

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

На правах рукописи

Рамеев Вилен Вилевич

**Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в
прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики
и улучшения прогноза**

14.01.29 - Нефрология

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук

Мухин Николай Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Лысенко Лидия Владимировна

Москва – 2019

Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. История изучения амилоидоза, принципы классификации.	12
1.2. Реактивный АА-амилоидоз.....	21
1.2.1. Этиология и распространенность АА-амилоидоза	21
1.2.2. Белок-предшественник АА-амилоидоза - SAA	23
1.2.3. АА-амилоидогенез и механизмы хронического воспаления	25
1.2.4. Аутовоспалительные заболевания	28
1.2.5. Методы диагностики и оценки активности аутовоспалительных заболеваний	36
1.2.6. Клинические проявления, оценка прогноза и лечение АА-амилоидоза.	41
1.3. AL-амилоидоз.....	44
1.3.1. Современные представления об олигосекреторных моноклональных гаммапатиях.....	44
1.3.2. AL-амилоидоз как вариант моноклональных гаммапатий, клинические проявления, оценка прогноза и методы лечения	49
1.4. ATTR-амилоидоз.....	57
Глава 2. Материалы и методы исследования	63
2.1. Группы больных, включенных в исследование.....	63
2.2. Методы исследования.....	73
2.3. Статистическая обработка данных.....	74
Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение.....	76
3.1. Структура клинических вариантов системного амилоидоза. Типирование амилоидоза.....	76
3.1.1. Частота выявления и спектр форм амилоидоза, выявленного в клинике внутренних болезней и их динамика за период 1995-2017гг	76
3.1.2. Оценка современных методов типирования разных форм системного амилоидоза.....	80
3.2. АА-амилоидоз - проблемы диагностики, оценки прогноза и лечения вторичного АА-амилоидоза	90
3.3. AL-амилоидоз – клиническая характеристика, алгоритм диагностики, оценка методов лечения	140
3.4. Семейные формы амилоидоза в России, перспективы развития проблемы.....	181
Заключение	194
Выводы	197
Практические рекомендации.....	198
Список сокращений	201
Список литературы	204

Введение

Актуальность проблемы.

За последние несколько десятилетий существенно изменились многие представления, касающиеся проблемы амилоидоза. Установление гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл позволило приблизиться к пониманию механизмов развития отдельных форм амилоидоза, создать новую классификацию амилоидоза и обосновать дифференцированные подходы к лечению [14]. Значительно расширились возможности выявления патологического процесса, в т.ч. амилоидоза на этапе ранних молекулярных изменений при изучении биомаркеров в биологических жидкостях и биопсированных тканях, полученных в субклиническом периоде болезни. Так, освоение современных методов выявления моноклональных белков дало основание для понимания проблемы моноклональной гаммапатии (МГ) как значительно более частой, имеющей общетерапевтическое значение [15]. В настоящее время AL-амилоидоз, ассоциированный с МГ, уже не относится к эксклюзивно редкой, трудной для диагностики патологии и априори неблагоприятной в отношении прогноза. С другой стороны, изучение молекулярных основ воспаления привело к признанию важной роли в его развитии аутовоспалительных механизмов, основанных на активации врожденного иммунитета без вовлечения В и Т-лимфоцитов, что имеет прямое отношение к такому осложнению хронического воспаления, как AA-амилоидоз [16]. Внедрение в рутинную клиническую практику методов молекулярно-генетического исследования способствовало улучшению диагностики семейных форм амилоидоза [17].

Еще одной новационной чертой нынешнего периода является появление новых методов лечения, основанных на современных знаниях о молекулярных основах патогенеза амилоидоза, коренным образом поменявших существовавшее

до середины 1990-х годов мнение об амилоидозе как абсолютно фатальном заболевании, не поддающемся лечению.

Возможности более ранней диагностики и новые подходы к лечению системного амилоидоза изменили к лучшему прогноз больных и одновременно оказали влияние на характер клинических проявлений заболевания. В связи с этим неизбежно встает вопрос о разработке новых критериев дифференциальной диагностики и ведения больных системным амилоидозом с учетом изменившихся особенностей клинического течения, структуры факторов риска и подходов к лечению.

Степень разработанности темы.

С учетом указанных изменений в современном понимании проблемы амилоидоза требует существенной коррекции сложившаяся практика ведения больных разными формами системного амилоидоза в отечественном здравоохранении. Имеющиеся стандарты недостаточно учитывают эффективность диагностики разных типов амилоидоза, их соотношение, современные тенденции выживаемости больных. В практике ведения АА-амилоидоза обращает на себя внимание недостаточная чувствительность применяемых методов диагностики воспаления, не позволяющая выявлять субклиническую активность и патогенетические варианты воспаления, что имеет прямое отношение к выбору методов лечения. При лечении AL-амилоидоза важное значение имеет адекватная оценка прогноза больных, в первую очередь, тяжести кардиопатии, но также других органных вовлечений с учетом их взаимодействий. Система оценки прогноза у таких больных является одной из самых обсуждаемых тем в литературе, при этом возможны различные подходы к оценке прогноза. До недавнего времени в практике ведения больных системным амилоидозом мало учитывалась необходимость диагностики и лечения редких наследственных форм амилоидоза, эта проблема также требует включения в круг актуальных проблем клинической практики.

Цель и задачи исследования.

Целью настоящего исследования было разработать стратегию ведения больных разными формами системного амилоидоза, выявить наиболее информативные маркеры для улучшения диагностики, оценки прогноза и оптимизации методов лечения.

В связи с этим решались следующие задачи.

1. Изучить динамику изменения частоты выявления отдельных форм системного амилоидоза среди больных многопрофильного терапевтического стационара за последние 20 лет и на этом основании оценить современную структуру системного амилоидоза в России.
2. Уточнить спектр причин реактивного АА-амилоидоза на современном этапе, основные клинические варианты, принципы мониторингирования его течения, выявить ведущие факторы прогноза.
3. Охарактеризовать клинические и патофизиологические особенности AL-амилоидоза, темпы прогрессирования в зависимости от лежащих в его основе механизмов, обосновать применение молекулярных биомаркеров для диагностики, оценки прогноза течения и эффективности лечения.
4. Обобщить собственный опыт наблюдения редкой в России формы ATTR-амилоидоза, подтвердить роль в его диагностике современных молекулярно-генетических методов.
5. На основе полученных результатов предложить и обосновать усовершенствованный междисциплинированный подход к ведению больных разными формами амилоидоза.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В клинических условиях на большой группе больных системным амилоидозом отработана стратегия диагностики и лечения этого заболевания. Показана недостаточная эффективность единственного иммуногистохимического

метода для точного установления клинического варианта системного амилоидоза, обоснована необходимость применения совокупности диагностических методов в соответствии с отработанным алгоритмом.

В предложенной стратегии ведения установлены ключевые клинико-диагностические проблемы ведения больных отдельными формами системного амилоидоза. Применительно к АА-амилоидозу такой проблемой является адекватная диагностика субклинического воспаления и установление его типа, что имеет также важное теоретическое значение, т.к. позволяет приблизиться к пониманию критериев относительно нового понятия аутовоспаления. В работе показано, что ключевой проблемой ведения больных AL-амилоидозом является не только выявление МГ, но также правильная оценка прогноза заболевания, при этом необходим адекватный учет различных межорганных взаимодействий в условиях системного поражения. В частности, в прогрессирование AL-амилоидоза наиболее весомый вклад вносит выраженность и патофизиологический вариант кардиоренального синдрома. Эти результаты имеют также прямое отношение к таким теоретическим вопросам как преимущественная органотропность заболевания, механизмы прогрессирования кардиопатии, нефропатии и других органных вовлечений, патогенность МГ.

В работе показана не только практическая актуальность диагностики редких наследственных форм системного амилоидоза, но также на основе собственного материала проведен критический анализ теоретических положений о связи этнических и клинических особенностей ATTR с вариантами генотипа.

Научная новизна.

На базе многопрофильной медицинской организации федерального значения проанализировано наибольшее в отечественной медицинской практике число наблюдений системного амилоидоза, констатировано изменение современной структуры амилоидоза, продемонстрирована тенденция к увеличению числа больных AL-типом за счет лучшей выявляемости амилоидогенных форм МГ.

Показано значение заболеваний с аутовоспалительным механизмом как реальной причины АА-амилоидоза на современном этапе. Уточнение клинических особенностей отдельных форм системного амилоидоза позволило создать основу для разработки современных медицинских стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза. Результаты исследования позволили впервые обосновать индивидуальный подход к применению у больных системным амилоидозом молекулярно-биологических и генетических методов.

Положения, выносимые на защиту.

1. В условиях отчетливой тенденции к уменьшению частоты АА-амилоидоза и нарастания частоты AL-амилоидоза, установления наличия устойчивой когорты больных ATTR-амилоидозом среди населения России необходимо констатировать, что не существует единственного дифференциально-диагностического метода определения типа амилоидоза. При несомненном приоритете морфологического метода, требующего эффективной стандартизации, обязательными компонентами дифференциальной диагностики должны быть молекулярно-генетические исследования для выявления мутаций транстиретина, высокочувствительные методы иммунохимического исследования сыворотки и мочи для определения МГ, ассоциированных с AL, идентификация предрасполагающих к АА воспалительных заболеваний с обязательной оценкой маркеров острой фазы воспаления, включая, по возможности, исследование SAA и чувствительного маркера аутовоспаления S100A12.
2. Рост значимости аутовоспалительных заболеваний (AB3) среди причин АА-амилоидоза, нередко в условиях нечетких клинических диагностических критериев, повышает необходимость применения эффективных методов диагностики аутовоспаления и среди них высокочувствительного маркера активации нейтрофилов – сывороточного белка S100A12. Для определения четких показаний к назначению активной базисной противовоспалительной

терапии важное значение имеет не только правильная оценка активности воспалительного заболевания, но и своевременное проведение скрининговых малоинвазивных биопсий с исследованием на амилоидоз.

3. Характерная для AL-амилоидоза выраженная системность поражения с вовлечением помимо почек также и сердца, нервной системы (в т.ч. ортостатической гипотензии – ОГ) является главным фактором прогрессирования заболевания, при этом первостепенной задачей является недопущение/торможение развития почечной недостаточности (ПН), что требует своевременного установления диагноза и раннего начала лечения. Основным способом эффективного лечения AL-амилоидоза на современном этапе является применение схем с использованием бортезомиба, что обосновывает включение этих схем в стандарты ведения больных с олигосекреторными МГ, ассоциированными с AL.
4. Считавшиеся ранее нехарактерными для населения России редкие семейные формы системного амилоидоза, в частности ATTR, благодаря применению современных диагностических подходов встречаются с частотой, близкой к среднеевропейскому показателю для неэндемичных зон. Это является основанием для включения в современные стандарты обследования больных системным амилоидозом методов молекулярно-генетического выявления мутаций транстиретина и сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция, которые в части случаев имеют преимущество перед морфологическими методами.

Степень достоверности и апробация результатов.

Апробация работы состоялась 2 июня 2019 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М.Сеченова, кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова. Материалы работы доложены на 49-м Международном

конгрессе Европейской Ассоциации Нефрологов-Европейской Диализной ассоциации 2012г. (ERA-EDTA), VIII съезде НОНР, Москва, 11-13 ноября 2015г., Международном конгрессе Европейского Общества Кардиологии 2017г. (ESC Congress), Российском Национальном конгрессе Кардиологов 2017г., Научной конференции «Декабрьские чтения» в клинике им. Е.М.Тареева (2016, 2017, 2018гг.), Научно-практической конференции ЦФО РФ Нефрологические и хирургические проблемы трансплантированной почки и диализа (2017, 2018гг.).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии в теоретическом обосновании (поиск и анализ литературы по теме диссертации) и практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое обследование, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Автором освоены методики определения SAA и S100A12 сыворотке крови (иммуноферментный анализ), количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов (ЛЦИ) методом Freelite (иммунотурбидиметрический метод на биохимическом анализаторе). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике УКБ №3 клиники нефрологии им. Е.М.Тареева, основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и врачей по программам повышения квалификации кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии МПФ Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.29 – нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 4, 5 и 6 паспорта нефрологии.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2,3 и 4 паспорта внутренних болезней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в т.ч. 10 оригинальных работ (из них 4, включены в электронную базу данных Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 228 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 238 источников, из которых 13 отечественных и 225 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками, 25 таблицами, содержит 19 клинических наблюдений.

База проведения исследования

Исследование проведено в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница №3) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (директор – академик РАН, профессор Н.А. Мухин). Общеклинические и специальные исследования

проведены в подразделениях Первого МГМУ имени И.М. Сеченова: в межклинической иммунологической лаборатории (зав. – А.Г.Серова), в межклинической биохимической лаборатории (зав. – Т.Н. Александровская), изучение биопсийного материала выполнено профессором В.А. Варшавским на кафедре патологической анатомии.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. История изучения амилоидоза, принципы классификации.

Амилоидоз рассматривают в настоящее время как группу заболеваний, общим признаком которых является отложение в тканях и органах (почках, сердце, печени, селезенке, нервной системе и др.) фибриллярного гликопротеида амилоида. Фибриллярная структура амилоида была доказана A.S.Cohen и E.Calkins [18] с помощью электронного микроскопа в 1959г. Свойством амилоида, отличающим его от других фибриллярных протеидов тканей (коллаген, эластин), является способность к двойному лучепреломлению в поляризованном свете, обусловленному кросс- β -складчатой конформацией амилоидной фибриллы. Выявление этого свойства с помощью окраски гистологических препаратов Конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете лежит в основе диагностики любого типа амилоидоза.

По мнению R.Kyle первым аутопсийным описанием амилоидоза является публикация голландского врача и поэта из Амстердама Nicolaes Fonteyn в 1639г. [19,20] Он наблюдал молодого мужчину с асцитом, желтухой и носовыми кровотечениями, у которого были выявлены абсцесс печени и гигантская селезенка, содержащая множество белых камней («саговая селезенка»). Это и похожее наблюдение Thomas Bartholin были включены наряду с почти тремя тысячами других примеров различных патологических процессов в известную энциклопедию-коллекцию Theophili Boneti «Sepulchretum sive Anatomia Practica», (1679г.) [19,20]. Третьим описанием амилоида считают публикацию Jeremiah Wainewright (1722), который наблюдал глиноподобное вещество в составе гигантской печени у больного с плотными отеками ног. Позднее (1789г.) первый

медик короля Людовика XVIII, инициатор создания Парижской медицинской академии барон Antoine Portal, проведя аутопсию умерших пожилой женщины и 8-летнего мальчика со скрофулой (туберкулез шейных лимфоузлов), назвал найденное им в печени и селезенке этих умерших больных вещество "сальным", о чем писал в своих письмах друзьям (1803, 1818гг.). Однако широкому кругу медицинской общественности проблема амилоидоза стала известна благодаря работам знаменитого австрийского патолога чешского происхождения Carl Rokitansky. В своем учебнике патологической анатомии ("Handbuch der speciellen pathologischen Anatomica"), изданном в Вене в 1842г., под названием «сальная печень» ("Die speckige Leber") этот исследователь описал изменения, характеризующиеся значительным увеличением печени вследствие ее инфильтрации веществом серого цвета, напоминающим альбумин или желатин, который мог выявляться также в селезенке и почках у больных скрофулой, сифилисом и другими хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями [19,20].

Внимание С. Rokitansky к проблеме амилоидоза было обусловлено тем, что эта патология являлась яркой иллюстрацией теоретических воззрений ученого, одного из ведущих представителей гуморального направления в патологии. Основной причиной болезненных изменений, по его мнению, является нарушение состава «соков» (жидкостей) организма – дискразия. Положительной стороной этой концепции было понимание болезни как общей реакции организма, местный патологический процесс рассматривался как проявление общего заболевания. Например, «сальное» вещество (гуморальный продукт «дискразии Рокитанского»), инфильтрирует органы, нарушая их деятельность. Несмотря на то, что с позиций современных представлений эта теория выглядит причудливой фантазией, она обнажает часто встречающееся свойство амилоидоза – системность поражения, свойство малодоступное для взгляда современной узкой медицинской специальности или пресловутого стандарта обследования и поэтому прогрессивна по сути [19,20].

Во второй половине XIX века внимание исследователей было направлено на выяснение природы «сального» вещества. Так, в 1853г. R.Virchow после предварительной экспозиции «сального» вещества в иоде обработал его серной кислотой и обнаружил, что исследуемый материал изменил окраску сначала на коричневый, затем на голубой. Этот феномен позволил предположить полисахаридную, крахмалистую природу «сального» вещества и назвать его амилоидом, в переводе с латинского – крахмалоподобным. В результате исследований XX века (O.Hanssen, 1908) было показано, что полисахариды составляют не более 4% массы амилоида, однако термин «амилоид» и «амилоидоз» закрепились, в т.ч. под влиянием научного авторитета R.Virchow, которого в дальнейшем P.Schwartz сравнивал с Христофором Колумбом, открывшим, на самом деле, Америку, а не Вест-Индию. Однако гораздо важнее, что R.Virchow открыл принципиальное свойство амилоида – метакромазию, иначе свойство двойного лучепреломления, в этом смысле амилоид действительно напоминает крахмал [19-21].

Работы R.Virchow положили начало широкой дискуссии о природе амилоида в среде исследователей. Термин «амилоидная дегенерация» поддержал George Budd, перу которого принадлежит первое наиболее подробное клиническое описание вторичного амилоидоза у 5 больных разными формами туберкулеза. В монографии “On diseases of the liver” (1845г.) George Budd подробно описывает морфологию и клинические проявления амилоидоза печени, при этом замечает, что одновременно отмечается более выраженное поражение почек, несмотря на то, что в них амилоида обычно меньше по сравнению с печенью. В 3-м издании своей монографии (1857г.) George Budd посвятил амилоидозу главу из 25 страниц, в которой подтвердил данные R.Virchow собственными гистохимическими исследованиями, но в то же время обнаружил, что амилоид имеет скорее альбуминоподобную природу [19,20].

Несмотря на это, многие исследователи по-прежнему настаивали на термине «сальная болезнь», Samuel Wilks в двух статьях (1856г. и 1865г.) собрал 96

подробных наблюдений, большинство из которых были представлены «сальной болезнью», причем среди этих наблюдений два считают первым описанием первичного амилоидоза. На основании своих наблюдений 16 мая 1871г. S.Wilks и его сподвижники W.Marcet, J.S.Bristowe, J.Andrew, W.H.Dickinson издали отчет комитета по «сальной болезни», где они доказывали принадлежность амилоида к веществу «сальной» (липидной) природы, содержащему холестерин [19,20].

В этой дискуссии не было обращено внимание на работы N.Friedreich, A.Kekulé, которые еще в 1859г. показали, что амилоид не только не относится к веществам липидной природы, но не является также и целлюлозой или крахмалом. Изучая химические свойства амилоидных депозитов, исследователи установили их белковую природу. Тем не менее, эти исследования тогда остались незамеченными и не повлияли на ход дискуссии. Кроме того, оставалось вне внимания и допущение о возможности развития первичного амилоидоза [22].

Несмотря на то, что S.Wilks описал 2 наблюдения амилоидоза в качестве первичной болезни (1856, 1865), представления о клиническом портрете больного амилоидозом во второй половине XIX века основывались главным образом на работах Meckel (1853), утверждавшего, что амилоидоз обычно является второй болезнью. При этом важной заслугой Meckel было описание полиорганного поражения при амилоидозе [19,20].

До 20-х годов XX века все исследования амилоидоза проводились на аутопсийном материале, прижизненная диагностика стала возможной только в 1922г., благодаря методу, предложенному H.Bennhold, который вводил краситель Конго-красный внутривенно и по клиренсу красителя с мочой судил о степени его задержки в организме вследствие наличия амилоидоза. В настоящее время этот метод не применяется, однако он позволил начать изучение проблемы амилоидоза в условиях клиники внутренних болезней и обратить внимание на многообразие форм амилоидоза [19,20].

Так, Otto Lubarsch в 1929г. выделил первичный амилоидоз в самостоятельную форму, предложив следующие диагностические критерии,

отличающие его от вторичного амилоидоза: 1) отсутствие предшествующего или сопутствующего заболевания, 2) преимущественное поражение мезодермальной ткани, непостоянство окрасочных реакций амилоида (часто отрицательная проба с конго-красным), 3) склонность к образованию узловатых депозитов [19,20].

По свидетельству О.М.Виноградовой (1980) [1], уже первые клинические обзоры, опубликованные в 30-е годы XX века, привлекли внимание медицинской общественности к поразительному клинико-морфологическому сходству амилоидоза при множественной миеломе и первичного амилоидоза. А.Magnus-Levy (1931) наблюдал амилоидоз у 20% больных множественной миеломой и высказал предположение, что амилоид синтезируется плазматическими клетками, а К.Aritz (1940) подтвердил эту гипотезу, обнаружив в костном мозге больных первичным амилоидозом увеличенное количество плазматических клеток [19,20].

В 1935 году Н.А.Reimann и соавт. описали локальную опухолевидную форму амилоидоза, при которой отложения амилоида в виде узлов поражали только одну систему – респираторный тракт, мочевой пузырь и др. органы. В 1949г. D.C.Dahlin опубликовал свои 25-летние наблюдения больных амилоидозом –наблюдал 30 случаев вторичного, 7 первичного, 3 старческого и 1 опухолевидного амилоидоза [1].

В 20-30-е годы XX века были описаны также семейные формы амилоидоза. Наиболее подробное описание самого частого варианта наследственного амилоидоза было сделано в 1952г. С.Andrade. К 1970г. С.Andrade изучил 696 лиц из 173 семей, в которых были идентифицированы 284 больных семейным аутосомно-доминантным нейропатическим амилоидозом с преимущественным поражением нижних конечностей. Было описано множество других вариантов наследственного амилоидоза – нейропатического, кардиопатического, нефропатического, причем некоторые из них характерны для определенных эндемичных зон – португальский, датский, шведский, японский, финский и др. ареалы [1, 19,20].

Были предложены многочисленные классификации амилоидоза, однако исчерпывающего объяснения многообразию форм амилоидоза эти классификации не давали. В 1968г. были изданы материалы 1 симпозиума по амилоидозу, состоявшегося 24-28 сентября 1967г. в университете г.Гронинген в Нидерландах [22]. В работе симпозиума и подготовке издания участвовали ученые, внесшие существенный вклад в изучение амилоидоза, среди них C.Andrade, S.Battaglia, E.Calkins, A.S.Cohen, G.G.Glenner, T.J.Muckle, P.Schwartz, G.Teilmann и другие. Во вводной статье Erich Letterer сравнил проблему амилоидоза с древней загадкой – Сфинксом, изучением которой занимаются более полутора столетий, однако неизменно остается больше вопросов, чем ответов [22].

В 1969г. был совершен значительный прорыв в методологии изучения амилоида, израильский ученый Mordechai Pras показал [23], что белки в составе нерастворимого фибриллярного амилоида могут быть выделены в дистиллированной воде, что дало возможность изучения химического состава амилоида. Уже в 1971г. G.Glenner [24,25] доказал, что амилоид при первичном амилоидозе образован ЛЦИ, тем самым объяснив выявленную ранее Osserman (1964) частую ассоциацию первичного амилоидоза с протеинурией (ПУ) Бенс-Джонса. В том же 1971г. E.Ph.Benditt [26,27] показал, что при вторичном амилоидозе амилоид образован другим белком, который он назвал амилоидным А-белком. Впоследствии этими же исследователями был найден аналог этого белка в крови, названный сывороточным амилоидным А-белком (serum amyloid A-protein – SAA) [27,28].

Потребовалось еще около 30 лет, чтобы показать, что каждый вариант амилоидоза связан с преимущественной депозицией какого-либо одного белка-предшественника, специфичного для этой формы амилоидоза [29-41]. После этого была принята современная классификация амилоидоза (ВОЗ, 2003, последняя редакция в 2014г., табл.1 [14]), в основу которой положен принцип специфичности основного белка-предшественника амилоида (в настоящее время известно около 30 таких белков). Согласно этой классификации, вначале приводится тип амилоида, в

аббревиатуре которого указывается известный белок-предшественник и уже потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида - А (амилоидный А-протеин), L (ЛЦИ), TTR (транстиретин), β_2 M (β_2 -микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). Используют также производные наименования – иммуноглобулиновый амилоидоз (AL), транстиретиновый (ATTR) и др. (табл.1)

Из современной классификации следует, что диагностика амилоидоза предполагает 2 основных этапа: 1) выявление амилоида в биоптате ткани с помощью окраски конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете; 2) определение типа амилоида иммуногистохимическим методом с помощью антител к белкам-предшественникам амилоида.

Однако, очень быстро стали накапливаться данные, что иммуногистохимическое исследование может давать ложные результаты. Так, в 2002г. Н.J.Lachmann и соавт. обнаружили [42], что среди 316 больных AL-амилоидозом, несмотря на наличие у них МГ, при иммуногистохимическом исследовании у 195 (62%) в составе амилоида не было выявлено свечения с антисывороткой к каппа или лямбда ЛЦИ. С другой стороны, по мнению тех же исследователей, в непораженной ткани возможно неспецифическое свечение иммуноглобулинов.

Чтобы преодолеть недостатки иммуногистохимического исследования было рекомендовано проводить это исследование по сравнительной методике – с использованием панели антисывороток к различным белкам-предшественникам, однако такая методика не позволяет во всех случаях эффективно типировать амилоид. По мнению М.М.Picken, иммуногистохимическое исследование эффективно только у 85% больных [43]. Сходные данные приводит также М.Р.Owen-Casey [44]. Среди важнейших недостатков иммуногистохимического метода М.М.Picken называет необходимость иметь антисыворотку для каждого

Таблица 1. Современная классификация амилоидоза

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в т.ч. периодической болезни (ПБ) и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ , κ -ЛЦИ	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при множественной миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoAI	Аполипопротеин A-I	Амилоидная семейная полиневропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная семейная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrP ^{Scf}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный старческий амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете II типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

идентифицируемого белка, который необходимо определить, малую доступность антисывороток для многих белков, зависимость реактивности антисыворотки от методов фиксации, приготовления срезов, что влияет на специфичность. Достоинствами иммуногистохимического метода исследователь называет отсутствие необходимости фракционирования образца, чувствительность метода, относительную дешевизну, быстроту выполнения и широкую доступность метода. Таким образом, проблема типирования амилоидоза не является окончательно решенной и требует применения нескольких методов у каждого больного [237]. Среди наиболее перспективных исследователи называют протеомный анализ амилоида, выделенного из биопататов тканей [43].

Доступные данные о частоте системного амилоидоза весьма немногочисленны. До сих пор сохраняет актуальность исследование, проведенное в округе Олмстед (штат Миннесота, США) [45], согласно которому 95% доверительный интервал частоты амилоидоза с 1950 по 1989 с коррекцией на пол и возраст составляет 5,1-12,8 пациентов на миллион населения в год. Однако следует иметь ввиду, что в этом округе расположена всемирно известная клиника Мейо, статистика которой может отражать не только распространенность амилоидоза в округе, но и случаи амилоидоза среди больных, прибывших в клинику из других регионов США и стран мира, несмотря на то, что в группу исследования включались пациенты, проживающие в Олмстеде не менее года.

В 2013г. было опубликовано исследование из Великобритании [46] по оценкам которого распространенность системного амилоидоза превышает 8 случаев на миллион населения в год, среди которых 65% – AL, 18% – AA, 7% – старческий ATTR и 10% – наследственный ATTR, при этом общая распространенность системного амилоидоза в Великобритании составляет 20 на миллион населения. Сходные данные в 2012г. опубликовали также исследователи из Швеции по выборке из 949 больных, обследованных в период с 2001 по 2008гг. [47]; оцененная частота ненаследственного амилоидоза составила 8,3 на миллион населения в год, в т.ч. 3,2 на миллион для AL и 2 для AA. Годом позже были

опубликованы данные [48], указывающие на высокую частоту наследственного ATTR в Швеции, которая оказалась равной частоте вторичного AA-амилоидоза, что связано с эндемичностью Швеции по наследственному ATTR. Частота старческого ATTR сильно зависит от возрастной категории, по данным финских исследователей среди лиц старше 85 лет эту форму амилоидоза обнаруживают у 25% [49]. По данным исследователей из Испании примерно у 13% больных старше 60 лет с сердечной недостаточностью (СН) и сохранной фракцией выброса (ФВ) можно предполагать старческий ATTR [50].

1.2. Реактивный AA-амилоидоз

1.2.1. Этиология и распространенность AA-амилоидоза

Системный амилоидоз был описан в XIX веке в первую очередь как вторичная болезнь, среди причин которой исследователи указывали главным образом на тяжелые деструктивные процессы в тканях, обусловленные хроническими инфекционными нагноениями, такими как туберкулез, сифилис, остеомиелит. Вторичный амилоидоз как осложнение хронических нагноений оставался доминирующей формой болезни до середины XX века. Показательны в этом отношении данные прозектуры 1ММИ им.И.М.Сеченова за 1948-1972гг. [2], в тот период частота гнойно-деструктивных процессов среди причин амилоидоза достигала 61,7%, из них абсцессы легких и бронхоэктазии у 48,6% больных, туберкулез у 7,6%, остеомиелит у 6,6%, тогда как частота ревматоидного артрита (РА) составила только 11,1%. В то же время следует отметить, что этот период приходится на начало эры антибиотиков, ставших главной причиной сокращения частоты хронических нагноений среди причин вторичного амилоидоза. Первой улучшилась статистика туберкулеза, по тем же данным прозектуры 1ММИ

им.И.М.Сеченова, разделение всех аутопсий по пятилеткам (1948-52, 1953-57, 1958-62, 1963-67, 1968-72) показало снижение частоты туберкулеза среди причин амилоидоза (по отношению к общему числу аутопсий) к третьей пятилетке уже на порядок – с 0,19% до 0,02-0,04%. Наоборот, на тот же порядок увеличилась частота полиартритов – с 0,03% до 0,37%. К 1981г. Н.А.Мухин обобщил данные по 101 больному вторичным амилоидозом и констатировал, что хронические нагноения и туберкулез в совокупности к этому времени составляли только 36,6%, в то время как РА стал причиной амилоидоза у 31,7% [3]. Аналогичные данные приводят Л.Н.Кочубей, О.М.Виноградова и соавт. – частота хронических нагноений и туберкулеза в их группе из 146 больных составила 36%, РА – 35% [4]. По немногочисленной статистике клиники Mayo, опубликованной R.Kyle и M.Gertz в 1991г., частота хронических нагноений составила 17,2%, ревматических заболеваний – 65,6% [51]. Согласно более обширной статистике Британского Центра по изучению амилоидоза от 2007г. [52], включившей 374 больных, хронические инфекции составили не более 15% причин амилоидоза, в то время как РА – 33%. Изменился также спектр инфекций, осложняющихся амилоидозом, в статистике преобладали не столько инвалидизирующие гнойные деструкции, сколько хронический сепсис без тяжелых деструкций, среди причин которого возросло значение септических осложнений у наркоманов. В литературе описаны также случаи амилоидоза, осложнившего нагноение кист почек у больных с наследственным поликистозом [53].

В статистике Британского Центра по изучению амилоидоза [52], одной из более поздних среди обсужденных публикаций, обращает на себя внимание появление еще одной тенденции: среди воспалительных причин амилоидоза значительную долю составляет не столько РА, сколько семейные периодические лихорадки (СПЛ) и заболевания, протекающие с серонегативными полиартритами, совокупная доля которых превысила частоту РА – 41%.

1.2.2. Белок-предшественник АА-амилоидоза - SAA

После того, как E.P.Benditt выявил, что при этом типе амилоидоза амилоид образован SAA, вторичный амилоидоз стали именовать АА-амилоидозом. SAA-белок оказался, наряду с «С»-реактивным белком (СРБ), базовым белком острой фазы воспаления [54], концентрация которого при воспалении возрастает на 25% и более [5]. Концентрация остальных белков острой фазы воспаления (фибриноген, ферритин, сывороточный амилоидный Р-компонент, транстиретин, церулоплазмин, гемопексин, гаптоглобин, альбумин и др.) изменяется менее существенно. Медиана концентрации SAA в сыворотке здоровых людей составляет 3мг/л и может повышаться до 2000 мг/л в острую фазу воспаления [55]. Длительная гиперпродукция SAA может приводить к развитию вторичного АА-амилоидоза [56], в то время как снижение концентрации SAA ниже 10мг/л свидетельствует об удовлетворительном контроле активности воспалительных заболеваний и, соответственно, снижении риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [57].

Концентрация SAA обычно коррелирует с содержанием СРБ, концентрация которого во время воспаления может возрасть в 1000 раз. Учитывая широкую распространенность исследований на содержание СРБ в рутинной клинической практике, по его уровню можно косвенно судить о концентрации SAA. Главным преимуществом СРБ над СОЭ является быстрое нарастание при любом воспалении, независимо от морфологии клеток крови и концентрации иммуноглобулинов, и быстрая нормализация в результате эффективного лечения [55-60]. После воздействия стимула концентрация СРБ начинает повышаться в течение 4 часов, достигая максимума через 24-72 часа, и возвращается к норме после разрешения воспаления. Тяжесть воспаления коррелирует со степенью повышения СРБ [55,60].

SAA-белок вызывает индукцию ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, хемотаксис клеток иммунной системы к месту воспаления, но главным образом функционирует как аполипопротеин в составе ЛПВП [5]. В процессе транспонирования липидов из стенки сосудов внутрь ЛПВП SAA-белок меняет свою конформацию [54,55], изолируя гидрофобные молекулы липидов от гидрофильной среды крови, иначе гидрофобно-гидрофильный контакт может нарушить физические свойства крови как жидкости, что сделало бы невозможным выполнение кровью своей биологической функции. По-видимому, в способности к конформационным изменениям и наличии в структуре молекулы большой доли β -складчатой конформации заключается изначальная склонность SAA к амилоидогенезу. Примечательно, что очень многие аполипопротеины способны к амилоидогенезу – аполипопротеин A1, аполипопротеин A2, аполипопротеин E.

Однако для реализации амилоидогенных свойств необходима высокая локальная концентрация белка-предшественника, что приводит к образованию амилоидускоряющей субстанции [61] преимущественно макрофагами. Вероятно, по этой причине депозиты амилоида впервые были выявлены в селезенке и печени, где отмечается аккумуляция макрофагальных элементов [62-65]. В настоящее время аутофагия макрофагами белков-предшественников амилоида разных типов активно изучается и считается перспективным направлением в уточнении патогенеза амилоидоза и поиска подходов к терапии [64]. Этот механизм является основной причиной дискуссии о единстве и различиях между разными формами амилоидоза, т.к. участвует в развитии любой формы амилоидоза. Применительно к вторичному AA-амилоидозу явление макрофагальной аутофагии, наряду с воспалительной реактивностью SAA, является еще одним фактором сопряжения AA-амилоидогенеза и хронического воспаления. AA-амилоидоз легко воспроизводится у различных животных, за исключением крыс, под влиянием воспалительных стимулов антигенной и неантигенной природы, например, казеиновый амилоидоз.

1.2.3. АА-амилоидогенез и механизмы хронического воспаления

Правильная интерпретация ассоциации АА-амилоидоза и хронических воспалительных заболеваний является важнейшим вопросом при разработке мер профилактики, диагностики и лечения АА-амилоидоза. В этом отношении теория воспаления сама по себе является одной из базисных теоретических проблем при АА-амилоидозе.

Воспалительный ответ начинается с реакции неспецифического врожденного иммунитета [13], на этом этапе происходит распознавание патогена и активация цитокинов воспаления. Этому сегменту воспаления сейчас придают очень большое значение в связи с введением термина аутовоспаления, предложенного Michael F. McDermott на рубеже 2000-х годов для обозначения группы наследственных заболеваний, которые проявляются рецидивирующими пароксизмами лихорадки в сочетании с дерматитом, полисерозитом, артритом, приступы возникают без очевидных причин, в развитии воспаления не принимают участия клетки специфического иммунитета – В- и Т-лимфоциты, принципиальное значение имеет участие системы фагоцитов врожденного иммунитета – нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток [65,66]. В то же время показано, что механизмы аутовоспаления имеют принципиальное значение и в развитии таких частых заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартриты, в т.ч. хронические воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких.

Среди клеток системы фагоцитов в развитии аутовоспаления наибольшее значение придают нейтрофилу [67], который наиболее хорошо изучен при ПБ. Так, еще в 1974г. Л.В.Козловская и соавт. [11,12] продемонстрировали выраженную дегрануляцию нейтрофилов во время приступа ПБ по значительному уменьшению концентрации миелопероксидазы внутри нейтрофилов и одновременному ее возрастанию в крови больных. Помимо уничтожения патогенного фактора в задачи нейтрофила входит также непосредственное или

медиированное молекулярными трансдукторами взаимодействие с макрофагами и др. клетками [7,68,69].

Первичная активация нейтрофилов под влиянием раздражителя, проявляющаяся миграцией из сосудов в ткани, получает окончательное развитие при взаимодействии паттерн-узнающих рецепторов нейтрофилов (PRR) [69] с липидами, карбоангидратами, пептидами, ДНК и РНК патогенов. Активация Toll-подобных рецепторов (TLR) [70] повышает продукцию цитокинов и подавляет апоптоз [71], а NOD-рецепторы (NLR) индуцируют, в первую очередь, образование IL-1. Другим путем активации нейтрофилов является действие бактериальных компонентов, эндогенных лейкотриенов и хемокинов на рецепторы, ассоциированные с G-белками [72]. При аутоиммунных заболеваниях главным механизмом активации нейтрофилов является связывание опсоинов (IgG иммунные комплексы, C3b-компонент комплемента) [73].

Активированный нейтрофил использует несколько взаимосвязанных механизмов уничтожения патогена – фагоцитоз, следующие за фагоцитозом «респираторный взрыв» с высвобождением активных форм кислорода и оксида азота (NO), выделение пептидов и выработка аларминов. В группу аларминов включают белки теплового шока, S100-белки и B1 белок высокоподвижной фракции [74], эти белки после высвобождения среди прочих эффектов способны стимулировать PRR [75].

В 2004 г. Zychlinsky и соавт. [8,76] описал еще один путь активации нейтрофилов, предполагающий их гибель, – нетоз (netosis от аббревиатуры NET – neutrophilic extracellular traps – нейтрофильные внеклеточные ловушки). Во время нетоза происходит выброс из нейтрофила хроматина и содержимого гранул – миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы. Если дегрануляция и «респираторный взрыв» являются одномоментными реакциями нейтрофилов, то нетоз развивается длительно в течение 2-4 часов [77]. Хроматиновые сети-ловушки, помимо миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы сорбируют также кателицидин (LL-37), белки S100 и гистоны, которые сами могут обладать

противомикробным действием [78]. Основной задачей нетоза является защита организма в условиях массивной микробной атаки. Клетки, находящиеся в нетозе, не только продолжают развитие собственно процесса воспаления, но также могут инициировать тромбозы и повреждение сосудов [79].

Важным компонентом неспецифического и специфического иммунитета являются также макрофаги. Предшественники макрофагов моноциты мигрируют в место воспаления и подвергаются активации под влиянием нейтрофильных хемокинов (CCL2, CCL3, CCL19, CCL20) и других белков (S100 и антимикробные протеины), выделяемых нейтрофилами в процессе дегрануляции и нетоза. В этом процессе также важное значение имеют PRR – TLR, NLR и лектиновые рецепторы С-типа нейтрофилов [77]. Активированные провоспалительные макрофаги секретируют TNF- α , IL-1, IL-6, интерфероны и широкий спектр других медиаторов; через секрецию IL-12, IL-23, IL-4 и IL-13 принимают участие в регуляции активности Т-хелперов; подобно нейтрофилам активированные макрофаги способны продуцировать перекисные формы кислорода, NO и различные белки с противобактериальной активностью, такие как дефензин [80].

Важным механизмом ответа клеток врожденного иммунитета, в первую очередь, нейтрофилов и макрофагов, на активацию PRR является формирование инфламмасомы – внутриклеточной белковой платформы по синтезу IL-1 [81]. Для сборки инфламмасомы необходимы адапторные белки ASC (ассоциированный с апоптозом Speck-подобный белок, в составе которого имеются пирин (PYD) и CARD-домены [82]) и эффекторный белок каспаза [83] из группы аспаратат-специфичных протеасом, принимающих участие в воспалении и апоптозе. Основную роль в развитии воспалительных реакций играет каспаза-1, которая активирует цитокины IL-1 β , IL-18 и IL-33 [84,85]. Мутантные формы белков-компонентов инфламмасомы или ее регуляторов приводят к спонтанной сборке инфламмасомы и неконтролируемому синтезу IL-1 и являются причиной развития АВЗ.

1.2.4. Аутовоспалительные заболевания

Заболевания, связанные с мутациями белка NLRP3 (криопирин), непосредственно активирующим и формирующим инфламмасому (криопиринопатии) называют внутренними инфламмасомопатиями, при наличии мутаций в генах регуляторных белков (пирин, PSTPIP1 и мевалонаткиназа) – внешними инфламмасомопатиями [86].

Криопиринопатии (криопирин назван так из-за возможной провокации кожной сыпи и других проявлений заболевания общим переохлаждением [87–89]) включают следующие 3 фенотипических варианта: семейную холодовую крапивницу, синдромы Макла-Уэллса и NOMID-CINCA [90].

Семейная холодовая крапивница отличается наиболее легким течением и манифестирует приступами лихорадки (93%), вызываемой общим переохлаждением, болями в суставах (96%) и крапивницей (100%), развивающейся через 1 или 2 часа после общего переохлаждения и длящейся в течение 12-48 часов. Другими симптомами данного заболевания могут быть конъюнктивиты (84%), интенсивное потоотделение (78%), реже головокружения (67%), головные боли (58%), тошнота (51%) и полидипсия (53%) [91]. У 2% больных течение заболевания осложняет вторичный АА-амилоидоз [92].

При синдроме Макла-Уэллса также с детского возраста наблюдают крапивницу, лихорадку и артралгии/артриты, реже конъюнктивиты [93,94] и, в тяжелых случаях, асептический менингит. Отличительным признаком синдрома Макла-Уэллса является нейросенсорная тугоухость, которая обусловлена хроническим воспалением и деструктивными изменениями в кортиевом органе. У нелеченных больных, проживающих в Европе, амилоидоз развивается в 25-33% случаев [95].

Наиболее тяжелый фенотип криопиринопатий NOMID манифестирует уже в новорожденном периоде продолжительными эпизодами лихорадки, крапивницы,

поражения суставов и асептического менингита [96]. Состояние осложняется нейросенсорной тугоухостью, повышением внутричерепного давления, гидроцефалией, атрофией мозга, хроническим отеком и атрофией зрительного нерва. Вследствие гидроцефалии у детей отмечают значительно выступающие лобные бугры, увеличение объема черепной коробки, характерно наличие седловидного носа [97]. Вследствие перинатального инсульта, воспаления и атрофии мозга обычно констатируют задержку умственного развития. Избыточный рост хряща и нарушение кальцификации эпифизов у 30-40% больных NOMID приводят к деформациям суставов [98].

Как уже указывалось причиной внешних инфламмасомопатий являются структурные нарушения белков, регулирующих ее функции. Первым из таких белков был пирин, открытый в 1997г. Пирин кодируется геном MEFV, мутации гена приводят к развитию ПБ, клинические проявления которой подробно описаны S.Siegal [99], а в отечественной печати О.М. Виноградовой и соавт. [9].

Большинство мутаций, вызывающих ПБ, расположены в 10 экзоне гена MEFV [100], ответственного за белковый мотив, известный как B30.2/SPRY домен (PRYSPRY). Другими важными доменами пирина являются домены B-box, bZIP, суперспиральный домен и собственно домен пирин, давший название всему белку. В настоящее время отвергается изначальное предположение о пирине, как факторе транскрипции, основанное на выявлении в его структуре мотивов, характерных для ядерных белков гранулоцитов и дендритных клеток [101]. Имеются свидетельства, что пирин находится в цитоплазме клеток в ассоциации с тубулином и микротрубочками [9]. Это дает основания для лечения ПБ колхицином, который блокирует транспортные функции системы микротрубочек [102].

Пирин взаимодействует с ASC и CARD, которые в ассоциации с NLRP3 и каспазой являются основой криопириновой инфламмасомы, необходимой для продукции IL-1 β . По этой причине развитие ПБ связывают с неспособностью мутантного пирина выдерживать конкуренцию с прокаспазой за взаимодействие с ASC и, тем самым, эффективно подавлять ASC-зависимую активацию каспазы-1

[103], не исключена также возможность формирования собственной инфламмасомы мутантным пирином [104].

Похожие механизмы патогенеза обсуждают и при PAPA-синдроме, аббревиатура которого является сокращенным описанием его основных клинических проявлений – пиогенный асептический артрит, пиодерма гангренозум, акне [105]. Этот синдром обусловлен мутациями в гене PSTPIP1 [106], которые усиливают взаимодействие PSTPIP1 с пирином и инактивируют пирин, нарушая его функции [107]. Вероятно, в задачи пирина входит не только функция контроля сборки криопириновой инфламмасомы и секреции IL-1 β . Во всяком случае, отличие от ПБ, при PAPA-синдроме активация IL-1 β , по-видимому, имеет не такое принципиальное значение, что сказывается в том числе на клинических особенностях этого синдрома.

С дисфункцией пириновой инфламмасомы связан также синдром Маджеда, который характеризуется возникновением в новорожденном периоде мультифокального остеомиелита, нейтрофильного дерматоза и анемии, обусловленной низкой продукцией эритропоэтина [108]. Синдром Маджеда связывают с аутосомно-рецессивными мутациями в гене LPIN2 [109,110].

Нарушение регуляции функции инфламмасомы играет важную роль в патогенезе синдрома недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемии Д, HIDS) [86], обусловленном мутацией в гене этого фермента (MVK) [111]. Известно более 100 мутаций гена MVK, треть из которых являются патогенными [112]. Метаболический дефект заключается, по-видимому, в том, при этом синдроме нарушается синтез изопреноидов, метаболитов мевалоновой кислоты. Эти вещества необходимы для синтеза холестерина, витамина Д, но также участвуют в синтезе якорных соединений (долихол, фарнезилированные белки), с помощью которых клетка привязывает криопириновую инфламмасому к определенным компартментам клетки, вероятно через систему микротрубочек. В условиях дефицита изопреноидов, по-видимому, происходит не только дестабилизация внутриклеточной траектории компонентов

инфламмасомы, но также несвоевременное растормаживание ее функции с развитием воспалительной атаки [111-114]. У гомозиготных носителей чаще всего отмечают легкое или субклиническое течение HIDS, однако возможно также развитие тяжелого варианта течения, известного как мевалоновая ацидурия (МА) [113,114], проявляющегося тяжелыми нарушениями со стороны нервной системы, приводящими к смерти уже в раннем детском возрасте. Тяжесть течения HIDS коррелирует с остаточной ферментативной функцией патологического белка [115].

Приступы лихорадки при HIDS длительностью 3-7 дней возникают ежемесячно или несколько реже [116], чаще наблюдаются в детском и подростковом возрасте [117]. Среди провокаторов обсуждают вакцинации, травмы, операции или стресс. У больных HIDS часто выявляют двустороннюю лимфаденопатию (94%), абдоминалгии (72%) в сочетании с диареей (82%) и рвотой (56%) [118], сплено- и гепатомегалию [116], боли в суставах (80%), папулезную, уртикарную, нодулярную сыпь или пурпуру (80%) [116], реже отмечают боли в мышцах, язвы ротовой полости или половых органов [117].

К комплексным, или приобретенным инфламмасомапатиям относятся подагра и псевдоподагра. Это распространенные ревматические заболевания, вызываемые отложением кристаллов однозамещённых уратов натрия или дигидрата пирофосфата кальция в суставах и периартикулярных тканях, которое приводит к острому или хроническому воспалению. Исследования Martinon и соавт. [119], которые продемонстрировали принципиальное значение NLRP3 в индукции воспаления при депозиции в ткани солей мочевой кислоты или пирофосфата кальция существенно изменили представления о патогенезе подагры. Под влиянием указанных депозитов происходит активация каспазы-1 и секреция IL-1 β в макрофагах, однако такую реакцию не наблюдают в макрофагах, имеющих мутации, дезактивирующие гены ASC или NLRP. Более того, в мышинных моделях активация нейтрофилов вызывает кристалл-индуцированный перитонит, чего не происходит при недостаточности компонентов инфламмасомы [119].

Ключевая роль IL-1 в развитии кристаллических артропатий была показана также в эксперименте с мышами дефицитными по адаптерному белку MyD88, дефицит которого лишал мышей изначальной резистентности к воспалению, вызванному уратами [120]. Помимо экспериментальных данных, в настоящее время проводятся клинические исследования ингибитора IL-1 β анакинры по лечению подагры [121,122], которые подтверждают важное значение IL-1 β в патогенезе кристаллических артропатий.

В патогенезе различных фиброзирующих заболеваний – идиопатического легочного фиброза, криптогенного цирроза печени, ретроперитонеального фиброза, склерозирующего холангита и склеродермии в настоящее время также обсуждают роль дисфункций инфламмасомы. Так, у лиц, длительное время контактирующих с асбестом, показана способность альвеолярных макрофагов к выраженной гиперсекреции IL-1 β *in vitro* [123]. Существует предположение, что у лиц с идиопатическим легочным фиброзом, без очевидного профессионального пылевого фактора, также отмечается гиперпродукция IL-1 β и, по-видимому, также имеет значение каких-то ингалируемых из внешней среды стимуляторов альвеолярных макрофагов. Имеются данные, доказывающие связь развития идиопатического легочного фиброза с мутациями гена антагониста рецептора IL-1 [124]. Вдыхание препаратов, содержащих IL-1 β , способно вызвать у мышей легочный фиброз наподобие фиброза, индуцированного блеомицином [125]. Эти и другие данные, полученные в исследованиях на моделях мышей и в культурах клеток человека, свидетельствуют о важной роли IL-1 β в развитии идиопатического легочного фиброза и являются теоретическим обоснованием пилотных исследований по его лечению блокаторами IL-1.

Еще одним аутовоспалительным механизмом являются нарушения во внутриклеточном пути передачи сигнала через посредство NF- κ B, имеющие большое значение при синдроме Блау, болезни Крона.

Болезнь Крона – одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кишечника. Установлено, что риск развития болезни Крона

увеличивается при наличии некоторых мутаций NOD2. Иные мутации в гене этого белка являются причиной синдрома Блау, проявляющегося у детей, обычно в возрасте до 4 лет, хроническим увеитом, дерматитом и артритом [126]. Доказана роль таких же мутаций гена NOD2 и при саркоидозе детей [127], что позволило объединить синдром Блау и саркоидоз с началом в раннем возрасте являются в рамках единой нозологической формы – детского гранулематозного артрита. Эти мутации изменяют строение нуклеотид-связывающего домена белка, отвечающего за гидролиз АТФ и, тем самым, энергетическое обеспечение активации сигнальных путей. Мутации в этом же домене белка NLRP3 приводят к развитию криопиринопатий.

Третьим механизмом развития аутовоспаления является нарушение фолдинга белков. Примером этого механизма аутовоспаления является TRAPS (синдром, обусловленный мутацией растворимого рецептора к фактору некроза опухоли α). Причиной TRAPS является мутация в гене TNFRSF1A, который отвечает за синтез субъединицы p55 рецептора фактора некроза опухоли-альфа – TNF (TNFR1) [128]. При наличии мутации резко повышается сродство TNF и рецептора, при котором становится невозможным эффективное отделение комплекса цитокин-рецептор от мембраны клетки и развивается гиперэффект TNF. В настоящее время истинная частота TRAPS изучена недостаточно, однако выявляемость его в Германии по мнению некоторых исследователей довольно высока [129].

Заболевание в среднем начинается в возрасте 10 лет, однако имеются описания клинического дебюта и в пожилом возрасте, характеризуется лихорадочными приступами продолжительностью в среднем 14 дней в сочетании выраженными абдоминалгиями (у 77% больных), которые нередко протекают с перитонеальной симптоматикой, чем напоминают ПБ, у 1/3 больных проводят неоправданное хирургическое вмешательство [130]. Часто (64%) больные жалуются на миалгии, реже беспокоят уртикарная, макулярная сыпь, у половины больных диагностируют рецидивирующие конъюнктивиты и/или передний увеит,

периорбитальные отеки [131], часто развиваются артралгии/артриты (у 51% больных), воспаление плевры (у 32%) и поражение нервной системы – нередко головная боль (у 68%), возможны асептический менингит, неврит глазного нерва, поведенческие нарушения.

Амилоидоз осложняет течение TRAPS у 24% больных с мутацией, затрагивающей цистеиновые аминокислотные остатки в его структуре, и только у 2% – без данной мутации, как правило, при отсутствии адекватного лечения.

Ремиссию заболевания в большинстве случаев удается достичь назначением блокатора TNF этанерцептом [132], что доказывает принципиальное значение нарушений метаболизма TNF в патогенезе TRAPS. Однако опыт эффективного применения анакинры в лечении данного заболевания [133,134], указывает на широкие кооперативные эффекты разных цитокинов при этом заболевании, что требует дальнейшего изучения.

Механизм, похожий на патогенез TRAPS, лежит в основе анкилозирующего спондилита (АС, болезни Бехтерева) – АВЗ с полигенной предрасположенностью, характеризующегося воспалением и нарушением подвижности в суставах позвоночника, в первую очередь в илеосакральном сочленении. Хорошо известно наличие высокосignимой корреляции между экспрессией HLA-B27 и риском развития АС [135]. По-видимому, носительство HLA-B27 усиливает сродство этого антигена с его лигандом – интерфероном-гамма, с последующим гиперэффектом интерферона-гамма. Недавно было выявлено, что развитие данного заболевания может быть связано также с мутацией гена ARTS1, относящегося к генам кластера IL-1 [135]. Имеются указания на увеличение риска АС, болезни Крона и псориаза у носителей мутации рецептора IL-23 [136,137].

Ряд исследователей [86] относит к АВЗ некоторые наследственные заболевания, ассоциированные с патологией комплемента – у лиц с мутацией фактора Н может развиваться атипичный гемолитико-уремический синдром и возрастная дегенерация макулы [138,139]. При этом происходит активация каскада

провоспалительных реакций с последующим опосредованным нейтрофилами повреждением клеток [140].

Закономерно участие механизмов аутовоспаления также в патогенезе типичных аутоиммунных заболеваний – РА и СКВ [141]. Показано, что образование аутоантител при этих заболеваниях возникает нередко после экспозиции аутоантигенов, высвобождающихся в процесс нетоза – типичного аутовоспалительного феномена [142]. Аутоантитела, характерные для РА – ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированному протеину и др. способны самостоятельно запускать активацию нейтрофилов, приводя к альтерации тканей [143].

Ряд васкулитов – гранулематозный полиангиит (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематозный полиангиит (ЭГПА), связан с выработкой аутоантител, агрессия которых непосредственно направлена на антигены нейтрофилов. При этих заболеваниях наблюдают нейтрофильную и макрофагальную инфильтрацию стенок сосудов мелкого и среднего калибра, при этом не находят депозиты иммунных комплексов в тканях. АНЦА, направленные против продуктов цитоплазмы нейтрофилов – миелопероксидазы, протеиназы 3 и лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2. Антитела экспонируются на поверхности нейтрофилов и вызывают их активацию или апоптоз [144,145]. Fab-фрагмент АНЦА активирует нейтрофилы, а Fc-фрагмент вызывает дегрануляцию, высвобождение цитокинов и перекисных продуктов реакции «респираторного взрыва» [146]. Нейтрофилы, активированные АНЦА, усиливают воспалительный ответ, активируя В-лимфоциты и продукцию аутоантител [147]. Кроме того, нейтрофилы вступают в нетоз, что выявляется по обнаружению NET в гломерулах и почечном интерстиции [148].

Участие инфламмасомы в патогенезе аутоиммунных заболеваний на молекулярном уровне требует дальнейшего изучения, однако роль IL-1 в патогенезе ревматических заболеваний, в частности, РА доказана [149], в морфологических препаратах синовиальной оболочки пораженных суставов у

пациентов с обострением РА IL-1 выявляют в областях макрофагальной инфильтрации [150], известна способность IL-1 β активировать пролиферацию В-лимфоцитов и увеличивать время жизни Т-лимфоцитов [151]. Наконец, эффективность ингибиторов IL-1 в лечении РА также доказывает важность участия IL-1 в патогенезе этого заболевания [152].

По-видимому, существует ряд заболеваний (псориаз, гранулематозный полиангиит Такаясу и др.) в патогенезе которых можно в равной мере обсуждать роль как аутовоспалительных, так и аутоиммунных механизмов.

Итак, в настоящее время существуют неоспоримые доказательства не только генетически детерминированных АВЗ – семейных периодических лихорадок, но и заболеваний со смешанным, но преимущественно аутовоспалительным, патогенезом. Круг этих заболеваний достаточно широк, а совокупная распространенность достаточно велика. Практически все эти заболевания способны осложняться развитием вторичного АА-амилоидоза.

1.2.5. Методы диагностики и оценки активности аутовоспалительных заболеваний

Выявление аутовоспалительных реакций и оценка степени их активности в настоящее время становится важнейшим компонентом мониторинга течения и оценки результатов лечения хронических воспалительных заболеваний. Это позволяет не только повысить эффективность лечения, но и предупредить осложнения, в частности, вторичный АА-амилоидоз.

Рутинно применяемые лабораторные показатели активности воспаления, такие как уровень лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, выраженность анемии оказываются малоэффективными, особенно когда производится оценка амилоидогенного потенциала воспаления.

В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лейкоциты (ОНЛ) [141, 153,154]. В нескольких работах изучена способность этого показателя отражать активность воспаления при ПБ. Исследователи изучили ОНЛ в сравнении с количеством лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ и концентрацией СРБ у больных ПБ. Выявлено значительное повышение ОНЛ во время приступа ПБ (2,95 (1,91–3,46)), статистически значимых различий в его уровне между больными с ремиссией ПБ и здоровыми людьми не было. Таким образом, данный показатель хорошо отражает активность воспаления во время приступа ПБ, его способность отражать субклиническую активность воспаления остается сомнительной, особенно у больных, принимающих колхицин, поскольку данный препарат способен снижать стимулирующее действие цитокинов на клетки костного мозга и подавлять хемотаксис нейтрофилов [155,156].

Известно, что обострение АВЗ сопровождается увеличением уровней всех показателей острой фазы воспаления, например, у всех больных ПБ во время приступа концентрация СРБ превышает норму, СОЭ повышена у 88%, концентрация фибриногена – у 63%, лейкоцитоз наблюдают у 50% больных [157]. Однако у многих больных повышение острофазовых показателей отмечается и в период клинической ремиссии ПБ – концентрация СРБ увеличена у 30-90% больных в межприступный период [157-160] и указывает на сохранение субклинической активности аутовоспаления. Интересно отметить, что не только у больных ПБ, но и у их здоровых родственников-носителей мутации гена MEFV концентрация СРБ и SAA выше, чем у здоровых людей [157].

При изучении концентрации SAA в сравнении с другими стандартными показателями острофазового воспаления у 183 больных ПБ, в т.ч. у 80 с длительной ремиссией болезни (более 12 месяцев), принимавших колхицин, Duzova A. и соавт. [158] обнаружили нормальные значения СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина соответственно у 49,2%, 62,3%, 85,3% и 93,0% больных, однако нормальный уровень SAA<10 мг/л наблюдали лишь у 10 больных (менее 5%). Медиана SAA в

этом исследовании составила 74мг/л (6-1500мг/л). Эти данные четко указывают на низкую чувствительность СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина в диагностике субклинического воспаления, повышение этих параметров в фазе ремиссии отмечалось соответственно у 51%, 38%, 15% и 7% больных. С этими данными согласуются также результаты исследования Korkmaz С. и соавт. [157], которые в период ремиссии ПБ выявляли превышение нормы по показателям СОЭ, СРБ, фибриногена соответственно у 52%, 34%, 44%, уровень ферритина был нормальным у всех пациентов. Более высокие уровни SAA отмечались у больных с амилоидозом. Исходная доза принимаемого колхицина не влияла на уровень SAA [157]. Через 2 месяца после увеличения дозы колхицина у 26 больных с высоким уровнем SAA было выявлено существенное снижение всех маркеров воспаления. По мнению исследователей, у больных ПБ тактика снижения дозы колхицина до достаточной для предупреждения приступов не оправдывает себя, поскольку способствует сохранению субклинической активности воспаления и реализации риска развития АА-амилоидоза. При этом уровни СОЭ, СРБ и фибриногена из-за их низкой чувствительности не позволяют отслеживать субклиническую активность воспаления и, соответственно, влиять на риск АА-амилоидоза. В этой связи актуальной задачей является разработка новых высокочувствительных методов диагностики субклинического воспаления и оценки риска АА-амилоидоза.

Считают, что факторами предрасположенности к персистенции субклинического воспаления являются мужской пол, высокая частота приступов, ранний возраст начала болезни [161], при этом гомозиготное носительство α изомеров SAA и наличие острых экссудативных артритов во время приступов ПБ следует рассматривать в качестве факторов риска амилоидоза [162,163]. Применение указанных факторов в диагностике субклинического воспаления и воздействии на риск амилоидоза затруднено, т.к. они либо не поддаются изменению, либо требуют длительного наблюдения за больным.

В настоящее время появились данные о возможности применения в диагностике аутовоспаления, в первую очередь ассоциированного с нейтрофилами, по уровню белка S100A12 (иные наименования белка EN-RAGE и кальгранулин С).

Белок S100A12 является представителем суперсемейства S100 (наряду с S100A8 и S100A9 [164]), кальций-связывающих белков, отличающихся наличием домена "EF-hand". Функции S100A12 существенно отличаются в состоянии покоя и при воспалении, внутри покоящейся клетки S100A12 является вторичным мессенджером, а псевдо-"EF-hand" мотив дает возможность создавать депо кальция при повышении концентрации этого иона [165]. Высвобождение S100A12 во внеклеточную среду при воспалении позволяет ему индуцировать хемотаксис, в первую очередь, моноцитов и тучных клеток [166,167], запускать провоспалительные реакции в макрофагах, клетках эндотелия и лимфоцитах с последующей активацией NF κ B [168]. На моноцитах S100A12 взаимодействует с TLR 4 типа [169] и увеличивает адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro*, у нейтрофилов S100A12 увеличивает экспрессию и сродство рецептора CD11b/CD18 к фибриногену и фибронектину и, следовательно, также усиливает адгезивные свойства нейтрофилов [170]. Совокупность внеклеточных функций S100A12 позволяет относить этот белок к группе аларминов. Белок S100A12 также способен предупреждать разрушение коллагенового каркаса интерстиция различных тканей, конкурируя с матриксными металлопротеиназами за связывание с ионами цинка [171].

Активное участие S100A12 в воспалении, позволяет рассматривать его как возможный маркер воспалительной активности нейтрофилов. При изучении концентрации S100A12 и рутинных маркеров воспаления (число лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, СОЭ, СРБ) у 45 здоровых лиц в сравнении с больными ПБ (17 больных), криопиринопатией Макла-Уэллса (17 больных), криопиринопатией NOMID-CINCA (18 больных), ювенильным хроническим артритом (60 больных), острыми лимфобластным (40 больных), миелобластным (5 больных) лейкозами и системными инфекциями (83 больных) в исследовании

Wittkowski H. Было выявлено, что уровень S100A12 был выше у больных ПБ и ювенильным хроническим артритом по сравнению с больными синдромом Макла-Уэллса, системными инфекциями, острой лимфобластной лейкемией, острой миелобластной лейкемией и здоровыми людьми [172]. В то же время, статистически значимых различий по концентрации СРБ выявлено не было.

При ПБ в отличие от других СПЛ отмечается существенно более высокий уровень S100A12. Можно думать, что продукция этого белка при ПБ является не только отражением активации инфламماسомы, но и указывает на вовлеченность S100A12 в патогенез заболевания. Важно отметить также, что при ПБ секреция S100A12 является тубулин-зависимой [173], поэтому в качестве перспективного ингибитора секреции S100A12 можно рассматривать колхицин, основные эффекты которого связаны с блокадой микротрубочек [9, 174].

В выявлении активности других СПЛ сывороточный S100A12 также является эффективным маркером. У больных криопиринопатиями лечение ингибиторами IL-1 приводит к быстрой нормализации S100A12. Выявлено, что данный показатель может отражать и сохраняющееся субклиническое воспаление при нормальном значении СОЭ и концентрации СРБ [175].

Активность воспаления у больных ювенильным хроническим артритом также коррелировала с сывороточной концентрацией S100A12, при этом в синовиальной жидкости этих больных концентрация S100A12 превышала сывороточную в 10 раз [176]. Как было показано на мышинных моделях продукция S100A12 нейтрофилами, инфильтрирующими синовиальную оболочку суставов, может индуцировать воспалительную реакцию в синовиоцитах [177,178], оказывает провоспалительное действие на моноциты и эндотелиоциты путем активации NF-κB и MAP-киназы. Блокирование связывания S100A12 с клетками значительно уменьшает клинические и гистологические проявления артрита, а также ведет к снижению сывороточной концентрации IL-6 и матриксных металлопротеиназ.

Установлено, что концентрация S100A12 возрастает в тканях больных воспалительными заболеваниями кишечника [179], кроме того, этот показатель может отражать активность воспаления при болезни Кавасаки [180] и болезни Стилла взрослых [181].

Таким образом, сывороточный S100A12 может рассматриваться как эффективный биомаркер аутовоспаления. В настоящее время активность и тяжесть заболеваний оценивается, исходя из сочетания клинических и лабораторных параметров. Использование специфичных биомаркеров воспаления поможет сделать оценку активности заболеваний более объективной.

1.2.6. Клинические проявления, оценка прогноза и лечение АА-амилоидоза

Средний возраст больных вторичным АА-амилоидозом составляет около 40 лет, хронические воспалительные заболевания характерны для больных относительно молодого возраста. При этом 80% больных обращается к врачу в период возникновения ПУ и нефротического синдрома (НС), основной жалобой таких больных являются отеки различной выраженности и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания. Поражение почек – ведущий клинический признак АА, который возникает практически у всех больных и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, ХПН. Исследователи XX века (В.В.Серов [2], Н.А.Мухин [3] и др.) особенно настаивали на стадийности течения АА-амилоидоза как характерном клиническом признаке. К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии, а также артериальной гипертензии (АГ), которую даже при ХПН отмечают лишь у 20%

больных АА типом амилоидоза. НС и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании ХПН [3].

Механизмы прогрессирования амилоидной нефропатии до настоящего времени полностью не изучены. Известно, что функция почек при амилоидозе коррелирует с выраженностью тубуло-интерстициального повреждения, ведущего к развитию интерстициального фиброза (выявлена зависимость между относительной площадью интерстиция, отражающей степень фиброза, и концентрацией креатинина в крови, а также обратная связь между площадью интерстиция и величиной клубочковой фильтрации) [182]. Выраженность фиброза почечного интерстиция, в свою очередь, коррелирует с величиной ПУ и в большей степени зависит от количества амилоида в клубочках, чем в интерстиции. Эти данные позволяют предположить общность некоторых механизмов прогрессирования амилоидной нефропатии и хронического гломерулонефрита. Наряду с гиперкреатининемией неблагоприятным прогностическим фактором считают также выраженную гипоальбуминемию менее 25г/л [183], однако, можно ожидать, что значение этих факторов может быть существенно модифицировано под влиянием эффективного лечения.

Целью терапии вторичного амилоидоза служит подавление продукции белка-предшественника SAA, что достигается лечением хронического воспаления, в том числе и хирургическим путем (секвестрэктомия при остеомиелите, удаление доли лёгкого при бронхоэктатической болезни), опухоли, туберкулеза. Особое значение в настоящее время придают лечению РА, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. Базисная терапия РА цитостатическими ЛС или современными антицитокиновыми средствами позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амилоидной нефропатии – снизить ПУ, купировать НС, стабилизировать функцию почек. У части пациентов удаётся предотвратить развитие ХПН или замедлить её прогрессирование, что существенно улучшает прогноз. Об эффективности лечения цитостатиками свидетельствует также нормализация концентрации СРБ в крови. Отдают предпочтение

современным ингибиторам ФНО- α , интерлейкина-1 или интерлейкина-6, анти-CD20-агентам. Для многолетнего приема удобно применение метотрексата в небольших дозах (7,5 мг в неделю). Менее желательно, но не противопоказано также лечение глюкокортикоидами.

Средством выбора для лечения АА амилоидоза при ПБ служит колхицин. При его постоянном приёме можно полностью прекратить рецидивирование приступов у большинства больных и затормозить у них развитие амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный, возможно, пожизненный приём колхицина в дозе 1,8-2 мг/сут приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации НС, уменьшении или исчезновении ПУ у больных с нормальной функцией почек [4,9]. Колхицин также предотвращает рецидив амилоидоза в трансплантированной почке. Антиамилоидный эффект колхицина основан на его способности в эксперименте подавлять острофазовый синтез белка – предшественника SAA, блокировать образование амилоидускоряющего фактора и тормозить образование фибрилл амилоида. Если эффективность колхицина при амилоидозе в рамках ПБ не вызывает сомнений, то результаты его применения у больных вторичным амилоидозом не однозначны. Кроме колхицина, при АА типе амилоидоза применяют диметилсульфоксид. Препарат изначально предлагался для лечения амилоидоза в связи с его способностью разрушать дисульфидные связи между фибриллами амилоида и, тем самым, растворять амилоид, что было убедительно подтверждено в эксперименте на животных моделях. Однако в реальной клинической практике антиамилоидный эффект препарата оказался не столь очевидным. Эффект димексида, в первую очередь, наблюдают у больных с хроническими нагноениями. В настоящее время показано, что биопленки, синтезируемые бактериями для ограничения действия агрессивной окружающей среды, при их накоплении в измеряемых весовых количествах способны аккумулировать конго-красный и приобретают свойство метакромазии, т.е. являются амилоидом [184]. Такое свойство оказывается очень полезным, т.к. дает биопленкам устойчивость к растворению и защищает бактериальные культуры. В

настоящее время показано, что существуют многочисленные примеры функционального амилоида, который не является патологией, причем организм обладает механизмами не только синтеза такого амилоида, но и его эффективной элиминации. По-видимому, антисептические свойства димексида непосредственно связаны с его антиамилоидной активностью – способностью разрушать дисульфидные связи в биопленках и, тем самым преодолевать резистентность микроорганизмов. Наиболее оправдано его применение при хронических легочных нагноениях, т.к. димексид элиминируется из организма преимущественно легкими. Необходимо его использование в высоких дозах (не менее 10 г/сут), что ограничено из-за крайне неприятного запаха, исходящего при его приёме.

1.3. AL-амилоидоз

1.3.1. Современные представления об олигосекреторных моноклональных гаммапатиях

Клиническое и морфологическое сходство первичного и ассоциированного с множественной миеломой амилоидоза, замеченное в 1935г. еще Н.А.Reimann и проявляющееся выраженной системностью поражения, быстрым прогрессированием, частотой формирования узловатого типа депозитов амилоида, нестабильностью тинкториальных свойств стало понятным после открытий G.Glenner в 1971г. и, тем самым, установления связи первичного AL-амилоидоза с плазматочными дискразиями.

В то же время до начала 2000-х годов в рутинной клинической практике было трудно доказать связь первичного амилоидоза с плазматочной дискразией, т.к. не было надежных методов выявления олигосекреторной МГ. Ситуация заметно улучшилась с внедрением в клиническую практику метода иммунофиксации, порог

чувствительности которой заметно ниже (150мг/л) по сравнению с обычным электрофорезом (500мг/л) [15]. В 1978г. R.Kyle предложил новый термин – МГ неясного значения (MGUS) [185], под которым он понимал наличие моноклонального иммуноглобулина в крови и/или моче, обычно небольшой величины, при отсутствии других признаков множественной миеломы. Однако, это состояние рассматривалось только как предстадия множественной миеломы, было показано, что в течение года приблизительно в 1% случаев MGUS трансформируется в множественную миелому. С внедрением метода количественного определения свободных ЛЦИ Freelite в дополнение к иммунофиксации было доказано, что у всех больных AL-амилоидозом имеется МГ, более того, доля олигосекреторной MGUS без миеломы составляет 95% всех случаев гаммапатий [186]. При этом в общей популяции MGUS выявляется к 50 годам у 3%, а к 70 годам – у 5% людей. Таким образом, MGUS является широко распространенной патологией, сравнимой по объему с бронхиальной астмой, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, псориазом, РА. В настоящее время показано, что MGUS может быть причиной широкого спектра заболеваний: хронического гломерулонефрита, болезней депозиции моноклональных иммуноглобулинов или иммуновоспалительных с поражением периферической нервной системы, сердца, кожи и др [186], что обусловлено не столько действием самого клона плазматических клеток, сколько патогенностью моноклональных иммуноглобулинов. В случае нестабильности этих иммуноглобулинов могут развиваться амилоидоз или болезнь депозиции (в т.ч. такая своеобразная форма, как иммунотактоидный микротубулярный гломерулонефрит с формированием внутриклеточных и внеклеточных микротрубочек), но даже у стабильных вариантов иммуноглобулинов может проявляться патогенность в виде остаточной иммунной активности или биологических эффектов, подобных действию Fc-фрагментов (активация комплемента, стимуляция секреции цитокинов и др.) [187].

Высокая частота МГ (лимфоплазматических дискразий) среди лиц в возрасте после 50 лет указывает на наличие исходной предпосылки к ее развитию

в результате срыва нормальных физиологических механизмов и накопления патофизиологических «ошибок», приводящих к формированию аномального В-клеточного клона. Главной такой предпосылкой следует считать фазу гипермутабельности В-лимфоцитов в процессе специфического иммунного ответа на антигенную стимуляцию, предполагающую цитогенетические перестройки, нарушения которых приводят к селекции патогенного клона. M.A.Gertz и S.V.Rajkumar в своей монографии “Multiple myeloma” [188] среди наиболее типичных иммунофенотипических признаков аномального клона плазматических клеток называют экспрессию CD38, CD138, у 2/3 пациентов плазмациты экспрессируют также CD56 и только в 10-15% случаев экспрессируют CD19. Главным признаком клональности плазматических клеток являются экспрессия CD56 и негативность по CD19 и CD45, в отличие от нормальных плазмацитов, негативных по CD56 и позитивных по антигенам CD19 и CD45. Все клетки обладают цитогенетическими поломками, однако патогномоничную для миеломы мутацию назвать невозможно. Высокий риск прогрессирования миеломы связан с делецией короткого плеча 17 хромосомы или транслокациями в 14 хромосоме (14;16 или 14;20), эти аберрации встречаются у 20% больных. Промежуточный риск ассоциирован с транслокацией (4;14), делецией 13 хромосомы, а показателями стандартного риска являются транслокации (11;14) и (6;14), также как гипердиплоидия [188].

По-видимому, перестройки генов иммуноглобулинов в рамках фазы гипермутабельности В-лимфоцитов являются главным провокатором транслокаций 14 хромосомы, в которой располагается ген тяжелой цепи иммуноглобулинов (14q32). Особенность транслокаций 14 хромосомы состоит в диссоциации интронной части (Emu) и одного или двух энхансеров гена тяжелой цепи иммуноглобулинов (3'E), перенос этих частей на другие хромосомы приводит к нарушению регуляции предполагаемых онкогенов. Например, транслокация (t(4;14) встречается у 14% больных) нарушает функционирование двух онкогенов FGFR3 и MMSET, при транслокации на 16 хромосому (t(16;14) обнаруживается у

5% больных) нарушается функционирование онкогена *c-maf*, на 8 хромосому – *maf-A* (у 1% больных), на 20 хромосому – *maf-B* (у 2% больных), транслокации на хромосомы 11 (у 16% больных), 12 и 6 (у 2% больных) вызывают дисрегуляцию (обычно гиперэкспрессию) соответственно циклинов D1, D2, D3 – белков-активаторов циклин-зависимых протеинкиназ, регулирующих клеточный цикл. Дисрегуляция циклинов является одним из универсальных и ранних онкогенных событий у больных MGUS и множественной миеломой. Более половины больных с MGUS имеют гипердиплоидию, при этом число копий хромосом может достигать 75 (обычно 49-56). Гипердиплоидия редко (приблизительно в 10% случаев) сочетается с транслокациями в гене тяжелой цепи иммуноглобулинов и, наоборот, плазмациты без гипердиплоидии приблизительно в 70% случаев имеют транслокации 14 хромосомы. По этой причине гипердиплоидию считают альтернативным механизмом формирования патологического клона плазматитов. Показано, что гипердиплоидия является фактором, улучшающим прогноз даже при наличии неблагоприятных аберраций [188]. Таким образом, современные варианты молекулярной классификации множественной миеломы в первую очередь учитывают особенности транслокации гена тяжелой цепи иммуноглобулинов или гипердиплоидии и их влияние на экспрессию циклинов D – классификация ТС, (табл.2) [188].

Альтернативные молекулярные классификации миеломы построены на учете различных первичных транслокаций и частично пересекаются с классификацией ТС. В качестве вторичных событий при прогрессировании миеломы альтернативные классификации учитывают не только экспрессию циклинов D (CD-1, CD-2), но и другие признаки: пролиферативный индекс (PR), экспрессию NFκB, антигенов рака яичка (CTA), фосфатазы (PRL3). Эти классификации при учете других цитогенетических маркеров позволяют выделить группы высокого и низкого риска. Так, группа CD-1, характеризующаяся экспрессией аргиносукцинатсинтетазы 1, а на более позднем этапе экспрессией маркеров В-лимфоцита (CD20, CD79a, VPReB), с одной стороны отличается быстрым

прогрессированием, а с другой – высокой частотой (90%) полного ответа на лечение, в то время как группа CD-2 характеризуется медленным прогрессированием и самой низкой частотой (45%) полного ответа на лечение, быстрее всего полный ответ наступает в группе MF [188,189].

Таблица 2. Молекулярные классификации множественной миеломы: классификация ТС и альтернативные (UAMS, HOVON-GMMG).

Вариант аберрации	Локус	Ген	Частота, %	Циклин D	Альтернативные классификации	
					UAMS	HOVON-GMMG
Транслокация в гене циклина D	11q13 12p13 6p25	CCND1 CCND2 CCND3	15 <1 2	D1 D2 D3	CD-1 CD-2	CD-1 CD-2
Транслокация в гене MAF	16q23 20q12 8q24	MAF MAFB MAFA	5 2 <1	D2 D2 D2	MF	MF
Транслокация MMSET	4p16	MMSET /FGFR3	15	D2	MS	MS
Гипердиплоидия с трисомией 11	D1		33	D1	HY	HY, CD-1, NFκB, CTA, PRL3 PR, CTA
	D1+D2		7	D1+D2	PR	
Гипердиплоидия без трисомии 11	D2		18	D2	LB	LB, CTA, PRL3
Другие		RB1	2	-	PR	PR, CTA

Основным фактором трансформации MGUS во множественную миелому считают повышение экспрессии с-туса, дискуссии продолжаются относительно значения делеции 13 хромосомы, мутаций NRAS, KRAS и BRAF. Мутации с-туса редки при MGUS, однако встречаются у 15% больных с вновь диагностированной множественной миеломой, у 50% с продвинутыми стадиями заболевания, при этом мутация обнаруживается в 90% клональных плазмацитов.

Несмотря на то, что свойство вступать в фазу гипермутабельности у нормальных В-лимфоцитов и нестабильность генома у клональных плазмацитов

являются самодостаточными для возникновения и дальнейшего прогрессирования плазматочных дискразий, внешние факторы антигенной стимуляции, потенцирующие гипермутабельность В-лимфоцитов, также имеют большое значение. Наглядным примером индукции плазматочных дискразий под влиянием хронической внешней стимуляции является болезнь Кастльмана.

Существуют многочисленные аналогии эволюционных процессов, характеризующих болезнь Кастльмана (от преимущественно аутовоспалительной локальной формы болезни Кастльмана, характеризующейся гиперпродукцией цитокинов ИЛ-6 и VEGF, маркеров острой фазы воспаления к диффузной иммунопролиферативной болезни с чертами аутоиммунной агрессии) с развитием лимфопролиферативных заболеваний, криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита у больных, инфицированных вирусами гепатита В, С, ВИЧ, возможность развития MALT-лимфомы у лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, более того, возможность эффективного лечения этих состояний путем эрадикации инфекционного агента [190-208]. Анализ данных об эволюции болезни Кастльмана убедительно показывает не только необходимость изучения физиологии и патофизиологии плазматических клеток *per se*, но и оценки факторов, запускающих избыточную гипермутабельность В-лимфоцитов, что позволит подойти к вопросам профилактики плазматочных дискразий и В-лимфом.

1.3.2. AL-амилоидоз как вариант моноклональных гаммапатий, клинические проявления, оценка прогноза и методы лечения

Несмотря на то, что окончательная связь AL-амилоидоза с МГ была установлена в 1971г., еще в 30-е годы XX века высказывалось предположение, что белок Бенс-Джонса (ЛЦИ) может быть причиной образования амилоида, Magnus-

Levy (1931) называл белок Бенс-Джонса «материнской субстанцией» амилоидоза, к 1938г. он сообщил о 31 случае множественной миеломы, при которых он обнаруживал амилоид в костном мозге, в т.ч. в 18 случаях амилоидоз других органов. В составе амилоида он обнаруживал также небольшие количества белка Бенс-Джонса и, таким образом, выдвигал тезис, что амилоид образован миеломными клетками [209,210]. Herbut и Erf в 1946г. [211] продемонстрировали наличие амилоида в составе плазматических клеток. А еще ранее в 1940г. Aritz обнаружил корреляцию между ПУ Бенс-Джонса и развитием амилоидоза.

Помимо обнаружения ЛЦИ в составе амилоида G.Glenner в 1971г. продемонстрировал, что белок Бенс-Джонса лямбда-типа, выделенный у больных множественной миеломой, в отличие от каппа-типа белка способен после преципитации пепсином образовывать амилоид *in vitro* (конгофильный материал, обладающий метакромазией в поляризованном свете, состоящий из фибрилл шириной 70-80Å и длиной 1000-2000Å; методом рентгеновской диффракции исследователь выявил, что фибриллы сформированы белками с типичной антипараллельной β -складчатой конформацией)[24,25]. Эти эксперименты *in vivo* повторил A.Solomon и соавт. [212], проводя мышам инъекции белка Бенс-Джонса от больных амилоидозом. Такие же инъекции белка Бенс-Джонса от больных миеломой без амилоидоза не приводили к индукции амилоидных депозитов в почках.

Доказательство связи AL-амилоидоза с плазматочными дискразиями открыло новую эпоху в лечении этих больных, что принципиально изменило прогноз с фатального до середины 90-х годов до относительно благоприятного у большого числа больных в настоящее время.

Наиболее значительной публикацией, обобщающей на примере обширной группы больных AL-амилоидоза спектр клинических проявлений, подходы к диагностике и оценке прогноза в эпоху до широкого внедрения современных методов лечения является статья признанных авторитетов по проблеме амилоидоза R.Kyle и M.Gertz "Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474

cases” (1995) [213]. В тот период из современных высокочувствительных методов выявления МГ в арсенале исследователей была доступной только иммунофиксация, поэтому МГ выявляли только у 72% больных. Парапротеин у 32% больных был представлен иммуноглобулинами G, у 10% - иммуноглобулинами A, у 5% иммуноглобулинами M, у 24% отмечалась только ПУ Бенс-Джонса, чаще лямбда-типа (15%). Заболевание развивалось преимущественно у мужчин (69%) 40 лет и старше (91%), пациентов моложе 30 лет в группе исследования не зафиксировано. Основными жалобами были слабость (62%) и потеря массы тела (52%), у 15% больных отмечался геморрагический синдром. У 3% больных отмечалась кровоточивость гематомного типа. При осмотре у 25% больных пальпировалась печень, в т.ч. у 11% размеры печени были значительными. Увеличение селезенки выявлено у 5% больных, однако значительно реже (менее 1%) это была спленомегалия. У 73% больных выявлена ПУ, в т.ч. у 30% НС и/или ПН, у 22% СН, часто выявлялись также синдром карпального канала (21,5%), полиневропатия (17,5%), ОГ (12,5%). Среди лабораторных показателей анемия была характерна в основном для больных множественной миеломой, относительно част был незначительный тромбоцитоз, уровень тромбоцитов более 500тыс/мкл выявлялся у 9%, что связывали с относительным гипоспленизмом. У 25% больных обнаружено повышение креатинина в диапазоне 1,3-1,9мг/дл и еще у 20% – 2мг/дл и более.

Прогноз больных в тот период был крайне неблагоприятным, средняя продолжительность жизни составляла, по данным R.Kyle M.Gertz, 13,2 месяца, выживаемость была лучше у лиц с преимущественным поражением почек (16 месяцев) или периферической нервной системы (26 месяцев). Наиболее низкие показатели выживаемости наблюдались у больных с застойной СН (4 месяца) и ОГ (12 месяцев). Среди параметров амилоидной кардиопатии прогностически наиболее неблагоприятными были утолщение миокарда 15мм и более и снижение ФВ менее 40%. Несмотря на прогностическую значимость параметра ФВ, эхокардиографические признаки изолированной систолической дисфункции

выявлялись только у 5% больных, наиболее частым нарушением внутрисердечной гемодинамики были признаки диастолической дисфункции (у 34%), в т.ч. изолированной (у 18%).

Применение различных методов химиотерапии, направленных на эрадикацию амилоидогенного клона плазматических клеток, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных, уже к 2004г. A.Dispenzieri, R.A. Kyle, M.A.Gertz и соавт. констатировали, что от 40 до 80% больных в зависимости от примененного метода лечения живут более 4 лет [214].

Улучшение выживаемости больных AL потребовало пересмотра критериев оценки прогноза так же, как и диагностически важных критериев органного поражения, методов диагностики амилоидоза и установления его типа, что было закреплено на Международном симпозиуме по амилоидозу в 2012 году [215].

Согласно критериям указанного консенсуса, при подозрении на амилоидоз на первом этапе необходимо проведение биопсии пораженного органа или, при значительной инвазивности биопсии пораженного органа, – биопсии прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя), биопсии подкожной жировой клетчатки. С целью выявления амилоида гистологические препараты окрашивают красителем конго красный и затем микроскопируют в обычном и поляризованном свете. При выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете, устанавливают окончательный диагноз амилоидоза. В дифференциальной диагностике AA-амилоидоза от AL и ATTR используют окрасочные методы при тщательном учете клинических предпосылок разных типов амилоидоза, однако наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование. Поскольку некоторые антисыворотки могут давать перекрестные реакции с разными типами амилоида, исследование целесообразно проводить с панелью антисывороток. Для неспециализированных терапевтических и нефрологических стационаров рекомендуется применение панели, включающие

антисыворотки к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, ЛЦИ лямбда и каппа-типов, транстиретину.

Важным этапом диагностики AL-амилоидоза является выявление олигосекреторной МГ, при этом обязательным требованием является применение не только обычного электрофореза, но также иммунофиксации крови и суточной мочи и количественной оценки уровня свободных ЛЦИ в сыворотке крови методом Freelite.

Амилоидную нефропатию при уже установленном амилоидозе рекомендуют диагностировать при наличии ПУ более 0,5г/сут. Для установления связи ПУ с амилоидозом необходимо также исключить ПУ, связанную с диабетической нефропатией и гипертонической почкой.

Характерным проявлением амилоидоза сердца является низкая амплитуда желудочковых комплексов на ЭКГ (менее 5мм в отведениях от конечностей). Патологические Q-зубцы у больных амилоидозом нередко являются псевдоинфарктными (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения, обусловленные ИБС), однако при значительном амилоидозе коронарных артерий возможны и истинные инфаркты миокарда.

Наиболее четким указанием на амилоидоз сердца является утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12мм при УЗИ, особенно когда эти изменения сочетаются с низкоамплитудной ЭКГ. Но вместе с тем важно исключить истинную гипертрофию миокарда левого желудочка у лиц с наличием потенциальных причин для ее возникновения (АГ и др.). Рестриктивные нарушения диастолической функции и снижение ФВ не являются ранними проявлениями амилоидоза сердца, но характеризуют амилоидную кардиопатию в дальнейшем. Применение МРТ с гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда и, хотя не является специфическим признаком амилоидоза сердца, может использоваться в качестве дополнительного его предиктора, в особенности у больных с

моноорганным кардиальным амилоидозом. Не обладают специфичностью в отношении только амилоидоза и высокие уровни тропонинов и N-концевого пробелка мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP). Утолщение свободной стенки правого желудочка у пациентов без легочной и АГ является указанием на высокую вероятность инфильтративного поражения миокарда правого желудочка, при моноорганном кардиальном амилоидозе таким пациентам может быть рекомендована биопсия миокарда.

Признаком амилоидоза печени является ее увеличение, с высокой специфичностью можно диагностировать амилоидоз печени у больных системным амилоидозом с гепатомегалией более 15см по данным компьютерной томографии. У больных амилоидозом обычно выявляют также холестаз (повышение щелочной фосфатазы и/или гамма-глутамилпептидазы в 1,5 раза по сравнению с нормой). Ложная диагностика амилоидоза печени возможна у больных с тяжелой застойной правожелудочковой недостаточностью.

Диагностика периферической амилоидной полиневропатии основывается в первую очередь на клинической оценке неврологических проявлений – обычно выявляют различные нарушения чувствительности. Из-за поражения преимущественно мелких немиелинизированных волокон электромиография и исследование скорости проведения нервного импульса обычно неинформативны для ранней диагностики амилоидной полиневропатии.

Поражение вегетативной нервной системы чаще всего проявляется ОГ разной степени тяжести. Однако систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. может быть обусловлено низким сердечным выбросом у больных с СН или гиповолемией у больных с тяжелым НС. Другими частыми проявлениями поражения вегетативной нервной системы являются моторная диарея и дисфункции мочевого пузыря.

Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки желудочно-кишечного тракта возникает редко, такую диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно

вовлечение желудочно-кишечного тракта при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов ЖКТ еще не является критерием поражения ЖКТ, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника.

Нодулярный легочный и трахеобронхиальный амилоидоз за редким исключением являются проявлением локального AL-амилоидоза. Для системного AL-амилоидоза характерно обнаружение диффузного интерстициального легочного амилоидоза. В связи с редкостью дыхательной недостаточности необходимости в морфологической верификации легочного амилоидоза обычно не возникает. Наиболее информативным методом клинического выявления амилоидоза легких служит компьютерная томография. Однако затруднения возникают при дифференцировании амилоидоза легких от поражения вследствие застойной СН.

Самостоятельное значение имеет констатация амилоидоза плевры, указанием на который является рецидивирующий плевральный выпот, независимо от эффективности лечения отекающего синдрома, обусловленного СН и НС. При амилоидном поражении плевры жидкость, полученная во время пункции плевральной полости, нередко содержит примесь крови. При амилоидозе плевры эвакуации плеврального выпота, как правило, неэффективны из-за нового быстрого его накопления.

Поражение мягких тканей характерно для AL-амилоидоза. При этом амилоидная макроглоссия с инфильтрацией дна ротовой полости, периорбитальная пурпура (и кожные геморрагии на теле) патогномоничны для этого типа амилоидоза. Возможны также псевдогипертрофия скелетных мышц (с развитием мышечной слабости), лимфаденопатия, амилоидоз височной артерии.

Признаками прогрессирования амилоидоза сердца являются дальнейшее утолщение миокарда (на 2 мм и более), увеличение класса СН, снижение ФВ на 10% и более. Наиболее информативными показателями тяжести амилоидоза сердца

являются уровни NT-proBNP (в особенности более 1800нг/л), а также тропонинов (тропонин Т более 0,025нг/мл). Критериями почечного прогрессирования являются увеличение ПУ (на 50% от исходного уровня, как правило на 1г/сут и более), уровня сывороточного креатинина (на 25% и более от исходного). Информативным критерием прогрессирования амилоидоза печени является увеличение уровня щелочной фосфатазы на 50% от исходного. Прогрессирование полиневропатии устанавливают по результатам электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса (изменения возникают на продвинутых стадиях полиневропатии). Важным показателем тяжести больных AL-амилоидозом является разница в содержании свободных ЛЦИ более 100мг/л, установленная методом Freelite.

Однако указанные критерии тяжести больных AL-амилоидозом в последние годы подвергаются дальнейшей корректировке, что, в первую очередь, связано с внедрением высокоэффективных схем лечения на основе бортезомиба. В частности, даже у больных с очень высоким уровнем NT-proBNP удается достичь существенных результатов, что является одной из причин, снижающих прогностическую ценность этого показателя. Следует также отметить, что содержание этого пропептида в крови зависит от почечного клиренса, поэтому в условиях системного поражения неизвестно, насколько этот параметр отражает тяжесть сердечного поражения, возможно, его прогностическое значение больше связано с тяжестью ПН [216]. В целом последние годы отмечается тенденция к повышению значения ПН при оценке прогноза у больных AL-амилоидозом [217].

1.4. ATTR-амилоидоз

ATTR-амилоид образуется из транстиретина, синтезируемого в основном печенью и выполняющего функции транспортного белка тироксина и витамина А. Малые количества транстиретина синтезируются также в сетчатке глаз и хориоидальных сплетениях желудочков мозга. Нормальный транстиретин циркулирует в крови в форме тетрамера, с возрастом снижается активность ферментных систем гепатоцита, что приводит к преимущественной секреции мономерных форм транстиретина. Мономерные формы обладают высокой физико-химической нестабильностью и легко агрегируют в тканях с образованием амилоида. Таким образом развивается старческий системный (преимущественно кардиопатический) ATTR-амилоидоз. Мутации в гене транстиретина в большинстве случаев приводят к синтезу транстиретина, неспособного образовывать тетрамеры и, следовательно, обладающего очень высокой амилоидогенностью. В этом случае развивается наследственная форма ATTR-амилоидоза, клиническая картина которого отличается более тяжелым течением, как правило, со значительным вовлечением нервной системы. При наиболее частом наследственном варианте амилоидоза (португальском) в 30-й позиции от N конца молекулы транстиретина метионин заменен на валин, что повышает амилоидогенность белка-предшественника и облегчает его полимеризацию в амилоидные фибриллы. В настоящее время известно множество вариантных транстиретинов, чем и обусловлено разнообразие клинических форм наследственной невропатии [218-220].

Распространенность наследственного транстиретинового амилоидоза составляет примерно 1 на 100000 человек в США и в Европе [221,222]. Наибольшая частота отмечается в таких эндемичных странах, как Япония, Португалия и Швеция, где варьирует в пределах 0.9-204: 1,000,000 человек, достигая 3.8-1631: 1,000,000 в отдельных субрегионах [223]. В этих регионах ATTR-амилоидоз

опережает или равен по частоте АА, в неэндемичных зонах частота АТТR составляет приблизительно 8-10% от всех форм системного амилоидоза.

Заболевание, несмотря на наследственный характер, обычно начинается в 3-4 декаде жизни и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с фатальным исходом в течение 7-12 лет [224].

Поражение сердца нередко является доминирующим в клинической картине АТТR амилоидоза [224]. Как и в случае AL-амилоидоза клинически определяют кардиомегалию, глухость сердечных тонов, рано развивается СН, которая быстро прогрессирует и у многих пациентов, наряду с аритмиями, бывает причиной смерти. Многообразны нарушения ритма и проводимости: мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, различные блокады и синдром слабости синусового узла. Вследствие отложения амилоида в коронарных артериях возможно развитие инфаркта миокарда. Амилоидные отложения в клапанных структурах имитируют картину клапанного порока. На ЭКГ бывает снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, описан инфарктоподобный тип ЭКГ.

Наиболее адекватным методом диагностики амилоидной кардиомиопатии считают ЭхоКГ, с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков, дилатацию предсердий, утолщение клапанов с регургитацией крови, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции миокарда.

Для диагностики субклинического поражения сердца, в особенности у бессимптомных носителей мутаций транстиретина, возможно проведение сцинтиграфии миокарда с технеция пирофосфатом, это исследование позволяет отличать АТТR-кардиопатию от поражения сердца при других типах амилоидоза [225].

Поражение нервной системы, представлено симптомами периферической невропатии и вегетативной дисфункции. Клиническая картина невропатии обусловлена в первую очередь поражением осевых цилиндров нервных стволов, на

более позднем этапе присоединяется дегенерация миелиновой оболочки нервов, а также компрессия нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь, болевой и температурной чувствительности, позже вибрационной и позиционной чувствительности, присоединяются двигательные нарушения. Ранними симптомами нейропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних. Характерна выраженная потеря массы тела (9-18кг) вследствие нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией.

Выделяют 3 стадии периферической амилоидной полиневропатии. На 1 стадии неврологические проявления не ограничивают физическую и социальную активность пациента, что в первую очередь проявляется в свободе передвижения. Именно на этой стадии полиневропатии современное лечение позволяет эффективно предупреждать прогрессирование заболевания. Однако пациенты на этом этапе часто не обращаются к врачу. Это предъявляет особые требования к ранней диагностике ATTR-амилоидоза, основным условием такой диагностики является хорошая информированность врачей о заболевании. На 2 стадии полиневропатии появляется необходимость в применении дополнительной опоры при ходьбе или помощи других лиц, однако пациенты сохраняют способность к самообслуживанию. Тяжелый неврологический дефицит на 3 стадии приводит к полной зависимости пациента от других лиц, передвижение возможно только на каталке.

Удобными инструментами для оценки неврологической дисфункции являются широко применяемые при других полиневропатиях опросники, такие как NIS-LL, Norfolk-TQOL и др. Важными методами объективизации диагностики являются различные методы электрофизиологического исследования:

количественное сенсорное тестирование, количественная оценка вегетативной функции, электромиография, исследование кожного симпатического ответа.

Частым проявлением является синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва в карпальном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара.

Автономные дисфункции нередко манифестируют ортостатической артериальной гипотензией иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин.

Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением амилоидоза бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Диарея является одной из причин снижения массы тела. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки, в том числе, и ворсин, амилоидом, служит автономная (вегетативная) дисфункция вследствие поражения амилоидом нервных сплетений кишечника.

Поражение почек в виде ПУ наблюдают при ATTR типе амилоидоза нередко, однако тяжелая нефропатия с развитием НС и ПН нехарактерна.

Редким, но специфичным проявлением ATTR-амилоидоза является деструкция стекловидного тела, вызванная депозитами амилоида, проникшими из сетчатки глаза, что проявляется ощущением «пелены» перед глазами, «мушками», снижением остроты зрения, может развиваться гемофтальм. Диагноз подтверждается при офтальмоскопии, УЗИ глазного яблока, биомикрскопии. Для других типов амилоидоза такое поражение не характерно.

Предполагать ATTR-амилоидоз следует у больных с аутосомно-доминантным наследованием полиневропатии и/или кардиопатии в семье, при этом болезнь развивается обычно после 35 лет. Весомым аргументом в пользу ATTR-амилоидоза является наличие в анамнезе эпизодов деструкции стекловидного тела, потребовавшие витрэктомии. Обязательным методом

исследования при ATTR-амилоидозе является обнаружение амилоидогенных мутаций транстиретина.

Обобщая подходы к диагностике ATTR-амилоидоза, можно выделить следующие этапы. Подозрение на этот тип амилоидоза должно возникать при ведении пациентов с симметричной дистальной прогрессирующей полиневропатией, синдромом карпального канала и/или кардиопатией с симметричным утолщением стенок миокарда, в особенности при отсутствии очевидных причин для их развития. На следующем этапе рекомендуется проведение иммунохимического исследования крови и суточной мочи с применением высокочувствительных методов для исключения МГ – причины для более частой формы амилоидоза AL-типа. У больных без очевидных признаков кардиопатии проводят также сцинтиграфию с технеция пирофосфатом для выявления скрытых признаков ATTR-амилоидной кардиопатии. Выявление амилоидной кардиопатии по данным сцинтиграфии у пациента с полиневропатией и отсутствием МГ при наличии мутации транстиретина на начальном этапе позволяет диагностировать наследственный ATTR-амилоидоз даже без морфологического подтверждения амилоидоза. Это позволяет выиграть время для раннего начала лечения, т.к. биопсия может оказаться неэффективной из-за очагового характера депозиции амилоида и могут потребоваться повторные морфологические исследования. Во всех остальных случаях диагноз амилоидоза ставится только по результатам морфологического исследования [224].

По современным представлениям, целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение (или, если возможно, удаление) количества белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Средством выбора лечения ATTR типа амилоидоза до недавнего времени была трансплантация печени, при которой удаётся удалить источник синтеза амилоидогенного предшественника. После этой операции, если отсутствуют признаки далеко зашедшей невропатии, пациента можно считать практически излеченным. Однако длительные наблюдения за пациентами с

трансплантированной печенью показывают возможность продолжения медленного прогрессирования амилоидоза, так как уже имеющиеся амилоидные депозиты способны к дальнейшему росту за счет немутантных форм транстиретина. Этот процесс можно сравнить с ростом кристаллов в насыщенном растворе соли, когда для эффективного кристаллообразования необходима затравка в виде первоначального небольшого кристаллика.

В настоящее время схемы лечения ATTR-амилоидоза строятся на принципе стабилизации тетрамеров транстиретина [222]. Это достигается за счет введения молекул, похожих по структуре на тироксин и, по этой причине, способных через сайты связывания тироксина объединять мономеры транстиретина в тетрамеры и, тем самым предотвращать реализацию амилоидогенных свойств мономеров. Среди таких препаратов обсуждаются дифлюнизал и тафамидис. Однако дифлюнизал, будучи нестероидным анальгетиком, обладает выраженной токсичностью при постоянном приеме, что ограничивает его применение. Высокую эффективность и безопасность показал тафамидис (Виндакель), который назначают в дозе 20мг/сут. Длительное лечение препаратом показывает значительное улучшение неврологического статуса пациентов, в настоящее время оценивается его эффективность в отношении кардиопатии. Препарат зарегистрирован в России и является в настоящее время единственным доступным к применению.

Представленные рекомендации по диагностике и лечению ATTR-амилоидоза закреплены Европейским консенсусом, принятым на заседаниях Европейской Рабочей Группы по ATTR 2012-2014гг. [224].

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Группы больных, включенных в исследование

Потребность в обобщении всего опыта ведения больных системным амилоидозом и, вследствие этого, разнородность задач исследования стали причиной многоэтапной композиции настоящего исследования. Для изучения общей структуры форм системного амилоидоза проведен ретроспективный анализ всей совокупности этих больных ($n=359$, 179 женщин и 177 мужчин), поступивших в клинику с 1995 по 2017гг.

Диагноз амилоидоза у всех больных был подтвержден морфологическим методом с помощью окраски конго красным и последующей микроскопии в поляризованном свете. Морфологическое исследование проводилось в экспертной лаборатории по проблеме амилоидоза Первого МГМУ им.И.М.Сеченова.

Среди 359 больных системным амилоидозом были пациенты, у которых не удалось достоверно уточнить тип амилоидоза или был диагностирован висцеральный локальный амилоидоз, некоторые пациенты не могли быть обследованы в полном объеме из-за проживания в далеких регионах или вследствие быстрого прогрессирования амилоидоза. В этой связи для более достоверного описания клинических проявлений и течения амилоидоза из 359 больных была отобрана лишь часть пациентов с достоверно установленным типом амилоидоза и прослеженных на протяжении всего периода течения заболевания, прогрессирующего или достигшего ремиссии (в группе АА длительность наблюдения составила 1мес-29лет, в группе AL – 3мес-13лет), регулярно обращавшихся и выполнявших рекомендации. Из таких больных были сформированы группы проспективного наблюдения – АА ($n=110$; общее число

больных АА среди 359 больных системным амилоидозом составило 140, 84 женщины, 56 мужчин, средний возраст 43года, межквартильный размах – 26-57лет) и AL (n=110; общее число больных системным AL среди 359 больных системным амилоидозом составило 140, 58 женщин, 82 мужчины, средний возраст 55лет, межквартильный размах – 47-65лет), а также небольшая группа ATTR (n=17, 5 женщин, 12 мужчин, средний возраст 57лет, межквартильный размах – 50-62лет), на которых отрабатывались основные выводы исследования. Указанные группы использовались в качестве групп сравнения при оценке эффективности диагностических подходов к типированию амилоидоза.

При изучении причин АА в качестве групп сравнения среди 110 больных выделяли группы РА и других аутоиммунных заболеваний (n=53), семейных аутовоспалительных лихорадок (n=26), полигенных аутовоспалительных заболеваний (n=34). В группе AL (n=110) выделение подгрупп сравнения проводилось в зависимости от исследовательских задач на основании наличия или отсутствия различных клинических проявлений, разных схем лечения. В некоторых случаях при наличии достаточных ретроспективных данных анализ проводился по полным группам АА (n=140) и AL (n=140)

В рамках исследования проводили также пилотную оценку клинического значения маркера активности нейтрофилов кальгранулина С (S100A12). В исследование было дополнительно набрано 98 больных (42 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 3 до 77 лет, проходивших амбулаторное или стационарное лечение в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им.Е.М.Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им.И.М.Сеченова и в ФГБНУ НИИ Ревматологии им.В.А.Насоновой в период с 2010 по 2015 годы с различными аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. В соответствии с этим больные были разделены на 2 подгруппы.

В первую подгруппу включено 46 больных АВЗ – 34 больных ПБ и 12 больных другими СПЛ – TRAPS (n=4), синдромом Макла-Уэллса (n=6) и NOMID/CINCA (n=2). Учитывая преимущественное значение нейтрофилов в

индукции воспаления у больных ПБ, что отличает ее от других СПЛ, больных ПБ включили в состав самостоятельной подгруппы аутовоспаления.

Диагностику ПБ проводили по критериям Tel-Hashomer [10]. У 29 из 34 больных ПБ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Выявление мутаций гена MEFV проводилось методом полимеразной цепной реакции. Секвенирование начиналось с 10 экзона, в случае выявления гетерозиготной мутации также анализировались остальные экзоны.

В диагностике других СПЛ ключевую роль играло молекулярно-генетическое исследование – в 100% случаев выявляли патологические мутации – гена NLRP3 при криопиринопатиях и TNFRSF1A при TRAPS.

В настоящее время не отработаны общепринятые критерии активности АВЗ, в связи с чем требует обсуждения вопрос о критериях оценки активности этих заболеваний. Первая попытка создания критериев активности АВЗ принадлежит группе ученых из Клиники Шибя [161]. В разработанной ими шкале тяжести ПБ учитываются возраст начала заболевания, частота приступов, наличие артритов, рожеподобной эритемы и доза колхицина, необходимая для ремиссии болезни. Легкому течению болезни соответствует 3-5 баллов, среднетяжелому - 6-8 баллов, тяжелому - 9 и более баллов.

В 2005 г. ученые из этой же Клиники провели дополнительное исследование, в котором показали неэффективность разработанных критериев при оценке тяжести болезни [161]. В ходе исследования методом деревьев классификации были разработаны модифицированные критерии Tel-Hashomer для оценки тяжести ПБ, которые отличаются для больных, принимающих колхицин и не принимающих его (табл.3).

Признаками активности ПБ в группе исследования являлись приступ в период обследования, недавно выявленная ПБ у больных, не получающих лечение колхицином, а также тяжелое или среднетяжелое течение болезни, оцененное по критериям A.Mor, сохраняющиеся приступы ПБ до 3-6 раз в год, несмотря на проводимое лечение. У больных эффективно и регулярно леченных колхицином, у

которых на протяжении 3 и более месяцев пароксизмы ПБ не развивались, диагностировали ремиссию заболевания.

Таблица 3. Критерии оценки тяжести ПБ по А. Мор и соавт., 2005

Подгруппы	Тяжесть	Число признаков	Признаки
Больные, не леченные колхицином или леченные неэффективно	Тяжелая	2 и более	1. 2 и более приступов в месяц 2. более 25% приступов характеризуются сочетанием болей различной локализации 3. приступ характеризуется сочетанием болей 3 и более локализаций
	Умеренная	1 и более	1. 18-24 приступов в год 2. длительность приступа более 4 суток в большинстве случаев
	Легкая	Нет признаков, характерных для тяжелой и умеренной степеней тяжести	
Больные, принимающие колхицин с очевидным эффектом	Тяжелая	3 и более	1. более 25% приступов характеризуются сочетанием болей различной локализации 2. приступ характеризуется сочетанием болей 3 и более локализаций 3. суточная доза колхицина 2 мг и более 4. 2 и более торакальных приступа в период лечения 5. 2 и более эпизода рожеподобной эритемы во время лечения 6. возраст моложе 10 лет
	Умеренная	2	
	Легкая	0-1	

В отличие от большинства моногенных АВЗ специальный индекс активности разработан только для синдрома Макла-Уэллса. В 2010 г. J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [175] предложили шкалу оценки активности заболевания – DAS, оценивающую наличие 10 основных проявлений криопиринопатий с учетом их тяжести (табл.4). При значении индекса менее 10 баллов диагностируют легкое течение заболевания, тяжелому течению соответствует 10 и более баллов. Активность синдрома Макла-Уэллса в группе исследования мы устанавливали по представленному индексу DAS.

Таблица 4. Индекс активности (DAS) синдрома Макла-Уэллса по J.B.Kuemmerle-Deschner и соавт., 2010

Оцениваемые параметры	Шкала
Лихорадка	0 – отсутствие симптома
Головная боль	1 – симптом легкой степени
Поражение глаз	2 – симптом тяжелой степени
Нарушение слуха	
Язвенный стоматит	
Абдоминалгии	
Поражение почек	
Костно-мышечное поражение	Оценка (максимум – 20 баллов)
Сыпь	Низкая активность – менее 10
Индекс ВАШ	Высокая активность – ≥ 10 баллов

Экспертами EUROFEVER и EUROTRAPS были предложены общие критерии активности СПЛ [226,227], согласно которым были выделены симптомы и соответствующие им шкалы балльной оценки (от 0 до 3 или 0-1=наличие/отсутствие) активности того или иного варианта СПЛ (табл.5). Учет симптомов ведется в ежедневном дневнике и по завершении месяца рассчитывается сумма баллов, которую делят на количество дней в месяце (30 или 31). Максимальной активности в случае криопиринопатий соответствует 13 баллов, при ПБ, HIDS и TRAPS – 16 баллов.

После изучения предложенных критериев в рамках завершающего этапа исследования [227] экспертами EUROFEVER в 2014 г. была предложена единая

система оценки активности ПБ, TRAPS, криопиринопатий HIDS (табл.6) и других более редких моногенных АВЗ. Авторами исследования рекомендовано вести дневник не менее 3 месяцев, общую сумму баллов делят на количество месяцев ведения дневника.

Таблица 5. Шкала активности СПЛ, предложенная рабочей группой EUROFEVER в 2011 г.

ПБ	HIDS	TRAPS	Криопиринопатии
Лихорадка > 38С (0-1)	Лихорадка > 38С (0-1)	Лихорадка > 38С (0-1)	Лихорадка > 38С (0-1)
Абдоминалгии (0-3)	Абдоминалгии (0-3)	Абдоминалгии (0-3)	Конъюнктивиты (0-3)
Артралгии или миалгии (0-3)	Боли в конечностях (0-3)	Боли в конечностях (0-3)	Боли в конечностях (0-3)
Отечность суставов (0-1)	Диарея (0-3)	Воспаление глаз (0-3)	Головная боль (0-3)
Торакалгии (0-3)	Тошнота/Рвота (0-3)	Кожная сыпь (0-3)	Кожная сыпь (0-3)
Кожная сыпь (0-3)	Боли в ЛУ (0-3)	Другие проявления болезни (0-3)	-

Точная и воспроизводимая оценка активности заболеваний имеет большое значение в определении эффективности лечения. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения (3-6 мес.), а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Ввиду отсутствия общепринятых критериев активности, при криопиринопатиях и TRAPS мы при оценке активности заболевания учитывали наличие ведущих клинических проявлений: лихорадки, болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, припухлости суставов, воспаления в глазах, головной боли, боли в конечностях и кожной сыпи. В исследовании рабочей группы EUROFEVER показано, что именно эти признаки достоверно свидетельствуют о высокой активности СПЛ [227].

Таблица 6. Шкала активности АВЗ (AIDAI), предложенная рабочей группой EUROFEVER, 2014

Симптом	Баллы	Дни				
		1	2	3...29	30	31
Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$	0/1 – да/нет					
Абдоминалгии	0/1 – да/нет					
Тошнота/Рвота	0/1 – да/нет					
Диарея	0/1 – да/нет					
Артралгии или миалгии	0/1 – да/нет					
Отечность суставов	0/1 – да/нет					
Торакалгии	0/1 – да/нет					
Воспаление глаз	0/1 – да/нет					
Боли в области лимфатических узлов	0/1 – да/нет					
Головная боль	0/1 – да/нет					
Боли в конечностях	0/1 – да/нет					
Кожная сыпь	0/1 – да/нет					
Другие симптомы заболевания	0/1 – да/нет					

Во вторую подгруппу включено 45 больных с диагнозами аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых доказана ключевая роль того или иного иммунопатологического маркера, при этом необходимым условием было обнаружение его в диагностическом титре. Таким образом, в эту подгруппу были включены больные с ANCA-ассоциированными васкулитами (n=24), в т.ч. ГПА (Вегенера) (n=20), ЭГПА (Черга-Страусс) (n=3) и МПА (n=1). В группу аутоиммунных заболеваний были включены также больные с РА (n=15), и аутоиммунным гепатитом (n=6, АИГ).

Диагностику РА проводили по критериям ACR/EULAR 2010г. [228], ANCA-ассоциированных васкулитов – по критериям Американской коллегии ревматологов 1990г. [229], АИГ – по Международной системе оценки для диагностики АИГ (IAIGH, 1999) [230].

Для проверки результатов исследования использовали также небольшую группу (n=7) так называемых полигенных АВЗ, в развитии которых не доказано принципиальное значение специфических механизмов иммунитета. При этом в

настоящее время многие исследователи предполагают [175], что эти заболевания развиваются при преимущественном участии аутовоспалительных механизмов. В эту подгруппу было включен 4 больных анкилозирующим спондилоартритом, 1 – интерстициальной болезнью легких, 1 – подагрой и 1 – болезнью Бехчета.

Для диагностики анкилозирующего спондилоартрита использовали модифицированные Нью-Йоркские критерии [231], болезни Бехчета – Международные критерии диагностики болезни Бехчета (ISBD) [232,233], подагры – рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2006г. [234]. Интерстициальная болезнь легких была диагностирована на основании результатов гистологического исследования ткани легкого.

Клиническую активность АНЦА-ассоциированных васкулитов определяли с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS 3.0) [229]. Значение BVAS 0-1 балла указывало на ремиссию, значение более 3 – на активность васкулита.

Оценку активности РА проводили по индексу DAS 28, рассчитываемому по формуле:

$$DAS28 = 0,56 * \sqrt{(чбол28)} + 0,28 * \sqrt{(чвол28)} + 0,70 * \ln(COЭ) + 0,014 * ВАШ,$$

где чбол – число болезненных суставов; чвол – число воспаленных суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов по Westergren; ВАШ – общий показатель состояния здоровья, оцененный самим больным по визуальной аналоговой шкале длиной 10см. При значении DAS28 менее 3,2 диагностировали ремиссию заболевания, показатель более 3,2 расценивали как активность [235].

Активность анкилозирующего спондилоартрита определяли с помощью комбинированного индекса ASDASCOЭ. Значение этого показателя рассчитывалось по формуле:

$$\text{ASDASCOЭ} = 0,113 \times \text{ВАШ}_{\text{общ}} + 0,293 \times \sqrt{\text{COЭ}} + 0,086 \times \text{ВАШ}_{\text{боль/припух}} + 0,069 \times \text{ВАШ}_{\text{сков}} + 0,079 \times \text{ВАШ}_{\text{спин}}$$

Общую оценку активности заболевания, интенсивность болей и припухлости в суставах спины и периферических, как и продолжительность утренней скованности проводили по ВАШ длиной 10см. На ремиссию заболевания указывало значение индекса менее 1,3, при уровне более 1,3 констатировали активность артрита [231].

Ввиду отсутствия общепринятого индекса активности болезни Бехчета, ее активность устанавливали по наличию опорных клинических признаков заболевания: рецидивирующих язвочек в полости рта и половых органов, воспаления в глазах (увеит, задний увеит, ретиноваскулит) и коже (узловатая эритема, псевдофолликулит и др.) [233].

Активность АИГ определяли по уровню аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, а также наличию и выраженности внепеченочных проявлений АИГ – суставного синдрома, миалгии, сыпи, лихорадки, поражения почек и легких [230].

Активность интерстициальной болезни легких оценивали по рентгенологическим изменениям (в т.ч. по данным компьютерных томограмм) органов грудной клетки, повышению температуры тела, наличию увеита, узловатой эритемы, рубцовых изменений кожи, полиартралгий, увеличения селезенки, выраженности дыхательной недостаточности [235,236].

Критериями исключения из исследования являлись состояния, которые могут сопровождаться неспецифическим повышением концентрации провоспалительных белков: острые или обострения хронических инфекций, наличие злокачественных новообразований, хирургические операции в течение последних 2 месяцев, сахарный диабет, выраженный атеросклероз аорты, сосудов сердца (инфаркт миокарда и/или стенокардия напряжения 2-3 функционального класса в анамнезе), головного мозга (в т.ч. в анамнезе ишемические атаки) и ожирение (с индексом массы тела более 35кг/м²). Группы исследования были

сопоставимы по длительности воспалительного заболевания, различия по полу и возрасту были обусловлены известными особенностями заболеваний (в группе аутоиммунных заболеваний доминировал РА, более характерный для лиц женского пола, более молодой возраст группы моногенных АВЗ обусловлен их генетической природой, табл.7).

Таблица 7. Общие характеристики групп исследования S100A12 у больных моногенными аутовоспалительными (АВЗ), аутоиммунными (АИЗ) и полигенными АВЗ

Группа	Соотношение муж:жен	Средний возраст	Длительность воспалительного заболевания (p=0,3858)
АВЗ	24:29	8лет (25-75%% - 5-9лет)	10лет (25-75%% - 5-33лет)
АИЗ	9:36	54лет (25-75%% - 46-65лет)	7лет (25-75%% - 3-15лет)
Полигенные АВЗ	7:0	49лет (25-75%% - 42-58лет)	11лет (25-75%% - 4-18лет)

В рамках исследования системного амилоидоза было проведено еще одно пилотное исследование влияния предрасполагающего воспалительного заболевания на концентрацию амилоидогенного белка-предшественника SAA. В эту подгруппу исследования включено 43 больных с различными воспалительными заболеваниями (РА – 22, анкилозирующий спондилоартрит -7, ювенильный хронический артрит – 5, псориатическая артропатия 1, ПБ – 8), в т.ч. осложненных вторичным АА-амилоидозом (у 31). По степени активности воспалительного заболевания выделяли ремиссию, низкую, умеренную и высокую активность. У большинства больных воспалительное заболевание было представлено полиартритом. Несмотря на существенные различия между разными суставными заболеваниями с целью унификации шкалы оценки активности полиартрита использовали наиболее общие параметры активности, учитываемые широко известным индексом DAS4 – индекс Ричи, число припухших суставов (ПС), СОЭ, оценка больным состояния здоровья (ОСЗ) по визуальной аналоговой шкале. Суммарный индекс DAS4 рассчитывали по формуле:

$$DAS4 = 0,54 + \sqrt{(\text{индекс Ричи})} + 0,065 \times (\text{ПС44}) + 0,33 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОСЗ}).$$

Рассчитывали также индексы, направленные на оценку функции суставов – индексы Ли, НАQ. Активность ПБ оценивали по критериям, описанным ранее.

2.2. Методы исследования

Пациенты регулярно являлись на прием, помимо стандартного физического исследования, у них на базе лаборатории и функциональных подразделений клиники имени Е.М.Тареева, межклинической биохимической и иммунологической лабораторий Первого МГМУ им.И.М.Сеченова регулярно проводилось общепринятое для терапевтических больных клинико-функциональное обследование по стандартным методикам, включающее клинические исследования крови, мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование грудной клетки, эхокардиографию (М-режим, двумерная и доплеровская эхолокация с исследованием показателей внутрисердечной гемодинамики), ЭКГ, УЗИ брюшной полости и почек. В группе АА в обязательном порядке оценивалось содержание в крови СРБ количественным высокочувствительным методом, в группе AL проводилось регулярное мониторирование МГ с применением высокочувствительных методов иммунофиксации и количественного определения свободных ЛЦИ на базе лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ. В этой связи исследование в основных группах хорошо прослеженных больных амилоидозом (АА и AL) в большой мере можно рассматривать как проспективное.

Сывороточная концентрация S100A12 определялась у всех включенных в исследование больных (n=98) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора CircuLex S100A12/EN-RAGE ELISA Kit. Сыворотку получали путем центрифугирования при температуре 20°C (20 минут, 3000об/мин) образцов крови, взятой для планового биохимического анализа. В случае отсроченных исследований образцы сыворотки замораживали и хранили в холодильнике при температуре -200°C.

Исследование SAA проводили методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием Biosource HuSAA ELISA Kit. Сыворотку получали центрифугированием при температуре 20°C (20 минут, 3000об/мин) крови, взятой для биохимического анализа. Для выполнения отсроченных исследований образцы сыворотки хранили при температуре -80°C.

2.3. Статистическая обработка данных

На каждого пациента заводили папку с выписными эпикризами, данными исследований, все данные вносили в электронную базу данных программного пакета Statistica 8.0. С помощью этого программного пакета проводили статистические расчеты. Клинические параметры в большинстве случаев носили качественный характер либо количественный с распределением, отличным от нормального, что предопределило выбор методов непараметрической статистики – χ^2 -Пирсона (различия качественных переменных в таблицах сопряженности. При значениях в ячейках таблицы менее 5 вводили поправку Йейтса), Манна-Уитни (для расчета различий между медианами количественных переменных).

В связи с задачей выявления факторов прогноза внутри указанных групп выделяли подгруппы сравнения с разным прогнозом. Относительно большая

численность групп позволила дополнить обычный статистический анализ методиками многофакторного анализа, среди которых в связи с качественным характером клинических параметров использовали анализ деревьев классификации, в некоторых случаях предваренный анализом соответствий с целью оптимальной минимизации системы факторов прогноза.

Изучение факторов прогноза предполагает также исследование выживаемости больных, для этого широко использовали метод анализа выживаемости по кривым Каплана-Мейера, иногда дополненный анализом таблиц дожития. Сравнение выживаемости в разных прогностических группах проводили с помощью F-критерия Кокса как более чувствительного при условии численности подгрупп менее 50. При количестве подгрупп более 2 достоверность различий выживаемости рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение

3.1. Структура клинических вариантов системного амилоидоза. Типирование амилоидоза

3.1.1. Частота выявления и спектр форм амилоидоза, выявленного в клинике внутренних болезней и их динамика за период 1995-2017гг

Общая численность больных с морфологически доказанным амилоидозом, обратившихся в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им.Е.М.Тареева с 1995 по 2017г., составила 359 человек, среди них у 33 уточнить тип амилоида и клинический вариант амилоидоза не удалось и поэтому они не были включены в группу исследования. Однако доля этих больных составила только 8,6%, что приблизительно соответствует частоте больных с неустановленным типом амилоидоза и в выборках других исследователей [20,46,51,52]. Следует отметить, что большинство из этих больных (25 из 33) обратилось в период до 2006г., когда не было доступных высокочувствительных методов диагностики МГ и AL-амилоидоз можно было подтвердить только у ограниченной группы пациентов.

Многообразие и в то же время редкость форм системного наследственного амилоидоза также являются препятствием для эффективной диагностики этих форм в рутинной клинической практике, а так как для их выявления при иммуногистохимическом исследовании необходимо применять широкую панель антисывороток к разным белкам-предшественникам амилоида (лизоцим, фибриноген, гелсолин и др.) редкость патологии не оправдывает затраты на закупку антисывороток к этим белкам и является причиной отказа от их

приобретения. Тем не менее, развитие редкого лизоцимового амилоидоза мы предполагаем у одной нашей пациентки с неустановленным типом амилоида.

Клиническое наблюдение 1

Женщина 63 лет, считает себя больной с 1997г. (46 лет) когда развилось спонтанное желудочно-кишечное кровотечение, образование спонтанных гематом в брюшной полости. Уровень тромбоцитов 177тыс/мкл, отклонений в системе гемостаза не было выявлено. При УЗИ обнаружено увеличение селезенки, забрюшинных лимфоузлов. В костномозговом трепане существенных отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови признаки гепатоцитолита (АсАТ 99ед/л, АлАТ 117ед/л), холестаза (ЩФ 1078ед/л, γ -ГТ 455ед/л). В связи с рецидивами кровотечений, в основном желудочно-кишечных, неоднократно обследовалась в гематологическом стационаре, патология гемостаза, лимфопролиферативные заболевания, миелома и другие гемобластозы исключены. В 2011г. проведена биопсия кожи в месте гематомы, выявлен амилоид. У пациентки отсутствовали признаки поражения сердца, почек. Не было признаков активации маркеров острой фазы воспаления, МГ, молекулярно-генетическое исследование позволило исключить мутации транстиретина. Сходные клинические проявления отмечались, тем не менее, у матери и дочери пациентки. Учитывая преобладание в клинической картине амилоидоза характерного сочетания нефропатии с рецидивирующими геморрагическими осложнениями, в т.ч. желудочно-кишечными, семейный анамнез заболевания и исключение других наиболее частых вариантов амилоидоза предполагали наследственный лизоцимовый амилоидоз. В 2015г. после фатального желудочного кровотечения пациентка погибла, на аутопсии депозиты амилоида были выявлены в различных органах, включая сердце, почки. При иммуногистохимическом типировании амилоид реагировал с антисыворотками к транстиретину, ЛЦИ обоих типов, но особенно сильная реакция отмечалась на SAA белок, с антилизозимовой сывороткой амилоид дал слабую реакцию. Тем не менее, по нашему мнению,

противоречивые результаты иммуногистохимического исследования указывают на ограниченность этого метода в выявлении типа амилоида.

Унифицировать и стандартизировать методы диагностики редких форм системного амилоидоза наряду с более частыми и при этом избежать закупки нерентабельных антисывороток для иммуногистохимического исследования позволит применение методов протеомного анализа с использованием масспектрометрии. Но централизованное применение редких дорогостоящих методов лабораторной диагностики возможно лишь при организации федерального исследовательского центра по проблеме амилоидоза по примеру Великобритании, Италии и других европейских стран. Для региональных стационаров более оправдана приоритетная диагностика наиболее частых AA, AL и ATTR-типов амилоидоза с помощью иммуногистохимического метода.

В проведенном нами исследовании основную группу составили 326 больных с четко установленным типом амилоидоза (рис.1)

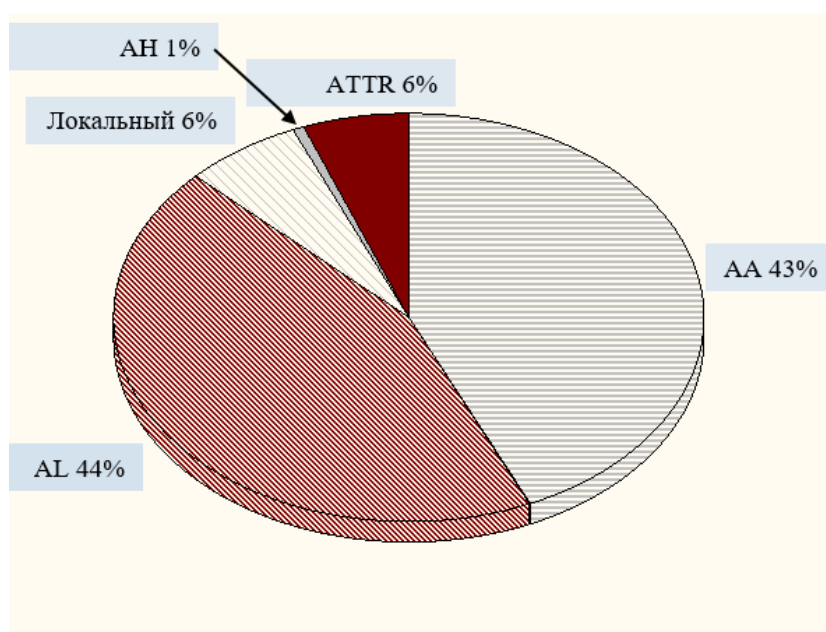


Рисунок 1. Частота разных форм системного амилоидоза среди больных с доказанным амилоидозом ($n=326$, $n(\text{AA})=141$, $n(\text{AL})=141$, $n(\text{Локальный})=21$, $n(\text{АН})=2$, $n(\text{ATTR})=18$)

Обращает на себя внимание то, что численность группы AL равна численности группы AA. Тенденцию к увеличению доли больных AL последние 2 десятилетия

отмечают многие исследователи, и это связано не только с общей тенденцией к нарастанию частоты плазматочных дискразий. Согласно нашим данным уменьшение частоты АА-амилоидоза очевидное: этот тип выявлен у 46 больных среди 152 после 2006г. против 90 среди 153 пациентов до 2006г. ($p=0,00001$, рис.2). Одной из важных причин, объясняющих этот факт, представляется улучшение методов диагностики плазматочных дискразий. После 2006г., когда в рутинной практике клиники им.Е.М.Тареева стал применяться метод высокочувствительной диагностики олигосекреторных МГ Freelite, существенно увеличилась выявляемость системного AL-амилоидоза (у 53 из 153 больных до 2006г. и у 80 из 152 – после 2006г., $p=0,0017$).

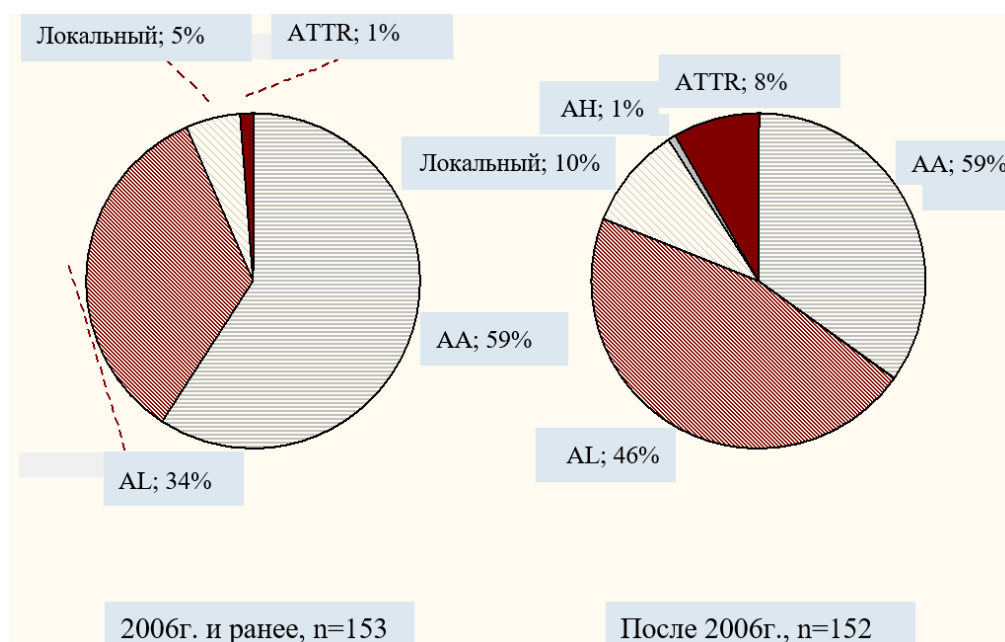


Рисунок 2. Частота разных форм амилоидоза до и после 2006г.

Еще одной тенденцией последних лет является увеличение среди больных системным амилоидозом доли наследственного ATTR с 1 до 8% ($p=0,0109$, рис.2), что явилось следствием повышения в последние годы доступности генетической диагностики мутаций транстиретина и появлением подходов к терапии этой формы амилоидоза. Общая (без разделения на временные интервалы) частота ATTR 6% (у 18 больных) приближается к общеевропейскому уровню для неэндемичных зон 10% и опровергает устоявшееся мнение, что эта форма амилоидоза распространена только в отдельных этногеографических зонах и не встречается в России [1].

3.1.2. Оценка современных методов типирования разных форм системного амилоидоза

Поскольку эталоном диагностики амилоидоза является гистологический метод, то и типирование амилоида основывается на морфологическом подходе. Наиболее старый подход заключается в выявлении физико-химических различий между разными типами амилоида тинкториальным методом. Так, сродство АА-амилоида к красителю конго-красный в случае экспозиции в растворе перманганата калия или при подщелачивании щелочным гуанидином исчезает очень быстро – в течение 1-2 минут. AL- и ATTR-амилоид сохраняют свою конгофилию в течение 1-2 часов. Несмотря на то, что этот метод типирования является косвенным и не позволяет непосредственно выявить белок-предшественник в составе амилоида, отличить с его помощью АА-амилоид можно с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, как показывают данные собственного исследования (табл.8)

Таблица 8. Операционные характеристики эффективности типирования АА-амилоида тинкториальным методом с щелочным гуанидином*

Результаты теста	Тип амилоида	
	АА	He-АА
АА	16	5
He-АА	2	38

Чувствительность теста = $16/(16+2) = 88,9\%$

Специфичность теста = $38/(38+5) = 88,4\%$

Отношение правдоподобия положительного результата (ОтП+) =
 $[16/(16+2)]/[5/(38+5)] = 7,64444444$

Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОтП-) =
 $[2/(16+2)]/[38/(38+5)] = 0,125730994$

*обозначения по строкам: АА – исчезновение конгофилии через 1-2 минут после начала экспозиции щелочным гуанидином, he-АА – сохранение конгофилии в течение 1-2 часов, несмотря на экспозицию щелочным гуанидином

В то же время, согласно требованиям ГОСТ 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» чувствительность и специфичность теста в большей мере отражают аналитическую надежность метода, но не клиническую информативность, т.к. расчет чувствительности и специфичности предполагает использование значений только 2 из 4 полей таблицы. В отличие от чувствительности и специфичности отношения правдоподобия положительного (ОтП+) и отрицательного (ОтП-) результатов теста дают более тонкую информацию о клинической эффективности теста, т.к. учитывают все поля таблицы. Параметры ОтП+ и ОтП- рекомендованы ГОСТом для оценки клинической информативности результатов теста (табл.9), в то время как чувствительность и специфичность нужны для расчета референсных интервалов, оценки достоверности исследования. Согласно указанному ГОСТу рассчитанные отношения правдоподобия указывают на умеренные основания для диагностики АА-амилоидоза, окончательное решение возможно лишь с помощью применения дополнительных методов. Применение метода тинкториального типирования для диагностики AL или ATTR было малоэффективным (табл.10,11)

Таблица 9. Критерии клинической информативности теста согласно ГОСТ53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов»

ОтП+	ОтП-	Интерпретация
>10	<0,1	Основа для окончательного диагностического решения
5-10	0,1-0,2	Умеренные основания для диагностического решения
2-5	0,2-0,5	Малые основания для диагностического решения
	0,5-2	Результат почти не изменяет вероятность заболевания у пациента

Таблица 10. Операционные характеристики эффективности типирования AL-амилоида тинкториальным методом с щелочным гуанидином*

Результаты теста	Тип амилоида	
	AL	He-AL
He-AA	26	6
AA	2	18

$\text{Чувствительность теста} = 26/(26+2) = 92,9\%$
 $\text{Специфичность теста} = 18/(18+6) = 75\%$
 $\text{ОтП+} = [26/(26+2)]/[6/(18+6)] = 3,716$
 $\text{ОтП-} = [2/(26+2)]/[18/(18+6)] = 0,0952$

*обозначения по строкам: AA – исчезновение конгофилии через 10 минут после начала экспозиции щелочным гуанидином, не-AA – сохранение конгофилии в течение 1-2 часов, несмотря на экспозицию щелочным гуанидином

Таблица 11. Операционные характеристики эффективности типирования ATTR-амилоида тинкториальным методом с щелочным гуанидином*

Результаты теста	Тип амилоида	
	ATTR	He-ATTR
He-AA	4	36
AA	1	20

$\text{Чувствительность теста} = 4/(4+1) = 80\%$
 $\text{Специфичность теста} = 20/(20+36) = 35,71\%$
 $\text{ОтП+} = [4/(4+1)]/[36/(36+20)] = 1,2444$
 $\text{ОтП-} = [1/(4+1)]/[20/(20+36)] = 0,56$

*обозначения по строкам: AA – исчезновение конгофилии через 10 минут после начала экспозиции щелочным гуанидином, не-AA – сохранение конгофилии в течение 1-2 часов, несмотря на экспозицию щелочным гуанидином

Ввиду недостаточной эффективности тинкториального метода в определении типа амилоида основной тенденцией последних лет является преимущественное использование иммуногистохимического типирования амилоида. Однако этот метод также не обладает абсолютной эффективностью. Недостаточная эффективность иммуногистохимического метода особенно видна при применении дефицитных панелей антисывороток против 1-2 наиболее частых белков-предшественников амилоида (обычно против ЛЦИ, SAA, реже транстиретина).

Так, применение иммуногистохимического метода для диагностики AL-типа амилоида у наших пациентов также показало, что этот метод дает лишь умеренные

основания для диагноза (табл.12) и требует подтверждения дополнительными методами. Значительным недостатком метода была неудовлетворительная аналитическая надежность теста за счет низкой чувствительности (несмотря на абсолютную специфичность).

Среди причин высокой частоты ложноотрицательных результатов можно предполагать снижение аффинности антисыворотки вследствие модификации антигенных детерминант ЛЦИ в процессе агрегирования в составе амилоида. Еще одной причиной могут быть ошибки интерпретации морфологом. В процессе микроскопии необходимо исключать неспецифическое связывание ЛЦИ с амилоидом. При специфическом связывании ЛЦИ в составе амилоида должен обнаруживаться только тот тип ЛЦИ, который соответствует клональности М-градиента. При оценке соотношения между каппа- или лямбда-типами ЛЦИ морфолог вынужден пользоваться достаточно грубой шкалой от 1 до 4, что и снижает эффективность диагностики.

В настоящее время в сообществе исследователей, занимающихся проблемами системного амилоидоза, уже сформировалось мнение, что в процессе диагностики и типирования амилоидоза невозможно предложить единственный метод с абсолютной информативностью. В частности, на это указывал также один из наиболее авторитетных исследователей амилоидоза M.Gertz. в своем выступлении “Diagnosis of Amyloidosis” на XVI International Symposium on Amyloidosis в Кумамото (Япония) в марте 2018г., этот тезис зафиксирован в опубликованных материалах симпозиума [237].

Точная диагностика системного амилоидоза предполагает тщательный учет предпосылок, необходимых для развития того или иного варианта. Необходимым фактором развития наследственного ATTR-амилоидоза является мутация транстиретина, системный AL-амилоидоз не может развиваться в отсутствие МГ, а AA-амилоидоз осложняет течение хронических воспалительных заболеваний. Данные предпосылки в силу своей обязательности являются убедительными векторами, указывающими на тот или иной тип амилоидоза.

Таблица 12. Операционные характеристики эффективности типирования AL-амилоида иммуногистохимическим методом

Результаты теста	Тип амилоида	
	AL	He-AL
AL	4	0*
he-AL	4	13

$\text{Чувствительность теста} = 4/(4+4) = 50\%$
 $\text{Специфичность теста} = 13/(13+0) = 100\%$
 $\text{ОтП+} = [5/(5+5)]/[1/(13+1)] = 6,9999$
 $\text{ОтП-} = [5/(5+5)]/[13/(13+1)] = 0,5384$

* - чтобы избежать деления на ноль, при расчете ОтП+ и ОтП- в каждую ячейку было добавлено по единице

С другой стороны, высокая частота МГ не исключает, например, случайное сочетание гаммапатии и ATTR-амилоидоза. Хроническое воспалительное заболевание у 2 наблюдаемых нами пациенток из группы исследования в результате длительного многолетнего течения стало фактором отбора аномального клона плазматических клеток с развитием МГ, что послужило причиной трудностей в дифференциальной диагностике варианта амилоидоза. У одной из них преимущественно нефропатический вариант амилоидоза, развившегося на 40-м году РА, и отсутствие признаков генерализации и прогрессирования в результате эффективного базисного лечения полиартрита на протяжении уже 8 лет позволяет нам предполагать AA-тип амилоидоза; у другой пациентки мы диагностировали AL-амилоидоз, приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 2.

Женщина 48 лет, с детских лет страдает РА, получала лечение преднизолоном, сульфасалазином. Последние 7 лет отмечает появление частого жидкого стула, нормоцитарной нормохромной анемии, снижение массы тела на 20кг, 2 года назад выявлены антитела к глиадину, тканевой транскляминазе, что позволило диагностировать целиакию. Стала соблюдать аглютеновую диету, продолжала прием преднизолона, однако, сохранялись диарея, повышенный уровень СОЭ, СРБ. 1 год назад зафиксирована ПУ гипоальбуминемия, ОГ, при биопсии кишки

выявлен амилоид. При иммунохимическом исследовании выявлен парапротеин IgA λ 7,1г/л. В костях обнаружен пятнистый остеопороз, множественные очаги разрежения до 27мм в диаметре. Плазматизация костного мозга составила 8%. Диагностирована множественная миелома, что было главным аргументом, наряду с ОГ в пользу AL-типа амилоидоза, несмотря на наличие предпосылок также для AA-амилоидоза. Следует также отметить, что амилоидоз развился в возрасте 40 лет, в то время как воспалительные предпосылки для AA-амилоидоза имелись уже в детские годы. Далее будет показано резкое снижение вероятности развития AA-амилоидоза по прошествии 40 лет от возникновения хронического воспаления.

При проведении дифференциальной диагностики разных типов амилоидоза можно использовать также некоторые клинические проявления, характерные для того или иного типа амилоидоза. Например, патогномоничными признаками AL-типа амилоидоза является развитие периорбитальной геморрагии или макроглоссии.

В то же время при построении диагностических алгоритмов, как показывает практика многофакторных исследований [238], значительное увеличение числа оцениваемых факторов обычно не улучшает качество диагностики, наоборот создает противоречия и подгруппы с неясным диагностическим смыслом. Поэтому, изучая дифференциально-диагностическую ценность разных клинических параметров для развития разных форм амилоидоза, мы ограничились учетом сочетания результатов тинкториального и/или иммуногистохимического типирования только с основными клиническими предпосылками (наличие мутации транстиретина, МГ и предрасполагающего хронического воспалительного заболевания). Поскольку большинство названных параметров являются качественными и по преимуществу дихотомическими («признак имеется/отсутствует»), из методов многофакторного анализа был выбран метод Деревьев классификации. Это позволило разработать диагностический алгоритм с трехэтапным ветвлением (рис.3).

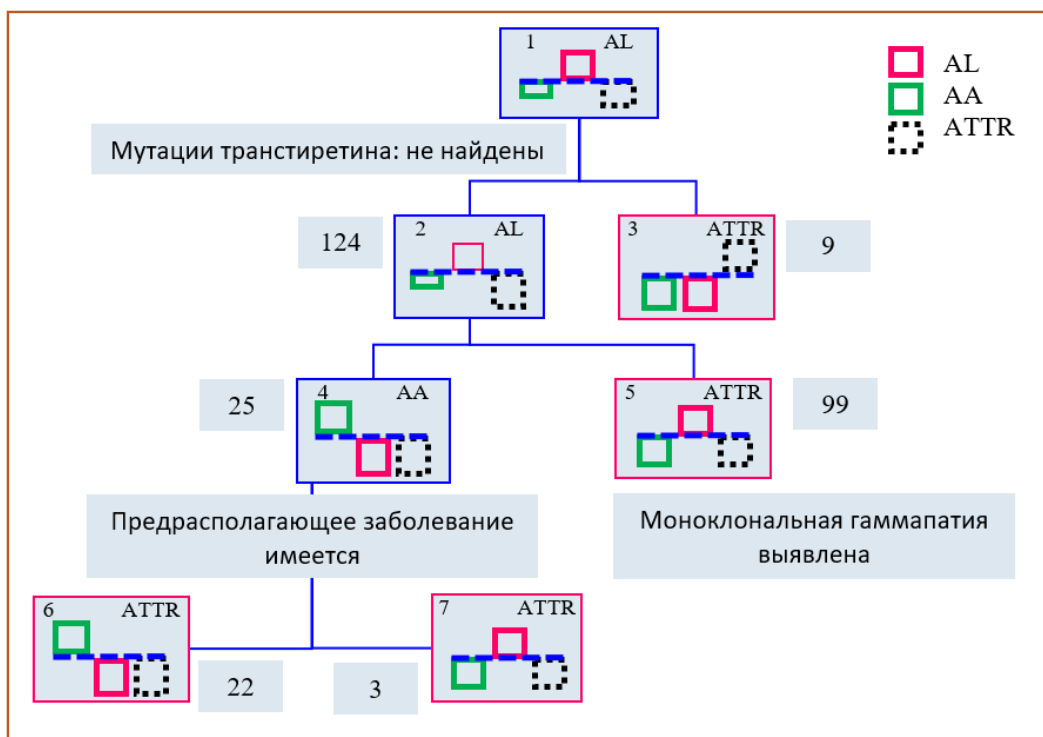


Рисунок 3. Алгоритм дифференциальной диагностики разработан методом деревьев классификации. Всем типам амилоидоза приписывали равные цены ошибки (меньше 1, т.е. ошибки классификации не допускаются), назначение приоритетной цены ошибки для AL-амилоидоза как наиболее тяжелой формы не приводило к изменениям в структуре алгоритма. В качестве способа классификации применяли метод дискриминантного одномерного ветвления, позволяющего использовать качественные переменные и в то же время сохранить надежность и эффективность дискриминантного анализа. Подходящий размер дерева определялся отсечением по ошибкам классификации - автоматическое ветвление завершалось либо достижением полной безошибочной классификации, либо накоплением в звене 5 и более ошибок классификации. На диаграмме алгоритма в каждом узле ветвления даны гистограммы, указывающие на качество классификации. Во всех узлах положительные гистограммы совпадают с критерием правильного ветвления в данном узле, отрицательные гистограммы указывают на число наблюдений, которые подвергаются классификации в других узлах.

Первая ветвь предполагала исследование мутаций транстиретина, что позволяло безошибочно отличать больных семейным ATTR-амилоидозом. На следующем этапе алгоритма рекомендовано оценить результаты иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов (иммунофиксация и количественное определение свободных ЛЦИ Freelite). У больных с выявленной МГ диагностировали AL-амилоидоз. Наконец, учет на третьем этапе наличия у пациента хронического воспалительного заболевания

позволял отличать больных АА-амилоидозом. Со статистической точки зрения включение в алгоритм результатов типирования амилоида оказалось избыточным параметром (ранг этого параметра по 100-балльной шкале значимости составил всего 24 балла, в то же время значение наличия МГ равнялось 100 баллам, предрасполагающего воспалительного заболевания – 61 баллу, мутаций транстиретина – 56 баллам), по этой причине результаты типирования амилоида не включены в расчет окончательного диагностического алгоритма.

Указанный алгоритм в процессе расчета допустил всего одну ошибку – расценил одну больную АА-амилоидозом как AL. Это было связано с наличием у пациентки МГ. У 3 больных алгоритм не смог установить тип амилоидоза. По-видимому, в эту группу могут попасть пациенты с другими более редкими формами амилоидоза или с допущенными ошибками при проведении лабораторных исследований. 2 из 3 этих пациентов поступили в нашу клинику до 2006г., когда современные методы высокочувствительной диагностики МГ были недоступны. Однако, результаты гистохимического типирования (у 1 – тинкториального, у другого – иммуногистохимического) позволяют предполагать у них AL-амилоидоз.

Трехкратная (3 итерации) проверка диагностического алгоритма проводилась методом глобальной кросс-проверки, при которой на каждой итерации треть основной выборки оставлялась в стороне от расчетов и затем использовалась в качестве тестовой выборки для кросс-проверки дерева классификации. По результатам кросс-проверки все случаи ATTR были классифицированы безошибочно, 1 случай AL расценен как АА и 3 случая АА расценены как AL. Число этих ошибок признано кросс-проверкой незначительным, т.к. показатели цены глобальной кросс-проверки и ее стандартного отклонения составили близкие к нулю значения (допустимая цена кросс-проверки и ее стандартной ошибки) – соответственно 0,03008 и 0,01481.

Показатели эффективности примененного диагностического алгоритма сведены в единую таблицу клинической эффективности в соответствии с требованиями упоминавшегося ранее ГОСТа (табл.13)

Таблица 13. Операционные характеристики эффективности диагностики разных типов системного амилоидоза с помощью разработанного диагностического алгоритма

Результаты оценки	Тип амилоида	
	АА	He-АА
АА	22	0*
He-АА	1	119
Чувствительность теста = $23/(23+2) = 92\%$ Специфичность теста = $120/(120+1) = 99,17\%$ $ОтП+ = [23/(23+2)]/[1/(120+1)] = 115$ $ОтП- = [2/(23+2)]/[120/(120+1)] = 0,08$		
Результаты оценки	Тип амилоида	
	AL	He-AL
AL	99	1
He-AL	3	39
Чувствительность теста = $99/(99+3) = 97,06\%$ Специфичность теста = $39/(39+1) = 97,5\%$ $ОтП+ = [99/(99+3)]/[1/(1+39)] = 38,824$ $ОтП- = [3/(99+3)]/[39/(39+1)] = 0,0302$		
Результаты оценки	Тип амилоида	
	ATTR	He-ATTR
ATTR	17	0
He-ATTR	0	125
Чувствительность теста = $18/(18+1) = 94,74\%$ Специфичность теста = $126/(126+1) = 99,21\%$ $ОтП+ = [18/(18+1)]/[1/(126+1)] = 119,9$ $ОтП- = [1/(18+1)]/[126/(126+1)] = 0,0531$		

* чтобы избежать деления на ноль, в каждое поле таблицы при расчетах добавлялась единица

Данные клинической эффективности алгоритма показывают, что алгоритм соответствует требованиям ГОСТа как метод для принятия окончательного диагностического решения. Главным недостатком алгоритма является то, что решение о типе амилоида принимается по косвенным данным, а не по выявлению основного белка-амилоидообразователя в составе амилоида. Окончательной независимой и объективной проверкой эффективности предложенного алгоритма будет внедрение в рутинную практику методов протеомного анализа. В настоящее

время единственным способом объективизации и нивелирования ошибок применения алгоритма являются методы гистохимического типирования.

Вследствие специфики научной проблематики клиники им.Е.М.Тареева к нам практически не поступают больные с сенильным ATTR-амилоидозом, для которого более свойственно моноорганное поражение сердца. Приспособление разработанного алгоритма для задачи диагностики этой формы амилоидоза потребует включения в состав параметров алгоритма результатов сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция, а диагностика редких наследственных форм амилоидоза потребует исследования мутаций соответствующих белков.

Подводя итог обсуждению проблемы дифференциальной диагностики разных форм системного амилоидоза можно сделать следующие выводы:

- В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к уменьшению частоты AA-амилоидоза и нарастанию частоты AL-амилоидоза, что во многом связано с совершенствованием современных методов диагностики AL-амилоидоза; благодаря внедрению молекулярно-генетических методов улучшилось распознавание редких вариантов семейных форм амилоидоза, ранее считавшихся крайне редкими среди населения РФ.
- Для устранения ошибок в диагностике разных форм амилоидоза важное значение имеет исследование совокупности клинических предпосылок для разных форм амилоидоза и стандартизация морфологического исследования на амилоид.
- Важной задачей повышения эффективности диагностики и лечения больных системным амилоидозом, в частности ведения больных с редкими формами амилоидоза является создание федерального центра по изучению амилоидоза, что позволит централизованно и, следовательно, более экономно расходовать средства по применению дорогостоящих методов диагностики и лечения

В качестве практической рекомендации можно предложить следующее:

- Эффективная дифференциальная диагностика системных форм амилоидоза предполагает обязательное проведение иммунохимического исследования крови и суточной мочи с применением высокочувствительных методов иммунофиксации и количественного определения свободных ЛЦИ Freelite, исследование мутаций транстиретина и исключение хронического воспалительного заболевания.
- Результаты гистохимического (тинкториального и иммуногистохимического) типирования амилоида могут быть рекомендованы как важные дополнительные методы объективизации результатов дифференциального диагноза

3.2. АА-амилоидоз - проблемы диагностики, оценки прогноза и лечения вторичного АА-амилоидоза

Клинические проявления АА-амилоидоза суммированы в табл.14. Известно, что главным проявлением АА-амилоидоза является поражение почек. В нашем наблюдении среди 140 больных АА-амилоидозом ПУ не было только у 5 больных (4,59%), при этом у 2 из них диагностирована хроническая почечная недостаточность (ХПН). У одного пациента с трансплантированной почкой вследствие терминальной амилоидной нефропатии в исходе ПБ, отсутствие ПУ указывало на перспективу избежать реамилоидоз трансплантата в случае подбора эффективной терапии. У четвертой пациентки амилоид был случайной гистологической находкой, в то время как клинических проявлений нефропатии или вовлечения других органов не отмечалось. Только у одной пациентки за многие годы наблюдения ПУ и ПН не развились, а основным проявлением амилоидоза, подтвержденного гистологически в кишке, была умеренная диарея. При этом

трудно решить, действительно ли диарея была связана с амилоидозом, т.к. причиной амилоидоза у пациентки была болезнь Крона с вовлечением желудочно-кишечного тракта на всем протяжении (рецидивирующие эрозии не только в толстом кишечнике, но также в желудке и слизистой рта), развитием синдрома Шегрена.

У остальных больных АА-амилоидоз проявлялся нефропатией с изолированной ПУ (60%) или в сочетании с гематурией (40%). ПУ к моменту установления диагноза у 19,05% не превышала 1г/сут, у 31,43% колебалась в субнефротическом диапазоне (1-3г/сут). У 13,33% больных гипоальбуминемия наблюдалась несмотря на умеренную ПУ менее 3г/сут (у этих больных отсутствовали также иные причины гипоальбуминемии – кахексия, хроническая постоянная диарея, снижение белковосинтетической функции печени – в норме были протромбиновый индекс, уровень холинэстеразы), что мы связывали с нестабильностью показателя ПУ и большей надежностью параметра сывороточного альбумина в диагностике НС. С учетом гипоальбуминемии НС выявлен нами у 62 (56,36%), из них у 18 (29,03%) гипоальбуминемия была менее 20г/л, что указывало на тяжелый гиповолемический вариант течения НС.

У 19 больных (17,43%) развитие ПН опережало формирование НС в противовес описанной ранее Н.А.Мухиным [3] тенденции к стадийному течению амилоидной нефропатии от ПУ через НС к ПН. Отсутствие четкой стадийности нефропатии мы связывали с высокой вероятностью сочетания амилоидоза с лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом под влиянием нестероидных анальгетиков, которые вынуждено принимать большинство больных АА-амилоидозом вследствие широкой распространенности суставного воспалительного заболевания (у 78% больных) как причины АА.

Еще одним фактором раннего развития ПН может рассматриваться распространенный атеросклероз артерий. Несмотря на то, что возрастная группа старше 60 лет среди больных АА-амилоидозом не превышала 15%, те или иные

Таблица 14. Основные клинические проявления у больных АА-амилоидозом, n=141

Клинический синдром		Число больных			Синдрома нет	Всего	Данных нет
		Всего	в т.ч. с НС	в т.ч. с ХПН			
Нефропатия		109	62	44	1	110	31
ПУ, в т.ч.		105			5		
менее 1г/сут//в т.ч. с гематурией		20//3	3//1	9//2			
1-3г/сут//в т.ч. с гематурией		33//15	11//6	16//8			
≥3 г/сут//в т.ч. с гематурией		52//24	48//21	18//8			
АГ		56	31	28	54	110	31
Стадия АГ		1	2	3			
1 степени		3	7	12			
2 степени		1	9	11			
3 степени		1	2	10			
Утолщение МЖП*		21	12	12	48	69	72
С АГ		10мм (межквартильный размах 9-11,5мм)					
Без АГ		8мм (межквартильный размах 8-10мм)					
ХСН		19	13	13	90	109	32
Дополнительные факторы ХСН		ИБС – 7; пороки клапанов сердца – 2; хроническая дыхательная недостаточность с легочной гипертензией – 3; хроническая анемия – 1; двусторонняя нефрэктомия, гемодиализ – 1; гранулематозный полиангиит Такаясу – 2					
АГ имеется				ХСН имеется	ХСН нет		
		ТМЖП>10мм		7	10		
		ТМЖП 10мм и менее		6	14		
АГ отсутствует		ТМЖП>10мм		1	3		
		ТМЖП 10мм и менее		1	27		
Данные по ТМЖП доступны у 69 больных							
ОГ		0			110	110	31
Эпизодическая или хрон. Диарея		26	13	21	83	109	32

* МЖП – межжелудочковая перегородка

признаки высоковероятного атеросклероза (кальциноз стенок аорты или аортального клапана по данным эхокардиографии, несимметричное снижение

кровотока по почечным артериям по данным доплерометрии, клинические признаки ИБС, энцефалопатия в сочетании с ишемическими изменениями по данным доплерометрии мозговых артерий) наблюдали у 44,7% больных, гиперлипидемия выявлялась у 67% больных. Хорошо известно, что РА и другие хронические полиартриты, в особенности в сочетании с НС являются факторами высокого риска раннего атеросклероза, в т.ч. распространенного (у 15,53% больных в группе исследования) с вовлечением нескольких артериальных бассейнов.

В целом хроническая болезнь почек 3 и более продвинутых стадий наблюдалась у 40,37% больных с АА.

АГ разной степени выраженности наблюдалась у половины больных, у большинства значительно предшествовала развитию амилоидоза и, нередко, хроническому воспалительному заболеванию, при этом, как правило, не было значительной гипертрофии стенок миокарда (в среднем 9-12мм).

У больных без АГ толщина стенок миокарда в среднем соответствовала нормальному диапазону (8-10мм). Значительное утолщение до 16,5мм отмечалось только у одного пациента с диффузным гипокинезом и ХСН 2а стадии после перенесенного инфаркта миокарда. Одышка в покое (у 3) или при нагрузке (у 16) в сочетании с диастолической и/или систолической дисфункцией левого желудочка позволила диагностировать ХСН у 19 больных (17,43%). У 16 из них ХСН развивалась на фоне многолетней АГ, при этом, как правило, имелись дополнительные факторы для ее развития – ИБС (у 7), хроническое заболевание легких с развитием дыхательной недостаточности и легочной гипертензии (у 3), заболевания клапанов сердца (у 2), гранулематозный полиангиит Такаясу (у 2), выраженная хроническая анемия (у 1), двусторонняя нефрэктомия и лечение гемодиализом (у 1). У пациентки с двусторонней нефрэктомией она была проведена в связи с врожденным поликистозом почек. Длительная ПН вследствие поликистоза и последующий гемодиализ сопровождалась у этой пациентки СН тяжелой степени. У большинства больных (у 16) проявления ХСН ограничивались

незначительной одышкой, при этом не всегда было возможно исключить связь одышки с отеками в рамках НС. Снижение ФВ левого желудочка отмечалось только у 4 пациентов с ХСН, нарушения диастолической функции могли сопутствовать развитию АГ, ишемической болезни сердца, НС или ПН, при этом одышки могло не быть. Таким образом, убедительных признаков поражения сердца в рамках АА-амилоидоза у больных не определялось.

У больных АА-амилоидозом отсутствовала также ОГ. У 26 больных (23,9%) наблюдалась неустойчивость стула, в т.ч. у 8 хроническая диарея в среднем до 5 раз в сутки (межквартильный размах 3-15). Диарея обычно не сопровождалась значительной потерей массы тела (в среднем 3кг). Существенная потеря массы тела на фоне диареи была более присуща больным с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Но и у остальных больных трудно однозначно соотнести развитие диареи с амилоидозом, т.к. нарушения моторики кишечника часто развиваются при РА, серонегативных артропатиях и СПЛ, а также вследствие назначения базисного лечения данных воспалительных заболеваний.

Описание клинических проявлений АА-амилоидоза в нашем наблюдении согласуется с данными других исследователей о том, что АА-амилоидоз является преимущественно почечной болезнью, несмотря на генерализованную депозицию амилоида в разных тканях. Данные о клинических проявлениях АА-амилоидоза суммированы в табл.14.

Ключевой проблемой диагностики вторичного АА-амилоидоза является правильная интерпретация причинного воспалительного заболевания, от лечения которого зависит дальнейшее течение амилоидоза.

Как уже указывалось, основной тенденцией второй половины XX века было уменьшение доли септических состояний среди причин АА-амилоидоза. По всей видимости, эта тенденция сохраняется и в настоящее время, однако является менее значимой. Появление в широкой практике антибиотиков в начале 50-х годов за 30 лет их применения позволило существенно уменьшить значение хронических гнойно-деструктивных инфекций в генезе АА. Н.А.Мухин в 1981г. [3]

зарегистрировал снижение доли хронических инфекций до 36,6% по сравнению с 60% у исследователей середины XX века – почти на 30%. Однако в последующие годы доля хронических инфекций снижалась менее существенно – по данным R.Kyle и M.Gertz (1991г.) частота хронических нагноений составила 17,2% [51], согласно данным H.J.Lachmann и соавт. (2007г.) АА отмечался у 15% больных [52]. Среди наших больных (1995-2017) АА был индуцирован хроническими инфекциями у 8,96% (табл.15,16). По всей видимости, можно ожидать, что тенденция к уменьшению доли хронических инфекций, вызванная появлением антибиотиков и технологическим прогрессом в здравоохранении, близка к достижению фазы «плато». В настоящее время на полное исчезновение хронических инфекций в статистике причин АА трудно надеяться.

Таблица 15. Частота различных хронических инфекций у больных АА

Заболевание	Абс. число	Кумулят. частота	Отн. частота	Шансы	Станд. шансы
Бронхоэктазы	5	5	41,66667	5:7	1:1
Остеомиелит	3	8	25,00000	3:9	1:3
Бронхоэктазы. Рецидивирующая мочевиная инфекция. Остеомиелит	1	9	8,33333	1:11	1:11
Хронический сепсис	1	10	8,33333	1:11	1:11
Агаммаглобулинемия	1	11	8,33333	1:11	1:11
Туберкулез	1	12	8,33333	1:11	1:11

Изменился также характер хронических инфекций. В отличие от предыдущих лет, в настоящее время среди инфекционных причин АА преобладают не столько хронические гнойно-деструктивные процессы, сколько хронические инфекции с субклинической активностью, при этом могут выявляться довольно редкие заболевания, осложняющиеся хроническим сепсисом, например, агаммаглобулинемия. Приводим это клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

Женщина 70 лет, с 7 лет страдает частыми ангинами, в возрасте 15 лет пневмония осложнилась развитием плеврита, повторная пневмония в 27 лет. Последние 20 лет беспокоит хронический гайморит с частыми обострениями, частые ОРВИ, вынуждена часто принимать антибиотики. В 2007г. в возрасте 66 лет выявлено значительное снижение γ -глобулиновой фракции при электрофорезе сыворотки и всех классов иммуноглобулинов. В 2009г. госпитализировалась в связи с пневмонией, был впервые выявлен НС, в 2010 обследована нами, ПУ 2-4г/л, альбумин сыворотки 27г/л, креатинин 70мкмоль/л, при биопсии прямой кишки выявлен амилоид. Уровень иммуноглобулина А – 10мг/л (норма 50-300), иммуноглобулина G – 20мг/л, иммуноглобулина М – 10мг/л. У пациентки была исключена МГ, что в условиях рецидивирующих гнойных инфекций позволило диагностировать вторичный АА-амилоидоз. Среди причин рецидивов инфекций предполагали общий переменный иммунодефицит с пангипогаммаглобулинемией, диагноз подтвержден в Институте Иммунологии ФМБА РФ, рекомендовано регулярное замещение дефицита иммуноглобулина G ежемесячными вливаниями интратекта 20г. Введение комплексных иммуноглобулинов, содержащих IgA и IgM, представлялось нецелесообразным из-за риска анафилактических реакций. После первой же инфузии через 3 недели зафиксирована полная нормализация СРБ, что указывало на эффективность иммуноглобулинов не только для лечения инфекций, но и способность контролировать амилоидогенные свойства воспаления. Через год зафиксирована нормализация альбумина сыворотки крови, ПУ снизилась до 0,45г/л, пациентка продолжала заместительную терапию иммуноглобулинами с хорошей переносимостью.

Тем не менее, среди инфекций ведущими причинами АА (табл.15) остаются бронхоэктазии (у каждого второго) и остеомиелит (у каждого четвертого).

Возможно также сочетание разных заболеваний. Приводим наблюдение больного, у которого повреждение спинного мозга после падения со 2 этажа привело к параплегии с нарушением функции мочевыводящих путей и, вследствие этого, рецидивирующей мочевого инфекции. Кроме того, у пациента развился посттравматический остеомиелит и, спустя многие годы активного курения, – бронхоэктазии.

Клиническое наблюдение 4.

Мужчина 61 лет, в 1980г. в возрасте 24 лет упал с высоты 2 этажа, получил перелом 2 и 3 поясничных позвонков, из-за травмы спинного мозга развилась дисфункция тазовых органов – нейрогенный мочевой пузырь, рецидивирующая мочевого инфекция, в т.ч. острый пиелонефрит, вынужден регулярно пользоваться мочевым катетером для удаления мочи; упорные запоры вследствие атонии ампулы прямой кишки чередовались с неконтролируемой дефекацией. Травма осложнилась также развитием остеомиелита костей левой стопы, голени, единичным очагом в крестцовой кости. Частые тяжелые рецидивы остеомиелита потребовали проведения в 2007г. ампутации левой ноги до уровня коленного сустава. До 2010г. изменений в анализах мочи не было, в августе 2011г. выявлена ПУ 0,3г/л, к началу 2012г. ПУ достигла 1-2г/л, появились признаки ПН (креатинин 1,59мг/дл). Проведена биопсия почки, выявлен амилоид. Исключение МГ, преимущественно почечные проявления амилоидоза и наличие хронической гнойной инфекции позволили диагностировать АА-амилоидоз. С целью постоянной санации очагов инфекции, а также с антиамилоидной целью назначен димексид. Наблюдение за больным в течение 5 лет к середине 2017г. показало стойкую нормализацию СРБ, мочевого инфекция не рецидивировала, в июле 2017г. ПУ 0,7г/л, креатинин 1,48мг/дл. Вследствие параплегии у пациента существуют постоянные предпосылки для рецидивирования мочевого инфекции, что будет поддерживать амилоидогенез, поэтому пациент нуждается в постоянной санации мочевых путей.

Течение бронхоэктазий и остеомиелита у больных характеризовалось типичной сменой периодов обострений и ремиссий. При этом нами не отмечено, что им требовались более интенсивные схемы антибиотикотерапии или особая хирургическая тактика секвестрэктомии, не было необычно тяжелых органических деструкций. Наиболее общей чертой клинического течения хронических инфекций у этих больных была длительная персистенция маркеров воспаления – СРБ, фибриногена, анемия хронического воспаления.

У одного пациента АА развился в течение года после первого затяжного обострения бронхоэктазии, что указывает на выраженную амилоидогенность хронического воспаления у этого пациента. В этом случае, связь АА-амилоидоза с рецидивирующим течением бронхоэктатической болезни была установлена без затруднений. Однако чаще АА развивался спустя 30-50 лет от манифестации хронической инфекции. Гистограмма распределения длительности предрасполагающей инфекции до амилоидоза (рис.4) указывает на тримодальность этого показателя. Наибольшие диагностические трудности возникали при развитии АА спустя 60 и более лет (третья мода на гистограмме, клинические наблюдения №3,5), т.к. в этом случае течение хронической инфекции характеризовалось неравномерным распределением обострений и, нередко, наличием длительных периодов ремиссии, что создавало впечатление излеченности от основной инфекции. Причинный очаг инфекции в этом случае, как правило, не отвечал стандартным критериям для начала лечения и расценивался узкими специалистами по данной инфекции как хронический очаг в ремиссии и по этой причине лечение инфекции не требовалось. В то же время развитие амилоидоза и персистенция маркеров острой фазы воспаления указывали на необходимость незамедлительного радикального лечения. Это противоречие вызывает особые затруднения в условиях страхового обеспечения здравоохранения, т.к. требует нестандартного подхода.

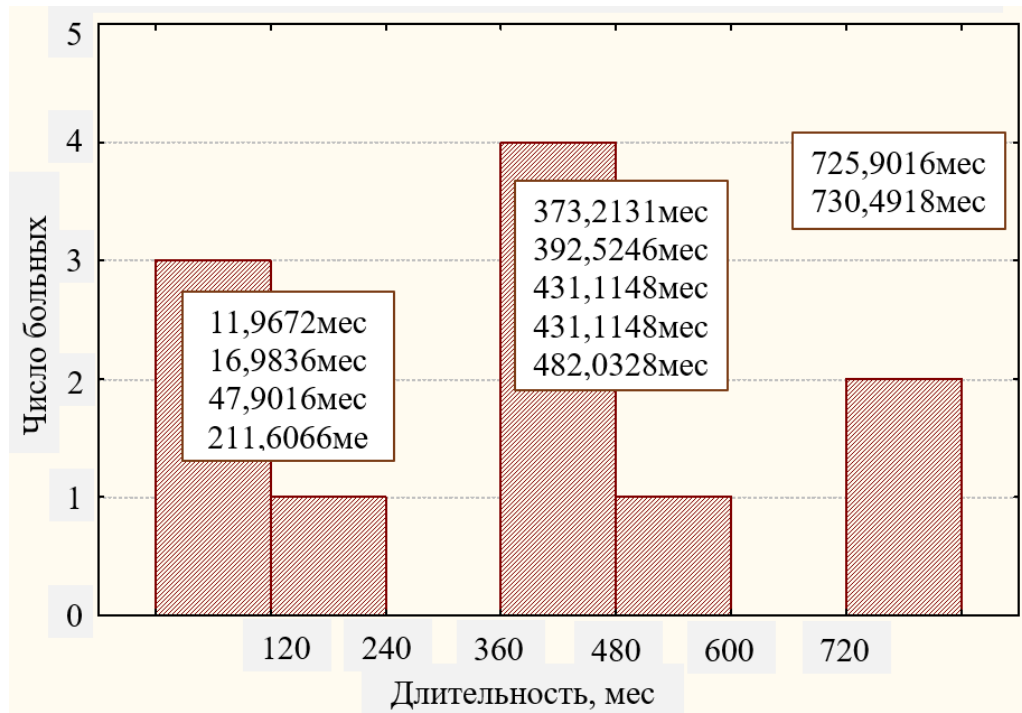


Рисунок 4. Длительность предрасполагающего заболевания до амилоидоза

Приводим клиническое наблюдение АА, возникшего почти через 61 год после манифестации туберкулеза.

Клиническое наблюдение 5.

Больной К. 63 лет, в 1946г., в возрасте 11 месяцев, был диагностирован туберкулез левого голеностопного сустава, проводилось длительное консервативное лечение туберкулостатиками с эффектом, снят с диспансерного учета в 1961г. В 1992г. атерома шеи вскрылась с выделением творожистых масс распада. В 1995г. выявлен очаговый туберкулез легких в фазе уплотнения, справа в 5 сегменте обнаружен кальцинат, плевральные синусы облитерированы. В 1997г. обследовался в связи с развившейся макрогематурией, обнаружено выделение с мочой микобактерий туберкулеза, очаговая деформация чашечек почечной лоханки слева позволила диагностировать туберкулезный папиллит. Выявленные ранее дивертикул левого мочеточника (в 1987г.) и его расширение (1993г.), по-видимому, были итогом ранее перенесенного бессимптомного туберкулеза мочевыводящей системы. С 1997 по 1999г. проводилось лечение

туберкулостатиками (тубазид, рифамипицин, этамбутол) с эффектом, в 2004г. снят с учета в туберкулезном диспансере. В 2009г. зафиксирована ПУ с быстрым достижением НС – 3,8г/сут, сывороточный альбумин 28г/л. Функция почек оставалась сохранной. Проведена биопсия почки, выявлен амилоидоз, конгофилия быстро исчезала при обработке щелочным гуанидином, по результатам иммуногистохимического типирования – АА. Признаков активного туберкулеза в легких, системе мочевыделения у пациента не выявлялось, с помощью сцинтиграфии костей обнаружен очаг накопления радиофармпрепарата в левой голени. Консультирован фтизиатром, из-за отсутствия признаков активного туберкулеза лечение туберкулостатиками не рекомендовано. С учетом антиамилоидных, но в первую очередь, антисептических свойств начато лечение димексидом, к 2011г. у пациента исчез НС, с 2017г. ПУ не выявляется, функция почек остается сохранной.

У данного пациента отмечалось торпидное течение туберкулеза множественной локализации, очевидная тяжелая активация произошла приблизительно за 20 лет до манифестации АА, однако непосредственно перед появлением клинических симптомов амилоидоза признаков обострения туберкулеза у пациента не было, что затрудняло установление причины АА. Сохранялся только старый очаг, накапливающий радиофармпрепарат. Следует полагать, что этот очаг являлся основным источником персистирующей активации маркеров острой фазы воспаления и, следовательно, амилоидогенеза. Стандартные показания к началу лечения туберкулеза учитывают, в первую очередь, наличие очагов легочного туберкулеза, выраженность бактериовыделения. Очаги внелегочного застарелого туберкулеза в фазе организации обычно не являются источником эпидемической опасности, свидетельствуют о низкой метаболической активности микобактерий и, следовательно, относительной устойчивости к химиотерапии. В этой ситуации лечение туберкулостатиками может быть фактором отбора резистентных штаммов. По совокупности указанных факторов при неактивном внелегочном туберкулезе от лечения туберкулостатиками обычно

отказываются, при значительном ухудшении функции пораженного органа обычно прибегают к хирургическому лечению. По этим причинам фтизиатрами не была поддержана рекомендация проведения химиотерапии туберкулостатиками. В то же время, наличие АА требовало подавления очага амилоидогенного воспаления. В этой связи нами было начато лечение димексидом с расчетом преимущественно на его антисептические свойства. Эффективность препарата доказывает правильность выбранного подхода и, косвенно, значение очага туберкулезной инфекции в амилоидогенезе.

Альтернативный подход заключается в применении антибиотиков, что не очень перспективно с точки зрения необходимости длительной санации очагов нагноения, использование хирургических методов также не всегда возможно и не всегда дает радикальный эффект.

После снижения частоты хронических инфекций в конце XX века доминирующей причиной АА стал РА, который сохраняет это значение и в настоящее время (у 39,55% больных, табл.16).

Однако следует отметить, что доля РА среди других причин также имеет тенденцию к уменьшению в сравнении с данными исследователей 80-90-х годов [3]. Однако особенно четко эта тенденция прослеживается при оценке частоты АА среди больных РА к началу 2000-х годов. До этого больные РА при малоактивном течении без существенных деформаций и рентгенологической прогрессии часто не получали активной базисной терапии. В настоящее время доминирует положение, что все больные РА должны получать базисную терапию, так как рано или поздно необратимые дисфункции суставов развиваются и предотвратить это можно только назначением базисной терапии на этапе до прогрессирования суставного процесса.

Активная реализация этого положения была облегчена появлением современных средств антицитокиновой терапии, которые считались, в целом, более безопасными и активно внедрялись, несмотря на высокую затратность. В настоящее время мы практически не наблюдаем больных, которые изначально получают только обезболивающее лечение нестероидными анальгетиками.

Таблица 16. Частота хронических воспалительных заболеваний-причин АА-амилоидоза (n=134)

Причина АА-амилоидоза Заболевание	Число больных		Относительная частота, %	
	n	по группам, n	по группам	
Аутоиммунные заболевания, в т.ч.		54		40,29851
РА	53		39,55224	
Системная красная волчанка (СКВ)	1		0,74627	
Полигенные АВЗ		31		23,8806
Анкилозирующий спондилоартрит	13		9,70149	
Псориатическая артропатия	6		4,47761	
Ювенильный хронический артрит	4		2,98507	
Болезнь Стилла	1		0,74627	
Хронический язвенный колит	3		2,23881	
Болезнь Крона	4		2,98507	
СПЛ		28		20,89552
ПБ	24		17,91045	
Синдром Макла-Уэллса	2		1,49254	
TRAPS	2		1,49254	
Хронические нагноения		12		8,95522
Бронхоэктазии	6		4,47761	
Остеомиелит	3		2,23881	
Хрониосепсис	1		0,74627	
Агаммаглобулинемия	1		0,74627	
Туберкулез	1		0,74627	
Другие причины		9		6,71643
Болезнь Кастльмана	3		2,23881	
Саркоидоз	2		1,49254	
Аортоартериит Такаясу	3		2,23881	
РА и остеомиелит	1		0,74627	

По-видимому, широкое внедрение методов базисной терапии стало основной причиной профилактики амилоидоза и снижения доли РА среди причин АА. Первые больные в нашей группе исследования, получающие ингибиторы ФНО- α , появились в 2002г.

При разделении группы исследования по этому рубежу оказалось, что доля РА среди причин АА снизилась с 48% до 34%. Учитывая, что уровень ошибки

достоверности этого снижения составил 0,1103 (т.е. 10%, а не общепринятые 5% ошибки), мы пока делаем вывод лишь о тенденции, для которой при численности групп $52+80=132$ можно признать допустимым уровень ошибки, близкой к 10% (рис.5).

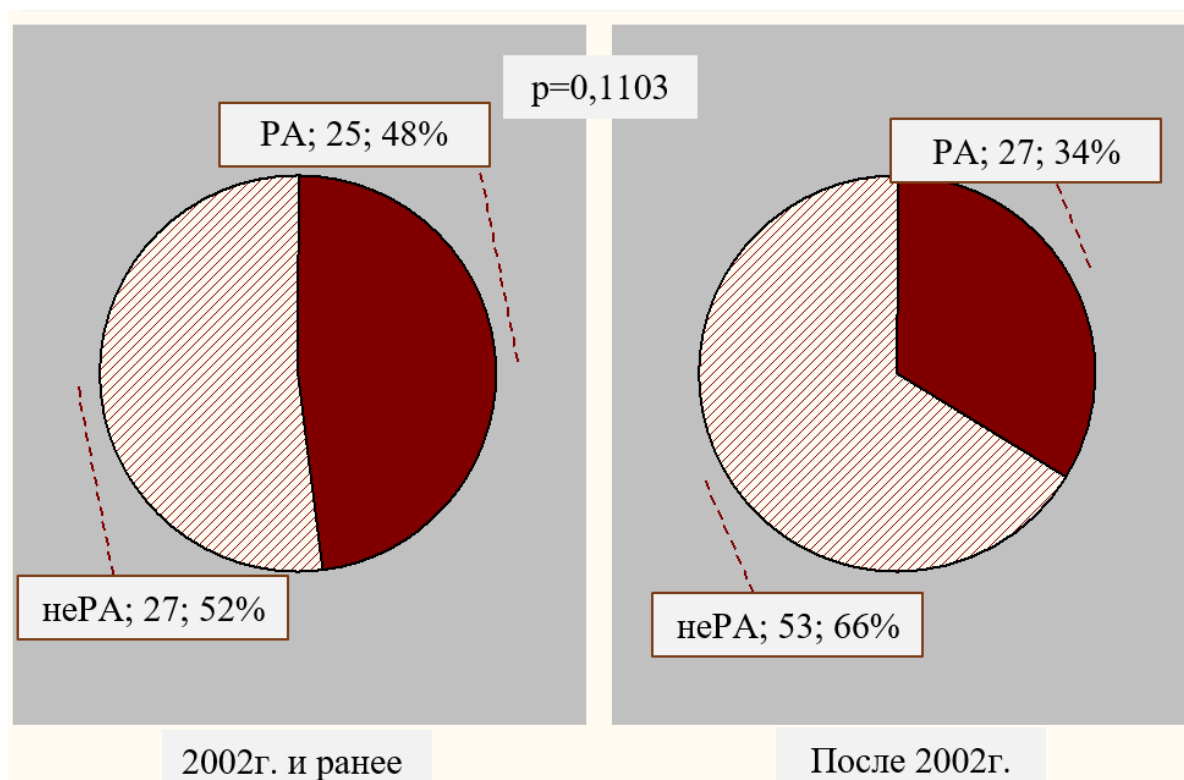


Рисунок 5. Частота ревматоидного артрита среди причин АА-амилоидоза до и после 2002г.

Одновременно можно выделить другую противоположную тенденцию к увеличению среди причин АА частоты АВЗ (46% до 2002г. и 59% после 2002г.). Причем суммарная тенденция не является достоверной, однако при разделении АВЗ на СПЛ и полигенные аутовоспалительные процессы становится очевидным, что за последние годы сократилось число больных СПЛ, в первую очередь ПБ, осложненными АА с 35 до 15% ($p=0,0148$). Следует при этом отметить, что больные ПБ без АА обращаются к нам по-прежнему часто. Основной закономерностью, оказавшей наибольшее влияние на изменение указанных выше соотношений причин АА, явилось возрастание доли (с 11 до 43%, $p=0,0004$) и абсолютного числа полигенных АВЗ (рис.6).

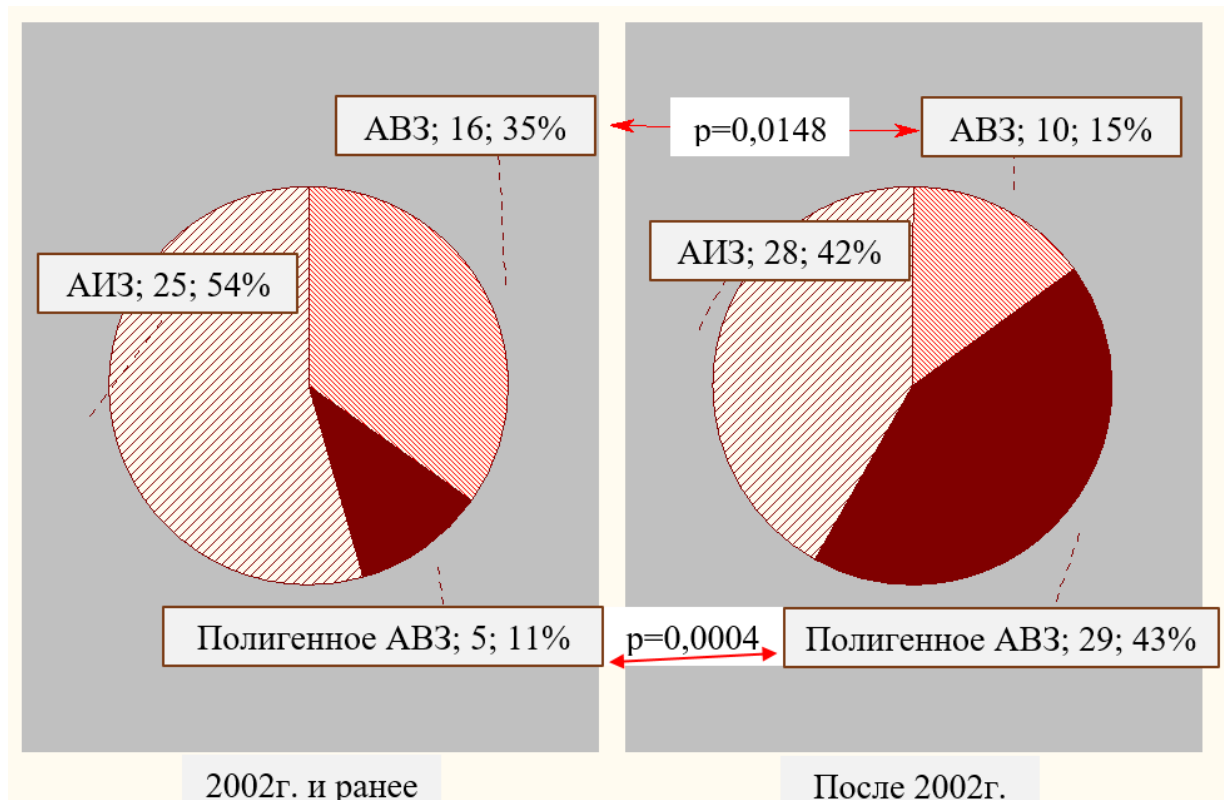


Рисунок 6. Частота РА, семейных периодических лихорадок и полигенных аутовоспалительных заболеваний до и после 2002г.

В статистике причин АА стало возрастать также число редких заболеваний, в патогенезе которых также присутствует существенный аутовоспалительный компонент. Так, в группу исследования вошло 3 пациента с болезнью Кастльмана, основным морфологическим критерием которой является ангиофолликулярная гиперплазия лимфоидного фолликула. В значительной части случаев, но не всегда, развитие болезни Кастльмана связывают с инфицированием вирусом герпеса 8 типа. Болезнь обычно начинается с поражения одного лимфоузла (локальная форма, именно эта форма диагностирована у всех 3 наших больных), гистологически при этом помимо гиперплазии сосудов выявляют депозиты гиалина (гиалинововаскулярный вариант) или очаги склероза (ангиосклеротический вариант). Гиперплазия сосудов в лимфоидных фолликулах возникает под влиянием гиперпродукции VEGF, характерной для болезни Кастльмана. Этому сопутствует также выраженная активация маркеров острой фазы воспаления, у наших 3 больных уровень СРБ варьировал в диапазоне 80-

100мг/л (при норме 10мг/л) и именно это обуславливает способность болезни Кастльмана осложняться АА-амилоидозом. На уровне первичного звена здравоохранения болезнь представляется обычно только как многолетнее увеличение СОЭ, т.к. лимфаденопатия обычно охватывает лишь висцеральные лимфоузлы. Это составляет главную диагностическую трудность в случае болезни Кастльмана.

Таким образом, болезнь Кастльмана имеет все признаки АВЗ. В случае локальной формы лечение заключается в хирургическом удалении пораженного лимфоузла, что позволяет полностью излечить больных. У всех наших больных хирургическое лечение привело к полной многолетней нормализации СОЭ, СРБ и других маркеров острой фазы воспаления и исчезновению НС и ПУ в течение 2-4 лет. Только у одного пациента, обратившегося на стадии продвинутой ПН (креатинин 400мкмоль/л), несмотря на исчезновение НС продолжилось прогрессирование ХПН. Приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 6.

Больной Г., 32 лет, с раннего школьного возраста беспокоит хронический сухой кашель, в связи с которым диагностировали хронический бронхит. Однако при неоднократном обследовании в тот период и в настоящее время характерные для хронического бронхита изменения легочного рисунка и паренхимы на рентгенограммах не выявляли, объемные и скоростные показатели вентиляции оставались в норме. В возрасте 22 лет, при устройстве на работу после окончания учебного заведения, впервые было выявлено увеличение СОЭ до 64мм/час. В этой связи в течение последующих 10 лет неоднократно обследовался по месту жительства, в т.ч. в онкологическом диспансере, никаких причин увеличения СОЭ не выявляли. Только обращали внимание на оттеснение тени правого главного бронха вверх из-за расширения верхнего средостения. В августе 2004 г. после перенесенной пищевой токсикоинфекции появились небольшие отеки ног, обследовался по месту жительства, помимо увеличенной СОЭ 63мм/час впервые

зафиксированы ПУ 3,35г/л, гипоальбуминемия 25г/л, начальные признаки снижения почечной функции (креатинин 0,286-0,251ммоль/л), обнаружена анемия (гемоглобин 101г/л). Для уточнения генеза НС и ПН в сентябре 2004г. поступил в клинику имени Е.М.Тареева. В течение прошедшего до госпитализации в клинику месяца отмечалось прогрессирующее нарастание выраженности НС – гипоальбуминемия достигла 15,3г/л, ПУ составила 12,4г/л, нарастала также азотемия – креатинин достиг 3,7мг/дл. В связи с предположением об амилоидозе почек была проведена биопсия слизистой прямой кишки. При окраске препаратов красителем Конго красный с последующей микроскопией в поляризованном свете по ходу волокон соединительной ткани был выявлен амилоид. Отсутствие очевидных признаков хронических воспалительных заболеваний позволило предположить AL-амилоидоз, несмотря на молодой возраст больного и отсутствие внепочечных проявлений амилоидоза. При стеральной пункции был обнаружен значительный плазмоцитоз костного мозга – 14,2%, однако по данным иммуноэлектрофореза с применением иммунофиксации МГ не выявлена, что противоречило диагнозу AL-амилоидоза. Не ясна была также причина четырехкратного повышения титра СРБ. В таких условиях нельзя было полностью исключить паранеопластический AA-амилоидоз. Для исключения опухоли была проведена мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, в верхнем средостении было выявлено объемное образование средостения с четким контуром, диаметром до 6см, которое с учетом формирования амилоидоза почек было расценено как неопластический процесс. В октябре 2004г. несмотря на азотемию и НС удалось убедить торакальных хирургов провести торакотомию и удалить образование. Операция осложнилась незначительным пневмотораксом и кратковременным повышением сывороточного креатинина до 4,8мг/дл. Удаленное образование при гистологическом исследовании было представлено тканью лимфатического узла с картиной ангиофолликулярной дисплазии и депозитов амилоида в стенках сосудов, очагово в строме и капсуле. Первоначально

морфологические изменения в лимфоузле были расценены как реактивные, однако дальнейшее течение болезни позволило оценить гистологическую картину иначе.

Больному рекомендован прием колхицина в дозе 1мг/сут. При повторной госпитализации в клинику им. Е.М.Тареева через год впервые за 10 лет отмечено снижение СОЭ до околонормального уровня – 18мм/ч. Несмотря на ПУ нефротического уровня (5,8г/л), сывороточный альбумин достиг нормального уровня 32г/л, что указывало на тенденцию к ремиссии НС. Уже через год после операции и начала лечения колхицином сывороточный креатинин вернулся к исходному уровню до операции – 3,4мг/дл. Полностью нормализовался титр СРБ, плазмоцитоз костного мозга снизился до 6%, что доказывало его реактивный характер в ответ на хроническое воспаление, признаком которого был высокий титр СРБ.

Отчетливая положительная динамика в течении заболевания после проведенной операции, наступившая уже через год, послужила поводом для пересмотра морфологических изменений в удаленном лимфатическом узле. Гиперплазия лимфоидных фолликулов в сочетании с усиленным ангиогенезом в герминативном центре фолликулов позволили диагностировать локальную форму болезни Кастльмана.

Представленное наблюдение демонстрирует типичную трудность, возникающую при диагностике болезни Кастльмана – синдром многолетнего трудно объяснимого увеличения СОЭ. Может вызывать критику проведение хирургического лечения в условиях продвинутой ПН, однако это был единственный шанс приостановить дальнейшее прогрессирование амилоидоза. Следует также иметь в виду возможность дальнейшей эволюции болезни Кастльмана в направлении диффузной формы, при этом гистологические гиалинововаскулярный и ангиосклеротический варианты трансформируются в плазматочный вариант, с инфильтрацией лимфоузлов плазматическими клетками, при этом в дальнейшем может развиваться МГ или иные

лимфоплазматочные пролиферативные заболевания. Среди наших больных реактивная плазматизация костного мозга без МГ достигала 4-14%. В настоящее время проблему болезни Кастльмана в литературе [190-208] обсуждают преимущественно в рамках широкой темы плазматочных дискразий и POEMS-синдрома. Для автора диссертации в первую очередь представляет интерес возможность эволюции локальной аутовоспалительной формы болезни Кастльмана в диффузную форму, вовлекающую механизмы специфического иммунитета (в первую очередь В-лимфоциты).

Необходимо обратить внимание также еще на 2 пациентов из группы исследования, у которых АА осложнил течение хронического саркоидоза. Неясность этиологии саркоидоза, высокая частота саркоидоподобных реакций, конечно, делает диагностическую концепцию саркоидоза как причины АА аморфной. У одного из этих пациентов можно предполагать развитие саркоидоза как реакции на искусственный протез митрального клапана, установленный в юности в связи с врожденным пороком. Дополнительным фактором является то, что работа пациента также связана с изготовлением этих протезов и, вследствие этого, постоянным контактом с аэрозолем титана и пластика (из которых протезы изготовлены) в воздухе рабочей зоны. Независимо от этиологии саркоидоза важно отметить, что ключевым субъектом формирования эпителиоидноклеточной саркоидной гранулемы является макрофаг – клетка аутовоспалительной триады – нейтрофила, макрофага, дендритной клетки. В общепринятую классификацию аутовоспалительных синдромов наследственный саркоидоз детей также включен под названием синдрома Блау. Сходные рассуждения относятся и к неспецифическому аортоартерииту Такаясу.

Таким образом, совокупная группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,7%, включая болезнь Кастльмана, саркоидоз и аортоартериит Такаясу) в настоящее время является доминирующей среди причин АА. Чтобы понять, что эти больные составляют важнейшую целевую группу диагностики и лечения с точки зрения предотвращения прогрессирования

амилоидоза, важно рассмотреть статистику смертности этих больных в сравнении с больными РА (табл.17).

Таблица 17. Причины смерти больных РА, полигенными АВЗ, СПЛ (желтым цветом дополнительно выделены пациенты с уремией и 4 стадией ХБП), n=22

Причина смерти	Стадия ХБП	СПЛ	Полигенные АВЗ	РА
Синдром мальабсорбции	3			1
Пневмония	2			1
Сосудистая недостаточность	2			1
Мерцательная аритмия	4			1
Инфаркт миокарда	3			1
ОНМК	2			1
ОНМК, АГ	5			1
Уремия	5	4	2	1
ОНМК	5		1	
Сосудистая недостаточность	5		2	
Инфаркт миокарда	5		1	
Перфорация язвы, гнойно-фибринозный перитонит	5		1	
Нефротический криз	5		1	
Эндокардит трикуспидального клапана	5	1		
Посттрансплантационные осложнения	5	1		
Итого (без уремии/с уремией):		0/6	0/8	5/3

Число летальных исходов среди АА составило 22 из 110 хорошо прослеженных больных группы исследования, что опровергает фатальное отношение к амилоидозу как неизлечимой болезни. В табл.17 причины смерти сгруппированы с учетом стадии ХБП. Все больные СПЛ и полигенными АВЗ умирали в условиях сформировавшейся уремии, в то время как больные РА умирали преимущественно от сердечно-сосудистых и иных внепочечных осложнений, только у 3 из 8 умерших отмечалась 4 или 5 стадии ХБП и у 3 сохранялась нормальная функция почек. Из этих данных следует, что развитие амилоидоза у больных РА, в отличие от больных полигенными АВЗ, резко снижает шансы летального исхода от уремии (отношение шансов=0,044, дов.интервал

0,004-0,484), в то время как вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений существенно выше (отношение шансов=4,16, дов.интервал 0,6-26,29).

Анализ кривых почечной выживаемости (рис.7) также показывает, что приблизительно 70% больных РА, осложненным амилоидозом, так и не достигает уремии, в отличие от больных АВЗ. Это различие становится очевидным спустя 7 лет от манифестации АА. Если 53% (медиана) больных АВЗ к 14 годам от начала амилоидоза нуждаются в начале гемодиализа, то среди больных РА гемодиализ к этому времени необходим только 16,561%, к 20-25 годам от начала амилоидоза доля больных с уремией составляют соответственно 71,92% и 31,73%.

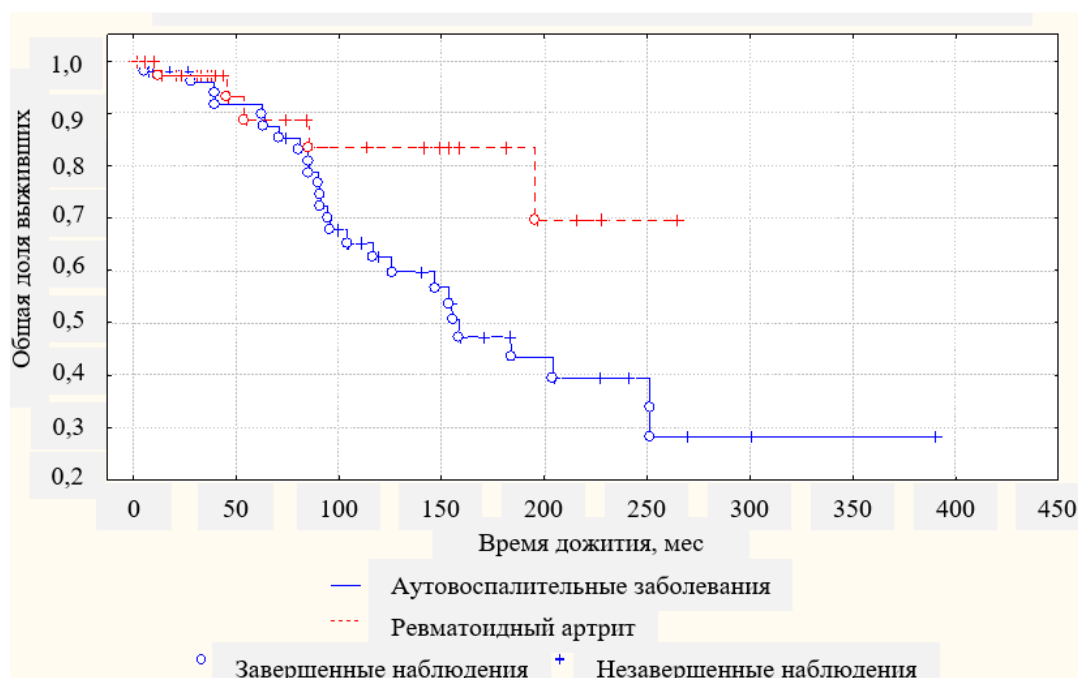


Рисунок 7. Сроки дожития до уремии у больных АА-амилоидозом в группах РА и АВЗ. Численность групп составила 57 (АВЗ) и 41 (РА). В связи с численностью одной из групп менее 50, для оценки достоверности различий использовался F-критерий Кокса (как более мощный в этих условиях). Критерий Гехана, наиболее чувствительный на раннем этапе, не мог использоваться также из-за значительных пересечений кривых, именно, на раннем этапе. F-критерий Кокса (10, 52) = 4,467338 $p = 0,00015$

При разделении группы АВЗ на СПЛ и полигенные АВЗ кривые выживаемости принимают вид, указанный на рисунке 8. Сравнение графиков 7 и 8 показывает, что значительный перекрест кривых почечной выживаемости РА и АВЗ на раннем этапе на рис.7 связан с тем, что почечная выживаемость у больных

с СПЛ гораздо лучше по сравнению с полигенными АВЗ и на начальном этапе даже лучше, чем у больных РА, что видно на рис.8.

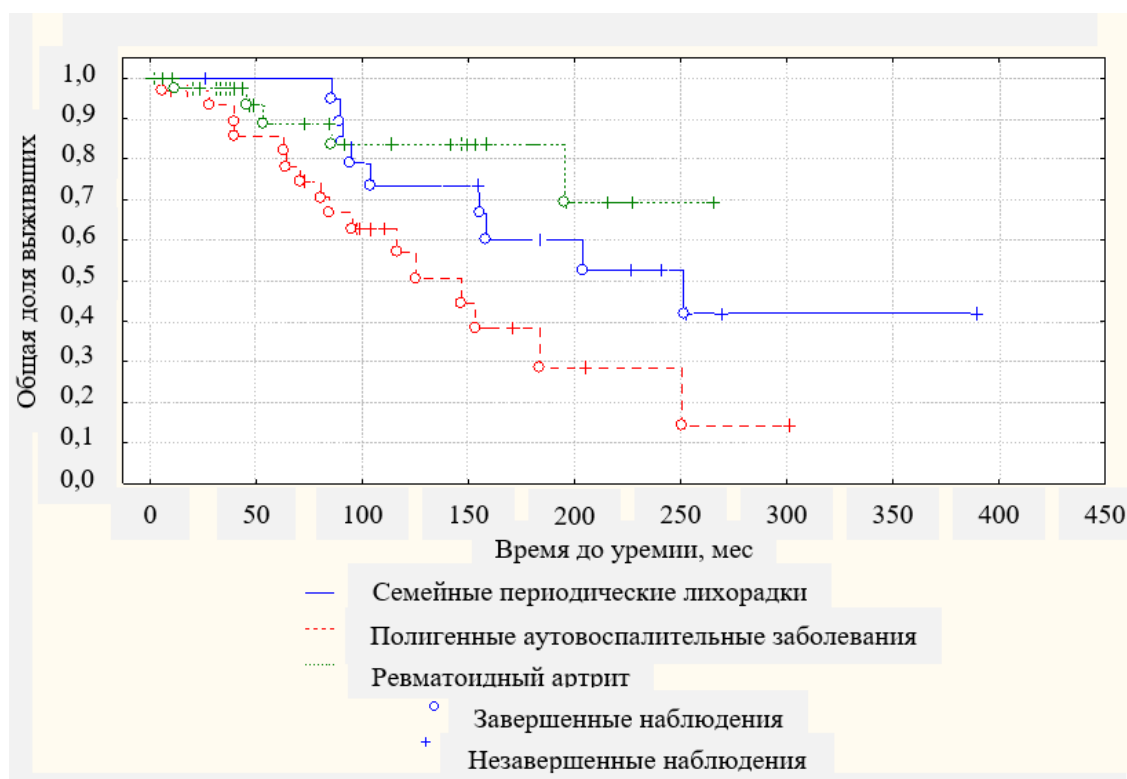


Рисунок 8. Время достижения уремии у больных АА-амилоидозом в зависимости от типа воспалительного заболевания. Сравнение кривых почечной выживаемости больных РА, СПЛ и полигенными АВЗ указывает на наличие достоверных различий ($\chi^2 = 6,71914$, $df=2$, $p=0,03476$). При этом изучение сумм вкладов по группам (расчет по процедуре Ментела) показывает, что вклад итоговых времен почечной выживаемости у больных РА (206) и СПЛ (137) противопоставлен отрицательному вкладу группы больных полигенными АВЗ (-343).

Различия между кривыми почечной выживаемости у больных РА, СПЛ и полигенными АВЗ, в первую очередь связаны с низкой почечной выживаемостью больных полигенными АВЗ ($p=0,03476$).

По всей видимости, более глубокое и быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии, основного проявления АА, у больных с полигенными АВЗ обусловлено менее широким применением у них методов базисной терапии (у 12 из 31 – 38,71%) до диагностики АА, в то время как больные РА получали базисное лечение в 55% случаев (у 22 из 40).

Причиной менее активного лечения больных с полигенными АВЗ, вероятно, является аморфность диагностических критериев большинства из этих заболеваний, их сходство с реактивным артритом, при котором всегда остается надежда на самостоятельное наступление устойчивой ремиссии артрита. При полигенных АВЗ нередко в течение длительного времени отмечается мягкое течение артрита без формирования суставных деструкций, что также способствует выбору выжидательной тактики без назначения активной терапии.

В этой связи необходимо отметить, что риск АА связан не столько с клиническими проявлениями активности воспаления, сколько с содержанием и амилоидогенностью белка-предшественника – SAA. Мы исследовали содержание в крови SAA у 35 больных различными полиартритами (РА – у 22, анкилозирующий спондилоартрит – у 7, ювенильный хронический артрит – у 4, псориатическая артропатия – у 1), из которых у 29 был выявлен АА. Концентрация SAA коррелировала (табл.18) со многими клиническими параметрами активности полиартритов – функциональным индексом Ли, индексами HAQ, Ричи, EULAR, числом припухших суставов, продолжительностью утренней скованности, уровнями СОЭ, гемоглобина.

Таблица 18. Корреляции между белками острой фазы воспаления и клиническими параметрами активности артритов. Коэффициенты корреляции, не обладающие уровнем значимости менее 5% пропущены. Индексы: 1 – Ли, 2 – Ричи, 3 – HAQ, 4 – Eular.

	Утренняя скованность	Число припухших суставов	ФН суставов	СОЭ	Нв	Индексы			
						1	2	3	4
SAA, мг/л	0,464365		0,463697	0,39	-0,37	0,44	0,44	0,42	0,49
СРБ, мг/л		0,374280		0,37		0,41	0,54		0,56
СРБ, кач.	0,470751		0,042995				0,47		0,55

Однако в подавляющем большинстве случаев величина коэффициентов корреляции соответствовала уровню косвенной связи, не позволявшему

установить прямые соответствия. Низкая чувствительность клинических параметров для суждения о содержании амилоидогенного белка-предшественника связана с тем, что уже при небольшом увеличении значения клинического параметра достигались максимальные значения SAA, что можно показать на примере индекса активности EULAR (рис.9), функционального индекса Ли (рис.10) и др. Наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась между уровнями SAA и СРБ (рис.11), что позволяет использовать показатель СРБ для косвенной оценки вероятного уровня SAA. Однако, и в этом случае зависимость носит нелинейный характер с тенденцией к началу экспоненциального роста СРБ уже при значительных достигнутых уровнях SAA (превышение нормального значения СРБ в среднем отмечалось при уровне SAA 267,4мг/л – 27норм), что указывает на более высокую чувствительность SAA в диагностике активности воспаления, чем уровень СРБ и клинических проявлений полиартрита.

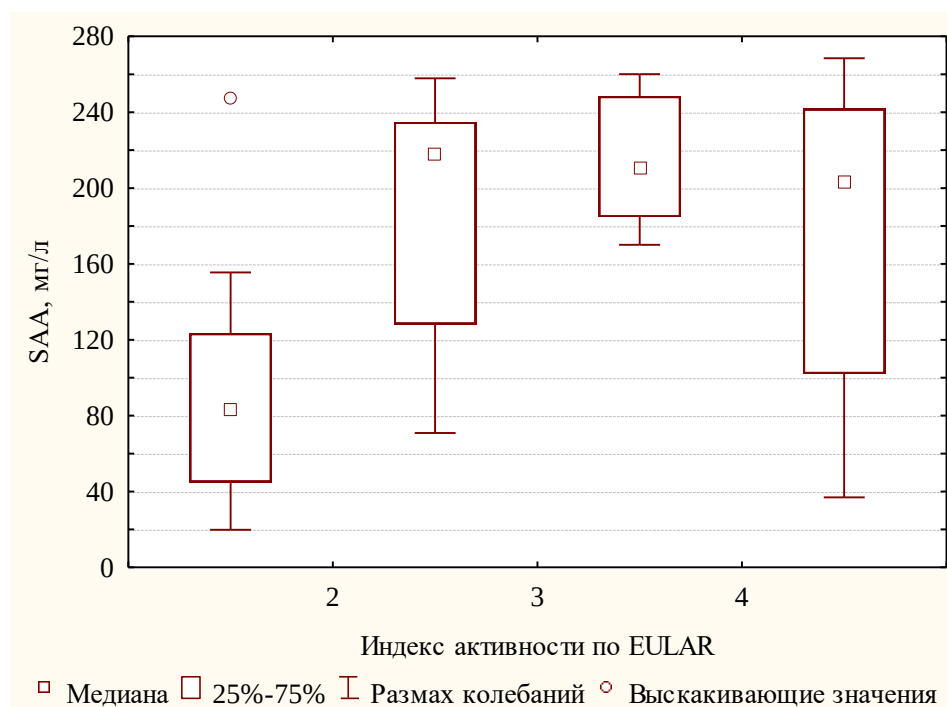


Рисунок 9. Значения SAA в зависимости от значения индекса активности артрита EULAR

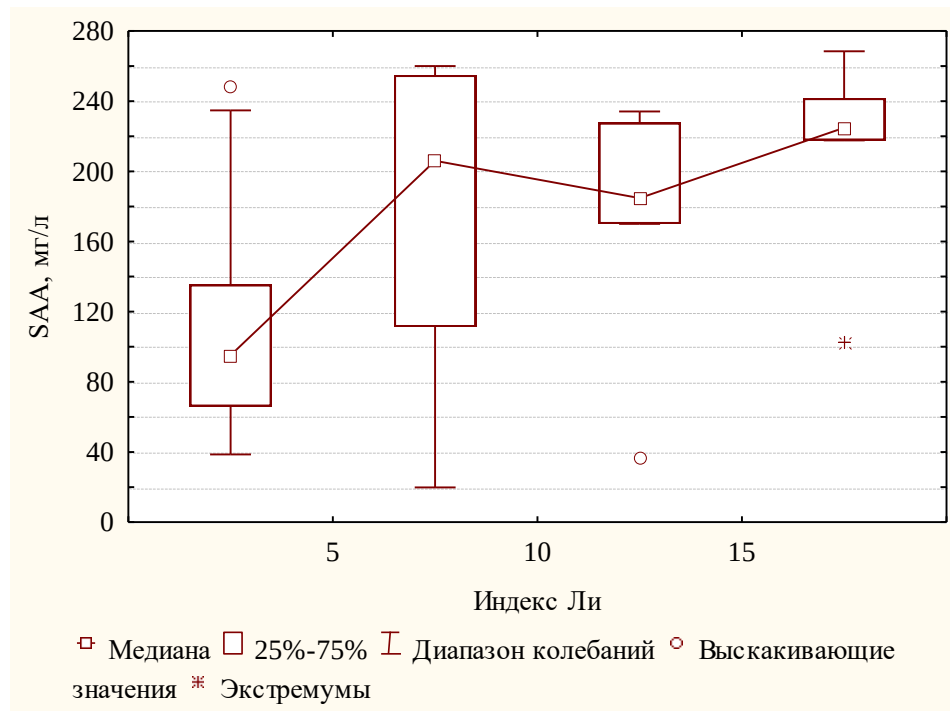


Рисунок 10. Уровни SAA в крови в зависимости от значений функционального индекса Ли

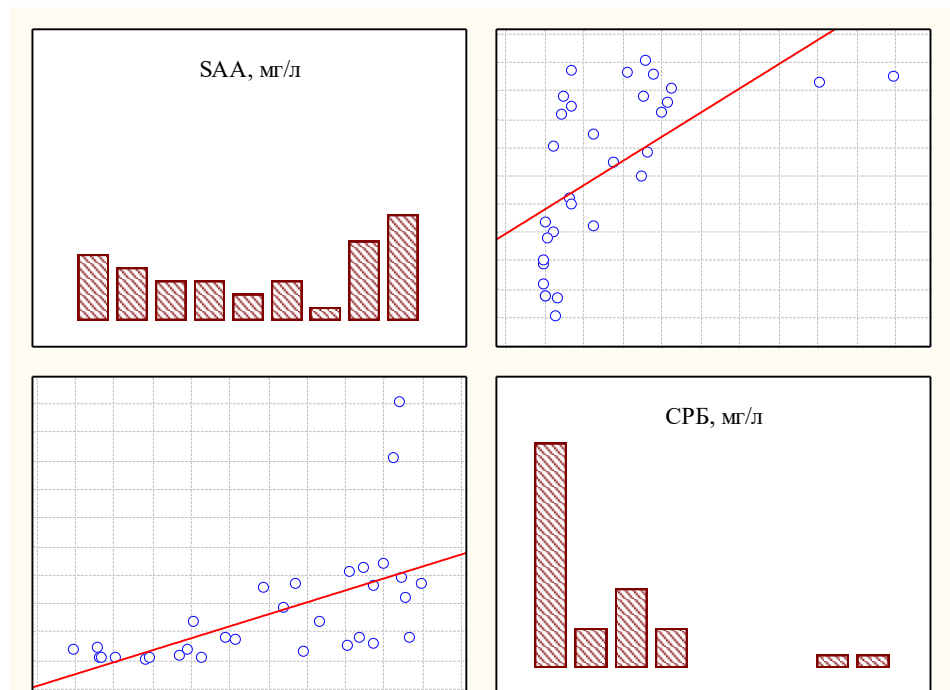


Рисунок 11. Зависимость между уровнями SAA и «С»-РБ. Коэффициент корреляции Спирмена – 0,759226, $p < 0,05$

У больных с ремиссией или низкой активностью полиартрита уровень SAA был существенно ниже (73,89мг/л, $U=47$, $p=0,001021$), чем у больных с высокой активностью (217,66мг/л, рис.12), однако, даже в ремиссии его уровень не

снижался ниже 50мг/л при норме 10, что указывает на сохраняющуюся амилоидогенность субклинического воспаления и, соответственно, риск прогрессирования амилоидоза. При значениях SAA 80мг/л и более (у 26 больных против 9 больных с более низким уровнем) у пациентов снижался показатель выживаемости ($F=3,162584$, $p=0,03625$), у пациентов со значениями 50мг/л и более (у 30 больных против 5 больных с более низким уровнем SAA) отмечались более быстрые темпы развития АА ($F=1,762527$, $p=0,05026$, рис.13)

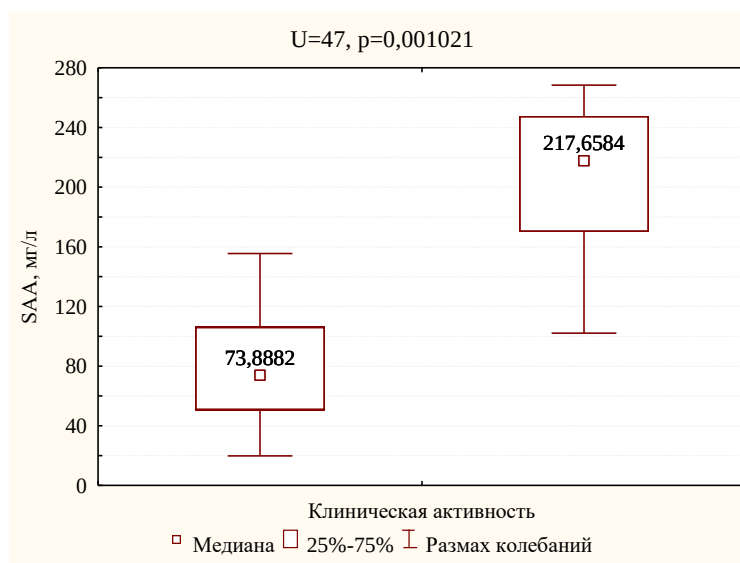


Рисунок 12. Содержание в сыворотке SAA у больных с разной степенью активности полиартрита



Рисунок 13. Кривые темпов формирования амилоидоза при содержании $SAA < 50$ мг/л и уровне ≥ 50 мг/л

и НС ($F=1,981514$, $p=0,03218$). Таким образом, профилактика и лечение амилоидоза предполагают назначение активной базисной терапии независимо от исходной активности воспаления с целью прекращения продукции белка-предшественника амилоида. В настоящее время эта задача более успешно решается в случае РА, у больных с полигенными АВЗ необходима пропаганда более активного подхода к терапии.

Возвращаясь к причинам высокого риска уремии у больных АА, осложнившим течение АВЗ, следует отметить, что в отличие от больных с полигенными АВЗ, показатели почечной выживаемости у больных с СПЛ заметно выше (Критерий Гехана-Вилкоксона= $2,618256$, $p=0,00884$, рис.8), несмотря на то, что эффективное лечение эти пациенты, до установления диагноза, как правило, тоже не получали (21 из 23 - 91,3%).

Причиной лучшей почечной выживаемости у больных ПБ является, по-видимому, очень высокая эффективность колхицина (у 85% больных полная эффективность [4]). Назначение этого препарата даже при уже развившемся АА нередко приводит к полному исчезновению НС и ПУ, при этом скорость клубочковой фильтрации нередко восстанавливается или стабилизируется. В случае неполного эффекта колхицина у оставшихся 15% больных в настоящее время возможно усиление его действия с помощью современных методов антицитокиновой терапии, направленных на блокаду аутовоспалительных механизмов нейтрофильной агрессии. Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 7.

Мужчина 38 лет, армянин. В возрасте 20 лет появились приступы малоинтенсивных болей в животе неопределенной локализации длительностью около 3-4 дней, которые не сопровождались симптомами раздражения брюшины, возникали приблизительно 1-2 раза в год, расценивались врачами как хронический панкреатит. Самочувствие ухудшилось в 2013 г., когда появились отеки ног. Суточная ПУ 3,2г, альбумин крови 30,2г/л и общий белок 55,7г/л указывали на

наличие НС, креатинин оставался в пределах нормы – 92мкмоль/л (СКФ 89мл/мин). Содержание в крови СРБ был умеренно повышенным – 1,29мг/дл, также как и СОЭ – 25мм/ч. При исследовании биоптата почки диагностирован АА-тип амилоида.

Сходные клинические проявления заболевания отмечалось также у старшего брата, у которого диагноз ПБ был установлен с помощью молекулярно-генетического метода. Несмотря на лечение колхицином в достаточной дозе 2мг/сут, у брата эффект был частичным – сохранялись пароксизмы перитонита и лихорадки, болезнь осложнилась вторичным АА-амилоидозом, брат умер от осложнений терминальной ПН.

Учитывая наличие ПБ в семье, проведено генетическое исследование: у пациента обнаружена мутация гена MEFV M694V/M694V в гомозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз ПБ. Перед назначением колхицина в дозе 1,5мг/сут определили сывороточную концентрацию S100A12, которая составила 782,2нг/мл. В течение полугода лечения боли в животе не возобновлялись, тем не менее сохранялись отеки, лабораторные признаки НС с тенденцией к нарастанию ПУ (суточная ПУ 6,3г, общий белок 46,7г/л, альбумин 25,9г/л), креатинин 105мкмоль/л (СКФ 79мл/мин). Уровень СРБ по-прежнему был нормальным (0,72мг/дл, норма до 0,8мг/дл), СОЭ 15мм/ч. В то же время уровень S100A12 как и при первом измерении был существенно выше нормы – 673,5нг/мл. В связи с усугублением амилоидной нефропатии и высокой сывороточной концентрацией S100A12 состояние пациента расценено как персистенция субклинической активности воспаления. По этой причине к терапии добавлен ингибитор ИЛ-1 Канакинумаб 150мг подкожно 1р/мес, доза колхицина увеличена до 2,5мг/сут. Через 6 месяцев лечения ПУ снизилась до 1,3г, уровни альбумина и общего белка нормализовались (соответственно 41г/л и 63г/л), достигли нормы также СОЭ (9мм/ч) и СРБ (0мг/л). Лечение канакинумабом продолжено, еще через 12 месяцев ПУ снизилась до 0,37г/л, переносимость лечения оставалась удовлетворительной. В настоящее время, спустя 3 года от начала лечения, пациент

удерживает ремиссию НС, нормальную функцию почек, отсутствуют воспалительные атаки, лечение продолжается.

По-видимому, эффективная терапевтическая стратегия в отношении ПБ и более высокая приверженность больных ПБ к постоянному лечению колхицином в настоящее время стали главной причиной уменьшения доли ПБ в структуре причин АА (рис.6).

Существенные успехи достигнуты также в диагностике и лечении более редких СПЛ. Приводим наблюдение успешного лечения криопиринопатии Макла-Уэллса.

Клиническое наблюдение 8.

Пациентка 31 года. С детских лет периодически отмечала эпизоды сухости и покраснения глаз, в возрасте 16 лет стали беспокоить обильные меноррагии, постоянная слабость, выявляли анемию и увеличение СОЭ до 30 мм/час. С 17 лет беспокоят частые рецидивы гнойных отитов, неоднократно лечилась антибиотиками без очевидного эффекта. Ремиссия отитов наступила только после лечения аэрогинозофагом, который был назначен в связи с выявлением в отделяемом из уха *Pseudomonas aeruginosa*. Независимо от обострений отитов отмечались эпизоды субфебрилитета до 37,4°C. Обследовалась по поводу прогрессирующего снижения слуха, к 21 году нейросенсорная тугоухость достигла 2 степени. Несмотря на то, что снижение слуха связывали с перенесенным хроническим отитом, пациентка припомнила, что снижение слуха отмечала и ранее, еще в подростковом возрасте. С этого времени стали беспокоить эпизоды незудящей летучей уртикарной сыпи преимущественно в области груди, плеч, лица, чаще в холодное время года. Примерно тогда же появились головные боли, шум в ушах. С 23 лет появилась АГ до 160/100, получала лечение малыми дозами конкора с эффектом. Одновременно появились боли в тазобедренном суставе справа. С учетом выявления в небольшом титре антинуклеарных антител, антител

к двуспиральной ДНК и кардиолипину подозревали СКВ с признаками цереброваскулита.

Когда пациентке исполнилось 27 лет, в 2008 году, наступила беременность, на ранних сроках которой усугубилась АГ до 190 и 120. На сроке 21 недели диагностирована задержка развития плода, назначали фраксипарин. Выявлялись анемия, повышение СОЭ до 52 мм/час. Титры антител к кардиолипину, ДНК и антинуклеарных оставались нормальными. На 31-й неделе выполнено кесарево сечение, на 8 сутки ребенок умер. При гистологическом исследовании плаценты обнаружены множественные тромбозы и единичные некрозы. При генетическом исследовании на обнаружена гомозиготная мутация гена ингибитора активации плазминогена, а также гетерозиготные мутации генов фибриногена, его тромбоцитарного рецептора, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы, метионинсинтазы-редуктазы, антикоагулянты не назначали.

Через год, в апреле 2009 года, стали беспокоить повторяющиеся эпизоды одышки с ощущением «тяжести» в грудной клетке, перебоями в сердце. При обследовании были выявлены генерализованная болезненная лимфаденопатия, увеличение печени, анемия, повышение уровня СРБ до 20 норм, СОЭ - до 52мм/час, в моче определялось незначительное количество белка. Среди иммунологических маркеров выявлялся волчаночный антикоагулянт. По данным морфологического исследования, в лимфатическом узле отмечались реактивные изменения.

В июле того же года выполнена биопсия почки. Выявлены массы амилоида. расположенные в клубочках, стенках мелких сосудов, интерстиции. При этом было отмечено, что после обработки срезов щелочным гуанидином типичные для амилоида конгофилия и свойство двойного лучепреломления полностью исчезли через 1 минуту, что является характерным для АА-типа амилоида.

Среди вероятных причин развития амилоидоза обсуждался паранеопластический синдром или системный васкулит, в то же время очаги активного воспаления или опухоли по результатам позитронной эмиссионной томографии не были выявлены. В клинику им.Е.М.Тареева госпитализирована в

октябре 2010 года. Патологических изменений состава периферической крови не определялось, уровни СОЭ и СРБ не превышали нормальных значений, однако отмечено существенное снижение скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин. С учетом наличия подтвержденных антифосфолипидного синдрома и полигенной тромбофилии, представлялся обоснованным смешанный характер нефропатии - амилоидоз почек в сочетании с тромботической микроангиопатией. Лечение фраксипарином и плавиксом сопровождалось очевидным клиническим эффектом - исчезли головные боли, перебои в сердце, одышка и ощущение тяжести в грудной клетке. Клинические проявления болезни в виде сочетания АА-амилоидоза, лихорадки, крапивницы и нейросенсорной тугоухости позволили рассматривать в качестве основной диагностической концепции синдром Макла-Уэллса, несмотря на отсутствие таких проявлений в семье. Такие стигмы дисэмбриогенеза как гиперостоз лобной кости, дополнительная хорда в левом желудочке, открытое овальное окно и низкий рост рассматривались как косвенные свидетельства системной наследственной патологии.

Генетическое исследование, в январе 2011 года подтвердило наличие мутации в 3 экзоне гена криопиринина с заменой в 311 положении аминокислотной последовательности фенилаланина на лейцин.

В 2011 году у пациентки сохранялись повышенными маркеры воспаления – СОЭ, СРБ, незначительный тромбоцитоз, несколько повышен также титр антител к кардиолипину, отмечалась незначительная ПУ, уровень клубочковой фильтрации немного повысился до 40мл/мин. К терапии низкомолекулярными гепаринами в комбинации с плавиксом, лозартаном с целью подавления провоспалительной активности нейтрофилов добавлен колхицин. Кроме того, выявленная криопиринопатия (синдром Макла-Уэллса) явилась основанием к назначению блокатора интерлейкина-1 – анакинры. Терапия анакинрой привела к стойкому исчезновению конъюнктивита, кожных высыпаний и артралгий, нормализации температуры тела впервые за многие годы. Ежегодно обследовалась в Клинике им.Е.М.Тареева – в апреле 2013 года значения СОЭ, СРБ не превышали норму,

скорость клубочковой фильтрации возросла до 51 мл/мин, исчезла ПУ. Нормальный уровень S100A12 (27,76 нг/мл) также позволял говорить о полном контроле над аутовоспалением. Констатирована полная ремиссия заболевания, терапия колхицином и анакинрой продолжена в прежних дозах. С целью профилактики выработки антител к анакинре, являющейся биологическим препаратом, пациентка принимает метотрексат в дозе 5 мг в неделю. Проводится также антикоагулянтная/антиагрегантная терапия. Ремиссия сохраняется до настоящего времени.

Редкость криопиринопатии Макла-Уэллса явилась главной причиной трудностей диагностики вследствие плохой информированности врачей о СПЛ. Данное наблюдение, как и опыт наблюдения за ПБ и другими СПЛ, показывает, что о синдроме Макла-Уэллса и других СПЛ следует думать у преимущественно молодых пациентов с приступами болей в животе, грудной клетке, в сочетании с лихорадкой/субфебрилитетом, афтозным стоматитом, диареей. Обсуждаемое наблюдение демонстрирует также возможность вовлечения механизмов специфического иммунитета по мере разворачивания АВЗ с формированием аутоиммунных феноменов (небольшое повышение титра антител к двуспиральной ДНК и наличие антифосфолипидных антител в сочетании с клинической картиной антифосфолипидного синдрома). Большинство исследователей криопиринопатий [175] указывают на головную боль как маркер активности, в обсуждаемом наблюдении эффективным методом борьбы с головными болями, как и кардиалгиями было назначение низкомолекулярных гепаринов, что свидетельствует о нередком сопряжении механизмов тромботической микроангиопатии (самостоятельной или в рамках антифосфолипидного синдрома) и аутовоспаления при криопиринопатиях.

Еще одной особенностью обсуждаемого наблюдения является отсутствие семейного анамнеза заболевания, несмотря на генетическое подтверждение криопиринопатии Макла-Уэллса. Указания на наличие заболевания среди

родственников отсутствовали у 58% больных СПЛ, что сближает клинические проявления СПЛ с проявлениями полигенных АВЗ и создает дополнительные дифференциально-диагностические трудности.

Приводим еще одно наблюдение больного ПБ, у которого спектр клинических проявлений позволяет диагностировать практически любое из круга обсуждаемых полигенных АВЗ – псориатическую артропатию, хронические воспалительные заболевания кишечника, анкилозирующий спондилоартрит, синдром Бехчета. Только настроенность на СПЛ и информированность о круге амилоидогенных воспалительных заболеваний позволило направить больного на генетическое исследование и подтвердить наличие ПБ.

Клиническое наблюдение 9.

У мужчины 54 лет, армянина, в дошкольном возрасте появились псориатические папулы на коже волосистой части головы, туловища, ног и рук с характерной триадой проявлений – чешуйками, покрывающими папулы, матовым восковидным пятном и последующим отделением капель крови при поскабливании чешуек. В это же время развился эпизод болей в животе, сопровождавшихся перитонеальной симптоматикой, была проведена аппендэктомия. Беспокоили артралгии, преимущественно в коленных и голеностопных суставах. Со школьного возраста стали беспокоить болезненные язвы на слизистой полости рта (губы, язык, щеки, небо, миндалины) до 5мм в диаметре. Язвочки исчезали самостоятельно через 2-3 недели и ежемесячно рецидивировали. Проводилось симптоматическое лечение с эффектом, язвы долгое время отсутствовали и вновь появились в 2004г. В подростковом и юношеском возрасте отмечалась распространенная угревая сыпь на груди, спине, лице. Применение с эффектом стероидов местно и per os указывало на псевдоинфекционный характер угревой сыпи, был диагностирован псевдофолликулит. В возрасте 20 лет в течение 2 месяцев беспокоила язва на половом члене. В возрасте 40 лет (1997г.) появились очаги пигментации кожи внутренней поверхности голени с формированием язв. Сочетание суставного

синдрома, язвенного поражения половых органов, псевдофолликулита и афтозного стоматита дало основания для диагностики болезни Бехчета в 1998г. в НИИ Ревматологии. Предполагали наследственный характер болезни Бехчета, т.к. у всех детей пациента (дочь и 2 сына), младшего брата также имелись эпизоды афтозного стоматита и генитальных изъязвлений. Типирование антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA I класса позволило выявить у пациента A9, B13,21, типичный для болезни Бехчета антиген HLA-B51 не был выявлен. Назначены преднизолон 10мг/сут и азатиоприн от 50 до 100мг/сут. Общее состояние улучшилось, уменьшились псориатические элементы, однако сохранялись некротические изменения кожи голеней, вскоре (1999г.) присоединились диарея со слизью и эпизодические боли в животе, по результатам колоноскопии выявлена картина терминального эрозивного илеита. Эрозии не противоречили диагнозу болезни Бехчета, однако сочетание эрозивного илеита с серонгативным сакроилеитом, выявленным при рентгенографии, давало основания обсуждать также хронические воспалительные заболевания кишечника, сакроилеит характерен также для псориатической артропатии. В сентябре 2008 г. выявлена ПУ 2,4 г/сут, в биоптате подкожной жировой клетчатки обнаружен амилоид, диагностирован вторичный АА-амилоидоз. Назначено лечение колхицином 1 мг/сут, однако больной стал постоянно его принимать только после усиления абдоминалгий и диспепсии в марте 2010г. Несмотря на то, что колхицин был неэффективен в отношении постоянных малоинтенсивных болей в животе, провоцируемых перееданием жирной или пряной пищи, у пациента исчезли другие периодические абдоминалгии, из-за которых пациент ранее был вынужден соблюдать постельный режим в течение 2-3 дней. В период этих болей пациент врача не вызывал и температуру тела не измерял, однако проведенная аппендэктомия в детстве позволила предполагать у пациента эпизоды периодического доброкачественного асептического перитонита в рамках ПБ, тем более, что у младшего брата была диагностирована по клиническим критериям ПБ.

В апреле 2011 г. диагноз ПБ был подтвержден молекулярно-генетическим методом, в гене ПБ выявлен гомозиготный патологический генотип M694V/M694V.

Представленное наблюдение демонстрирует общность и взаимное пересечение клинических проявлений различных АВЗ, что является косвенным указанием на сходство их патогенеза и является основанием для применения единых принципов лечения.

Таким образом, сравнение разных групп больных АА, выделенных в зависимости от особенностей предрасполагающих воспалительных заболеваний, позволяет сделать следующие предварительные выводы.

- Среди ведущих причин АА-амилоидоза на современном этапе, наряду с РА и другими полиартритами аутоиммунной природы (40,3%), следует рассматривать группу заболеваний с преимущественно аутовоспалительным патогенезом (53,73%)
- Отчетливая тенденция к уменьшению частоты АА-амилоидоза связана с повышением эффективности диагностики и лечения предрасполагающих к АА-амилоидозу РА и СПЛ.
- Наибольшие трудности в дальнейшей профилактике и лечении АА-амилоидоза представляет группа, так называемых полигенных АВЗ, что связано с недостаточной разработанностью диагностических критериев и подходов к терапии

Важность диагностики АВЗ и профилактики АА при них ставит задачу точной диагностики аутовоспаления, что особенно важно, учитывая отсутствие точных патогенетических критериев диагностики полигенных АВЗ. В этой связи мы изучили диагностическое значение важного показателя активности нейтрофилов – ключевого компонента аутовоспаления, - кальгранулина С (S100A12) у 46 больных СПЛ (34 больных ПБ, 12 больных с другими СПЛ – 6 криопиринопатией Макла-Уэллса, 2 криопиринопатией NOMID/CINCA, 4 TRAPS) и 7 больных полигенными АВЗ (анкилозирующий спондилоартрит – 4, подагра – 1, болезнь Бехчета – 1) в

сравнении с 45 больными аутоиммунными заболеваниями (ANCA-ассоциированный ГПА – 20, ANCA-ассоциированный ЭГПА – 3, ANCA-ассоциированный МПА – 1, РА – 15, АИГ – 6).

Наиболее высокие уровни S100A12 выявлялись у больных ПБ в фазу активного течения – 969,34нг/мл (788,45-1122,35), почти в 3 раза превышавшие ($p=0,000059$), значения S100A12 у больных в ремиссии (331,95нг/мл (258,65-530,4). Поскольку нормальное значение S100A12 составляет 120нг/мл, можно констатировать, что даже в условиях клинической ремиссии S100A12 эффективно выявляет субклиническую активность воспаления.

Концентрация S100A12 была выше ($Z=3,72$, $p=0,00014$) у больных ПБ (788,45нг/мл, 417,50-1015,18), по сравнению с больными из группы криопиринопатий и TRAPS (396,70нг/мл, 139,74-466,06). Эти различия сохранялись и при разделении больных по активности заболеваний (рис.14). По всей видимости, можно предполагать, что разница между ПБ и другими СПЛ обусловлена особенностями патогенеза – доминирующей ролью нейтрофила в патогенезе ПБ, в то время как при криопиринопатиях и TRAPS имеют значение в большей степени макрофаги и дендритные клетки. Можно предполагать, что значительное повышение S100A12 в период приступа ПБ является маркером максимальной активности нейтрофила, проявляющейся нетозом – самоиндуцированной гибелью нейтрофилов с выбросом NET – агрессивной внутриклеточной субстанции, сорбированной хроматином нейтрофила, во внеклеточное пространство. В то же время полученные данные свидетельствуют, что колебания S100A12 позволяют не менее эффективно различать обострение и ремиссию также при криопиринопатиях и TRAPS.

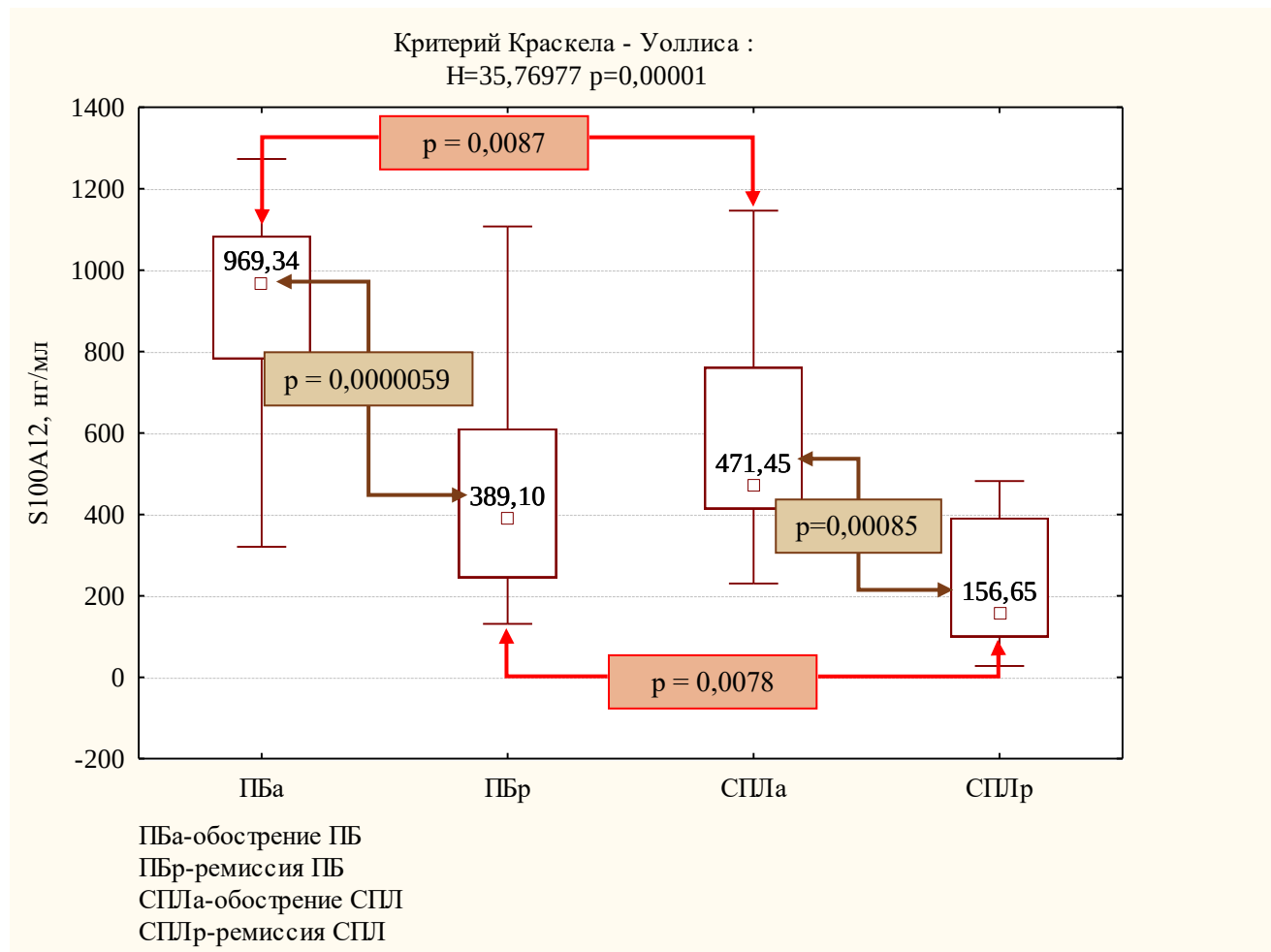


Рисунок 14. Сывороточная концентрация S100A12 у больных с ПБ и СПЛ при их обострении и ремиссии

Анализ значений S100A12 в сыворотке у больных полигенными АВЗ показал результаты, сопоставимые с группой криопиринопатий и TRAPS. Так концентрация S100A12 во время обострения заболеваний составила в среднем 518,28 нг/мл (428,52-649,47), что заметно выше ($Z=-2,12$; $p=0,0034$), чем в ремиссию – 116,02 нг/мл (110,03-139,59). Эти уровни не отличались от соответствующих значений у больных криопиринопатиями и TRAPS (в период активности: $z=0,71$; $p=0,48$, и в фазу ремиссии: $z=0,53$; $p=0,63$).

В период обострения полигенных АВЗ концентрация S100A12 была выше, чем у больных с обострением аутоиммунных болезней ($z=2,04$; $p=0,022$). В фазу ремиссии различий в концентрациях S100A12 у больных полигенными аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями не было ($z=-0,30$; $p=0,76$). Эти данные согласуются с концепцией о смешанном и преимущественно аутовоспалительном характере анкилозирующего спондилоартрита, болезни

Бехчета и др. А аутовоспалительная природа подагры в настоящее время уже не оспаривается.

Объединение полигенных АВЗ и СПЛ в одну группу АВЗ в противопоставлении аутоиммунным позволило выявить очевидную разницу между ними по уровню S100A12 как в период обострения, так и в ремиссию (рис.15).

Таким образом, S100A12 является эффективным маркером АВЗ, позволяющим отличать их от аутоиммунных механизмов воспаления.

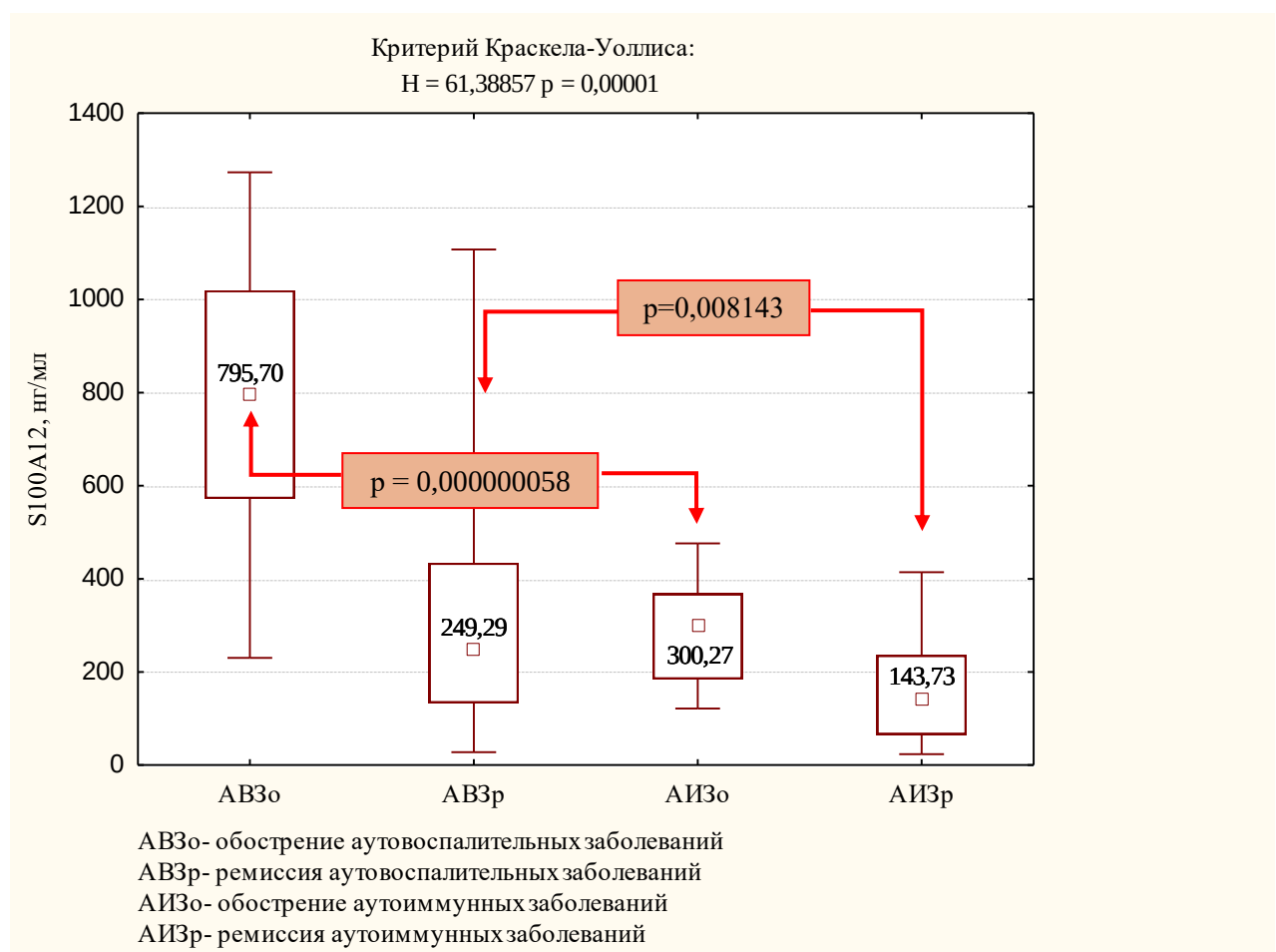


Рисунок 15. Сывороточная концентрация S100A12 у больных с обострением и ремиссией аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний

Проведенное исследование позволяет сделать следующий вывод:

- Высокая частота АВЗ среди причин АА обосновывает необходимость оценки маркеров аутовоспаления, включая высокочувствительный показатель –

сывороточный белок S100A12; своевременная динамическая оценка этого показателей является важным условием эффективного мониторинга течения АА-амилоидоза.

- Одним из важных факторов прогноза АА-амилоидоза является величина продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA

Несмотря на нерешенность ряда проблем, в целом, наряду с уменьшением частоты АА по сравнению с системным AL-амилоидозом, отмечается также улучшение показателя общей выживаемости при этой форме амилоидоза. Если к середине 90-х О.М.Виноградова, Е.Н.Кочубей и соавт. [4] указывали медиану продолжительности жизни больных АА 13 лет, то в настоящее время этот показатель достиг 18 лет (рис.16).

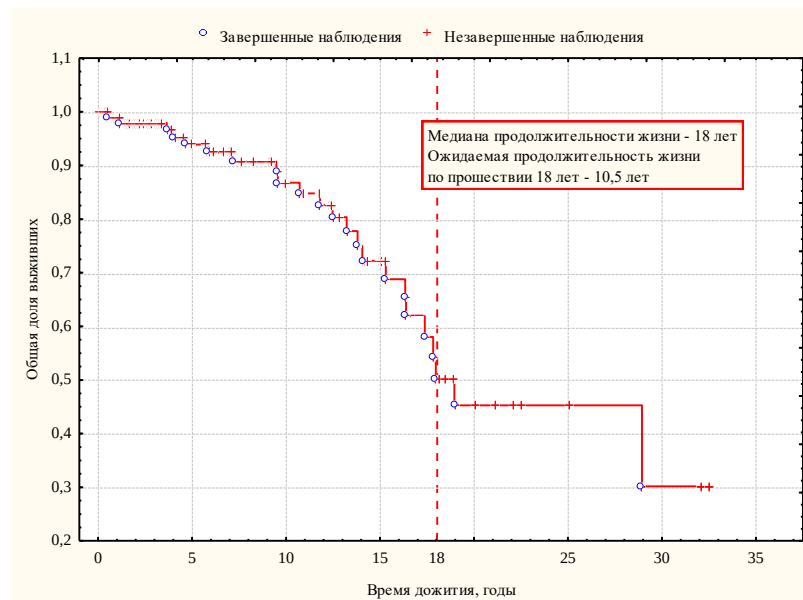


Рисунок 16. Выживаемость больных АА-амилоидозом

Одновременное построение таблиц дожития показывает, что у пациентов, переживших срок 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни составляет еще 10,5 лет. В наибольшей степени функции выживания соответствовала модель экспоненциального распределения ($\chi^2=46,96140$, $df=15$, $p=0,000038$), согласно которой рост частоты летальных исходов начинается к 14 годам от начала амилоидоза и достигает первого основного пика к 16 годам, по достижении этого пика в живых остается 51% больных. После некоторой паузы спустя 23 года начинается переход ко второму пику летальности, который наступает через 28 лет

от начала амилоидоза, по прошествии которого остаются жить 18% больных (рис.17). Причины такой цикличности не совсем понятны, они не связаны с активностью воспалительного заболевания или эффективностью терапии. Возможно первый пик летальности связан с формированием уремии у больных с полигенными АВЗ, среди которых к этому времени наблюдается наибольшая доля больных с уремией (49%) в отличие от больных СПЛ (29,7%) и РА (1%).

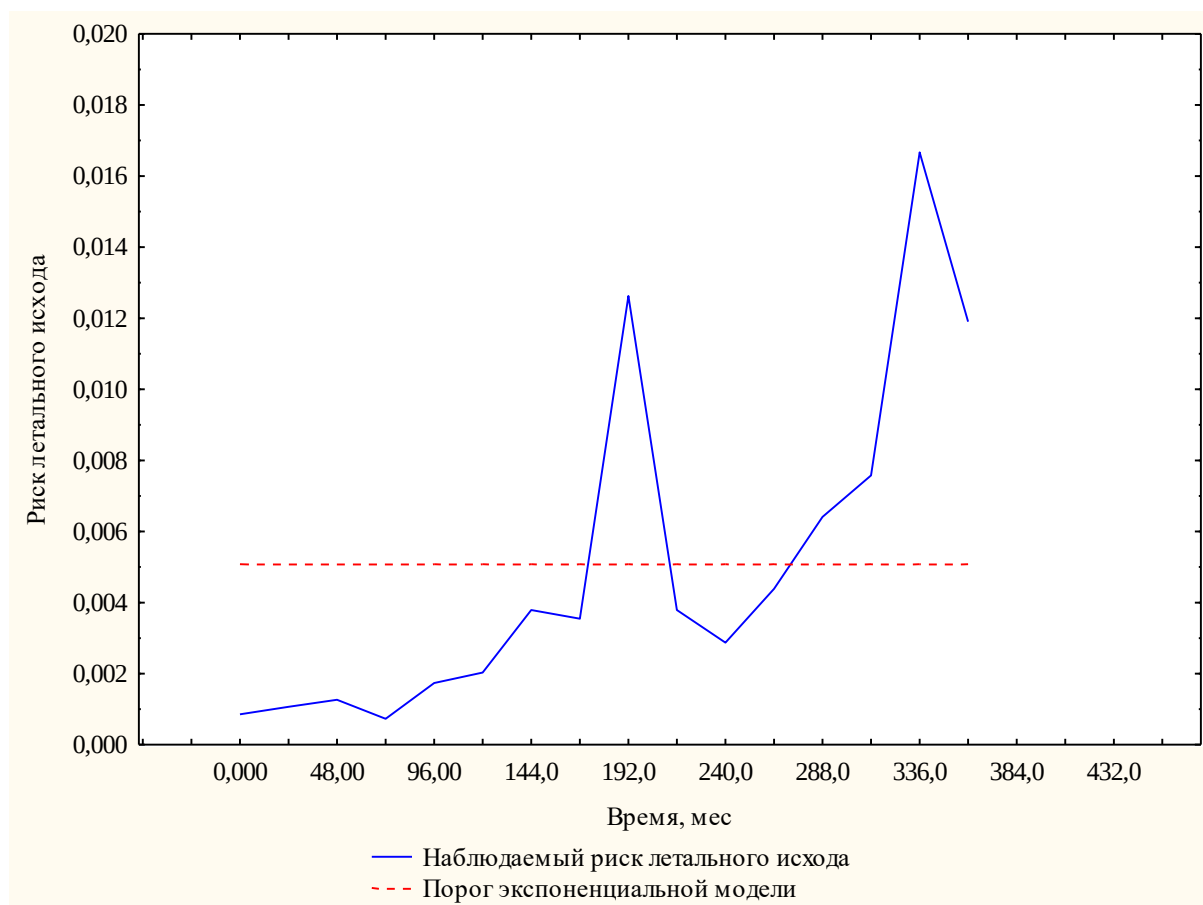


Рисунок 17. Риск летального исхода на разных сроках дожития. $\chi^2=46,96140$, $df=15$, $p=0,000038$

Однако в целом достоверных различий в выживаемости между указанными 3 группами больных согласно методу Каплана-Мейера не выявлено (Хи-квадрат=2,59820, $df=2$, $p=0,27279$, рис.18)

После анализа показателей выживаемости был проведен поиск регрессионных моделей, оценивающих зависимость времени жизни от различных клинических факторов. Изучалось влияние широкого спектра показателей – пол и возраст больных, длительность болезни до установления диагноза, выраженность ПУ,

наличие НС, отеков и ПН, толщина почечной паренхимы, темпы прогрессирования амилоидоза до и после назначения лечения, почечный ответ по показателю ПУ и креатинина, наличие активной терапии с учетом ее продолжительности и достаточности по дозам препаратов, факторы коморбидности (сахарный диабет, АГ, ожирение).

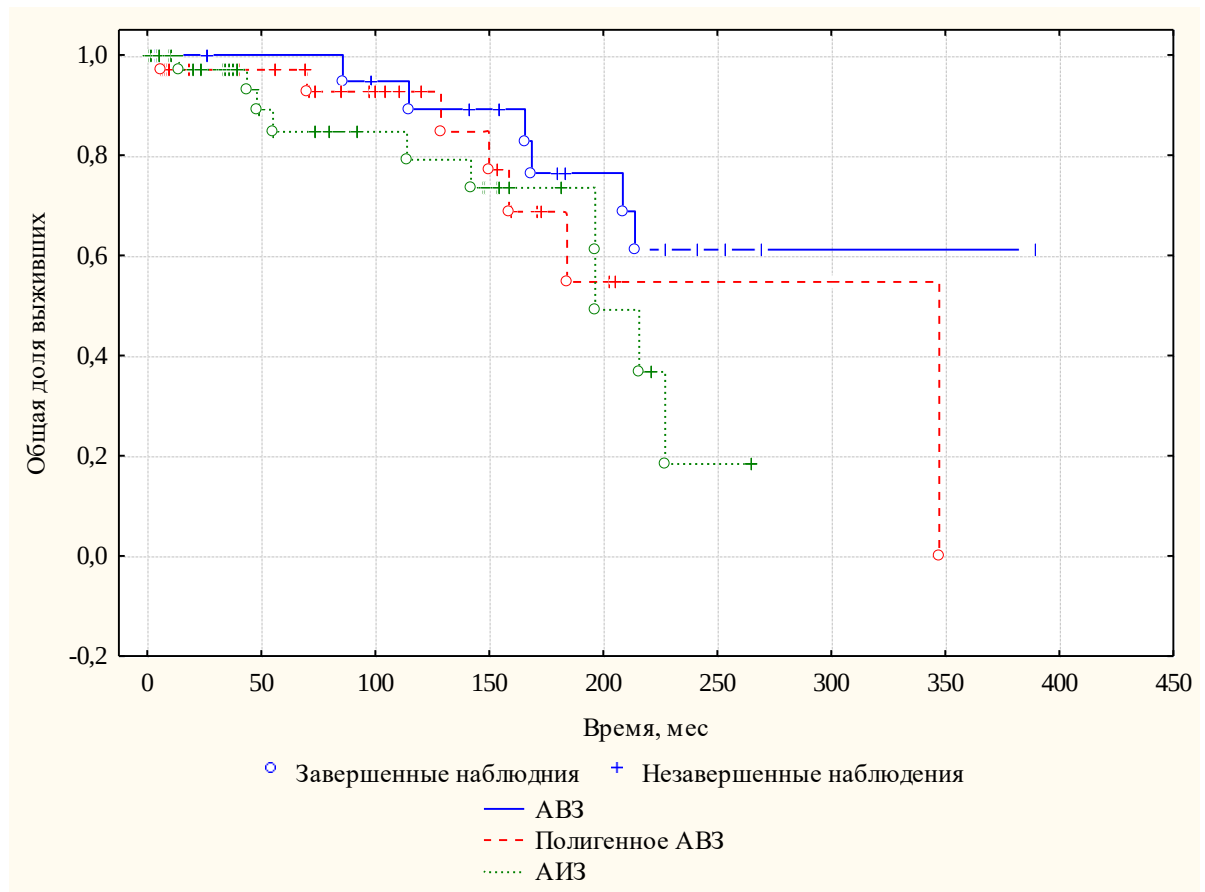


Рисунок 18. Общая выживаемость больных АА-амилоидозом по группам

Регрессионные модели, включающие максимальное число факторов, несмотря на свою достоверность, оказывались неоправданно избыточными, маскирующими ряд важных факторов и выдвигающими второстепенные факторы. Поэтому методом проб и ошибок мы сокращали число факторов до минимально необходимого. В итоге, остановились на модели, включающей 7 основных факторов прогрессирования амилоидоза (табл.19).

Согласно этой модели, наиболее неблагоприятное влияние на прогноз оказывало прогрессирование азотемии, следующим по важности было наличие

активной терапии предрасполагающего воспалительного заболевания и ее продолжительность, в тройку основных факторов входило также наличие сахарного диабета. Несколько меньшее значение имели возраст больного, длительность установления диагноза и стадия (наличие ПН) амилоидной нефропатии к моменту установления диагноза. Отдельно была построена регрессионная модель риска развития уремии, согласно которой имели значение практически те же факторы (табл.20). Однако, согласно этой модели, на риск уремии оказывает влияние не только скорость нарастания сывороточного креатинина, но также динамика ПУ.

Как уже указывалось, ключевым моментом диагностики и лечения АА является своевременная диагностика и лечение предрасполагающего воспалительного заболевания. Наличие такого фактора дает возможность построения предсказательной модели АА, что наиболее важно с точки зрения прогноза, т.к. повышает возможность эффективного лечения амилоидоза.

Таблица 19. Регрессионная модель факторов выживаемости АА-амилоидоза

	Эффективность модели: $\chi^2=58,9085$, $df=7$, $p=0,000001$						
	β	Ст. ош.	T	Коэфф. экспоненты	Стат. Вальда	p	Ранг
Динамика креатинина	-1,74	0,41	-4,25	0,18	18,08	0,00002	1
Основная схема лечения	1,58	0,58	2,72	4,87	7,38	0,00662	2
Сахарный диабет	1,52	0,77	1,99	4,58	3,94	0,04706	3
Продолжительность терапии	1,01	0,47	2,16	2,73	4,66	0,03082	4
Стадия амилоидоза почек	0,88	0,39	2,26	2,41	5,09	0,02405	5
Возраст	0,05	0,02	2,40	1,05	5,77	0,01629	6
Длительность болезни до диагноза	-0,02	0,01	-3,97	0,98	15,75	0,00007	7

Таблица 20. Регрессионная модель факторов развития уремии у больных АА-амилоидозом

	Эффективность модели: $\chi^2=57,5659$, $df=5$, $p=0,000001$						
	β	Ст. ош.	T	Коэфф. экспоненты	Стат. Вальда	p	Ранг
Основная схема лечения, стандартизация	1,26	0,42	3,02	3,53	9,13	0,00252	1
Динамика креатинина	-1,00	0,29	-3,47	0,37	12,01	0,00053	2
Стадия амилоидоза почек	0,86	0,27	3,17	2,37	10,05	0,00153	3
Динамика ПУ	-0,77	0,32	-2,38	0,46	5,65	0,01743	4
Длительность болезни до диагноза	-0,01	0,003	-3,53	0,99	12,44	0,00042	5

С целью построения предсказывающей модели мы использовали временной ряд зависимости числа больных, достигших амилоидоза, от времени, прошедшего с начала воспалительного заболевания (рис.19). Проведенный анализ показал наличие во временном ряду первой фазы широкого диапазона колебаний числа больных, достигших амилоидоза, протяженность этой фазы составляет 15-20 лет.

Анализ этой фазы показывает, что у 7 из 110 включенных в модель больных АА развился в течение первого года от начала воспалительного заболевания. Несмотря на то, что хорошо документировать реальное начало хронического воспалительного заболевания удастся не всегда, у 1 из этих больных четко зафиксировано появление НС через 3 месяца после автомобильной травмы, осложнившейся остеомиелитом, что доказывает возможность острого АА-амилоидоза, на что указывал академик Е.М.Тареев в своей широко известной монографии «Нефриты», в дальнейшем такой вариант наблюдали также его ученики (Л.В.Козловская [12]), В.В.Серов и соавт. [2].

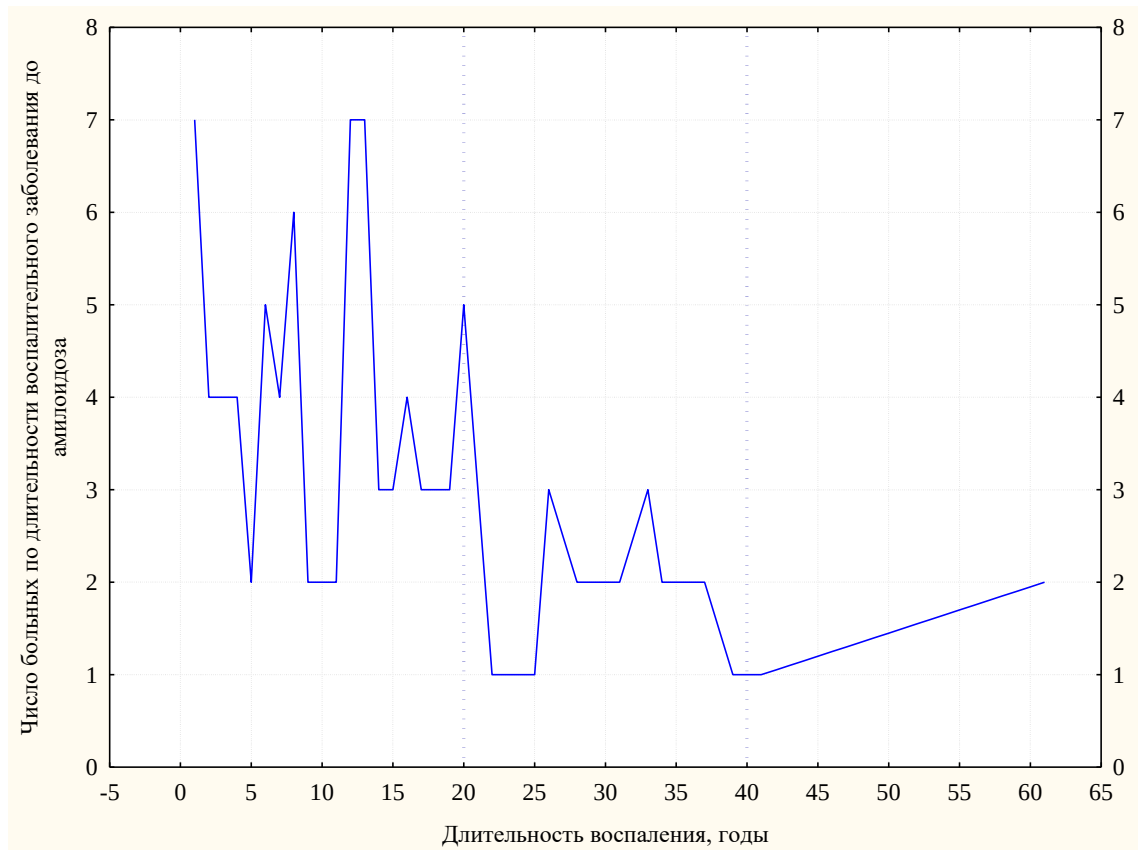


Рисунок 19. Число больных с разной длительностью воспалительного заболевания до амилоидоза

По прошествии первой фазы наступает очевидный тренд к уменьшению числа больных, достигающих амилоидоза, который к 40 годам достигает абсолютного минимума. На этом этапе вероятность развития амилоидоза можно охарактеризовать как абсолютно редкое событие. Чтобы лучше увидеть истинный тренд в динамике обсуждаемого временного ряда мы провели сглаживание ряда, проводя для каждой точки расчет средних значений по соседним точкам.

Получаемые усредненные кривые могут принимать разный вид в зависимости от количества точек, взятых для усреднения ряда (рис.20)

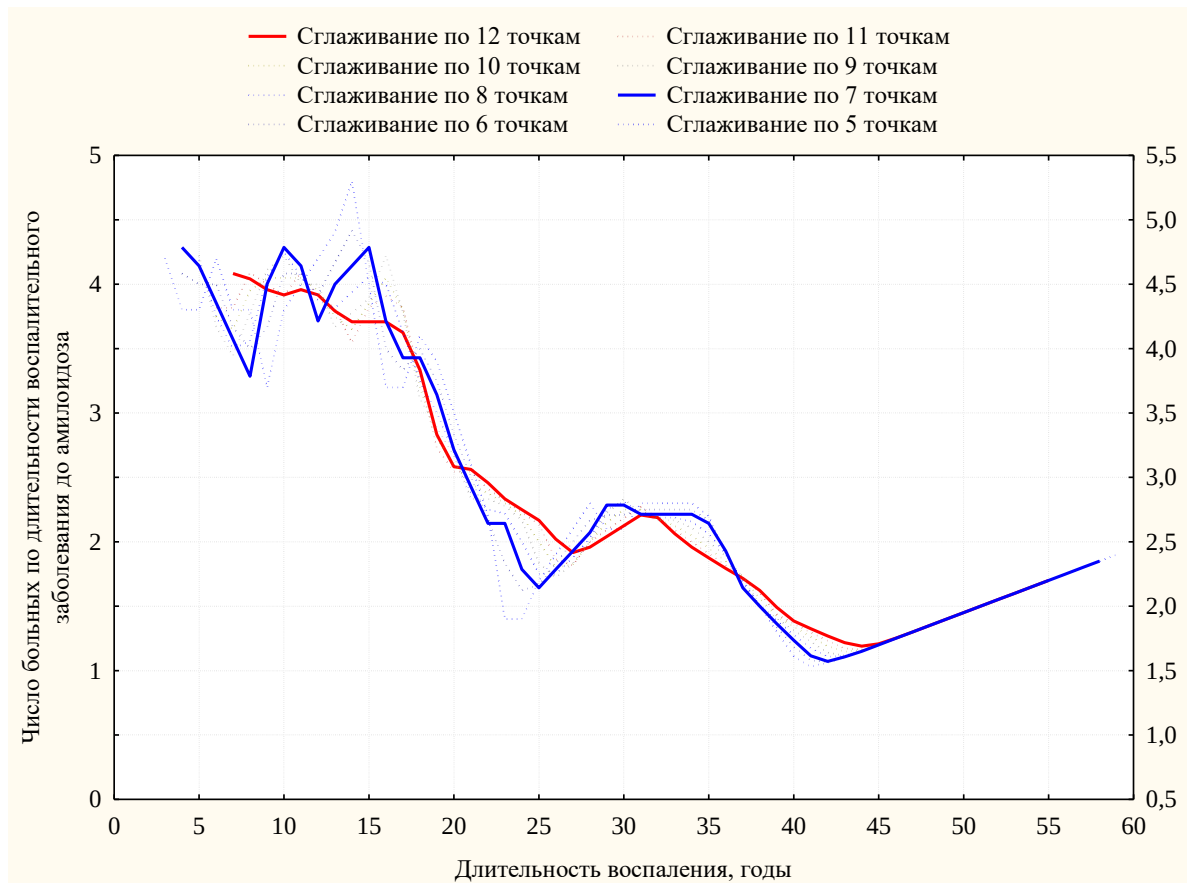


Рисунок 20. Число больных с разной длительностью воспалительного заболевания до амилоидоза. Аппроксимация сглаживающими математическими моделями

Среди всех усредненных кривых наибольший интерес представляют две – кривая усреднения по 7 и по 12 точкам. Кривая по 7 точкам получена за счет усреднения числа больных за 7 соседних лет, на этой кривой четко прослеживается наличие на первой фазе 4-6-летних циклов, которые исчезают по прошествии 14-16 лет. Наличие этих циклов, возможно, и не связано с какими-либо патогенетическими особенностями амилоидогенеза и может быть объяснено сугубо математической нестабильностью кривой, характерной для моделей, описывающих диалектический переход количества в качество. В таком случае, наличие таких циклов может предсказывать наступление критической точки, за которой следует новое качество – резкое снижение риска развития амилоидоза. Тем не менее, мы обнаружили также, что на протяжении первых 9 лет среди больных, достигших АА, преобладают пациенты с высокой активностью воспалительного заболевания (y 73-83%, $p=0,0193$).

При рассмотрении кривой, полученной 12-годовичным сглаживанием, можно заметить, что первая фаза становится практически незаметной и кривая приобретает вид достаточно гомогенной экспоненты с достижением в конечном итоге практически горизонтального тренда, указывающего на новое качество закона редких событий.

Доказательство экспоненциального характера модели развития амилоидоза имеет очень важное значение, т.к. экспонента является, с одной стороны математическим выражением закона редких событий, с другой – содержит информацию о силе закономерности на предыдущем временном отрезке, что позволяет использовать эту модель для описания процессов развития. Появление признаков амилоидоза, несомненно, знаменует достижение нового качества в ходе предшествующего количественного субклинического накопления депозитов амилоида.

Результаты подбора адекватной экспоненциальной модели представлены на графиках 21-25, об адекватности модели свидетельствует соответствие

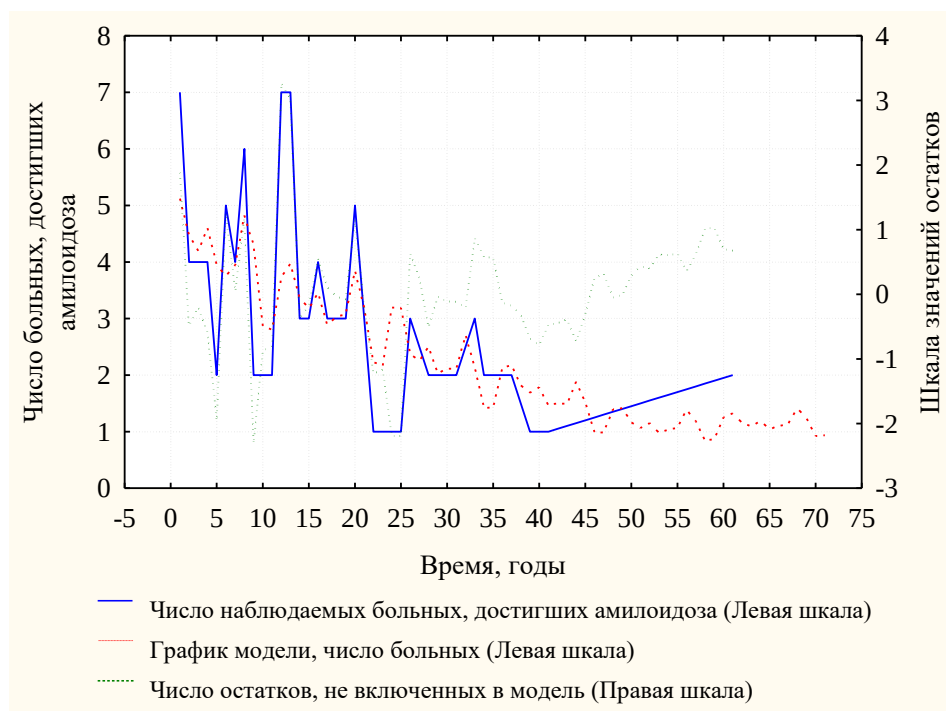


Рисунок 21. Экспоненциальная модель развития амилоидоза (методом сглаживания кривой достижения больными АА от начала воспалительного заболевания, $S_0=4,699$ $T_0=,9769$ $\alpha=0,032$ $\Delta=0,1$ $\gamma=0,1$)

распределения остатков (значений, не вошедших в модель) нормальному закону (рис.22), абсолютные значения остатков минимальны и близки к нулю (рис.21,22), функции автокорреляции и авторегрессии имеют вид затухающей синусоиды в пределах доверительных интервалов (рис.23,24). Экспоненциальный характер модели и ее критические значения более заметны при построении кривой накопленной частоты (кумулята) достижения амилоидоза больными с воспалительными заболеваниями (рис.25), характеристики этой модели также адекватно характеризуют исходный временной ряд. Кумулятивная кривая обладает очень высокой предсказательной силой, что видно по практически полному совпадению наблюдаемой и предсказанной кумулят. Критические переломы кумулятивной кривой приходятся на показатели 20 и 40 лет, это означает, что через 20 лет от начала воспалительного заболевания происходит существенное снижение риска развития амилоидоза, а по прошествии 40 лет можно констатировать, что амилоидоз у пациента, скорее всего не разовьется.

Согласно рассчитанной модели можно предсказывать число больных, у которых разовьется амилоидоз в предстоящий период согласно следующей формуле:

$$N_{t+1} = \alpha N_t + (1 - \alpha) U_t \quad (1)$$

Коэффициент альфа в рассчитанной модели составил 0,032. Чем ближе указанный коэффициент к единице, тем больше игнорируются предыдущие значения, близость коэффициента к нулю снижает значимость показателя за предшествующий период. Для пользования формулой необходимо также начальное значение, составившее в модели 4,699. Значение одного шага близко к единице, т.е. практически равно 1 году. Поставим задачу: врач за год диагностировал АА-амилоидоз у 7 из 100 больных с впервые выявленным РА, у скольких из этих больных в течение следующего года разовьется АА-амилоидоз?

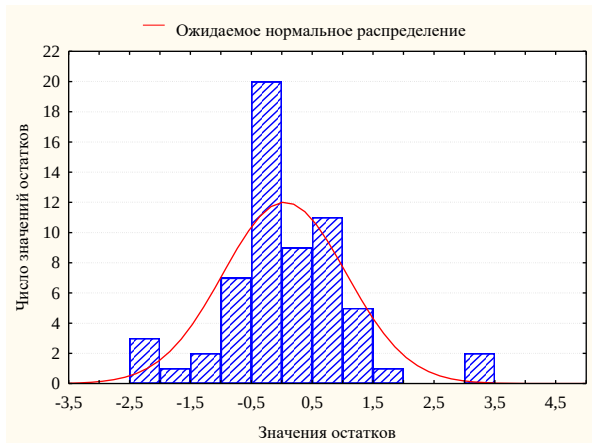


Рисунок 22. График соответствия остатков экспоненциальной модели закону нормального распределения

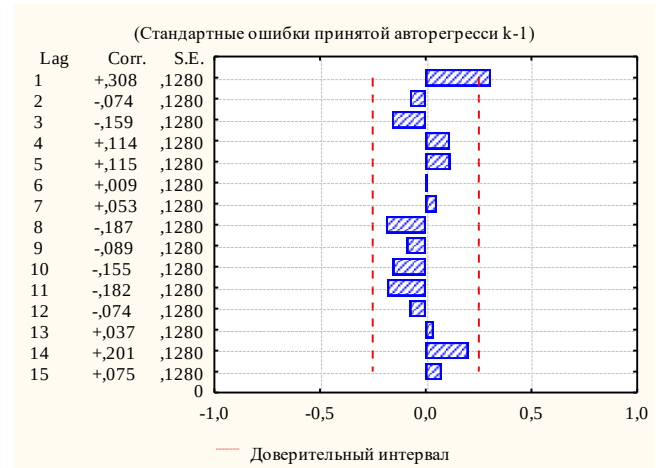


Рисунок 24. Функция авторегрессий к экспоненциальной модели развития амилоидоза

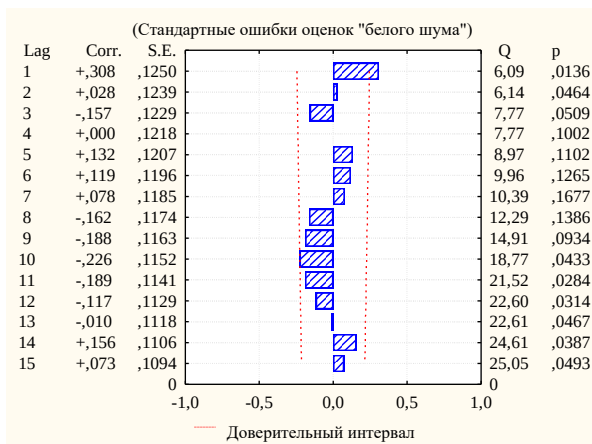


Рисунок 23. Функция автокорреляций к экспоненциальной модели развития амилоидоза

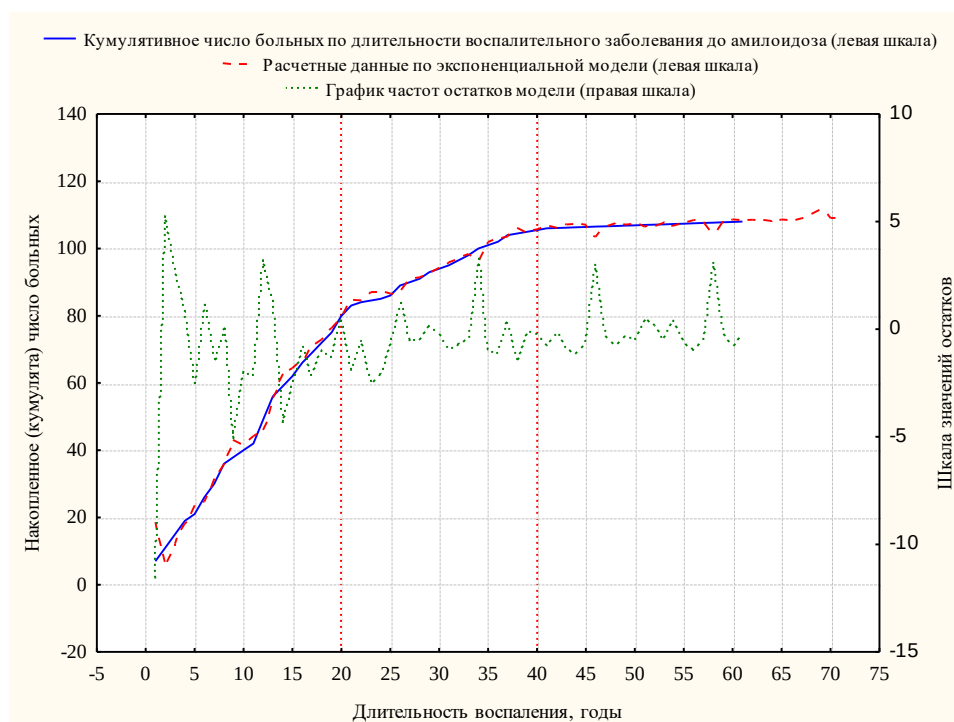


Рисунок 25. Кумулятивная частота развития АА-амилоидоза в зависимости от длительности воспалительного заболевания. Аппроксимация экспоненциальной зависимостью

В начале, применяя формулу, необходимо рассчитать показатель экспоненциально взвешенной средней (U_t) для каждого периода (1 год). На первом этапе вместо средней можно подставить расчетное начальное значение 4,699, $U_1 = 0,032 \cdot 4,699 + (1 - 0,032) \cdot 4,699 = 4,699$. Подставляя в формулу значение экспоненциальной взвешенной средней и 7 вместо N_t получаем $N_{t+1} = 0,032 \cdot 7 + (1 - 0,032) \cdot 4,699 = 4,772632$. Таким образом, через год врач может ожидать выявление амилоидоза еще у 4-5 больных, особенно при наличии высокой активности воспалительного заболевания.

По-видимому, на начальном этапе после возникновения «рисковых» воспалительных заболеваний (в течение первых 20 лет от начала клинических проявлений) очень важно регулярно обследовать больных на предмет амилоидоза, в частности, проводить скрининговые биопсии (прямой или двенадцатиперстной кишки). При этом следует добиваться максимально полной диагностики амилоидоза согласно предсказаниям модели. Так, у больных на втором году воспалительного заболевания в результате скрининговых биопсий можно предполагать диагностику амилоидоза у 4-5 больных, при меньшем числе

выявленного амилоидоза с высокой вероятностью можно предполагать гиподиагностику АА-амилоидоза. Наиболее эффективно применение модели может быть при должной организации диспансерного наблюдения за больными с «рисковыми» воспалительными заболеваниями.

Принципиальное изменение тренда модели произойдет после перехода через критическую точку 20 лет от начала хронического воспаления, в это время АА будет развиваться не чаще, чем у 1-2 больных в год. Следует предполагать, что в этот период нет смысла в проведении регулярных скрининговых биопсий, однако пациент должен продолжать следить за ПУ, уровнем сывороточного альбумина и креатинина.

Через 40 лет вероятность развития амилоидоза становится крайне низкой. Нередко развитие амилоидоза в этот период является неожиданностью для врача и пациента, в особенности, если наблюдалась длительная ремиссия воспалительного заболевания. Новая тяжелая атака, послужившая триггером для проявления давнего субклинически текущего амилоидоза, может создавать впечатление об остром развитии АА, могут возникать различные другие диагностические и терапевтические трудности (клинические наблюдения №3,5), что обосновывает необходимость заблаговременного информирования больного о том, что он входит в группу пожизненного риска АА-амилоидоза.

Таким образом,

- к ведущим факторам прогноза АА-амилоидоза относятся тяжесть почечного повреждения как основного органа-мишени, эффективность терапии предрасполагающего воспалительного заболевания. Важными признаками улучшения прогноза больных является стабилизация и уменьшение уровня креатинина и ПУ в процессе лечения.
- При развитии хронических воспалительных заболеваний из группы риска АА следует проводить активный скрининг амилоидоза с помощью биопсий прямой и/или двенадцатиперстной кишки в течение первых 20 лет, в особенности у больных с высокой активностью предрасполагающего

заболевания. В дальнейшем можно ограничиваться регулярным исследованием общеклинического анализа мочи, сывороточного альбумина и креатинина. Больных необходимо информировать о риске АА даже спустя многие годы в особенности при развитии тяжелого обострения.

3.3. AL-амилоидоз – клиническая характеристика, алгоритм диагностики, оценка методов лечения

В группу исследования включено 140 больных AL. Одним из ключевых элементов диагностики AL-амилоидоза является выявление МГ, которая носит, как правило, олигосекреторный характер при первичном AL (табл.21). Но и среди 20 больных AL, ассоциированного с миеломой, содержание парапротеина 10г/л и более выявлялось также нечасто – только у 5 (25%). У остальных больных, старые диагностические критерии миеломы по Durie оказались неприменимы, диагноз миеломы мы устанавливали, преимущественно по наличию CRAB-критериев. Медиана костномозговой плазматизации при AL, ассоциированном с миеломой была выше и составила 17% (25-75%-диапазон – 12,1-28%) по сравнению с больными первичным AL – 4% (25-75%-диапазон – 2,5-7%). Плазматизация костного мозга не была ассоциирована с продукцией какого-либо типа тяжелой цепи (рис.26).

При этом у 25% больных миеломой плазматизация была ниже 10% и у 16% больных первичным AL плазматизация превышала 10%. Если учесть также критерий продукции парапротеина 10г/л, то в перекрестную группу с точки зрения дифференциальной диагностики первичного AL и ассоциированного с миеломой попадает 9 больных (6,4%). Для окончательной диагностики миеломы этим

больным может быть рекомендовано проведение иммунофенотипического исследования.

Таблица 21. Характеристика МГ у больных AL

	Вариант AL	Концентрация ЛЦИ в сыв-ке (Freelite)	Характеристики гаммапатии по результатам иммунофиксации
Каппа	Первичный	135,08мг/л (25-75% - 79,8-287,65мг/л)	1 – IgАк 2г/л 1 – IgМк следы 3 – IgGк 3,8, 5,8, 12,2г/л 10 – продукции тяжелых цепей не выявлено
	Миелома	1800,5мг/л (25-75% - 995-2606мг/л)	2 – IgGк 5,6 и 17,1г/л 2 –продукции тяжелых цепей не выявлено
Лямбда	Первичный	122,9мг/л (25-75% - 78-227,25мг/л)	1 – биклон IgМк 5,1г/л – IgМλ – 2,3г/л (без продукции свободных ЛЦИ) 1 – биклон IgGк 2,8г/л – IgGIλ 16,1г/л (следы BJ) 1 – биклон IgАк следы, следы BJλ 7 – IgAλ 6,65г/л (4,9-8,4), в т.ч. у 4 следы 18 – IgGλ 4,6г/л (3,5-8,15) 1 – IgMλ следы 32 – продукции тяжелых цепей не выявлено
	Миелома	278,875мг/л (25-75% - 181-425,4мг/л)	2 – IgAλ 7,1 и 32,5г/л 4 – IgGλ 19,6г/л (12,2-27) 1 – IgMλ 32,1г/л 2 – IgDλ 4,3 и 5г/л 7 – продукции тяжелых цепей не выявлено

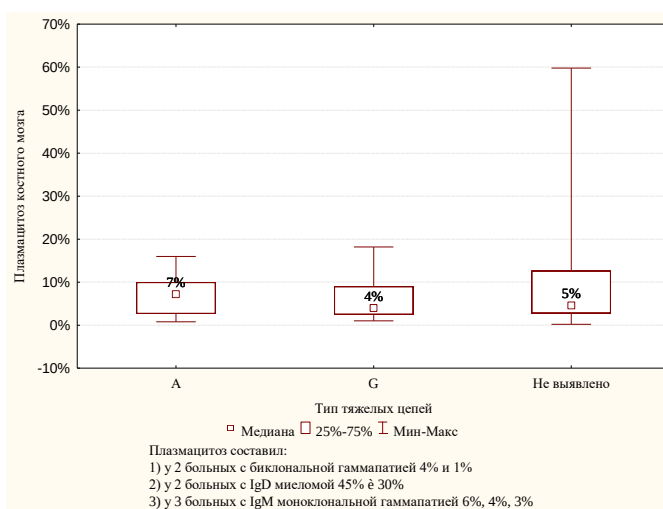


Рисунок 26. Плазматизация костного мозга у больных AL

Однако, учитывая сходные принципы лечения, актуальность проведения этого дорогостоящего метода не столь велика и поддерживается главным образом тем, что в стандарты рутинной клинической практики современные лекарственные средства лечения плазматочных дискразий включены только при наличии диагноза множественной миеломы. У 80,7% больных первичным AL критерии множественной миеломы не выдерживаются, в связи с чем получение ими квоты на лечение в рамках государственной системы здравоохранения существенно затруднено. Если учесть также высокую частоту патогенных олигосекреторных МГ разного генеза, проблема обеспечения больных AL-амилоидозом в рамках государственного здравоохранения принимает очень острый характер и требует срочного решения.

Проблема стала очевидной после внедрения современных методов диагностики МГ, в первую очередь, метода количественного определения свободных ЛЦИ Freelite (табл.21) Содержание свободных лямбда ЛЦИ у больных AL обычно превышало норму в 5 раз (25-75%-диапазон – 3,17-9,25), каппа ЛЦИ – в 8 раз (25-75%-диапазон – 4,44-29,47).

У больных AL абсолютно доминировала продукция ЛЦИ лямбда-типа ($p=0,00001$), при этом, значительно реже встречалась клональная продукция тяжелых цепей иммуноглобулинов ($p=0,0002$). Это косвенно указывает на ассоциацию амилоидогенности МГ с продукцией ЛЦИ лямбда-типа (рис.27), чему

есть многочисленные экспериментальные подтверждения [212]. Более редкая ассоциация с продукцией тяжелой цепи иммуноглобулинов дает косвенные основания в пользу широко распространенного мнения, что формирование амилоидогенного клона происходит не обычным путем, через антиген-опосредованный отбор клона, а является результатом аномальной нестабильности кариотипа с развитием хромосомных aberrаций независимо от внешней антигенной стимуляции.

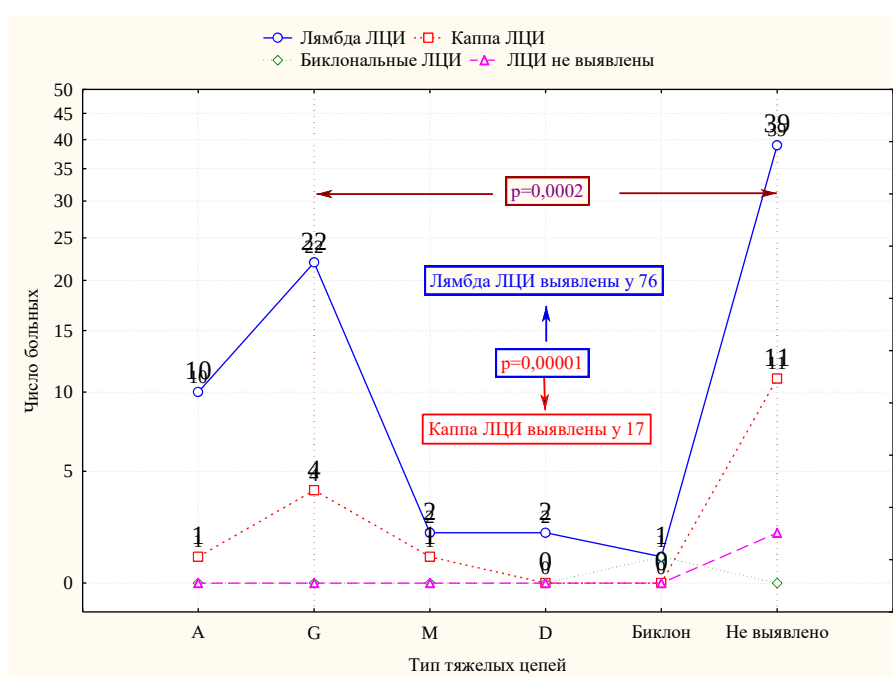


Рисунок 27. Частота разных вариантов моноклональных иммуноглобулинов в крови у больных AL-амилоидозом

В то же время у каждого четвертого больного (у 26 из 110 прослеженных больных – 24%) обнаруживаются факторы, способные индуцировать хроническую гиперстимуляцию В-лимфоцитарного звена иммунитета, что может повышать вероятность отбора амилоидогенного клона плазматических клеток. На это указывают многие исследователи [188,217], которые связывают наблюдаемый в настоящее время рост частоты множественной миеломы и других плазматочных дискразий с аккумуляцией факторов стимуляции В-лимфоцитов в современном урбанизированном общественном укладе.

Среди таких факторов с наибольшими шансами мы обнаруживали хронические инфекции (у каждого третьего) или аутоиммунные заболевания (у

каждого четвертого), реже встречались аллергические, АВЗ. Среди иных факторов следует обратить также внимание на наличие таких состояний, которые указывают на уже состоявшуюся стимуляцию по неустановленной причине (лимфоцитом желудка, еще у одного пациента отмечались частые эпизоды кишечной диспепсии на фоне спаечной болезни, при этом имелись указания на частую активацию маркеров воспаления), у одного пациента имелась профессиональная хроническая лучевая болезнь, которую мы также рассматривали как фактор гиперстимуляции В-лимфоцитов (табл.22).

Таблица 22. Возможные факторы хронической гиперстимуляции В-лимфоцитов у больных AL (n=26 – 23,6364%)

Факторы хронической гиперстимуляции В-лимфоцитов	Наблюдаемые шансы (стандартизированные по основанию 1)
Хронические инфекции (у 9 из 110 – 8,18%) Туберкулез (3), хронический калькулезный холецистит (2), хронический гнойный рецидивирующий бронхит (1), рецидивирующий пиелонефрит и туберкулез (1), рожистое воспаление (1), многократные гнойно-воспалительные заболевания кожи (1)	9:17 (1:2)
Аллергии (у 4 из 110 – 3,63%) Поливалентная аллергия (1), хроническая рецидивирующая крапивница (1), бронхиальная астма (2)	4:22 (1:6)
Аутоиммунные заболевания (у 7 из 110 – 6,36%) Хронический гломерулонефрит (2), аутоиммунный тиреоидит (2), витилиго и аутоиммунный тиреоидит (1), аутоиммунный тиреоидит и полиноз (1), глютенная энтеропатия (1)	7:19 (1:3)
Аутовоспаление (у 3 из 110 – 2,72%) Подагра (1), болезнь Крона (1), псориаз (1)	3:23 (1:8)
Прочие (у 3 из 110 – 2,72%) Хроническая лучевая болезнь (1), лимфоцитом желудка (1), хронический энтероколит, спаечная болезнь (1)	3:23 (1:8)

Помимо высокой частоты секреции ЛЦИ лямбда-типа следует также указать, что у больных AL с таким вариантом секреции выявлены более низкие показатели выживаемости по сравнению с ЛЦИ-каппа (F-критерий Кокса (14, 82)=1,938360, $p=0,03368$, рис.28). Неблагоприятным прогностическим значением обладает также

секреция в составе парапротеина моноклональной тяжелой цепи иммуноглобулина А (F-критерий Кокса (22, 14) = 2,396733, $p=0,04764$, рис.29). В то же время, в выживаемости больных с секрецией только белка Бенс-Джонса по сравнению с лицами, у которых выявлена секреция тяжелых цепей иммуноглобулина существенных различий (F-критерий Кокса (40, 54) = 1,251709, $p=0,21915$) не отмечено.

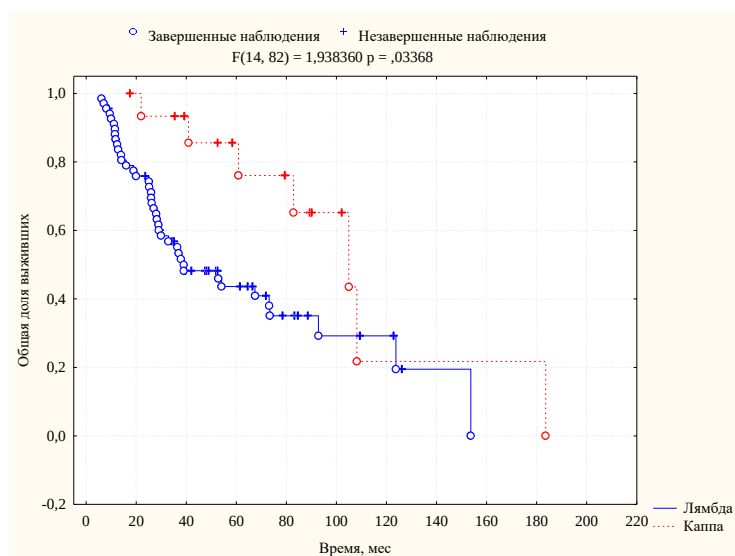


Рисунок 28. Выживаемость больных AL-амилоидозом в зависимости от типа секретируемой ЛЦИ

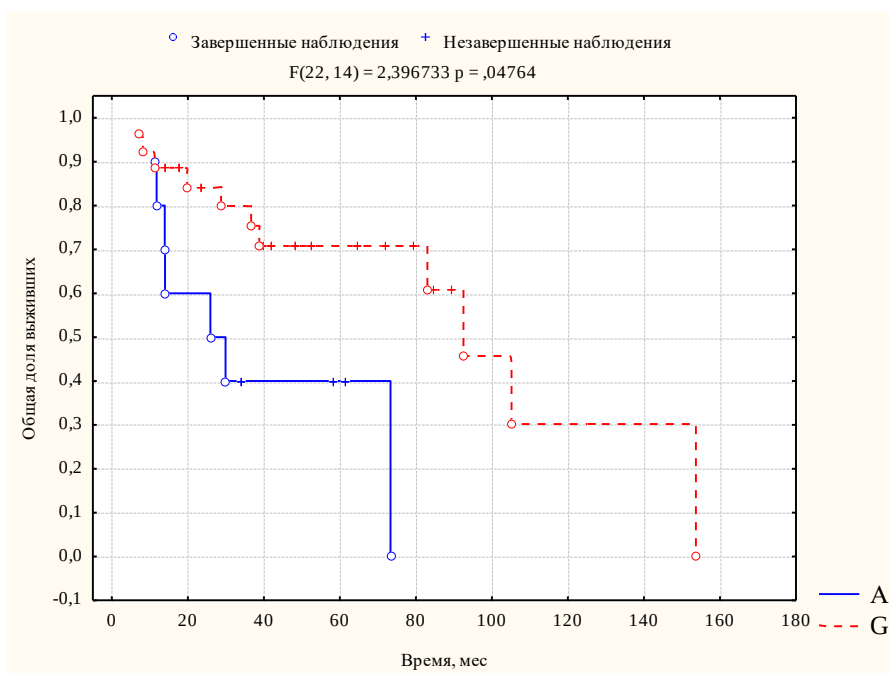


Рисунок 29. Показатели выживаемости у больных AL с секрецией различных типов тяжелой цепи иммуноглобулинов

Применение современных методов высокочувствительной диагностики МГ, включающих, в дополнение к стандартному электрофорезу, иммунофиксацию мочи и крови и количественное определение свободных ЛЦИ, позволило не только обеспечить эффективную диагностику МГ, в т.ч. AL, оценку прогноза заболевания, но и получить эффективное средство мониторингирования течения болезни, контроля эффективности терапии.

Приводим клиническое наблюдение пациента, у которого выявленное с помощью метода количественной оценки свободных ЛЦИ резкое возрастание уровня ЛЦИ в крови сопровождалось существенным усугублением тяжести состояния вследствие рецидивирующих мультифокальных тромбозов и, в конечном итоге, летальным исходом.

Клиническое наблюдение 10.

Мужчина 51 года. С 20 лет АГ в среднем 140/90, не обследовался, не лечился. В 2002г., в возрасте 49 лет, среднее АД по результатам суточного мониторингирования 140/100, при эхокардиографии отмечалось расширение левого предсердия 4,4см, расчетная масса миокарда увеличена до 212,6г. Тогда впервые выявлена ПУ 0,17г/л. К декабрю 2005г. сформировался НС (суточная ПУ 3,57г, альбумин 32г/л), была микрогематурия, креатинин 1,1мг/дл. При госпитализации в феврале 2006г предполагали хронический гломерулонефрит, начата нефропротективная терапия ренитеком 20мг/сут, конкором 5мг/сут, торвакардом, статинами. К июню 2006г состояние ухудшилось - усилились отеки, ПУ увеличилась до 4,6г/л, снизился общ.белок до 42г/л, креатинин 1,4мг/дл. Повторно госпитализирован в клинику им.Е.М.Тареева, проведена пункционная биопсия почки, в препаратах выявлен амилоид. При иммунохимическом исследовании крови выявлен парапротеин лямбда, в моче белок Бенс-Джонса лямбда 0,6г/сут. Стернальная пункция: плазматические клетки 5,5%. Диагностирован первичный AL-амилоидоз. Проведен первый сеанс терапии ПЗ и мелфаланом. Перенес удовлетворительно. К августу 2006г сохранялись умеренные отеки, общая слабость, беспокоило ощущение

вздутия живота, неустойчивый стул. По данным количественного исследования свободных ЛЦИ зафиксировано почти десятикратное повышение их уровня с 45мг/л до 390мг/л. Согласно лечебному плану, 22 августа начат второй сеанс терапии ПЗ и мелфаланом. 1 сентября отмечено повышение температуры тела до 37,5. С 2 сентября появились боли и обширное покраснение кожи на бедрах, диагностирован тромбоз вен ног. В этот же период было обращено внимание на многодневный запор, вздутие и боли в животе, осмотрен хирургами, поставлен диагноз динамической кишечной непроходимости. В связи с выраженными гипоальбуминемическими и застойными отеками (жидкость в перикарде, брюшной полости, анасарка) и тромбозом проводилось лечение инфузиями растворов альбумина, реополиглюкина, вводился подкожно гепарин, затем - переведен на прием внутрь фенилина. В октябре 2006г. повторная госпитализация в связи нарастанием одышки, общей слабости, незначительным кашлем, эпизодами болей, отрыжки и изжоги в верхней половине живота. При КТ грудной и брюшной полости были выявлены тромбозы брыжеечных сосудов (в верхней брыжеечной вене ниже слияния с селезеночной - тромб, фиксированный к задней стенке вены), ветвей легочной артерии, преимущественно справа. При ЭГДС в желудке остаточная пища в умеренном количестве, признаки атонии толстого кишечника по данным ирригоскопии. Отеки не поддавались коррекции, в течение 3 недель не было стула, при явлениях острой сосудистой недостаточности пациент погиб. На аутопсии, помимо генерализованного амилоидоза, был выявлен тотальный некроз толстого кишечника.

Таким образом, в течение месяца после фиксации десятикратного увеличения в крови уровня белка-предшественника амилоида начались рецидивы тяжелых тромбозов и прогрессирование заболевания. Данное наблюдение демонстрирует возможности мониторингирования течения заболевания в настоящее время с помощью современного высокочувствительного метода количественной оценки уровня ЛЦИ. Еще одно наблюдение показывает возможности этого метода в оценке

эффективности терапии, только этот метод позволял выявить неполноту проведенного лечения, своевременно изменять схему терапии и добиваться стойкой многолетней ремиссии не только МГ, но и клинических проявлений амилоидоза.

Клиническое наблюдение 11.

Женщина, 62 лет, в возрасте 53 лет в апреле 2009г. появилась ПУ, учащение стула до 5-6р/сут, нарушение дикции из-за увеличения языка. При госпитализации в мае-июне ПУ составила 1,35г/сут, при эхокардиографии диастолическая дисфункция 1 типа с преимущественной перегрузкой объемом ($E/A=0,3/0,51$). При биопсии кишечника выявлен амилоид. При иммунохимическом исследовании выявлен парапротеин Бенс-Джонса каппа следового уровня, однако методом количественного определения свободных ЛЦИ показано значительное повышение моноклональных ЛЦИ каппа до 10474мг/л (при норме 21,5мг/л). Начато стандартное лечение по схеме алкеран-преднизолон, направленное на элиминацию амилоидогенного клона плазматических клеток. После первого же курса удалось существенно снизить содержание ЛЦИ до 492,7мг/л, при этом данные стандартного иммунохимического исследования указывали на следовую продукцию ЛЦИ и не позволяли заметить динамику амилоидогенных белков-предшественников в крови. Дальнейшее наблюдение за пациенткой показало стагнацию по уровню ЛЦИ на протяжении августа 2009г. – февраля 2010г. (492,7 – 420,1 – 229 – 370,5 – 349,1 – 297,5 – 219,7мг/л), при этом стандартное иммунохимическое исследование, по-прежнему, выявляло следовой уровень продукции. В связи с недостаточной эффективностью выбранной схемы лечения преднизолон был заменен на высокие дозы дексаметазона, что после первого же курса терапии привело к полной нормализации уровня каппа ЛЦИ (15,8мг/л), еще в течение 2 лет проводилась противорецидивная терапия. В течение последних почти 10 лет прогрессирования амилоидоза не отмечается, ПУ исчезла.

Внедрение современных методов диагностики МГ в рутинную клиническую практику ведения больных АЛ в 2006г., наряду с началом применения современных методов лечения плазмоклеточных дискразий, стало ключевым фактором увеличения продолжительности жизни больных АЛ в настоящее время ($F(44, 60)=1,833331$, $p=0,01460$) по сравнению с периодом до 2006г. (рис.30).

Медиана продолжительности жизни в настоящее время достигла 90 месяцев, в то время как ранее до этого срока доживали лишь 22,12% больных, а медиана составляла 42 месяца, при этом до начала 90-х годов, когда эффективные методы лечения АЛ отсутствовали средняя продолжительность жизни больных составляла лишь 12 месяцев.

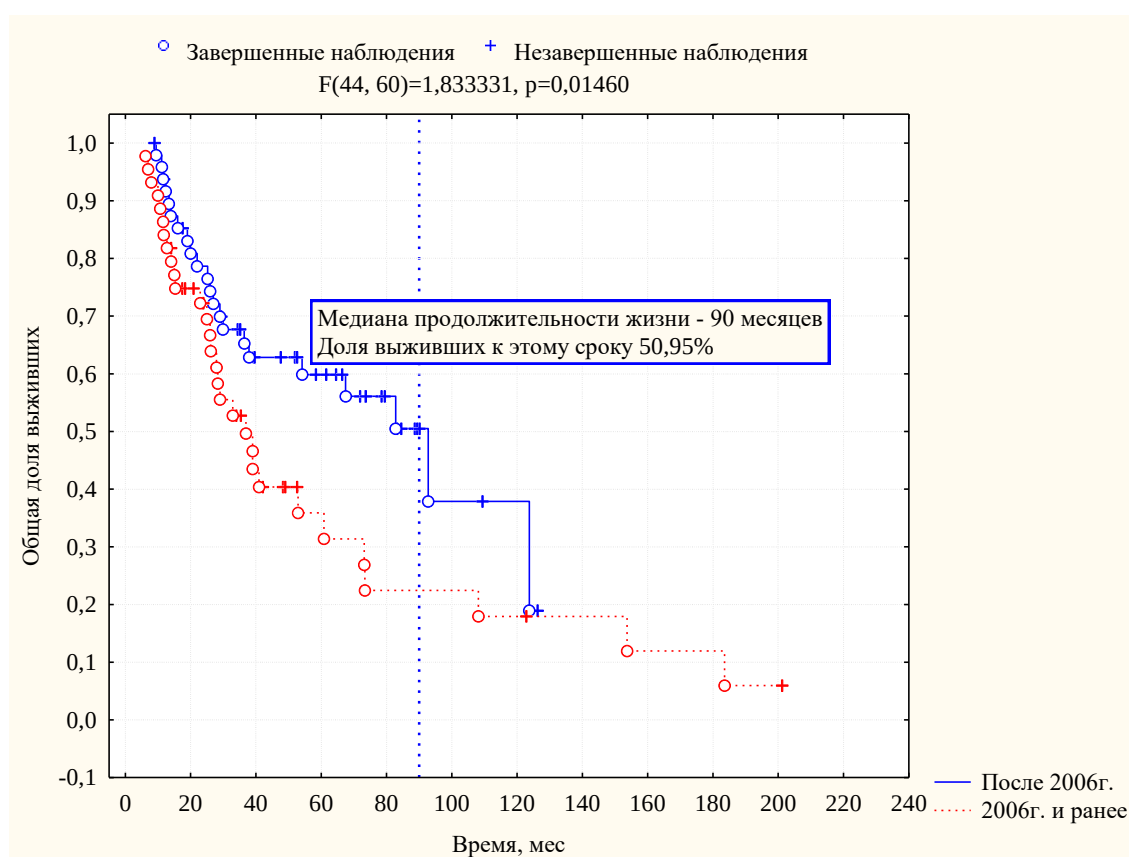


Рисунок 30. Выживаемость больных АЛ-амилоидозом до и после 2006г.

Таким образом,

- необходимым условием диагностики, наблюдения и лечения больных АЛ является применение у всех больных не только стандартного электрофореза

белков крови и мочи, но также высокочувствительных методов иммунофиксации и количественного определения свободных ЛЦИ.

- Относительно неблагоприятными прогностическими характеристиками МГ у больных AL являются секрция лямбда-типа ЛЦИ и тяжелой цепи иммуноглобулина А.
- С точки зрения профилактики AL при ведении различных терапевтических больных следует обращать внимание на важность санирования очагов хронических инфекций, профилактики рецидивов аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Клинические проявления AL сгруппированы в табл.23, согласно которой самым частым проявлением AL, как и в случае АА, было поражение почек (97%). У 63% выявлен НС (в т.ч. у 11%, т.е. у каждого шестого, тяжелый с гипоальбуминемией менее 20г/л) и у 51% признаки ХПН (3-5 стадии ХБП). У 18 больных (17%) с нефропатией развитие ПН опережало развитие НС. У этих больных имелись гемодинамические факторы развития ПН, обусловленные системностью поражения в рамках AL с развитием ОГ и/или ХСН, нельзя также полностью исключить прямой нефротоксический эффект ЛЦИ. Наличие НС с выраженной гипоальбуминемией менее 25г/л не увеличивало вероятность летального исхода ($\chi^2=2,05656$, $df=1$, $p=0,151555$) в отличие от ПН ($\chi^2=4,98184$, $df=1$, $p=0,025617$).

Часто выявлялась незначительная микрогематурия, которая сочеталась с ПУ у всех больных. У 5 больных изменений в общеклиническом анализе мочи выявлено не было, однако наличие следовой альбуминурии при электрофорезе мочи и признаки ПН позволили диагностировать нефропатию.

Вторым по частоте проявлением AL была ХСН (у 72 – 66%). Еще у 6 больных ХСН не было, но отмечалось утолщение стенок миокарда, при этом в анамнезе отсутствовала АГ, ИБС или иных причин формирования гипертрофии миокарда. Еще у 3 больных была выявлена диастолическая дисфункция с объемной перегрузкой левого желудочка, при этом также не отмечалось в анамнезе какого-либо

Таблица 23. Основные клинические проявления AL (n=110)

Синдром	Число больных, имеющих данный синдром																							
Нефропатия	106					97%																		
ПУ	100					92%																		
Менее 1г/сут	21					19%																		
1-3г/сут	15					14%																		
3г/сут и более	64					59%																		
Гематурия	30					28%																		
НС	69					63%																		
Альбуминемия ≥25г/л	42					39%																		
Альбуминемия 20-24г/л	15					14%																		
Альбуминемия 15-19г/л	9					8%																		
Альбуминемия <15г/л	3					3%																		
Стадия ХБП																								
1	17					16%																		
2	34					31%																		
3	36					33%																		
4	18					17%																		
5	1					1%																		
<table><tr><td>Стадия ХБП</td><td>I</td><td>II</td><td>III</td><td>IV</td><td>V</td></tr><tr><td>Гипоальбуминемия имеется</td><td>12</td><td>20</td><td>24</td><td>12</td><td>1</td></tr><tr><td>Гипоальбуминемия отсутствует</td><td>5</td><td>14</td><td>12</td><td>6</td><td>0</td></tr></table>							Стадия ХБП	I	II	III	IV	V	Гипоальбуминемия имеется	12	20	24	12	1	Гипоальбуминемия отсутствует	5	14	12	6	0
Стадия ХБП	I	II	III	IV	V																			
Гипоальбуминемия имеется	12	20	24	12	1																			
Гипоальбуминемия отсутствует	5	14	12	6	0																			
Кардиопатия	81					74%																		
ХСН	72					66%																		
I	18					17,5%																		
IIa	24					23%																		
IIб	30					29%																		
Снижение ФВ менее 55%	24 из 92					26%																		
Утолщение МЖП 12мм и более	66 из 92					71%																		
Диастолическая дисфункция	67 из 92					73%																		
с объемной перегрузкой	39 из 92					42%																		
с псевдонормализацией Е/А	5 из 92					5%																		
рестриктивного типа	23 из 92					25%																		
Псевдостенокардия	16					15,5%																		
Амплитуда QRS в ст.отв. менее 5мм	18 из 63					29%																		

(окончание таблицы 23 на след.странице)

(продолжение таблицы 23)

Поражение печени	76	70%
Увеличение печени	66	60,5%
Внутрипеченочный холестаз (лабораторные критерии)	52	48%
Холестаз с кожным зудом и желтухой	20	18%
ОГ	49	47%
в т.ч. с синкопальными состояниями	18	17%
Моторная диарея	23	21%
Периферическая полиневропатия	24	22%
Туннельные синдромы	11	10%
Амилоидоз мягких тканей	42	38,5%
Макроглоссия	16	15%
Миопатия	18 (8)	17% (7%)
Склеродермоподобный синдром	2	2%
Кожные геморрагии	29	26,5%
Лимфаденопатия	18	16,5%

заболевания сердечно-сосудистой системы. Таким образом, суммарное число больных AL с поражением сердца составляет 81 (74%).

Необходимо заметить, что у 13 больных, несмотря на развитие клинических признаков СН (одышка, типичные отеки голеней к вечеру при отсутствии существенной гипоальбуминемии) и наличие у 7 из них диастолической дисфункции левого желудочка, утолщение стенок миокарда не произошло. Еще у 16 больных утолщение стенок миокарда развилось спустя 6 месяцев после манифестации ХСН, а у 35 больных утолщение стенок миокарда зафиксировано одновременно с развитием признаков ХСН. Следует также обратить внимание на относительную редкость (29%) низковольтажной ЭКГ, которую считают типичным проявлением AL. Обычно, низкую амплитуду QRS стандартных отведений у больных AL связывают с накоплением электрически неактивных амилоидных депозитов в миокарде, что одновременно проявляется его утолщением – псевдогипертрофией. С учетом данных ЭКГ четко связать утолщение миокарда с депозицией амилоида можно лишь у 29% больных. У других больных такое объяснение не столь очевидно, при этом опережающее развитие ХСН

приблизительно у каждого четвертого больного (16 из 66) дает основания думать также о возможности истинной компенсаторной гипертрофии в ответ на развивающиеся нарушения внутрисердечной гемодинамики. Имеется также связь утолщения миокарда с развивающейся ПН ($U=741,0000$, $p=0,005908$, рис.31). Таким образом, утолщение стенок миокарда является результатом сложных патогенетических взаимодействий, при этом сам этот процесс является одним из факторов неблагоприятного прогноза, т.к. у больных с толщиной миокарда более 14 мм хуже показатели выживаемости (F-критерий Кокса (52, 50)=2,219645, $p=0,00265$, рис.32).

Среди различных параметров внутрисердечной гемодинамики чаще всего выявлялись нарушения диастолической функции (73%), обычно, с признаками объемной перегрузки левого желудочка (у 43%). Собственно, рестриктивная кардиомиопатия, которую принято считать наиболее характерным признаком AL, выявлялась только у 25% больных. Тем не менее, рестриктивный тип диастолической дисфункции, являясь наиболее тяжелым проявлением кардиопатии, был ассоциирован с повышенным риском летального исхода ($\chi^2=11,8514$, $df=1$, $p=0,000576$).

Снижение сократительной способности миокарда с меньшей значимостью, но также сопровождалось более низкой выживаемостью больных (F-критерий Кокса (66, 32)=1,733507, $p=0,04486$). Как и рестриктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики, снижение ФВ менее 55% выявлялось только у четверти больных (26%) и, видимо, являлось признаком поздних нарушений в сердце.

Из других проявлений амилоидной кардиопатии необходимо указать на возможность имитации ишемических болей в грудной клетке – псевдостенокардия выявлена у 15,5% больных. Более детальное обследование с проведением суточного мониторирования ЭКГ, проб с физической нагрузкой и коронароангиографии, обычно, не выявляют каких-либо существенных изменений в сосудах сердца у этих больных.

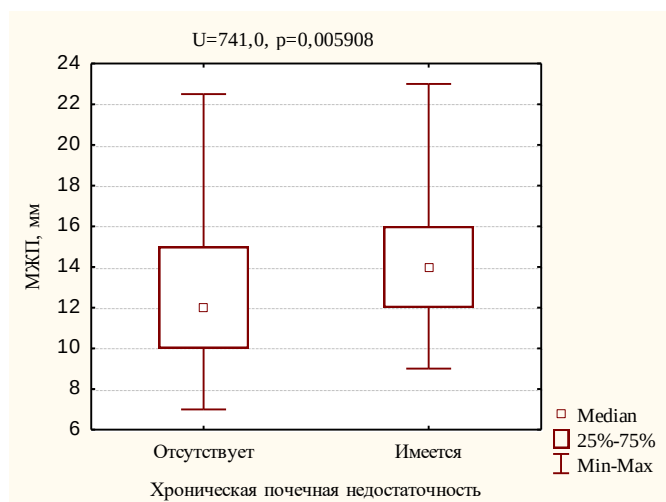


Рисунок 31. Толщина МЖП в зависимости от наличия хронической почечной недостаточности

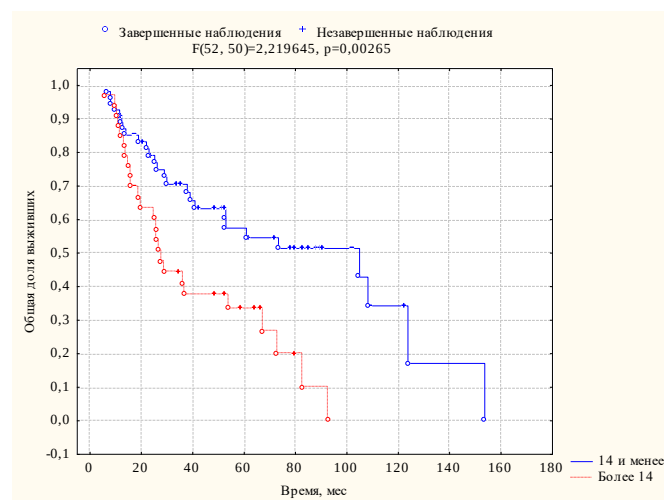


Рисунок 32. Выживаемость больных AL в зависимости от степени утолщения миокарда

Следующим по частоте проявлением AL после нефропатии и кардиопатии является поражение печени (70%), проявляющееся обычно увеличением размеров, нередко определяется гигантская безболезненная печень с пальпируемым краем каменистой плотности. Увеличение печени часто сопровождается лабораторными признаками внутрипеченочного холестаза, однако клинические проявления холестаза в виде кожного зуда и желтухи встречаются гораздо реже. Печеночная недостаточность и портальная гипертензия (синдром Бадда-Киари) редки, более характерны для терминальной стадии заболевания и развиваются в рамках полиорганной недостаточности агонального периода. В целом амилоидоз печени не сказывается на продолжительности жизни больных, однако иногда становится доминирующим клиническим проявлением, имитируя цирроз печени, что создает значительные диагностические трудности. Приводим такое наблюдение.

Клиническое наблюдение 12.

Женщина 72 лет, считает себя больной в течение года, когда после травмы появились боли в поясничной области. При рентгеноскопии и позднее МРТ поясничного отдела позвоночника - картина компрессионного перелома тел Th11, L1-4 позвонков. Появился кожный зуд. При осмотре выявлено гигантское

увеличение печени, каменистой плотности безболезненный край печени пальпировался в правой подвздошной области, выявлено повышение АЛТ, АСТ, ЩФ 153, ГГТ 108, ПУ 0,12г/л, эритроцитурия 31-37, креатинин 148мкмоль/л. При стандартном иммунохимическом исследовании, включавшем электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи, МГ не выявлена. Рентгенография черепа, скintiграфия костей скелета - патологии не выявлено. УЗИ печени: левая доля 82мм, правая 198мм, контуры бугристые, капсула уплотнена, эхогенность повышена. ЭГДС - без патологии. КТ брюшной полости – гепатомегалия, картина мелконодулярного цирроза печени. В связи с подозрением на цирроз опасались осложнений и биопсию печени провели только через год после выявления гепатомегалии и внутрипеченочного холестаза, в биоптате – тотальный амилоидоз печени с разрушением архитектоники печеночной долики, при селективной иммуногистохимической окраске гепатоциты образуют единичные скопления. После биопсии печени проведено количественное определение свободных ЛЦИ, подтвердившее наличие МГ. Начато лечение по схеме алкеран-преднизолон, проводилось лечение урсофальком 500мг/сут. Несмотря на лечение, заболевание прогрессировало, усилилась гиперазотемия, в течение 3 месяцев масса тела снизилась на 7кг. В условиях обострения опоясывающего герпеса развились терминальная ПН, поражение ветвей лицевого нерва. При явлениях отека мозга пациентка умерла.

Тяжелым проявлением AL является ОГ (47%), обусловленная амилоидным поражением нервных сплетений сосудов, вследствие чего сосуды теряют способность к адекватной рефлекторной деятельности по контролю гемодинамики. У 17% больных ОГ является причиной тяжелой сосудистой недостаточности с развитием синкопальных состояний и создает высокий риск летального исхода ($\chi^2=5,30111$, $df=1$, $p=0,021314$).

Нарушения моторики кишечника, также обусловленные дисфункцией автономных нервных сплетений кишечника, обычно (у 16 из 23) сочетаются с ОГ,

но встречаются реже (у 21%), проявляясь послаблением стула или профузной диареей, очень редко развиваются явления атонии (у 3 из 23), резко ухудшающие состояние больных – клиническое наблюдение №10.

Периферическая полиневропатия (22%) при AL редко была причиной активных жалоб, для ее выявления обычно был необходим целенаправленный неврологический осмотр. Проявлялась парциальными или симметричными восходящими нарушениями чувствительности, двигательных нарушений мы не выявляли. Изредка (у 2 из 24) полиневропатия отличалась прогрессирующим характером.

У 11 из 110 больных был выявлен синдром карпального канала, в т.ч. у 1 синдром сдавления локтевого нерва, который, однако, не приводил к инвалидизации и не требовал обязательной декомпрессии.

Амилоидоз мягких тканей в 15% случаев проявлялся макроглоссией, характерной для AL, или миопатией (17%), в т.ч. характерной для AL псевдогипертрофической миопатией (7%). В последнем случае пациенты обладали видимостью атлетического телосложения, но при этом тяжелейшая мышечная слабость нередко принуждала пациента прибегать к посторонней помощи и передвигаться с помощью инвалидной коляски. Псевдогипертрофическая миопатия у всех пациентов сопровождала развитие макроглоссии, которая в половине случаев сопровождалась инфильтрацией дна ротовой полости и иногда (у 2) приводила к значительной дисфункции речевой, жевательной и глотательной функции, вынуждала пациентов постоянно держать рот открытым с высунутым языком.

У 2 пациентов амилоидоз мягких тканей характеризовался необычной имитацией склеродермии. Приводим одно из этих наблюдений.

Клиническое наблюдение 13.

У мужчины 52 лет в 2005г. в возрасте 46 лет при плановом обследовании выявлен туберкулез легких, в связи с чем направлен в специализированный стационар по м/ж, где длительно проводился курс ПТЛ с положительным рентгенологическим (базальный фиброз и очаг фиброза, по КТ-данным) и бактериологическим ответом.

С 2008г. отметил покраснение, уплотнение хрящей носа. В ноябре 2009 года появились и стали нарастать осиплость голоса, похолодание и онемение пальцев кистей на холоде, боли в них и тугоподвижность, что значительно ограничивало профессиональную деятельность, невозможность музицировать на фортепиано, а также слабость и значительную утомляемость в мышцах ног при ходьбе. В связи с тем, что больше всего больного беспокоило изменение голоса, обратился к фониатру в областной больнице. Проведена биопсия голосовых складок, при гистологическом исследовании – картина плоскоклеточной папилломы. Проводилась местная терапия с незначительным положительным эффектом. В течение последующих месяцев общая слабость нарастала, прогрессировали осиплость голоса, скованность и онемение пальцев рук, а затем и ног, появилась боль в мелких суставах кистей, чувство «стягивания кожи» вокруг рта, больной потерял 5кг массы тела. С подозрением на рак голосовых связок в мае 2010 госпитализирован в ЛОР-отделение областной клинической больницы. В анализах крови обращало на себя внимание наличие нормохромной анемии (Hb 115г/л, ЦП 0,96), увеличение СОЭ до 30мм/ч, незначительная гипопропротеинемия (59,7г/л). Островоспалительные показатели - СРБ, РФ – в пределах нормы. Функция почек сохранна (креатинин сыворотки 103,5 мкмоль/л). В то же время, выявлена ПУ 9,9г/сут. Проведена диагностическая бронхоскопия с биопсией голосовых связок: по данным гистологического исследования, исключены злокачественный и специфический процессы. Высказано предположение о генерализованной форме системной склеродермии с поражением кожи, суставов, почек, легких, голосовых связок», проводилось лечение ПЗ 15мг/сут и высокими дозами ЦФА 600мг №1, в

результате чего больной отметил значительное улучшение общего самочувствия: неврологические симптомы, осиплость голоса, общая слабость и слабость мышц уменьшились. В последующем ежемесячно госпитализировался для повторных курсов терапии иммунодепрессантами. Отмечено нарастание сывороточного креатинина 140,9-132,7мкмоль/л, на ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца, при ЭхоКГ выявлено утолщение миокарда ПЖ, признаки легочной гипертензии. Проведена ларингоскопия с биопсией: данных за онкопатологию не выявлено. При R-графии костей черепа деструктивных изменений не выявлено. Ввиду малой эффективности терапии лечение иммунодепрессантами приостановлено, направлен в Клинику им.Е.М.Тареева. В этот период сохранялась изолированная ПУ до 7г/сут, при отсутствии гипоальбуминемии, АГ и незначительном нарушении функции почек (креатинин в динамике 1,32-1,37 мг/дл). Несмотря на склеродермоподобное поражение кожи, отсутствовали поражение пищевода, легких, что не укладывалось в диагноз системной склеродермии. Предполагали амилоидоз, вероятно AL-тип с учетом наличия внепочечных проявлений (осиплость голоса, как возможное проявление амилоидного поражения голосовых складок, склеродермоподобный синдром). При биопсии кожи выявлены массивные отложения амилоида по ходу коллагеновых волокон в коже и подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки, типирование не проводилось. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена моноклональная секреция парапротеина редкого типа – IgD (5,0г/л), секреция белка Бенс-Джонса λ типа (в сыворотке-следовое количество, выделение с мочой 3,85 г/сут), что указывало, несмотря на отсутствие плазмацитоза костного мозга, на несомненную миелому - IgD тип обычно характеризуется малой секрецией парапротеина. Депозиция амилоида в коже с имитацией склеродермии описана в литературе и является редким вариантом поражения кожи при амилоидозе, в основном ассоциированном с миеломой.. Начато лечение по схеме алкеран (8мг/сут 1-4 дни), дексаметазон (20мг/сут 1-4, 9-12 дни).

У 26,5% выявлялся кожный геморрагический синдром в виде периорбитальной пурпуры, рецидивирующей при легком покашливании, натуживании или просто касании кожи век, кровоизлияния могли возникать и на других участках кожи. У одного больного кожный геморрагический синдром сочетался с эпизодической макрогематурией из-за поражения амилоидом мочевого пузыря. Гематурия также рецидивировала при значительном натуживании. Несмотря на высокую эффективность лечения у этого пациента с достижением устойчивой полной иммунохимической ремиссии МГ (в настоящее время – в течение 5 лет), кожные геморрагии до настоящего времени периодически рецидивируют. Однако кожные геморрагии могут быть предвестником опасных осложнений. Приводим наблюдение пациентки с тяжелым геморрагическим синдромом вследствие амилоидного поражения стенки сосудов, осложнившимся развитием ОНМК геморрагического типа.

Клиническое наблюдение 14.

Женщина 48 лет, больна в течение 1,5 лет, когда стали появляться линейные геморрагии на лице и руках, сердцебиение в покое и при незначительной физической нагрузке. Геморрагии рецидивировали, после физической нагрузки иногда появлялись крупные параорбитальные кровоизлияния багрового цвета. Больная обращалась к эндокринологу, гематологу, кардиологу. Обсуждался диагноз тиреотоксикоза, миокардита, которые были отвергнуты. Через 6 месяцев перенесла затяжную ОРВИ, после которой оставались эпизодический кашель, выраженная слабость, появилась одышка в покое, были выявлены увеличение СОЭ до 25 мм\час, снижение вольтажа в стандартных отведениях ЭКГ, по данным ЭХО-КГ – кардиомегалия за счет выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, полости сердца не расширены, небольшое количество жидкости в полости перикарда, гипокинез задненижней стенки, ФВ 59%, гормоны щитовидной железы в пределах нормы. При госпитализации обращено внимание на цианоз губ, пастозность голеней, гидроторакс до уровня 4 ребра, главным образом справа,

артериальное давление 130/90, увеличение печени. ПУ 0,66г/л. При КТ грудной клетки выявлено образование в правом легком размерами 4,5см. Проводилась биопсия плевры и легких, в биоптате выявлен амилоид. Таким образом, у пациентки выявлен необычный для амилоидоза легких нодулярный тип поражения. Состояние пациентки ухудшалось: появились выраженные отеки стоп, голеней, кистей рук, появились параорбитальные кровоизлияния в виде «очков», быстро нарастал уровень жидкости в плевральных полостях (еженедельно проводились плевральные пункции, удалялось до 1,5-2литров за одну процедуру). При цитологическом исследовании плевральной жидкости, выявлено большое количество клеток мезотелия, бактерии Коха не найдены. Обсуждался вторичный амилоидоз в рамках паранеопластического синдрома, мезотелиома плевры. Стандартное иммунохимическое исследование не позволило выявить наличие МГ, количественное определение свободных ЛЦИ в те годы было недоступно, однако наличие периорбитальной пурпуры, которую считают патогномоничной для AL-амилоидоза, позволило диагностировать первичный AL-амилоидоз. Планировалось проведение противоамилоидной терапии по схеме мелфалан+преднизолон, однако на фоне относительного благополучия появились правосторонний гемипарез, афазия. Пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии. При обследовании выявлено кровоизлияние в бассейне левой средней мозговой артерии. Отмечены также признаки сосудистой недостаточности – тахикардия 116 в мин, АД 90/60, кратковременная анурия. Сохранялась выраженная неврологическая симптоматика, афазия. Спустя несколько дней у пациентки развился пневмоторакс в области верхушки левого легкого и парамедиастинально. В дальнейшем генерализация амилоидоза, несмотря на лечение по схеме мелфалан-преднизолон привела к быстрой гибели пациентки

Кожные геморрагии, связанные с хрупкостью капилляров, пораженных амилоидом, следует отличать от кровоточивости гематомного типа. В этом случае следует предполагать возможную ингибиторную коагулопатию, имитирующую

гемофилию, и связанную со способностью моноклональных иммуноглобулинов ингибировать различные компоненты коагуляционного каскада. Мы наблюдали 1 пациента с ингибиторной коагулопатией, приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 15.

Мужчина 42 лет, в возрасте 37 лет выявлено увеличение печени, к 42 годам в 2005г. край печени каменистой плотности пальпировался в правой параумбиликальной области на 12 см ниже края реберной дуги. В связи с исключением инфекции вирусами гепатита до 2005г. пациент не обследовался. 19.08.2005г. госпитализирован по наряду скорой помощи в связи с остро развившейся гематомой мягких тканей левой лопаточной области, спровоцированной касанием полотенца после душа. Уровень тромбоцитов составил 600тыс/мкл, другие параметры гемостаза из медицинской документации неизвестны. При вскрытии гематомы эвакуировано 1,5л крови, рану не ушивали, диффузное кровотечение из области раны продолжалось в течение 3 суток, проводилась гемостатическая терапия ϵ -аминокапроновой кислотой, трансфузиями эритроцитарной массы. Через несколько дней после выписки 10.09.2005 появилась лихорадка, воспаление в области раны, при ревизии раны кровотечение рецидивировало, больной госпитализирован в гематологический стационар. Кровотечение купировано введением рекомбинантного активированного VII фактора (Ново-севен 4,8мг). В связи выявлением в раневом отделяемом золотистого стафилококка проводилось лечение антибиотиками с эффектом. При исследовании гемостаза нарушений агрегации тромбоцитов не выявлено, число тромбоцитов 423тыс/мкл, в коагулограмме протромбиновый индекс был в норме (88%), однако каолиновое время составило 147сек, что указывало на гипокоагуляцию по внутреннему пути. В тесте смешивания 1:1 добавление нормальной плазмы к плазме больного не приводило к нормализации каолинового времени, что указывало не на исходный дефицит факторов внутреннего пути коагуляции (иначе каолиновое время при добавлении нормальной плазмы

нормализовалось бы), а на циркуляцию приобретенного ингибитора факторов коагуляции в крови пациента. Дальнейшее исследование показало, что у пациента снижена активность факторов контактной фазы – XI (33% при норме 70-150%) и XII (30% при норме 70-150%). Иммунохимическое исследование позволило выявить МГ Бенс-Джонса лямбда следового уровня, плазматизация костного мозга соответствовала норме (1,2%). Таким образом, можно предположить, что причиной ингибции факторов контактной фазы является остаточная иммунная активность моноклональных ЛЦИ, блокирующих XI и XII факторы. Среди органных вовлечений отмечалось также утолщение стенок миокарда до 13-15мм, диастолическая дисфункция в фазе формирования рестрикции (псевдонормализации) левого желудочка, сопровождающаяся расширением левого предсердия. Тщательное обследование по поводу гепатомегалии позволило исключить миелопролиферативные и онкологические заболевания, проведена биопсия печени. В биоптате выявлен амилоид. В раннем послеоперационном периоде на фоне нормальных показателей коагулограммы развилось внутрибрюшное кровотечение, при лапаротомии эвакуировано 2л крови. Кровотечение вновь было купировано введением 9,6мг Ново-Севен. В послеоперационном период рецидивов кровотечения не было, швы сняты на 14 сутки. Таким образом, пациенту диагностирован первичный AL-амилоидоз с преимущественным поражением печени (гепатомегалия, внутрипеченочный холестаз), сердца (рестриктивная кардиомиопатия), системы крови (ингибиторная коагулопатия факторов контактной фазы). Начата антиплазматитарная терапия алкераном и дексаметазоном.

Лимфаденопатия, иногда распространенная (у 2 из 18), обычно ставит задачу проведения дифференциального диагноза с другими лимфоплазматочными пролиферативными заболеваниями.

Аккумуляированные в таблице (табл.23) клинические проявления AL дают врачу необходимую информацию для диагностики заболевания, однако

одномерная структура таблицы не содержит данных о взаимодействиях различных проявлений по мере прогрессирования заболевания, что особенно демонстративно на примере взаимосвязей между утолщением миокарда и развитием ХСН. Для оценки «механики» прогрессирования необходимо, пользуясь терминологией французского мыслителя, автора известной монографии «Рождение клиники» М.Фуко, насыщение «плоскости» таблицы «объемом» времени.

С целью учета хронологии клинических проявлений мы сгруппировали их в отдельные события, исходя из следующих рассуждений. Точная дата появления тех или иных симптомов, возникающих постепенно, обычно неизвестна. Помимо затруднений в припоминании, многие пациенты не склонны сразу обращаться к врачу. В случае обращения выявление многих симптомов предполагает проведение исследований, на организацию которых в условиях реального здравоохранения может потребоваться время. В то же время продолжительность жизни больных АЛ при естественном течении составляет в среднем 12 месяцев. Поэтому объединение в рамках одного события симптомов, развившихся по отношению друг к другу во временном интервале более 6 месяцев, не позволит описать хронологию заболевания. С учетом этих рассуждений все клинические проявления, диагностированные в интервале не более 6 месяцев мы группировали в рамках одного клинического события. Среди клинических проявлений выделяли в первую очередь развитие ХСН, утолщения миокарда, аритмий (и/или нарушений проводимости), ПУ, НС, ХПН, уремии, ОГ, моторной диареи, синдрома карпального канала, периферической полиневропатии, холестаза, увеличения печени, а также поражения мягких тканей (в т.ч. кожных геморрагий, макроглоссии, миопатии), лимфаденопатии, псевдостенокардии или псевдоинфарктных изменений на ЭКГ, осиплости голоса и др.

Согласно выбранной хронологической шкале с шагом 6 месяцев можно выделить в первую очередь событие клинического дебюта (событие 1), у 16 больных (14,5%) быстрое прогрессирование амилоидоза привело к летальному исходу уже в дебютном периоде и дальнейшие события не формировались. У 94

больных (85,5%) спустя в среднем 12 месяцев (25-75%-диапазон 8-23 месяца) присоединились новые клинические проявления, что позволило выделить у этих больных развитие хронологического события 2. Если в дебюте у больных, как правило, имелось 2 клинических синдрома (25-75%-диапазон 1-4 синдрома), то ко времени события 2 обычно присоединялось еще 3 синдрома и в среднем диагностировано 5 (25-75%-диапазон 3-6 синдромов). Важность события 2 подчеркивается тем, что обычно за этим событием в среднем через 5 месяцев (25-75% 3-7 месяцев, от дебюта в среднем через 17 месяцев) следовала дата установления диагноза AL. С событием 2 совпадает также первый пик летальности больных AL (рис.33). У 45 больных (41%) спустя 29 месяцев от дебюта (25-75%-диапазон 21-47 месяцев) присоединялось в среднем еще 1 клиническое

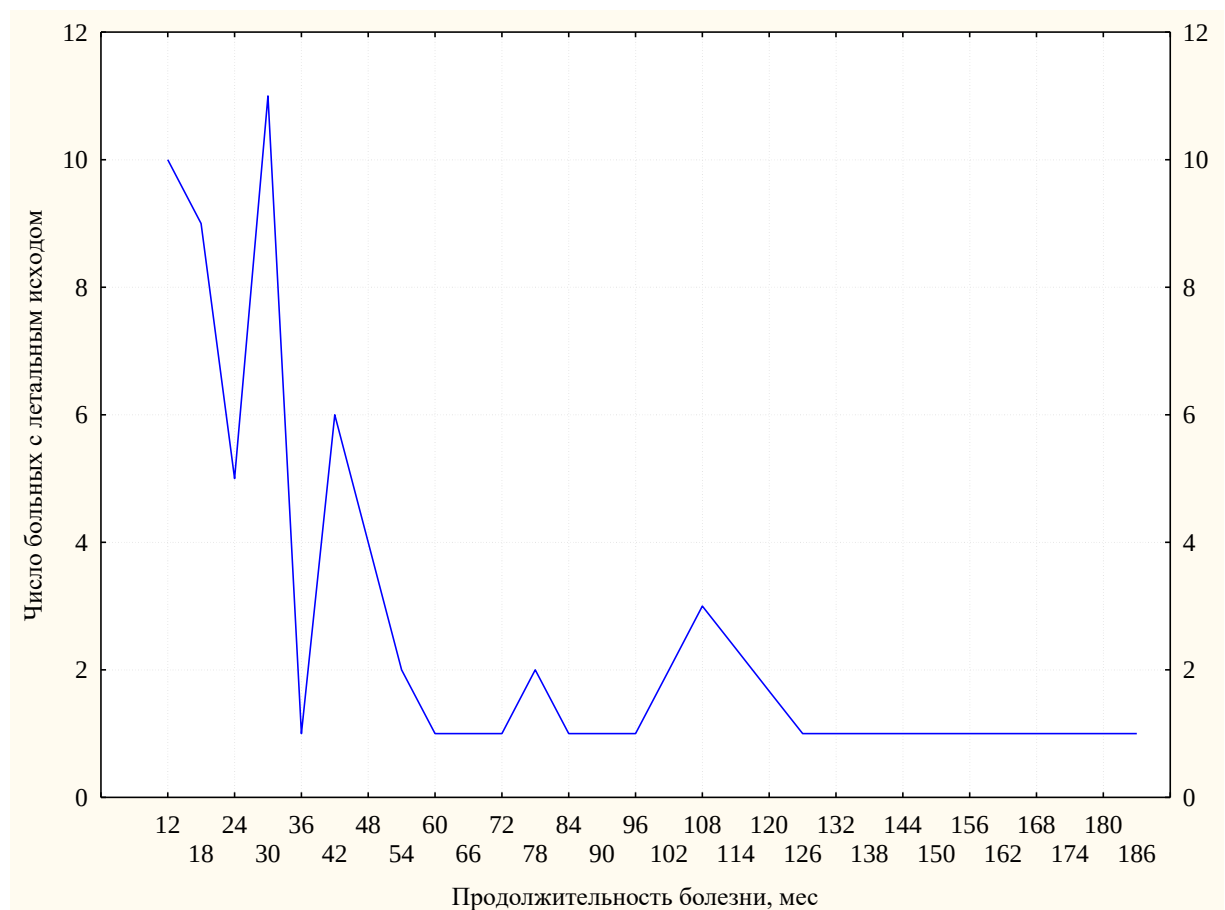


Рисунок 33. Продолжительность заболевания у лиц с летальным исходом AL.

проявление (всего 6 синдромов, 25-75%-диапазон 5-7 синдромов), что позволяло выделить в течении заболевания у них событие 3. По-видимому, развитие события 3 связано с сохраняющейся инерцией прогрессирования заболевания, так как начатое лечение еще не успело проявить свой эффект. Начало лечения приходилось на период посередине между событиями 2 и 3 – в среднем на срок 17 месяцев (25-75%-диапазон 8-34 месяцев). У небольшого числа больных (15%) можно было также выделить события 4 (у 12 – 11%, в среднем через 48 месяцев, 25-75% 33-76 месяцев) и 5 (у 4 – 4%, в среднем через 85 месяцев, 25-75% 55-102 месяца), сроки этих событий существенно пересекаются с событием 3 и суммарное число клинических проявлений увеличивается несущественно (табл.24). Складывается впечатление, что 4-е и 5-е события являются отражением замедленного прогрессирования естественного или под влиянием лечения варианта и не являются фактором неблагоприятного прогноза болезни в целом, т.к. по сути могут рассматриваться как результат расщепления события 3. Наиболее важными событиями, охватившими большинство больных и определившими дальнейшее течение заболевания, являются события клинического дебюта и 2-е событие.

Применение сугубо хронологического принципа в описании прогрессирования AL показало важность и необходимость как можно более ранней и правильной оценки первых двух событий, что, по-видимому, связано с их высокой нагруженностью клиническими проявлениями. Из табл.24 видно, что к событию 2 у больных развивался практически весь спектр клинических проявлений.

По этой причине при дальнейшем описании хронологии прогрессирования AL мы группировали клинические проявления заболевания вокруг дат появления основных прогностически важных синдромов (с учетом установленного принципа шестимесячного интервала между ними), к которым мы относили ХСН, утолщение стенок миокарда, ОГ, хроническую болезнь почек 3-5 стадий (ХПН), НС и ПУ. Многие из этих синдромов, естественно, совпадали по времени.

Таблица 24. Хронология и системность прогрессирования AL-амилоидоза

Событие	Число синдромов (25-75%-диапазон)	Средние сроки наступления события (25-75%-диапазон), мес.
Клинический дебют	2 (1-4)	
Событие 2	5 (3-6)	12,15 (8,295-23,38)
Сроки от события 2 до диагноза		5,38 (3,41-6,72) месяцев
Сроки начала лечения		16,92 (8,03-33,61) месяцев
Событие 3	6 (5-7)	29,18 (20,85-47,08)
Событие 4	6 (5-8)	48,15 (33,41-76,33)
Событие 5	6 (5-9)	84,64 (54,7-101,72)

Так, в дебюте заболевания у 34% больных имелись признаки ХСН (37, т.е. приблизительно половина всех больных, развивших ХСН, имели этот синдром как начальное проявление), у 29% (у 32) развился НС, у 14% (у 15) – ОГ. Относительно редко на этом этапе у больных встречалась ХПН (у 8 больных – 7%). Среди указанных дебютных синдромов наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость оказывала ОГ (рис.34).

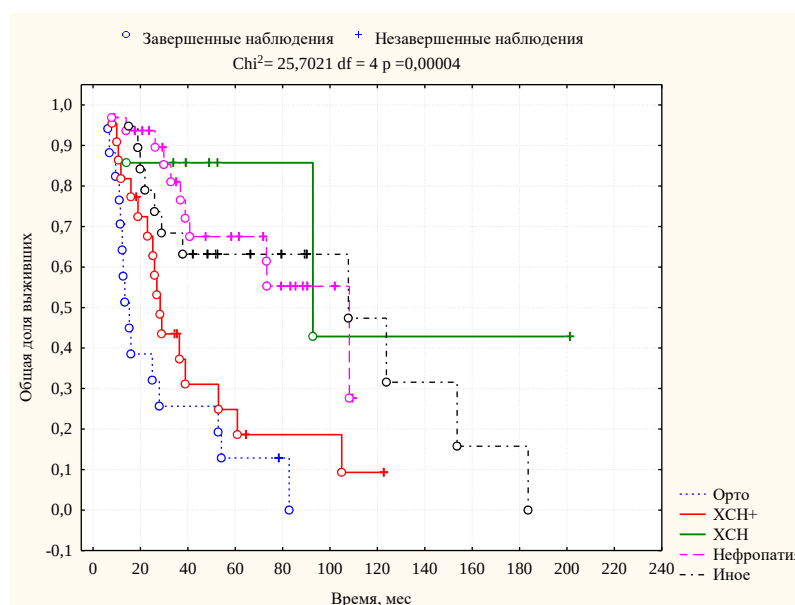


Рисунок 34. Выживаемость больных AL в зависимости от особенностей дебютных клинических проявлений. Орто – подгруппа больных с ОГ, ХСН+ - подгруппа больных с ХСН в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением миокарда или ХПН, ХСН – подгруппа больных ХСН изолированной или в сочетании с НС, Нефропатия – подгруппа больных с НС или субнефротической ПУ, Иное – подгруппа больных с прогностически менее важными клиническими проявлениями.

У таких больных медиана продолжительности жизни составила 13 месяцев, наилучшие показатели отмечались у больных с дебютом НС и ПУ – 40 месяцев, а также у больных с поражением печени, мягких тканей, лимфаденопатией и др. – 52 месяца. Наиболее противоречивое влияние на выживаемость больных оказывало наличие в дебюте ХСН. Показатель выживаемости снижался только при сочетании клинических проявлений ХСН с диастолической дисфункцией, утолщением стенок миокарда или ХПН (на рисунке 34 эта подгруппа обозначена графом ХСН+), в этой подгруппе медиана продолжительности жизни приближалась к подгруппе больных с ОГ и составляла 28 месяцев, при отсутствии такой ассоциации выживаемость больных ХСН составила 49 месяцев и была выше, чем у больных с НС. По-видимому, главная причина прогностической бифуркации подгрупп больных с ХСН связана с трудностью интерпретации одышки и отеков в условиях системного поражения, когда имеется одновременное сочетание кардиопатии и нефропатии (нефротические отеки). При всей очевидности эта диагностическая трудность является реальной статистической причиной противоречивой интерпретации симптомов, что следует из выписных эпикризов, с которыми обращаются пациенты. Представленные данные по дебютным проявлениям AL позволяют разделить всех больных на этом этапе на 2 большие группы благоприятного и неблагоприятного прогноза (рис.35).

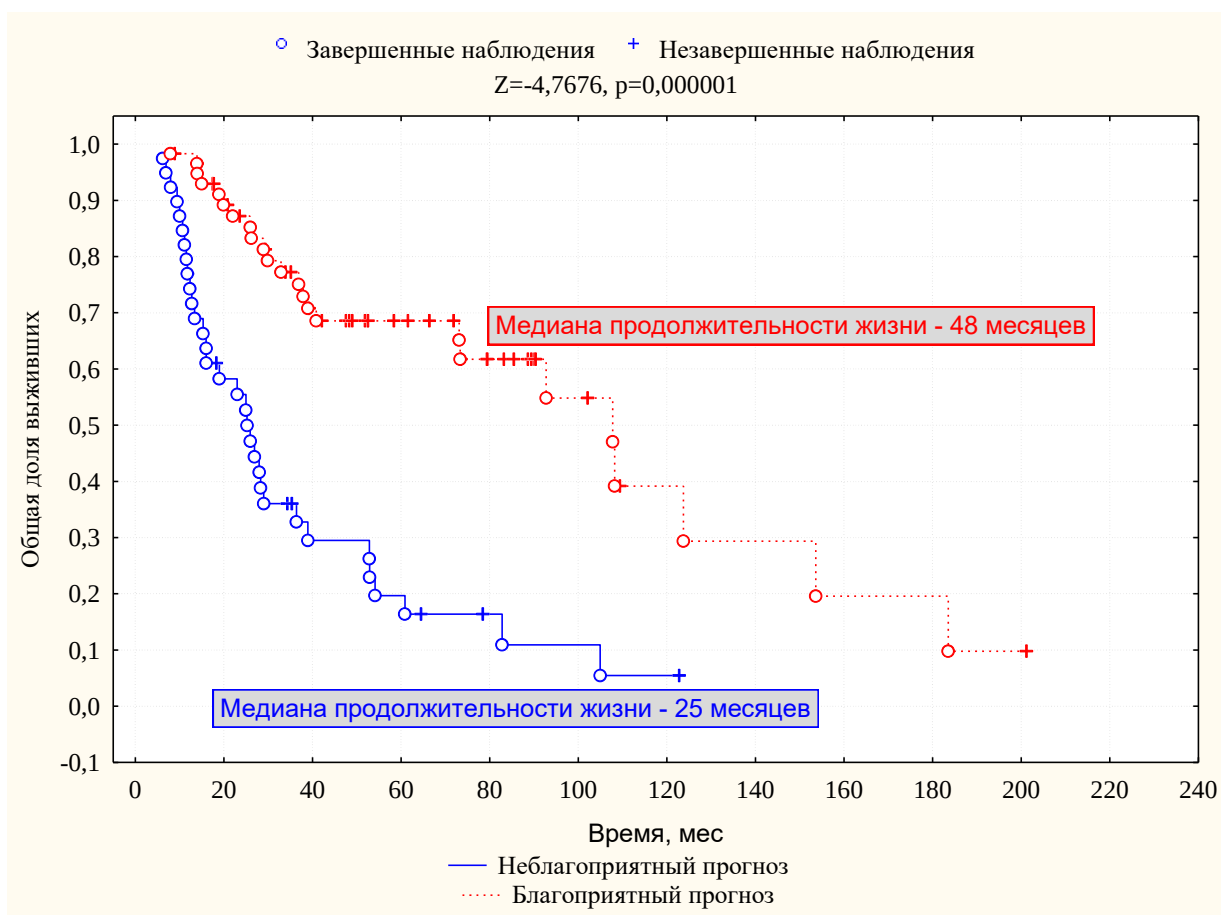


Рисунок 35. Выживаемость больных в зависимости от прогностического значения дебютных клинических проявлений.

Таким образом, если врачу удалось диагностировать AL уже в дебюте заболевания, то проведя несложный клинический анализ он может выделить прогностически неблагоприятную группу больных с ожидаемой продолжительностью жизни 25 месяцев по следующим признакам – наличие ОГ и/или признаков ХСН в сочетании с диастолической дисфункцией и утолщением стенки миокарда или другими структурно-функциональными отклонениями по данным эхокардиографии. Ожидаемая продолжительность жизни особенно снижается у больных с ОГ (13 месяцев).

Дальнейшее развитие заболевания существенно изменяет значимость отдельных проявлений. Например, если строить кривые выживаемости на этапе события 2 (рис.36), то прогностически неблагоприятное значение подгруппы ХСН+ вновь сглаживается, а выживаемость больных нефропатией несколько ухудшается (возникает перекрест с больными ОГ на отдаленных сроках). Это

заставило менять принципы группировки больных в зависимости от особенностей клинических проявлений AL на этом этапе. Нами замечено, что на этом сроке резко увеличивается число больных с ХПН с 7% в дебюте до 27% в событии 2 – всего у 38. Причем этот и все последующие пики развития ХПН четко совпадают с пиками летальности больных (рис.37). Добавление в графики выживаемости кривой больных ХПН с очевидностью указывает на неблагоприятное значение этого синдрома в прогрессировании AL (рис.38). Причем выделить среди больных ХСН подгруппу с неблагоприятным значением было возможно только в случае ассоциации ХСН и ХПН. Свое неблагоприятное значение на этапе события 2 сохраняет также ОГ. Таким образом, на этом сроке в группу неблагоприятного прогноза следует включать больных ОГ и ХПН, ожидаемая продолжительность жизни в этой группе больных составит 28 месяцев в отличие от группы с благоприятным прогнозом, где медиана продолжительности жизни составит 52 месяца (рис.39).

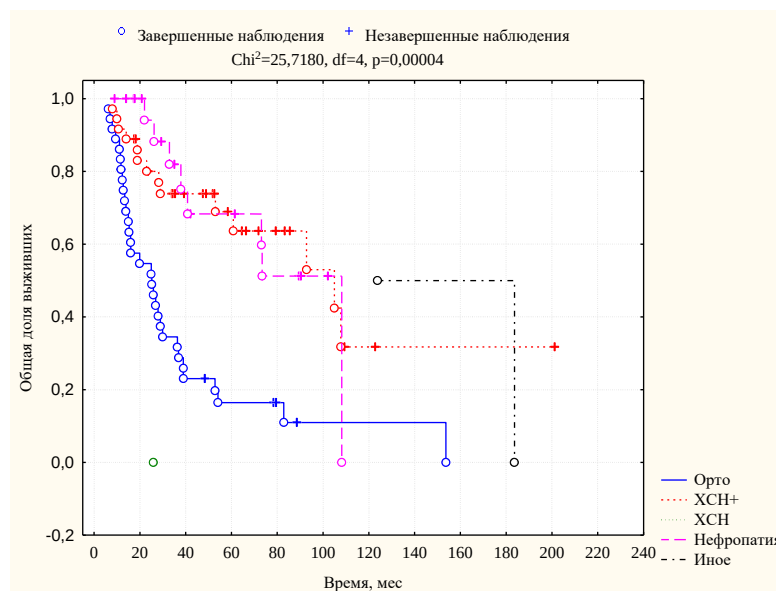


Рисунок 36. Выживаемость больных AL в зависимости от клинических проявлений в событии 2. Орто – подгруппа больных с ОГ, ХСН+ - подгруппа больных с ХСН в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением миокарда или ХПН, ХСН – подгруппа больных ХСН изолированной или в сочетании с НС, Нефропатия – подгруппа больных с НС или субнефротической ПУ, Иное – подгруппа больных с прогностически менее важными клиническими проявлениями.

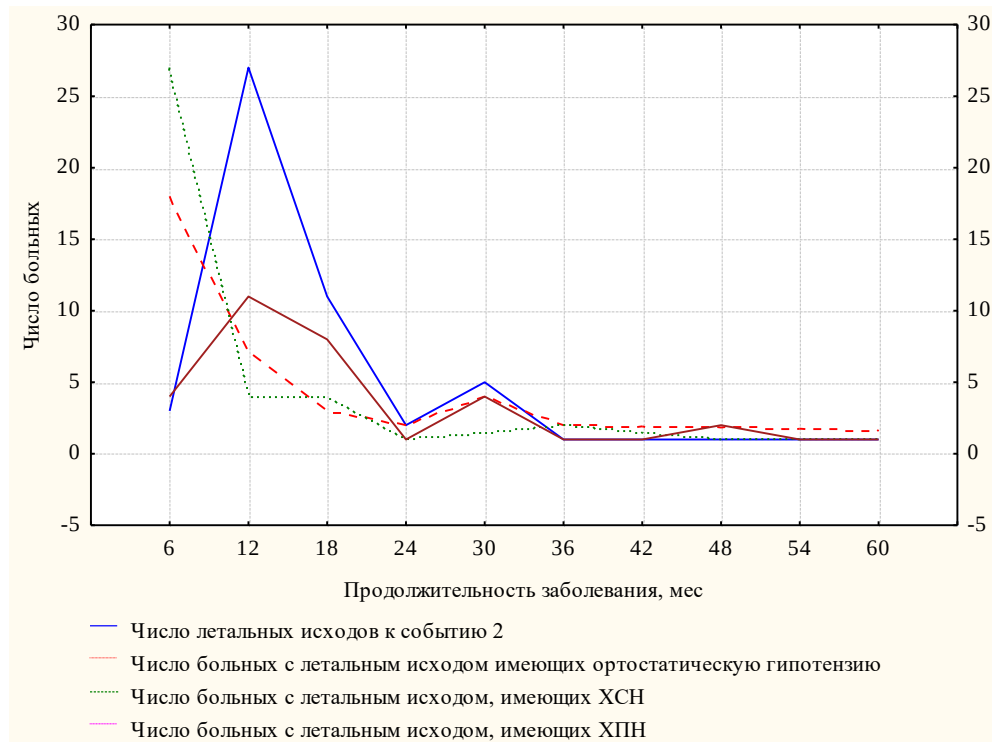


Рисунок 37. Динамика появления ортостатической гипотензии, ХСН и ХПН у лиц с летальным исходом в сравнении с общей летальностью на разных сроках заболевания.



Рисунок 38. Выживаемость больных AL в зависимости от клинических проявлений в событии 2 с учетом ХПН. Орто – подгруппа больных с ОГ, ХСН+ХПН – подгруппа больных с ХСН в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением миокарда и ХПН, ХСН – подгруппа больных ХСН без ХПН, Иное – подгруппа больных с прогностически менее важными клиническими проявлениями.

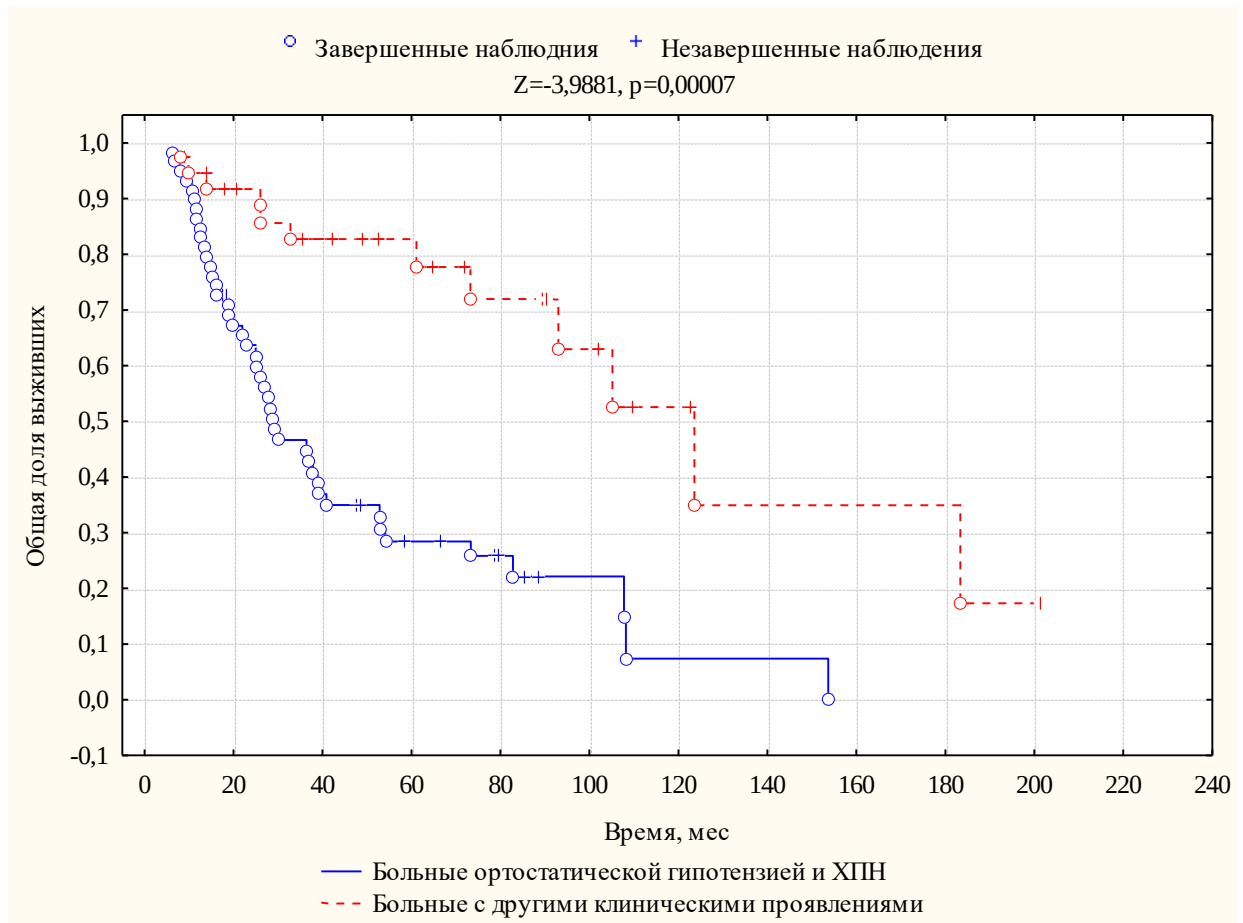


Рисунок 39. Выживаемость больных в зависимости от наличия ортостатической гипотензии и ХПН в сравнении с другими проявлениями.

Таким образом, проведенное исследование клинических проявлений AL, в т.ч. с учетом хронологии прогрессирования заболевания, позволило выявить следующие, наиболее важные факторы неблагоприятного прогноза – наличие ОГ, продвинутой стадии хронической болезни почек, ХСН, утолщения стенок миокарда. По всей видимости, система оценки прогноза больных требует также учета результатов эффективности лечения, учитывая очевидное улучшение выживаемости больных в последние годы, после начала применения высокоэффективных схем терапии. Несомненным неблагоприятным фактором является также секреция в рамках МГ лямбда изотипа ЛЦИ, однако, абсолютное доминирование этого типа секреции у больных AL делает бессмысленным использование этого фактора в системе оценки прогноза, т.к. по этому признаку не удастся выделить существенную группу больных с благоприятным прогнозом. В то же время система оценки прогноза не должна быть избыточной, т.к. различные

факторы вступают во взаимодействие и могут затенять информативность друг друга и усложнять интерпретацию. С целью упрощения возможной системы факторов, которые следует включать в схему оценки прогноза, мы провели многофакторный анализ соответствий, который позволяет учитывать качественные переменные. Исходные данные в этом анализе представляются в виде многомерной таблицы сопряженности. Связь между сопрягаемыми переменными устанавливается по разнице между наблюдаемой частотой сопряжения симптомов и ожидаемой частотой в случае предположения о независимости переменных – чем больше разница, тем сильнее связь. Переменные с наибольшим сопряжением (связью) имеют близкие координаты на графике и образуют дискретное облако взаимозависимых переменных. В исходный анализ были включены частоты всех клинических проявлений AL, затем удалялись малозначимые факторы, маскирующие дискретные области связанных переменных, образуя гомогенное облако распределения в системе координат. Это привело к очищению системы координат и формированию двух дискретных областей из 11 точек. Полученные итоговые результаты анализа представлены на рис.40 и табл.25 Из графика видно, что обе дискретные области точек группируются вокруг точек переменной Исхода. К точке умерших (2,4%, вклад в суммарное значение χ^2 Пирсона, обозначается в процентах) примыкают в порядке значимости точки лечения по схеме МП (1,95%), продвинутой стадии ХСН (1,6%), ХБП (1,35%) и выраженного утолщения миокарда (1,35%), на графике теснота связи между точками видна по расстоянию между ними. К точке выживших (1,6%) примыкают в порядке значимости точки минимального утолщения миокарда (1,25%), незначительной выраженности ХСН (1,1%), отсутствия ХПН (1,05%).

Достаточно удалены от точки выживших точки лечения по схемам МДекс и Бортезомибом, однако при опущении векторов из этих точек в начало координат (обозначено пересечением пунктирных линий) эти векторы образуют острый угол с вектором из точки выживших, что свидетельствует о тяготении этих точек к точке

выживших. Удаленность точки лечения Бортезомибом обусловлена пока малой выборкой больных, получавших это лечение (об этом свидетельствует небольшой

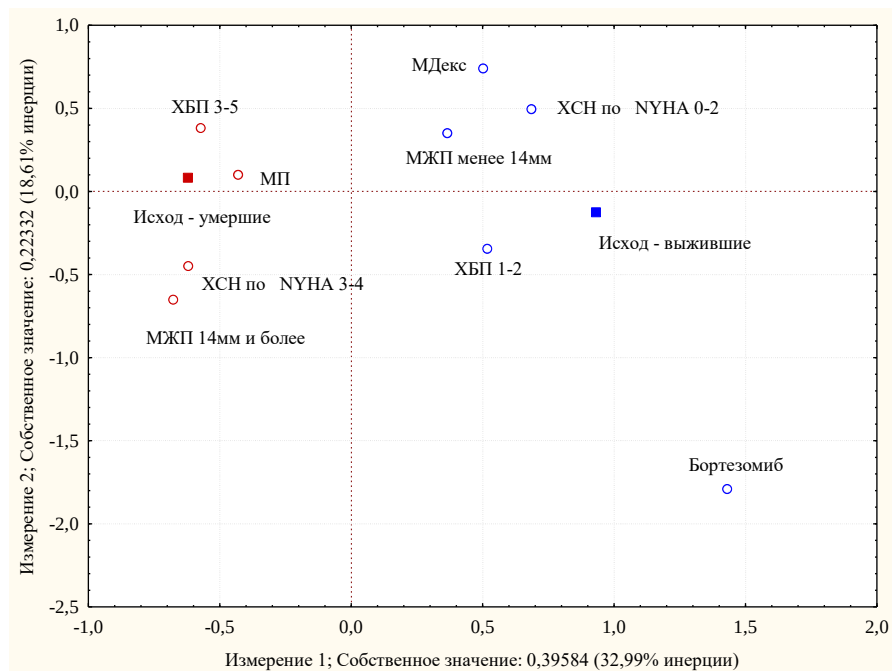


Рисунок 40. Многомерный анализ соответствий факторов прогноза AL. Анализ соответствий показал, что оптимальное число измерений для данной совокупности факторов соответствует двум измерениям, которые позволяют объяснить 51,59% инерции системы (суммарного значения χ^2), дополнительные измерения вносят незначительный вклад

Таблица 25. Таблица-комментарий к рисунку 40 по анализу соответствий факторов прогноза AL (обозначения: коорд – координата, изм – измерение, кач – качество, ин – инерция; переменные: исход (умершие, выжившие), ХБП (1-2, 3-4), ХСН (NYHA 0-2, 3-4), МЖП (≤ 14 мм, > 14 мм), схема лечения (МП – мелфалан и преднизолон, МДекс – мелфалан и дексаметазон, Бортезомиб – мелфалан, дексаметазон и бортезомиб)

	Исходная таблица включала 11 переменных. Общая инерция=1,2									
	№ п/п	Коорд изм		Масса	Кач	Отн. ин	Измер. 1		Измер. 2	
		1	2				ин	Cos 2	ин	Cos 2
Умершие	1	-0,62	0,08	0,12	0,59	0,067	0,12	0,58	0,01	0,01
Выжившие	2	0,93	-0,12	0,08		0,1	0,18	0,58	0,01	0,01
ХБП 1-2	3	0,52	-0,35	0,11	0,43	0,079	0,07	0,3	0,06	0,13
ХБП 3-5	4	-0,57	0,38	0,1		0,088	0,08	0,3	0,06	0,13
ХСН 0-2	5	0,69	0,5	0,1	0,65	0,088	0,11	0,43	0,1	0,22
ХСН 3-4	6	-0,62	-0,45	0,11		0,079	0,1	0,43	0,09	0,22
МЖП ≤ 14	7	0,37	0,35	0,13	0,48	0,058	0,04	0,247	0,07	0,23
МЖП > 14	8	-0,68	-0,65	0,07		0,108	0,08	0,25	0,13	0,23
МП	9	-0,43	0,1	0,13	0,38	0,056	0,06	0,36	0,01	0,02
МДекс	10	0,50	0,74	0,04	0,22	0,131	0,03	0,07	0,11	0,15
Бортезомиб	11	1,43	-1,79	0,03	0,75	0,146	0,13	0,29	0,36	0,46

показатель массы точки в таблице), однако эта точка обладает очень высоким качеством, стремящимся к единице, что указывает на весомость ее вклада в общую инерцию и является эквивалентом высокой эффективности лечения по этой схеме. Вызывает вопросы, почему при анализе соответствий не показала своей значимости точка наличия ОГ. Тем не менее, учитывая предшествующие результаты, убедительно показывающие значение этого синдрома в прогрессировании AL, при окончательной классификации факторов прогноза AL, мы последовательно включали этот синдром в список факторов риска.

С целью обоснования системы оценки прогноза мы провели многофакторный анализ деревьев классификации. Проводилось одномерное ветвление по методу CART, который предполагает полный перебор всех возможных вариантов одномерного ветвления, в качестве меры согласия использовался критерий Джини. При выборе критериев точности прогноза более опасной ошибкой считали отнесение больных с неблагоприятным прогнозом к группе благоприятного прогноза, чем наоборот, поэтому этой ошибке придавали двукратный вес по сравнению с противоположной. Вероятность отнесения больного к тому или иному классу предварительно оценивали пропорционально размерам классов исхода (летальный, выжившие). В процессе каждого ветвления (классификации по одному из параметров) допускалась только безошибочная классификация или не более 5 ошибочных классификаций, после чего происходил переход к следующему параметру, размеры «подходящего дерева» (число узлов ветвления) оценивались с помощью 3-кратной кросс-проверки. С учетом проведенных предварительных расчетов в алгоритм оценки прогноза были включены следующие критерии: наличие ХСН, ХПН, ОГ. Изначально были включены также утолщение стенок миокарда более 14мм и наличие диастолической дисфункции, однако эти параметры создавали излишнюю избыточность алгоритма, что было причиной неустойчивых результатов классификации. Наиболее оптимальные результаты давала модель с тремя параметрами – ХСН, ХПН, ОГ. При этом учитывалось, что на диагностику ХСН по критериям отечественной классификации, принимающей

во внимание наличие отеков, влияет НС, что снижает неблагоприятное прогностическое значение ХСН. Чтобы несколько ограничить влияние на результаты оценки прогноза фактора наличия нефротических отеков, тяжесть ХСН оценивали по критериям Нью-Йоркской классификации, учитывающей только толерантность к физической нагрузке. Прогностически неблагоприятной считали ХСН 2-4 степени (непереносимость обычных или малых физических нагрузок, например – подъем по лестнице на 1-3 этаж или в покое). Для простоты восприятия этого синдрома сохраняли наименование ХСН, однако правильнее этот критерий называть толерантностью к физической нагрузке.

Результаты многофакторного анализа представлены на рис.41. Полученный алгоритм состоит из 3 узлов (этапов), все три переменных были признаны процедурой деревьев классификации высокозначимыми, при этом значимость ОГ составила 100 баллов из 100 возможных, ХПН – 97 баллов, сниженная толерантность к физической нагрузке – 88 баллов. На первом этапе прогноз оценивают по выраженности снижения толерантности к физической нагрузке. При непереносимости обычных и меньших физических нагрузок пациента следует относить в группу неблагоприятного прогноза. Наибольшее число ошибок алгоритм совершил на этом этапе, т.к. в группу неблагоприятного прогноза помимо 42 больных с летальным исходом были отнесены 15 выживших больных. Из оставшихся 44 больных на следующем этапе группу неблагоприятного прогноза дополнили 17 больных с ПН, в т.ч. 6 выживших больных также ошибочно попали в группу неблагоприятного прогноза. На последнем этапе учитывалось наличие ОГ, еще 12 больных были включены в группу неблагоприятного прогноза, в т.ч. 6 выживших. Оставшихся 15 больных алгоритм классифицировал как благоприятных по прогнозу.

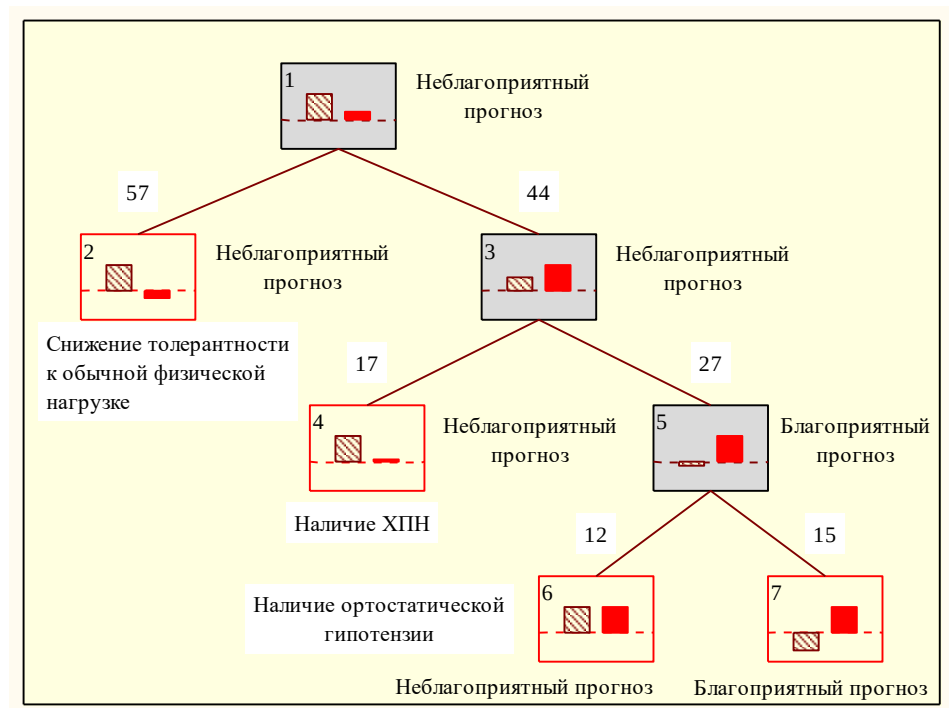


Рисунок 41. Алгоритм оценки прогноза у больных AL. Цена кросс-проверки – 0,246914, станд.ошибка кросс-проверки – 0,042908, цена обучающей выборки – 0,246914, сложность вершины алгоритма – 0,018519

Таким образом, только 2 из 61 больных с летальным исходом по алгоритму были ошибочно отнесены к группе с благоприятным прогнозом, что следует считать признаком эффективности алгоритма. Включение в группу неблагоприятного прогноза более половины выживших больных (27 из 40) мы не считали существенной ошибкой, т.к. все больные, независимо от прогноза, подлежали лечению. В то же время больные с неблагоприятным прогнозом требовали обязательного применения быстродействующих схем лечения. Глобальная кросс-проверка предложенного алгоритма показала цену кросс-проверки (0,24691) и ее стандартное отклонение (0,04291), которые совпали с аналогичными параметрами исходного алгоритма (цена кросс-проверки 0,246914, ст. ошибка 0,042908), что указывает на минимальные ошибки, допущенные при составлении исходного алгоритма.

Представленная схема алгоритма оценки прогноза была наиболее актуальной до середины 2000х годов, однако применение современных схем лечения существенно улучшило выживаемость больных (рис.42).

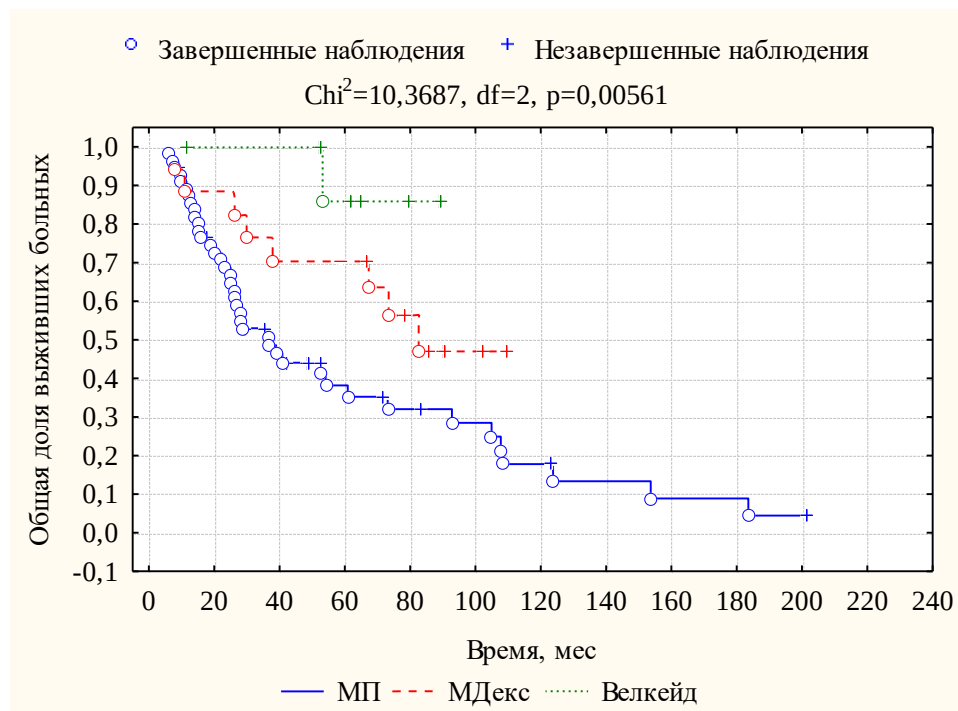


Рисунок 42. Показатели выживаемости у больных AL в зависимости от основной схемы лечения. МП – схема мелфалан-преднизолон, МДекс – схема Мелфалан-Дексаметазон, Велкейд – схема Мелфалан-Дексаметазон-Бортезомиб

В период, когда проводилось лечение AL главным образом по схеме мелфалан и преднизолон (МП), медиана продолжительности жизни составляла 29 месяцев, при переходе на современные методы диагностики с заменой в схеме лечения преднизолона на большие дозы дексаметазона (МДекс), медиана продолжительности жизни увеличилась до 73 месяцев. Длительность наблюдения за больными, леченными бортезомибом, пока невелика, чтобы рассчитать медиану продолжительности жизни, сравнимую с показателем, аналогичным группе МДекс, однако доля выживающих на лечении бортезомибом за соответствующие периоды наблюдения выше, чем в группе МДекс (рис.43).

С целью показать возможные направления улучшения прогноза у больных AL мы повторно провели многофакторный анализ деревьев классификации с добавлением к системе изученных ранее факторов переменной, учитывающей примененную схему лечения.

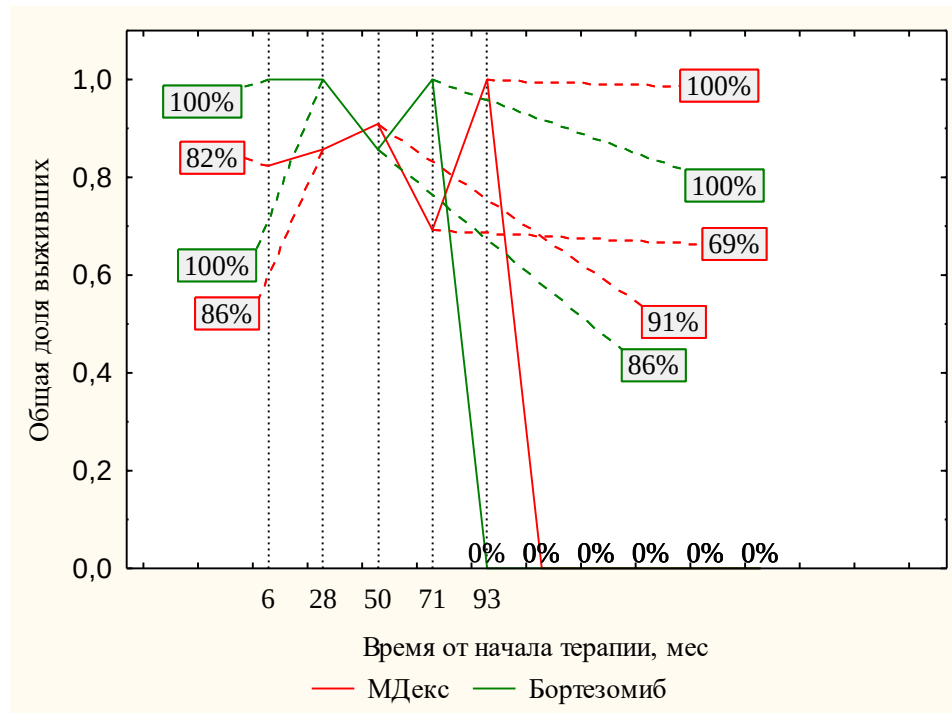


Рисунок 43. Доля выживших на разных сроках от начала лечения в зависимости от схемы

Для определения возможности сравнивать полученные алгоритмы были соблюдены те же процедурные условия: одномерное ветвление по методу CART с полным учетом всех возможных вариантов одномерного ветвления, мера согласия – критерий Джини, двукратный вес ошибки включения больных с неблагоприятным прогнозом в группу благоприятного прогноза по сравнению с противоположной ошибкой. Априорную вероятность отнесения больного к тому или иному классу предварительно оценивали в соответствии с размерами классов исхода (умершие, выжившие), в процессе каждого ветвления допускалась только безошибочная классификация или не более 5 ошибочных классификаций, размеры «подходящего дерева» (число узлов ветвления) оценивались с помощью 3-кратной кросс-проверки.

Результаты представлены на рис.44

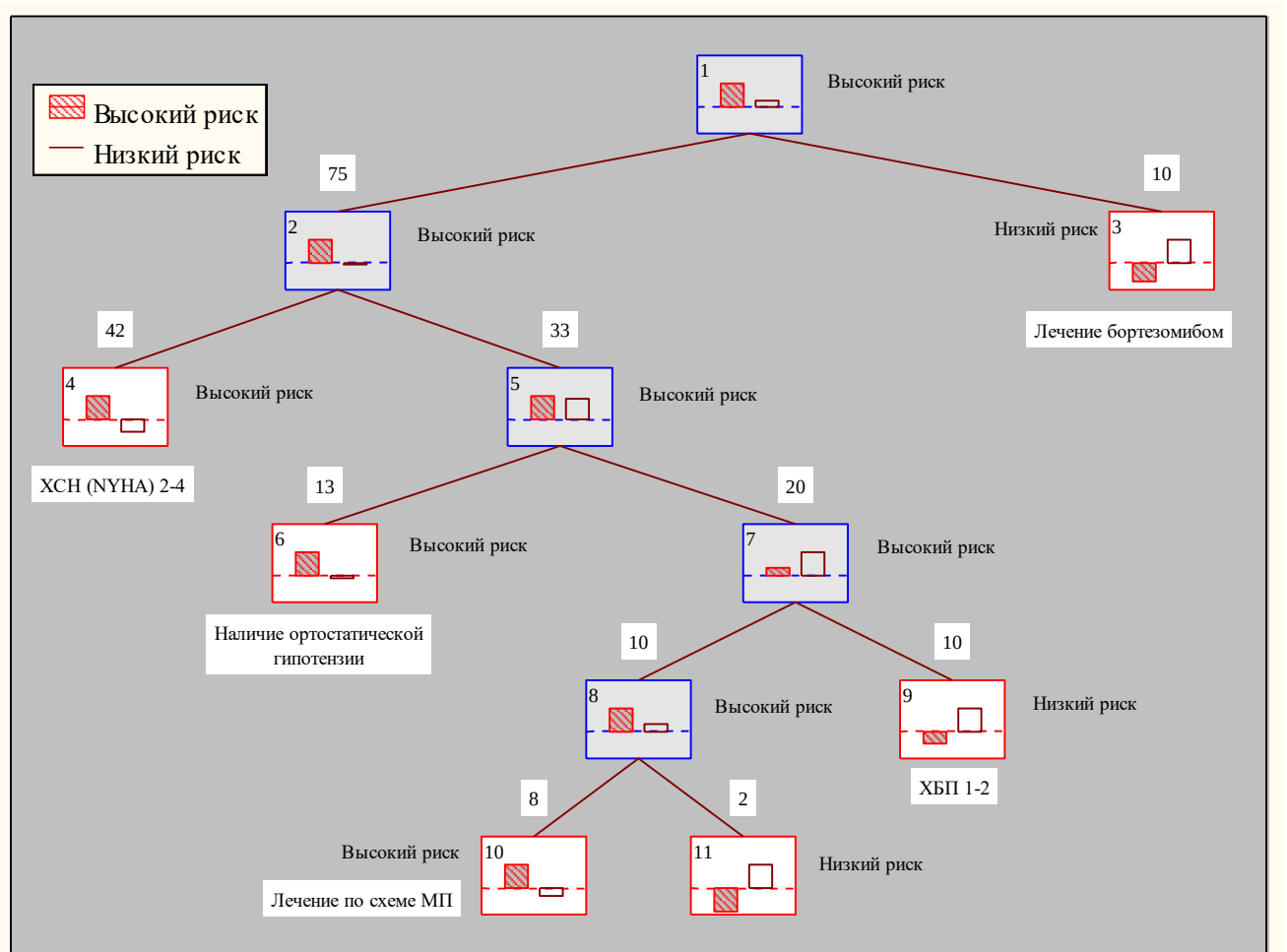


Рисунок 44. Алгоритм модификации факторов риска быстрого прогрессирования AL.

Согласно этим результатам, первым шагом по переводу больных в группу благоприятного прогноза является проведение им лечения по схемам, содержащим бортезомиб. Значимость фактора лечения, согласно алгоритму, составила 100 баллов из 100 возможных. Среди 10 больных, попавших в группу благоприятного прогноза по этому признаку, только у 1 мы наблюдали летальный исход. Вершина этого ветвления алгоритма обладала максимальной ценой кросс-проверки, совпадающей с ценой обучающей выборки и именно по ней, оценивалась эффективность глобальной кросс-проверки (цена – 0,24088, станд.отклонение – 0,04638), цена которой практически совпала с ценой этой (цена – 0,240876, станд.ош. – 0,046381) вершины алгоритма.

Следующим по значимости критерием является оценка выраженности снижения толерантности к физической нагрузке, значимость этого фактора составила 94 балла. Согласно алгоритму, среди 42 больных со сниженной

толерантностью к физической нагрузке у 34 наблюдался летальный исход, ошибочных включений выживших больных в эту группу было немного (8). Таким образом, следующей по важности задачей является повышение толерантности к физической нагрузке – борьба с нефротическими отеками, улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики.

После оценки толерантности к физической нагрузке следует оценить наличие ОГ, в т.ч. провести ортостатическую пробу. Несмотря на то, что значимость этого фактора ниже остальных – 73 балла, у 9 из 13 он обеспечил безошибочную диагностику неблагоприятного прогноза. После ОГ следует оценить наличие ПН по показателю скорости клубочковой фильтрации. Значимость этого фактора (80 баллов) в первую очередь позволяет отличить группу благоприятного прогноза – алгоритм безошибочно идентифицировал 8 выживших среди 10 больных. Среди оставшихся 10 больных только лечение по схеме мелфалан-дексаметазон создает предпосылку для улучшения прогноза (2 больных), у остальных шансы неблагоприятного прогноза составляют 6 против 2.

Общее число ошибочной классификации благоприятного прогноза составило 3 из 85, что указывает на удовлетворительную ценность алгоритма. Ошибка противоположного характера – диагностика неблагоприятного прогноза у больных AL с благоприятным прогнозом (у 14) не является критической, т.к. все больные подлежат лечению.

Таким образом,

- НС, несмотря на высокую частоту развития у больных AL, не является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза. Его роль заключается главным образом во влиянии на степень нарушения толерантности к физической нагрузке.
- Наиболее важным фактором, ограничивающим толерантность к физической нагрузке, является ХСН, неблагоприятное значение которой на прогноз сказывается в основном на начальном этапе, особенно, при наличии существенных структурно-функциональных нарушений в миокарде.

- Важнейшим самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза при AL, потенцирующим влияние ХСН, является ХПН, которая становится характерным проявлением прогрессирующего амилоидоза, резко ухудшающим прогноз. Таким образом, в течении AL можно выделить две принципиальных фазы – клинический дебют и фаза ПН.
- Наиболее мощным фактором, снижающим выживаемость больных на всем протяжении заболевания, является ОГ, важность своевременной диагностики которой делает необходимым проведение функциональных проб с ортостатической нагрузкой.
- Наиболее безошибочный подход к выявлению неблагоприятного прогноза у больных AL состоит в поэтапной оценке – сначала степени нарушения толерантности к обычным или меньшим физическим нагрузкам, затем состояния функции клубочковой фильтрации (меньше 60мл/мин) и, наконец, выявлении ОГ (более важны симптомы ортостатической липотимии, чем абсолютные значения АД в ортостазе). При наличии хотя бы одного из этих признаков следует предполагать неблагоприятный прогноз у больных.
- Основным методом изменения прогноза больных в лучшую сторону является применение современных быстродействующих методов лечения на основе бортезомиба, важное значение имеет также коррекция нарушения толерантности к физической нагрузке, ОГ, торможение формирования ПН и лечение метаболических нарушений при уже развившейся ПН.

3.4. Семейные формы амилоидоза в России, перспективы развития проблемы

В 2005г. нами совместно с неврологами и кардиологами из клиник на Большой Пироговской улице (ММА им.И.М.Сеченова) впервые было проведено

молекулярно-генетическое исследование мутаций транстиретина, подтвердившее ATTR-амилоидоз у 2 родных братьев.

Клиническое наблюдение 16.

Мужчина 50 лет, обратился с жалобами на головокружения, особенно при резком переходе в положение стоя, что сопровождается снижением АД до 50/30; преходящие ощущения онемения половины тела, неустойчивость при ходьбе, нарушения температурной чувствительности, зрения; ощущение бурления и переливания в животе, кашицеобразный и жидкий стул до нескольких раз в сутки без видимых примесей. В 2001г., за 4 года до обращения в стационар стал отмечать появление запоров до 4 суток, затем присоединились тошнота и тяжесть в животе. После приема слабительных стал отмечать частый до 15раз/сут жидкий стул. Со временем диарея стала доминировать, масса тела снизилась на 10 кг. В июле 2003г. прооперирован в МНТК «Микрохирургия глаза» в связи с деструкцией стекловидного тела и кровоизлиянием в него. В сентябре 2003г. отметил появление дурноты и выраженной слабости при подъеме в гору, появились эпизоды синкопальных состояний, при обследовании выявлена ОГ: АД лежа 120-130/80, стоя 50/34. Невролог выявил парез и онемение левых руки, ноги и языка, по данным электромиографии – признаки аксональной полиневропатии. Похожие изменения отмечались также у отца пациента, а позднее были выявлены и у родного брата-близнеца. При госпитализации в январе 2005г. проведена биопсия прямой кишки, что позволило выявить амилоидоз. У пациента отсутствовали признаки хронических воспалительных заболеваний, активация маркеров острой фазы воспаления, при иммунохимическом исследовании не выявлено МГ. Преимущественное поражение автономной (ОГ, моторная диарея) и периферической нервной системы (аксональная полиневропатия) у пациента с эпизодом деструкции стекловидного тела (патогномоничный симптом для ATTR-типа амилоидоза, т.к. транстиретин экспрессируется в ограниченном числе клеток – в основном в гепатоцитах, а также в небольшом количестве в клетках

хориоидальных сплетений желудочков мозга и сетчатки глаза, последнее приводит к деструкции стекловидного тела в случае мутаций транстиретина) позволило предположить АТТН-амилоидоз. Молекулярно-генетическое исследование выявило замену тирозина на цистеин в 114 положении, что подтвердило семейный АТТН-амилоидоз

Особенностью данного наблюдения является преимущественно полиневропатический вариант поражения, несмотря на расположение мутации ближе к карбоксильному концу аминокислотной последовательности (Cys¹¹⁴), что опровергает широко распространенный тезис о развитии полиневропатических вариантов поражения при преимущественной локализации ближе к аминогруппе последовательности аминокислот в транстиретине. Этот тезис возник после того, как было обнаружено, что португальский полиневропатический тип поражения вызван заменой метионина на валин в положении 30, в то время как точно такая же мутация в положении 111 приводит к кардиопатическому датскому варианту АТТН. Наше наблюдение демонстрирует, что мнение о связи клинических проявлений с локализацией мутации не является абсолютным, и было первым предположением в период накопления информации об АТТН.

В настоящее время наша когорта пациентов АТТН составила 17 больных и 7 здоровых носителей-родственников больных, т.е. распространенность АТТН среди других типов системного амилоидоза составляет 6-8%, что приближается к среднеевропейскому показателю семейного АТТН в неэндемичных зонах. Таким образом, эта форма амилоидоза встречается в России и требует учета при проведении дифференциального диагноза системного амилоидоза.

Основным клиническим отличием АТТН является высокая распространенность поражения периферической нервной системы (у 16 – 92,9%), обычно в сочетании с дисфункциями автономной нервной системы. ОГ подтверждена у всех 17 больных, в т.ч. у 6 ОГ сопровождалась тяжелыми синкопальными состояниями. У 8 больных развился синдром карпального канала,

который мог предшествовать, иногда в течение длительного времени, другим проявлениям ATTR и быть причиной инвалидизации больных. Приводим такое наблюдение.

Клиническое наблюдение 17.

Женщина 63 лет. С 40 лет отмечает парестезии обеих кистей, преимущественно 1,2,3 пальцев, онемение в ногах. В течение последних 10 лет невролог диагностировал периферическую полиневропатию. В конце 2013г. проведена электронейромиография, диагностирован двусторонний синдром карпального канала (справа нарушение проведения по срединному нерву по аксональному типу, слева по демиелинизирующему типу на уровне запястного канала). При УЗИ срединного нерва на уровне карпального канала с двух сторон выявлен артроз лучезапястных суставов, теносиновит сгибателей кисти, деформация срединного нерва, его уплощение, межпучковая дифференцировка отсутствует, гипертрофия и гиперплазия поперечной ладонной связки с 2 сторон, больше справа. Осмотрена офтальмологом, изменений не выявлено. В апреле 2014 проведена микрохирургическая декомпрессия срединного нерва, что привело к значительному улучшению функции кисти, особенно заметно для пациентки стало повышение комфортности работы с компьютерной мышью, повышение ловкости в кисти при поднятии тяжестей. В марте 2016г. появились отеки голеней и стоп, эпизод анасарки. При эхокардиографии выявлено утолщение стенок миокарда до 14-16мм, дилатация предсердий (ЛП 46x59), ФВ 51%, рестриктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики (Е/А 3,33), гипокинез всех сегментов левого желудочка. 14.06.2016 при МРТ с гадолинием выявлено симметричное утолщение миокарда с признаками интрамиокардиального фиброза. В августе 2016г. обследовалась в Израиле, по результатам иммунохимического исследования, трепанобиопсии костного мозга с иммунофенотипированием исключена плазматочная дискразия и, следовательно, предпосылки для AL-амлоидоза. При сцинтиграфии миокарда с технеция пирофосфатом в области сердца определяется

диффузное накопление индикатора с нечеткой границей и коэффициентом накопления 1,35. В октябре 2016г. выявлена ПУ 0,1-0,22г/л, креатинин 59,6мкмоль/л, выявлено также повышение гаммаглутамилтранспептидазы. 13.10.2016 проведена биопсия миокарда, при окраске конго красным выявлен амилоид. Проведено молекулярно-генетическое исследование крови, обнаружена амилоидогенная (согласно регистру THAOS) мутация транстиретина – Glu112Lys (устаревшее название Glu92Lys).

Диагноз: Системный ATTR-амилоидоз с преимущественным поражением сердца (псевдогипертрофическая рестриктивная кардиомиопатия, ХСН 3ФК по NYHA, 2Б стадия по отечественной классификации), периферической нервной системы (дистальная сенсо-моторная полиневропатия, двусторонний синдром карпального канала), автономной нервной системы (ОГ), почек (протеинурическая стадия, ХБП1-2), печени (внутрипеченочный холестаз).

В связи с диагностированным ATTR-амилоидозом для предупреждения прогрессирования амилоидоза назначено лечение стабилизатором структуры мутантного белка-предшественника амилоида транстиретина тафамидисом (Виндакель) 20мг/сут.

ОГ, как и в случае AL, может сочетаться с нарушениями моторики кишечника (у 8).

Проявления периферической полиневропатии варьировали от парциальных нарушений чувствительности (у 2) на начальном этапе до прогрессирующей симметричной восходящей аксональной полиневропатии (у 11). У 6 из 11 больных с прогрессирующей восходящей аксональной полиневропатией отмечалась потеря массы тела от 5 до 20кг. Двигательные волокна, как правило, не вовлечены, движения больных ограничены, главным образом, из-за сопутствующей тяжелой ОГ.

У 10 из 17 больных ATTR отмечалось поражение сердца, в т.ч. у 7 отмечались признаки ХСН и еще у 3 больных нарушения диастолической функции миокарда и

снижение сократительной способности левого желудочка не сопровождалось явлениями ХСН. У 5 из 10 больных с диастолической дисфункцией отмечались рестриктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики, которые во всех случаях сопровождались признаками ХСН 2а или 2б стадии по отечественной классификации. У 3 больных наблюдали боли в грудной клетке ишемического характера, однако суточное мониторирование ЭКГ не выявило ишемических нарушений, а при последующей коронарографии гемодинамически значимого сужения коронарных артерий также не было обнаружено, что позволило диагностировать псевдостенокардию, нередкую также и при AL. При ATTR-кардиопатии отмечается тенденция к более выраженному утолщению стенок миокарда (Медиана 16мм, 25-75%% 10-18мм) по сравнению с AL (Медиана 13мм, 25-75%% 10-16мм), несмотря на отсутствие значимых различий в клинических проявлениях.

Наиболее очевидным клиническим отличием ATTR от AL является редкость нефропатии, ПУ выявлялась только у 3 больных, при этом НС выявлен у 1 больной. Несмотря на то, что ХПН выявлялась несколько чаще (у 6), главным образом, на фоне гемодинамических нарушений, прогрессирующая нефропатия стала причиной летального исхода только у одной пациентки с НС, приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 18.

Женщина 44 лет, в возрасте 19 лет стали беспокоить неприятные ощущения в кончиках пальцев ног, а затем и рук, наблюдалась амбулаторно неврологом с диагнозом «ВСД», проводилось лечение ноотропными, сосудистыми препаратами с временным эффектом. Через 20 лет от начала названных симптомов появились эпизоды головокружения, тошноты, сопровождающиеся дрожью в теле, онемением кожи лица, кратковременным повышением АД, проходящие без какого-либо лечения. С 2008 г. данные приступы стали возникать чаще, присоединились боли в поясничной области. Неоднократно госпитализировалась по м/ж, где

предположительно диагностировали дисциркуляторную энцефалопатию. Проводилась симптоматическая терапия с эффектом. Летом 2010г. больная впервые отметила отеки ног. В декабре выявлена ПУ. В связи с нарастанием описанных симптомов в марте 2011 г. была обследована в неврологическом стационаре по м/ж, данных за органическое поражение ЦНС не получено. Обращено внимание на ПУ 1,65 г/л, транзиторную АГ. В апреле госпитализирована в нефрологическое отделение областной больницы – к этому времени сформировался НС, функция почек оставалась сохранной. В связи с незначительным повышением титра АНФ у пациентки с неврологической симптоматикой предполагался диагноз СКВ, однако нормальный титр антител к ДНК и отсутствие волчаночного антикоагулянта позволили усомниться в этом диагнозе. Обсуждалась также паранеопластическая этиология заболевания, однако подробное обследование, включая эндоскопическое исследование ЖКТ, УЗИ органов малого таза, маммографию, не выявило опухоли.

В мае 2011 г. была проведена пункционная биопсия почки. В клубочках выявлено отложение конго-позитивных масс в капиллярных петлях. Диагностирован амилоидоз почек.

Несмотря на проводимую терапию, в том числе ЦФА, сохранялся НС, ПУ достигла 4,4 г/сут, появилась выраженная потливость и никтурия, участились пароксизмы головокружения.

В октябре консультирована в Клинике им. Е.М.Тареева. При повторной микроскопии препаратов почки в поляризованном свете подтверждено наличие амилоида. Сохранение конгофилии амилоидных масс в течение 2 часов после обработки препаратов щелочным гуанидином позволило отвергнуть вторичный амилоидоз.

При иммуногистохимическом исследовании не обнаружено депозиции в составе амилоида ЛЦИ, что делало маловероятным первичный AL-амилоидоз, диагноз которого был окончательно отвергнут по данным иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови и мочи, т.к. не было выявлено секрции моноклонального

белка. В ноябре 2011г. госпитализирована в нефрологическое отделение клиники: выявлялись клинико-лабораторные признаки НС с сохранной функцией почек.

При использовании высокочувствительного ультразвукового метода – тканевой доплерометрии – выявлена нормальная скорость растяжения миокарда и т.о. исключено сколь-либо значимое поражение миокарда. При неврологическом исследовании выявлен синдром карпального канала, а также клинические признаки сенсорной полиневропатии.

Обследование пациентки выявило характерное для транстиретинового амилоидоза поражение периферической и вегетативной нервной системы. Особенностью нашего наблюдения является поражение почек с развитием НС.

Деструкция стекловидного тела, которая является нечастым, но надежным отличительным признаком транстиретинового амилоидоза от других форм заболевания, у больной не выявлена.

Изучение семейного анамнеза показало, что аналогичные неврологические проявления отмечаются у родной сестры и дочери больной. Это позволило предполагать наследственное заболевание с доминантным механизмом наследования, а именно семейный транстиретиновый амилоидоз. В ходе генетического исследования выявлена нуклеотидная замена гуанина на аденозин в 64-й позиции 2-го экзона, приводящая к аминокислотной замене аланина на треонин в молекуле транстиретина, что подтвердило диагностическую концепцию.

Больная консультирована в НИИ Трансплантологии: учитывая мягкое течение амилоидоза, отсутствие поражения сердца и, следовательно, относительно благоприятный прогноз, решено отложить трансплантацию печени. Была назначена нефропротективная терапия, рекомендована попытка лечения дифлунизалом под контролем лабораторных показателей.

В настоящее время известно, что синтез транстиретина осуществляется лишь в отдельных органах, в основном в печени. Таким образом, прекращение синтеза транстиретина в печени является главным лимитирующим фактором

прогрессирования системного транстиретинового амилоидоза, что было показано длительным наблюдением за больными после трансплантации здоровой печени, впервые выполненной в Швеции в 1990г. В настоящее время проведено более 1500 трансплантаций печени больным с ATTR-амилоидозом.

Анализ результатов трансплантации у этих пациентов показал, что при исходном поражении сердца продолжается прогрессирование заболевания, т.к. депозиты транстиретинового амилоида способны адсорбировать также молекулы нормального транстиретина по аналогии с химической теорией роста кристаллов.

В связи с неоднозначными результатами трансплантации печени в мировой литературе в настоящее время не завершена дискуссия о критериях отбора больных для трансплантации.

Альтернативный подход к лечению заключается в попытке стабилизировать тетрамеры транстиретина с помощью фармакологических препаратов. Способностью предотвращать распад мутантных молекул транстиретина обладает нестероидный анальгетик дифлунизал, что показано в экспериментах на животных. Имеются описания применения дифлунизала у больных, однако данные о безопасности длительного применения этого препарата и отдаленном прогнозе пока отсутствуют. Современное лечение стабилизатором транстиретина тафамидисом в те годы было недоступно.

Представленный анализ собственных данных демонстрирует возможность развития редких семейных форм транстиретинового амилоидоза не только в эндемичных зонах, таких как Португалия, Дания и др., но и у жителей России. Традиционное выделение полиневропатических и кардиопатических форм этого заболевания представляется условным, в клинической картине может доминировать поражение других органов, в частности почек.

Особенностью ATTR были трудности выявления амилоида при малоинвазивных биопсиях – у 3 из 17 больных амилоид не был выявлен при неоднократных биопсиях прямой кишки, у одного из этих больных амилоид выявлен в миокарде, у одного – при панч-биопсии кожи. У третьего по тяжести

состояния от биопсии миокарда отказались, доказательством амилоидоза у него было обнаружение амилоидогенной мутации транстиретина в сочетании с избыточным сигналом от миокарда при сцинтиграфии с пирофосфатом технеция, что считается достаточно специфичным для ATTR. Приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 19.

Больной 65 лет, этнический русский. С 2012 года появилось снижение болевой, температурной и тактильной чувствительности в области кистей и стоп по типу "перчаток" и "носков". В январе 2013 года в госпитале имени А.А.Вишневого была диагностирована дистальная сенсорная полиневропатия.

При электромиографии в мае 2015 года в нервах ног выявлены грубые аксонально-демиелинизирующие нарушения, наиболее выраженные в малоберцовых нервах. В нервах рук имелись признаки негрубой демиелинизации, небольшие аксональные нарушения, снижение скорости проведения импульсов.

С середины 2014 года пациент отметил усиление одышки, беспокоившей его уже более 10 лет, появились отеки ног до средней трети голеней, выросла общая слабость, прогрессировали неврологические нарушения. В январе 2015 года госпитализирован в военный госпиталь имени Н.Н.Бурденко. По результатам ЭхоКГ выявлены выраженная дилатация левого предсердия, утолщение стенок левого желудочка, зоны гипокинезии в МЖП, уплотнение эндокарда, при этом ФВ оставалась в пределах нормальных значений. Выраженность поражения миокарда подтверждало значительное повышение уровня мозгового натрийуретического пропептида (до 30 норм). Состояние расценено как прогрессирующая ишемическая болезнь сердца, при коронарографии стеноз передней межжелудочковой ветви составил 65%, правой коронарной артерии – 75%. Шестого февраля 2015 года выполнена чрескожная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии. В послеоперационном периоде проводилась многокомпонентная терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, диуретиками. Однако, после стентирования сосудов сердца состояние пациента оставалось без положительной динамики.

Осенью 2015 одышка стала возникать уже при ходьбе по квартире, беспокоили перебои в работе сердца, в течение года масса тела снизилась на 7 кг, появилась дисфагия, слабость мышц ног. Был госпитализирован в научно-исследовательский центр профилактической медицины. К этому моменту по данным ЭхоКГ толщина межжелудочковой перегородки достигла 22 мм, снизилась ФВ с 57% до 45%. При суточном мониторинге ЭКГ выявлены желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, несколько коротких пароксизмов фибрилляции предсердий.

Принимая во внимание сочетание кардиомиопатии с прогрессирующей дистальной полиневропатией обсуждали алкогольную этиологию заболевания, сахарный диабет. В связи с дисфагией исключали системную склеродермию. Выраженная гипертрофия миокарда у пациента без АГ в анамнезе, тяжелая диастолическая дисфункция, множественные очаги зернистости в межжелудочковой перегородке дали основание предполагать диагноз болезни накопления, в первую очередь, амилоидоз.

Проведена магнитно-резонансная томография миокарда с гадолинием: на фоне выраженного утолщения стенок левого желудочка до 14-20 мм, отмечено циркулярное субэндокардиальное диффузное накопление контрастного вещества миокардом левого и передней стенки правого желудочков. Диффузный характер контрастирования делал маловероятным ишемическое поражение миокарда, при котором накопление происходит локально в бассейне стенозированной артерии. Была исключена также гипертрофическая кардиомиопатия, при которой гадолиний сосредотачивается в участках фиброза. Таким образом, данные МРТ свидетельствовали в пользу концепции амилоидоза.

Однако, при повторных биопсиях прямой кишки выявить амилоид не удалось, по результатам иммунохимического исследования исключена МГ, необходимая для обоснования AL-амилоидоза. Системность поражения с преимущественным вовлечением сердца и нервной системы, отсутствие хронических воспалительных заболеваний позволили практически отвергнуть концепцию вторичного AA-амилоидоза. Во время госпитализации в клинику им. Е.М.Тареева в декабре 2015

года биопсия прямой кишки на амилоид была дополнена иммуногистохимическим исследованием с применением антисыворотки к транстиретину, однако специфической люминесценции не найдено.

В начале 2016 года проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций транстиретина, выявлена замена валина на метионин в 30 положении, что не только позволило установить диагноз семейного транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца и нервной системы, но и доказало наличие у пациента португальского варианта заболевания, который, как считалось в прошлом, не характерен для коренных жителей России. При сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция выявлено значительное накопление препарата в проекции миокарда, что является специфичным признаком ATTR-амилоидоза. В связи с получением достаточных данных для установки диагноза, от биопсии миокарда было решено воздержаться.

Патогенез транстиретинового амилоидоза связывают с конформационной нестабильностью мономеров транстиретина. В норме сборка тетрамеров из мономеров происходит внутри гепатоцитов, с последующей секрецией транстиретина в кровоток. При большинстве мутаций нарушается способность образования тетрамеров, что приводит к нарастанию амилоидогенности циркулирующего транстиретина и формированию амилоидных фибрилл.

Ранее обсуждалась тактика так называемой «генной хирургической терапии», предполагающая замену собственной печени на трансплантат, синтезирующий нормальный транстиретин. Однако в последние годы в мире появились препараты, способные стабилизировать даже мутантные тетрамеры транстиретина и предотвращать дальнейший амилоидогенез такие как дифлунизал. В начале 2017 года завершена процедура лицензирования в России препарата с лучшим профилем безопасности по сравнению с нестероидным анальгетиком дифлунизалом – тафамидиса, который в настоящее время назначен пациенту.

Таким образом, в России спорадически встречается редкая семейная форма системного амилоидоза ATTR, в диагностике которого методы молекулярно-генетического исследования с выявлением амилоидогенной мутации транстиретина имеют преимущество перед морфологическими методами, в части случаев при обнаружении избыточного накопления технеция пирофосфата в миокарде методом сцинтиграфии.

Заключение

Проведенное исследование охватило большое число наблюдений системного амилоидоза, сравнимое также с наиболее крупными выборками в иностранных публикациях. Это позволило выявить основные тенденции в изменении современной структуры амилоидоза за последние 20 лет.

Изучение динамики системного АА-амилоидоза среди больных многопрофильного терапевтического стационара показало очевидную тенденцию к уменьшению частоты этой формы амилоидоза, что связано в первую очередь с функционированием в настоящее время более эффективных стандартов ведения больных РА, учитывающих необходимость раннего назначения активной базисной терапии, в т.ч. с помощью методов антицитокиновой терапии. Еще одним фактором снижения частоты АА-амилоидоза стало уменьшение частоты ПБ как причины АА, наиболее частой среди СПЛ. Это обусловлено не столько наличием эффективного лечения колхицином этого заболевания (колхицин стали применять с начала 1970-х годов), сколько с возрастанием информированности о ПБ, признания больными роли генетических механизмов в при этом заболевании (ранее больные нередко отказывались принять мысль о наследственном заболевании и, нередко, избегали врачей) и, как следствие, более высокой мотивированности на лечение. Таким образом, в настоящее время, в отличие от представлений второй половины XX века, помимо тенденции к уменьшению роли хронических нагноений в развитии АА, можно констатировать также повышение роли АВЗ, наряду с РА.

Причем современные методы антицитокиновой терапии позволили найти эффективные подходы к лечению СПЛ, поэтому проблема аутовоспаления среди причин АА в первую очередь связана с так называемыми полигенными АВЗ. Главными причинами проблемности этой группы больных является нечеткость диагностических критериев, вследствие этого, менее эффективные стандарты ведения, не предполагающие обязательное назначение активной базисной терапии.

В этой связи по результатам пилотной оценки роли маркера нейтрофильного воспаления кальгранулина С в развитии атак аутовоспаления и значения концентрации белка острой фазы воспаления, предшественника АА-амилоида – SAA в прогрессировании АА-амилоидоза настоящим исследованием поставлена задача активного внедрения в практическую деятельность современных методов диагностики аутовоспаления и оценки амилоидогенных свойств острофазового воспаления.

В качестве важнейшего фактора улучшения прогноза у больных АА обосновано приоритетное значение правильной интерпретации активности предрасполагающего заболевания и его эффективное лечение. С учетом клинической картины основным критерием прогрессирования АА определена тяжесть почечного повреждения.

Наряду с уменьшением доли АА в общей структуре системного амилоидоза показана тенденция к увеличению числа больных AL-типом, в первую очередь, за счет лучшей выявляемости амилоидогенных форм МГ, что обосновывает необходимость применения в рутинной практике современных высокочувствительных методов ее диагностики. Эти методы дают также эффективный подход для мониторингирования течения AL, являясь одним из факторов повышения выживаемости больных. Показано, что наибольший риск связан с секрецией моноклональных ЛЦИ лямбда типа и тяжелых цепей иммуноглобулина А.

С целью эффективной оценки прогноза у больных AL важно выделять в течении заболевания 2 фазы – клинического дебюта и фазу прогрессирования ХБП, с наступлением которой ассоциировано большинство случаев летального исхода. Оценка прогноза в фазу клинического дебюта в первую очередь связана с правильной интерпретацией синдромов ОГ и ХСН. Более эффективна оценка ХСН по классификации NYHA, при этом о риске быстрого прогрессирования свидетельствует ассоциация ХСН со структурно-функциональными нарушениями в сердце по данным эхокардиографии.

Результаты исследования позволили обосновать индивидуальный подход к применению у больных системным амилоидозом молекулярно-биологических и генетических методов. Обобщение собственного опыта наблюдения редкой формы системного амилоидоза ATTR, впервые в отечественной практике здравоохранения подтверждена роль в его диагностике современных молекулярно-генетических методов.

Из этого сделано заключение, что несмотря на приоритет морфологического исследования, существуют и другие методы для установления конкретного варианта амилоидоза.

На основании проведенного исследования обосновано применение современных схем лечения AL на основе бортезомиба, как принципиального способа улучшить прогноз больных с вытекающим из этого выводом о необходимости внедрения новых стандартов по ведению больных с МГ.

Уточнение клинических особенностей отдельных форм системного амилоидоза позволило создать предпосылки для совершенствования современных медицинских стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза. При этом показана необходимость широкого междисциплинарного подхода в ведении таких больных.

Выводы

1. В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к уменьшению среди форм системного амилоидоза частоты АА-амилоидоза (с 59% до 35%) с нарастанием частоты AL (с 34% до 46%), что связано с повышением эффективности лечения предрасполагающих к АА-амилоидозу заболеваний и совершенствованием современных методов диагностики AL-амилоидоза; внедрение в медицинскую практику молекулярно-генетических методов делает возможным распознавание редких и крайне редких среди населения РФ вариантов семейных форм амилоидоза, в частности ATTR (6%).
2. Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе, кроме РА и других полиартритов аутоиммунной природы (40,3%), существенное место занимает группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,73%), что обосновывает необходимость оценки маркеров аутовоспаления, включая высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; своевременная динамическая оценка которых является главным условием эффективного мониторинга течения АА-амилоидоза
3. К ведущим факторам прогноза АА-амилоидоза относятся тяжесть повреждения почек как основного органа-мишени, величина продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA, ответ на терапию предрасполагающего заболевания.
4. Системный AL-амилоидоз характеризуется выраженной полиорганностью поражения, частотой (74%) и тяжестью поражения сердца (ХСН 2а и 2б стадий у 52%, в т.ч. рестриктивная кардиопатия у 25%, снижение ФВ менее 55% у 26%), ОГ (у 47%, в т.ч. с синкопами у 17%), присоединением на более позднем этапе хронической почечной недостаточности (у 51%). Эти поражения в первую очередь определяют прогноз; быстрые темпы прогрессирования этой формы обосновывают необходимость ранней диагностики и применения быстродействующих схем лечения (на основе бортезомиба).
5. В диагностике ATTR-амилоидоза методы молекулярно-генетического исследования с выявлением амилоидогенной мутации транстиретина имеют преимущество перед морфологическим исследованием, которое можно не проводить в части случаев, например, при скинтиграфическом обнаружении у больных с подозрением на ATTR избыточного накопления технеция пирофосфата в миокарде.

Практические рекомендации

1. Для недопущения ошибок при проведении дифференциальной диагностики системного амилоидоза необходимо обязательное выполнение всем больным с морфологически установленными отложениями амилоида иммунохимического исследования крови и суточной мочи с применением высокочувствительных методов иммунофиксации и количественного определения свободных ЛЦИ – Freelite, молекулярно-генетического исследования на ATTR и исключение хронического воспалительного заболевания. Тщательное исследование анамнеза важно при дифференцировании других более редких форм наследственного амилоидоза.
2. Результаты гистохимического (тинкториального и иммуногистохимического) типирования амилоида могут быть рекомендованы как методы, объективизирующие результаты дифференциального диагноза, при этом важна стандартизация условий проведения морфологического исследования на амилоид разных типов.
3. У больных АА для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания необходимо, помимо оценки маркеров острой фазы воспаления, исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; оценка изменения этого показателя в динамике является чувствительным маркером эффективной профилактики и мониторингирования течения АА-амилоидоза.
4. Важным фактором оценки риска развития и течения АА-амилоидоза, особенно у больных с субклинической активностью предрасполагающего воспалительного заболевания является исследование величины продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA.

5. Регулярный скрининг амилоидоза следует проводить у всех больных с хроническими воспалительными заболеваниями из группы риска АА с помощью биопсий прямой и/или двенадцатиперстной кишки, в особенности при высокой активности предрасполагающего заболевания. По прошествии 20 лет от начала воспалительного заболевания скрининг может быть ограничен регулярным исследованием общеклинического анализа мочи, сывороточного альбумина и креатинина. Больных необходимо информировать о сохраняющейся возможности развития АА даже спустя многие годы в особенности при тяжелом обострении хронического воспалительного заболевания.
6. С целью профилактики AL при ведении различных терапевтических больных следует обращать внимание на важность санирования очагов хронических инфекций, профилактики рецидивов аллергических и аутоиммунных заболеваний.
7. Для улучшения ранней диагностики AL-амилоидоза необходимо при обследовании групп риска внедрение высокочувствительных методов выявления амилоидных предшественников – моноклональных легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов с обязательным включением метода Freelite.
8. Наиболее точная оценка риска быстрого прогрессирования у больных AL предполагает пошаговый анализ клинических проявлений – снижения толерантности к обычным и меньшим физическим нагрузкам, наличия 3-5 стадий ХБП, ОГ (в т.ч. по результатам функциональной пробы на ортостатическую липотимию).
9. Наиболее эффективным средством снижения риска прогрессирования AL является применение терапевтических схем на основе бортезомиба.
10. Ведение больных с системными формами амилоидоза в многопрофильных региональных терапевтических центрах должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями, усовершенствованными на основе

проведенного исследования с привлечением широкого круга специалистов (кардиолога, нефролога, гастроэнтеролога, гематолога, невролога, оториноларинголога, дерматолога и др.).

Список сокращений

- АВЗ – аутовоспалительные заболевания
- АГ – артериальная гипертензия
- АИГ – аутоиммунный гепатит
- АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГПА – гранулематозный полиангиит
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПС – липополисахарид
- ЛЦИ – легкие цепи иммуноглобулинов, белок Бенс-Джонса, предшественник AL-амилоида
- МГ – моноклональная гаммапатия
- МДекс – схема лечения AL-амилоидоза препаратами мелфалан-дексаметазон
- МЖП/ТМЖП – межжелудочковая перегородка/толщина межжелудочковой перегородки
- МП – схема лечения AL-амилоидоза препаратами мелфалан/алкеран-преднизолон
- МПА – микроскопический полиангиит
- НС – нефротический синдром
- ОГ – ортостатическая гипотензия
- ОНЛ – отношение нейтрофилы/лейкоциты
- ПБ – периодическая болезнь

- ПН – почечная недостаточность
- ПУ – протеинурия
- РА – ревматоидный артрит
- СКВ – системная красная волчанка
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СПЛ – семейные периодические лихорадки
- СРБ – «С»-реактивный белок, маркер острой фазы воспаления
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭГПА – эозинофильно-гранулематозный полиангиит
- АА – амилоидоз или амилоид, вызванный гиперсекрецией белка острой фазы воспаления SAA
- AL – амилоидоз или амилоид, вызванный секрецией свободных легких цепей иммуноглобулинов
- ASC – белок в составе криопириновой инфламмасомы, аббревиатура общепринята в биохимической номенклатуре и отражает особенности фракционирования белка при электрофорезе
- ATTR – амилоидоз или амилоид, вызванный продукцией амилоидогенного транстиретина
- CARD – белок в составе криопириновой инфламмасомы, аббревиатура общепринята в биохимической номенклатуре и обозначает способность белка взаимодействовать с каспазами
- HIDS – синдром гипериммуноглобулинемии D
- IL-1 – интерлейкин-1

MEFV – в англоязычной литературе вместо ПБ чаще применяют наименование средиземноморская лихорадка – **Mediterranean Fever**, аббревиатурой которого обозначают ген ПБ

MGUS – моноклональная гаммапатия неясного значения

MVK – мевалонаткиназа или ген мевалонаткиназы

NLR – NOD-like receptor – NOD-подобный рецептор

NLRP3 – криопирин, белок индуцирующий образование в нейтрофиле макромолекулярного комплекса криопириновой инфламмасомы, необходимой для продукции интерлейкина-1

NOD2 – белок, ответственный за развитие аутовоспаления в кишечнике (болезнь Крона, хронический язвенный колит)

NT-proBNP – N-концевой пробелок мозгового натрийуретического фактора, маркер диастолической дисфункции с повышенным давлением в левом предсердии

PRR – паттерн-узнающий рецептор нейтрофилов, обобщающее название для NOD-подобных и Toll-подобных рецепторов

S100A12 – кальгранулин С, маркер активности нейтрофильного воспаления

SAA – сывороточный амилоидный А-белок, маркер острой фазы воспаления

TLR – Toll-like receptor – Toll-подобный рецептор

TNF – фактор некроза опухоли

TRAPS – аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией растворимого рецептора к фактору некроза опухоли α

Список литературы

1. Виноградова О.М. Первичный и генетические варианты амилоидоза. – М.: Медицина, 1980. – 224с.
2. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. – М.: Медицина, 1977. – 288с.
3. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза: Автореферат диссертации доктора медицинских наук. – М., 1981. – с.41
4. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Терапевтический архив. – 1993. – №6. – С. 48-54
5. П.Г.Назаров. Реактанты острой фазы воспаления – Санкт-Петербург: Наука, 2001г. – 423с.
6. Виноградова О.М., Комиссарова И.А., Козловская Л.В. Цитохимические и биохимические данные об активности ферментов лейкоцитов при периодической болезни и некоторых других заболеваниях, протекающих с поражением почек // Терапевтический архив – 1974 – №7 – С. 134-136.
7. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 640с.
8. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280с.
9. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. – М.: Медицина, 1973. – 199с.
10. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. – Ереван: Айастан, 1982. – 215с.
11. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов в патогенезе периодической болезни: Диссертация кандидата медицинских наук – М., 1974. – с.107
12. Козловская Л.В. Клеточные иммуно-воспалительные реакции при нефропатиях: Автореферат диссертации доктора медицинских наук. – М., 1987. – 39с.

- 13.Клатт Э. Атлас патологии Роббинса и Котрана Клатт Э. – М.: Логосфера, 2010. – 532с.
- 14.Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines // *Amyloid*. – 2016. – 23(4) – p.209-213.
- 15.Bradwell A.R. Serum free light chain analysis. – 4th edition – The Binding Site Ltd., 2006. – 285p.
- 16.Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases // *Hum. Mol. Genet*. – 1998. – 7(10). – p1581–1588.
- 17.Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *Curr Opin Neurol*. – 2016. – 29 (Suppl 1) – p14-26.
- 18.Cohen A.S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins // *Nature*. – 1959. – 183. – p.1202-1203.
- 19.Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story // *Br J Haematol*. – 2001. – 114. – p.529–538.
- 20.Hans L.A., Nienhuis J.B., Hazenberg B.P.C. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries // *Kidney Dis*. – 2016. – 2. – p.10–19
- 21.Schwartz P. Amyloidosis: Cause and Manifestation of Senile Deterioration. – 1970. – Springfield Illinois Charles C Thomas. – 300p.
- 22.Amyloidosis. Proceedings of the symposium on amyloidosis, university of Groningen, the Netherlands, September 24-28, 1967. Amsterdam.: Excerpta Medica Foundation. – 1968. – 463p.

23. Pras M, Zucker-Franklin D, Rimon A, Franklin EC: Physical, chemical, and ultrastructural studies of water-soluble human amyloid fibrils. Comparative analyses of nine amyloid preparations // *J Exp Med* – 1969. – 130. – p.777–796.
24. 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*. – 1971a. – 172. – p.1150-1151
25. Glenner G.G., Ein D., Eanes E.D., Bladen H.A., Terry W. & Page D.L. Creation of `amyloid fibrils from Bence Jones protein in vitro // *Science*. – 1971b. – 174. – p.712-714
26. Levin M., Franklin E.C., Frangione B. & Pras M. The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils // *Journal of Clinical Investigation*. – 1972. – 51. – p.2773-2776.
27. Benditt E.P., Eriksen N., Hermodson M.A., Ericsson L.H. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual n-terminal amino acid sequences // *FEBS LETTERS*. – 1971. – 19(2). – p.169-173
28. Hermodson M.A., Kuhn R.W., Walsh K.A., Neurath H., Eriksen N. & Benditt E.P. Amino acid sequence of monkey amyloid protein A // *Biochemistry*. – 1972. – 11. – p.2934-2938
29. Sletten K., Westermark P, Natvig JB. Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid // *J Exp Med*. – 1976. – 143. – p.993–998.
30. Costa P.P., Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1978. – 75. – p.4499–4503.
31. Cohen D.H., Feiner H., Jensson O., Frangione B. Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroenteropancreatic neuroendocrine protein, gamma trace // *J Exp Med*. – 1983. – 158. – p.623–628.

- 32.Nichols WC, Dwulet FE, Liepnieks J, Benson MD. Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1988. – 156. – p.762–768
- 33.Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, Yamashita T, Hamidi Asl K, Guenther B, Kluge-Beckerman B. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene // *Genomics.* – 2001. – 72. – p.272–277.
- 34.Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheeler G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain // *Nature Genetics.* – 1993. – 3. – p.252–256.
- 35.Maury C.P. and Baumann M. Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin // *Biochim Biophys Acta.* – 1990. – 1096. – p.84–86.
- 36.Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK, Totty N, Nguyen O, Blake CC, Terry CJ, et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis // *Nature.* – 1993. – 362. – p.553–557.
- 37.Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1985. – 129. – p.701–706.
- 38.Glenner G.G. and Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1984. – 120. – p.885–890
- 39.Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease // *Brain.* – 1981. – 104. – p.559–588
- 40.Levin M., Pras M. and Franklin E.C. Immunologic studies of the major nonimmunoglobulin protein of amyloid. I. Identification and partial characterization of a related serum component // *J Exp Med.* – 1973. – 138. – p.373–380.

- 41.Husby G. and Natvig J.B. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils // J Clin Invest. – 1974. – 53. – p.1054–1061.
- 42.Lachmann H.J., Chir B., 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 // N.Engl.J.Med. – 2002. – 346(23). – p.1786-1791
- 43.Picken M.M. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis // Clinical Kidney Journal. – 2015. – 8(6). – p.665–672
- 44.Owen-Casey M.P., Sim R., Cook H.T., Roufosse C.A., Gillmore J.D., Gilbertson J.A., Hutchison C.A., Howie A.J. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies // J Clin Pathol. – 2014. – 67. – p.661–666
- 45.Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM, Kurland LT: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 // Blood. – 1992. – 79. – p.1817–1822
- 46.Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, Dungu J, Banypersad SM, Wechalekar AD, Whelan CJ, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study // Br J Haematol. – 2013. – 161. – p.525–532.
- 47.Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in nonhereditary amyloidosis in Sweden // BMC Public Health. – 2012. – 12. – p.974.
- 48.Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases // BMC Med Genet. – 2013. – 14. – p.88.
- 49.Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study // Ann Med. – 2008. – 40. – p.232–239.

50. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction // *Eur Heart J.* – 2015. – 36. – p.2585–2594.
51. Gertz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. // *Medicine (Baltimore).* – 1991. – 70(4). – p.246-56
52. Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilbertson J.A., Gallimore J.R., Sabin C.A., Gillmore J.D. Hawkins P.N. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – 356(23). – p.2361–2371.
53. Yoshiki Tsuchiya, Yoshifumi Ubara, Tatsuya Suwabe, Kazufumi Nomura, Keiichi Sumida, Rikako Hiramatsu, Junichi Hoshino, Eiko Hasegawa, Masayuki Yamanouchi, Noriko Hayami, Naoki Sawa, Kenmei Takaichi and Kenichi Oohashi. AA-amyloidosis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Caused by Chronic Cyst Infections Lasting for 30 years // *Intern Med.* – 2013. – 52. – p.791-794.
54. Benditt E.P. and Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1977. – 74. – p.4025–4028.
55. Kravitz M.S., Pitashny M., Shoenfeld Y. Protective molecules – C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity // *J. Clin. Immunol.* – 2005. – 25(6). – p.582–591.
56. Gershov D. et al. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity // *J. Exp. Med.* – 2000. – 192(9). – p.1353–1364.
57. Szalai A.J. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures // *Clin. Dev. Immunol.* – 2004. – 11(3-4). – p.221–226.

58. Shai R. et al. Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – 8(4). – p.639–644.
59. Soriano A., Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – 12(1). – p.31–37.
60. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function // *Mol. Immunol.* – 2001. – 38(2-3). – p.189–197.
61. Kisilevsky R. and Boudreau L. The kinetics of amyloid deposition: I. The effect of amyloid enhancing factor and splenectomy // *Lab Invest.* – 1983. – 48. – p.53–59.
62. Axelrad M.A., Kisilevsky R. and Beswetherick S. Acceleration of amyloidosis by syngeneic spleen cells from normal donors // *Am J Pathol.* – 1975. – 78. – p.277–284.
63. Axelrad M.A., Kisilevsky R., Willmer J., Chen S.J. and Skinner M. Further characterization of amyloid enhancing factor // *Lab Invest.* – 1982. – 47. – p.139–146.
64. Shuhei Nakamura, Tamotsu Yoshimori. Autophagy and Longevity // *Mol. Cells.* – 2018. – 41(1). – p.65–72
65. Heymann M.C., Rösen-Wolff A. Contribution of the inflammasomes to autoinflammatory diseases and recent mouse models as research tools // *Clin. Immunol. Orlando Fla.* – 2013. – 147(3). – p.175–184.
66. Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations // *Clin. Immunol. Orlando Fla.* – 2013. – 147(3). – p.155–174.
67. Cantarini L. et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases // *Ann. Med.* – 2012. – 44(7). – p.664–673.
68. Kang J.H., Hwang S.M., Chung I.Y. S100A8, S100A9 and S100A12 activate airway epithelial cells to produce MUC5AC via extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor- κ B pathways // *Immunology.* – 2015. – 144(1). – p.79–90.

- 69.Kessel C., Holzinger D., Foell D. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers // Clin. Immunol. Orlando Fla. – 2013. – 147(3). – p.229–241.
- 70.Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils // Annu. Rev. Pathol. – 2014. – 9. – p.181–218.
- 71.Mantovani A. et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – 11(8). – p.519–531.
- 72.Amulic B. et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – 30. – p.459–489.
- 73.Ley K. et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – 7(9). – p.678–689.
- 74.Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – 7(3). – p.179–190.
- 75.Parker L.C. et al. The expression and roles of Toll-like receptors in the biology of the human neutrophil // J. Leukoc. Biol. – 2005. – 77(6). – p.886–892.
- 76.Brinkmann V. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science. – 2004. 303(5663). – p.1532–1535.
- 77.Clark S.R. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood // Nat. Med. – 2007. – 13(4). – p.463–469.
- 78.Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons // Trends Immunol. – 2009. – 30(11). – p.513–521.
- 79.Fuchs T.A. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2010. – 107(36). – p.15880–15885.
- 80.Schultze J.L., Schmieder A., Goerdts S. Macrophage activation in human diseases // Semin. Immunol. – 2015. – 27(4). – p.249–256.
- 81.Broderick L. et al. The Inflammasomes and Autoinflammatory Syndromes // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2015. – 10(1). – p.395–424.

- 82.Luksch H. et al. Current knowledge on procaspase-1 variants with reduced or abrogated enzymatic activity in autoinflammatory disease // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2015. – 17(7). – p.45.
- 83.Mackey D. et al. RIN4 interacts with *Pseudomonas syringae* type III effector molecules and is required for RPM1-mediated resistance in *Arabidopsis* // *Cell.* – 2002. – 108(6). – p.743–754.
- 84.Schmitz J. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines // *Immunity.* – 2005. – 23(5). – p.479–490.
- 85.Thornberry N.A. et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes // *Nature.* – 1992. – 356(6372). – p.768–774.
- 86.Masters S.L. et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – 27. – p.621–668.
- 87.Feldmann J. et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – 71(1). – p.198–203.
- 88.Aksentijevich I. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases // *Arthritis Rheum.* – 2002. – 46(12). – p.3340–3348.
- 89.Hoffman H.M. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome // *Nat. Genet.* – 2001. – 29(3). – p.301–305.
- 90.Neven B. et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU // *Blood.* – 2004. – 103(7). – p.2809–2815.

91. Hoffman H.M., Wanderer A.A., Broide D.H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – 108(4). – p.615–620.
92. Stych B., Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – 24(6). – p.1577–1582.
93. Dodé C. et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – 70(6). – p.1498–1506.
94. Hawkins P.N. et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra // *Arthritis Rheum.* – 2004. – 50(2). – p.607–612.
95. Aganna E. et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – 46(9). – p.2445–2452.
96. Goldbach-Mansky R. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – 355(6). – p.581–592.
97. Sibley C.H. et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes // *Arthritis Rheum.* – 2012. – 64(7). – p.2375–2386.
98. Hill S.C. et al. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA) // *Pediatr. Radiol.* – 2007. – 37(2). – p.145–152.
99. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis // *Gastroenterology.* – 1949. – 12(2). – p.234–247.
100. Touitou I. et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes // *Hum. Mutat.* – 2004. – 24(3). – p.194–198.
101. Diaz A. et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent

- splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.* – 2004. – 50(11). – p.3679–3689.
102. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – 287(25). – p.1302.
 103. Chae J.J. et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2006. – 103(26). – p.9982–9987.
 104. Yu J.-W. et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization // *Cell Death Differ.* – 2006. – 13(2). – p.236–249.
 105. Lindor N.M. et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 1997. – 72(7). – p.611–615.
 106. Wise C.A. et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – 11(8). – p.961–969.
 107. Shoham N.G. et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – 100(23). – p.13501–13506.
 108. El-Shanti H.I., Ferguson P.J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update // *Clin. Orthop.* – 2007. – 462. – p.11–19.
 109. Majeed H.A. et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review // *Eur. J. Pediatr.* – 2001. – 160(12). – p.705–710.
 110. Ferguson P.J. et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome) // *J. Med. Genet.* – 2005. – 42(7). – p.551–557.

111. Houten S.M. et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome // *Nat. Genet.* – 1999. – 22(2). – p.175–177.
112. van der Hilst J.C.H. et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome // *Medicine (Baltimore)*. – 2008. – 87(6). – p.301–310.
113. Haas D., Hoffmann G.F. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – 1. – p.13.
114. Ruiz Gomez A. et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency // *Pediatrics*. – 2012. – 129(2). – p.535-539.
115. Cuisset L. et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – 9(4). – p.260–266.
116. Drenth J.P. et al. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group // *Arch. Dermatol.* – 1994. – 130(1). – p.59–65.
117. Bader-Meunier B. et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients // *Pediatrics*. – 2011. – 128(1). – p.152-159.
118. Gattorno M. et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children // *Arthritis Rheum.* – 2008. – 58(6). – p.1823–1832.
119. Martinon F. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*. – 2006. – 440(7081). – p.237–241.
120. Chen C.-J. et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116(8). – p.2262–2271.

121. So A. et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – 9(2). – p.R28.
122. McGonagle D. et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – 66(12). – p.1683–1684.
123. Perkins R.C. et al. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure // *Exp. Lung Res.* – 1993. – 19(1). – p.55–65.
124. Lawson W.E., Loyd J.E. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – 3(4). – p.345–349.
125. Gasse P. et al. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice // *J. Clin. Invest.* – 2007. – 117(12). – p.3786–3799.
126. Rosé C.D. et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry // *Arthritis Rheum.* – 2006. – 54(10). – p.3337–3344.
127. Rosé C.D. et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain // *Arthritis Rheum.* – 2009. – 60(6). – p.1797–1803.
128. McDermott M.F. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes // *Cell.* – 1999. – 97(1). – p.133–144.
129. Lainka E. et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics // *Rheumatol. Oxf. Engl.* – 2009. – 48(8). – p.987–991.
130. Stojanov S., McDermott M.F. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2005. – 7(22). – p.1–18.

131. Jesus A.A. et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – 167(12). – p.1421–1425.
132. Hull K.M. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder // *Medicine (Baltimore)*. – 2002. – 81(5). – p.349–368.
133. Gattorno M. et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations // *Arthritis Rheum.* – 2007. – 56(9). – p.3138–3148.
134. Sacré K. et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy // *J. Rheumatol.* – 2008. – 35(2). – p.357–358.
135. Sims A.-M., Wordsworth B.P., Brown M.A. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis // *Curr. Mol. Med.* – 2004. – 4(1). – p.13–20.
136. Chen Z., O'Shea J.J. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells // *Immunol. Res.* – 2008. – 41(2). – p.87–102.
137. Cargill M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – 80(2). – p.273–290.
138. Ohali M. et al. Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H // *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* – 1998. – 12(8). – p.619–624.
139. Edwards A.O. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration // *Science*. – 2005. – 308(5720). – p.421–424.
140. Gros P., Milder F.J., Janssen B.J.C. Complement driven by conformational changes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – 8(1). – p.48–58.
141. Lamkanfi M., Vande Walle L., Kanneganti T.-D. Deregulated inflammasome signaling in disease // *Immunol. Rev.* – 2011. – 243(1). – p.163–173.

142. Dwivedi N. et al. Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps // *Arthritis Rheum.* – 2012. – 64(4). – p.982–992.
143. van Venrooij W.J., van Beers J.J.B.C., Pruijn G.J.M. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – 7(7). – p.391–398.
144. Yang J.J. et al. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are on the surface of primed and apoptotic but not unstimulated neutrophils // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – 121(1). – p.165–172.
145. Kain R., Firmin D.A., Rees A.J. Pathogenesis of small vessel vasculitis associated with autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens: new insights from animal models // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – 22(1). – p.15–20.
146. Falk R.J. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1990. – 87(11). – p.4115–4119.
147. Hong Y. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies stimulate release of neutrophil microparticles // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – 23(1). – p.49–62.
148. Kessenbrock K. et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis // *Nat. Med.* – 2009. – 15(6). – p.623–625.
149. Burger D. et al. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – 20(5). – p.879–896.
150. Ulfgren A.K. et al. Interindividual and intra-articular variation of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis: potential implications for treatment // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – 59(6). – p.439–447.
151. Chung Y. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling // *Immunity.* – 2009. – 30(4). – p.576–587.
152. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta // *Mol. Cell.* – 2002. – 10(2). – p.417–426.

153. Celikbilek M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2013. – 27(1). – p.72–76.
154. Yazici M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis // *Turk. J. Pediatr.* – 2010. – 52(4). – p.400–403.
155. Stroka K.M., Hayenga H.N., Aranda-Espinoza H. Human neutrophil cytoskeletal dynamics and contractility actively contribute to trans-endothelial migration // *PloS One.* – 2013. – 8(4). – p.61377.
156. Soriano A., Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – 12(1). – p.31–37.
157. Korkmaz C. et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – 61(1). – p.79–81.
158. Duzova A. et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – 21(4). – p.509–514.
159. Lachmann H.J. et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations // *Rheumatol. Oxf. Engl.* – 2006. – 45(6). – p.746–750.
160. Tunca M. et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever // *Lancet Lond. Engl.* – 1999. – 353(9162). – p.1415.
161. Mor A. et al. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2005. – 35(1). – p.57–64.
162. Gershoni-Baruch R. et al. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation // *J. Rheumatol.* – 2003. – 30(2). – p.308–312.
163. Gershoni-Baruch R. et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.* – 2003. – 48(4). – p.1149–1155.

164. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1965. – 19(6). – p.739–744.
165. Heizmann C.W., Cox J.A. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family // *Biometals Int. J. Role Met. Ions Biol. Biochem. Med.* – 1998. – 11(4). – p.383–397.
166. Yan W.X. et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain // *J. Biol. Chem.* – 2008. – 283(19). – p.13035–13043.
167. Yang H., Reinherz E.L. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST // *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* – 2006. – 176(10). – p.5898–5907.
168. Yeh C.H. et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion // *Diabetes.* – 2001. – 50(6). – p.1495–1504.
169. Foell D. The Mediator S100a12 Is Critically Involved in Early Inflammatory Events of Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology.* – 2009. – 136(5).
170. Newton R.A., Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils // *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* – 1998. – 160(3). – p.1427–1435.
171. Goyette J. et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture // *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* – 2009. – 183(1). – p.593–603.
172. Wittkowski H. et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin // *Arthritis Rheum.* – 2008. – 58(12). – p.3924–3931.
173. Rammes A. et al. Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway // *J. Biol. Chem.* – 1997. – 272(14). – p.9496–9502.

174. Mansfield E. et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments // *Blood*. – 2001. – 98(3). – p.851–859.
175. Kuemmerle-Deschner J.B. et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome // *Arthritis Rheum*. – 2011. – 63(3). – p.840–849.
176. Foell D. et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations // *Arthritis Rheum*. – 2004. – 50(4). – p.1286–1295.
177. Kallinich T. et al. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever // *Ann. Rheum. Dis*. – 2010. – 69(4). – p.677–682.
178. Schmidt A.M. et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses // *J. Clin. Invest*. – 2001. – 108(7). – p.949–955.
179. Hofmann M.A. et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response // *Genes Immun*. – 2002. – 3(3). – p.123–135.
180. Foell D. et al. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease // *Lancet Lond. Engl*. – 2003. – 361(9365). – p.1270–1272.
181. Bae C.-B. et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease // *J. Rheumatol*. – 2014. – 41(12). – p.2403–2408.
182. Bohle A, Wehrmann M, Eissele R, von Gise H, Mackensen-Haen S, Müller C. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis // *Pathol Res Pract*. – 1993. – 189(3). – p.316-31.
183. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fernald JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Sanchirawala V, Sezer O, Solomon A, Grateau G.

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 // *Am J Hematol.* – 2005. – 79(4). – p.319-28.

184. The Functional Fold Amyloid Structures in Nature. Ed Suzi Jarvis, Anika Mostaert. – NW: Taylor & Francis Group, 2012. – 167p.
185. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases // *Am J Med.* – 1978. – 64. – p.814-26.
186. The kidney in plasma cell dyscrasias. Ed. G.A.Herera, Contributions to Nephrology, v.153. Basel: Karger, 2007. – 216p
187. Lipsker D. The Schnitzler Syndrome. Four New Cases and Review of the Literature // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* – 2017. – 31(1). – p.45-52.
188. M.A.Gertz, S.V.Rajkumar. Multiple Myeloma. Diagnosis and Treatment. – New York: Springer, 2014 – 311p.
189. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review // *Leukemia.* – 2009. – 23(12). – p.2210–21.
190. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma // *Cancer.* – 1956. – 9. – p.822–830.
191. Harris NL. Hypervascular follicular hyperplasia and Kaposi's sarcoma in patients at risk for AIDS // *N Engl J Med.* – 1984. – 310. – p.462–463.
192. Lachant NA, Sun NC, Leong LA, et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) // *Am J Clin Pathol.* – 1985. – 83. – p.27–33.
193. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection // *Clin Infect Dis.* – 2013. – 56. – p.833–842.

194. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review // *Lancet Haematol.* – 2016. – 3. – p.163–175.
195. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease // *Blood.* – 1995. – 86. – p.1276–1280.
196. Barozzi P, Luppi M, Masini L, et al. Lymphotropic herpes virus (EBV, HHV-6, HHV-8) DNA sequences in HIV negative Castleman's disease // *Clin Mol Pathol.* – 1996. – 49. – p.232–235.
197. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy // *Blood.* – 2014. – 123. – p.2924–2933.
198. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma // *Science.* – 1994. – 266. – p.1865–1869.
199. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV // *Science.* – 1996. – 274. – p.1739–1744.
200. Dupin N, Fisher C, Kellam P, et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1999. – 96. – p.4546–4551.
201. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease // *Blood.* – 1989. – 74. – p.1360–1367.
202. Mori Y, Nishimoto N, Ohno M, et al. Human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 homologue (viral IL-6) induces endogenous human IL-6 secretion // *J Med Virol.* – 2000. – 61. – p.332–335.

203. van Rhee F, Stone K, Szmania S, et al. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy // Clin Adv Hematol Oncol. – 2010. – 8. – p.486–498.
204. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease // Blood. – 2017. – 129. – p.1646–1657.
205. Thoufееq MH, Perry MJ. Castleman's disease in a patient with celiac disease // Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology. – 2007. – 26(4). – p.187.
206. West K.P., Morgan D.R., Lauder I. Angiofollicular lymph node hyperplasia with amyloidosis // Postgraduate Medical Journal. – 1989. – 65. – p.108 - 111
207. Dei-Adomakoh Y.A., Quarcoopome L., Abrahams A.D., Segbefia C.I., Dey D.I. Sjögren's and plasma cell variant Castleman disease: a case report // Ghana Med J. – 2018. – 52(3). – p.61-65
208. H.Minemura, Y.Tanino, K.Ikeda. Possible Association of Multicentric Castleman's Disease with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome // BioResearch Open Access. – 2018. – 7.1. – DOI: 10.1089/biores.2017.0025
209. Magnus-Levy A. Bence-Jones-Eiweiss und amyloid // Zeitschrift für Klinische Medizinische. – 1931. – 116. – p.510-531.
210. Magnus-Levy A. Multiple myeloma // Acta Medica Scandinavica. – 1938. – 95. – p.217-280.
211. Herbut P.A., Erf L.A. Lipoblastic and megakaryocytoid multiple myeloma // American Journal of Clinical Pathology. – 1946. – 16. – p.13-21.
212. Solomon A., Weiss D.T. & Pepys M.B. Induction in mice of human light-chain-associated amyloidosis // American Journal of Pathology. – 1992. – 140. – p.629-637.
213. R.A.Kyle, M.A.Gertz. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // Seminars in Hematology. – 1995. – 32(1). – p.45-59

214. A.Dispenzieri, R.A.Kyle, M.Q.Lacy, T.M.Therneau, D.R.Larson, M.F.Plevak, S.V.Rajkumar, R.Fonseca, P.R.Greipp, T.E.Witzig, J.A.Lust, S.R.Zeldenrust, D.S.Snow, S.R.Hayman, M.R.Litzow, D.A.Gastineau, A.Tefferi, D.J.Inwards, I.N.Micallef, S.M.Ansell, L.F.Porrata, M.A.Elliott, M.A.Gertz. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study // *Blood*. – 2004. – 103(10). – p.3960-3963
215. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes // *J Clin Oncol*. – 2012. – 30. – p.4541–4549.
216. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements // *J Clin Oncol*. – 2012. – 30. – p.989–995.
217. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, Sachchithanatham S, Mahmood S, Petrie A, Whelan CJ, Pinney JH, Foard D, Lane T, Youngstein T, Wechalekar AD, Bass P, Hawkins PN, Gillmore JD. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor // *Kidney Int*. – 2017. – 92(6). – p.1476-1483.
218. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2014. – 14(3). – p.435.
219. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015. – 86(9). – p.1036-43.

220. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians // *Orphanet J Rare Dis.* – 2013. – 20(8). – p.31.
221. Schmidt H., Cruz M. W., Botteman M. F., Carter J. A., Chopra A., Stewart M., Hopps M., Fallet S., Amass L. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review // *Amyloid.* – 2017. – 24(sup1). – p.111-112.
222. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama MS. Current and future treatment of amyloid neuropathies // *Expert Rev Neurother.* – 2014. – 14(12). – p.1437-51.
223. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Kawanami T, Kato T, Yamamoto M, Sobue G. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2012. – 83(2). – p.152-8.
224. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *Curr Opin Neurol.* – 2016. – 29(Suppl 1). – p.14-26.
225. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis // *Circulation.* – 2016. – 133(24). – p.2404-12.

226. Piram M. et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – 70(2). – p.309–314.
227. Piram M. et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – 73(12). – p.2168–2173.
228. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria // *Arthritis Rheum.* – 2011. – 63(1). – p.37-42.
229. Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – 68(12). – p.1827–1832.
230. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, Das D, Day J, Delahooke T, Dixon S, Elphick D, Hardie C, Hoeroldt B, Hooper P, Hutchinson J, Jones R, Khan F, Aithal GP, McGonigle J, Nelson A, Nkhoma A, Pelitari S, Prince M, Prosser A, Sathanarayana V, Savva S, Shah N, Saksena S, Thayalasekaran S, Vani D, Yeoman A, Gleeson D. UK Multi-Centre AIH Audit Group. Diagnosis, presentation and initial severity of Autoimmune Hepatitis (AIH) in patients attending 28 hospitals in the UK // *Liver Int.* – 2018. – 38(9). – p.1686-1695.
231. Martins NA, Furtado GE, Campos MJ, Leitão JC, Filaire E, Ferreira JP. Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis // *Acta Reumatol Port.* – 2014. – 39(4). – p.298-308.
232. Direskeneli H, Gül A. ISBD basic research perspectives. A preliminary "outline " for basic research workshop studies // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – 528. – p.293-299.

233. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. // *Lancet Lond. Engl.* – 1990. – 335(8697). – p.1078–1080.
234. Mourgues C, Pereira B, Vorilhon P, Soubrier M, Mathieu S. 2012 American guidelines for the management of gout as seen by general practitioners. Comment on "GOSPEL 3: Management of gout by primary-care physicians and office-based rheumatologists in France in the early 21 st century – comparison with 2006 EULAR Recommendations // *Joint Bone Spine.* – 2018. – 1. – p1297-1319
235. Saketkoo LA, Matteson EL, Brown KK, Seibold JR, Strand V. Connective Tissue Disease-related Interstitial Lung Disease Special Interest Group. Developing disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung disease // *J Rheumatol.* – 2011. – 38(7). – p.1514-1518.
236. Duan J, Xu Y, Zhu H, Zhang H, Sun S, Sun H, Wang W, Xie S. Relationship between CT activity score with lung function and the serum angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis on chest HRCT // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – 97(36)
237. Gertz M. Diagnosis of Amyloidosis. XVI International Symposium on Amyloidosis, 26-29March, 2018. Kumamoto: – 2018. – 555p.
238. Халафян А.А. Учебник Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.: Бином, 2007. – 600с.