как лучевая терапия с целью элиминации патологического клона плазматических клеток.

В качестве наиболее перспективного метода типирования амилоида в последнее время обсуждается применение методов протеомного анализа, в частности масс-спектрометрии после предварительной лазерной микродиссекции отложений амилоида (LM/MS) [155]. Одним из явных преимуществ метода является его высокая чувствительность и специфичность – 98 и 100% соответственно, другим важным преимуществом является возможность исследования очень маленьких образцов биопсийного материала [154]. Применение описанного метода требует хорошего технического и кадрового обеспечения и больших финансовых вложений, в связи с чем этот метод в рутинной клинической практике является малодоступным для большинства клинических центров не только в России, но и в других развитых странах.

Наиболее доступным методом типирования амилоида в настоящее время является ИГХ-исследование с панелью антисывороток, которое по мнению Schönland и соавт. характеризуется высокой чувствительностью (92-96%) и специфичностью (100%) [127]. Однако метод ИГХ типирования может давать ложноположительные результаты приводя к неправильному диагнозу. Так, в крупном исследовании Lachmann H.J. и соавт. включившим 350 пациентов с AL_S-амилоидозом, в 10% случаев по результатам генетического исследования был выявлен наследственный фибриногеновый (n=18) и транстиретиновый (n=13) амилоидоз [78]. О случаях неправильного диагноза в результате ошибок ИГХ метода сообщается и множеством других авторов [83]. Ошибки ИГХ типирования амилоида могут быть связаны с техническими особенностями самого метода, в частности большую роль

играет способ приготовления биопсийного материала (фиксированные в формалине парафиновые срезы препарата или замороженный материал). Было показано, что фиксированные в формалине парафиновые срезы биопсийного материала затрудняют взаимодействие антигенов с панелью антисывороток [45, 66]. В связи с чем в настоящее время предлагается использование ферментативных методик для «очистки» антигенов от компонентов фиксации для более сильной реакции с антителами (АТ) при проведении ИГХ-исследования. Также известно о случаях выявления в составе амилоида антигенных доменов из константной области ЛЦИ, в то время как принято считать, что амилоид состоит в основном из фрагментов варибельной области ЛЦИ, что может приводить к перекрестной реакции АТ к lamda и kappa ЛЦИ и затруднять интерпретацию ИГХ-исследования [66]. Для повышения диагностической способности ИГХ-исследования Menter и соавт. рекомендуют использовать модифицированный метод исследования, при котором ИГХ-исследование производится на тех же срезах биоптата, что и окраска конго красным. Авторы предлагают сразу после окраски срезов биоптата конго красным (при экспозиции в течении 10 секунд без обработки этиловым спиртом) производить реакцию с антисыворотками (АТ к ЛЦИ, SAA-белку, транстиретину) [92]. По мнению R.Linke ИГХ типирование амилоида обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 97,9% и 99,3% соответственно. Сравнение эффективности ИГХ метода и масс-спектрометрии было проведено T.Rezk и соавт., они исследовали 640 конго-рот положительных биоптатов амилоида, среди этих биоптатов ИГХ типирование было неэффективно в 320 случаях. В то время как масс-спектрометрия позволила типировать амилоид в 255 (80%) из 320 ИГХ-неинформативных образцов, и в целом в 540 из 620 (85%) случаев. Только в 7 (2%) из 320 случаев наблюдались различия в идентификации белка-предшественника амилоида при ИГХ и масс-спектрометрии, что говорит, по мнению авторов, о высокой специфичности ИГХ метода,

сравнимой с протеомным анализом, однако чувствительность ИГХ была оценена как крайне низкая [120].

Неполная диагностическая точность ИГХ типирования амилоида не позволяет целиком и полностью опираться на результаты данного метода для подтверждения диагноза AL_L- и других типов амилоидоза. В связи с чем возникает необходимость комплексного подхода к диагностике заболевания, что включает себя не только морфологические методы исследования, но и лабораторно-инструментальные. Как указывалось выше, для клинической манифестации амилоидоза необходима высокая концентрация белка-предшественника амилоида, как в случае AL_S-амилоидоза, подтверждением этого является нарушение количественного и качественного состава свободных ЛЦИ в сыворотке крови.

Традиционным методом обнаружения амилоидогенных ЛЦИ в крови является иммунофиксация ЛЦИ в геле после предварительного электрофоретического разделения белковых фракций плазмы и мочи. Однако этот метод не обладает достаточной чувствительностью для определения невысокой концентрации свободных ЛЦИ [63]. Эффективность диагностики МГ резко увеличилась с появлением после 2000 года турбидиметрического высокочувствительного метода количественного определения свободных ЛЦИ (Freelite), который впервые позволил сформулировать критерии нормальной продукции свободных ЛЦИ [68]. Количественное определение свободных ЛЦИ турбидиметрическим методом показало высокую частоту МГ (у 3% людей старше 50 лет и 5% людей старше 70 лет), что могло означать высокую вероятность их сочетания с другими заболеваниями, в т.ч. с AL_L-амилоидозом. Так, по данным крупного исследования клиники Мейо у 27 (7%) из 413 пациентов с AL_L-амилоидозом выявлялась MGUS, однако обнаружение исследователями изотипа ЛЦИ в составе амилоида отличного от изотипа ЛЦИ в сыворотке крови в рамках MGUS позволило исключить AL_S-амилоидоз [71]. Таким образом, доказательство наличия МГ еще не является доказательством системного характера AL-амилоидоза. В том

случае, если у пациента не удастся определить изотип свободных ЛЦ амилоида или он соответствует сывороточному парапротеину, для исключения системного амилоидоза различными авторами рекомендуются иные диагностические методы. Так Kourelis и соавт. рекомендуют дополнительно проводить биопсию другого органа или ткани (например, подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), слизистой желудка или прямой кишки, костного мозга, почек и других органов) и иммунофенотипирование клеток костного мозга [71]. Иммунофенотипирование костного мозга с применением поточной цитофлуометрии может быть дополнительным методом диагностики системной плазматочной дискразии в случае отсутствия признаков МГ по результатам иммунохимического исследования крови и суточной мочи, что является особенно актуальным у пациентов с «несекретирующей» множественной миеломой [133], осложнившейся экстрамедулярной плазмоцитомой в сочетании с AL_L-амилоидозом.

Помимо идентификации белка-предшественника амилоидоза в составе депозитов, не менее важным в случае AL_L-амилоидоза является обнаружение вблизи депозитов амилоида абберантных плазматических клеток, клональность которых, совпадающая с типом ЛЦИ в амилоидных депозитах, может быть подтверждением локальной продукции амилоида и обоснованием для местного применения агрессивных методов лечения. С этой целью проводится ИГХ-исследование очагов амилоида с использованием АТ к CD38, CD138, CD19, CD56 маркерам плазматических клеток [24, 90, 160]. Антигены CD38 и CD138 являются поверхностными антигенами свойственными всем плазматическим клеткам и используются для их идентификации в биопсийном материале. В то время как для определения «клональности» (аббератности) выявленных плазматических клеток исследуют наличие экспрессии CD19, CD56 антигенов, lamda и kappa ЛЦИ, разных типов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Так, для нормальных ПК характерен фенотип CD19+CD56-, в то время как фенотип CD19-CD56+, CD19-CD56-, CD19+CD56+ считают маркерами абберантных плазматических

клеток [42, 85]. В случае AL-амилоидоза важным признаком моноклональности плазматических клеток может считаться рестрикция lamda, kappa или тяжелых цепей иммуноглобулина, которая может быть доказана не только иммуногистохимически, но и исследованием матричной РНК фрагментов ЛЦИ в составе амилоида методом флюоресцентной гибридизации in situ (mRNA-ISH) [152].

ИГХ метод типирования плазматитов не всегда оказывается эффективным, что по мнению P.Wastermark обусловлено малым количеством плазматических клеток в исследуемом биоптате. Имеются описания «поликлональной» экспрессии ЛЦИ плазматическими клетками в составе амилоида [116], которые интерпретируются различными авторами как наличие примеси сывороточных ЛЦИ в составе амилоида [45, 84]. Стоит отметить, что фенотип плазматических клеток при экстрамедулярной плазмоцитоме также характеризуется отсутствием экспрессии CD56+, в отличие от фенотипа плазматических клеток при множественной миеломе, что указывает на морфологическое сходство солитарной экстрамедулярной плазмоцитомы и амилоидомы [72]. Наоборот экспрессия этого антигена требует исключения множественной миеломы, манифестировавшей в виде экстрамедулярной плазмоцитомы.

Дополнительным методом выявления пролиферативной активности плазматических клеток в составе AL_L-амилоидомы некоторые авторы считают позитронно-эмиссионную томографию совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ) и контрастированием 12-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), особенно у пациентов с бронхолегочным амилоидозом [14, 49, 91, 160]. Стоит отметить, что сцинтиграфия с внутривенным введением сывороточного Р-компонента амилоида в сравнении с ПЭТ/КТ с ФДГ была менее информативна в диагностике AL_L-амилоидоза и более информативна в отношении AL_S-амилоидоза. Обнаружение высокой метаболической активности амилоидомы, наряду с выявлением клональных плазматических клеток в составе амилоида может быть веским аргументом в пользу назначения лучевой терапии у

больных с рецидивом амилоидомы и одновременно с этим служить радиологическим ориентиром для выбора зоны лучевого воздействия.

Схожие морфологические особенности амилоидомы и плазмоцитомы наводят на вопрос о наличии у них одинаковых цитогенетических изменений в плазматических клетках. Установлено, что при экстрамедулярной плазмоцитоме наиболее часто наблюдаются те же генетические аномалии, что и при ММ, в том числе изменения количества хромосом в 82 % случаев плазмоцитом, удвоение хромосом (гипердиплоидия) в 54%, del (14q32) лишь в 37%, del (13q14) в 40%, экспрессия циклин D1 в 17% случаев, транслокация t(4;14)(p16;q32) характерна для 16% больных [20]. Подобные цитогенетические исследования при AL_L-амилоидозе не проводились. В литературе имеется описание только одного клинического случая AL_L-амилоидоза тонкого кишечника, при котором было проведено цитогенетическое исследование (FISH) плазматических клеток вблизи депозитов амилоида [89]. В данном клиническом примере была описана амилоидома подвздошной кишки ассоциированная с фолликулярной лимфомой (ФЛ) кишечника низкой степени злокачественности, FISH плазматических клеток показала наличие t (14; 18) (q32; q21) и слияние сигналов IgH/BCL2 в 69% проанализированных отдельных клетках, что говорит о высокой продукции антиапоптотического внутриклеточно белка (BCL), других цитогенетических аномалий выявлено не было. Приведенный пример цитогенетического исследования не позволяет выстроить четкую параллель с изменениями, характерными для плазмоцитомы, однако показывает взаимосвязь AL_L-амилоидоза с другим лимфопролиферативным заболеванием, в данном случае ФЛ. Хорошо известно, что транслокация гена IgH, t(4;14), del(17p) ухудшает выживаемость пациентов с ММ [13, 27]. Имеет ли значение наличие цитогенетических аномалий для оценки прогноза AL_L-амилоидоза, в частности его рецидива после хирургического лечения требует дальнейшего изучения методом FISH.

1.6 Методы лечения локального AL_L-амилоидоза

Традиционным методом лечения AL_L-амилоидоза считают хирургическое удаление амилоидных масс, в большинстве случаев достаточно однократного хирургического вмешательства. Так, по данным S.Mahmood и соав. у 257 (49%) из 527 пациентов наблюдалась стойкая ремиссия заболевания после однократного проведения биопсии или удаления очагов амилоида. Однако примерно половине больных (270, 51%) требовалось повторное оперативное лечение, поскольку результаты первой операции не позволили уменьшить клинические проявления заболевания и адекватно улучшить качество жизни. Необходимость повторного хирургического лечения у части этих больных была связана с недостаточным объемом оперативного вмешательства в ходе первой операции вследствие технических трудностей или из-за того, что основной задачей первой попытки хирургического лечения было установление диагноза. Приблизительно у 1/5 части больных требовалось проведение 2 и более хирургических вмешательств из-за рецидивирования амилоидоза [87].

В длительном обсервационном исследовании клиники Mayo рецидив AL_L-амилоидоза наблюдался у 72 (17%) из 412 пациентов. Медиана времени от момента первого хирургического лечения до рецидива составила 41 месяц, при этом у двух третей пациентов рецидив отмечался в течение первых 5 лет, в связи с чем этими авторами рекомендуется повторное обследование (каждые 3-6 месяцев) больных в течение первых 5 лет после первоначального лечения. Наиболее часто в этом исследовании наблюдали рецидив AL_L-амилоидоза гортани и мочевыводящих путей [71].

В целом отсутствие рецидивов в течение первых 5 лет после хирургического лечения T.Kourelis и соавт., наблюдали у 77% больных AL_L-амилоидозом.

Необходимость проведения неоднократных хирургических операций показана многими исследователями [109], [55]. Так Hazenberg сообщает о необходимости повторного хирургического лечения у 11 (50%) из 22 своих

пациентов в течение первых 4 лет после оперативного вмешательства, и у 1 пациента спустя 11 лет [55].

Многочисленные хирургические операции создают риск инвалидизации больных из-за значительного объема удаленных тканей. В этой связи различные исследователи изучают возможности применения малотравматичных методов, среди которых наиболее эффективными и безопасными считают методы лечения с применением холодных плазменных технологий, например, метод выпаривания углекислотным лазером (CO₂-лазер) или с помощью твердотельного иттриево-алюминиево-гранатового (Nd:YAG) лазера [109]. При невозможности хирургической эксцизии амилоидных депозитов предпринимают также попытки медикаментозной резорбции амилоида с помощью инстилляций диметилсульфоксида (димексид), в основном при AL_L-амилоидозе мочевого пузыря.[88, 163][71, 88, 163].

В настоящее время предпринимаются попытки лечения AL_L-амилоидоза методом лучевой терапии [23, 39, 80, 123]. Лучевую терапию (ЛТ) применяют при многих «локальных» плазмноклеточных дискразиях, в том числе при костной и экстрамедулярной плазмоцитоме, фолликулярной лимфоме, плазматическом варианте болезни Кастльмана и другом, поскольку плазматические клетки входящие в состав этих опухолей являются высокочувствительными даже к небольшим дозам облучения (20-30 Гр) [30, 150].

Элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток позволяет также предотвратить синтез провоспалительных цитокинов вокруг амилоидомы, уменьшая зону воспаления вокруг амилоидного очага [90]. Р.Кароор и J.A.Martenson особенно рекомендуют использовать лучевую терапию у пациентов с ларинготрахеобронхиальным AL_L-амилоидозом, которым технически сложно выполнить хирургическое удаление амилоидных очагов [58].

В связи с редкостью локального амилоидоза, крупных исследований по изучению лучевой терапии при данной патологии не проводилось. М.Truong и соавт. применили лучевую терапию при лечении AL_L-амилоидоза гортани, которая была эффективна у 8 из 10 пациентов с рецидивом AL_L-амилоидоза после хирургического лечения. У этих 8 пациентов наблюдалась ремиссия заболевания в течение 7 лет наблюдения и улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [149]. Двум другим пациентам потребовалось повторное хирургическое лечение.

Схожие данные получены М.Neben-Wittich и соавт., в которых указывается, что лучевая терапия позволила избежать прогрессирования трахеобронхиального AL_L-амилоидоза в течение 3,3 лет у 6 из 7 пациентов, у 1 пациента спустя 17 месяцев после лечения амилоидные бляшки в бронхах рецидивировали, однако не требовали повторного лечения и не увеличивались в течение последующих 45 месяцев [100].

В 40-50% случаях лучевая терапия осложнялась эзофагитом легкой степени, который легко переносился пациентами и исчезал через короткий срок после лечения, в единичных случаях был зафиксирован постлучевой пневмонит, который был успешно излечен комбинацией антибиотиков и глюкокортикостероидов [100, 149]. В литературе также приводятся описания успешного применения лучевой терапии у пациентов с амилоидомой головного мозга и тканей орбит [90, 123]. На эффективность и безопасность лучевой терапии при AL_L-амилоидозе указывают и другие авторы (табл.2 [11, 64, 74, 96, 101, 111, 119, 139]).

Таблица 2. Применение лучевой терапии у пациентов с AL_L-амилоидозом

Авторы	Локализация	Возраст, лет	Вид лечения	Суммарная лучевая доза, Гр	Срок наблюдения после ЛТ, лет	Рецидив после ЛТ, n (%)	Осложнения лучевой терапии
S. Mahmood [87]	Кости, n=5 Гортань и ТБД, n=4 Бедренный нерв, n=1	нд	ЛТ	нд	0,9	нд	нд
M. Truong [149]	Гортань, n=3 ТБД, n=7	39,5 (31,8-71,5)	ЛТ	20	6,7 (1,5-10,3)	2 (20)	ПЭ, n=4
M. Neben-Wittich [100]	ТБД, n=7	58,0 (32,0-61,0)	ЛТ	20	3,3 (0,8-5,8)	1 (14)	ПП, n=1 ПЭ, n=5
S. Poovaneswaran [111]	ТБД, n=1	73,0	ЛТ	24	0,8	нет	нет
V. Almadana [11]	ТБД, n=1	65,0	ЛТ	24	2,0	нет	ПЭ, n=1
G.A. Neuner [101]	Гортань, n=1	41,0	ЛТ	45	0,9	нет	ПЭ, n=1
S. Kalra [64]	ТБД, n=1	59,0	ЛТ	20	1,8	нет	ПЭ, n=1
S. Ren [119]	ТБД, n=2 Легкое, n=1	44,0; 58,0; 52,0	ЛТ	24	4,5; 3,8; 3,5	нет	нет
P. Sommer [139]	ТБД, n=2	72,0; 58,0	Х+ЛТ	20	2,0; 0,8	нд	нд
A. T. Monroe [96]	ТБД, n=1	60,0	ЛТ	20	1,5	нет	нд
J. Kurrus [74]	ТБД, n=1	67,0	ЛТ+Х	20	1,0	нет	нд
G. Rose [123]	Ткань орбит, n=1	69,0; 59,0	Х+ЛТ	34;30	2,0; 6,0	нет	нд
T. Meier [90]	Головной мозг, n=1	54,0	ЛТ	31	1,5	нет	нет

Примечания: ТБД – трахеобронхиальное дерево, ЛТ – лучевая терапия, Х – хирургическое лечение, ПП – постлучевой пневмонит, ПЭ – постлучевой эзофагит, нд – нет данных.

По аналогии с AL_S-амилоидозом, при котором в настоящее время эффективно применяют химиотерапевтические схемы элиминации клона плазматических клеток, имеются также попытки применения аналогичных схем химиотерапии для лечения AL_L-амилоидоза. Однако результаты применения этих схем неоднозначны, S.Mahmood и соавт. пролечили 4 пациентов с AL_L-амилоидозом (с поражением легких – 2 и лимфатических узлов – 2), однако, несмотря на стабилизацию амилоидных депозитов значительного улучшения состояния у этих больных не произошло [87]. В другом исследовании применялся циклофосфамид у пациента с легочным AL_L-амилоидозом, ассоциированным с MALT-лимфомой легкого без положительного эффекта [71]. Имеются также попытки применения колхицина при AL_L-амилоидозе глаз, кожи [71], при трахеобронхиальном AL_L-амилоидозе [97], однако целесообразность его применения при AL_L-амилоидозе остается сомнительной [37]. Теоретически колхицин мог бы уменьшить продукцию макрофагами амилоидускоряющей субстанции, однако к настоящему времени отсутствуют доказательства его эффективности при AL_L-амилоидозе [136].

Таким образом можно сделать вывод, что наиболее часто применяемым методом лечения AL_L-амилоидоза является удаление амилоидных очагов, и только в некоторых случаях прибегают к ЛТ, успешное применение которой доказано эмпирически и обосновано с патофизиологической точки зрения, в связи с чем дальнейшее исследование эффективности ЛТ в будущем целесообразно, особенно у пациентов перенесших операции в прошлом и имеющих риск инвалидизации в будущем при очередных попытках хирургического лечения. В настоящее время в диагностике и ведении больных AL_L-амилоидозом остается много нерешенных вопросов, что требует дальнейшего накопления опыта ведения таких больных. Однако, редкость AL_L-амилоидоза, многообразие его анатомических локализаций и вариантов течения создают существенные сложности для исследования этого заболевания. По этой причине в настоящее время не разработаны

обоснованные рекомендации по ведению пациентов. Ценность представляет любой опыт ведения даже небольших групп больных этой формой амилоидоза, в том числе специалистами разного профиля, а также в сравнении с системными формами, в первую очередь, AL-типа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных групп пациентов с амилоидозом

В исследование включено 372 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом амилоидоза, которые наблюдались в Клинике нефрологии, ревматологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 1995 по 2020 года. Среди обследованных пациентов было 164 мужчин и 178 женщины, соотношение мужчины:женщины составило 1:1,1; медиана возраста – 51 год (40,0; 61,0).

Для анализа частоты AL_L-амилоидоза среди других форм амилоидоза была выделено 4 группы пациентов в зависимости от установленной формы амилоидоза: AL_L-амилоидоз (n=38), AL_S-амилоидоз (n=145), AA-амилоидоз (n=140), ATTR-амилоидоз (n=19, Рисунок 1).

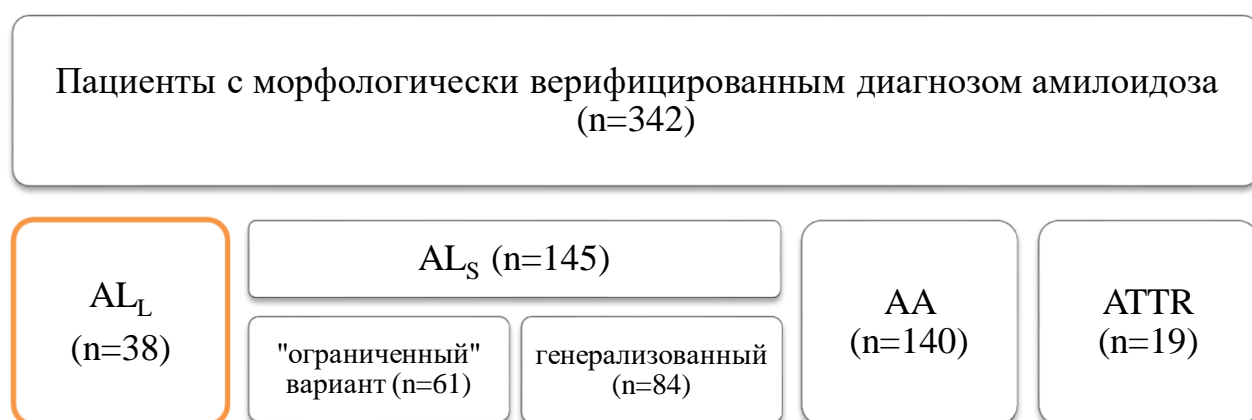


Рисунок 1. Структура обследованных групп пациентов.

Основной группой исследования были больные AL_L-амилоидозом (n=38). В группу AL_L-амилоидоза включали пациентов, имеющие следующие характеристики:

- изолированное поражение амилоидом одного органа или ткани, подтвержденное морфологическим исследованием биоптата пораженного органа по наличию конгофилии и свойства двойного лучепреломления (изменение красного цвета конгофильных

бесклеточных масс на яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете;

- устойчивая конгофилия образцов биоптатов после гистохимической реакции с щелочным гуанидином и/или обнаружение в составе депозитов амилоида легких цепей иммуноглобулина при ИГХ-исследовании биоптатов с применением антисывороток к λ и κ типа;
- исключение хронического воспалительного заболевания, признаков персистирующей активации маркеров острой фазы воспаления.

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

В группу AL_S-амилоидоза (n=145) включали пациентов, с системным амилоидным поражением органов и тканей, имеющих следующие характеристики:

- обнаружение амилоида при биопсии пораженного органа или других областей (слизистая желудка или двенадцатиперстной или прямой кишки, ПЖК) в случаях труднодоступных для прижизненной биопсии локализаций, подтвержденное морфологическим исследованием по наличию конгофилии и свойства двойного лучепреломления (изменение красного цвета конгофильных бесклеточных масс на яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете;
- полиорганное или моноорганное амилоидное в сочетании с наличием признаков плазмоклеточной дискразии (установленных на основании результатов иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи методами электрофореза или иммунофиксации или количественного определения свободных ЛЦИ);

- устойчивая конгофилия образцов биоптатов пораженного органа после гистохимической реакции с щелочным гуанидином и/или обнаружение в составе депозитов амилоида легких цепей иммуноглобулина при ИГХ-исследовании биоптатов с применением антисывороток к lamda и kappa типа;
- исключение хронического воспалительного заболевания, признаков персистирующей активации маркеров острой фазы воспаления.

Среди пациентов с AL_S-амилоидозом нами в отдельную подгруппу были выделены пациенты с преимущественным поражением одного органа в дебюте заболевания, обозначенную нами как «ограниченный» вариант AL_S-амилоидоза (n=61, Рисунок 1). У пациентов с «ограниченным» AL_S-амилоидозом на протяжении не менее полугода прослеживались клинические признаки поражения лишь одного органа (почки, печени, мягких тканей и другие), этот вариант AL_S-амилоидоза представляют собой наибольшую проблему в дифференциальной диагностике с AL_L-амилоидозом.

Диагностика AL_L-амилоидоза затруднена в связи с наличием у части пациентов сопутствующей патологии, которая в совокупности с морфологически верифицированным амилоидозом одного органа (например: кожи, мочевого пузыря, лимфатических узлов) может имитировать клиническую картину AL_S-амилоидоза. Мы учитывали этот факт при проведении поиска дифференциально-диагностических критериев двух форм AL-амилоидоза, включив в анализ все имеющиеся клинические признаки у больных AL_L-амилоидозом, включая симптомы поражения внутренних органов при коморбидных состояниях (артериальная гипертензия, ИБС, диабетическая нефропатия, неалкогольная жировая болезнь печени и другие). Для характеристики органных вовлечений у пациентов с AL_S-амилоидозом мы использовали критерии, принятые на симпозиуме Международного общества по изучению амилоидоза в 2005г (Таблица 3) [47].

Таблица 3. Критерии вовлечения органов при AL_S-амилоидозе, рекомендованные обществом по изучению амилоидоза (2005 г.) [47]

Пораженный орган	Клинический, лабораторный или инструментальный признак
Почки	Суточная протеинурия > 0.5 г/сут
Сердце	Утолщение стенки ЛЖ по данным ЭхоКГ > 12 мм, в отсутствии других кардиальных причин NT-Pro BNP > 55 пмоль/л
Печень	Увеличение максимального размера печени > 15 см, в отсутствии сердечной недостаточности или ЩФ > 1,5 норм
Нервная система	Периферическая: симметричная сенсомоторная невропатия нижних конечностей; Автономная: ортостатическая гипотензия (САД < 90 мм рт.ст.) у пациентов с нормальной ФВ по данным ЭхоКГ, моторная диарея, псевдообструкция (кишечника), дисфункция мочеиспускания в отсутствии инфильтрации мочевого пузыря амилоидом
ЖКТ	Прямая биопсия с клиническими проявлениями
Легкие	Прямая биопсия с клиническими проявлениями, интерстициальные изменения при рентгенологическом исследовании
Мягкие ткани	Увеличение языка; артропатия; очаги на коже; перемежающаяся хромота за счет поражения амилоидом сосудов; миопатия подтвержденная биопсией или псевдогипертрофия мышц; лимфатические узлы

Диагноз AA- и ATTR-амилоидоза устанавливался на основании критериев, содержащихся в международных и отечественных рекомендациях [6, 10, 117]. Группы пациентов с AA-амилоидозом и ATTR-амилоидозом учитывали только при анализе частоты AL_L-амилоидоза, для решения остальных задач исследования анализировали группы пациентов с AL_L-амилоидозом и AL_S-амилоидозом.

2.2 Методы исследования пациентов с AL_L- и AL_S-амилоидозом

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, включающее стандартные методы исследования, в том числе: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография/флюорография грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ; М-режим, двумерная и доплеровская эхолокация с исследованием показателей внутрисердечной гемодинамики), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

Оценку поражения почек осуществляли с помощью определения уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ (рСКФ), показателей суточной протеинурии (ПУ). Стадии хронической болезни почек (ХБП) определяли в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России 2019 года и KDIGO 2012 года [1, 143]. Стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности) в соответствии с рекомендациями Европейского Общества кардиологов (ESC) 2016 года [110].

В зависимости от локализации амилоидных очагов все пациенты были обследованы совместно с узкими специалистами (оториноларингологи, офтальмологи, урологи, нейрохирурги и др.). Так, у всех пациентов с AL_L-амилоидозом гортани и трахеобронхиального дерева (наибольшей по численности подгруппе) проводили фиброларингоскопию и бронхоскопию, а также мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) для оценки возможного наличия амилоидных очагов в легких.

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 (n=15) был получен при амбулаторном ларингоскопическом обследовании или интраоперационно во время хирургического лечения образования гортани. У больных с легочным AL_L-амилоидозом (n=4) гистологический материал получен после оперативного вмешательства (атипичная резекция легких). У больных с уротелиальным вариантом AL_L-амилоидоза (n=4) проводилась ТУР-биопсия мочевого пузыря. У больных с AL_L-амилоидозом кожи (n=3) была выполнена биопсия нескольких участков изменённой кожи. У одного больного с AL_L-амилоидозом лимфатических узлов проведена эксцизионная биопсия увеличенного лимфоузла нижнечелюстной области и у одного больного с

AL_L-амилоидозом головного мозга проводилась стереотаксическая и интраоперационная биопсия образования во время хирургического лечения.

Всем пациентам с AL_L-амилоидозом (n=38) и AL_S-амилоидозом (n=145) выполняли методы исследования сыворотки крови и мочи на наличие моноклональных белков и их фрагментов, включая капиллярный/гель-электрофорез (на автоматическом приборе Capillarys, производства Sebia) и иммунофиксацию, выполненных на базе межклинической биохимической лаборатории Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ. Эффективность рутинных методов оценки плазмноклеточной дискразии (электрофорез и иммунофиксация) сравнивали с применением у этих же пациентов с AL_L-амилоидозом (n=38) и AL_S-амилоидозом (n=145) высокочувствительного количественного определения свободных ЛЦИ (иммунотурбидиметрический метод Freelite, The Binding Site) на базе лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ. Ввиду того, что у пациентов с AL_S-амилоидозом отношение κ/λ-ЛЦИ может быть выше референсных значений (0,26-1,65) при моноклональной продукции ЛЦИ карра-типа и ниже референсных значений при продукции lamda-ЛЦИ, для последующего сравнения у пациентов с AL_L- и AL_S-амилоидозом проводили стандартизацию этого показателя по отношению к среднему значению референсного интервала (0,95).

У отдельных больных с AL_L-амилоидозом (n=7) и AL_S-амилоидозом (n=3) для оценки наличия системной плазмноклеточной дискразии выполнено фенотипирование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлоуметрии на базе лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга Гематологического Научного Центра МЗ РФ.

У части больных с AL_L-амилоидозом (n=8) удалось провести ИГХ-исследование биоптатов поражённых органов с применением антисывороток к lamda и карра ЛЦИ и иммунофлюоресцентное исследование

плазматических клеток с антисыворотками к lamda и kappa ЛЦИ, к CD 38/138, 56 (n=6) пациентов с AL_L-амилоидозом.

2.3 Методы статистической обработки данных

Вся информация о пациентах, в том числе выписные эпикризы, данные амбулаторных карт, результаты дополнительных методов исследований обрабатывалась в программном обеспечении Statistika 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. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Для множественных межгрупповых сравнений качественных показателей использовали критерий Краскела-Уолиса. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 -Пирсона (при количестве наблюдений более 10 в группе), при количестве наблюдений от 5 до 10 в группе вводили поправку Йейтса, менее 5 наблюдений в группе использовали точный критерий Фишера. 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. Для коррекции при множественном попарном сравнении использовали поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1 Частота AL_L-амилоидоза среди других форм амилоидоза

AL_L-амилоидоз диагностировали у 38 (11%) из 342 пациентов с диагнозом амилоидоза наблюдаемых в многопрофильном терапевтическом стационаре. Частота AL_L-амилоидоза (11%) приблизительно соответствовала частоте ATTR-амилоидоза (5,6%) и почти в 4 раза была меньше частоты AL_S-амилоидоза (41%) и AA-амилоидоза (40%, Рисунок 2).

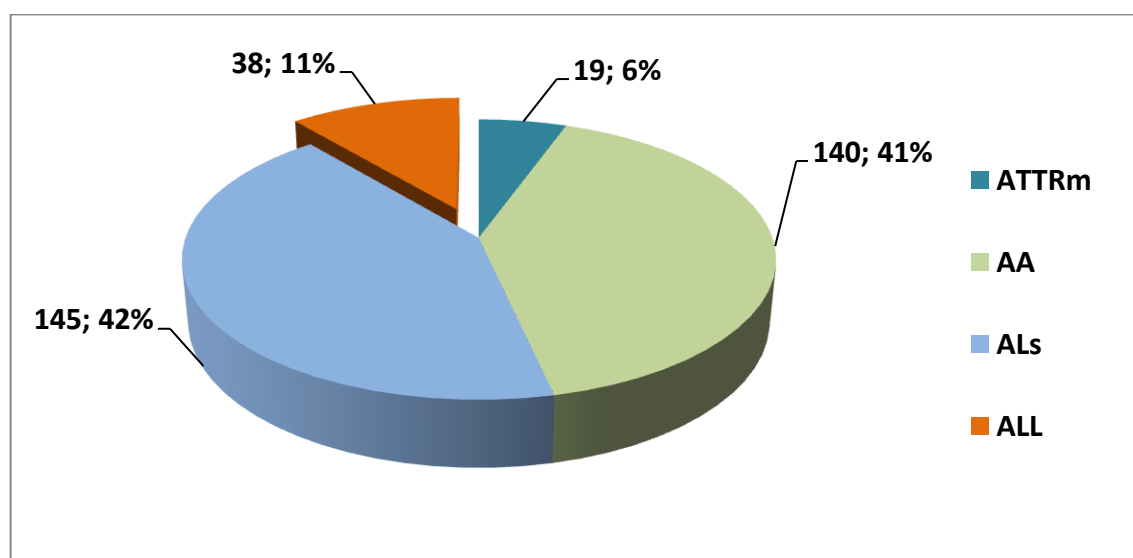


Рисунок 2. Распространенность различных форм амилоидоза.

Частота AL_L-амилоидоза среди больных AL-амилоидозом в целом (AL_L- и AL_S-амилоидоз, n=183) составила 20,8%. Полученные данные о частоте AL_L-амилоидоза указывают на необходимость его исключения у каждого пятого пациента с морфологически подтвержденным амилоидозом AL-типа.

В связи с отсутствием эпидемиологических данных о распространенности AL_L-амилоидоза мы оцениваем его распространенность на основании косвенных данных о распространенности AL-амилоидоза в мире. Принято считать, что частота AL_S-амилоидоза составляет приблизительно 8,9 на 1 миллион населения [75]. Эти данные (R.A. Kyle, 1992г.) приходятся на конец 90-х – начала 2000-х годов, поэтому, с учетом численности населения России в 1996 году 148,3 миллионов человек

(официальные данные Федеральной службы государственной статистики), можно сделать предположение, что в России общая численность больных AL-амилоидозом в те годы составляла 1320. Поскольку AL_L-амилоидоз в структуре AL-амилоидоза занимает около 7-12% [71, 87] ожидаемое количество больных AL_L-амилоидозом в тот период времени в России должно было составить около 92-158 человек. В более позднем сообщении P.Quock и соавт. (2015г.) констатируется тенденция к увеличению распространенности AL-амилоидоза среди населения с показателями 15,5 на 1 млн в 2007 году и 40,5 на 1 млн в 2015 году [113]. Исходя из этой тенденции число больных AL-амилоидозом с учетом численности населения России в 2015 году (146,3 миллионов человек) составило около 5925. Соответственно ожидаемое количество пациентов с AL_L-амилоидозом на 2015 год могло составлять 414-711 человек. Таким образом, можно лишь предполагать, что распространенность AL_L-амилоидоза составляет около 3-5 на 1 млн человек, однако истинная распространенность как AL_L-амилоидоза, так и AL_S-амилоидоза в России требует изучения.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с AL_L-амилоидозом

Наиболее часто встречаемыми вариантами AL_L-амилоидоза в нашем наблюдении были ларинготрахеальный (n=15), который в совокупности с легочным вариантом AL_L-амилоидоза (n=4) отмечены почти у половины больных. Другими вариантами AL_L-амилоидоза были поражение век или параорбитальной клетчатки (офтальмологический вариант, n=10), кожи (n=3), мочевого пузыря (уротелиальный вариант, n=4), головного мозга (церебральный вариант, n=1), лимфатических узлов (n=1, Рисунок 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что при AL_L-амилоидозе наиболее часто возникает поражение зон контакта организма с внешней средой – кожа, конъюнктивы век, верхние дыхательные пути, мочевой пузырь, что может свидетельствовать о влиянии антигенной стимуляции извне на развитие заболевания [158]. Для проверки этой гипотезы мы

проанализировали наличие у наших пациентов аллергических состояний, хронических воспалительных заболеваний пораженных органов. Однако персистенцию аллергических реакций нам удалось выявить лишь у 3 пациентов, а наличие хронического воспаления слизистой (хронический цистит) ещё у 3 больных, у остальных больных очевидных индукторов хронической антигенной стимуляции обнаружить не удалось. Различий по возрасту в зависимости от наличия аллергий не были выявлены ($U=13,5$, $p=0,121542$).

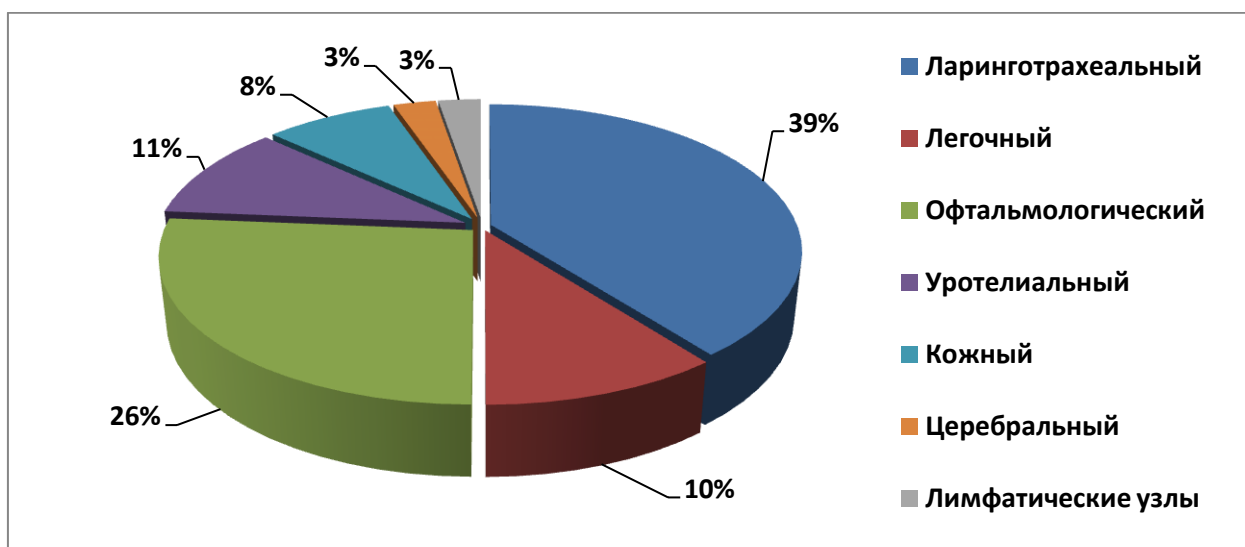


Рисунок 3. Варианты AL_L-амилоидоза

Медиана возраста пациентов с AL_L-амилоидозом составила 47,0 (34,5; 57,0) лет, что соответствует данным других авторов [108]. Изучение зависимости возраста от преимущественной локализации амилоидных депозитов показало, что подгруппа пациентов с поражением кожи ($n=3$) была самой молодой (18, 22 и 24 лет), однако малочисленность этой подгруппы не позволила выявить значимой разницы с другими подгруппами (тест Краскела-Уоллиса: $H=9,968672$; $p=0,1260$; Рисунок 4).

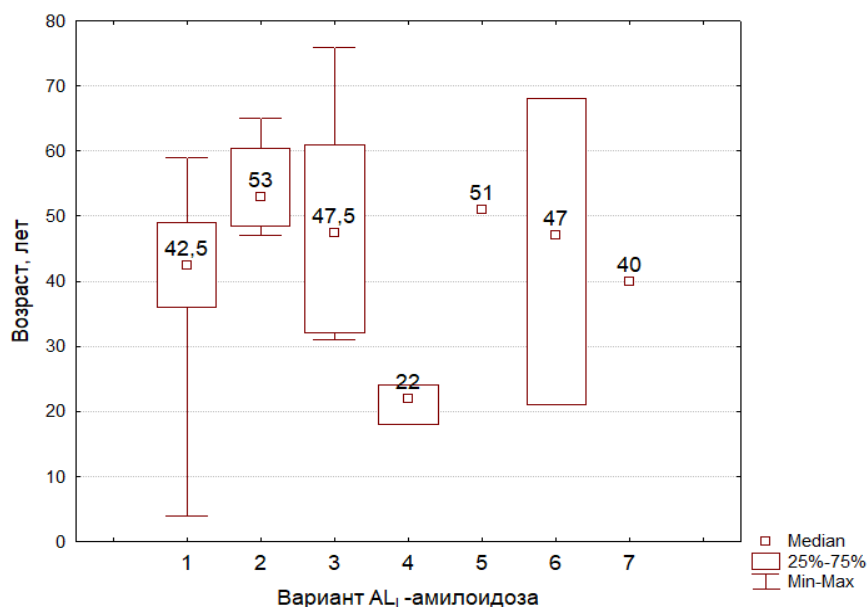


Рисунок 4. Возраст пациентов на момент начала заболевания в зависимости от варианта AL_L-амилоидоза. Примечание: 1 – ларинготрахеальный, 2 – легочный, 3 – офтальмологический, 4 – кожный, 5 – лимфатических узлов, 6 – уротелиальный, 7 – церебральный.

Стоит отметить, что возраст самой молодой пациентки был 4 года и это был единственный описанный случай AL_L-амилоидоза у детей дошкольного возраста во всем мире. Возникновение AL_L-амилоидоза в столь раннем возрасте позволяет предполагать, что девочка, по-видимому, родилась с уже имеющимся aberrантным клоном плазматических клеток или формирование этого клона было индуцировано при первой же встрече с антигенами внешней среды вскоре после рождения. Приводим клиническое наблюдение этого случая самой молодой в России и мире пациентки с AL_L-амилоидозом.

Клиническое наблюдение 1. У пациентки Н., 2013 года рождения (5 лет), с возраста 4 лет мама стала отмечать осиплость голоса, затрудненное дыхание. При обращении к педиатру по месту жительства в марте 2017 года (в возрасте 4 лет) было назначено лечение по поводу острого ларинготрахеита – без эффекта. В связи с отсутствием эффекта от лечения была выполнена фиброларингоскопия, по данным которой выявлено крупное образование гортани размером 2см с ровной гладкой поверхностью, исходящее из области черпалонадгортанной складки и

суживающее голосовую щель на четверть. ФВД была неинформативна в связи с невозможностью ребенка выполнить данную процедуру. По данным бронхоскопии поражения бронхов не выявлено. При дообследовании в оториноларингологическом стационаре по данным КТ гортани подтверждено наличие образования в области черпалонадгортанной складки слева размером 9x10x20 мм, компримирующее левую боковую стенку гортани вправо, с сужением просвета гортани до 4 мм на протяжении 2 см, от тел С3 до С4 позвонка. Спустя полгода от первых клинических проявлений (в сентябре 2018г., в возрасте 4 лет) было выполнено эндоскопическое удаление образования гортани, ларингопластика с устранением послеоперационного дефекта тканей аргон-плазменной электрокоагуляцией. Гистологически удаленное образование представлено фрагментами волокнистой соединительной ткани, покрытой респираторным эпителием, в толще ткани и в стенках артерий определяли множественные очаги аморфных эозинофильных масс, окруженные гигантскими многоядерными клетками и макрофагами. После окраски конго-красным при микроскопии в поляризованном свете выявленные эозинофильные массы приобрели яблочно-зеленое свечение. При ИГХ-исследовании окружающие ткани инфильтрированы преимущественно CD138+плазматическими клетками, в меньшей степени CD3, CD4, CD8+лимфоцитами, CD68+макрофагами. При иммунофлюоресценции эозинофильных масс и плазматических клеток выявлено выраженное свечение ЛЦИ lamda типа +++, и незначительное свечение kappa ЛЦИ (Рисунок 5). При выполнении иммунофлюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) плазматических клеток, реакция с kappa – отрицательна, с lamda – положительна.

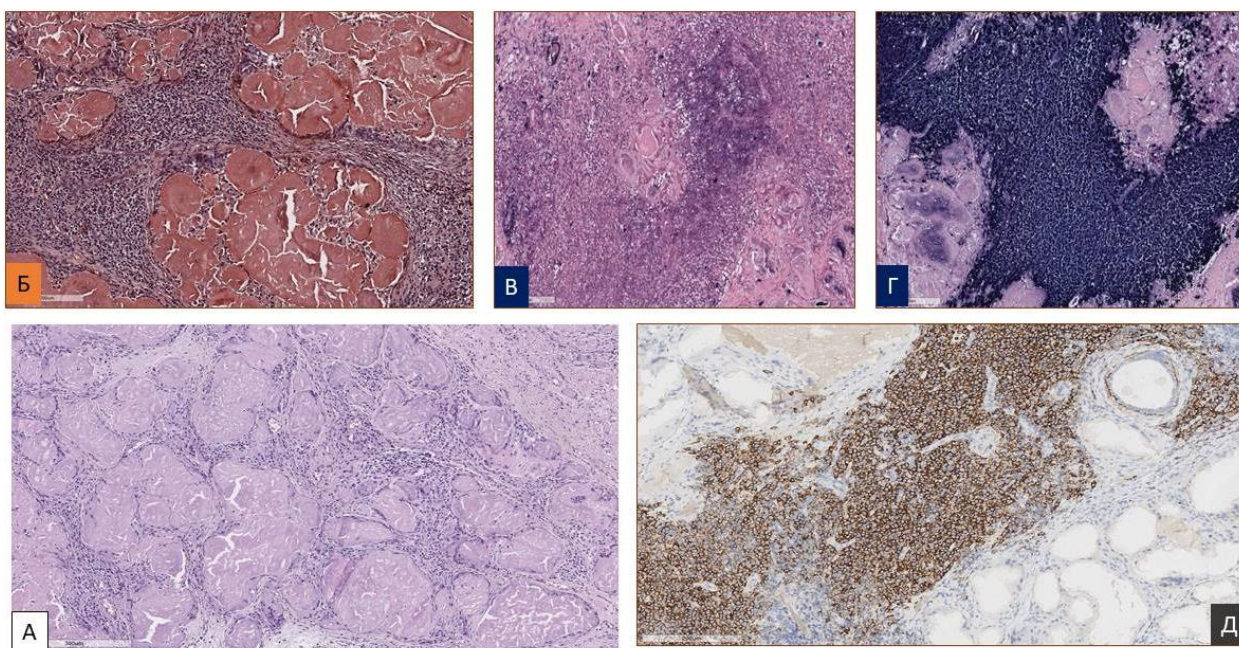


Рисунок 5. Гистологическое исследование удаленной амилоидомы гортани пациентки Н. Примечание: А – слизистая гортани с обширными участками отложения бесклеточных эозинофильных масс (окраска гематоксилин-эозин), окруженных гигантскими многоядерными клетками и макрофагами; Б – слизистая гортани с участками отложения амилоида (окраска конго красный); В – ИГХ-исследование с АТ к kappa ЛЦИ, слабое свечение kappa в массах амилоида и плазматических клетках; Г – ИГХ-исследование с АТ к lamda ЛЦИ, сильное свечение lamda в массах амилоида и плазматических клетках; Д – ИГХ-исследование с АТ к CD138, обширная инфильтрация ткани плазматическими клетками.

Морфологическая картина соответствовала амилоидозу, образованному легкими цепями иммуноглобулинов lamda типа в окружении пролифератов моноклональных плазматических клеток и макрофагов. Послеоперационный период протекал без осложнений, в качестве сопроводительной терапии применялись ингаляции с ГКС. Голос пациентки был полностью восстановлен, нарушений дыхания не отмечали, девочка была выписана под наблюдение оториноларинголога по месту жительства.

Для исключения системного характера AL-амилоидоза пациентке было проведено иммунохимическое исследование крови и суточной мочи с

применением высокочувствительных методов иммунофиксации и определения количества свободных ЛЦИ (Freelite) – МГ не выявлено. Плазматические клетки костного мозга при иммунофенотипировании представлены нормальным иммунофенотипом CD138+CD38+CD45+CD19+/-CD56-CD27+.

Таким образом, у пациентки был исключен AL_S-амилоидоз и подтвержден AL_L-амилоидоз гортани. После оперативного лечения состояние пациентки контролировалось в условиях оториноларингологического стационара каждые 2-3 месяца, у пациентки наблюдалась ремиссия заболевания, при контрольных ларингоскопиях умеренная послеоперационная деформация вестибулярной и голосовой складок слева.

Через 9 месяцев после оперативного лечения (в июне 2019, в возрасте 5 лет) у пациентки по данным фиброларингоскопии были выявлены новые участки амилоидного поражения гортани в области черпалонадгортанной складки слева, которые были расценены как рецидив заболевания (Рисунок 6).

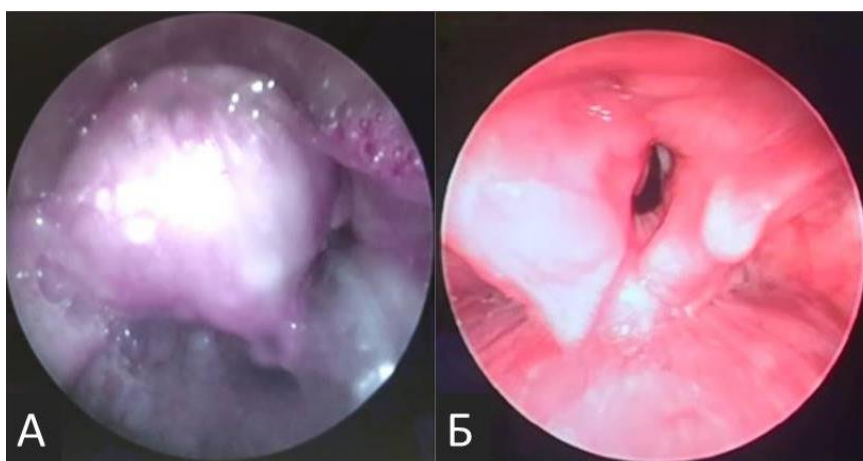


Рисунок 6. Фиброларингоскопическая картина поражения гортани пациентки Н.: А – амилоидома гортани до операции, Б – Рецидив амилоидомы гортани в области левой черпало-надгортанной складки.

Нарушения дыхания не отмечали, осиплость не нарастала. Однако возникновение рецидива заболевания указывало на риск его дальнейшего прогрессирования с развитием стеноза гортани. В июне 2019г. (5 лет)

пациентке было выполнено повторное оперативное вмешательство: удаление образования, ларингопластика с устранением послеоперационного дефекта тканей аргон-плазменной электрокоагуляцией. Гистологическое исследования удаленной ткани в очередной раз подтвердило амилоидное поражение.

При дальнейшем наблюдении в ноябре 2019г. по данным ларингоскопии обнаружено утолщение слизистой в области удалённой амилоидомы и на противоположной стороне гортани. Пациентке была выполнена биопсия слизистой оболочки из вновь выявленных очагов поражения гортани и произведено их удаление с помощью холодноплазменной технологии (COBLATOR II). При гистологическом исследовании во всех образцах биопсийного материала выявлено наличие амилоида. Состояние девочки 5 лет после операции оставалось удовлетворительным, сохранялась умеренная осиплость голоса, нарушений дыхания не было. Учитывая повторные рецидивы заболевания за пациенткой продолжено активное наблюдение, с выполнением ларингоскопии каждые 2-3 месяца. Данных за рецидив заболевания при последней ларингоскопии от марта 2020г. не получено.

Представленное наблюдение демонстрирует сложность ведения пациентов с рецидивами AL_L-амилоидоза гортани, требующих повторных оперативных вмешательств, которые могут быть связаны с высоким риском повреждения голосового аппарата и инвалидизацией пациентов. Дополнительным фактором, осложнившим выбор лечения у данной пациентки, стал молодой возраст, при котором рубцовые изменения слизистой гортани могли повлиять на формирование голосового аппарата в будущем, что требует рассмотрения альтернативных методов лечения. С учетом схожести патогенетических механизмов развития заболевания с экстрамедуллярной плазмоцитомой представляется возможным применение лучевой терапии для предотвращения рецидивов заболевания. Поскольку для AL_L-амилоидоза сегодня не существует рекомендаций по лечению,

обоснование лучевой терапии в отношении этого заболевания возможно только при наличии подтвержденного иммуногистохимически патологического клона плазматических клеток, что и было осуществлено у нашей пациентки. В настоящее время мы ведём активное обсуждение с ЛОР-врачами и радиологами о возможности проведения лучевой терапии, отсутствие новых рецидивов в течение последних 6 месяцев позволяет на данный момент придерживаться выжидательной тактики.

Среди наших пациентов с AL_L-амилоидозом преобладали лица женского пола (соотношение женщины:мужчины – 2,5:1). Поражение гортани, трахеи, кожи с большей частотой наблюдали у женщин, в то время как вовлечение легких и конъюнктивы век – у мужчин, однако различия не достигли статистически значимого уровня (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов с AL_L-амилоидозом в зависимости от пола

Показатели	Все (n=38)	Женщины (n=27)	Мужчины (n=11)	Достоверность различий, 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
Гортань и трахея, n (%)	15 (39,5)	13 (48,2)	2 (18,2)	0,145
Легкие, n (%)	4 (10,5)	2 (7,4)	2 (18,2)	0,564
Конъюнктивa век, n (%)	10 (26,3)	5 (18,5)	5 (45,4)	0,192
Кожа, n (%)	3 (7,9)	3 (11,1)	0	0,542
Мочевой пузырь, n (%)	4 (10,5)	3 (11,1)	1 (9,1)	1,0
Головной мозг, n (%)	1 (2,6)	1 (3,7)	0	1,0
Лимфатические узлы, 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

Отложения амилоида в органах и тканях имели опухолевидный (25/38; 65,8%) или диффузно-инфильтративный (13/38; 34,2%) характер и не зависели от пола (Таблица 4). При поражении гортани, трахеи и бронхов отмечали как опухолевидные, так и диффузно-инфильтративные отложения амилоида. У пациентов с поражением легких и конъюнктивы век чаще

выявляли опухолевидный характер депозиции амилоида, в то время как у пациентов с поражением кожи и мочевого пузыря – диффузно-инфильтративный, однако различия были статистически не значимы (Таблица 5). Можно было предположить зависимость характера депозии амилоида от локальных анатомических условий, однако при построении многомерных таблиц сопряженности мы не выявили такой зависимости (χ^2 -Пирсона=9,416, $df=6$, $p=0,151$). Несмотря на отсутствие связи между характером депозиции амилоида и вариантом поражения AL_L-амилоидоза, клинические проявления заболевания определяются функционально-анатомическими свойствами конкретных органов, вовлеченных в патологический процесс, и при каждом варианте AL_L-амилоидоза разные.

Таблица 5. Частота различных вариантов AL_L-амилоидоза в зависимости от характера отложений амилоида

Формы	Опухолевидный (n=25)	Диффузно-инфильтративный (n=13)	Достоверность различий, p
Гортань и трахея, n (%)	10 (40,0)	5 (38,4)	0,796
Легкие, n (%)	4 (16,0)	0	0,278
Конъюнктивa век, n (%)	7 (28,0)	3 (23,1)	1,0
Кожа, n (%)	0	3 (23,1)	0,034
Мочевой пузырь, n (%)	2 (8,0)	2 (15,4)	0,595
Головной мозг, n (%)	1 (4,0)	0	1,0
Лимфатические узлы, n (%)	1 (4,0)	0	1,0

Примечание: различия достоверны при $p < 0,007$ (применяли поправку на множественное сравнение Бонферони)

3.2.1 Ларинготрахеальный и легочный варианты AL_L-амилоидоза

Больные с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом (42,5 (4-59) года, $n=15$) были значительно моложе, чем больные с легочным AL_L-амилоидозом (53,5 (47-65) года, $n=4$; $p=0,046$).

Характерными жалобами пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом являлись: осиплость голоса ($n=15$), сухой кашель ($n=4$), одышка ($n=9$). Осиплость голоса у пациентов с ларинготрахеальным AL_L-

амилоидозом была главным дебютным клиническим признаком поражения гортани и отмечалась у всех больных ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом, у пациентов с легочным вариантом AL_L-амилоидоза этот признак не отмечен (Таблица 6). У 2 пациентов с AL_L-амилоидозом легких отмечался эпизодический сухой кашель, еще у 2 пациентов симптомов заболевания отмечено не было.

Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов с ларинготрахеальным и легочным AL_L-амилоидозом.

	Ларинготрахеальный, n=15	Легочный, n=4	Достоверность различий
Возраст, лет (Me, IQR)	42,5 (36,0; 49,0)	53,0 (48,5; 60,5)	p=0,046
Сухой кашель, n (%)	4 (27%)	2 (50%)	p=0,37
Одышка, n (%)	9 (60%)	0	p=0,08
Осиплость голоса, n (%)	15 (100%)	0	p=0,0003
Вентиляционные нарушения:			
По обструктивному типу, n (%)	4 (26%)	1 (25%)	p=1,0
По рестриктивному типу, n (%)	0	0	

В отличие от практически бессимптомного легочного AL_L-амилоидоза локальное повреждение амилоидом верхних дыхательных путей более активно нарушает процессы дыхательной вентиляции. У 9 пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом прогрессирующее течение заболевания привело к стенозу гортани 1 степени, у 5 больных – 2 степени и у 1 больного – 3 степени (Рисунок 7). У 4 больных стеноз гортани 2 и 3 степени потребовал формирования трахеостомы из-за практически полного перекрытия просвета гортани и невозможности адекватной вентиляции.

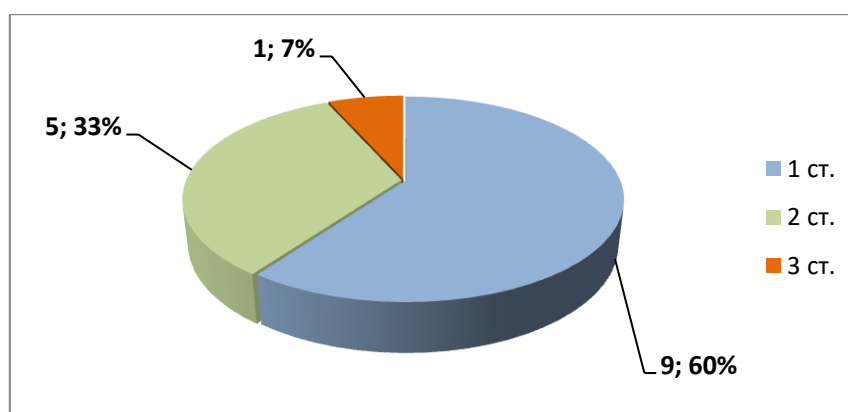


Рисунок 7. Степень стеноза гортани у пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом

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

Основные трудности в диагностике ларинготрахеального AL_L-амилоидоза возникали в связи с отсутствием настороженности врачей-морфологов в отношении амилоидоза, из-за чего более чем в половине случаев (n=8) окраска на амилоид (Конго-красный) проводилась только при втором и третьем пересмотре гистологических препаратов, в результате чего время от проведения биопсии гортани до установления диагноза амилоидоза гортани, в среднем, составляло 6 месяцев (диапазон 0-40 мес.).

При исследовании ФВД у пациентов со стенозом гортани 1 степени не было выявлено вентиляционных нарушений, у 3 пациентов со стенозом гортани 2 степени выявляли признаки фиксированной или переменной обструкции верхних дыхательных путей и у 4 пациентов с наличием трахеостомы исследование ФВД не проводилось. Выявленные изменения ФВД у пациентов с ларинготрахеобронхиальным AL_L-амилоидозом заключались в практически одинаковой степени выраженности нарушений инспираторных и экспираторных потоков кривой на графике поток-объем (рисунок 8), а также снижение скоростных и объемных показателей спирометрии (ОФВ1/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ), в отличие от бронхиальной астмы или хронического бронхита, с нарушением только экспираторной кривой на графике поток-объем и снижением преимущественно скоростных показателей спирометрии (а также положительным бронходилатационным тестом при бронхиальной астме). Только у одной пациентки с поражением легких нами отмечены умеренные обструктивные нарушения (у этой пациентки в анамнезе была бронхиальная астма аллергического генеза).

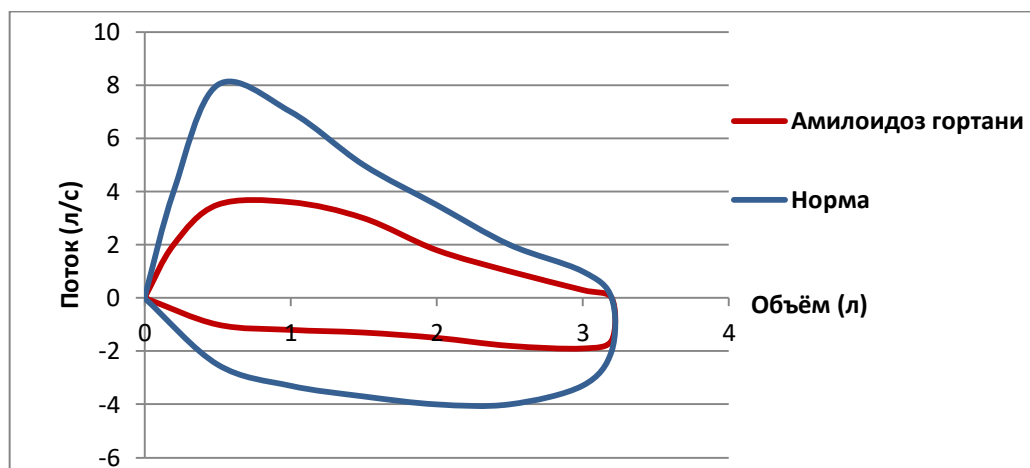


Рисунок 8. График поток-объем при ФВД у пациентки Д. с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом

Несмотря на преимущественно обструктивный характер поражения при ларинготрахеальной форме AL_L-амилоидоза, статистических различий с легочным AL_L-амилоидозом по характеру вентиляционных нарушений не выявлено (Таблица 5), что может быть объяснено малой выборкой пациентов и невозможностью выполнить исследование ФВД у пациентов со стенозом гортани 3 степени, нуждающихся в трахеостомии.

В большинстве случаев AL_L-амилоидоз легких был случайной находкой при рутинном флюорографическом исследовании, которое в каждом случае было дополнено МСКТ органов грудной клетки. При этом рентгенологическая картина очагового поражения легких способствовала активному выявлению AL_L-амилоидоза в первую очередь из-за онкологической настороженности врачей. Так, до получения результатов гистологического исследования биоптатов легкого, у 2 больных с легочным AL_L-амилоидозом подозревали злокачественное новообразование (периферический рак легкого и метастатическое поражение легких), у 1 больного был выставлен диагноз доброкачественного новообразования легкого (хондрогамартома), еще у 1 – очаговый туберкулез легкого. Важно отметить, что поиск метастатических очагов позволил в одном случае визуализировать при использовании ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой очаги

накопления фармакологического препарата умеренной активности (SUV до 2,2).

Приводим клиническое наблюдение пациентки с легочным AL_L-амилоидозом, у которой заболевание дебютировало рентгенологической картиной метастатического поражения легких.

Клиническое наблюдение 2. У пациентки С. 1968 г.р. с аспириновой бронхиальной астмой в анамнезе, в августе 2018 года (в возрасте 49 лет) при плановом медицинском обследовании по данным флюорографии выявлены очаговые образования в лёгких. С целью уточнения патологических изменений в легких проведена МСКТ органов грудной клетки с в/в контрастированием, была выявлена картина очаговых образований в обоих лёгких (S4 справа, S2 слева) с неровными контурами интерпретируемое врачом лучевой диагностики как изменения вторичного характера и очаговое образование в языковых сегментах левого лёгкого, напоминающее гамартому. В связи с подозрением у пациентки метастатического поражения легких был развернут онкологический поиск, в том числе была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фибробронхоскопия, ультразвуковое исследование молочных желёз, органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ) и почек, однако признаков неопластического процесса не выявлено. По данным спирометрии выявлены умеренные обструктивные нарушения (ФЖЕЛ 101%, ОФВ1 69%, ИТ 67%), в отсутствии рестриктивных изменений.

В сентябре 2018г. при колоноскопии в ампуле прямой кишки с переходом на анальный канал обнаружено плотное, ригидное образование до 4 см в диаметре, подозрительное на злокачественное, выполнена биопсия, однако при гистологическом исследовании морфологическая картина новообразования соответствовала тубуло-ворсинчатой аденоме. ПЭТ/КТ всего тела показала наличие крупного узлового образования в S4 правого лёгкого с максимальным значением накопления (max SUV) радиофармпрепарата (18F-ФДГ) 2,42 до 2.4 см в диаметре, в S7-S8 справа с

*тах SUV 1,41 до 1,0 см и узлового образования в S5 левого легкого с тах SUV 1,02 до 0,8 см в диаметре, в наддиафрагмальных отделах S5 слева с тах SUV 1,99 в тяжистом уплотнении до 1,5*0,9 см с мелкими кальцинатами в структуре образования, и другие узловые образования обоих легких до 0.5 см в диаметре без признаков накопления РФП ввиду малых размеров а также утолщенные стенки прямой кишки до 2 см протяженностью до 3.3 см с тах SUV до 15,1. Ввиду найденных патологических изменений прямой кишки в том же месяце была проведена повторная колоноскопия с биопсией образования прямой кишки, при гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в мышечную пластинку слизистой прямой кишки. Пациентка была консультирована в онкологическом центре г.Ярославля, где был выставлен диагноз рака прямой кишки с метастатическим поражением обоих легких и в октябре 2018 г. проведён 1 курс неoadъювантной химиотерапии по схеме Folfox (оксалиплатин, лейковорин (кальция фолинат), 5-фторурацил) с бевацизумабом.*

В октябре 2018г. на базе федерального онкологического центра НМИЦ им.Н.Н.Блохина при повторной колоноскопии с биопсией образования и последующим гистологическим исследованием описана тубуло-ворсинчатая аденома, что позволило усомниться в диагнозе рака прямой кишки и метастазов в легких.

В связи с неясностью генеза очагов в легких после 1-го курса химиотерапии в ноябре 2018г. проведена видеоторакоскопическая атипическая резекция нижней и средней долей левого лёгкого с опухолевыми образованиями, интраоперационно было отмечено, что в нижней доле слева опухолевое образование (0,5x1 см) инфильтрировало плевру. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты ткани лёгкого с очаговыми скоплениями бесклеточных гомогенных масс, при дополнительной окраске пикрофуксином по ванн Гизону определён их неколлагенновый характер напоминающий амилоид, в структуре этих масс отложения солей

кальция, перифокальная воспалительная инфильтрация с многоядерными клетками «инородных тел», достоверных признаков злокачественного образования не обнаружено. Пациентка была выписана с диагнозом «Амилоидоз лёгких, узловая форма. Папилло-тубулярная аденома толстой кишки» с рекомендациями пройти обследование в Клинике им.Е.М.Тареева. Послеоперационный материал был пересмотрен в патологоанатомической службе ПМГМУ им. И.М.Сеченова, гистологическое заключение: в ткани лёгкого массивное отложение в виде узла белковых масс с участками петрификации, конгофильные при окраске конго рот, при реакции с щелочным гуанидином конгофилия сохраняется через 2 часа, что указывает на AL-тип. Отрицательные результаты иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи на наличие моноклонального парапротеина и белка Бенс-Джонса в моче, а также проведённое иммунофенотипирование клеток костного мозга, не выявившее абберантных плазматических клеток позволило исключить AL_S-амилоидоз.

Отсутствие метастазов в легких и противоречивые результаты гистологических исследований биоптатов прямой кишки побудили онкологов в январе 2019г. (в возрасте 50 лет) выполнить оперативное лечение в объеме трансанальной эндохирургической резекции прямой кишки. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала прямой кишки определены множественные ворсинчатые аденомы высокой степени дифференцировки с фокусами аденокарциномы *in situ*. Ввиду ограниченного поражения прямой кишки, в пределах слизистой оболочки, дополнительных методов лечения в отношении рака прямой кишки *in situ* предпринято не было.

В феврале 2019г. пациентка обратила внимание на наличие объёмного образования мягких тканей в левой щёчной области 7х5 мм с кальцинатом в нём размером 4,2 мм. Пациентка была консультирована челюстно-лицевым хирургом, выставлен диагноз «Сиалоаденит левой околоушной слюнной железы», проведена лечебная пункция слюнной железы с положительным

эффектом в виде уменьшения объема слюнной железы. При динамическом обследовании в мае 2019г. по данным КТ органов грудной клетки узловые образования в обоих лёгких прежних размеров, прогрессирования амилоидоза не выявлено.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что новообразования легких необходимо дифференцировать не только, со злокачественными опухолями, но и с AL_L-амилоидозом.

Поскольку узловой AL_L-амилоидоз легких часто протекает бессимптомно и может маскироваться под метастатические очаги или гамартому, необходимо проводить окраску конго красным всех новообразований без признаков злокачественности для установления правильного диагноза и выбора метода лечения. Примечательным в этом клиническом случае является обнаружение накопления РФП при ПЭТ/КТ, хотя сила накопления РФП в амилоидоме лёгкого была существенно меньше, чем в злокачественной опухоли прямой кишки. Выявленный факт указывает на возможность использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для дифференциально-диагностического поиска AL_L-амилоидоза и топографической разметки при необходимости радиотерапии. Нельзя упустить из внимания, что у пациентки описана клиническая картина калькулезного сиалоаденита, который может свидетельствовать о наличии синдрома Шегрена, ассоциированного с AL_L-амилоидозом по данным литературы [61, 65].

3.2.2 Офтальмологический вариант AL_L-амилоидоза

Среди 10 больных с конъюнктивальным AL_L-амилоидозом мы наблюдали равное количество мужчин (n=5, 50%) и женщин (n=5, 50%), медиана возраста больных 48 лет (31-76). Наиболее частыми клиническими симптомами у данной подгруппы пациентов были отек или утолщение конъюнктивы век (n=10, 100%), ощущение инородного тела в глазу (n=7, 70%), синдром «плюс» ткань (n=5, 50%, Рисунок 8). Менее часто отмечались:

птоз (n=3, 30%), смещение глазного яблока (n=2, 20%), экзофтальм (n=2, 20%), эрозия роговицы (n=2, 20%), зуд в глазах (n=3, 30%, Рисунок 9).

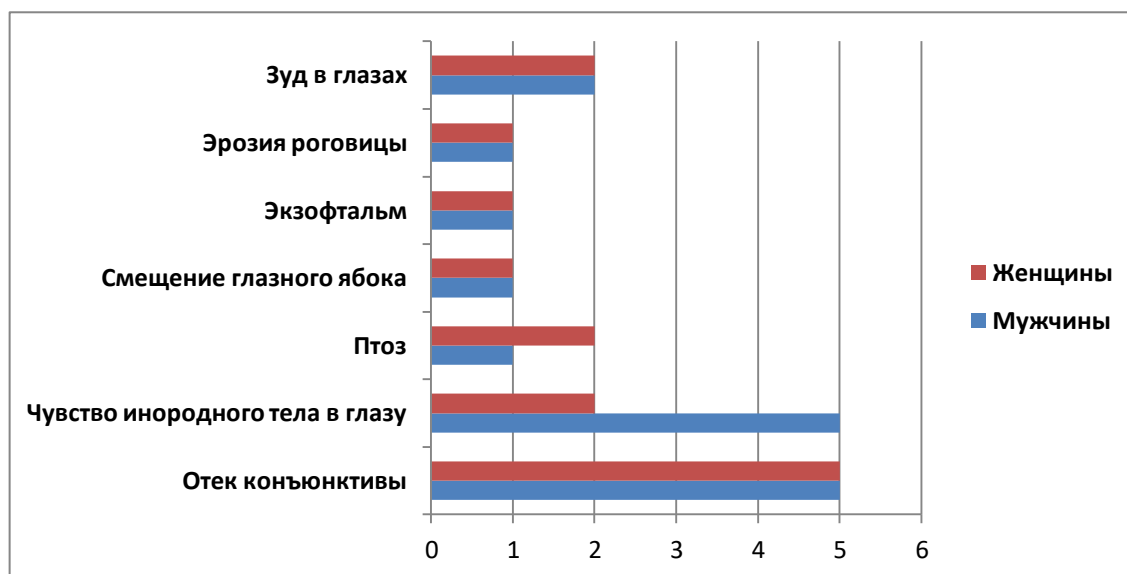


Рисунок 9. Симптомы офтальмологического варианта AL_L-амилоидоза среди мужчин и женщин

Эрозии роговицы возникали в результате механического воздействия самих пациентов из-за ощущения дискомфорта и зуда в глазах. Смещение глазного яблока и экзофтальм были обусловлены опухолеподобной массой амилоида, расположенной внутриорбитально, что приводило к сдавлению глазодвигательных мышц и глазного яблока.

При пальпации у большинства больных определяли диффузное или узловое утолщение конъюнктивы век плотной консистенции, изменения цвета слизистой конъюнктивы на розовато-желтоватый в участках уплотнения век. При выполнении КТ орбит в случаях со смещением глазного яблока отмечали гетерогенную ткань неправильной формы с четкими краями размерами от 10x20 до 15x22 мм. У 1 пациентки по данным КТ отмечали умеренное увеличение слезной железы в размерах, что могло указывать на обтурацию слезных протоков и набухание слезной железы или на распространение амилоидной депозиции на систему слезных протоков и слезной железы.

Медиана времени от первых клинических проявлений до установления диагноза конъюнктивального AL_L-амилоидоза составила 7 месяцев (0;49,0) и

не зависела от пола больных ($p=1,0$). Короткий срок установления диагноза наиболее вероятно обусловлен своевременным обращением к врачам и относительно хорошим доступом пораженной ткани для проведения биопсии. В большинстве случаев предварительным диагнозом было доброкачественное новообразование век ($n=7$) или орбиты ($n=2$), в 1 случае подозревали рак верхнего века.

Представляем наблюдение пациентки с AL_L-амилоидозом мягких тканей орбиты.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка 1947 г.р. (61 год), в течение 9 лет страдает хроническим аутоиммунным тиреоидитом с эндокринной офтальмопатией. В феврале 2008 г. (в возрасте 61 года) обратилась к офтальмологу в связи с жалобами на левосторонний экзофтальм, слезотечение и «чувство сдавления» в левом глазу. При осмотре обращало на себя внимание асимметричное положение глаз, выраженный отек нижнего века левого глаза, его отклонение книзу и кнутри. В области наружной трети нижнего века левого глаза, уходя в орбиту пальпировалось плотное образование с гладкой поверхностью. Ширина глазной щели была несколько шире слева (OD-9мм, OS=11 мм). Подвижность OS ограничена во всех направлениях, кверху невозможна, репозиция затруднена. При экзофтальмометрии отмечалось значительное выстояние OS (расстояние от края орбиты до верхней точки роговицы OD=17 мм, OS-22 мм). Также при гониоскопии угол передней камеры OS закрыт на всем протяжении. Острота зрения OD – 1,0; OS – 0,1. На основании клинической картины офтальмологом был выставлен диагноз: OU – Эндокринная офтальмопатия. OS – Новообразование орбиты. Вторичная закрытоугольная глаукома II ст. OD – Открытоугольная глаукома I ст.

При дообследовании в июле 2008г. в НИИ им.Гельмгольца по данным МСКТ головы в обеих орбитах выявлено утолщение экстраокулярных мышц и отек периорбитальных тканей; в нижне-наружном отделе левой орбиты гетерогенная ткань неправильной формы с нечеткими контурами,

размерами 22x15x15 мм, костные стенки не деформированы. Выявленные изменения периорбитальных тканей орбит расценивались как эндокринная офтальмопатия и неутонченное образование левой орбиты.

Пациентке в июле 2008г. была проведена нижняя трансконъюнктивальная эксплораторная орбитотомия, интраоперационно в левой орбите обнаружена «плюс»-ткань серовато-белого цвета, без четких границ, плотная, которая при фиксации пинцетом крошится. Была выполнена биопсия образования. Гистологическое исследование с применением окраски гематоксилин-эозин, пикрофуксин и конго красным показало наличие некротизированной фиброзно-жировой ткани с перифокальным отложением коллагеновых волокон и скопления многоядерных гигантских клеток типа «инородных тел» с примесью единичных лимфоцитов. Участки некротизированных масс диффузно окрашены конго красным, микроскопия в поляризованном свете не проводилась, как и типирование амилоида.

После операции в июле 2008г. пациентка была выписана с окончательным диагнозом: OU – Эндокринная офтальмопатия. OD – Открытоугольная глаукома I ст. OS – Новообразование орбиты. Вторичная закрытоугольная глаукома II ст. Посттравматическое поражение роговицы. В связи с подозрением амилоидоза пациентка была направлена в клинику им.Е.М.Тареева для дальнейшего обследования. Гистологический материал был пересмотрен в экспертной патолого-анатомической службе ПМГМУ им.И.М.Сеченова где было подтверждено наличие амилоида в биоптате опухоли, обладающего устойчивой конгофилией при длительной экспозиции в щелочном гуанидине, что характерно для AL-амилоидоза. Пациентке выполнено всестороннее обследование, включавшее помимо стандартных клиничко-лабораторных методов, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, ЭхоКГ – поражения почек, сердца, признаков МГ не выявлено.

После исключения AL_S-амилоидоза пациентке в 2009г. (возрасте 62 лет) в НИИ им.Гельмгольца было выполнено удаление амилоидомы орбиты OS, интраоперационно амилоидома была рыхло спаяна с экстраокулярными мышцами, что позволило хирургам удалить образование не повредив связочно-мышечный аппарат левого глаза и восстановить физиологическое положение глаза в орбите. В послеоперационном периоде отечность мягких тканей левой глазницы полностью спала, движение глаз восстановилось в полном объеме.

Приведённое клиническое наблюдение демонстрирует возможность поражения у пациентов с офтальмологическим AL_L-амилоидозом не только век, но и мягких тканей орбиты. Особенностью данного случая стало наличие у больной в анамнезе эндокринной офтальмопатии, которая могла маскировать появление амилоидомы орбиты и затруднять установление правильного диагноза амилоидоза. В данном клиническом случае только значительный асимметричный экзофтальм позволил врачам усомниться в диагнозе эндокринной офтальмопатии и заподозрить новообразование орбиты. Таким образом любое новообразование орбиты необходимо дифференцировать с AL_L-амилоидозом.

3.2.3 Кожный вариант AL_L-амилоидоза

Подгруппа пациентов с амилоидным поражением кожи была самой молодой, медиана возраста 22 года (18-24). Наиболее частыми жалобами пациентов были кожный зуд (n=3, 100%), потемнение кожного покрова (n=3, 100%), трещины участков кожи (n=2, 67%). Кожный зуд у всех пациентов был настолько интенсивный, что в определенной степени был фактором социальной дезадаптации, мешал их повседневной работе, учёбе.

При наружном осмотре у пациентов выявляли уплотнение и утолщение участков кожного покрова по типу лихенификации (n=3, 100%), эксфолиации (n=3, 100%). Амилоидные отложения локализовались на верхних конечностях (n=3), также на коже туловища и области шеи (n=2), на коже

волосистой части головы и в височной области (n=1). Предварительным диагнозом у всех пациентов с амилоидным поражением кожи был диффузный нейродермит. Приводим клинический случай пациентки с многоочаговым поражением кожи в рамках AL_L-амилоидоза.

Клиническое наблюдение 4. Пациентка К. в 2000г. (в возрасте 18 лет) перенесла термический (кипятком) ожог кожи лица, верхней половины туловища 2 степени, лечилась консервативно. После эпителизации пораженных участков кожи больная стала обращать внимание на участок гиперпигментации кожи в области спины, который со временем увеличивался в размерах. Спустя 4-6 месяцев после заживления кожа в участках ожога уплотнилась и стала вызывать зуд.

Больная в 2002г. (в возрасте 20 лет) была консультирована дерматологом по месту жительства, где был установлен диагноз: диффузный нейродермит. Проводилось амбулаторное консервативное лечение с применением антигистаминных препаратов, унитиола, тиосульфата натрия, аппликации с глюкокортикостероидами. Несмотря на попытки консервативного лечения кожный процесс прогрессировал, в патологический процесс вовлекались новые участки кожи (волосистая часть головы, туловище, предплечья, подмышечные впадины, паховые складки, промежность). Зуд имел тенденцию к усилению в вечернее время. Паразитарные инвазии были исключены.

В связи с неэффективностью лечения в 2011г. (29 лет) для верификации диагноза была проведена биопсия кожи. По результатам гистологического исследования был установлен амилоидоз кожи. При комплексном обследовании данных за амилоидное поражение других органов получено не было. Однако при иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи выявлена следовая секреция белка Бенс-Джонса карра типа в сыворотке крови, в моче белок Бенс-Джонса не определялся. ИГХ-исследование биоптатов кожи показало свечение AT к λ и карра цепям одновременно. Диагноз AL_S-амилоидоза был исключен на основании

отсутствия генерализованного поражения тканей, отрицательных результатов биопсии слизистой оболочки желудка и прямой кишки. С целью попытки резорбции амилоида пациентке было рекомендованы аппликации димексида, динамическое наблюдение.

Представленный клинический случай интересен с позиции рассмотрения возможных триггеров возникновения AL_L-амилоидоза. Так, нельзя исключить что провоцирующим фактором развития AL_L-амилоидоза у вышеописанной пациентки был ожог кожи, который мог активировать избыточную местную воспалительную реакцию с вовлечением в патологический процесс плазматических клеток. В представленном примере AL_L-амилоидоз кожи охватил значительную площадь поверхности тела с распространением на различные участки тела, что доказывает возможность широкого вовлечения кожи в патологический процесс вследствие миграции плазматических клеток. На основании описанного случая можно предположить, что миграция амилоидогенных плазматических клеток из одного очага поражения в другие осуществляется гематогенным или лимфогенным путем. Но в таком случае возможно допустить, что амилоидогенные плазмоциты способны заселять костный мозг и приводить к генерализации заболевания (развитию системной формы AL-амилоидоза) чего на практике проследить не удаётся. По-видимому, амилоидогенный клон плазматических клеток при кожном AL_L-амилоидозе обладает строгим тропизмом к коже и не обладает необходимой лигандной активностью для заселения других тканей. Но это объяснение не снимает окончательно вопрос о потенциальной возможности трансформации AL_L-амилоидоза в AL_S-амилоидоз. С другой стороны, согласно гипотезе P. Westermark, можно предположить, что плазматические клетки в процессе ответной реакции на альтерацию тканей выходят из органов лимфопоэза и поступают в ткань дермы, синтезируя местно неамилоидные ЛЦИ, которые трансформируются макрофагами в амилоид в результате незавершенного фагоцитоза [158] или же плазматические клетки приобретают свою аббератность в процессе

гипериммунной реакции уже локально в тканях, синтезируя амилоидогенные ЛЦИ. Точные патофизиологические механизмы развития AL_L-амилоидоза до сих пор не известны и требуют дальнейшего изучения.

Постоянный кожный зуд значительно ухудшает качество жизни пациентов с кожным AL_L-амилоидозом, а терапевтические методы лечения не всегда приводят к облегчению симптомов, в связи с чем возникает проблема поиска более эффективных методов лечения. Обнаруженные в биоптате кожи в составе амилоида ЛЦИ косвенно указывают на главенствующую роль плазматических клеток в амилоидогенезе, что позволяет рассматривать применение лучевой терапии, как наиболее патогенетически обоснованного и органосохраняющего метода лечения. Однако, чтобы обосновать эффективность лучевой терапии в отношении AL_L-амилоидоза кожи необходимо доказать, что клон плазматических клеток в биоптатах пораженной кожи действительно является аберрантным, к сожалению по техническим причинам у нашей пациентки не удалось провести ИГХ-исследование с маркерами плазматических клеток и определить их клональность. По опыту зарубежных авторов для эффективного лечения кожного AL_L-амилоидоза может быть использована лазерная терапия, радиотерапия и дерматобразия [41, 148, 156, 161].

3.2.4 Уротелиальный вариант AL_L-амилоидоза

Среди обследованных 4 пациентов с уротелиальным вариантом AL_L-амилоидоза поражение мочевого пузыря зарегистрировано у 3 женщин (64, 69 и 47 лет) и 1 (31 год) мужчины. Главным дебютным клиническим проявлением у пациентов с уротелиальным вариантом AL_L-амилоидоза была безболевая рецидивирующая макрогематурия (n=4) и учащенное мочеиспускание (n=2).

При ультразвуковом исследовании мочевого пузыря в половине случаев были выявлены гиперэхогенные фокусы утолщения стенки мочевого пузыря (n=2) или признаки гиповаскулярного объемного образования с

ровными контурами (n=2), подозрительные на злокачественное новообразование.

В одном случае при МСКТ мочевого пузыря с внутривенным контрастированием зарегистрировано накопление контрастного препарата объёмным образованием исходящем из стенки мочевого пузыря. В остальных случаях отмечали объёмные образования (n=1) на широком основании или диффузное утолщение стенок мочевого пузыря (n=2) без накопления контрастного препарата.

При цистоскопии поражение мочевого пузыря выглядело как диффузно-инфильтративный инфильтрат одной из его стенок (n=2) или мультифокальное объёмное поражение с закрытием устья мочеточника (n=2), размерами до 40x30 мм, с участками кровоизлияний в слизистой оболочке мочевого пузыря в проекции образования.

Первоначальным диагнозом у 3 пациентов был рак мочевого пузыря, в одном случае – хронический цистит. Проведенная трансуретральная биопсия стенки мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием позволила диагностировать амилоидоз мочевого пузыря. Приводим одно из этих клинических наблюдений AL_L-амилоидоза мочевого пузыря.

Клиническое наблюдение 5. *Пациентка П. 69 лет, впервые за год до обращения к врачу стала отмечать (с возраста 68 лет) стала отмечать окрашивание мочи кровью на протяжении всего акта мочеиспускания, без дизурии, наличие бесформенных сгустков крови в моче. Эпизоды безболевого макрогематурии возникали с периодичностью 1 раз в месяц и продолжались до 2-3 суток. При обследовании через год после дебюта заболевания по данным ультразвукового исследования: в области левой боковой стенки мочевого пузыря выявлено объёмное образование. По результатам МСКТ выявлено интенсивно накапливающее контрастный препарат образование стенки мочевого пузыря с бугристыми контурами толщиной до 14 мм, распространяющееся в область устья левого мочеточника и шейки мочевого пузыря. При цистоскопии в области устья левого мочеточника определялся*

опухолевидный инфильтрат стенки мочевого пузыря с участками кровоизлияний, вовлекающий в патологический процесс шейку мочевого пузыря и межмочеточниковую складку с переходом на левую боковую стенку мочевого пузыря.

Спустя месяц после обращения к урологу пациентке была проведена ТУР-биопсия мочевого пузыря, при гистологическом исследовании: в препаратах фрагмент слизистой оболочки мочевого пузыря с явлениями отека, опухолевых клеток не найдено. Через месяц после первой биопсии была выполнена вторая ТУР-биопсия мочевого пузыря, при гистологическом исследовании: картина хронического цистита с образованием желёз, многие из которых с переходноклеточной метаплазией, в строме амилоидные массы. Третья ТУР-биопсия была выполнена через месяц после второй, при гистологическом исследовании картина хронического цистита и амилоидного поражения стенки мочевого пузыря, данных за опухоль не обнаружено. Пациентке было проведено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, признаков МГ не найдено, однако отмечено повышение уровня поликлонального иммуноглобулина А. При лабораторно-инструментальном исследовании функции почек и сердца данных за системное заболевание не выявлено. У пациентки был диагностирован AL_L-амилоидоз мочевого пузыря и хронический цистит. После трехкратно проведенной ТУР-биопсии мочевого пузыря пациентка гематурии не отмечала, наблюдается урологом, эпизодически получает лечение антибактериальными препаратами и инстилляциями димексида в мочевой пузырь.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность манифестации AL_L-амилоидоза мочевого пузыря безболевым гематурией и свидетельствует о необходимости включения этого заболевания в дифференциально-диагностический поиск при наличии у пациентов гематурии и неуточненного новообразования мочевого пузыря. Обнаруженные при гистологическом исследовании признаки хронического

воспаления слизистой мочевого пузыря могут быть предпосылкой для возникновения AL_L-амилоидоза путём привлечения макрофагов и плазматических клеток в местный очаг хронического воспаления. С другой стороны, в описанном примере AL_L-амилоидоза мочевого пузыря показаны трудности хирургического лечения у больного с диффузным характером амилоидной депозиции, что также, как и в случае AL_L-амилоидоза кожи обосновывает необходимость поиска возможностей более активного лечения, направленного на элиминацию амилоидогенных плазмацитов.

3.2.5 Редкие варианты AL_L-амилоидоза

В нашем наблюдении среди редких вариантов AL_L-амилоидоза диагностирован амилоидоз лимфатических узлов и головного мозга. AL_L-амилоидоз лимфатических узлов мы наблюдали у мужчины 51 года, предъявляющего жалобы на припухлость в области угла нижней челюсти слева. При наружном осмотре пациента обращало внимание опухолевидное образование мягких тканей в поднижнечелюстной области слева, при пальпации плотной консистенции, безболезненное. По данным КТ головы и шеи выявлено объемное образование с вовлечением поднижнечелюстного лимфоузла и мягких тканей подъязычной области. Пациент был вынужден обследоваться у онколога, амбулаторно была выполнена биопсия образования. При гистологическом исследовании выявлены отложения амилоида в отсутствие признаков злокачественного новообразования.

AL_L-амилоидоз головного мозга диагностирован нами у пациентки 40 лет, которую беспокоили головная боль, головокружение, тошнота, рвота, приступы потери сознания, выпадение полей зрения. По данным МРТ головного мозга выявлено объёмное образование правой височно-теменной области головного мозга. ПЭТ/КТ головного мозга позволила выявить накопления радиофармпрепарата ¹¹C-метионина в проекции образования. При проведении биопсии этого образования данных за первоначально предполагаемую у пациентки глиобластому найдено не было. Несмотря на

своевременную биопсию пораженной ткани головного мозга, правильный диагноз AL_L-амилоидоза был установлен только через 9 лет после биопсии и трёх выполненных оперативных вмешательств.

3.2.6 Трудности диагностики AL_L-амилоидоза

В большинстве случаев происходила задержка в установлении правильного диагноза AL_L-амилоидоза. В среднем срок от первых клинических симптомов до установления диагноза составил 23 месяца (6,0; 49,0; Таблица 6). Различий по длительности установления диагноза между женщинами (23,0 (8,0; 47,0) и мужчинами (24,0 (2,0; 49,0)) не выявлено ($p=0,433$). Однако отмечена зависимость срока установления диагноза от вариантов AL_L-амилоидоза (Таблица 7).

Таблица 7. Длительность установления диагноза от первых клинических симптомов в зависимости от формы AL_L-амилоидоза.

Варианты AL _L -амилоидоза	Срок установления диагноза, месяцы, Ме (IQR)	
Уротелиальный	2 (1,0-12,0)	6 (2,0; 13,0)
Лимфатических узлов	2	
Офтальмологический	6 (3,0-20,0)	
Легочный	12 (7,5-28,5)	46 (24,0 ;108,0)
Ларинготрахеальный	42,5 (24,0-66,0)	
Кожный	108 (13,0-138,0)	
Церебральный	119	
Всего	23 (6,0; 49,0)	

У пациентов с поражением лимфатического узла, мочевого пузыря, конъюнктивы век и легких диагноз AL_L-амилоидоза устанавливали значительно быстрее (в среднем, в сроки от 2 месяцев до 1 года), чем у пациентов с ларинготрахеальным, кожным и церебральным AL_L-амилоидозом (в среднем, в сроки от 2 до 9 лет; тест Краскела-Уоллиса: $H(N=38)=15,52946$ $p=0,0165$; Рисунок 10).

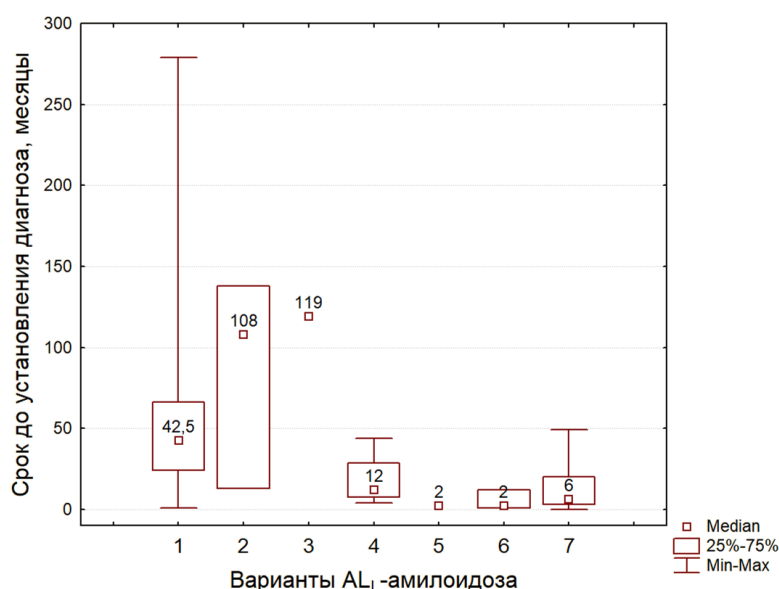


Рисунок 10. Срок установления диагноза в зависимости от варианта AL-амилоидоза. Примечание: 1 – ларинготрахеальный, 2 – кожный, 3 – церебральный, 4 – легочный, 5 – лимфатических узлов, 6 – уротелиальный, 7 – офтальмологический.

По всей видимости, более быстрая диагностика в случае поражения конъюнктивы век и лимфатических узлов может быть объяснена онконастороженностью самих пациентов при самостоятельном выявлении опухолевидных амилоидных отложений, в связи с чем пациенты могли обратиться к врачу на более ранних сроках заболевания. Несмотря на практически бессимптомное течение AL-амилоидоза легких, относительно быстрая диагностика в отношении этого варианта AL-амилоидоза, вероятно также связана с имитацией им злокачественных опухолей, что обосновывало необходимость проведения морфологической верификации диагноза в относительно короткие сроки. В случаях поражения мочевого пузыря манифестация заболевания гематурией также предрасполагала к более раннему обращению пациентов к врачам, которые при дообследовании выявляли признаки диффузно-инфильтративного или опухолевидного поражения стенки мочевого пузыря.

Во большинстве случаев (60,5%) основной причиной выполнения морфологического исследования амилоидомы была клиническая и

инструментальная картина новообразования. Можно предположить, что более короткие сроки установления диагноза касаются в большей степени опухолевидного типа отложения амилоида (2 (1,0; 12,0) месяца, $n=25$), чем диффузно-инфильтративного (5 (0; 28,0) месяцев, $n=13$), однако статистических различий между длительностью установления диагноза в зависимости от характера депозии амилоида не выявлено (Критерий Манна-Уитни, $U=134$, $p=0,677819$).

Несмотря на более короткий срок от первых клинических проявлений до установления диагноза, у пациентов с поражением лимфатического узла, мочевого пузыря, конъюнктивы век и легких длительность установления диагноза от момента биопсии (25 (9,0; 40,0) дней) не отличалась от этого же показателя у пациентов с ларинготрахеальным, кожным и церебральным AL_L-амилоидозом (30 (0; 147,0) дней; Критерий Манна-Уитни, $U=149,5$; $p=0,91$). У 40% больных AL_L-амилоидозом правильный гистологический диагноз был описан только после 2-3 пересмотра стеклопрепаратов. У всех пациентов в нашем наблюдении диагноз AL_L-амилоидоза не рассматривался в рамках дифференциально-диагностического поиска и не указывался среди направительных диагнозов лечащего врача, а стал случайной находкой при гистологическом исследовании биопсированных органов, что указывает на недостаточную осведомленность врачей о наиболее характерных клинических проявлениях AL_L-амилоидоза. Так у 7/38 (18,4%) больных предполагали злокачественное новообразование различной локализации, еще у 16/38 (42,1%) – неуточненное новообразование. У остальных 15/38 (39,5%) пациентов в клинических диагнозах до гистологического исследования указывали хроническое воспалительное заболевание соответствующей локализации (например: хронический цистит; хронический ларингит, диффузный нейродермит) или ведущий синдром (например: стеноз гортани, макрогематурия).

Таким образом, активная тактика практикующих врачей ориентирована в первую очередь на выявление опухолевого субстрата, а не амилоида. Врачи

патоморфологи также не всегда используют в рутинной практике специальную окраску на выявление амилоида, в частности окраску конго красным с микроскопией в поляризованном свете, что может приводить в удлинению срока установления диагноза амилоидоза. При этом, наличие в гистологическом материале большого количества эозинофильных масс не всегда считается основанием для выполнения патоморфологом методов выявления амилоида.

Среди наблюдаемых нами пациентов с AL_L-амилоидозом ИГХ-исследование поражённой ткани было выполнено у 8: с поражением гортани (n=2), с поражением легкого (n=2), с поражением век (n=1), с поражением лимфоузла (n=1), с поражением кожи (n=1), с поражением головного мозга (n=1). У остальных пациентов с AL_L-амилоидозом ИГХ-исследование стандартными методами выполнить не представлялось возможным, ввиду крайне скудного количества плазматических клеток в биоптате или по техническим причинам (утери гистологического материала).

У 6 пациентов при ИГХ-исследовании выявлены маркёры плазматических клеток (CD 38 и/или CD138), при умеренном или скудном количестве плазматических клеток вокруг отложений амилоида. При этом у 2 из них (с поражением гортани и поднижнечелюстного лимфоузла) отмечалась рестрикция плазматических клеток по kappa ЛЦИ; ещё у 2 (с поражением гортани и головной мозга) – рестрикция по lambda ЛЦИ; у оставшихся 2 (с поражением легких) – положительная реакция в равной степени как к lambda, так и kappa ЛЦИ (плазматические клетки были описаны как политипичные). Стоит отметить, что 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, 1 пациента с поражением мочевого пузыря и 1 пациента с поражением кожи из-за скудного количества плазматических клеток выполнено только ИГХ-исследование с АТ к lambda/kappa ЛЦИ – выявлена рестрикция депозитов амилоида по lambda ЛЦИ.

Помимо отсутствия специфичных симптомов AL_L-амилоидоза и длительных сроков установления диагноза, ещё одной трудностью диагностики AL_L-амилоидоза является наличие у части больных сопутствующей патологии, которая имитировала AL_S-амилоидоз. Так, у 3 больных AL_L-амилоидозом отмечали снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73м², обусловленное гипертензивной, а не амилоидной нефропатией. Гематурия при уротелиальном варианте AL_L-амилоидоза также могла имитировать амилоидную нефропатию при AL_S-амилоидозе, но во всех случаях была обусловлена амилоидным поражением мочевого пузыря, доказанным ТУР-биопсией, хотя у 1 пациента и сопровождалась ПУ (до 1,5 г/л).

Сопутствующая кардиальная патология у пациентов с AL_L-амилоидозом требовала исключения у пациентов AL_S-амилоидоза, особенно это касается клинических проявлений, характерных также для амилоидной кардиомиопатии (значение фракции сердечного выброса (ФВ), наличие диастолической дисфункции (ДД) миокарда, утолщение задней стенки миокарда (ЗС) левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП)). Так у 2 пациентов с AL_L-амилоидозом зарегистрирована ХСН III функционального класса (ФК) и ДД миокарда, у 1 – утолщение ЗС ЛЖ до 13 мм, еще у 4 – изолированная ДД миокарда. Описанные клинические и анатомо-функциональные изменения сердца во всех случаях AL_L-амилоидоза были обусловлены ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, у 2 пациентов с приобретенными пороками сердца.

Помимо клинических признаков поражения сердца и почек, у 3 пациентов с AL_L-амилоидозом отмечали увеличение печени в результате неалкогольной жировой болезни печени. Поражения периферической нервной системы в виде туннельного синдрома встречалось лишь у 1 пациента с AL_L-амилоидозом и не было связано с отложением амилоида.

Поражением мягких тканей у пациентов с AL_L-амилоидозом считали отложения амилоида в коже, конъюнктиве век, параорбитальной клетчатке,

лимфатических узлах, оно также давало основания подозревать у пациентов AL_S-амилоидоз.

Весь симптомокомплекс у пациентов с AL_L-амилоидозом, включая проявления сопутствующих заболеваний в дальнейшем будет проанализирован с клиническими проявлениями AL_S-амилоидоза для поиска дифференциально-диагностических критериев AL_L- и AL_S-амилоидоза.

3.3 Клиническая характеристика пациентов с AL_S-амилоидозом

AL_S-амилоидоз существенно отличается от AL_L-амилоидоза по тяжести поражения органов и характеризуется низкой выживаемостью. Ведение больных AL_S-амилоидозом предполагает лечение гематологическими схемами антиплазмацитарной терапии, в то время как у больных с AL_L-амилоидозом данный подход не оправдан и бесперспективен [38]. Тем не менее, по ряду клинических признаков, особенно в дебюте заболевания имеется определенное клиническое сходство AL_S-амилоидоза и AL_L-амилоидоза. Это создает существенные трудности при разграничении этих двух форм AL-амилоидоза. В этой связи проведен анализ клинической характеристики больных с AL_S-амилоидозом, при этом выделяли две подгруппы больных: с преимущественным поражением одного органа в дебюте заболевания – ограниченный (моноорганный) вариант AL_S-амилоидоза (n=61), и с клиническими проявлениями поражения двух и более органов в дебюте заболевания – генерализованный (полиорганный) вариант AL_S-амилоидоза (n=84).

Средний возраст пациентов в группе AL_S-амилоидоза был 57,0 (50,0; 65,0) лет и не различался (Критерий Манна-Уитни, U=1155,5, p=0,055) в подгруппе ограниченного (54,5 (48,5; 67,5) лет) и полиорганного AL_S-амилоидоза (59 (54,0; 66,0) лет, Таблица 8). В подгруппе ограниченного AL_S-амилоидоза доля женщин (n=25, 41%) в равной степени соотносилась с долей женщин в подгруппе полиорганного AL_S-амилоидоза (n=34, 40,5%, p=0,998; Таблица 8).

Среди 84 пациентов с исходно полиорганным течением AL_S-амилоидоза, хорошо прослежены и обследованы в условиях стационара 47 пациентов, данные об этих пациентах использовались для дальнейшего анализа. Наиболее частыми клиническими проявлениями полиорганного AL_S-амилоидоза были нефропатия (n=44, 93,6%), кардиопатия (n=43, 91,5%), признаки поражения печени (n=33, 70,2%), поражение вегетативной (n=29, 61,7%) или периферической нервной системы (n=29, 61,7%), поражение мягких тканей (n=24, 51,1%).

Нефропатия характеризовалась наличием ПУ>0.5 г/л (n=44, 93,6%), нефротического синдрома (n=15, 24,6%), гематурии (n=13, 27,7%), ХБП 3-5 стадии (n=22, 46,8%; Таблица 8).

У 2 пациентов в дебюте заболевания гематурия была обусловлена не только поражением почек (амилоидной нефропатией), но и вовлечением в патологический процесс стенки мочевого пузыря, что было подтверждено ТУР-биопсией мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием на амилоид. У этих 2 пациентов AL_S-амилоидоз имитировал локальное поражение мочевого пузыря при AL_L-амилоидозе.

Кардиопатия проявлялась признаками ХСН II-IV ФК (n=26, 55,3%), снижением ФВ (n=13, 27,7%), и утолщением МЖП или ЗС ЛЖ (n=31, 66,0%) по данным Эхо-КГ (Таблица 8).

Также часто мы наблюдали вовлечение печени, проявляющееся гепатомегалией (n=31, 66,0%), синдромом холестаза (n=12, 25,5%), в том числе кожным зудом и желтухой (n=9, 19,1%; Таблица 8).

Главными проявлениями поражения вегетативной нервной системы у пациентов с полиорганным AL_S-амилоидозом были моторная диарея (n=9, 19,1%) и ортостатическая гипотензия (n=28, 59,6%; Таблица 8).

Наиболее редко мы отмечали поражение периферической нервной системы в виде дистальной полиневропатии (n=15, 31,9%) и туннельного синдрома (n=6, 12,8%; Таблица 8).

Также редко у наших пациентов с полиорганным AL_S-амилоидозом наблюдалось поражение мягких тканей: макроглоссия (n=11, 23,4%), миопатия (n=7, 14,9%), кожные геморрагии (n=17, 36,2%), лимфаденопатия (n=5, 10,6%; Таблица 8).

Таблица 8. Клиническая характеристика пациентов с полиорганным вариантом AL_S-амилоидоза

	Количество пациентов, (n=47), %
Поражение почек	44 (93,6%)
ПУ 0,5-3,0 г/л	44 (93,6%)
ПУ ≥3,0г/сут	29 (54,6%)
Гематурия	13 (27,7%)
НС	15 (24,6%)
ХБП 3-5 Стадии	22 (46,8%)
Поражение сердца	43 (91,5%)
ХСН II-IV ФК	26 (55,3%)
ФВ <55%	13 (27,7%)
Утолщение МЖП 12мм и более	31 (66,0%)
Диастолическая дисфункция	33 (70,2%)
Поражение печени	33 (70,2%)
Увеличение печени	31 (66,0%)
Внутрипеченочный холестаза (↑ЩФ, γГТ)	12 (25,5%)
Поражение вегетативной нервной системы	29 (61,7%)
Ортостатическая гипотензия	28 (59,6%)
Моторная диарея	9 (19,1%)
Поражение периферической нервной системы	29 (61,7%)
Периферическая полиневропатия	15 (31,9%)
Туннельные синдромы	6 (12,8%)
Амилоидоз мягких тканей	24 (51,1%)
Макроглоссия	11 (23,4%)
Миопатия	7 (14,9%)
Кожные геморрагии	17 (36,2%)
Лимфаденопатия	5 (10,6%)
МГ	44 (93,6%)

Частота ограниченного AL_S-амилоидоза оказалась достаточно высокой (61/145; 42%). У пациентов с ограниченным AL_S-амилоидозом наблюдались схожие клинические проявления с полиорганным AL_S-амилоидозом, однако в течение не менее 6 месяцев они протекали преимущественно в виде одного синдрома. Медиана длительности моноорганного течения AL_S-амилоидоза составила 17,5 (10,5; 31,9) месяцев. У 5 пациентов период моноорганного течения AL_S-амилоидоза длился более 5 лет (Рисунок 11), а еще у 1 пациента затянулся до 136 месяцев (более 10 лет). Эти данные свидетельствуют о том,

что больше чем у трети больных в дебюте заболевания AL_S-амилоидоз может быть ошибочно диагностирован как AL_L-амилоидоз, что указывает на высокую значимость проблемы дифференциального диагноза между AL_S- и AL_L-амилоидозом.

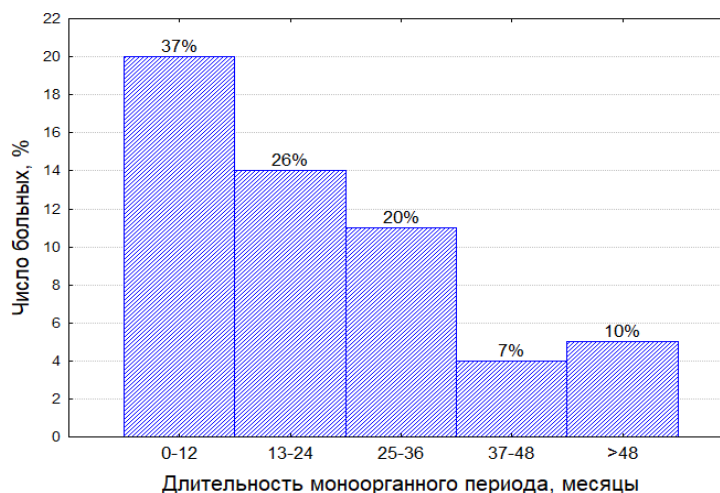


Рисунок 11. Распределение больных по длительности монооргана периода заболевания

Наиболее часто у пациентов с ограниченным AL_S-амилоидозом в дебюте заболевания отмечали поражение почек (n=22; 36,1%) или сердца (n=16; 26,2%). У 20/22 пациентов с преимущественным поражением почек отмечали ПУ нефротического (>3,0 г/л) уровня, при этом у 12/22 (54,5%) в сочетании с нефротическим синдромом, ещё у половины (11/22, 50%) – с нарушенной функцией почек (pСКФ<60 мл/мин). Поражение сердца проявлялось признаками ХСН II-IV ФК у 14/16 (87,5%), эхокардиографическими признаками амилоидной кардиомипатии: утолщением МЖП или ЗС ЛЖ у 4/16 (25%), снижением ФВ у 5/16 (31,3%), ДД миокарда у 10/16 (6,3%).

Среди 61 пациента с ограниченным AL_S-амилоидозом значительно реже заболевание дебютировало поражением печени (n=4; 6,5%), периферической (n=2; 3,3%) или вегетативной (n=2; 3,3%) нервной системы. Также редкими дебютными проявлениями ограниченного AL_S-амилоидоза были поражение мягких тканей: кожи (n=4; 6,6%), ЖКТ (n=3, 4,9%), глаз (n=1, 1,6%), лимфатических узлов (n=2, 3,3%), которые особенно напоминали типичные признаки AL_L-амилоидоза.

Так, у одной пациентки основным и длительное время единственным клиническим проявлением AL_S-амилоидоза было поражение верхних век (Рисунок 12), напоминающее AL_L-амилоидоз конъюнктивы век. Однако уже при наружном осмотре больной обращает на себя внимание симметричное поражение мягких тканей век с двух сторон, что не совсем соответствует критериям локальности. Тем не менее, при описании проявлений AL_L-амилоидоза мы демонстрировали примеры распространения AL_L-амилоидоза на родственные ткани (у больной с AL_L-амилоидозом кожи, клиническое наблюдение №4). У данной пациентки доказательством системности амилоидоза стало выявление на 12-м месяце течения заболевания типичной амилоидной кардиопатии и наличие МГ (mIgM lamda), указывающей на циркуляцию амилоидогенных иммуноглобулинов в крови – главной предпосылки для развития генерализованного AL-амилоидоза.



Рисунок 12. Поражение мягких тканей в области верхних век у пациентки Г. с ограниченным AL_S-амилоидозом

У другого пациента с ограниченным AL_S-амилоидозом в дебюте заболевания отмечали мультифокальное поражение кожи в виде распространенных кандилоподобных образований, располагающихся в веках, наружных слуховых проходах, в переходных зонах слизистой губ, в коже ноздрей и кистей, перианальной области (Рисунок 13). При этом у больного полностью отсутствовало поражение внутренних органов, однако при иммунохимическом исследовании была выявлена выраженная продукция

моноклональных иммуноглобулинов G lamda (7,8 г/л) и продукция свободных ЛЦИ lamda (800мг/л), указывающие на AL_S-амилоидоз.

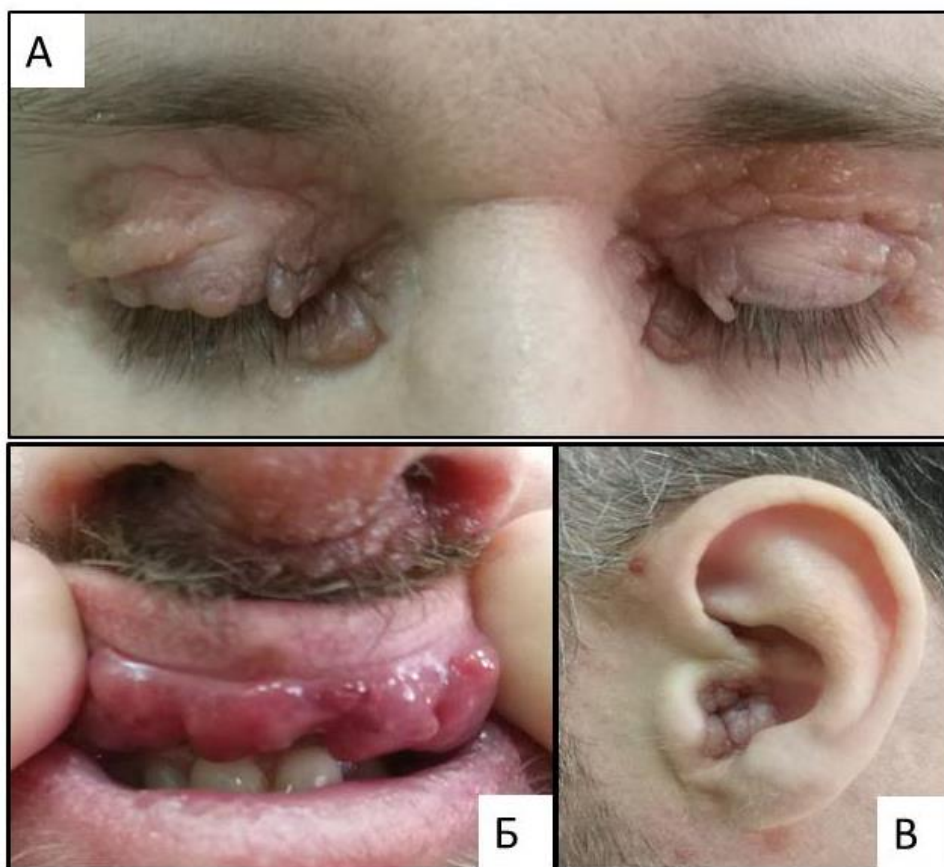


Рисунок 13. Поражение кожи у пациента Ф. с ограниченным AL_S-амилоидозом: А – поражение век, Б – поражение слизистой верхней губы и кожи носа, В – поражение слухового прохода.

Еще у одной пациентки, несмотря на системную продукцию моноклональных иммуноглобулинов, амилоидная депозиция проявлялась исключительно генерализованным поражением периферических лимфатических узлов.

МГ в группе AL_S-амилоидоза была выявлена у 105/108 (97,9%) пациентов. Наиболее часто МГ характеризовалась секрецией ЛЦИ lamda типа (n=87, 80,6%), реже – карра типа (n=21, 19,4%), при этом ЛЦИ определялись в составе моноклональных иммуноглобулинов (mIg) или в виде свободных ЛЦИ (белок Бенс-Джонса, ВJ), различий между подгруппами ограниченного и полиорганного вариантов по характеристике МГ не найдено (Таблица 9). У 3/84 (3,6%) пациентов с полиорганным AL_S-амилоидозом по результатам

иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи не выявлено признаков МГ, даже с применением высокочувствительного турбидиметрического метода Freelite, однако у данных пациентов были клинические основания подозревать AL_S-амилоидоз, в связи с чем им было проведено иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга и обнаружен аббератный иммунофенотип, что подтверждало наличие системной плазмоклеточной дискразии, приводящей к AL_S-амилоидозу.

Таблица 9. Характеристика МГ у пациентов с AL_S-амилоидозом

	Полиорганный AL _S -амилоидоз, n=47	Ограниченный AL _S -амилоидоз, n=61	Достоверность различий, p
mIgG:			
λ, n (%)	10 (21,3)	13 (21,3)	1,0
κ, n (%)	2 (4,3)	3 (5,0)	0,871
mIgA:			
λ, n (%)	8 (17,0)	3 (5,0)	0,054
κ, n (%)	0	1 (1,6)	0,896
mIgM:			
λ, n (%)	0	3 (5,0)	0,256
κ, n (%)	0	2 (3,3)	0,503
mIgD:			
λ, n (%)	0	2 (3,3)	0,503
BJ:			
λ, n (%)	31 (66,0)	35 (57,4)	0,365
κ, n (%)	4 (8,5)	5 (8,2)	0,954

Таким образом, у большинства пациентов AL_S-амилоидоз проявляется клиническими признаками полиорганного поражения уже в дебюте заболевания. Тем не менее, у существенной доли больных AL_S-амилоидоз дебютирует как моноорганный процесс. Доказать системный характер заболевания в этом случае возможно только по наличию признаков системной плазматической дискразии, однако современные методы исследования не всегда позволяют надежно определить МГ, что актуализирует проблему дифференциального диагноза AL_S- и AL_L-амилоидоза, в особенности при ограниченных формах поражения органов в дебюте заболевания.

3.4 Дифференциальный диагноз локального и системного AL-амилоидоза

3.4.1. Сравнительная характеристика AL_L-амилоидоза и ограниченного варианта AL_S-амилоидоза

Дифференцирование AL_L-амилоидоза и ограниченного варианта AL_S-амилоидоза, ввиду имитации им локального амилоидоза представляется нам наиболее трудным. Исходя из этого ниже мы приводим детальную сравнительную характеристику AL_L-амилоидоза и ограниченного варианта AL_L-амилоидоза.

Возраст всех пациентов с ALамилоидозом (n=183) составил 54,0 (46,0; 64,0) года, при этом пациенты с AL_L-амилоидозом были, в среднем, на 7,5 лет моложе, чем пациенты с ограниченным вариантом AL_S-амилоидоза (Критерий Манна-Уитни = 589,0; p<0,001, рисунок 14), то есть соотношение то же, что и при сравнении с целой группой AL_S-амилоидоза.

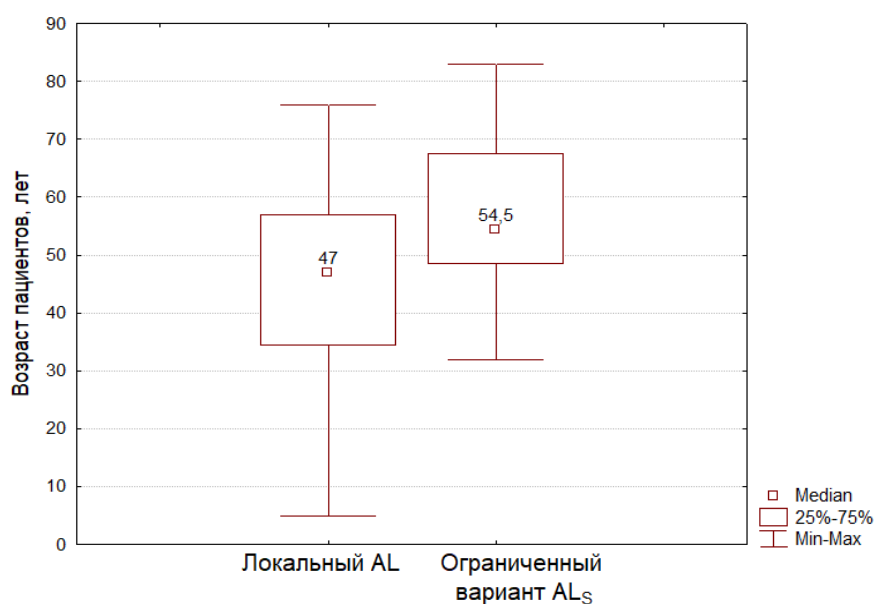


Рисунок 14. Различия по возрасту больных с AL_L-амилоидозом и ограниченным вариантом AL_S-амилоидоза

Среди группы AL_Lамилоидоза преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин 2,4:1), в то время как в подгруппе ограниченного AL_S-амилоидоза соотношение женщин и мужчин было приблизительно равным (1:1,5; Таблица 10).

Дифференциальный диагноз клинических симптомов AL_L амилоидоза и ограниченного AL_S амилоидоза производился на основании всего симптома комплекса, включая проявления сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, приобретенные пороки сердца, диабетическая нефропатия), которые имитируют вовлечение внутренних органов в патологический процесс при системной форме заболевания.

Так, среди наших больных с AL_L -амилоидозом наличие ПУ $>0,5$ г/л и снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73м² наблюдали значительно реже, чем у больных с ограниченным вариантом AL_S -амилоидоза (Таблица 10). Гематурия при AL_L -амилоидозе наблюдалась только у пациентов с уротелиальным вариантом и встречалась в два раза реже, чем при ограниченном AL_S -амилоидозе, при котором была обусловлена амилоидной нефропатией, однако статистических различий не было выявлено (Таблица 10).

Признаки кардиопатии представленные снижением ФВ $<55\%$ и наличием ХСН II-IV ФК регистрировали реже у пациентов с AL_L -амилоидозом, чем у пациентов с ограниченным вариантом AL_S -амилоидоза, однако статистические различия были выявлены только для ХСН II-IV ФК (Таблица 10). Мы также не выявили различий между группами пациентов с AL_L - и AL_S -амилоидозом в признаках ДД миокарда (оцененной по ЭхоКГ) и толщине ЗС ЛЖ и МЖП, таблица 10).

Увеличение печени встречалось с одинаковой низкой частотой у пациентов с AL_L - и ограниченным AL_S -амилоидозом, однако стоит отметить, что признаки холестаза проявлялись только при ограниченном AL_S -амилоидозе (Таблица 10).

Поражение вегетативной нервной системы у пациентов с AL_L -амилоидозом не зафиксировано, в то время как у пациентов с ограниченным AL_S -амилоидозом регистрировали ортостатическую гипотензию и моторную диарею, однако достоверных различий получено не было (Таблица 10).

Поражения периферической нервной системы встречались одинаково редко у пациентов с AL_L- и ограниченным AL_S-амилоидозом. Поражение мягких тканей у пациентов с AL_L-амилоидозом встречалось значительно чаще, чем у пациентов с ограниченным AL_S-амилоидозом, проявлялось поражением конъюнктивы век и параорбитальной клетчатки, лихенификацией кожи, объемным образованием лимфатических узлов (Таблица 10). У пациентов с ограниченным AL_S-амилоидозом поражение мягких тканей заключалось в появлении новообразования век, геморрагиями кожи вокруг глаз.

Таблица 10. Сравнение локального и ограниченного AL-амилоидоза в дебюте заболевания

	AL _L -амилоидоз (n=38)	Ограниченный AL _S -амилоидоз (n=61)	Достоверность различий, p
Женщины, n (%)	27 (71,1%)	25 (41,0%)	p=0,006
Возраст, лет (диапазон)	47,0 (5-76)	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 с кожным зудом и желтухой	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

МГ как системное проявление плазмноклеточной дискразии у пациентов с AL_S-амилоидозом выявляли чаще (97,9%), чем у пациентов с AL_L-амилоидозом (2,6%; Критерий χ^2 Пирсона, p<0,0001). При этом, ни у одного из пациентов с AL_L-амилоидозом на момент установления диагноза МГ не

выявлялась ни по результатам стандартных методов электрофореза и иммунофиксации, ни по результатам высокочувствительного турбидиметрического иммунохимического метода определения свободных ЛЦИ (Freelite). При динамическом наблюдении только у одной больной (женщины 77 лет) с поражением гортани спустя 16 лет от момента установления диагноза AL_L-амилоидоза была выявлена секреция моноклонального Ig M kappa (43 мг/л), однако вероятнее всего не в связи с трансформацией AL_L-амилоидоза в AL_S-амилоидоз, а как отражение общепопуляционной тенденции повышения риска возникновения МГ у пожилых людей [77].

В то же время у наблюдаемых нами 16% больных с исходно полиорганным AL_S-амилоидозом и у 19% больных с «ограниченным» вариантом AL_S-амилоидоза при использовании стандартных методов электрофореза и иммунофиксации МГ не была обнаружена. Лишь при дополнении рутинного иммунохимического исследования количественным определением свободных ЛЦИ (Freelite) доля невыявленных гаммапатий в подгруппе полиорганным AL_S-амилоидоза сократилась до 6%, а в группе «ограниченного» AL_S-амилоидоза МГ выявлена у всех пациентов. Таким образом, применение высокочувствительного количественного метода определения свободных ЛЦИ в крови позволяет повысить эффективность обнаружения МГ у пациентов с AL_S-амилоидозом.

У части больных с AL_L-амилоидозом (n=7) для исключения системной плазмоклеточной дискразии было проведено иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга, у всех больных обнаружен нормальный иммунофенотип CD138+CD38+CD45±CD19±CD56-CD27+CD81+CD117- с нормальным соотношением цитоплазматических ЛЦИ kappa:lamda = 1,5 : 1. У трёх пациентов с полиорганным AL_S-амилоидозом выявлен aberrантный клон плазматических клеток CD138+CD38+CD45-CD19-CD117+CD56-CD27+ с рестрикцией по цитоплазматической ЛЦИ lamda типа (cyt λ+).

Медиана отношения κ/λ -ЛЦИ в группе пациентов с AL_L -амилоидозом составила 0,74 (0,61; 0,99). Отношение κ/λ -ЛЦИ было в пределах референсных значений лаборатории у 37/38 (97,3%) пациентов. Медиана скорректированного отношения κ/λ -ЛЦИ (к среднему значению референсного интервала) была значительно ниже у пациентов с AL_L -амилоидозом (1,4 (1,2; 1,6)), чем у пациентов с ограниченным AL_S -амилоидозом (7,0 (3,9; 13,5); $p < 0,0001$; Рисунок 15). Эти различия свидетельствуют о необходимости предположения диагноза AL_S -амилоидоза у пациентов со значением скорректированного отношения κ/λ -ЛЦИ более 1,4.

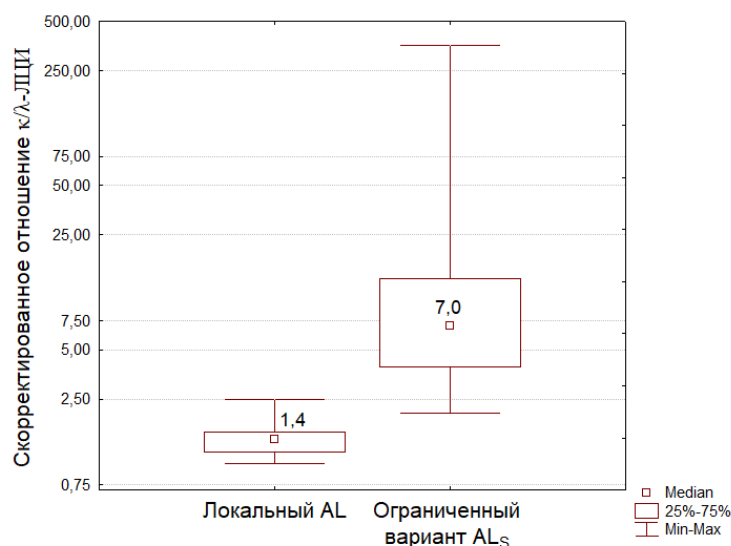


Рисунок 15. Значение скорректированного отношения κ/λ -ЛЦИ у пациентов с AL_L -амилоидозом и ограниченным AL_S -амилоидозом (степенная шкала)

Таким образом наиболее характерными признаками AL_L -амилоидоза были поражение мягких тканей, женский пол и более молодой возраст (45,5 (32; 55) лет), в то время как в подгруппе пациентов с ограниченным вариантом AL_S -амилоидоза отмечен более старший возраст (54,5 (32-83) лет) и чаще отмечали ПУ $> 0,5$ г/л, признаки ХСН II-IV ФК и наличие МГ (рисунок 16). Частота ЭхоКГ-признаков поражения сердца (ДД миокарда, утолщение стенки МЖП и ЗС ЛЖ, снижение ФВ $< 55\%$), нарушения функции почек и

гематурии не имело существенных различий в подгруппе пациентов AL_L -амилоидоза и ограниченного варианта AL_S -амилоидоза (рисунок 16).

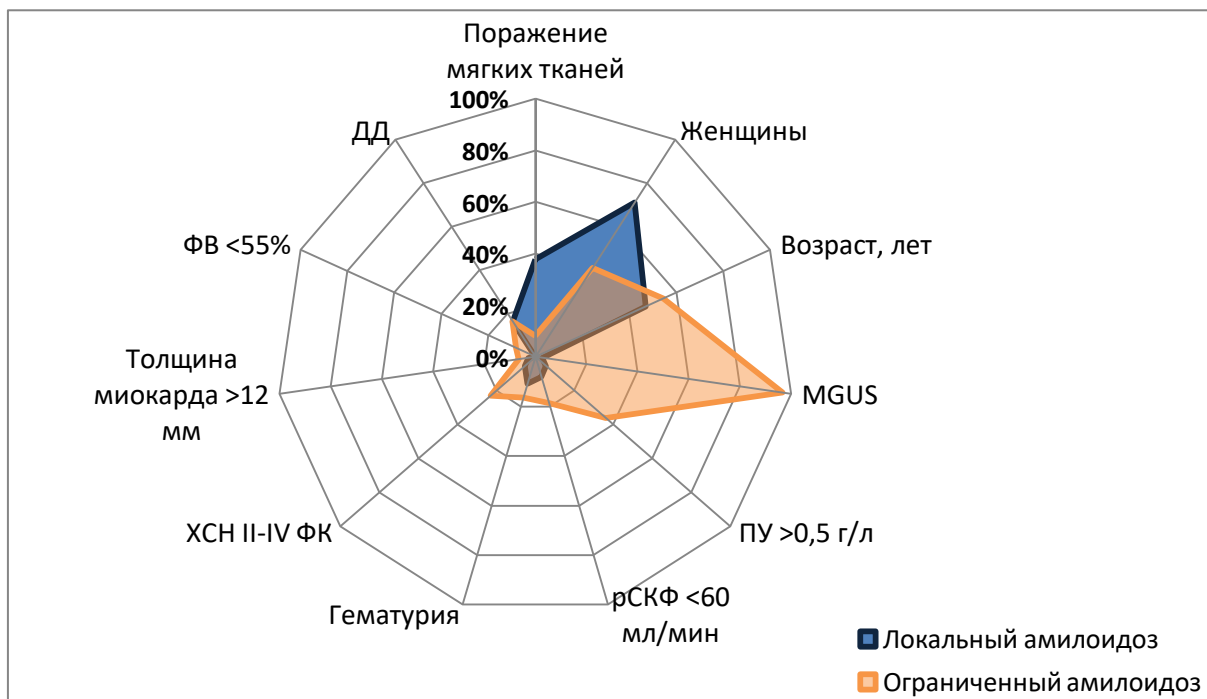


Рисунок 16. Различия клинико-лабораторных характеристик AL_L -амилоидоза и ограниченного варианта AL_S -амилоидоза

3.4.2. Поиск дифференциально-диагностических критериев AL_L -амилоидоза и AL_S -амилоидоза

Поражение внутренних органов у пациентов с AL_S -амилоидозом, также как и при AL_L -амилоидозе может в ряде случаев быть обусловлено сопутствующими заболеваниями (например: ИБС, артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия и другое). В связи с чем, с помощью многофакторного метода соответствий, на основании выявленных клинических особенностей AL_L -амилоидоза, ограниченного и полиорганного вариантов AL_S -амилоидоза, мы отработывали тактику дифференциального диагноза между различными формами AL -амилоидоза.

Вначале мы противопоставляли в целом AL_S -амилоидоз и AL_L -амилоидоз, при этом исходили из того, что системное поражение органов позволяет эффективно использовать в качестве критериев наличие висцеральных поражений, не характерных для локального амилоидоза.

Учитывая особенности патогенеза AL-амилоидоза, можно было предположить, что наличие МГ будет иметь доминирующее значение при дифференциальном диагнозе и поэтому, чтобы избежать затемнения дифференциально-диагностического значения других клинических признаков вначале критерий моноклональной гаммапатии в схему дифференциального диагноза не включали. Таким образом, список параметров дифференциального диагноза выглядел следующим образом:

- 1) возраст моложе 55 лет
- 2) мужской/женский пол
- 3) наличие протеинурии более 0,5 г/л
- 4) наличие продвинутой стадии (3-5) хронической болезни почек
- 5) наличие хронической сердечной недостаточности II-IV ФК
- 6) ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции миокарда
- 7) снижение фракции выброса левого желудочка сердца <55%
- 8) утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка > 12мм
- 9) признаки поражения печени (гепатомегалия, синдром холестаза)
- 10) амилоидоз мягких тканей и кожи
- 11) признаки поражения вегетативной нервной системы (ортостатическая гипотензия или моторная диарея)
- 12) признаки поражения периферической нервной системы (периферическая полинейропатия или туннельный синдром)
- 13) наличие моноклональной гаммапатии по результатам рутинного иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, включающее обычный электрофорез и иммунофиксацию (МГ рут.)

По результатам оценки этих переменных была составлена матрица значений (Приложение 1).

На первом этапе многофакторный анализ по 12 параметрам (24 характеристики) показал, что дифференцирование между AL_L- и AL_S-амилоидозом без включения критерия МГ позволяет описать суммарно по 2

осям сравнений лишь 30,9% соответствий, причем увеличение осей сравнений не позволяет выбрать их оптимальное число, т.к. кривая собственных значений осей сравнений не имеет четких переломов и достигает значения 70% только к 6 оси сравнения (Приложение 2). Анализ графика координат факторов дифференциального диагноза показал, что в 2-осевой системе измерения выделяются 3 поля – системного, локального амилоидоза и поля кардиомиопатии (Рисунок 17).

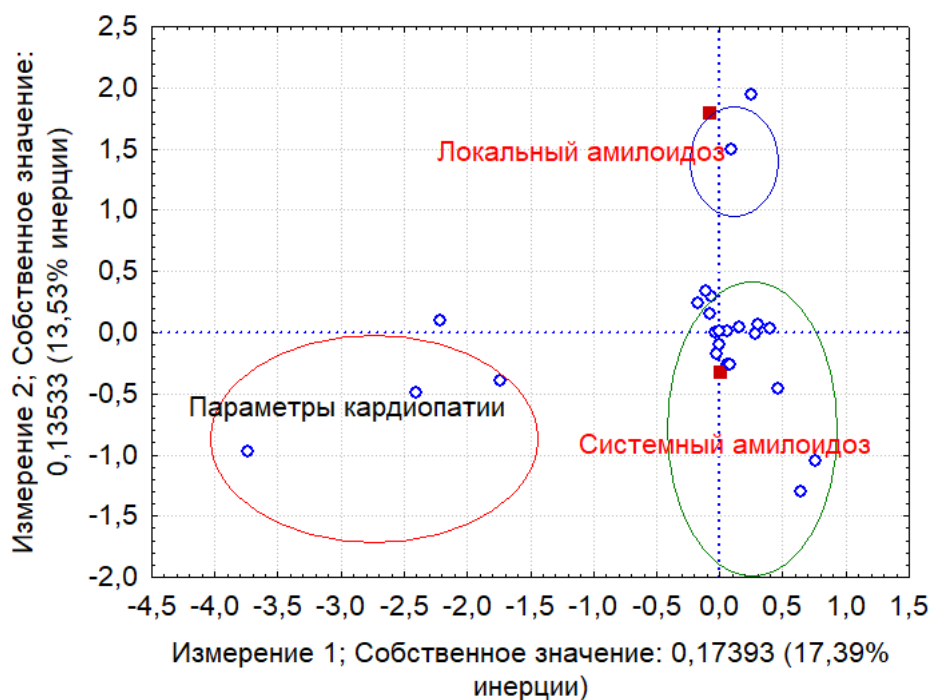


Рисунок 17. Сравнение AL_L - и AL_S -амилоидоза по 24 характеристикам (12 параметров)

Вокруг координаты AL_L -амилоидоза группировались параметры наличия амилоидоза мягких тканей и вовлечения печени. Точно также отсутствие амилоидоза мягких тканей было самой близкой координатой к точке AL_S -амилоидоза. Так же близко к точке AL_S -амилоидоза располагался параметр возраста старше 55 лет, в то время как точка более молодого возраста не была столь близка к координате AL_L -амилоидоза. Поле кардиомиопатии располагалось на равном удалении от координат AL_L - и AL_S -амилоидоза и включало признаки тяжелого поражения сердца: утолщение миокарда, продвинутые стадии ХСН, снижение ФВ и наличие ДД миокарда. Это поле скорее было противопоставлено координатам более

легких изменений в сердце, группирующимся вокруг точки AL_S -амилоидоза. Именно различия соответствий по признаку тяжести кардиопатии описывает первая ось сравнения. Таким образом, поле кардиомиопатии не способствовало дифференцированию между AL_L - и AL_S -амилоидозом, оно скорее характеризовало стадию прогрессирования амилоидной кардиопатии, причем эту стадию в настоящее время, по-видимому, нельзя назвать типичным проявлением AL_S -амилоидоза, вероятно, благодаря успехам в лечении AL_S -амилоидоза, достигнутым в настоящее время. Параметры нефропатии вообще не выделялись из координатного поля AL_S -амилоидоза, даже удаленные точки в составе этого поля, ответственные за продвинутые стадии ХБП и отсутствие ПУ, формировали острый угол векторов через начало координат (0;0) по отношению к координате AL_S -амилоидоза.

В этой связи были предприняты попытки разных группировок клинических параметров с целью повысить эффективность выявления соответствий. Во-первых, все параметры кардиопатии были объединены в единую переменную (наличие утолщения стенок, ХСН, снижения ФВ или ДД), из анализа был исключен параметр фильтрационной функции почек, а критический показатель ПУ был повышен с 0,5 до 1г/л. Были также исключены параметры поражения автономной и периферической нервной системы, поражения печени. На этапе 5 параметров (10 характеристик) стало понятно, что характеристика различий по полу не имеет существенного значения, также параметр ПУ был изменен на обобщенный параметр нефропатии (наличие ПУ более 0,5г/л или снижения фильтрационной функции почек менее 60мл/мин), в последующем был исключен также возрастной критерий.

Итоговая схема дифференциального диагноза AL_L - и AL_S -амилоидоза по клиническим параметрам без учета МГ обеспечивала объяснение 71,35% соответствий при учете 3 основных параметров (6 характеристик): нефропатии (по наличию ПУ более 0,5г/л или снижения фильтрационной функции менее 60мл/мин), кардиопатии (по 1 из признаков – утолщение

МЖП, снижение ФВ, наличие ДД миокарда или продвинутой ХСН) и амилоидоза мягких тканей (Рисунок 18).

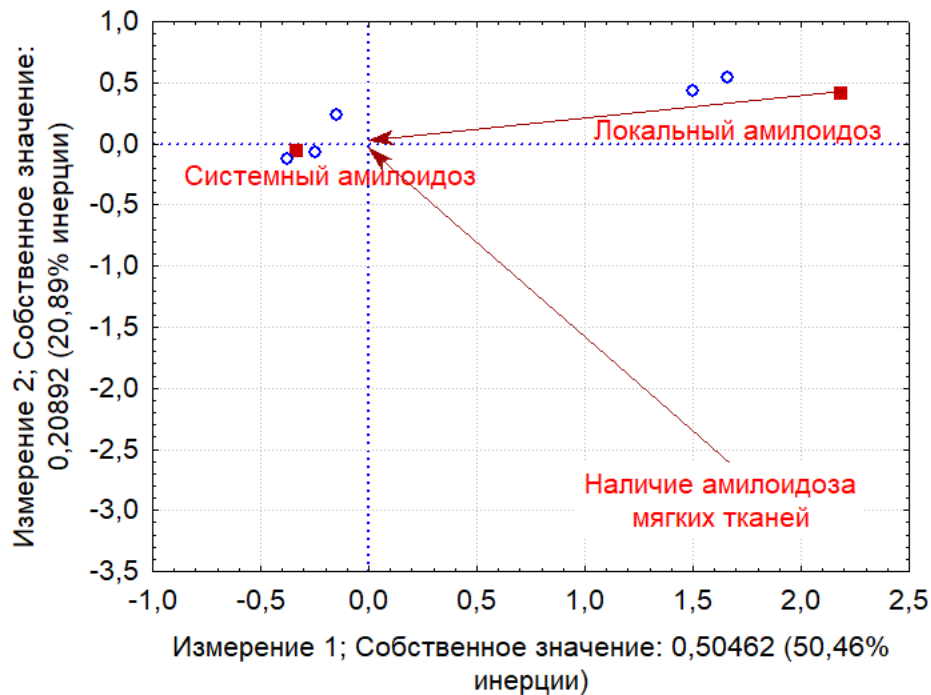


Рисунок 18. Сравнение AL_L - и AL_S -амилоидоза по 3 параметрам (наличие или отсутствие нефропатии, кардиопатии, амилоидоза мягких тканей)

График кривых собственных значений осей координат (Приложение 3) показал отчетливый перегиб на второй оси, что указывало на оптимальность тактики дифференцирования AL_L - и AL_S -амилоидоза в 2 этапа. На первом этапе (первая ось) оценивается наличие нефропатии или кардиопатии, на втором (вторая ось) наличие амилоидоза мягких тканей. Причем, несмотря на острый угол между векторами координат параметра амилоидоза мягких тканей и исхода AL_L -амилоидоза (иначе говоря, принадлежность признака амилоидоза мягких тканей к зоне влияния AL_L -амилоидоза) значительная удаленность координаты амилоидоза мягких тканей от точки AL_L -амилоидоза свидетельствует о неоднозначности этого параметра. В разделе клинической характеристики AL_S -амилоидоза также была продемонстрирована возможность поражения мягких тканей амилоидом.

Добавление к названным координатам параметра моноклональной гаммапатии, оцененной по результатам рутинного иммунохимического

метода, сделало мало информативным учет признаков кардиопатии при проведении дифференциального диагноза, однако замена параметра кардиопатии на параметр моноклональной гаммапатии, оцененной по результатам рутинного иммунохимического метода, существенно повысила эффективность дифференциально-диагностической схемы с 71,35% объясненных соответствий до 87,7% (Рисунок 19).

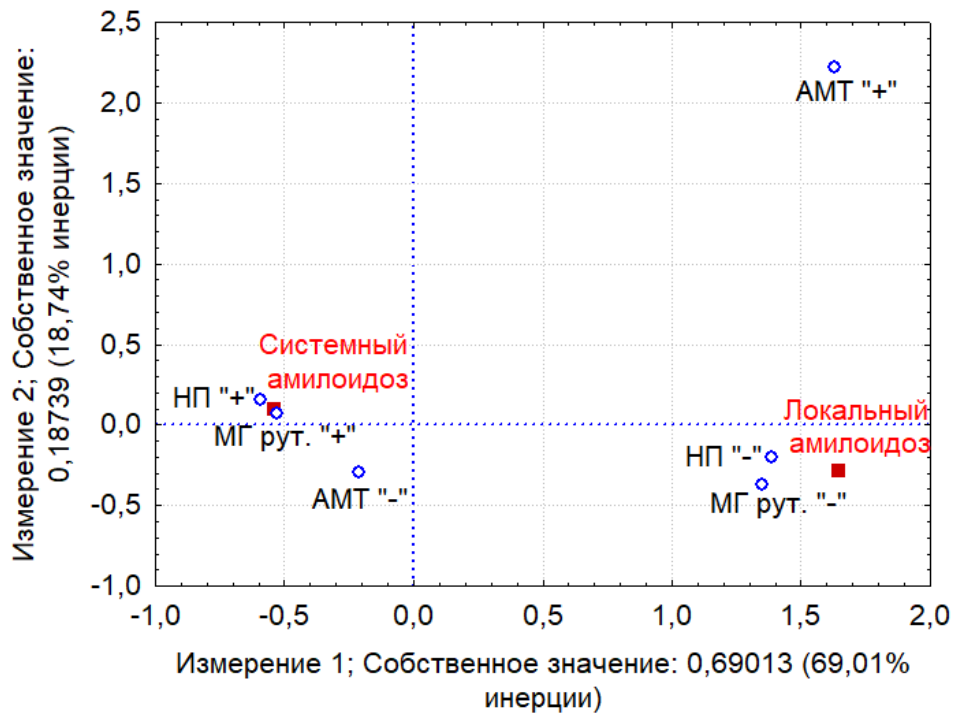


Рисунок 19. Сравнение AL_L- и AL_S-амилоидоза по трем параметрам: наличие/отсутствие нефропатии (НП +/-), моно-клональной гаммапатии рутинными методами (МГ рут.+/-), амилоидоза мягких тканей (АМТ +/-).

При этом общая структура полей, график собственных значений координатных осей принципиально не изменились. Структура координатной системы дифференциального диагноза AL_L- и AL_S-амилоидоза существенно не изменилась также при усилении параметра моноклональной гаммапатии результатами ее выявления применением высокочувствительного метода количественной оценки свободных ЛЦИ (МГ высок.чувств.). Однако эффективность координатной системы дифференциального диагноза по 2 осям повысилась до объяснения 90,8%

соответствий, при этом координаты параметра МГ высок.чувств. полностью совпали с координатами точек AL_L - и AL_S -амилоидоза (Рисунок 20).

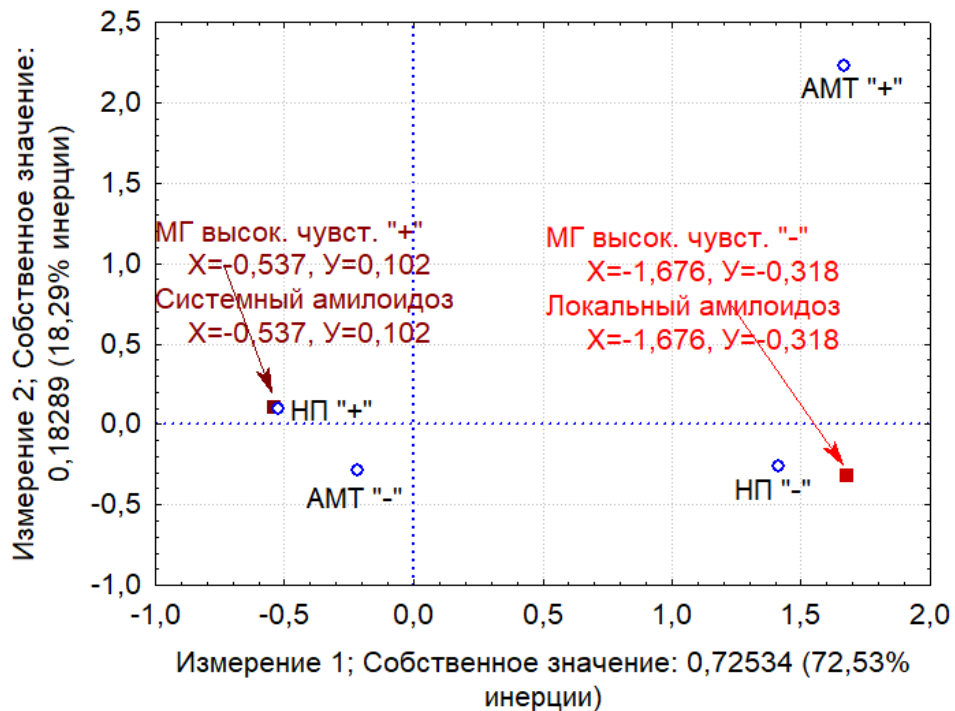


Рисунок 20. Сравнение AL_L - и AL_S -амилоидоза по трём параметрам: наличие/отсутствие нефропатии (НП+/-), моно-клональной гаммапатии высокочувствительными методами выявления свободных ЛЦИ (МГ высок., чувств., амилоидоза мягких тканей (АМТ+/-)).

Это означает, что параметр МГ высок.чувств. является самодостаточным при проведении дифференциального диагноза и при правильном методическом исполнении способен полностью обеспечить эффективный дифференциальный диагноз AL_L - и AL_S -амилоидоза, что подтвердил повторный анализ соответствий лишь по одному параметру (100% объяснение соответствий, $\chi^2=142,6237$, $df=1$, $p=0,00001$).

Для подведения итогов анализа соответствий и сравнения диагностической эффективности выбранных показателей в единой количественной шкале был проведен анализ по модели множественной логистической регрессии.

На первом этапе регрессионной модели эффективность диагностики AL_L -амилоидоза оценивали по влиянию параметров кардиопатии (XCH I-IV

ФК или толщина МЖП >12мм), нефропатии (ПУ>0,5 г/л и рСКФ<60 мл/мин) и поражения мягких тканей в дебюте заболевания без учета параметров плазмоклеточной дискразии. Отсутствие нефропатии по показателю отношения шансов (ОШ) увеличивало вероятность диагностирования у пациента AL_L-амилоидоза в 32,7 раз (95% ДИ 7,78-137,7; p<0,0001); при отсутствии признаков кардиопатии – в 23,3 раза (95% ДИ 5,3-101,6; p<0,0001). Однако выявление поражения мягких тканей не увеличивало вероятность наличия у пациента AL_L-амилоидоза (p=0,232, Таблица 11).

Таблица 11. Результаты множественной логистической регрессии по определению диагностической значимости критериев дифференциального диагноза AL_L-амилоидоза

$y_1=1,249*ПМТ+3,147*КМП+3,489*НП-3,897,$ R^2 Кокса и Снелла=0,536, R^2 Нэйджелкерка=0,771							
Показатель	B	Ст.ош.	Wald-статистика	ОШ	ДИ min	ДИ max	p-value
Константа	-3,897	0,659	34,984	0,020			<0,0001
Нефропатия (НП)	3,489	0,733	22,654	32,744	7,784	137,733	<0,0001
Кардиопатия (КМП)	3,147	,752	17,513	23,272	5,329	101,622	<0,0001
Поражение мягких тканей (ПМТ)	1,249	1,046	1,428	3,488	0,449	27,07	0,232
Предсказанный диагноз	Истинный диагноз						
	AL _L -амилоидоз			AL _S -амилоидоз			
AL _L -амилоидоз	29			2			
AL _S -амилоидоз	9			95			

Таким образом, полученная регрессионная модель ($y_1=1,249*ПМТ+3,147*КМП+3,489*НП-3,897$) показала, что для дифференциальной диагностики AL_L-амилоидоза и AL_S-амилоидоза достаточным критерием является учет наличия параметров нефропатии и кардиопатии, диагностическая модель достигала удовлетворительной чувствительности и высокой специфичности (AUC (y1) 0,950, 95% ДИ 0,903-0,998) – соответственно 76,3% и 97,9% (рисунок 21).

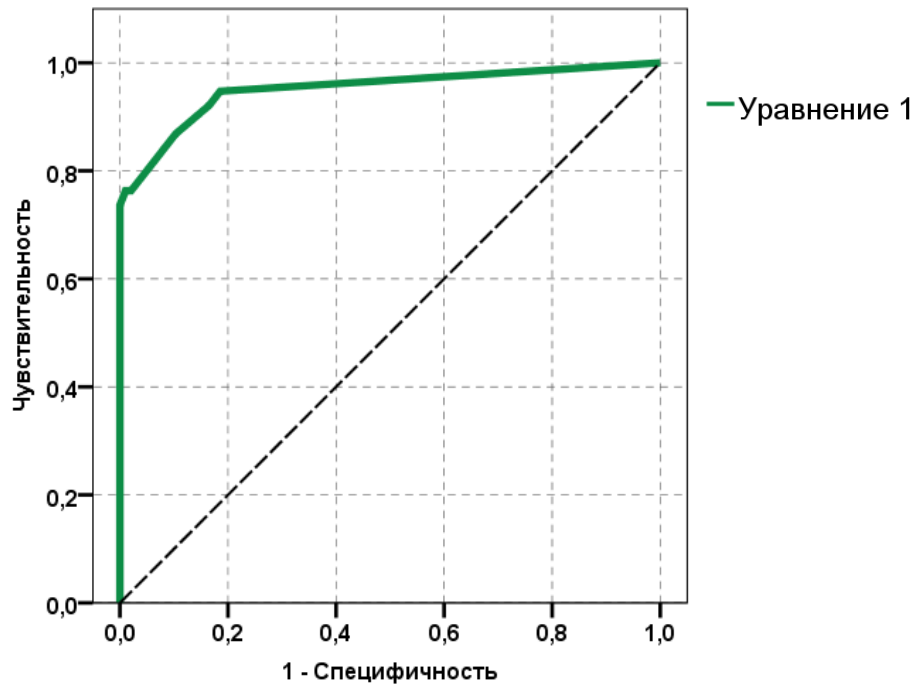


Рисунок 21. Анализ чувствительности и специфичности регрессионной модели (y_1) для дифференциальной диагностики AL_L -амилоидоза

На следующем этапе в диагностическую модель были включены результаты определения моноклональной гаммапатии по итогам рутинного иммунохимического метода, учитывающего данные электрофореза и иммунофиксации (МГ рут.). При этом, согласно итогам анализа соответствий и предыдущему этапу регрессионного анализа, не учитывали наличие кардиопатии и амилоидоза мягких тканей. В этой диагностической модели ($y_2=4,333*НП+5,830*МГ\text{ рут.}-6,561$) исключение у пациента признаков нефропатии увеличивало вероятность наличия AL_L -амилоидоза в 76 раз (95% ДИ 8,331-696,536; $p<0,0001$), а отсутствие МГ рут. увеличивало шансы диагностики AL_L -амилоидоза в 340 раз (95% ДИ 23,041-5028,035; $p=p<0,0001$; Таблица 12).

Таблица 12. Результаты множественной логистической регрессии по определению диагностической значимости критериев (нефропатия и оценка МГ рут.) дифференциального диагноза AL_L-амилоидоза

$y_2=4,333*НП+5,830*МГ \text{ рут.}-6,561; R^2 \text{ Кокса и Снелла}=0,598, R^2 \text{ Нэйджелкерка}=0,875$							
Показатель	B	Среднеквадр. ошибка	Wald-статистика	ОШ	ДИ min	ДИ max	p-value
Константа	-6,561	1,430	21,041	0,001			<0,0001
Нефропатия	4,333	1,129	14,727	76,178	8,3	696,5	<0,0001
МГ рут.	5,830	1,374	18,007	340,365	23,0	5028,0	<0,0001
Предсказанный диагноз	Истинный диагноз						
	AL _L -амилоидоз			AL _S -амилоидоз			
AL _L -амилоидоз	32			1			
AL _S -амилоидоз	6			106			

Анализ характеристической кривой совокупной регрессионной модели ($y_2=4,333*НП+5,830*МГ \text{ рут.}-6,561$) показал более высокие по сравнению с предыдущей моделью параметры чувствительности и специфичности – соответственно 84,2% и 99,1%. Кривая была максимально удалена от биссектрисы угла начала координат (площадь под кривой (AUC) составила 0,943; 95% ДИ 0,847-0,986; $p<0,0001$, Рисунок 22).

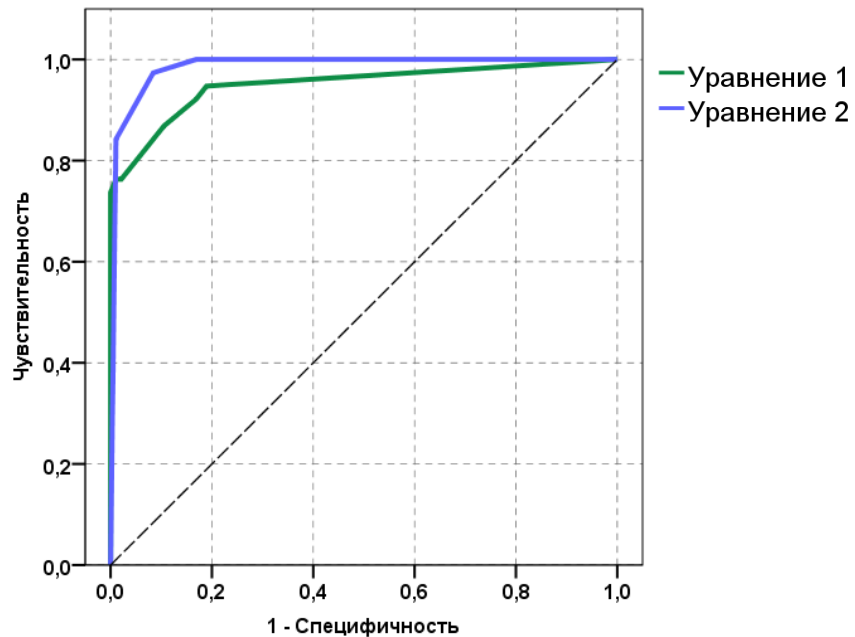


Рисунок 22. Анализ чувствительности и специфичности регрессионной модели (y_2) для дифференциальной диагностики AL_L-амилоидоза.

На заключительном этапе множественного регрессионного анализа мы оценивали параметры нефропатии и МГ высок.чувств. По результатам анализа при отсутствии МГ по результатам количественного определения свободных ЛЦИ сыворотки крови и мочи вероятность диагностирования AL_L-амилоидоза увеличивается в 507,8 раз (95% ДИ 39,0-6604,8; p<0,0001), а при исключении у пациента признаков нефропатии – увеличивается в 30,8 раз (95% ДИ 3,0-314,1; p=0,004, Таблица 13).

Таблица 13. Результаты логистической регрессии по определению диагностической значимости критериев (нефропатия и оценка МГ высок. чувств.) дифференциального диагноза AL_L-амилоидоза

$y_3=3,429*НП+6,230*МГ \text{ высок.чувств.}-5,864; R^2 \text{ Кокса и Снелла}=0,618, R^2$ Нэйджелкерка=0,907							
Показатель	B	Среднеквадр. ошибка	Wald- статистика	ОШ	ДИ min	ДИ max	p-value
Константа	-5,864	1,329	19,455	0,003			<0,0001
Нефропатия	3,429	1,184	8,385	30,8	3,029	314,142	0,004
МГ высок. чувств.	6,230	1,834	19,455	507,8	39,0	6604,784	<0,0001
Предсказанный диагноз	Истинный диагноз						
	AL _L -амилоидоз			AL _S -амилоидоз			
AL _L -амилоидоз	37			4			
AL _S -амилоидоз	1			105			

Анализ характеристической кривой полученной регрессионной модели ($y_3=3,429*НП+6,230*МГ \text{ высок.чувств.}-5,864$) показал наиболее высокие параметры чувствительности и специфичности – соответственно 97,4% и 96,3%, о чём также свидетельствовал показатель площади под кривой, стремящийся к единице (AUC=0,968; 95% ДИ 0,933-1,000; p<0,0001, Рисунок 23).

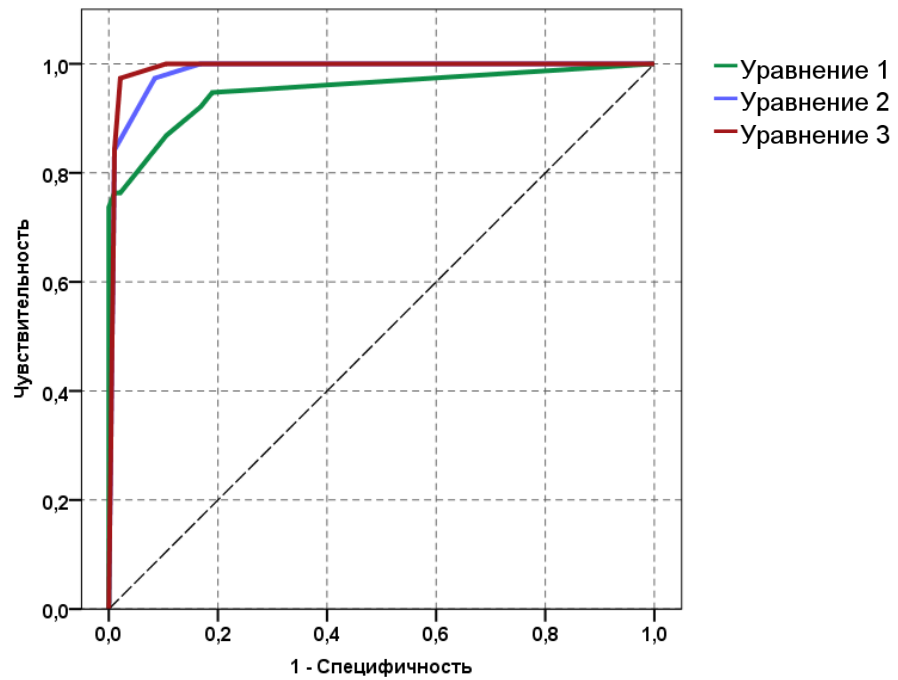


Рисунок 23. Анализ чувствительности и специфичности регрессионной модели (у3) для дифференциальной диагностики AL_L -амилоидоза

Таким образом, при проведении дифференциального диагноза между AL_L - и AL_S -амилоидозом следует в первую очередь обращать внимание на наличие ПУ или снижение фильтрационной функции почек в сочетании или без признаков поражения сердца. Поражение мягких тканей, несмотря на более частое возникновение при AL_L -амилоидозе, не является надежным дифференцирующим признаком. При этом наиболее достоверным критерием дифференциальной диагностики AL_L - и AL_S -амилоидоза является проведение иммунохимического исследования крови и мочи с применением высокочувствительного метода количественного определения свободных ЛЦИ. Однако в 2,1% случаев предложенные критерии могут оказаться неэффективными, в связи с тем, что встречаются пациенты с AL_S -амилоидозом, без признаков МГ по результатам иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, в том числе с определением количества свободных ЛЦИ.

Приводим клиническое наблюдение больного AL_S-амилоидозом, у которого определение свободных ЛЦИ в сыворотке крови и моче не позволило обнаружить моноклональную секрецию парапротеина.

Клинический случай 6. Пациент 1953 г.р., в 2016г. (62 года) при обследовании по месту жительства выявлена ПУ до 2,8 г/л. В течение последующих 2 лет отмечено постепенное нарастание ПУ, которая к ноябрю 2018 г. (64 года) достигла нефротического уровня (4,3 г/л). В январе 2019 г. (65 лет) у пациента был сформирован нефротический синдром без снижения функции почек. Ранее отмечал одышку при ходьбе и покое, боли в крупных суставах нижних конечностей, крестце, в связи с чем обследован ревматологом по месту жительства. При дообследовании иммунологические маркеры аутоиммунных заболеваний (СРБ, АНА, АЦЦП, HLA-B27) были отрицательные, в связи с чем диагноз воспалительной артропатии был отвергнут, боли в суставах интерпритированы в рамках остеоартроза. Проведенное иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, в т.ч. с использованием высокочувствительных методов не выявило МГ.

В январе 2019г. был госпитализирован в отд. нефрологии клиники им.Е.М.Тареева. При стационарном обследовании у пациента отмечали выраженные отеки голеней и стоп, живота и лица. По результатам лабораторных исследований выявлены признаки нефротического синдрома (гипоальбуминемия – 26,7 г/л, общий холестерин – 5,84 ммоль/л, ПУ – 2,6 г/л, суточная ПУ – 3,3 г). Ультразвуковое исследование почек и сердца не выявило структурных и функциональных нарушений. Для уточнения диагноза была проведена биопсия почки, по результатам гистологического исследования: в нефробиоптате 29 клубочков, 1 – склерозирован; 55 % сосудистых петель гломерул загружены амилоидом. При ИГХ-исследовании: фиксация IgG, IgM, kappa, lambda, фибриноген на гломерулярно-базальной мембране очагового гранулярного характера и стенках внегломерулярных капилляров, реакция АТ к рецепторам фосфолипазы А2 отрицательна. С

учетом выявленной ИГХ-реакцией с АТ к kappa и lamda ЛЦИ для исключения плазмочлеточных дискразий пациенту проведена пункция костного мозга и иммунофенотипирование плазматических клеток. По результатам исследования выявлено, что 95% плазматических клеток (4,31% от всех клеток костного мозга) с aberrантным иммунофенотипом CD138+CD38+CD45-CD19-CD117±CD81-CD56±CD27- и рестрикцией по легкой внутриклеточной цепи λ. Таким образом был установлен диагноз «AL_S-амилоидоз с поражением почек, с сохранной фильтрационной способностью почек, нефротический синдром». Пациенту проведено 6 курсов ПХТ по схеме VAD (велкейд + алкеран + дексаметазон), после чего ПУ достигла минимальных значений 0,3 г/л, функция почек остаётся сохранной. Иммуофенотипирование плазматических клеток пунтка костного мозга после завершения 6 курсов ПХТ позволило убедиться в достижении не только почечного, но и полного гематологического ответа.

Данный клинический случай демонстрирует, что у пациентов с нетипичной локализацией для AL_L-амилоидоза, а имеено при амилоидном поражении почек, сердца, печени, в отсутствии признаков MGUS по результатам иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи необходимо проводить дополнительные методы исследования (иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга, биопсия слизистой ЖКТ или ПЖК) для дифференциальной диагностики AL_L- и AL_S-амилоидоза. Таким образом иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга может выполнять роль дополнительного метода оценки наличия плазмочлеточной дискразии у пациентов с ограниченным AL_S-амилоидозом. Ранняя диагностика AL_S-амилоидоза в данном клиническом случае позволила своевременно начать химиотерапию, направленную на ликвидацию патологического клона плазматических клеток и добиться почечного ответа с последующим полным гематологическим ответом.

3.5 Лечение и исходы AL_L-амилоидоза

3.5.1 Лечение AL_L-амилоидоза

Хирургическое лечение было выполнено 32 из 38 (84,2%) пациентам с AL_L-амилоидозом (Рисунок 21). Невозможность хирургического удаления масс амилоида была основанием для назначения консервативных методов лечения 3 из 38 (7,9%) больных, ещё у 3 (7,9%) пациентов тактика ведения была ограничена динамическим наблюдением. После хирургического лечения у 1 пациентки с амилоидомой головного мозга была выполнена радиотерапия в суммарной дозе 30 Гр (Рисунок 24).

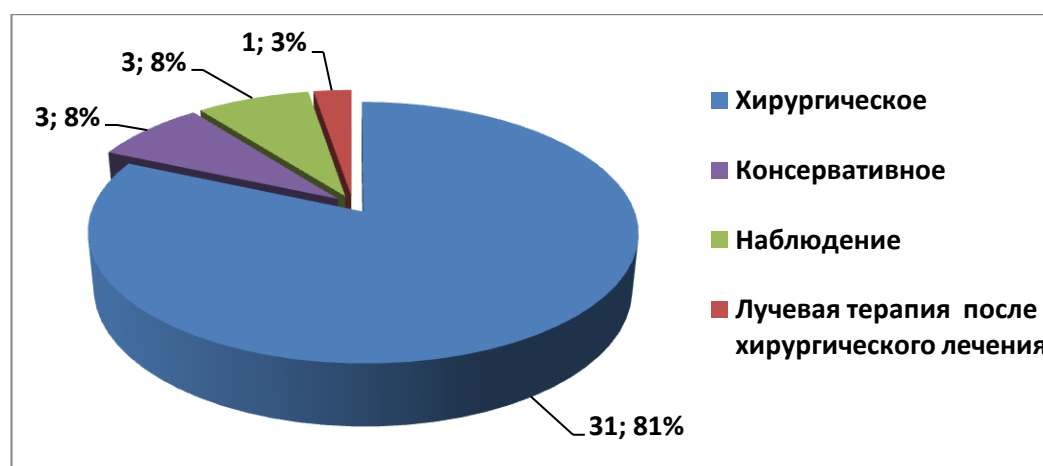


Рисунок 24. Методы лечения пациентов с AL_L-амилоидозом

Среди 15 пациентов с ларинготрахеальным вариантом AL_L-амилоидоза у 8 производили оперативное лечение, направленное на иссечение очагов амилоида обычными инструментами эндоларингоскопическим методом, у 4 – с помощью лазерной (СО₂-лазер и иттриево-гранатовый лазер) терапии, у 1 пациента с поражением гортани не потребовалось дополнительных методов лечения после лечебно-диагностической биопсии амилоидомы. У 4 пациентов, в том числе у 2 пациентов после эндоскопического удаления амилоида обычными инструментами, из-за выраженного отека гортани в послеоперационном периоде была проведена трахеостомия.

У 4 пациентов с легочным вариантом AL_L-амилоидоза выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция легкого.

Среди 10 пациентов с офтальмологическим вариантом AL_L-амилоидоза применяли радиоэксцизию амилоидомы при поражении конъюнктивы век (7/10), орбитотомию (по Смиту и нижняя трансконъюнктивальная эксплораторная) с биопсией (эксцизией) амилоида при поражении мягких тканей глазницы (2/10).

У 4 пациентов с поражением мочевого пузыря применяли лечебно-диагностическую ТУР-биопсию мочевого пузыря.

У 1 пациентки с AL_L-амилоидозом височной доли головного мозга были произведены стереотаксическая биопсия образования и трехкратное удаление амилоидомы, лучевая терапия.

У 3 пациентов с кожным AL_L-амилоидозом из-за диффузного инфильтративного поражения кожи хирургическое лечение было трудно выполнимым, в связи с чем лечение ограничилось консервативными методами.

Одним из консервативных методов лечения были инстилляции димексида у 2 пациентов с поражением мочевого пузыря и у 2 пациентов с поражением кожи. У 3 пациентов с поражением кожи также применяли топические глюкокортикостероиды.

Уменьшение симптомов заболевания отмечали только у пациентов, перенесших хирургическое лечения, другие методы лечения были мало эффективны. У 12/32 (37,5%) пациентов после хирургического лечения наблюдали рецидив заболевания (Таблица 14).

Таблица 14. Характеристика пациентов, перенесших хирургическое лечение AL_L-амилоидоза

	Ларинго-трахеальный (n=15)	Легочный (n=4)	Офтальмологический (n=10)	Уротелиальный (n=4)	Церебральный (n=1)	Лимф. узлов (n=1)
Хирургическое лечение, n (%)	13 (86,6)	4 (100)	9 (90)	4 (100)	1 (100)	1 (100)
Рецидивы, n	6	1	3	1	1	0
Срок до рецидива, мес., Ме (диапазон)	51 (8-279)	79	61 (18-106)	26	53* 32* 14*	-

Примечание: *- срок до рецидива, после каждого оперативного лечения.

У пациентки с поражением головного мозга отмечали 3 рецидива заболевания после каждого хирургического лечения, её состояние после оперативных вмешательств осложнилось неврологическим дефектом – атаксией и учащением эпилептических приступов. Постепенный рост остаточных очагов амилоида в головном мозге побуждал нейрохирургов к выбору активной тактики лечения, однако очередное хирургическое вмешательство было сопряжено с высоким риском травматизации структуры головного мозга и развитием необратимых неврологических нарушений, полной инвалидизации пациентки. Обоснование наличия точки для воздействия лучевой терапии (локального клона плазматических клеток) у данной пациентки позволило нам совместно с радиологами НИИ им. Н.Н. Бурденко апробировать новый метод лечения, способный преодолеть ограничения хирургического метода и обеспечить профилактику рецидивов – радиотерапию. Применение этого метода основано на известном опыте успешного использования радиотерапии при схожем заболевании – солитарной плазмоцитомы, злокачественного локального варианта плазматической дискразии, обладающего высокой радиочувствительностью. Приводим это клиническое наблюдение.

Клинический случай 7. *Пациентка Н. 1968г.р., с 2008 года стала отмечать эпизоды потери сознания, выраженные головные боли, сопровождающиеся головокружением, тошнотой и рвотой, общей слабостью. Выполненная МРТ и КТ головного мозга с внутривенным контрастированием позволила выявить очаговое поражение правой затылочно-теменной подкорковой зоны (Рисунок 25).*

В дальнейшем (в 2008 г.) в нейрохирургическом стационаре по месту жительства пациентке была проведена стереотаксическая биопсия образования головного мозга. При гистологическом исследовании выявлены обширные отложения бесклеточных и безструктурных гомогенных эозинофильных масс с наличием небольшого количества капилляров с

гиалинозом стенок, единичные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты; признаков злокачественной опухоли не обнаружено.

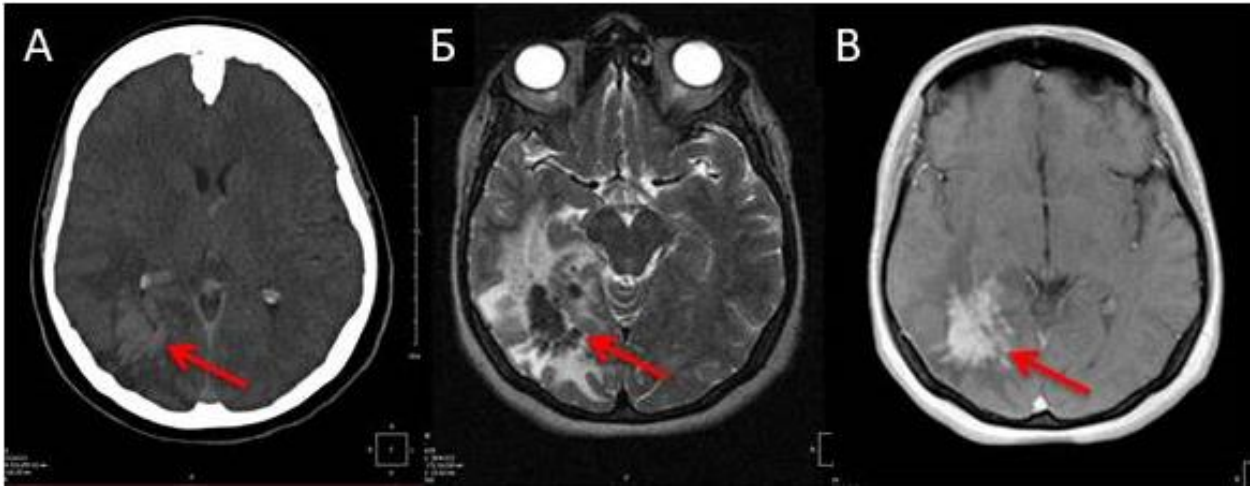


Рисунок 25. Пациентка Н. с поражением головного мозга: А – КТ ГМ: объемное образование правой височно-затылочной области; Б – МРТ ГМ: многоузловое объемное образование (гипоинтенсивное в T2 режиме, с выраженным перифокальным отеком); В – МРТ ГМ с в/в контрастированием: диффузно-неоднородное накопление контрастного вещества образованием.

Неспецифические гистологические изменения не позволили сформировать мнение об определенной нозологии (об определённой болезни), однако после многочисленных пересмотров стеклопрепаратов биопсийного материала в различных патологоанатомических учреждениях России и Украины изменения были трактованы патологоанатомами в пользу вирусного или паразитарного поражения головного мозга, данных за опухолевую природу образования также не получено. Точный диагноз не был установлен. Комплексное обследование позволило выявить у пациентки высокие титры АТ к возбудителю токсоплазмоза и ДНК вируса Эпштейна-Бара в крови, в связи с чем предполагалось поражение головного мозга в рамках энцефалита вирусной или паразитарной этиологии). Повторные лабораторные исследования не подтвердили наличие вирусной или паразитарной инфекции. Заключительный диагноз: «Объемное образование правой височно-затылочной области с левосторонней рефлекторной пирамидной недостаточностью, стойкой цефалгией, психоастеническим

синдромом». Пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение, а в случае нарастания объемного процесса – повторная биопсия образования.

С 2008 по 2011 гг. пациентка отмечала постепенное ухудшение самочувствия, появились эпилептические приступы (парциальные и генерализованные), получала симптоматическую терапию – мочегонные препараты, анальгетики, антиконвульсанты, дексаметазон.

В марте 2011г. по данным ПЭТ-КТ с в/в введением радиофармпрепарата (^{11}C -метионин): в задней половине правой височной доли, смежных отделах затылочной и теменной долей с распространением в валик мозолистого тела и смежные участки подкорковых структур регистрируется крупный очаг патологически повышенного неоднородного накопления РФП ($\text{maxSUV} - 1,26$) неправильной формы без четких контуров примерными размерами $62 \times 52 \times 43$ мм; в латеральном отделе образования определяется гипометаболический очаг, совпадающий по форме и величине с кистозным компонентом опухоли на МРТ. Выявленные изменения были интерпретированы как доброкачественная диффузная глиома заднего отдела правого большого полушария с низкой метаболической активностью. В апреле 2011 г. была проведена костнопластическая трепанация черепа (КПТЧ) и удаление образования головного мозга. Гистологическое описание удаленного образования: ткань новообразования головного мозга представлена множеством сливающихся в единый конгломерат сферических эозинофильных телец и аксональных сфероидов; по периферии в ткани мозга, преимущественно эндovasкулит с различной интенсивности лимфоидными инфильтратами; в толще эозинофильных масс контуры артерий среднего калибра с признаками эндovasкулита; при PAS-реакции элементов грибов, а также паразитарной инфекции не обнаружено; при ИГХ-исследовании с АТ к *Toxoplasma gondii* простейшие не обнаружены. Гистологический диагноз: опухолевидная нейроаксональная дистрофия ассоциированная с эндovasкулитом, вероятно инфекционно-токсической этиологии.

После оперативного лечения больная отмечала улучшение самочувствия, уменьшение частоты эпилептических приступов, эпизодов головных болей. По данным МРТ от 2012г. определяли постоперационные изменения головного мозга и остаточную ткань образования (рисунок 26).

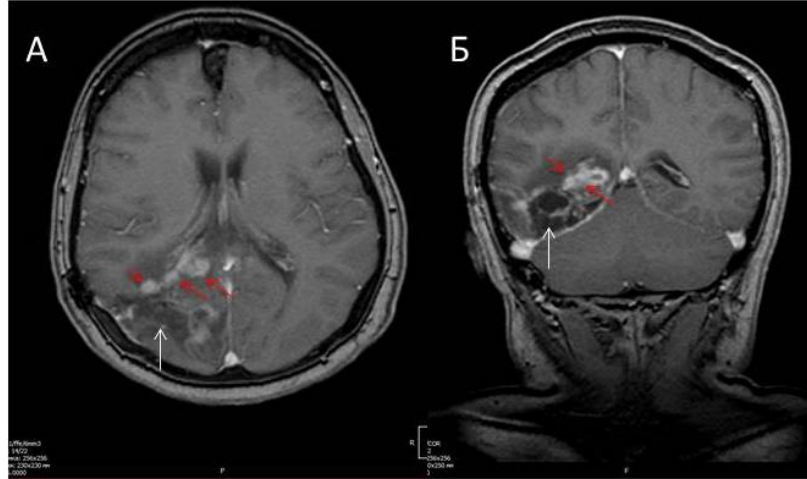


Рисунок 26. Пациентка Н. с поражением головного мозга. МРТ ГМ в/в контрастированием: А – поперечный срез, Б–корональный срез; красные стрелки: образование с накоплением контраста; белые стрелки – послеоперационные кистозно-глиозные изменения и отек.

С 2014 г. вновь участились эпилептические приступы, головные боли, появился левосторонний гемипарез и левосторонняя гемипарезия. По данным МРТ ГМ увеличение объема образования и нарастание перифокального отёка (рисунок 27).

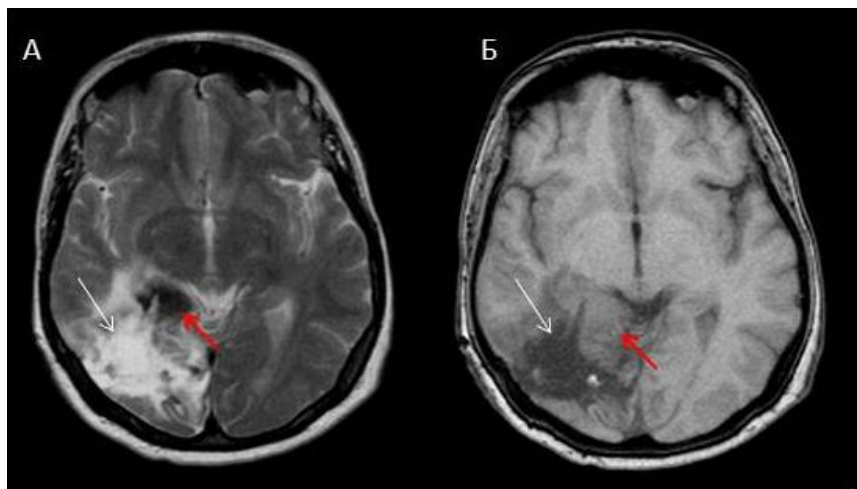


Рисунок 27. Пациентка Н. с поражением головного мозга. МРТ ГМ без в/в контрастирования: А – в режиме Т2, Б – в режиме Т1; красные

стрелки: увеличение размеров образования; белые стрелки – нарастание отёка ткани мозга.

В июне 2015 г. выполнена повторная КПТЧ и удаление рецидива опухоли. Химио- и лучевая терапии не проводились. После лечения отмечалось временное улучшение самочувствия в виде сокращения количества эпилептических приступов. По данным гистологического исследования удаленной опухоли был исключен её злокачественный характер, точный диагноз не установлен. При повторном гистологическом исследовании биопсийных препаратов в 2017г отмечали наличие массивных отложений амилоидных масс. Гистологический диагноз был сформулирован как «амилоидоза головного мозга».

С 2016 по 2018 гг. у больной сохранялись головные боли, эпилептические приступы (парциальные ежедневно, генерализованные 1-2 раза в неделю). При динамическом контроле по данным МРТ отмечалось постоянное увеличение количества и размеров очагов патологического накопления (очаги рецидива по контуру постоперационных изменений).

В 2018 г. в связи с прогрессирующим ростом амилоидных очагов выполнена повторная КПТЧ и удаление амилоидных очагов головного мозга. При гистологическом и ИГХ анализе в различных экспертных патоморфологических лабораториях также была подтверждена амилоидоза головного мозга. При ИГХ-исследовании с АТ к легким цепям иммуноглобулинов депозиты амилоида давали положительную реакцию с АТ к λ ЛЦИ (интенсивное окрашивание), с рестрикцией λ ЛЦИ плазматическими клетками. Гистологический диагноз соответствовал амилоидозу головного мозга AL-типа (λ +).

После 3 оперативного лечения у пациентки сохранялись головные боли, 1 раз в две недели развивались генерализованные эпилептические приступы. Роста остаточных образований по данным МРТ не отмечалось. Пациентке было проведено комплексное обследование для исключения системного амилоидоза, в том числе ЭхоКГ, иммунохимическое исследование сыворотки

крови и мочи, иммунофенотипирование клеток костного мозга, трепанобиопсия костного мозга – данных за системный амилоидоз и гемобластоз не найдено. Таким образом была исключена системная форма амилоидоза. Пациентка продолжала симптоматическое лечение противосудорожными препаратами и анальгетиками, динамика структурных изменений головного мозга оценивалась каждые полгода по данным МРТ.

В апреле 2019г. вновь появилась отрицательная динамика по результатам МРТ в виде увеличения размеров единичных образований по верхнему и заднему контурами постоперационных кистозно-глиозных изменений правой височно-затылочной-теменной области. Пациентка была консультирована нейрохирургами и радиологами, в связи с продолженным ростом очагов и невозможностью проведения повторного оперативного вмешательства из-за расположения очагов амилоида в веществе мозга (высокий риск грубых неврологических расстройств после повторного оперативного вмешательства) было принято решение о проведении лучевой терапии, которая была проведена в феврале 2020г. в суммарной дозе 30 Гр. В настоящее время неврологический статус пациентки остается стабильным, по-прежнему сохраняются головные боли, головокружение, эпилептические приступы контролируются приемом антиконвульсантов. Эффективность лучевой терапии планируется оценить при динамическом наблюдении спустя 6 месяцев после лечения.

Описанный клинический пример демонстрирует сложность диагностики и лечения редких локализаций AL_L-амилоидоза. У данной пациентки диагноз AL_L-амилоидоза головного мозга был установлен лишь через 9 лет от момента первых клинических проявлений и выполнения биопсии головного мозга. Трудности диагностики обусловлены отсутствием настороженности патологоанатомической службы в отношении AL_L-амилоидоза (амилоидомы) головного мозга, в то время как на основании первых результатов гистологических исследований можно было заподозрить

наличие амилоида в биопсийном материале по присутствию большого количества бесформенных и бесклеточных эозинофильных масс. Однако эозинофильные массы в биоптате были ошибочно интерпретированы как очаги некроза, только последующая окраска конго красным с микроскопией в поляризованном свете позволила обнаружить амилоид, а проведение ИГХ-типирования с АТ к ЛЦИ позволило определить AL-тип. Это наблюдение свидетельствует о необходимости проведения окраски конго красным всех неуточненных новообразований различной локализации, в том числе головного мозга, в особенности при обнаружении отложений эозинофильных масс.

ИГХ-исследование имело также важное значение для дифференцирования AL_L-амилоидоза от других локальных форм амилоидоза, поражающих головной мозг (прионовый, цистатиновый, гелсолиновый, транстиретиновый, β-протеиновый). Ни в одной ткани организма не возникает такого многообразия локальных форм амилоидоза как в головном мозге [18]. Результаты ИГХ-исследования были важным доказательством наличия плазматочного субстрата для радиотерапии, так как другие формы локального амилоидоза головного мозга не подлежат лучевой терапии.

С другой стороны, несвоевременная диагностика AL_L-амилоидоза головного мозга могла быть фактором, определившим тактику многократного хирургического вмешательства с выраженным травмирующим воздействием на головной мозг.

С позиции сегодняшнего дня своевременная диагностика амилоидоза важна для выбора альтернативных методов лечения, обеспечивающих не только удаление амилоидных очагов, но и профилактику рецидивов амилоидоза. Радиотерапия весьма перспективна как потенциально излечивающий метод, так как она нацелена на элиминацию причины амилоидоза – локального патологического клона плазматических клеток. Эффективность лучевой терапии AL_L-амилоидоза головного мозга

окончательно не определена и требует дальнейшего изучения, однако к настоящему времени уже накоплен небольшой положительный опыт ее применения в клинической практике [90].

3.5.2 Исходы AL_L-амилоидоза

Среди наших пациентов с AL_L-амилоидозом мы наблюдали прогрессирование заболевания у 6/38 (15,8%) больных и рецидивы AL_L-амилоидоза после хирургического лечения у 12/32 (37,5%) больных. Рецидив заболевания проявлялся в виде повторного возникновения очагов амилоида в исходной анатомической области (n=11) и других областях (n=1; Таблица 15). У 3 пациентов с поражением гортани отмечали 2 рецидива заболевания после каждого оперативного лечения, и у 1 пациентки с поражением головного мозга – 3 рецидива.

Таблица 15. Клиническая характеристика пациентов с рецидивом AL_L-амилоидоза

Пациент	Возраст, лет	Пол	Локализация очагов амилоида в дебюте заболевания	Локализация очагов амилоида при рецидиве	Время до рецидива, месяцы
1	31	М	Гортань	Гортань, трахея, гортаноглотка, главные бронхи и сегментарные бронхи	18
2	50	Ж	Гортань	Гортань	84
3	36	Ж	Гортань	Гортань	279
4	4	Ж	Гортань	Гортань	9
5	44	Ж	Гортань и трахея	Гортань и трахея	51
6	57	Ж	Гортань	Гортань и трахея	57
7	47	М	Нижняя доля правого легкого	Нижняя доля правого легкого	80
8	40	Ж	Верхнее и нижнее веко слева	Верхнее и нижнее веко слева	71
9	32	М	Верхнее веко слева	Верхнее веко слева	19
10	33	Ж	Верхнее веко справа	Верхнее веко справа	106
11	40	Ж	Головной мозг	Головной мозг	52
12	31	М	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	26

Рецидивы отмечали чаще у пациентов с ларинготрахеальным AL_L-амилоидозом, однако статистических различий с другими вариантами не

выявлено (анализ многомерных таблиц частот, χ^2 Пирсона=4,618055, df=6, p=0,59365). Рецидивы AL_L-амилоидоза после хирургического лечения наблюдали чаще у мужчин (4/8, 50%), чем у женщин (8/21; 38,1%), однако статистически значимых различий не обнаружено (p=0,72).

Наиболее характерным для прогрессирования локального амилоидоза было распространение очагов амилоида «на протяжении» в подслизистом слое гортани и трахеи (n=2), бронхиального дерева (n=1), конъюнктивы век (n=3). Только у одного пациента прогрессирующее течение заболевания привело к распространению амилоида с гортани на трахею, главные и сегментарные бронхи, что привело к частым инфекциям нижних дыхательных путей с выраженной дыхательной недостаточностью и в конечном итоге к смерти пациента.

Приводим клиническое наблюдение пациента с прогрессированием AL_L-амилоидоза гортани в виде распространения очагов амилоида «на протяжении» по стенке гортани, трахеобронхиального дерева.

Клинический случай 8. Больной 1968 г.р., музыкант по профессии. С 2000г. (32года) стал отмечать осиплость голоса, в связи с чем обратился к оториноларингологу. По данным ларингоскопии в области черпалонадгортанной складки справа обнаружено образование 0,5см на широком основании с гладкой поверхностью ярко-красного цвета, деформирующее голосовую щель. Оториноларингологом диагностирована фиброма гортани, проведена ее эксцизия. При гистологическом исследовании клеточной атипии не выявлено, установлен диагноз фибромы. Несмотря на проведенное лечение сохранялась осиплость голоса. К 2002г. (34года) у пациента появился постоянный сухой кашель. При повторной ларингоскопии выявлен рецидив новообразования, проведено повторное удаление новообразования. При гистологическом исследовании обнаружено большое количество фиброзной ткани, участки макрофагальной инфильтрации, признаков злокачественной опухоли не обнаружено.

В 2004г. при очередном обследовании у ЛОР-врача по данным ларингоскопии выявлен распространённый полипозно-гиперпластический процесс по всей области гортани, при этом определялась существенная деформация голосовой щели. Проводилась консервативная терапия щелочно-масляными ингаляциями, без эффекта. К началу 2005г. (37 лет) пациент стал отмечать одышку при подъеме на 2-3-й этаж, с редкими эпизодами удушья, нарастала осиплость голоса. При ларингоскопии от марта 2005г. выявлен рецидив образования черпало-надгортанной складки справа, перекрывающее просвет гортани, видимая треть истинных голосовых связок гиперемирована, черпаловидно-надгортанная складка слева деформирована и подтянута к правой, утолщена, края неровные. Рентгенологически определяли значительное утолщение черпало-надгортанной складки справа, ложных и истинных голосовых складок; в верхней трети трахеи сужение более чем на половину просвета. Проводилось лишь консервативное лечение ингаляциями противовоспалительных микстур.

В июне 2006г. пациент обследован в пульмонологическом стационаре по поводу одышки, диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность II степени, проводили лечение с использованием ингаляционных м-холиноблокаторов и β -адреномиметиков. В ноябре 2006г. обследован в клинике оториноларингологии ПМГМУ им.И.М.Сеченова, при ларингоскопии обнаружены полиповидные образования в области тубарных валиков с двух сторон и ротоглотки, слизистая надгортанника бледная с неровной поверхностью, голосовые складки не видны, слизистая голосовых складок полиповидно утолщена. Проведена радиоэксцизия новообразований ротоглотки и гортани. При морфологическом исследовании удаленных полипов в области тубарных валиков и ротоглотки выявлен амилоид.

В связи с выявленным амилоидозом гортани обследован в клинике им.Е.М.Тареева в марте-апреле 2007г. При этом не было выявлено признаков системного заболевания – отсутствовали изменения в моче, крови, по

данным электрокардиографии, ЭхоКГ, ультразвукового исследования брюшной полости. Титры «С»-реактивного белка оставались в пределах нормы. При иммуноэлектрофорезе и иммунофиксации мочи и сыворотки крови, а также при турбидиметрическом исследовании сыворотки (Freelite®) белок Бенс-Джонса не обнаружен. Таким образом, убедительных данных за системный амилоидоз не выявлено. Диагностирован локальный амилоидоз гортани, трахеи и бронхов, предположительно AL-амилоидоз. К сожалению отсутствовала техническая возможность проведения ИГХ типирования амилоида, однако при пробе с щелочным гуанидином амилоид проявлял признаки AL-типа. По результатам МСКТ органов грудной клетки описывали следующую картину: на уровне Th1-3 форма трахеи приближается к овоидной, от уровня Th4 – к треугольной, задняя стенка уплощена; в трахее от Th3 до бифуркации и далее, распространяясь на главные, долевы, сегментарные и отдельные субсегментарные бронхи, определяется утолщение и значительное уплотнение стенок; просветы бронхов воздушны, в большинстве случаев сужены и имеют щелевидную форму; внутренний контур трахеи и бронхов неровный, волнистый; в S1-2 правого легкого немногочисленные мелкие плотные очаги и кальцинаты на фоне интерстициального фиброза и эмфиземы (в анамнезе перенесен туберкулез). Проведение кашлевой пробы при рентгеноскопии трахеи обнаружило сужение диаметра трахеи на три четверти диаметра, что позволило диагностировать пролапс задней стенки трахеи. Результаты исследования ФВД показали существенное снижение вентиляционных показателей по смешанному типу (ЖЕЛ – 63%, ОФВ1 – 54%, ПОС – 37%, МОС – 43%). По результатам бронхоскопии в ноябре 2007г. выявлены грубые структурные нарушения в трахее и бронхах, проведение бронхоскопа дистальнее устьев сегментарных бронхов оказалось невозможным ввиду выраженного отека и утолщения стенок. От проведения эндобронхиального оперативного и лазерного лечения решено было воздержаться ввиду распространённого поражения бронхиального дерева.

Прогрессирующее течение амилоидоза гортани и трахеи с распространением на главные, долевые и сегментарные бронхи привело к хроническому инфекционному процессу нижних дыхательных путей (часто рецидивирующим пневмониям), что стало основной причиной в отказе проведения трансплантации легких. В результате прогрессирующей дыхательной недостаточности и частых рецидивов пневмонии пациент скончался.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует ограниченные возможности хирургического лечения у пациентов с распространённым амилоидозом верхних и нижних дыхательных путей в совокупности с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и обуславливают необходимость поиска альтернативных методов лечения. Распространение амилоидного поражения на сегментарные и субсегментарные бронхи может приводить к нарушению их дренажной функции и к частым пневмониям, которые, в свою очередь, могут привести к летальному исходу.

Несмотря на возможность прогрессирования и/или рецидивов заболевания, их частота остается низкой, у 91,1% больных через 1 год и у 59,0% больных через 5 лет рецидивы не развиваются. По видимому отсутствие рецидивов означает, что аберрантные плазматические клетки в составе амилоида погибли. Причиной гибели плазматических клеток, как обсуждалось ранее, может стать токсическое воздействие собственных амилоидогенных ЛЦИ или же отграничение амилоидом плазмоцитов от трофической сосудистой поддержки [158]. У пациентов с рецидивами AL_L-амилоидоза можно констатировать сохранение активного пула аберрантных плазмацитов, которые и являются основой для дальнейшего прогрессирования амилоидоза.

Пациенты с рецидивами AL_L-амилоидоза были значительно моложе (38,0 (32,5; 47,0) лет), чем пациенты без рецидивов AL_L-амилоидоза (49,5 (41,5; 61,0) лет; Критерий Манна-Уитни, U=76,5, p=0,021938, рисунок 27).

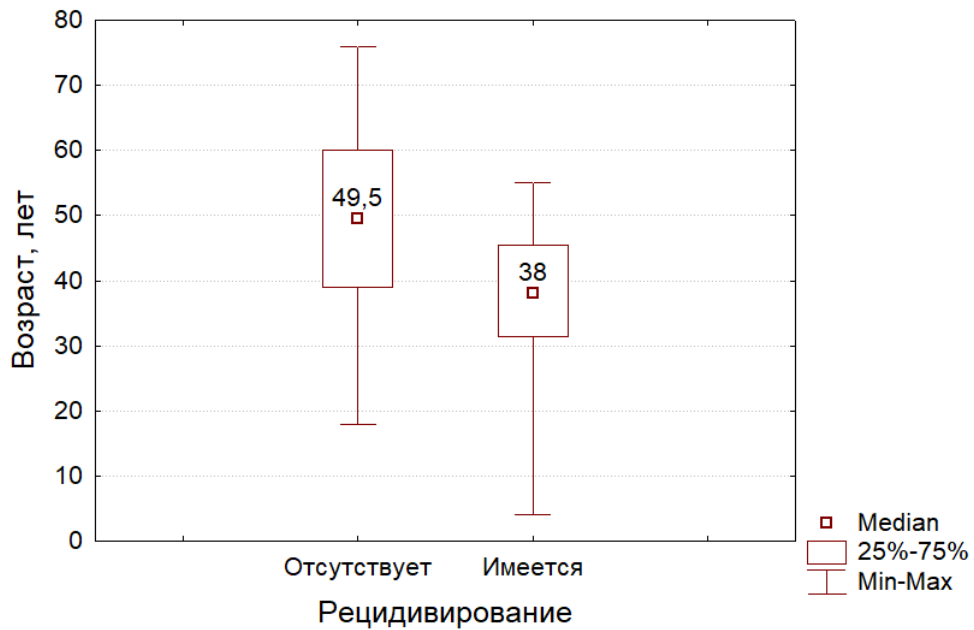


Рисунок 27. Возраста больных с рецидивом и без рецидива AL_L-амилоидоза

Мы предположили, что возраст пациентов может быть ассоциирован с развитием рецидива AL_L-амилоидоза. Так по итогам подсчета показателей чувствительности и специфичности этого признака в разных возрастных категориях с последующим построением характеристической кривой наступление рецидива с высокой вероятностью можно было ожидать у лиц моложе 40 лет (рисунок 28). Однако проведенный регрессионный анализ не позволил выявить взаимосвязь между возрастом пациента и риском возникновения рецидива AL_L-амилоидоза (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,91-1,002; p=0,06). При проведении корреляционного анализа между сроком наступления рецидивов после хирургического лечения и возрастом больных не было выявлено взаимосвязи (R_s=0,24, p>0,05).

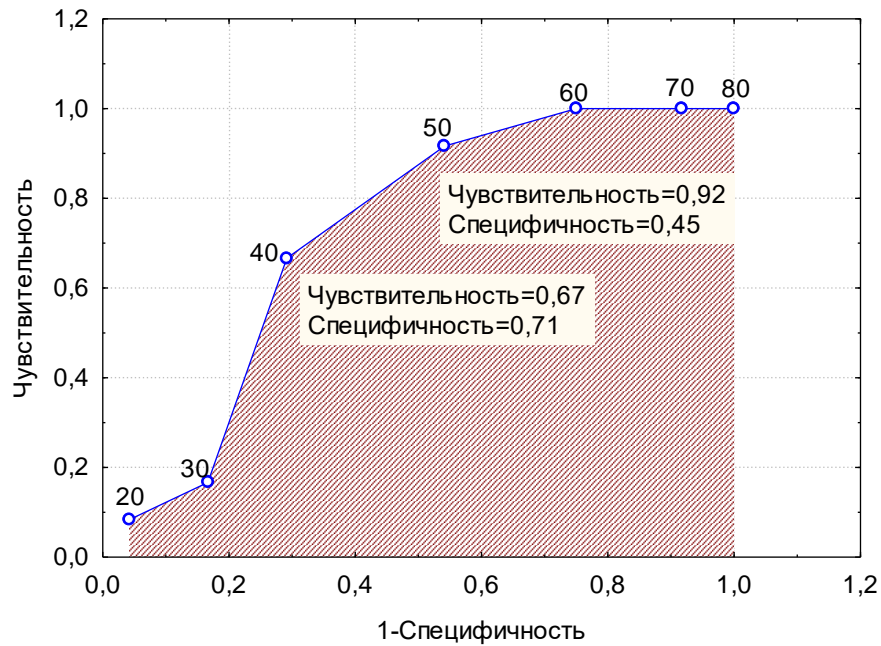


Рисунок 28. Эффективность возрастного признака в предсказании рецидивов

Медиана времени до рецидива составила 51,1 (18,1; 82,2) месяцев. Исходя из этого, срок наблюдения за пациентами с AL_L-амилоидозом после хирургического лечения должен составлять не менее 50 месяцев. В соответствии с кривой Каплана-Мейера рассчитанная медиана ожидаемого времени наступления рецидива – 69,9 (23,7; 94,6) месяцев (Рисунок 29).

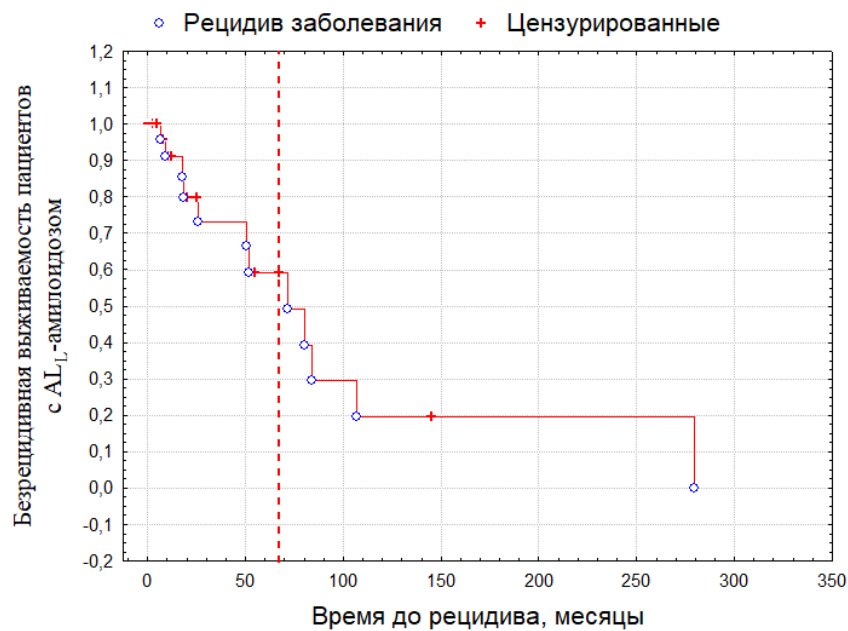


Рисунок 29. Безрецидивная выживаемость пациентов с AL_L-амилоидозом

Однолетняя и пятилетняя общая выживаемость пациентов с AL_L -амилоидозом составила 100,0% и 92,3%, соответственно, и была значительно выше, чем выживаемость пациентов с AL_S -амилоидозом – 54,6% и 31,1% соответственно (рисунок 30).

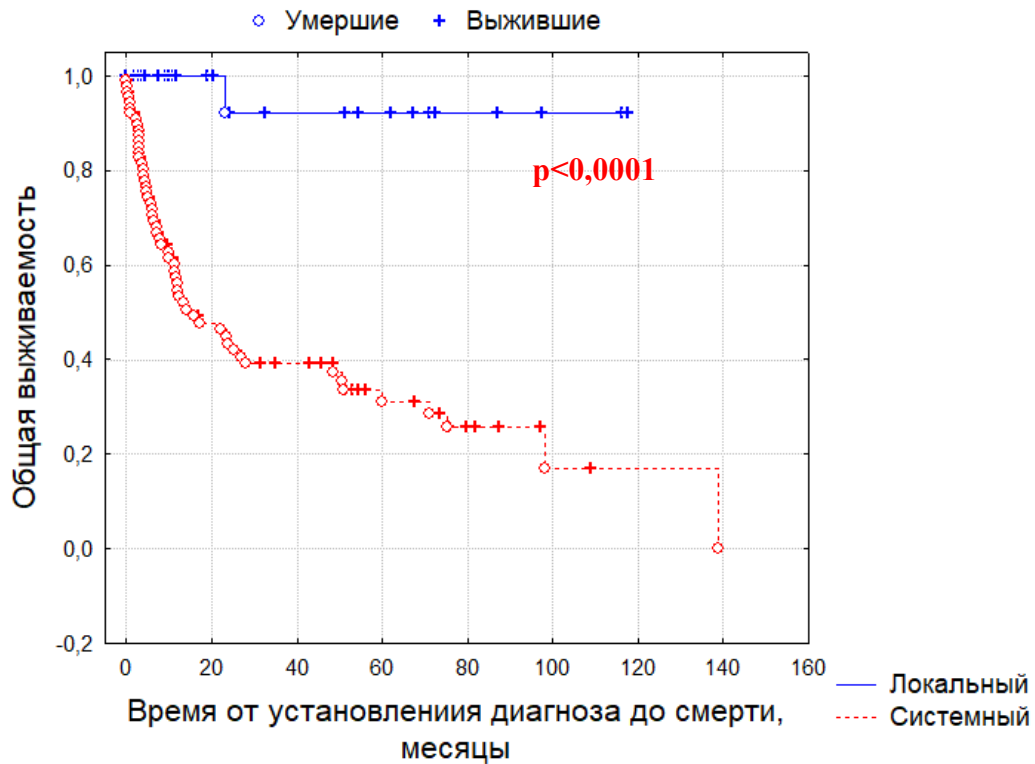


Рисунок 30. Общая выживаемость пациентов с AL_L -амилоидозом и AL_S -амилоидозом (Log-Rank Test: $WW = -14,13$; $Sum = 54,601$; $Var = 9,8071$; $Test\ statistic = -4,51064$; $p < 0,0001$)

Таким образом, AL_S -амилоидоз при естественном течении отличается от AL_L -амилоидоза тяжелым генерализованным поражением многих внутренних органов, быстрым прогрессированием с наступлением летального исхода у абсолютного большинства больных в течение года от начала заболевания [62], в связи с чем общая выживаемость пациентов с AL_S -амилоидозом значительно меньше, чем у пациентов с AL_L -амилоидозом.

Многочисленные клинические примеры в данной работе демонстрировали способность aberrantных плазматитов к миграции и формированию новых очагов амилоида. Во всех этих случаях новые очаги формировались в том же органе или ткани, нами не зарегистрировано

случаев трансформации, например, ларинготрахеального амилоидоза в конъюнктивальный или иные варианты AL_L-амилоидоза. Медиана срока наблюдения у пациентов с AL_L-амилоидозом после установления диагноза составила 22.7(4,5; 71,2) месяцев. Ни у кого из пациентов с AL_L-амилоидозом не выявлено трансформации в AL_S-амилоидоз. Однако это не исключает потенциальную возможность генерализации AL_L-амилоидоза в AL_S-амилоидоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что, хотя AL_L-амилоидоз не является частым заболеванием, его доля в структуре различных форм амилоидоза достаточно существенна. Диагностика этого заболевания вызывает значительные трудности у врачей из-за недостаточно разработанной диагностической тактики, поскольку врачи-клиницисты и врачи-морфологи в первую очередь ориентированы на диагностику опухолевых заболеваний, которые значительно чаще встречаются в общей популяции, тем не менее, проведение окраски конго красным неуточненных новообразований различной локализации нередко приводит к установлению правильного диагноза AL_L-амилоидоза.

Между тем, несмотря на относительно благоприятный прогноз, это заболевание может вызывать значительные функциональные расстройства в пораженных органах, у каждого третьего пациента заболевание может рецидивировать, что ведет за собой неоправданные повторные хирургические вмешательства, которые в настоящее время могут быть предотвращены применением современных подходов, основанных на понимании патогенетической связи AL_L-амилоидоза с возникновением аберрантного клона плазматических клеток. Известная радиочувствительность этих клеток позволяет с успехом применять лучевую терапию не только для лечения рецидива, но и с целью предотвращения последующих рецидивов.

Для обоснования показаний к назначению радиотерапии принципиальное значение имеет выявление клона плазматических клеток *in situ*, также, как и подтверждение клональности плазматических клеток. В этой связи всем пациентам необходимо проведение ИГХ-исследования биоптата с применением широкой панели АТ к различным иммуноглобулинам, CD-маркерам плазматических клеток и их aberrантности.

Несмотря на перспективность радиотерапии, этот метод нельзя признать оптимальным методом первой линии лечения, поскольку у части больных может возникнуть обтурация просвета дыхательных путей или значительное сдавление близлежащих органов амилоидомой. Отсутствие рецидивов AL_L-амилоидоза у двух третей пациентов после первичного хирургического удаления очага амилоида и необходимость удаления значительной массы амилоидомы доказывает обоснованность применения в качестве первой линии лечения хирургическое удаление амилоидомы. Однако достаточно высокий риск рецидивирования AL_L-амилоидоза указывает на необходимость рассмотрения не только хирургического удаления амилоидомы, но и, возможно, на комбинированное с радиотерапией лечение с целью элиминации патологического клона плазматических клеток в ложе удаленной амилоидомы. При этом возможность рецидивирования заболевания обуславливает необходимость использования наиболее щадящих методов хирургического воздействия на ткани – лазеротерапии, радиоэксцизии и других. Важное значение для своевременной диагностики рецидивов имеет достаточно длительный период наблюдения после хирургического лечения за пациентами с AL_L-амилоидозом (в течение 50-75 месяцев).

Важнейшей задачей первичной диагностики AL_L-амилоидоза является эффективное его дифференцирование от AL_S-амилоидоза, которая, особенно на начальном этапе развития, может быть слабо выраженной и проявляться

поражением какого-либо одного органа, в том числе имитировать локальный амилоидоз за счет поражения мягких тканей, гортани, кожи.

Важными критериями в пользу AL_S-амилоидоза является наличие нефропатии (ПУ и продвинутой ХБП), кардиопатии, в меньшей степени отсутствие поражения мягких тканей. Однако самым главным методом подтверждения AL_S-амилоидоза является выявление системной плазматочной дискразии по результатам высокочувствительных методов иммунохимического исследования (включая иммунофиксацию и количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулинов), но также иммунофенотипирования плазматических клеток костного мозга.

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 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 и скорость клубочковой фильтрации более 60мл/мин/1,73м²), чувствительность и специфичность диагности-ческой 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 с перманганатом калия или щелочным гуанидином.

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 плазматических клеток костного мозга для обнаружения аббератного амилоидогенного клона (Приложение 4) и биопсию слизистой ЖКТ и ПЖК для выявления амилоида.

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

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 плазматических клеток.

Приложение 1

Характеристики	Coordin. Dim.1	Coordin. Dim.2	Mass	Quality	Relative Inertia	Inertia Dim.1	Cosine? Dim.1	Inertia Dim.2	Cosine? Dim.2
Системный AL-амилоидоз	0,01	-0,32	0,07	0,58	0,01	0,00	0,00	0,05	0,58
Локальный AL-амилоидоз	-0,08	1,79	0,01	0,58	0,07	0,00	0,00	0,28	0,58
Женский пол	-0,07	0,29	0,04	0,08	0,04	0,00	0,00	0,02	0,08
Мужской пол	0,06	-0,27	0,04	0,08	0,04	0,00	0,00	0,02	0,08
Протеинурия < 0,5 г/л	-0,17	0,24	0,06	0,38	0,01	0,01	0,13	0,03	0,25
Протеинурия > 0,5 г/л	0,76	-1,05	0,01	0,38	0,06	0,05	0,13	0,12	0,25
Возраст менее 55 лет	-0,10	0,33	0,03	0,09	0,04	0,00	0,01	0,03	0,09
Возраст 55 и старше	0,08	-0,26	0,04	0,09	0,03	0,00	0,01	0,02	0,09
ХБП: 3-5 ст.	0,64	-1,30	0,01	0,25	0,07	0,02	0,05	0,10	0,20
ХБП: 0-2ст.	-0,07	0,15	0,07	0,25	0,01	0,00	0,05	0,01	0,20
ХСН: 0-I	0,31	0,06	0,07	0,77	0,01	0,04	0,74	0,00	0,03
ХСН: II-IV	-2,41	-0,49	0,01	0,77	0,07	0,29	0,74	0,02	0,03
Диастолическая дисфункция: Отсутствует.	0,28	-0,01	0,07	0,62	0,01	0,03	0,62	0,00	0,00
Диастолическая дисфункция: Имеется	-2,21	0,09	0,01	0,62	0,07	0,24	0,62	0,00	0,00
ФВ: < 55%	-3,74	-0,97	0,00	0,63	0,07	0,25	0,59	0,02	0,04
ФВ > 55%	0,16	0,04	0,07	0,63	0,00	0,01	0,59	0,00	0,04
Поражение печени: Имеется	0,10	1,50	0,00	0,15	0,07	0,00	0,00	0,08	0,15
Поражение печени: Отсутствует	-0,01	-0,10	0,07	0,15	0,00	0,00	0,00	0,01	0,15
Толщина МЖП или ЗС ЛЖ >12 мм	-1,74	-0,39	0,00	0,11	0,07	0,04	0,10	0,00	0,00
Толщина МЖП или ЗС ЛЖ =12 мм и менее	0,06	0,01	0,07	0,11	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00
Поражение вегетативной нерв.сист.: Отсутств.	-0,03	0,00	0,07	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00
Поражение вегетативной нерв.сист.: Имеется	0,40	0,03	0,01	0,01	0,07	0,01	0,01	0,00	0,00
Периф полиневропатия: Отсутствует	-0,01	0,01	0,08	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Периф полиневропатия: Имеется	0,46	-0,46	0,00	0,01	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00
Амилоидоз мягких тканей: Имеется	0,25	1,95	0,01	0,34	0,07	0,00	0,01	0,17	0,33
Амилоидоз мягких тканей: Отсутствует	-0,02	-0,17	0,07	0,34	0,01	0,00	0,01	0,02	0,33

Приложение 2

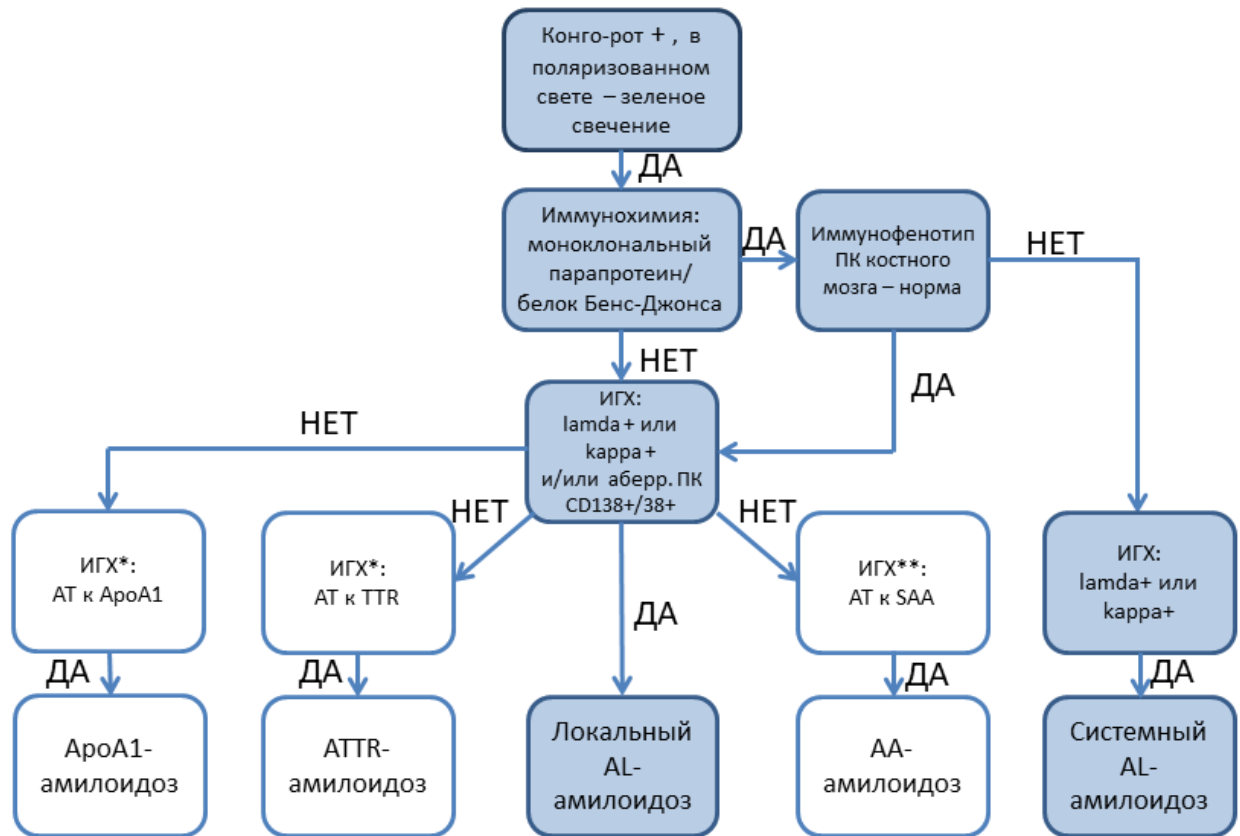
Оси сравнения	Singular Values	Eigen-Values	Perc. of Inertia	Cumulatv Percent	Chi Squares
1	0,417053	0,173933	17,39331	17,3933	372,6003
2	0,367877	0,135333	13,53334	30,9267	289,9118
3	0,339367	0,115170	11,51697	42,4436	246,7169
4	0,314830	0,099118	9,91181	52,3554	212,3311
5	0,305756	0,093487	9,34869	61,7041	200,2680
6	0,288808	0,083410	8,34098	70,0451	178,6808
7	0,262209	0,068754	6,87537	76,9205	147,2845
8	0,250529	0,062765	6,27647	83,1969	134,4549
9	0,227794	0,051890	5,18902	88,3860	111,1594
10	0,194385	0,037786	3,77856	92,1645	80,9445
11	0,175748	0,030887	3,08874	95,2533	66,1671
12	0,158080	0,024989	2,49893	97,7522	53,5323
13	0,149927	0,022478	2,24780	100,0000	48,1525

Приложение 3

Оси сравнения	Singular Values	Eigen-Values	Perc. of Inertia	Cumulatv Percent	Chi Squares
1	0,710365	0,504619	50,46185	50,4619	314,3964
2	0,457080	0,208922	20,89223	71,3541	130,1665
3	0,441162	0,194624	19,46240	90,8165	121,2581
4	0,303043	0,091835	9,18352	100,0000	57,2168

Приложение 4.

Алгоритм дифференциальной диагностики AL_L-амилоидоза.



Примечание: * – в зависимости от клинической картины и выявленной мутации (в гене транстиретина или аполипопротеина A1); ** – при условии в анамнезе хр. воспалительных заболеваний, ПК – плазматические клетки.

Список сокращений

- АТ – антитела
- ДД – диастолическая дисфункция
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗС – задняя стенка миокарда
- ИГХ – иммуногистохимический
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖ – левый желудочек сердца
- ЛЦИ – лёгкие цепи иммуноглобулинов
- 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)
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
- ПУ – протеинурия
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией
- рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации
- ФВ – фракция сердечного выброса
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФК – функциональный класс
- ХБП – хроническая болезнь почки
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭхоКГ – эхокардиография
- AL_L-амилоидоз – локальный AL-амилоидоз
- AL_S-амилоидоз – системный AL-амилоидоз
- MALT-лимфома – mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Список литературы

1. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Горелова Е.А., Гуревич К.Я., Ермоленко В.М., Земченков А.Ю., Ильин А.П., Карунная А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Михайлова О.Н., Смирнов А.В., Строков А.Г., Чернышева Н.Н., Шило В.Ю., Шутов Е.В. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. / И.Н. Бобкова, А.В. Ватазин, О.Н. Ветчинникова, Г.В. Волгина, Е.А. Горелова, и др., 2019. 169 с.
2. Быкова В.П., Дайхес Н.А., Платонова Г.А., Бахтин А.А., Корниенко Р.А. Опухолевидный амилоидоз верхних дыхательных путей Tumor-like amyloidosis of the upper respiratory tract // Архив патологии. 2019. № 5 (81). С. 74–79.
3. Виноградова О.М. Первичный и генетические варианты амилоидоза / О.М. Виноградова, Медицина изд., Москва:, 1980. 224 с.
4. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды–маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности // Креативная кардиология. 2007. № 1. С. 126–136.
5. Ермилов В.В. Амилоидоз глаза (клинико-морфологическая характеристика). Автореферат диссертации. Москва, 1994.
6. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., Гришина Д.А., Гудкова А.Я., Захарова Е.В., Зиновьева О.Е., Моисеева О.М., Никитин С.С., Парфенов В.А., Супонева Н.А., Терещенко С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза // Клиническая фармакология и терапия. 2020. № 1 (29). С. 13–24.
7. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Селин В.Н., Ахмедов И.Н., Цагадаева С.Б., Исаев Э.В. Эндоларингеальная холодноплазменная хирургия при первичном локальном амилоидозе гортани с распространением на верхнюю треть трахеи // Российская оториноларингология №2. 2010. № 45 (2). С. 481–486.

8. Серов В.В. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до наших дней // РМЖ. 1997. (20). С. 8.
9. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз / В.В. Серов, И.А. Шамов, Медицина изд., Москва:, 1977. 286 с.
10. Adams D., Suhr O.B., Hund E., Obici L., Tournev I., Campistol J.M., Slama M.S., Hazenberg B.P., Coelho T. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. // Current opinion in neurology. 2016. № Suppl 1 (29 Suppl 1). С. S14-26.
11. Almadana V., Luque E., Wals A.J., Montemayor T. External Beam Radiation Therapy: A Treatment Modality in Diffuse Tracheobronchial Amyloidosis // Archivos de Bronconeumología (English Edition). 2015. № 11 (51). С. 607–608.
12. Aono J., Yamagata K., Yoshida H. Local amyloidosis in the hard palate: A case report // Oral and Maxillofacial Surgery. 2009. № 2 (13). С. 119–122.
13. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L., Caillot D., Hulin C., Marit G., Stoppa A.M., Voillat L., Wetterwald M., Pegourie B., Voog E., Tiab M., Banos A., Jaubert J., Bouscary D., Macro M., Kolb B., Traulle C., Mathiot C., Magrangeas F., Minvielle S., Facon T., Moreau P. Long-term analysis of the ifm 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival // Journal of Clinical Oncology. 2012. № 16 (30). С. 1949–1952.
14. Barešić M., Sreter K.B., Brčić L., Hećimović A., Janevski Z., Anić B. Solitary pulmonary amyloidoma mimicking lung cancer on 18F-FDG PET-CT scan in systemic lupus erythematosus patient // Lupus. 2015. № 14 (24). С. 1546–1551.
15. Barrett C.D., Dobos K., Liedtke M., Tuzovic M., Haddad F., Kobayashi Y., Lafayette R., Fowler M.B., Arai S., Schrier S., Witteles R.M. A Changing Landscape of Mortality for Systemic Light Chain Amyloidosis // JACC: Heart Failure. 2019. № 11 (7). С. 958–966.
16. Baumgart J., Stuhlmann-laeisz C., Hegenbart U., Nattenmüller J. Local vs . systemic pulmonary amyloidosis — impact on diagnostics and clinical management // Virchows Archiv. 2018. № 5 (473). С. 627–637.

17. Bennhold H. Specific staining of amyloid by Congo red // Muenchen. Med. Wochenschr. 1922. № 1537–1538 (30). C. 31.
18. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Sipe J.D., Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee // *Amyloid*. 2018. № 4 (25). C. 215–219.
19. Biewend M.L., Menke D.M., Calamia K.T. The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. // *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2006. № 3 (13). C. 135–142.
20. Bink K., Haralambieva E., Kremer M., Ott G., Beham-Schmid C., De Leval L., Peh S.C., Laeng H.R., Jütting U., Hutzler P., Quintanilla-Martinez L., Fend F. Primary extramedullary plasmacytoma: Similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics // *Haematologica*. 2008. № 4 (93). C. 623–626.
21. Briggs G.W. Amyloidosis // *Annals of Internal Medicine*. 1961. № 6 (55). C. 943.
22. Buckley C.D., Amft N., Bradfield P.F., Pilling D., Ross E., Arenzana-Seisdedos F., Amara A., Curnow S.J., Lord J.M., Scheel-Toellner D., Salmon M. Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium. // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 2000. № 6 (165). C. 3423–3429.
23. Byers J.T., Qing X., Lo C., French S.W., Ji P. Unilateral localized conjunctival amyloidosis in a patient with a history of contralateral orbit/eyelid lymphoma // *Experimental and Molecular Pathology*. 2018. № 2 (104). C. 151–154.
24. Caers J., Paiva B., Zamagni E., Leleu X., Bladé J., Kristinsson S.Y., Touzeau C., Abildgaard N., Terpos E., Heusschen R., Ocio E., Delforge M., Sezer O., Beksac M., Ludwig H., Merlini G., Moreau P., Zweegman S., Engelhardt M., Rosiñol L. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary

- plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel // *Journal of Hematology & Oncology*. 2018. № 1 (11). C. 10.
25. Carmona-Iragui M., Videla L., Lleó A., Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis // *Developmental Neurobiology*. 2019. C. dneu.22709.
26. Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E., Ayata C., Bacskai B.J., Frosch M.P., Viswanathan A., Greenberg S.M. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy // *Brain*. 2017. № 7 (140). C. 1829–1850.
27. Chng W.J., Santana-Dávila R., Van Wier S.A., Ahmann G.J., Jalal S.M., Bergsagel P.L., Chesi M., Trendle M.C., Jacobus S., Blood E., Oken M.M., Henderson K., Kyle R.A., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Greipp P.R., Fonseca R. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: Effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations // *Leukemia*. 2006. № 5 (20). C. 807–813.
28. Chow L.T.C., Chow -h. W., Shum -f. B.S. Fatal massive upper respiratory tract haemorrhage: An unusual complication of localized amyloidosis of the larynx // *Journal of Laryngology and Otology*. 1993. № 1 (107). C. 51–53.
29. Chow V., Gardner K., Howlett D. Primary localized laryngeal amyloidosis presenting with dysphonia: a case report // *Journal of Surgical Case Reports*. 2012. № November 2012 (11). C. 1–3.
30. Ciammella P., Luminari S., Arcaini L., Filippi A.R. Renewed interest for low-dose radiation therapy in follicular lymphomas: From biology to clinical applications // *Hematological Oncology*. 2018. № 5 (36). C. 723–732.
31. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. // *Clinical chemistry*. 2004. № 1 (50). C. 33–50.
32. Cohen A.S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins // *Nature*. 1959. № 4669 (183). C. 1202–1203.

33. D'Souza A., Theis J.D., Vrana J.A., Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration // *Amyloid*. 2014. № 2 (21). C. 71–75.
34. Dahlin D.C. Amyloidosis. // *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic*. 1949. № 26 (24). C. 637–48, illust.
35. Dahlin D.C. Classification and general aspects of amyloidosis. // *The Medical clinics of North America*. 1950. № 4 (34). C. 1107–1111.
36. Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S., Bender S., Fernandez B., Quellard N., Lacombe C., Goujon J., Lavergne D., Abraham J., Touchard G. AL Amyloidosis // *Orphanet journal of rare diseases*. 2012. (7). C. 1–13.
37. Ding L., Li W., Wang K., Chen Y., Xu H., Wang H., Shen H. Primary tracheobronchial amyloidosis in China: Analysis of 64 cases and a review of literature // *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*. 2010. № 5 (30). C. 599–603.
38. Dispenzieri A., Buadi F., Kumar S.K., Reeder C.B., Sher T., Lacy M.Q., Kyle R.A., Mikhael J.R., Roy V., Leung N., Grogan M., Kapoor P., Lust J.A., Dingli D., Go R.S., Ailawadhi S., Bergsagel P.L., Chanan-khan A., Rajkumar S.V., Russell S.J., Stewart K., Zeldenrust S.R., Gertz M.A. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. № 8 (90). C. 1054–1081.
39. Eneh A.A., Farmer J., Kratky V. Primary localized orbital amyloid: case report and literature review; 2004-2015 // *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2016. № 4 (51). C. e131–e136.
40. Eriksson L., Sletten K., Benson L., Westermark P. Tumour-Like Localized Amyloid of the Brain is derived from Immunoglobulin Light Chain // *Scandinavian Journal of Immunology*. 1993. № 6 (37). C. 623–626.
41. Fernandes C., Éthier V., Marouan S., Chababi-Atallah M., Veilleux M. Localized ulcerative nodular amyloidosis presenting as ulcerative panniculitis, an unusual clinical manifestation: A case report // *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019. (7). C. 2050313X1989075.

42. Filipova J., Rihova L., Vsianska P., Kufova Z., Kryukova E., Kryukov F., Hajek R. Flow cytometry in immunoglobulin light chain amyloidosis: Short review // *Leukemia Research*. 2015. № 11 (39). C. 1131–1136.
43. Fischer B., Palkovic S., Rickert C., Weckesser M., Wassmann H. Cerebral AL lambda-amyloidoma: clinical and pathomorphological characteristics. Review of the literature and of a patient. // *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2007. № 1 (14). C. 11–19.
44. Friedreich N., Kekulé A. Zur Amyloidfrage // *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin*. 1859. № 1–2 (16). C. 50–65.
45. Gallo G.R., Feiner H.D., Chuba J. V., Beneck D., Marion P., Cohen D.H. Characterization of tissue amyloid by immunofluorescence microscopy // *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1986. № 3 (39). C. 479–490.
46. Geng S., Wang J., Zhang X., Zhang J.-J., Wu F., Pang Y., Zhong Y., Wang J., Wang W., Lyu X., Huang Y., Jing H. Single-cell RNA sequencing reveals chemokine self-feeding of myeloma cells promotes extramedullary metastasis. // *FEBS letters*. 2020. № 3 (594). C. 452–465.
47. Gertz M.A. [и др.]. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. // *American journal of hematology*. 2005. № 4 (79). C. 319–328.
48. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment // *American Journal of Hematology*. 2018. № 9 (93). C. 1169–1180.
49. Glaudemans A.W.J.M., Slart R.H.J.A. Utility of 18 F-FDG PET (/ CT) in patients with systemic and localized amyloidosis // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. № 7 (40). C. 1095–1101.

50. Glenner G.G., Terry W., Harada M., Isersky C., Page D. Amyloid Fibril Proteins: Proof of Homology with Immunoglobulin Light Chains by Sequence Analyses // *Science*. 1971. № 3988 (172). C. 1150–1151.
51. Gouvêa A.F., Ribeiro A.C.P., León J.E., Carlos R., de Almeida O.P., Lopes M.A. Head and neck amyloidosis: clinicopathological features and immunohistochemical analysis of 14 cases // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012. № 2 (41). C. 178–185.
52. Greenberg S.M., Bacskai B.J., Hernandez-Guillamon M., Pruzin J., Sperling R., van Veluw S.J. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways // *Nature Reviews Neurology*. 2020. № 1 (16). C. 30–42.
53. Grogg K.L., Aubry M.-C., Vrana J.A., Theis J.D., Dogan A. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. // *The American journal of surgical pathology*. 2013. № 3 (37). C. 406–412.
54. Hargreaves D.C., Hyman P.L., Lu T.T., Ngo V.N., Bidgol A., Suzuki G., Zou Y., Littman D.R., Cyster J.G. A coordinated change in chemokine responsiveness guides plasma cell movements // *Journal of Experimental Medicine*. 2001. № 1 (194). C. 1–12.
55. Hazenberg A.J.C., Hazenberg B.P.C., Dikkers F.G. Long-term follow-up after surgery in localized laryngeal amyloidosis // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016. № 9 (273). C. 2613–2620.
56. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden // *BMC Public Health*. 2012. № 1 (12).
57. Heß K., Purucker J., Hegenbart U., Brokinkel B., Berndt R., Keyvani K., Monoranu C.M., Löhr M., Reifenberger G., Munoz-Bendix C., Kalla J., Groß J., Schick U., Kollmer J., Klapper W., Röcken C., Hasselblatt M., Paulus W. Cerebral amyloidoma is characterized by B-cell clonality and a stable clinical course // *Brain Pathology*. 2018. № 2 (28). C. 234–239.

58. Hsu D.C., Wilkenfeld P., Joshua D.E. Multiple myeloma / D.C. Hsu, P. Wilkenfeld, D.E. Joshua, 2012. 7953-7953 c.
59. Hull R.L., Westermark G.T., Westermark P., Kahn S.E. Islet amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. № 8 (89). C. 3629–3643.
60. Iida T., Yamashita K., Nakase H. Localized Gastrointestinal AL λ Amyloidosis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. № 9 (16). C. e93.
61. Ikeda S., Hineno A., Yoshinaga T., Matsuo K., Suga T., Shiina T., Otsuki T., Hoshii Y. Sjögren syndrome-related plasma cell disorder and multifocal nodular AL amyloidosis: clinical picture and pathological findings // *Amyloid*. 2019. № 4 (26). C. 225–233.
62. Janssen S., Van Rijswijk M.H., Meijer S., Ruinen L., Van der Hem G.K. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. // *The Netherlands journal of medicine*. 1986. № 11 (29). C. 376–85.
63. Jenner E.L., Evans J.A.R., Harding S.J. Serum free light chain (FLC) analysis: a guiding light in monoclonal gammopathy management // *The Journal of Applied Laboratory Medicine: An AACCC Publication*. 2017. № 1 (2). C. 98–106.
64. Kalra S., Utz J.P., Edell E.S., Foote R.L. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. № 8 (76). C. 853–856.
65. Kanoh T., Suzuki K., Kawaguchi S. Multifocal nodular AL amyloidosis in primary Sjogren's syndrome. // [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 1998. № 12 (39). C. 1157–1162.
66. Kaplan B., Martin B.M., Boykov O., Gal R., Pras M., Shechtman I., Saute M., Kramer M.R. Biochemical subtyping of amyloid in formalin-fixed tissue samples confirms and supplements immunohistologic data // *American Journal of Clinical Pathology*. 2004. № 6 (121). C. 794–800.
67. Kaplan B., Martin B.M., Livneh A., Pras M., Gallo G.R. Co-deposition of amyloidogenic immunoglobulin light and heavy chains in localized pulmonary amyloidosis // *Virchows Archiv*. 2005. № 4 (447). C. 756–761.

68. Katzmann J.A., Clark R.J., Abraham R.S., Bryant S., Lymp J.F., Bradwell A.R., Kyle R.A. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. // *Clinical chemistry*. 2002. № 9 (48). C. 1437–44.
69. Kee K.H., Lee M.J., Shen S.S., Suh J.H., Lee O.J., Cho H.Y., Ayala A.G., Ro J.Y. Amyloidosis of seminal vesicles and ejaculatory ducts: a histologic analysis of 21 cases among 447 prostatectomy specimens // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2008. № 4 (12). C. 235–238.
70. Kourelis T. V., Kyle R.A., Dingli D., Buadi F.K., Kumar S.K., Gertz M.A., Lacy M.Q., Kapoor P., Go R.S., Gonsalves W.I., Warsame R., Lust J.A., Hayman S.R., Rajkumar S.V., Zeldenrust S.R., Russell S.J., Lin Y., Leung N., Dispenzieri A. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry // *Blood*. 2017. № 3 (129). C. 299–307.
71. Kourelis T. V., Dasari S., Theis J.D., Ramirez-alvarado M., Kurtin P.J., Gertz M.A., Zeldenrust S.R., Zenka R.M., Dogan A., Dispenzieri A. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic Experience // *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. № 6 (92). C. 908–917.
72. Kremer M., Ott G., Nathrath M., Specht K., Stecker K., Alexiou C., Quintanilla-Martinez L., Fend F. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis // *The Journal of Pathology*. 2005. № 1 (205). C. 92–101.
73. Krishnan J., Chu W., Elrod J.P. Tumoral presentation of amyloidosis (amyloidomas) in soft tissues a report of 14 cases // *Anatomic pathology*. 1992.
74. Kurrus J.A., Hayes J.K., Hoidal J.R., Menendez M.M., Elstad M.R. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis // *Chest*. 1998. № 5 (114). C. 1489–1492.
75. Kyle B.R.A., Linos A., Beard C.M., Linke R.P., Gertz M.A., Fallon W.M.O., Kurland L.T. Incidence and Natural History // *Blood*. 1992. № 7 (79). C. 1817–1822 1817.

76. Kyle R.A. Amyloidosis: a convoluted story // *British Journal of Haematology*. 2001. № 3 (114). C. 529–538.
77. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Larson D.R., Plevak M.F., Offord J.R., Dispenzieri A., Katzmann J.A., Melton L.J. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Thailand // *International Journal of Hematology*. 2012. № 2 (95). C. 176–181.
78. Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E., Bybee A., Gilbertson J.A., Gillmore J.D., Pepys M.B., Hawkins P.N. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 23 (346). C. 1786–1791.
79. Laeng R.H., Altermatt H.J., Scheithauer B.W., Zimmermann D.R. Amyloidomas of the nervous system: A monoclonal B-cell disorder with monotypic amyloid light chain λ amyloid production // *Cancer*. 1998. № 2 (82). C. 362–374.
80. Leibovitch I., Selva D., Goldberg R.A., Sullivan T.J., Saeed P., Davis G., McCann J.D., McNab A., Rootman J. Periocular and orbital amyloidosis // *Ophthalmology*. 2006. № 9 (113). C. 1657–1664.
81. Lim J.K., Lacy M.Q., Kurtin P.J., Kyle R.A., Gertz M.A., Sw S. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis // *Journal of Clinical Pathology*. 2001. № 8 (54). C. 642–646.
82. Linke R.P., Joswig R., Murphy C.L., Wang S., Zhou H., Gross U., Rocken C., Westermark P., Weiss D.T., Solomon A. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005. № 4 (145). C. 187–193.
83. Linke R.P., Oos R., Wiegel N.M., Nathrath W.B.J. Classification of amyloidosis: misdiagnosing by way of incomplete immunohistochemistry and how to prevent it // *Acta Histochemica*. 2006. № 3 (108). C. 197–208.
84. Linke R.P. On Typing Amyloidosis Using Immunohistochemistry. Detailed Illustrations, Review and a Note on Mass Spectrometry // *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. 2012. № 2 (47). C. 61–132.

85. Lisenko K., Schönland S.O., Jauch A., Andrulis M., Röcken C., Ho A.D., Goldschmidt H., Hegenbart U., Hundemer M. Flow cytometry-based characterization of underlying clonal B and plasma cells in patients with light chain amyloidosis // *Cancer Medicine*. 2016. № 7 (5). C. 1464–1472.
86. Lucas D.R., Knox F., Davies S. Apparent monoclonal origin of lymphocytes and plasma cells infiltrating ocular adnexal amyloid deposits: Report of 2 cases // *British Journal of Ophthalmology*. 1982. № 9 (66). C. 600–606.
87. Mahmood S., Bridoux F., Venner C.P., Sachchithanatham S., Gilbertson J.A., Rowczenio D., Wagner T., Sayed R., Patel K., Fontana M., Whelan C.J., Lachmann H.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Wechalekar A.D. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. // *The Lancet. Haematology*. 2015. № 6 (2). C. e241-50.
88. Malek R.S., Wahner-Roedler D.L., Gertz M.A., Kyle R.A. Primary localized amyloidosis of the bladder: Experience with dimethyl sulfoxide therapy // *Journal of Urology*. 2002. № 3 (168). C. 1018–1020.
89. Matsumoto Y., Masuda T., Nishimura A., Horie H., Harada K., Yoshida M., Shimura K., Kaneko H., Taniwaki M. A case of AL amyloidosis associated with follicular lymphoma with plasmacytic differentiation // *International Journal of Hematology*. 2020. № 2 (111). C. 317–323.
90. Meier T., Hazenfield J.M., Girnius S., Hagen M., Warnick R.E., Kharofa J. A rare case of central nervous system amyloidoma treated with fractionated radiotherapy. // *Journal of neurosurgery*. 2017. № 2 (127). C. 338–341.
91. Mekinian A., Jaccard A., Soussan M., Launay D., Berthier S., Federici L., Lefèvre G., Valeyre D., Dhote R., Fain O. 18F-FDG PET/CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: Case-series and literature review // *Amyloid*. 2012. № 2 (19). C. 94–98.
92. Menter T., Bachmann M., Grieshaber S., Tzankov A. A more accurate approach to amyloid detection and subtyping: Combining in situ congo red staining and immunohistochemistry // *Pathobiology*. 2016. № 1 (84). C. 49–55.

93. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. // *The New England journal of medicine*. 2003. № 6 (349). C. 583–596.
94. Mesa-Gutierrez J. Primary localized conjunctival amyloidosis: A case report with a ten-year follow-up period // *Clinical Ophthalmology*. 2010.
95. Milani P., Basset M., Russo F., Foli A., Palladini G., Merlini G. The lung in amyloidosis // *European Respiratory Review*. 2017. № 145 (26). C. 170046.
96. Monroe A.T., Walia R., Zlotecki R.A., Jantz M.A. Tracheobronchial Amyloidosis // *Chest*. 2004. № 2 (125). C. 784–789.
97. Morales A., Pari M., López-Lisbona R., Cubero N., Dorca J., Rosell A. Colchicine Treatment for Tracheobronchial Amyloidosis // *Respiration*. 2016. № 3 (91). C. 251–255.
98. Morgenthal S., Bayer R., Schneider E., Zachaus M., Rocken C., Dreßler J., Ondruschka B. Nodular pulmonary amyloidosis with spontaneous fatal blood aspiration // *Forensic Science International*. 2016. (262). C. 1–4.
99. Muchtar E., Gertz M.A., Kumar S.K., Lacy M.Q., Dingli D., Buadi F.K., Grogan M., Hayman S.R., Kapoor P., Leung N., Fonder A., Hobbs M., Hwa Y.L., Gonsalves W., Warsame R., Kourelis T. V., Russell S., Lust J.A., Lin Y., Go R.S., Zeldenrust S., Kyle R.A., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: Cracking the glass ceiling of early death // *Blood*. 2017. № 15 (129). C. 2111–2119.
100. Neben-Wittich M.A., Foote R.L., Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis // *Chest*. 2007. № 1 (132). C. 262–267.
101. Neuner G.A., Badros A.A., Meyer T.K., Nanaji N.M., Regine W.F. Complete resolution of laryngeal amyloidosis with radiation treatment // *Head & Neck*. 2012. № 5 (34). C. 748–752.
102. Nienhuis H.L.A., Bijzet J., Hazenberg B.P.C. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries // *Kidney Diseases*. 2016. № 1 (2). C. 10–19.
103. O'Halloran L.R., Lusk R.P. Amyloidosis of the Larynx in a Child // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1994. № 8 (103). C. 590–594.

104. O'Regan A., Fenlon H.M., Beamis J.F.J., Steele M.P., Skinner M., Berk J.L. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. // *Medicine*. 2000. № 2 (79). C. 69–79.
105. Odendahl M., Mei H., Hoyer B.F., Jacobi A.M., Hansen A., Muehlinghaus G., Berek C., Hiepe F., Manz R., Radbruch A., Dörner T. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. // *Blood*. 2005. № 4 (105). C. 1614–1621.
106. Oltita, Ahner-roedler N.L.W., Malek R.S., Sebo T.J., Li C., Kyle R.A. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients // *Mayo Clinic Proceedings*. 2000. № 12 (75). C. 1264–1268.
107. Ozaki S., Abe M., Wolfenbarger D., Weiss D.T., Solomon A. Preferential expression of human λ -light-chain variable-region subgroups in multiple myeloma, AL amyloidosis, and Waldenström's Macroglobulinemia // *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1994. № 2 (71). C. 183–189.
108. Paccalin M., Hachulla E., Cazalet C., Tricot L., Carreiro M., Rubi M., Grateau G., Roblot P. Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases. // *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2005. № 4 (12). C. 239–245.
109. Piazza C., Cavaliere S., Foccoli P., Toninelli C., Bolzoni A., Peretti G. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: A series of 32 patients // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2003. № 7 (260). C. 349–354.
110. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S . Coats A., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.-P., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T . Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., Van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Russian Journal of Cardiology*. 2017. № 1. C. 7–81.

111. Poovaneswaran S., Razak A.R.A., Lockman H., Bone M., Pollard K., Mazdai G. Tracheobronchial amyloidosis: utilization of radiotherapy as a treatment modality. // *Medscape journal of medicine*. 2008. № 2 (10). C. 42.
112. Poshusta T.L., Sikkink L.A., Leung N., Clark R.J., Dispenzieri A., Ramirez-Alvarado M. Mutations in specific structural regions of immunoglobulin light chains are associated with free light chain levels in patients with AL amyloidosis // *PLoS ONE*. 2009. № 4 (4).
113. Quock T.P., Yan T., Chang E., Guthrie S., Broder M.S. Epidemiology of AL amyloidosis : a real-world study using US claims data // *Blood advances*. 2018. № 10 (2). C. 1046–1053.
114. Rajmohan R., Reddy P.H. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. № 4 (57). C. 975–999.
115. Rath-Wolfson L., Bubis G., Shtrasburg S., Shvero A., Koren R. Seminal Tract Amyloidosis: Synchronous Amyloidosis of the Seminal Vesicles, Deferent Ducts and Ejaculatory Ducts // *Pathology and Oncology Research*. 2017. № 4 (23). C. 811–814.
116. Ravindran A., Grogg K.L., Domaas D.A., Go R.S. Polyclonal Localized Light Chain Amyloidosis—A Distinct Entity? // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2016. № 10 (16). C. 588–592.
117. Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M., Filigheddu M.T., Trujillo D., Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. // *Clinical epidemiology*. 2014. (6). C. 369–377.
118. Reimann H.A., Koucky R.F., Eklund C.M. Primary Amyloidosis Limited to Tissue of Mesodermal Origin. // *The American journal of pathology*. 1935. № 6 (11). C. 977–988.
119. Ren S., Ren G. External beam radiation therapy is safe and effective in treating primary pulmonary amyloidosis // *Respiratory Medicine*. 2012. № 7 (106). C. 1063–1069.

120. Rezk T., Lachmann H.J., Fontana M., Sachchithanatham S., Mahmood S., Petrie A., Whelan C.J., Pinney J.H., Foard D., Lane T., Youngstein T., Wechalekar A.D., Bass P., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor // *Kidney International*. 2017. № 6 (92). C. 1476–1483.
121. Röcken C., Kronsbein H., Sletten K., Roessner A., Bässler R. Amyloidosis of the breast // *Virchows Archiv*. 2002. № 5 (440). C. 527–535.
122. Rokitansky C. von «Handbuch d. pathologischen Anatomie» / C. von Rokitansky, Vienna:, 1842. 311-312 c.
123. Rose G.E., Plowman P.N., Donnell O. The Use of Radiotherapy for the Treatment of Localized Orbital Amyloidosis // *Orbit*. 2008. № December 2007 (27). C. 432–437.
124. Ross P., Magro C.M. Clonal light chain restricted primary intrapulmonary nodular amyloidosis // *Annals of Thoracic Surgery*. 2005. № 1 (80). C. 344–347.
125. Ryan R.J.H., Sloan J.M., Collins A.B., Mansouri J., Raje N.S., Zukerberg L.R., Ferry J.A. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with amyloid deposition // *American Journal of Clinical Pathology*. 2012. № 1 (137). C. 51–64.
126. Sayed R.H., Wechalekar A.D., Gilbertson J.A., Bass P., Mahmood S., Sachchithanatham S., Fontana M., Patel K., Whelan C.J., Lachmann H.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Natural history and outcome of light chain deposition disease // *Blood*. 2015. № 26 (126). C. 2805–2810.
127. Schönland S.O., Hegenbart U., Bochtler T., Mangatter A., Hansberg M., Ho A.D., Lohse P., Röcken C. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: A systematic investigation of 117 patients // *Blood*. 2012. № 2 (119). C. 488–493.
128. Schröder R. Novel isolated cerebral AL λ amyloid angiopathy with widespread subcortical distribution and leukoencephalopathy due to atypical monoclonal plasma cell // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009. № 3 (68). C. 286–299.

129. Selkoe D.J. Toward a Comprehensive Theory for Alzheimer's Disease. Hypothesis: Alzheimer's Disease Is Caused by the Cerebral Accumulation and Cytotoxicity of Amyloid β -Protein // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. № 1 (924). C. 17–25.
130. Serpell L.C., Sunde M., Benson M.D., Tennent G.A., Pepys M.B., Fraser P.E. The protofilament substructure of amyloid fibrils // *Journal of Molecular Biology*. 2000. № 5 (300). C. 1033–1039.
131. Serraj M. [и др.]. Pseudotumoral tracheobronchial amyloidosis mimicking asthma: A case report // *Journal of Medical Case Reports*. 2012. № 40 (6). C. 1–5.
132. Serraj M., Kamaoui I., Znati K., Kouara S., Sahnoune F., Amara B., Biaze M., Tizniti S., Amarti A., Benjelloun M. Analysis of plasma cell clonality in localized AL amyloidosis // *Amyloid*. 2008. № 1 (7). C. 41–45.
133. Shaw G.R. Nonsecretory plasma cell myeloma - Becoming even more rare with serum free light-chain assay: A brief review // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2006. № 8 (130). C. 1212–1215.
134. Shirahama, Tsuranobu; Cohen A. Analysis of the electron microscopic // *The Journal of cell biology*. 1967. № 15 (33). C. 679–708.
135. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J.M., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines // *Amyloid*. 2016. № 4 (23). C. 209–213.
136. Skinner M., Anderson J.J., Simms R., Falk R., Wang M., Libbey C.A., Jones L.A., Cohen A.S. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: A randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only // *American Journal of Medicine*. 1996. № 3 (100). C. 290–298.
137. Sletten K., Westermark P., Pitkanen P., Thyresson N., Olstad O.K. Amino Acid Sequences in Amyloid Proteins of Kill Immunoglobulin Light-Chain Origin // *Scandinavian Journal of Immunology*. 1983. № 6 (8). C. 557–560.

138. Sletten K., Westermark P., Natvig J.B. Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid* // *Journal of Experimental Medicine*. 1976. № 4 (143). C. 993–998.
139. Sommer P., Kumar G., Lipchik R.J., Patel J.J. Tracheobronchial amyloidosis managed with multimodality therapies // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2014. № 2 (8). C. 48–52.
140. Soto C., Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases // *Nature Neuroscience*. 2018. № 10 (21). C. 1332–1340.
141. De Sousa M.M., Vital C., Ostler D., Fernandes R., Pouget-Abadie J., Carles D., Saraiva M.J. Apolipoprotein AI and transthyretin as components of amyloid fibrils in a kindred with apoAI Leu178His amyloidosis // *American Journal of Pathology*. 2000. № 6 (156). C. 1911–1917.
142. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid // *The Journal of Pathology*. 1987. № 4 (153). C. 395–398.
143. Stevens P.E., Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. // *Annals of internal medicine*. 2013. № 11 (158). C. 825–830.
144. Stoor P. [и др.]. Local primary (AL) amyloidosis in the palate. A case report // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004. № 4 (33). C. 402–403.
145. Suesskind D., Auw-Haedrich C., Schorderet D.F., Munier F.L., Loeffler K.U. Keratoepithelin in secondary corneal amyloidosis // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006. № 6 (244). C. 725–731.
146. Takahashi M., Hoshii Y., Kawano H., Gondo T., Yokota T., Okabayashi H., Shimada I., Ishihara T. Ultrastructural evidence for the formation of amyloid fibrils within cardiomyocytes in Isolated Atrial Amyloid // *Amyloid*. 1998. № 1 (5). C. 35–42.

147. Thompson L.D.R., Derringer G.A., Wenig B.M. Amyloidosis of the Larynx: A Clinicopathologic Study of 11 Cases // *Modern Pathology*. 2000. № 5 (13). C. 528–535.
148. Truhan A.P., Garden J.M., Roenigk H.H. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: Immunohistochemical evaluation and treatment with the carbon dioxide laser // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1986. № 6 (14). C. 1058–1062.
149. Truong M.T., Kachnic L.A., Grillone G.A., Bohrs H.K., Lee R., Sakai O., Berk J.L. Long-term results of conformal radiotherapy for progressive airway amyloidosis // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012. № 2 (83). C. 734–739.
150. Tsang R.W., Campbell B.A., Goda J.S., Kelsey C.R., Kirova Y.M., Parikh R.R., Ng A.K., Ricardi U., Suh C.O., Mauch P.M., Specht L., Yahalom J. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2018. № 4 (101). C. 794–808.
151. Tsuji W., Takeuchi E., Oka S., Yamashita T., Yotsumoto F. Localized primary amyloidosis of the breast: a case report and review of the literature. // *BMC surgery*. 2016. № 1 (16). C. 62.
152. Turiak L., Kaszás B., Katona K., Lacza Á., Márk L., Vékey K., Drahos L., Tornóczky T. Localized Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract: Complex Analysis of the Cellular Infiltrate and the Amyloid Mass // *Analytical Cellular Pathology*. 2019. (2019). C. 1–9.
153. Vidal R.G., Ghiso J., Gallo G., Cohen M., Gambetti P.L., Frangione B. Amyloidoma of the CNS. II. Immunohistochemical and biochemical study. // *Neurology*. 1992. № 10 (42). C. 2024–8.
154. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J., Theis J.D., Bergen H.R., Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens // *Blood*. 2009. № 24 (114). C. 4957–4959.

155. Vrana J.A., Theis J.D., Dasari S., Mereuta O.M., Dispenzieri A., Zeldenrust S.R., Gertz M.A., Kurtin P.J., Grogg K.L., Dogan A. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics // *Haematologica*. 2014. № 7 (99). C. 1239–1247.
156. Walsh N.M., Lano I.M., Green P., Gallant C., Pasternak S., Ly T.Y., Requena L., Kutzner H., Chott A., Cerroni L. AL Amyloidoma of the Skin/Subcutis // *American Journal of Surgical Pathology*. 2017. № 8 (41). C. 1069–1076.
157. Westermark P., Sletten K., Pitkänen P., Natvig J.B., Lindholm C.-E. Localized laryngeal amyloidosis: Partial characterization of an amyloid fibril protein al // *Molecular Immunology*. 1982. № 3 (19). C. 447–450.
158. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? // *Upsala journal of medical sciences*. 2012. № 2 (117). C. 244–250.
159. Westermark P. Amyloid in the islets of Langerhans : Thoughts and some historical aspects // *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2011. № August (116). C. 81–89.
160. Xu L., Frazier A., Burke A. Isolated pulmonary amyloidomas: report of 3 cases with histologic and imaging findings. // *Pathology, research and practice*. 2013. № 1 (209). C. 62–66.
161. Yahya R.S. Al Treatment of primary cutaneous amyloidosis with laser: a review of the literature // *Lasers in Medical Science*. 2016. № 5 (31). C. 1027–1035.
162. Yamada M., Naiki H. Cerebral Amyloid Angiopathy / M. Yamada, H. Naiki, 1-е изд., Elsevier Inc., 2012. 41-78 с.
163. Yoshino T., Ohara S., Moriyama H. Occlusive dressing therapy using dimethyl sulfoxide in a patient presenting with primary localized amyloidosis of the urinary bladder : a case report // *JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS*. 2013. № 7 (191). C. 1–4.
164. Zhao H.L., Lai F.M.M., Tong P.C.Y., Zhong D.R., Yang D., Tomlinson B., Chan J.C.N. Prevalence and Clinicopathological Characteristics of Islet Amyloid

in Chinese Patients with Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2003. № 11 (52). C. 2759–2766.