

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»

Автореферат

диссертации на соискание степени доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научные консультанты**

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Мухин Николай Алексеевич**

Доктор медицинских наук профессор

**Лысенко Лидия Владимировна**

### **Официальные оппоненты**

**Смирнов Алексей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, НИИ нефрологии, директор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Прокопенко Елена Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

**Волгина Галина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, кафедра нефрологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова " Минздрава России

Защита диссертации состоится «13» октября 2020г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ.208.001.05 в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Государственной Центральной Научной Медицинской Библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) по адресу 119034, г.Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., доцент



**А.Е.Брагина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

За последние десятилетия существенно изменились многие представления, касающиеся проблемы амилоидоза. Установление гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл позволило приблизиться к пониманию механизмов развития отдельных форм амилоидоза, создать современную классификацию амилоидоза и обосновать дифференцированные подходы к лечению (Sipe JD, Benson MD и соавт., 2016). Значительно расширились возможности выявления амилоидоза на этапе ранних молекулярных изменений при изучении биомаркеров в биологических жидкостях и биопсированных тканях. Так, освоение современных методов выявления моноклональных белков дало основание для понимания проблемы моноклональной гаммапатии (МГ) и ассоциированного с ней AL-амилоидоза как значительно более частой, имеющей общетерапевтическое значение (Bradwell A.R., 2006, M.Gertz, 2018). AL-амилоидоз уже не относится к эксклюзивно редкой, трудной для диагностики патологии и априори неблагоприятной в отношении прогноза. В то же время, изучение молекулярных основ воспаления привело к признанию важной роли аутовоспалительных механизмов, основанных на активации врожденного иммунитета без вовлечения В и Т-лимфоцитов, в генезе такого осложнения хронического воспаления, как AA-амилоидоз (Мухин Н.А., 1981, Козловская Л.В., 1974, Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L., 1998). Внедрение в рутинную клиническую практику методов молекулярно-генетического исследования способствовало улучшению диагностики семейных форм амилоидоза (Adams D, Suhr OB и соавт., 2016).

Ключевой новационной чертой нынешнего периода является появление новых методов лечения, основанных на современных знаниях молекулярных основ патогенеза амилоидоза, которые изменили качество жизни больных амилоидозом, пролонгировали показатель общей выживаемости.

Возможности более ранней диагностики и новые подходы к лечению системного амилоидоза изменили к лучшему прогноз больных и одновременно оказали влияние на особенности клинического течения заболевания, структуру факторов риска. В связи с этим неизбежно встал вопрос о разработке новых критериев дифференциальной диагностики и ведения больных системным амилоидозом с учетом современных подходов к лечению.

### Степень разработанности темы

С учетом указанных достижений 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 тренды в

выживаемости больных. В практике ведения АА-амилоидоза используются недостаточно чувствительные методы диагностики воспаления, не позволяющие выявлять субклиническую активность и патогенетические варианты воспаления, от которых во многом зависит выбор 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. Разработка критериев оценки прогноза является одной из самых обсуждаемых тем в литературе. До недавнего времени в практике ведения больных системным амилоидозом мало учитывалась необходимость диагностики и лечения редких наследственных форм амилоидоза, эта проблема также входит в круг актуальных вопросов ведения больных амилоидозом.

### **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 мониторинга 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 междисциплинарный подход к ведению больных разными формами амилоидоза.

### **Научная новизна**

На базе многопрофильного стационара федерального значения проанализирован наибольший в отечественной медицинской практике опыт наблюдения 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. На основе изучения клинических особенностей отдельных форм системного амилоидоза создана основа для разработки современных медицинских стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза. Проведенное исследование позволило впервые обосновать индивидуальный подход к применению у больных системным амилоидозом молекулярно-биологических и генетических методов диагностики и улучшить результаты лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В клинических условиях на большой группе больных системным амилоидозом апробирована стратегия диагностики и лечения этого заболевания.

Показана недостаточная эффективность изолированного применения иммуногистохимического метода для точного установления клинического варианта системного амилоидоза, обоснована необходимость использования совокупности диагностических методов в соответствии с отработанным алгоритмом.

В предложенной стратегии установлены ключевые клинко-диагностические проблемы ведения больных отдельными формами системного амилоидоза. Применительно к АА-амилоидозу такой проблемой является адекватная диагностика субклинического воспаления, что имеет также и важное теоретическое значение, позволяя приблизиться к пониманию критериев относительно нового понятия «аутовоспаления». В работе показано, что к ключевым проблемам ведения больных AL-амилоидозом относятся надежная диагностика МГ, правильная оценка прогноза заболевания, с адекватным учетом различных межорганных взаимодействий в условиях системного поражения. Показано, что в прогрессирование AL-амилоидоза наиболее весомый вклад вносит выраженность и патофизиологический вариант кардиоренального синдрома. Продемонстрировано также значение других межорганных взаимодействий для прогрессирования амилоидоза.

Установлена практическая необходимость диагностики редких наследственных форм системного амилоидоза, обозначены этногенетические и клинические особенности ATTR в России.

### **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 (АВЗ) 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) является главным фактором прогрессирования заболевания, при этом первостепенной задачей является недопущение/торможение развития почечной недостаточности (ХПН), 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 эндемичных зон. Это является основанием для включения в современные стандарты обследования больных системным амилоидозом методов молекулярно-генетического выявления мутаций транстиретина и скинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция, которые в части случаев имеют преимущество перед морфологическими методами.

#### **Апробация работы**

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.).

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

#### **Личный вклад автора**

Самостоятельно осуществлен набор пациентов в исследование, их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование с личным заполнением специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт согласно составленному плану. Автором освоены методы 1) иммуноферментного определения SAA и S100A12 в сыворотке крови, 2) иммунотурбидиметрического метода Freelite для количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов на биохимическом анализаторе. Автор лично заполнял. Автором лично проведена статистическая обработка материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используются в практической работе нефрологических и ревматологического отделений клиники нефрологии, ревматологии и профпатологии им.Е.М.Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в лекционном курсе и практических занятиях со студентами кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, факультета фундаментальной медицины ФГОУ ВПО МГУ имени М.В.Ломоносова

#### **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 исследования и их обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 238 источников, из которых 13 отечественных и 225 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками, 25 таблицами, содержит 19 клинических наблюдений.

Выражаю глубокое уважение и приношу искреннюю благодарность за поддержку и повседневную помощь в работе над диссертацией своим научным консультантам – академику РАН профессору Н.А.Мухину, д.м.н. профессору Л.В.Лысенко (Козловской). Глубоко признателен зав.кафедрой внутренних профессиональных болезней и ревматологии, д.м.н., профессору С.В.Моисееву и главному врачу УКБ№3, к.м.н. В.В.Панасюку за оказанное доверие и предоставленную возможность выполнения работы в клинике нефрологии, профпатологии и ревматологии им.Е.М.Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)»

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Для изучения общей структуры форм системного амилоидоза проведен ретроспективный анализ всей совокупности больных амилоидозом (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 (мы признательны всем сотрудникам этого подразделения за оказанную помощь в работе).

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 (n=326) 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 АL – 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 АL (n=110; общее число больных системным АL среди 359 больных системным амилоидозом составило 140, 58 женщин, 82 мужчины, средний возраст 55лет, межквартильный размах – 47-65лет), а также небольшая группа АТTR (n=17, 5 женщин, 12 мужчин, средний возраст 57лет, межквартильный размах – 50-62лет), на которых отработывались основные выводы исследования. Указанные подгруппы больных амилоидозом использовались в качестве групп исследования при оценке эффективности диагностических подходов к типированию амилоидоза.

При изучении причин АА среди 110 больных выделяли группы ревматоидного артрита (РА) и других аутоиммунных заболеваний (n=53), семейных аутовоспалительных лихорадок (n=26), полигенных аутовоспалительных заболеваний (n=34). Среди больных АL (n=110) выделение подгрупп зависело 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 АL (n=140).

В рамках исследования проводили также пилотную оценку клинического маркера активности нейтрофилов кальгранулина С (S100A12). В исследование было дополнительно включено 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 МГМУ 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 (мы признательны всем сотрудникам этих учреждений за оказанную помощь в работе). В соответствии с этим больные были разделены на 2 подгруппы.

В первую подгруппу включено 46 больных АВЗ – 34 больных периодической болезнью (ПБ) и 12 больных другими семейными периодическими лихорадками (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 анализировали как самостоятельную подгруппу аутовоспаления.

Диагностику ПБ проводили по критериям Tel-Hashomer (1982). У 29 из 34 больных ПБ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

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.Mog, 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.

Ввиду отсутствия общепринятых критериев активности, у больных криопиринопатиями 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 (Piram M. et al, 2014).

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. гранулематозным полиангиитом (ГПА, гранулематоз Вегенера) (n=20), эозинофильным гранулематозным полиангиитом (ЭГПА Черга-Страусс) (n=3) и микроскопическим полиангиитом (МПА, n=1). В группу аутоиммунных заболеваний были включены также больные с РА (n=15), и аутоиммунным гепатитом (АИГ, n=6).

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

Для проверки результатов исследования использовали также небольшую группу (n=7) так называемых полигенных АВЗ, в развитии которых не доказано принципиального значения специфических механизмов иммунитета, но предполагают преимущественное участие аутовоспалительных механизмов. В эту подгруппу было включено 4 больных анкилозирующим спондилоартритом, 1 – интерстициальной болезнью легких, 1 – подагрой и 1 – болезнью Бехчета.

Для диагностики анкилозирующего спондилоартрита использовали модифицированные Нью-Йоркские критерии, болезни Бехчета – Международные критерии диагностики болезни

Бехчета (ISBD, 1990), подагры – рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2006г.). 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). Значение BVAS 0-1 балла указывало на ремиссию, значение более 3 – на активность васкулита.

Оценку активности РА проводили по индексу DAS 28. При значении DAS28 менее 3,2 диагностировали ремиссию заболевания, показатель более 3,2 расценивали как активность.

Активность анкилозирующего спондилоартрита определяли с помощью комбинированного индекса ASDASCOЭ. На ремиссию заболевания указывало значение индекса менее 1,3, при уровне более 1,3 констатировали активность артрита.

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.).

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.

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.

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/м<sup>2</sup>). 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 больных группы моногенных АВЗ обусловлен их генетической природой, табл.1).

**Таблица 1. Общая характеристика групп исследования S100A12 – больные моногенными 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 соответствии с задачами работы было проведено еще одно пилотное исследование влияния предрасполагающего воспалительного заболевания на концентрацию амилоидогенного белка-предшественника SAA. В эту подгруппу 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 анализируемыми суставными заболеваниями с целью унификации шкалы оценки активности полиартрита использовали наиболее общие параметры активности, учитываемые широко известным индексом DAS4 – индекс Ричи, число припухших суставов, СОЭ, оценка больным состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале. Рассчитывали также индексы, направленные на оценку функции суставов – индексы Ли, HAQ.

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 иммуноферментным методом, в группе АЛ проводилось регулярное мониторирование МГ с применением высокочувствительных методов иммунофиксации и количественного определения свободных ЛЦИ на базе лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ (мы признательны всем

сотрудникам этого подразделения за оказанную помощь в работе). В этой связи исследование в основных группах хорошо прослеженных больных амилоидозом (AA 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. Исследование SAA проводили методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием Biosource HuSAA ELISA Kit (мы признательны всем сотрудникам межклинической иммунологической лаборатории Первого МГМУ им.И.М.Сеченова за оказанную помощь в работе).

На каждого пациента заводили папку с выписными эпикризами, результатами исследований, которые вносили в электронную базу данных программного пакета Statistica 8.0.

### **Методы статистической обработки**

С помощью программного пакета Statistica 8.0 проводили статистические расчеты. Клинические параметры в большинстве случаев носили качественный характер либо количественный с распределением, отличным от нормального, что предопределило выбор методов непараметрической статистики –  $\chi^2$ -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  $\chi^2$  Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

### Структура клинических вариантов системного амилоидоза.

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 которых у 326 был четко установлен тип амилоидоза.

Согласно нашим данным АА-амилоидоз выявлен у 46 больных среди 152 после 2006г. против 90 среди 153 пациентов до 2006г. ( $p=0,00001$ , рис.1), что указывает на очевидное уменьшение частоты этого типа амилоидоза. Одной из важных причин, объясняющих этот факт, представляется улучшение методов диагностики плазматочных дискразий и связанных с ней форм амилоидоза. 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.,  $p=0,0017$ ).

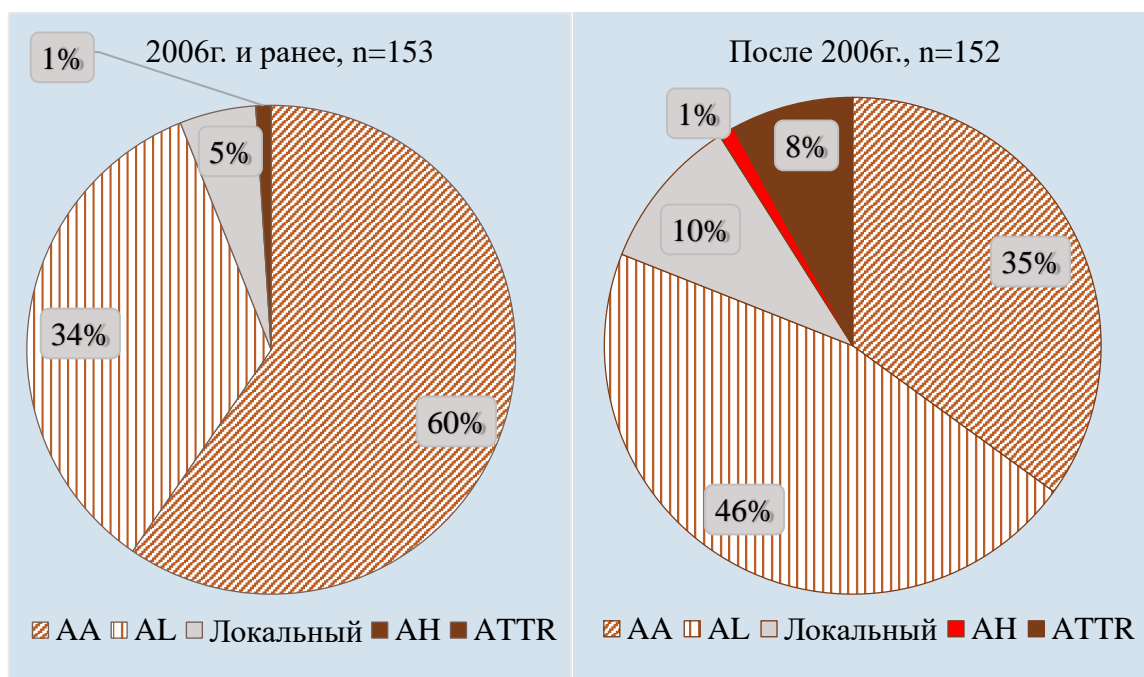


Рисунок 1. Частота разных форм амилоидоза до и после 2006г.

Еще одной тенденцией последних лет является увеличение среди больных системным амилоидозом доли наследственного АТТР с 1 до 8% ( $p=0,0109$ , рис.1), что явилось следствием повышения в последние годы доступности генетической диагностики мутаций ТТТ. Общая (без разделения на временные интервалы) частота АТТР 6% (у 17 больных из 326) приближается к общеевропейскому уровню для неэндемичных зон 10%.

### 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 изменении сродства к красителю конго-красный при подщелачивании щелочным гуанидином, которое при наличии АА-амилоида исчезает очень быстро – в течение 1-2 минут и сохраняется в течение 1-2 часов при AL- и ATTR-амилоиде. Несмотря на косвенный характер типирования, этот метод позволял с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью отличать АА-тип амилоида (табл.2)

**Таблица 2. Операционные характеристики эффективности типирования АА-амилоида тинкториальным методом с щелочным гуанидином\***

Результаты теста	Тип амилоида	
	АА	Не-АА
АА	16	5
Не-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, не-АА – сохранение конгофилии в течение 1-2 часов, несмотря на экспозицию щелочным гуанидином

Оценка клинической информативности теста по показателю отношений правдоподобия, согласно требованиям ГОСТа 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов», указывала на умеренные основания (показатель ОтП+ – располагается в диапазоне 5-10, ОтП- – в диапазоне 0,1-0,2) для диагностики АА-амилоидоза и, следовательно, окончательное решение возможно лишь с помощью применения дополнительных методов. Применение метода тинкториального типирования для диагностики AL (Чувствительность 92,9%, специфичность 75%, ОтП+ 3,716, ОтП- 0,0952) или ATTR (Чувствительность 80%, специфичность 35,71%, ОтП+ 1,2444, ОтП- 0,56) было малоэффективным.

Применение иммуногистохимического метода типирования AL-типа амилоида у наших пациентов также показало, что этот метод дает лишь умеренные основания для диагноза (Чувствительность 50%, специфичность 100%, ОтП+ 6,9999, ОтП- 0,5384) 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 совокупность причин – снижение аффинности антисыворотки вследствие модификации антигенных детерминант ЛЦИ в процессе агрегирования в составе амилоида, ошибки интерпретации морфологом, в т.ч. вследствие применения малоэффективной грубой 4-балльной шкалы, неспецифическое связывание других типов ЛЦИ с амилоидом.

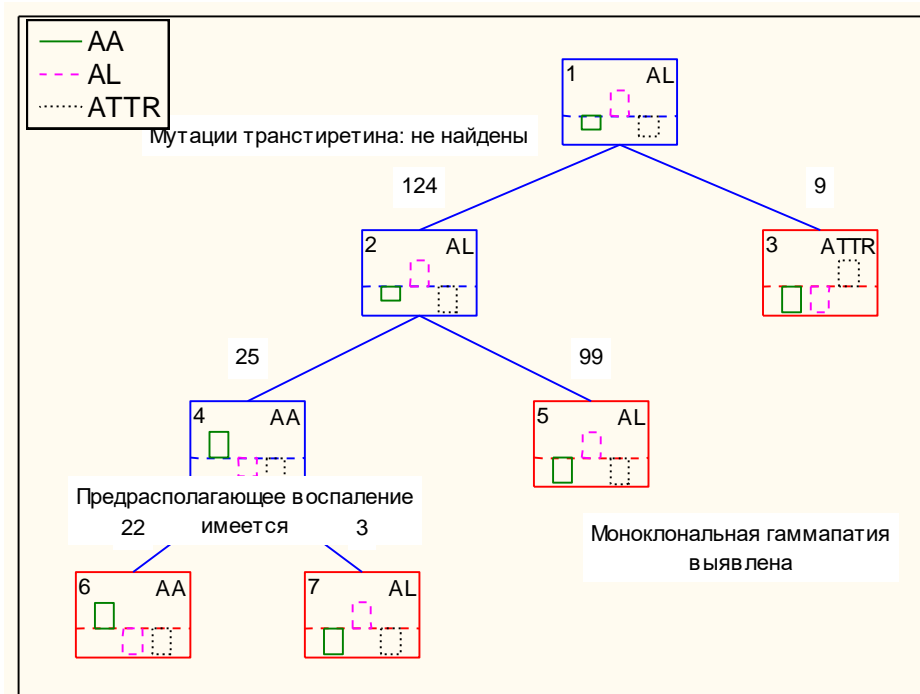
В настоящее время в сообществе исследователей, занимающихся проблемами системного амилоидоза, уже сформировалось мнение, что в процессе диагностики и типирования амилоидоза невозможно предложить единственный метод с абсолютной информативностью. В частности, на это указывал также один из наиболее авторитетных 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.

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.

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, вероятно, в результате длительного многолетнего течения стало фактором отбора аномального клона плазматических клеток с развитием МГ, что послужило причиной трудностей в дифференциальной диагностике варианта амилоидоза.

При изучении дифференциально-диагностической ценности сочетания результатов тинкториального и/или иммуногистохимического типирования с основными клиническими предпосылками (наличие мутации транстиретина, МГ и предрасполагающего хронического воспалительного заболевания) необходимо учитывать, что большинство названных параметров являются качественными и по преимуществу дихотомическими («признак имеется/отсутствует»), поэтому из методов, оцененных в многофакторном анализе, был выбран метод деревьев классификации. Это позволило разработать диагностический алгоритм с трехэтапным ветвлением (рис.2.). В качестве способа классификации применяли метод дискриминантного одномерного ветвления. Автоматическое ветвление завершалось либо достижением полной безошибочной диагностики каждой формы, либо накоплением в звене 5 и

более ошибок. 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 анализу в других узлах.)



**Рисунок 2. Алгоритм определения типа амилоидоза по клиническим признакам (метод деревьев классификации).**

Первая ветвь предполагала исследование мутаций транстретина, 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 AA-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 транстретина – 56 баллам), по этой причине результаты типирования амилоида не включены в расчет окончательного диагностического алгоритма.

При применении указанного алгоритма в группе обследованных нами больных была допущена всего одна ошибка – одна больная AA-амилоидозом была расценена как имеющая 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, кроме того 2 из 3 этих пациентов поступили в нашу клинику до 2006г., когда современные методы высокочувствительной диагностики МГ были недоступны. Однако, результаты типирования (у 1 – тинкториального, у другого – иммуногистохимического) позволяют предполагать у них AL-амилоидоз.

Показатели эффективности примененного диагностического алгоритма сведены в единую таблицу клинической эффективности в соответствии с требованиями упоминавшегося ранее ГОСТа (табл.3).

**Таблица 3 Операционные характеристики эффективности диагностики разных типов системного амилоидоза с помощью разработанного диагностического алгоритма**

Результаты оценки	Тип амилоида	
	AA	He-AA
AA	22	0*
He-AA	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 основным способом объективизации и нивелирования ошибок применения алгоритма являются методы гистохимического типирования.

#### **АА-амилоидоз - проблемы диагностики, оценки прогноза и лечения.**

Клинические проявления АА-амилоидоза суммированы в табл.4. Главным проявлением АА-амилоидоза среди 140 больных АА-амилоидозом была протеинурия (ПУ, у 105 из 109 – 95,41%). АА-амилоидоз проявлялся нефропатией с изолированной ПУ (60%) или в сочетании с гематурией (40%). Нефротический синдром (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.

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

Среди наших больных АА был индуцирован хроническими инфекциями у 8,96% (табл.4,5), бронхоэктазиями (у каждого второго) и остеомиелитом (у каждого четвертого). Доминирующей причиной АА был РА (у 39,55% больных, табл.5).

Однако доля РА среди других причин также, как и доля хронических инфекций, в настоящее время имеет тенденцию к уменьшению. Особенно четко эта тенденция прослеживается при сравнении частоты АА среди больных РА до 2002г (48%), когда появились первые больные в нашей группе исследования, получающие ингибиторы ФНО- $\alpha$ , и после 2002г. (34%), когда этот метод лечения стал широко применяться. Учитывая, что уровень ошибки достоверности этого снижения составил 0,1103 (т.е. 10%, а не общепринятые 5% ошибки), можно сделать вывод лишь о тенденции, для которой при численности групп 52+80=132 можно признать допустимым уровень ошибки, близкой к 10%.

По-видимому, широкое внедрение методов базисной терапии, в т.ч. современных средств антицитокиновой терапии, которые считаются, в целом, более безопасными и активно внедряются, несмотря на высокую затратность, стало основной причиной тенденции к снижению доли РА среди причин АА.

С другой стороны, можно выделить 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.

**Таблица 4. Основные клинические проявления у больных АА-амилоидозом, n=141**

Клинический синдром	Число больных			Синдром отсутствует	Всего
	Всего	в т.ч. с НС	в т.ч. с ХПН		
Нефропатия	109	62	44	1	110
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
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
С АГ	10мм (межквартильный размах 9-11,5мм)				
Без АГ	8мм (межквартильный размах 8-10мм)				
ХСН	19	13	13	90	109
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				
		ХСН имеется	ХСН отсутствует		
АГ имеется	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					
Ортостатическая гипотензия	0			110	110
Эпизодическая или хрон. Диарея	26	13	21	83	109

\* МЖП – межжелудочковая перегородка

С учетом больных с редкими заболеваниями, в патогенезе которых также присутствует существенный аутовоспалительный компонент (3 пациента с болезнью Кастльмана, 3 – с аортоартериитом Такаясу и 2 – с хроническим саркоидозом), совокупная группа заболеваний с

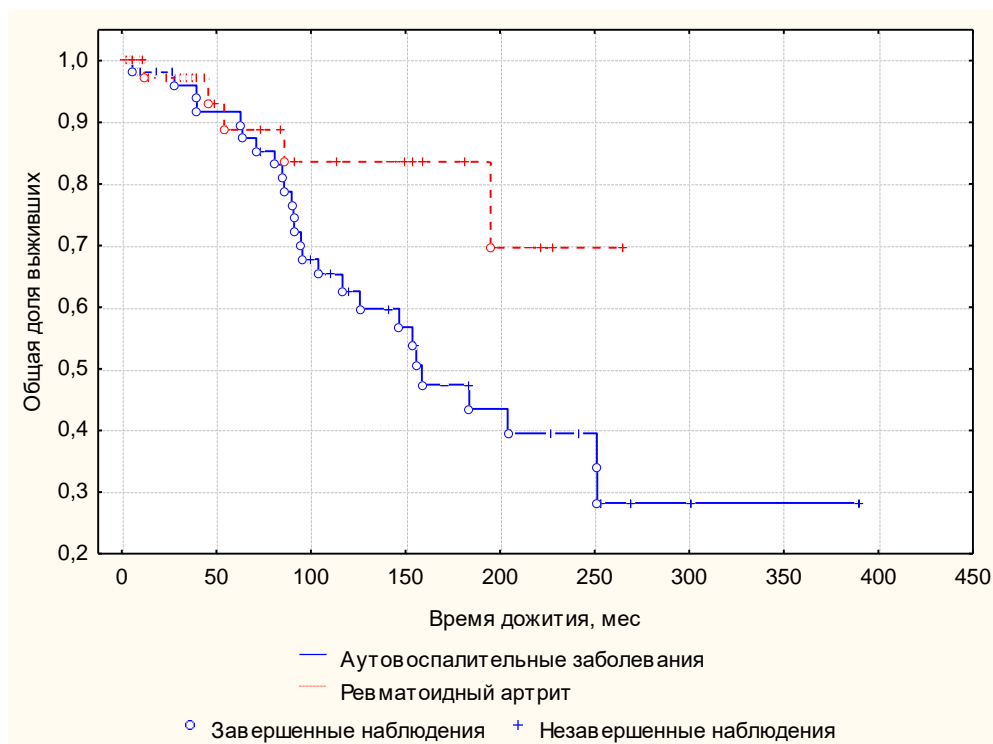
преимущественно аутовоспалительным механизмом составила 53,7% и в настоящее время может быть признана доминирующей среди причин АА.

**Таблица 5. 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		40,3
РА	53		39,55	
Системная красная волчанка (СКВ)	1		0,75	
Полигенные АВЗ		31		23,88
Анкилозирующий спондилоартрит	13		9,7	
Псориатическая артропатия	6		4,48	
Ювенильный хронический артрит	4		2,99	
Болезнь Стилла	1		0,75	
Хронический язвенный колит	3		2,24	
Болезнь Крона	4		2,99	
СПЛ		28		20,9
ПБ	24		17,91	
Синдром Макла-Уэллса	2		1,49	
TRAPS	2		1,49	
Хронические нагноения		12		8,96
Бронхоэктазии	6		4,48	
Остеомиелит	3		2,24	
Хронический сепсис	1		0,75	
Агаммаглобулинемия	1		0,75	
Туберкулез	1		0,75	
Другие причины		9		6,72
Болезнь Кастльмана	3		2,24	
Саркоидоз	2		1,49	
Аортоартериит Такаясу	3		2,24	
РА с остеомиелитом	1		0,75	

Число летальных исходов среди АА составило 22 из 110 хорошо прослеженных больных группы исследования, что опровергает фатальное отношение к амилоидозу как неизлечимой болезни. У всех 14 умерших больных СПЛ и полигенными АВЗ летальный исход наступал в условиях сформировавшейся уремии, в то время как, только у 3 из 8 умерших больных РА отмечалась хроническая болезнь почек (ХБП) 4 или 5 стадии. 5 остальных больных РА умерли от сердечно-сосудистых и иных внепочечных осложнений, причем у 3 из них сохранялась нормальная функция почек. Таким образом, у больных РА в отличие от больных полигенными АВЗ шансы летального исхода в условиях уремии (отношение шансов=0,044, дов.интервал 0,004-0,484), были существенно ниже шансов летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов=4,16, дов.интервал 0,6-26,29).

Анализ кривых почечной выживаемости (рис.3) также показывает, что приблизительно 70% больных РА, осложненным амилоидозом, так и не достигает уремии, в отличие от больных АВЗ. Если к 14 годам от начала амилоидоза 53% больных АВЗ нуждаются в гемодиализе, то среди больных РА гемодиализ к этому времени необходим только 16,561%.



**Рисунок 3. 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 эффективный 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 различия между кривыми почечной выживаемости у больных РА, СПЛ и полигенными АВЗ ( $\chi^2 = 6,71914$ ,  $df=2$ ,  $p=0,03476$ ), в первую очередь связаны с низкой почечной выживаемостью подгруппы больных полигенными АВЗ, отрицательный вклад которой (-343, расчет по процедуре Ментела) в итоговое время почечной выживаемости противопоставлен сумме вкладов у больных РА (206) и СПЛ (137).

По всей видимости, более быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии, основного проявления АА, у больных с полигенными АВЗ обусловлено менее широким применением у них 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).

Отказу от активной базисной терапии у больных с полигенными АВЗ, вероятно, способствуют не только представления о неэффективности стандартной базисной терапии у этих

больных, но и более мягкое течение артрита без формирования суставных деструкций в течение длительного времени.

В этой связи необходимо отметить, что риск АА сопряжен не столько с клиническими проявлениями активности воспаления, сколько с уровнем секреции амилоидогенного 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 со многими клиническими параметрами активности полиартритов – функциональным индексом Ли ( $R=0,44$ ), индексами HAQ ( $R=0,42$ ), Ричи ( $R=0,44$ ), EULAR ( $R=0,49$ ), продолжительностью утренней скованности ( $R=0,46$ ). Однако в подавляющем большинстве случаев величина коэффициентов корреляции соответствовала уровню косвенной связи, не позволявшему установить прямые соответствия. Низкая чувствительность клинических параметров, в т.ч. традиционных – «С»-реактивного белка (СРБ), для оценки риска амилоидоза и, в частности, выработки амилоидогенного белка-предшественника связана с тем, что уже при небольшом увеличении значения клинического параметра достигались максимальные значения SAA. Так, превышение нормального значения СРБ в среднем отмечалось при уровне SAA 267,4 мг/л (27 норм), что указывает на более высокую чувствительность SAA в диагностике активности воспаления, чем уровень СРБ и клинических проявлений полиартрита.

У больных с ремиссией или низкой активностью полиартрита уровень SAA был существенно ниже (73,89 мг/л,  $U=47$ ,  $p=0,001021$ ), чем у больных с высокой активностью (217,66 мг/л), однако, даже в ремиссии его уровень не снижался ниже 50 мг/л (при норме 10 мг/л), что указывает на сохраняющуюся амилоидогенность субклинического воспаления и, соответственно, риск прогрессирования амилоидоза. При значениях SAA 80 мг/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 50 мг/л и более (у 30 больных против 5 больных с более низким уровнем SAA) отмечались более быстрые темпы прогрессирования АА ( $F=1,762527$ ,  $p=0,05026$ , рис.13) 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 профилактики повышенной продукции белка-предшественника амилоида. В настоящее время эта задача более успешно решается в случае РА, у больных с полигенными АВЗ необходим более активный подход к этого рода 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,  $p=0,00884$ ), несмотря на то, что эффективное лечение эти пациенты, до установления диагноза, как правило, тоже не получали (21 из 23 - 91,3%).

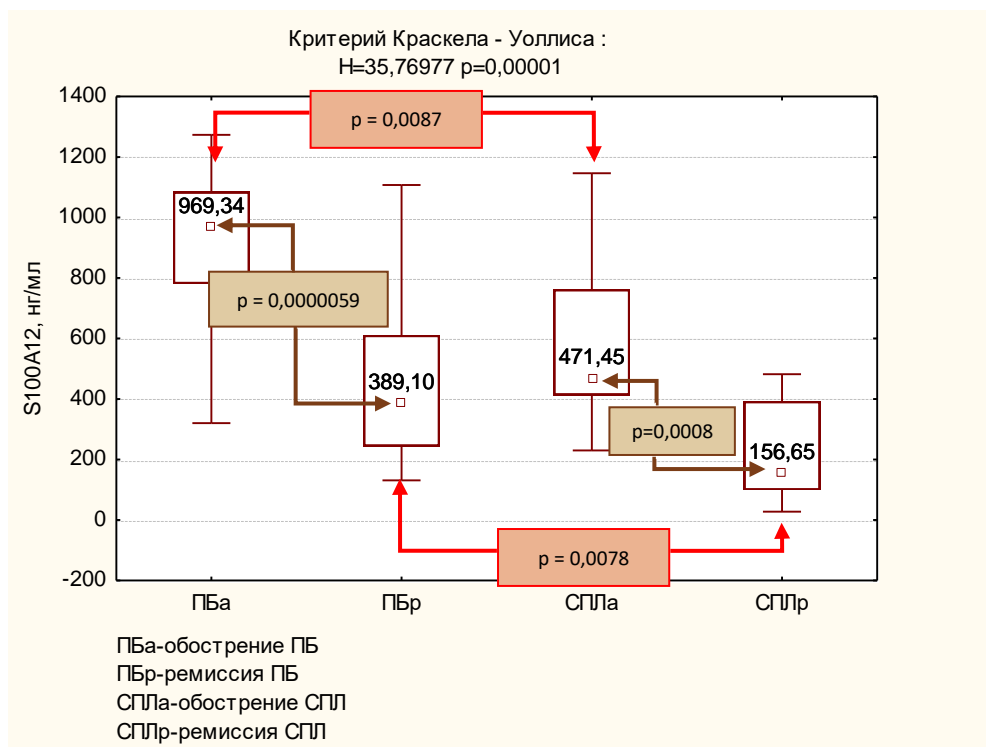
По-видимому, эффективная терапевтическая стратегия в отношении ПБ и более высокая приверженность больных ПБ к постоянному лечению колхицином и возможности применения антицитокиновой терапии у больных с неполным эффектом колхицина в настоящее время стали главной причиной уменьшения доли ПБ среди больных АВЗ как причины АА. Существенные успехи достигнуты также в диагностике и лечении более редких СПЛ.

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 (ПБ и другими СПЛ – криопиринопатиями, TRAPS) и 7 больных полигенными АВЗ (анкилозирующий спондилоартрит, подагра, болезнь Бехчета) в сравнении с 45 больными аутоиммунными заболеваниями (РА, ANCA-ассоциированные ГПА, ЭГПА, МПА, а также АИГ).

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 у здоровых уровень S100A12 не превышает 120нг/мл, можно констатировать, что даже в условиях клинической ремиссии с помощью S100A12 эффективно выявляется субклиническая активность воспаления. Уровень S100A12 был выше ( $Z=3,72$ ,  $p=0,00014$ ) у больных ПБ (788,45нг/мл, 417,50-1015,18), также 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.4). 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. В то же время полученные данные свидетельствуют, что колебания S100A12 позволяют не менее эффективно различать обострение и ремиссию также криопиринопатий и TRAPS.

Анализ уровня S100A12 в сыворотке у больных полигенными АВЗ оказался сопоставимым с группой криопиринопатий и TRAPS. Так уровень S100A12 во время обострения заболеваний составил в среднем 518,28нг/мл (428,52-649,47), что заметно выше ( $Z=-2,12$ ;  $p=0,0034$ ), чем в ремиссию – 116,02нг/мл (110,03-139,59) и существенно не отличался от этого показателя у

больных криопиринопатиями и TRAPS (в период активности:  $z=0,71$ ;  $p=0,48$ , и в фазу ремиссии:  $z=0,53$ ;  $p=0,63$ ).



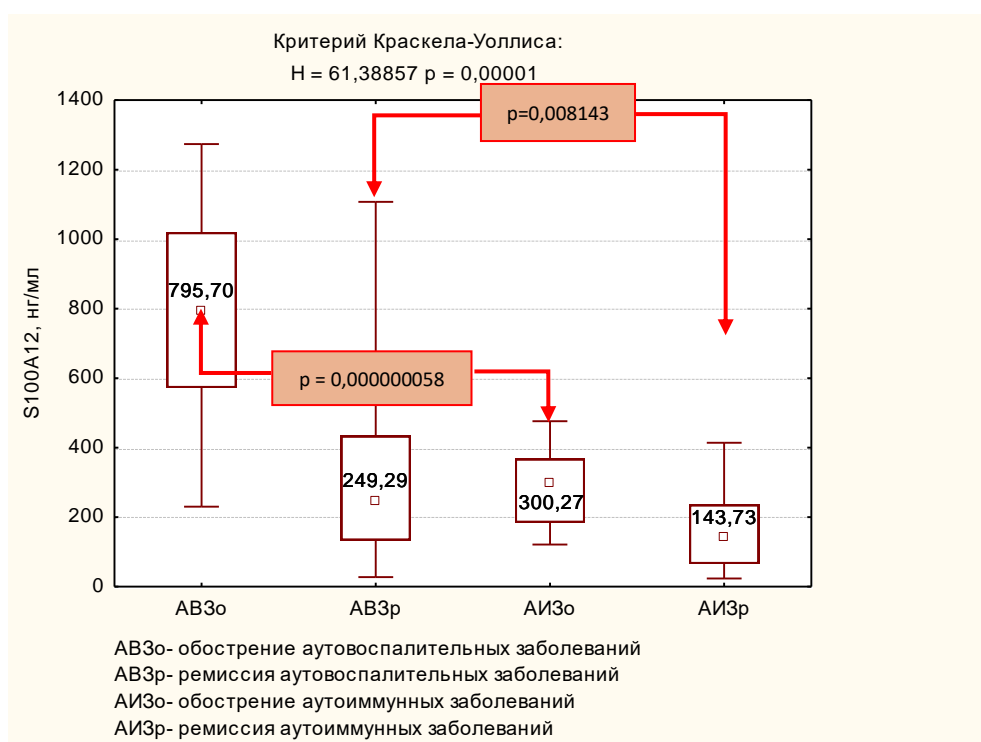
**Рисунок 4 Сывороточный уровень S100A12 у больных с ПБ и СПЛ при их обострении и ремиссии**

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 уровнях 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. Аутовоспалительная природа подагры в настоящее время уже не оспаривается.

Объединение полигенных АВЗ и СПЛ в одну группу АВЗ в противопоставлении аутоиммунным заболеваниям позволило выявить очевидную разницу между ними по уровню S100A12 как в период обострения, так и в ремиссию (рис.5).

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

Несмотря на нерешенность ряда проблем, в целом в настоящее время можно констатировать существенное улучшение показателя общей выживаемости больных АА-амилоидозом с 13 лет в середине 90-х (О.М.Виноградова, Е.Н.Кочубей и соавт.) до 18 лет по собственным данным. Одновременное построение таблиц дожития показывает, что у пациентов, переживших срок 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни составляет еще +10,5 лет.



**Рисунок 5. Сывороточный уровень S100A12 у больных с обострением и ремиссией аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний**

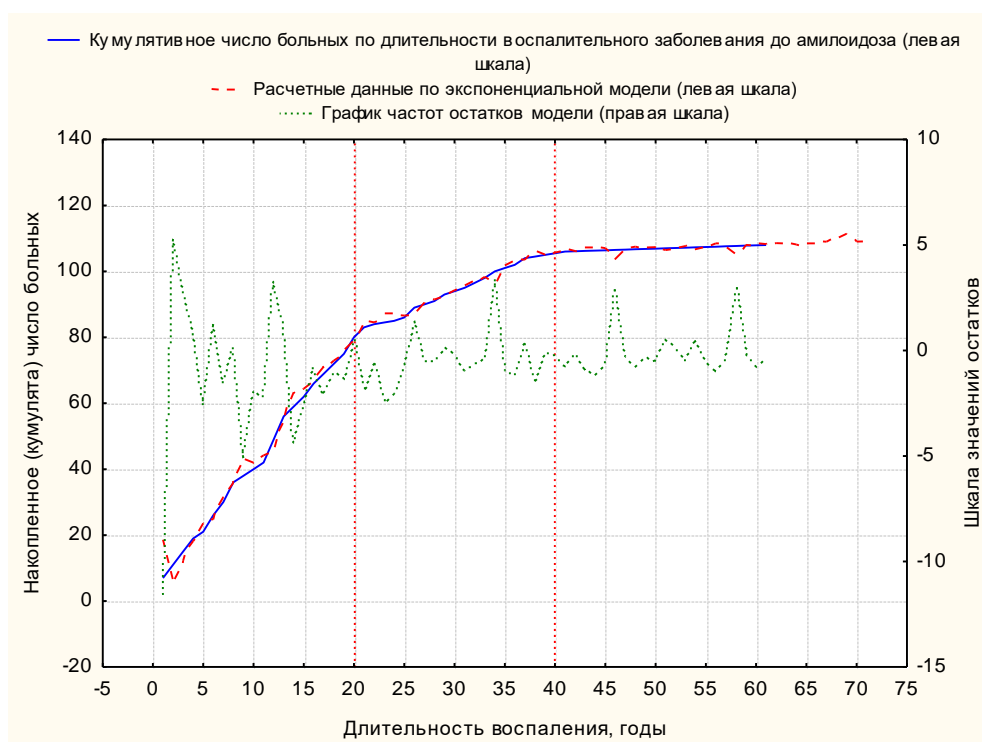
**Таблица 6. Регрессионная модель факторов выживаемости АА-амилоидоза**

	Эффективность модели: $\chi^2=58,9085$ , $df=7$ , $p=0,000001$						
	$\beta$	станд. ошибка	t- критерий	Коэфф. Экспоненты	Стат. Вальда	p	Ранг фактора
Динамика креатинина	-1,74	0,41	-4,25	0,18	18,08	0,000021	1
Основная схема лечения	1,58	0,58	2,72	4,87	7,38	0,006617	2
Сахарный диабет	1,52	0,77	1,99	4,58	3,94	0,047062	3
Продолжительность терапии	1,01	0,47	2,16	2,73	4,66	0,030823	4
Стадия амилоидоза почек	0,88	0,39	2,26	2,41	5,09	0,024047	5
Возраст	0,05	0,02	2,40	1,05	5,77	0,016293	6
Длительность болезни до диагноза	-0,02	0,01	-3,97	0,98	15,75	0,000073	7

В регрессионной модели, оценивающей зависимость времени жизни от различных клинических факторов (табл.6) наиболее неблагоприятное влияние на прогноз оказывало прогрессирование азотемии, следующим по важности являлось отсутствие активной терапии предрасполагающего воспалительного заболевания и ее продолжительность. Несколько меньшее значение имели возраст больного, длительность установления диагноза и стадия (наличие ПН) амилоидной нефропатии к моменту установления диагноза.

Построение предсказывающей модели развития АА-амилоидоза в зависимости от времени, прошедшего с начала воспалительного заболевания, методом временных рядов показало наличие

во временном ряду первой фазы относительно частого развития АА (у 7 из 110 больных в течение 1 года и затем у 4-5 больных ежегодно), длительность этой фазы – 15-20 лет. 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. Выявленная тенденция лучше всего аппроксимируется экспоненциальной моделью, кумулята которой показана на рис.6 и обладает очень высокой предсказательной силой, что видно по практически полному совпадению наблюдаемой и предсказанной кумулята. 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.



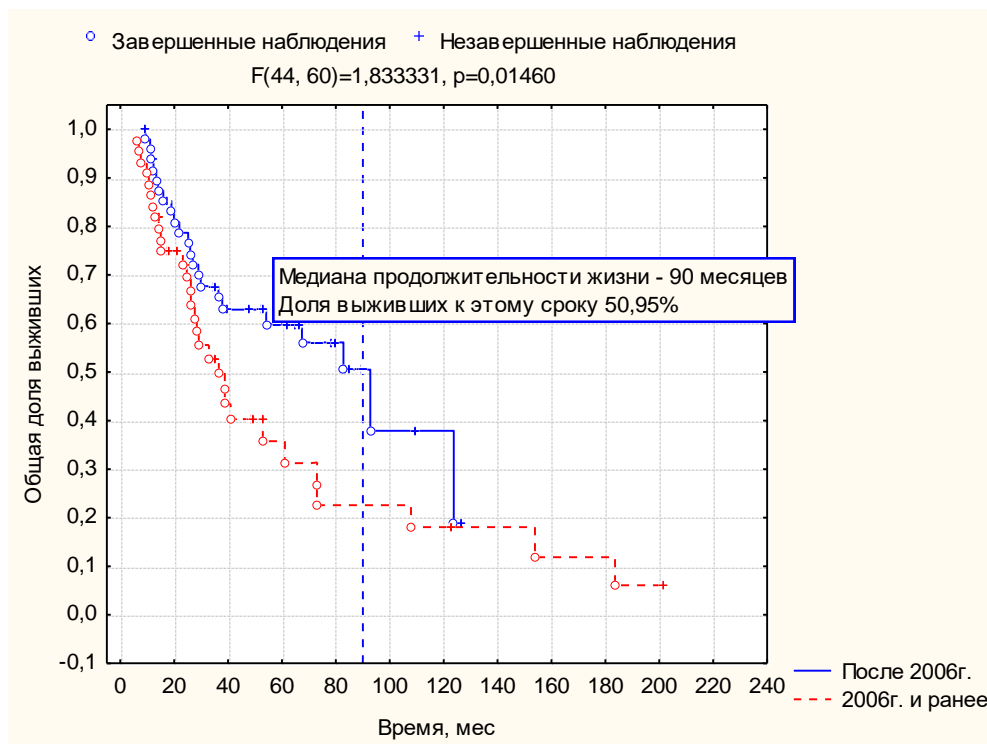
**Рисунок 6. Кумулятивная частота развития АА-амилоидоза в зависимости от длительности воспалительного заболевания. Аппроксимация экспоненциальной зависимостью.**

### **AL-амилоидоз – клиническая характеристика, алгоритм диагностики, оценка методов лечения**

Одним из ключевых элементов диагностики AL-амилоидоза является выявление МГ – необходимой предпосылки для развития этого типа амилоидоза. Применение современных методов высокочувствительной диагностики МГ, включающих, в дополнение к стандартному электрофорезу, иммунофиксацию крови и мочи, и количественное определение свободных

легких цепей иммуноглобулинов (ЛЦИ) в сыворотке крови позволило в полной мере выявлять олигосекреторные варианты МГ – менее 500мг/л. Среди больных группы исследования медиана продукции ЛЦИ при первичном AL составила 135,08 (79,8-287,65) мг/л для каппа-типа и 122,9 (78-227,25) мг/л для лямбда-типа, т.е. содержание свободных каппа ЛЦИ превышало норму в среднем в 8 (25-75% – 4,44-29,47) раз и лямбда ЛЦИ – в 5 (25-75% – 3,17-9,25) раз, в подавляющем большинстве случаев у больных AL отмечалась продукция ЛЦИ лямбда-типа – у 81,7% ( $p=0,00001$ ). Применение традиционных методов иммуноэлектрофореза не позволило бы выявлять МГ у больных AL. Медиана костномозговой плазматизации при первичном AL составила 4(2,5-7)%. Поскольку 80,7% больных первичным AL полностью не соответствуют критериям множественной миеломы они не могут получить квоту на лечение в рамках государственной системы здравоохранения, в связи с чем существенно затруднено патогенетическое лечение, несмотря на существенные его успехи.

Внедрение современных методов диагностики МГ в рутинную клиническую практику ведения больных AL в 2006г., наряду с началом применения современных методов лечения плазматочных дискразий, стало ключевым фактором увеличения продолжительности жизни больных AL в настоящее время ( $F(44, 60)=1,833331$ ,  $p=0,01460$ ) по сравнению с периодом до 2006г. (рис.7). 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, в то время как до начала 90-х годов она составляла лишь 12 месяцев (Kyle R. et al., 1995).



**Рисунок 7. Выживаемость больных AL до и после 2006г.**

Таблица 7 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 $\geq 25$ г/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%					
	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%					
Поражение печени	76 70%					
Увеличение печени	66 60,5%					
Внутрипеченочный холестаз ( $\uparrow$ ЩФ, $\gamma$ ГТ)	52 48%					
Холестаз с кожным зудом и желтухой	20 18%					
Ортостатическая гипотензия	49 47%					
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 геморагии	29 26,5%					
Лимфаденопатия	18 16,5%					

Клинические проявления AL сгруппированы в табл.7. Самым частым проявлением AL, как и AA, 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 (ХБП 3-5 стадии). У 18 больных (17%) с нефропатией развитие ХПН опережало развитие НС. У этих больных имелись гемодинамические факторы развития ХПН, обусловленные системностью поражения в рамках AL с развитием ортостатической гипотензии 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 ( $\chi^2=4,98184$ ,  $df=1$ ,  $p=0,025617$ ).

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

Заслуживает также внимания относительная редкость (29%) низковольтажной ЭКГ, которую считают типичным проявлением AL и связывают с накоплением электрически неактивных амилоидных депозитов в миокарде. Приблизительно у каждого четвертого больного (16 из 66) развитие ХСН опережало утолщение стенок миокарда, что дает основания предполагать также возможность истинной компенсаторной гипертрофии в ответ на развивающиеся нарушения внутрисердечной гемодинамики. Имеется связь утолщения миокарда с развивающейся ХПН ( $U=741,0000$ ,  $p=0,005908$ ). 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 значительно хуже показатели выживаемости (F-критерий Кокса (52, 50)=2,219645,  $p=0,00265$ ).

Среди различных параметров внутрисердечной гемодинамики чаще всего выявлялись нарушения диастолической функции (73%), обычно, с преобладанием I типа диастолической дисфункции 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 миокарде.

Следующим по частоте проявлением AL после нефропатии и кардиопатии было поражение печени (70%), проявляющееся обычно увеличением размеров, нередко определялась гигантская безболезненная печень с пальпируемым краем каменистой плотности, характерны лабораторные признаки внутрипеченочного холестаза. Печеночная недостаточность и портальная гипертензия 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.

Тяжелым проявлением AL является ортостатическая гипотензия (47%), которая у 17% больных является причиной тяжелой сосудистой недостаточности с развитием синкопальных состояний и создает высокий риск летального исхода ( $\chi^2=5,30111$ ,  $df=1$ ,  $p=0,021314$ ).

У 16 из 23 больных с ортостатической гипотензией отмечались нарушения моторики кишечника, частота которых в общей группе составила 21%, при этом беспокоили послабления стула или профузная диарея, у 3 из 23 развились явления атонии, которые резко ухудшали состояние больных.

При осмотре невролога у 22% больных выявлена периферическая полиневропатия (22%), которая, однако, редко была причиной активных жалоб, проявлялась парциальными или симметричными восходящими нарушениями чувствительности. Лишь у 2 из 24 больных с полиневропатией отмечалось прогрессирующее поражение периферической нервной системы.

Амилоидоз мягких тканей проявлялся макроглоссией (15%) миопатией (17%), у 26,5% отмечалась периорбитальная пурпура, рецидивирующая уже при легком касании кожи век. У 1 больного кожный геморрагический синдром сочетался с эпизодической макрогематурией из-за поражения амилоидом мочевого пузыря. Гематурия рецидивировала при значительном натуживании, у 1 больного кожные геморрагии были связаны с ингибиторной коагулопатией, имитирующей гемофилию, у этого больного моноклональные иммуноглобулины обладали способностью ингибировать XI фактор коагуляционного каскада.

Данные таблицы 7 суммируют все клинические проявления AL, однако для описания последовательности клинических событий в процессе прогрессирования необходимо, пользуясь

терминологией французского автора известной монографии «Рождение клиники» М.Фуко, насыщение «плоскости» таблицы «объемом» времени.

При этом следует учесть, что 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 вынуждены некоторое время ожидать проведения исследований, в то же время продолжительность жизни больных AL при естественном течении составляет в среднем 12 месяцев. Поэтому объединение в рамках одного события симптомов, зафиксированных по отношению друг к другу во временном интервале более 6 месяцев, не позволяет описать хронологию заболевания. С учетом этих рассуждений все клинические проявления, диагностированные в интервале не более 6 месяцев, были нами сгруппированы 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, ортостатической гипотензии, 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 (25-75% – 8-23) месяцев присоединились новые клинические проявления, что позволило выделить у этих больных развитие хронологического события 2. Если в дебюте у больных, как правило, имелось 2 (25-75% – 1-4) клинических синдрома, то ко времени события 2 обычно присоединялось еще 3 синдрома и в среднем диагностировано 5 (25-75% – 3-6) синдромов. Важность события 2 подчеркивается тем, что обычно за этим событием в среднем через 5 (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.9). Всего в течении AL-амилоидоза выделено 5 событий (табл.8), однако 3-5 события, по-видимому, являются отражением замедленного прогрессирования естественного или под влиянием лечения варианта течения и не являются фактором неблагоприятного прогноза болезни в целом. Наиболее важными событиями, охватившими большинство больных и определившими дальнейшее течение заболевания, являются события клинического дебюта и 2-е событие. Из таблицы 8 видно, что к событию 2 у больных развивался практически весь спектр клинических проявлений.

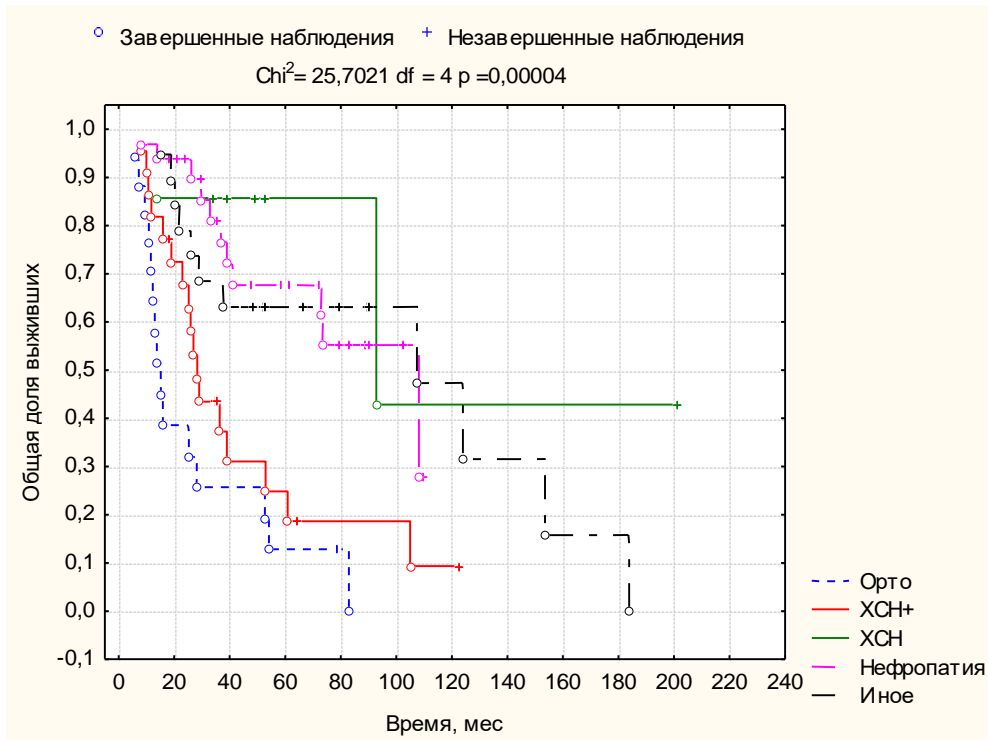
Подробное рассмотрение клинических проявлений в рамках выделенных событий показало, что в дебюте заболевания у 34% больных имелись признаки ХСН (37, т.е. приблизительно половина всех больных, развивших ХСН, имели этот синдром как начальное проявление), у 29% (у 32) развился НС, у 14% (у 15) – ортостатическая гипотензия. Относительно редко на этом этапе у больных встречалась ХПН (у 8 больных – 7%). Среди указанных дебютных синдромов наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость оказывала ортостатическая гипотензия (рис.7). У 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 таких признаков ХСН как одышка и/или отеки. Показатель выживаемости снижался при сочетании этих проявлений с диастолической дисфункцией, утолщением стенок миокарда или ХПН (на рис.7 эта подгруппа обозначена графом ХСН+), в этой подгруппе медиана продолжительности жизни приближалась к подгруппе больных с ортостатической гипотензией и составляла 28 месяцев, при отсутствии такой ассоциации – 49 месяцев и была выше, чем у больных с НС. Учитывая отсутствие НС, одышку и отеки у этих больных трактовали как проявление ХСН.

**Таблица 8. Хронология и системность прогрессирования AL-амилоидоза**

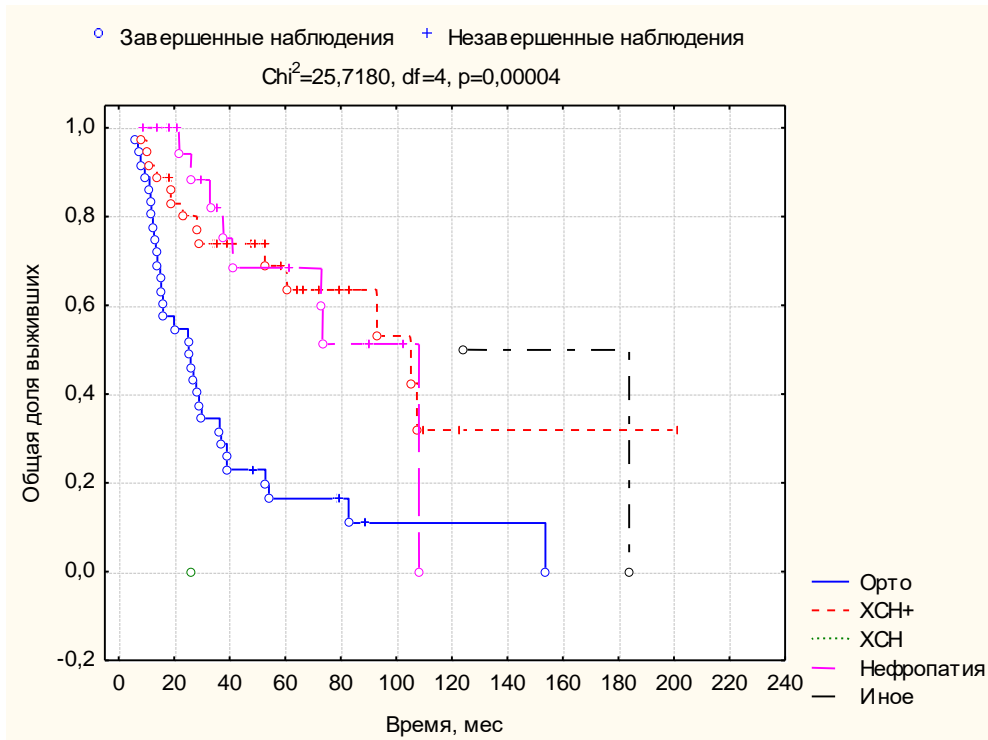
Событие	Число синдромов (25-75%-диапазон), n	Средние сроки наступления события (25-75%-диапазон), мес.
Клинический дебют	2 (1-4)	
Событие 2	5 (3-6)	12,15 (8,295-23,38)
Сроки от события 2 до диагноза	5,38 (3,41-6,72) месяцев	
Сроки начала лечения	16,92 (8,03-33,61) месяцев	
Событие 3	6 (5-7)	29,18 (20,85-47,08)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

Представленные данные по дебютным проявлениям AL позволяют уже на этом этапе (рис.8). диагностировать прогностически неблагоприятную группу больных с ожидаемой продолжительностью жизни 25 месяцев по наличию ортостатической гипотензии и/или признаков ХСН в сочетании с диастолической дисфункцией и утолщением стенки миокарда или другими структурно-функциональными отклонениями по данным эхокардиографии (подгруппа ХСН+). Ожидаемая продолжительность жизни особенно снижается у больных с ортостатической гипотензией (13 месяцев).

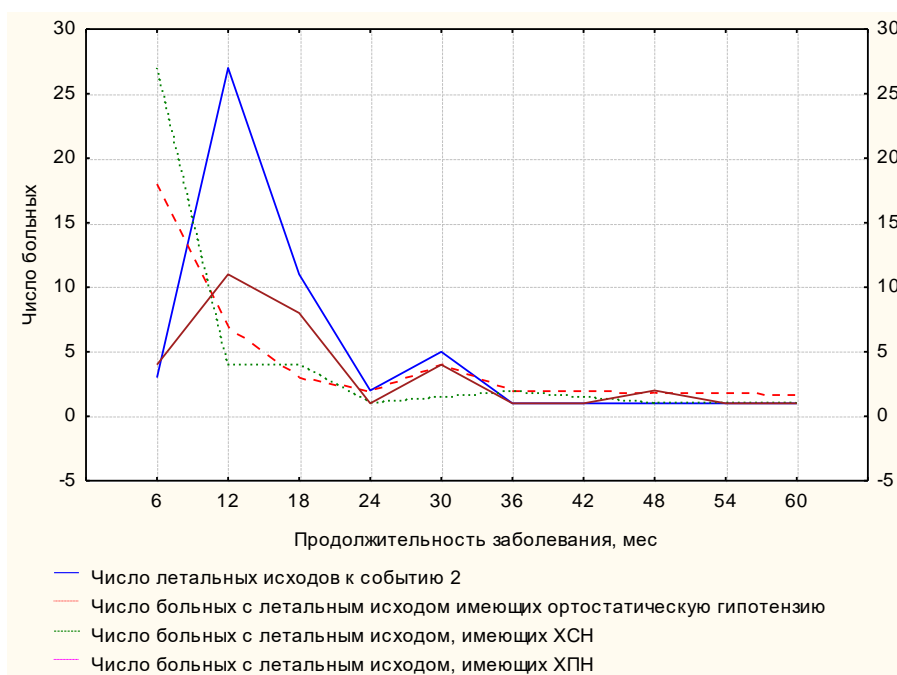
К событию 2 значимость отдельных проявлений существенно изменялась (рис.9) – снижалось неблагоприятное значение подгруппы ХСН+, в то время как ухудшалась выживаемость больных нефропатией с появлением на отдаленных сроках перекреста



**Рисунок 8. Выживаемость больных АЛ в зависимости от 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 с ХСН изолированной или в сочетании с НС, Непропатия – подгруппа больных с НС или субнефротической ПУ, Иное – подгруппа больных с прогностически менее важными клиническими проявлениями.



**Рисунок 9 Выживаемость больных АЛ в зависимости от клинических проявлений в событии 2.** См. подписи к рисунку 8.



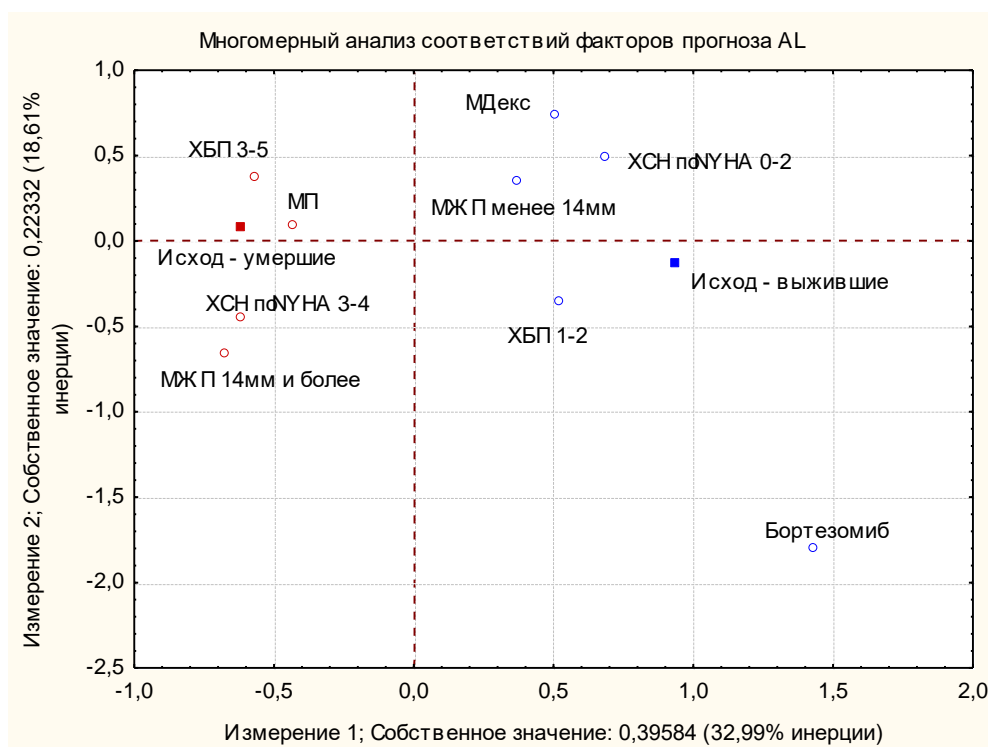
**Рисунок 10. Динамика развития ортостатической гипотензии, ХСН и ХПН в зависимости от срока заболевания в сравнении с динамикой летальности.**

с больными ортостатической гипотензией. На этом сроке резко увеличивалось число больных с ХПН – с 7% в дебюте до 27% в событии 2 – всего у 38. Причем этот и все последующие пики нарастания ХПН четко совпадали с пиками летальности больных (рис.10). Добавление в графики кривой выживаемости больных с синдромом ХПН с очевидностью указывает на неблагоприятное его значение в прогрессировании AL. Отмечено, что выделение среди больных подгруппы ХСН+ с неблагоприятным прогнозом было возможно только в случае ассоциации ХСН и ХПН. Свое неблагоприятное значение на этапе события 2 сохраняет также ортостатическая гипотензия. Таким образом, на сроке события 2 в группу неблагоприятного прогноза следует включать больных ортостатической гипотензией и ХПН, при этом ожидаемая продолжительность жизни в этой группе больных составит 28 месяцев в отличие от группы с благоприятным прогнозом, где медиана продолжительности жизни составит 52 месяца

Таким образом, в целом наиболее важными факторами неблагоприятного прогноза при AL являются наличие ортостатической гипотензии, 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. В то же время система оценки прогноза не должна быть избыточной, т.к. различные факторы вступают во взаимодействие, что может влиять на их информативность и усложняет его интерпретацию. С целью упрощения

возможной системы факторов оценки прогноза мы провели многофакторный анализ соответствий (рис.11).



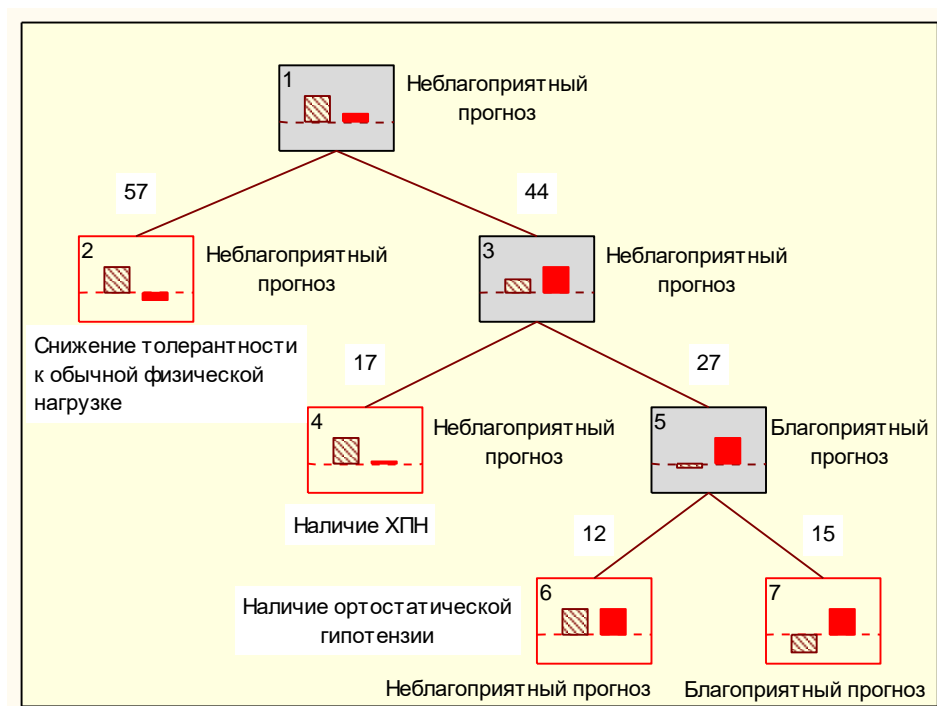
**Рисунок 11. Многомерный анализ соответствий факторов прогноза AL.** Анализ соответствий показал, что оптимальное число измерений для данной совокупности факторов соответствует двум измерениям, которые позволяют объяснить 51,59% инерции системы (на основе суммарного значения  $\chi^2$  Пирсона), дополнительные измерения вносят незначительный вклад.

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. Пошаговое удаление малозначимых факторов позволило сформировать две дискретные области из 11 точек-признаков. Обе дискретные области точек сгруппированы вокруг точек Исхода, представленных точкой умерших (на рис.11 слева) и точкой выживших (на рис.11 справа). К точке умерших (2,4%, от суммарного значения  $\chi^2$  Пирсона) примыкают в порядке убывания значимости точки лечения по схеме мелфалан-преднизолон (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% от суммарного значения  $\chi^2$  Пирсона) примыкают в порядке убывания значимости точки минимального утолщения миокарда (1,25%), незначительной выраженности ХСН (1,1%), отсутствия ХПН (1,05%). Несмотря на то, что в области выживших точки лечения по схемам мелфалан-дексаметазон и Бортезомибом удалены от точки выживших, острый угол вектора точек лечения через начало координат с вектором из точки выживших указывает на их тяготение к области выживших, при этом стремление этих

точек-признаков к единице (по параметру качества переменных), указывает на весомость их вклада в общую инерцию, что означает высокую эффективность лечения этими схемами.

Следующим шагом в обосновании полученной системы оценки прогноза было проведение многофакторного анализа деревьев классификации. Путем одномерного ветвления по методу CART, который предполагает сравнение всего набора возможных вариантов 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, в связи с чем этой ошибке придавали двукратный вес. В процессе классификации по одному из параметров допускалось не более 5 ошибок, после чего происходил переход к следующему параметру, причем размеры «подходящего дерева» (число узлов ветвления) оценивались с помощью 3-кратной кросс-проверки. С учетом проведенных предварительных расчетов в окончательный алгоритм оценки прогноза были включены следующие критерии: снижение толерантности к физической нагрузке (непереносимость обычных или малых физических нагрузок, например – подъем по лестнице на 1-3 этаж или в покое), наличие ХПН, ортостатической гипотензии. Утолщение стенок миокарда более 14мм и наличие диастолической дисфункции создавали излишнюю избыточность алгоритма и неустойчивость результатов классификации.

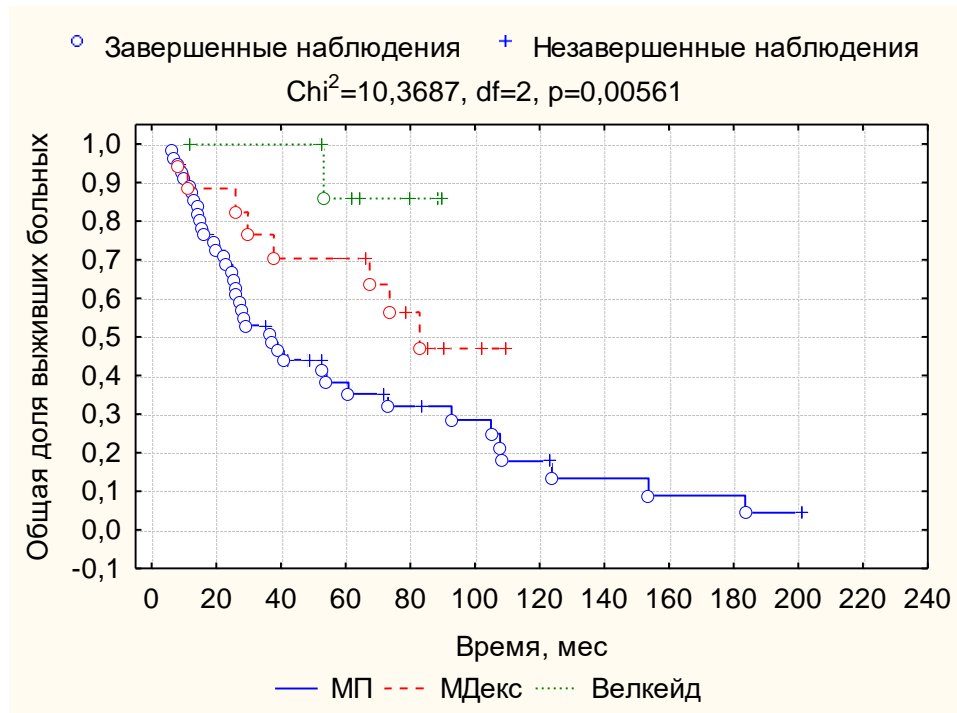
По результатам проведенного многофакторного анализа (рис.12) все 3 переменных можно признать высокозначимыми, при этом значимость ортостатической гипотензии составила 100 баллов из 100 возможных, ХПН – 97 баллов, сниженная толерантность к физической нагрузке – 88 баллов. Наибольшее число ошибок по алгоритму было совершено на первом этапе при оценке толерантности к физической нагрузке, т.к. в группу неблагоприятного прогноза помимо 42 больных с летальным исходом были ошибочно отнесены 15 выживших больных. Из оставшихся 44 больных на следующем этапе группу неблагоприятного прогноза пополнили 17 больных с ХПН, в т.ч. 6 выживших больных также ошибочно попали в группу неблагоприятного прогноза. На последнем этапе в группу неблагоприятного прогноза были включены 12 больных с ортостатической гипотензией, в т.ч. 6 выживших. Включение, согласно алгоритму, в группу неблагоприятного прогноза более половины выживших больных (27 из 40) нельзя считать непоправимой ошибкой, т.к. все больные подлежали лечению. Оставшихся 15 больных алгоритм классифицировал как благоприятных по прогнозу, в т.ч. 2 с летальным исходом. Таким образом, грубая ошибка по алгоритму была совершена только у этих 2 из 61 больных с летальным исходом и, следовательно, алгоритм оценки прогноза больных можно считать эффективным.



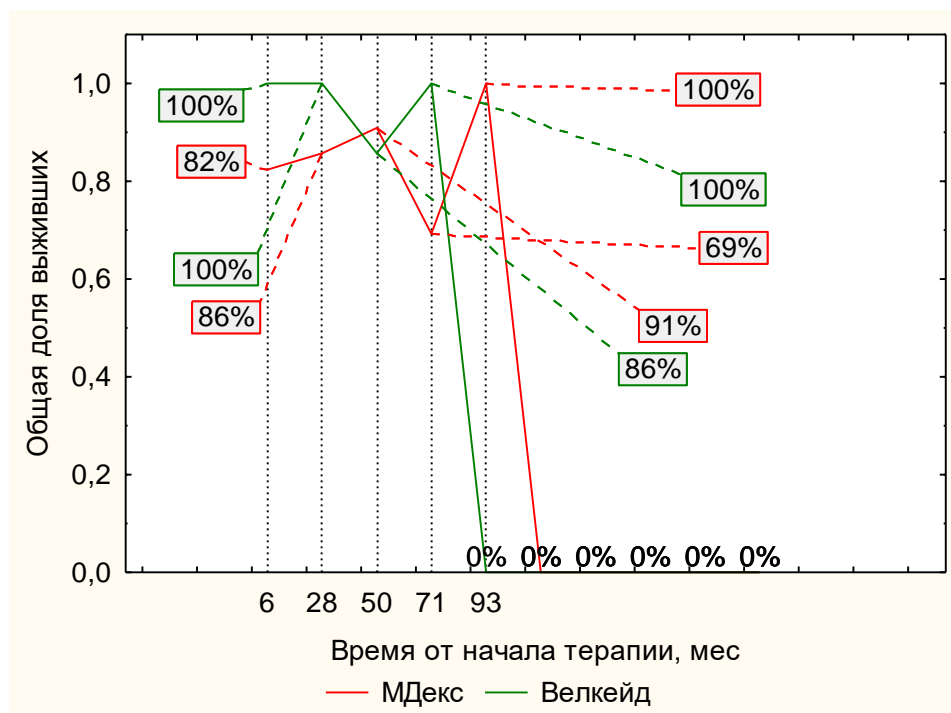
**Рисунок 12. Алгоритм оценки прогноза у больных AL.** Цена кросс-проверки – 0,246914, станд.ошибка кросс-проверки – 0,042908, цена обучающей выборки – 0,246914, сложность вершины алгоритма – 0,018519

Применение современных схем лечения существенно улучшило выживаемость больных (рис.13). В нашем наблюдении, когда проводилось лечение AL главным образом по схеме мелфалан и преднизолон, медиана продолжительности жизни составляла 29 месяцев, при переходе на современные методы диагностики с заменой в схеме лечения преднизолона на большие дозы дексаметазона, медиана продолжительности жизни увеличилась до 73 месяцев. Длительность наблюдения за больными, леченными бортезомибом, пока невелика, чтобы рассчитать медиану продолжительности жизни, однако доля выживающих на лечении бортезомибом за соответствующие периоды времени наблюдения выше, чем в группе мелфалан-дексаметазон (рис.14).

При повторном многофакторном анализе деревьев классификации факторов прогноза с добавлением переменной, учитывающей схему лечения, с соблюдением тех же процедурных условий показано, что значимость фактора лечения по схемам, содержащим бортезомиб, составила 100 баллов из 100 возможных. Среди 10 больных, попавших в группу благоприятного прогноза по этому признаку, только у 1 мы наблюдали летальный исход. По вершине этого ветвления алгоритма, обладавшей максимальной ценой кросс-проверки, оценивалась эффективность глобальной кросс-проверки (цена – 0,24088, станд.отклонение – 0,04638), цена которой практически совпала с ценой фактора лечения (цена – 0,240876, станд.ош. – 0,046381).



**Рисунок 13. Показатели выживаемости у больных АЛ в зависимости от основной схемы лечения.** МП – схема мелфалан-преднизолон, МДекс – схема Мелфалан-Дексаметазон, Велкейд – схема Мелфалан-Дексаметазон-Бортезомиб



**Рисунок 14. Доля выживших на разных сроках от начала лечения в зависимости от схемы**

Значимость снижения толерантности к физической нагрузке составила 94 балла (среди 42 больных со сниженной толерантностью к физической нагрузке у 34 наблюдался летальный исход, ошибочных включений выживших больных в эту группу было немного – 8). Учет фактора лечения привел к существенному снижению значимости ОГ, которая составила 73 балла (у 9 из 13 это обеспечило безошибочную диагностику неблагоприятного прогноза), и некоторому

снижению (по сравнению с 88 баллами в многофакторном анализе системы прогноза без учета лечения, стр.37) значимости признака ХПН – 80 баллов (по этому признаку алгоритм безошибочно идентифицировал 8 выживших среди 10 больных). Среди оставшихся 10 больных только лечение по схеме мелфалан-дексаметазон создавало предпосылку для улучшения прогноза (2 больных), у остальных риски неблагоприятного прогноза оставались высокими – 6 против 2. Общее число ошибочной классификации благоприятного прогноза составило 3 из 85, что указывает на удовлетворительную ценность алгоритма.

### **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 АТТР-амилоидоз у 2 родных братьев. В настоящее время наша когорта пациентов АТТР составила 17 больных и 7 здоровых носителей-родственников больных, т.е. распространенность АТТР среди других типов системного амилоидоза составили 6-8%, что приближается к среднеевропейскому показателю семейного АТТР в эндемичных зонах. Таким образом, АТТР встречается в России и требует учета при проведении дифференциального диагноза системного амилоидоза.

Основным клиническим отличием АТТР является высокая распространенность поражения периферической нервной системы (у 16 – 92,9%), обычно в сочетании с дисфункциями автономной нервной системы. Ортостатическая гипотензия подтверждена у всех 17 больных, в т.ч. у 6 ортостатическая гипотензия сопровождалась тяжелыми синкопальными состояниями. У 8 больных развился синдром карпального канала, который мог предшествовать, иногда в течение длительного времени, другим проявлениям АТТР и быть причиной инвалидизации больных. Ортостатическая гипотензия, 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 вовлекаются, ограничение движений больных связано, главным образом, с сопутствующей тяжелой ортостатической гипотензией.

У 10 из 17 больных АТТР отмечалось поражение сердца, в т.ч. у 7 – признаки ХСН и еще у 3 больных нарушения диастолической функции миокарда и снижение сократительной способности левого желудочка, не сопровождающиеся явлениями ХСН. У 5 из 10 больных с диастолической дисфункцией выявлялись 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 отмечена 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 только у 1 больной. Несмотря на то, что ХПН отмечалась несколько чаще (у 6), главным образом, на фоне гемодинамических нарушений, прогрессирующая нефропатия стала причиной летального исхода лишь у одной пациентки с НС.

Представленный анализ собственных данных демонстрирует возможность развития редких семейных форм транстретинового амилоидоза не только в эндемичных зонах Европы, 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 транстретина в сочетании с избыточным сигналом от миокарда при скинтиграфии с пирофосфатом технеция, что считается достаточно специфичным для ATTR.

### **Заключение**

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

Изучение динамики системного AA-амилоидоза показало очевидную тенденцию к уменьшению частоты этой формы амилоидоза, что в первую очередь указывает на необходимость раннего назначения больным РА более эффективных схем лечения, в т.ч. применение методов антицитокиновой терапии. Такие же перспективные стандарты ведения

предложены в настоящее время и для ПБ и других СПЛ, информированность и возможности генетической диагностики которых существенно выросли.

Проблема диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний становится ключевой в ведении больных АА амилоидозом, в первую очередь, в связи с так называемыми полигенными АВЗ, нечеткость диагностических критериев которых и, вследствие этого, менее разработанные стандарты ведения, не позволяют проводить эффективную профилактику развития и прогрессирования АА. В исследовании предпринята попытка оптимизации выявления тенденции к усилению процесса амилоидогенеза при аутовоспалении путем изучения роли маркера нейтрофильного воспаления кальгранулина С в реализации атак аутовоспаления и значения концентрации белка острой фазы воспаления, предшественника АА-амилоида – SAA в прогрессировании АА-амилоидоза.

Наряду с уменьшением доли АА в общей структуре системного амилоидоза показано значимое увеличение числа больных AL-типом, в первую очередь, за счет лучшей выявляемости и мониторинга амилоидогенных форм моноклональной гаммапатии с помощью современных высокочувствительных методов ее диагностики.

В работе выявлены основные пути прогрессирования этого типа амилоидоза, обоснована система эффективной оценки прогноза и необходимость широкого применения современных схем лечения AL на основе бортезомиба, как принципиального способа улучшить выживаемость и качество жизни у этих 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 ревматоидного артрита 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 (хроническая сердечная недостаточность 2а и 2б стадий у 52%, в т.ч. рестриктивная кардиопатия у 25%, снижение фракции выброса менее 55% у 26%), ортостатическая гипотензия (у 47%, в т.ч. с синкопами у 17%), присоединением на более позднем этапе хронической почечной недостаточности (у 51%). Эти органые поражения в первую очередь определяют прогноз; быстрые темпы прогрессирования AL-амилоидоза 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 для диагностики других более редких форм наследственного амилоидоза.
2. Результаты гистохимического (тинкториального и иммуногистохимического) типирования амилоида могут быть рекомендованы как методы, объективизирующие результаты дифференциального диагноза, при соблюдении стандартизации условий проведения морфологического исследования на амилоид разных типов.
3. 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.

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. У больных АА для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания необходимо, помимо оценки стандартных маркеров острой фазы воспаления, исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; оценка изменения этого показателя в динамике является чувствительным маркером эффективной профилактики и мониторинга течения АА-амилоидоза.
6. Для улучшения ранней диагностики AL-амилоидоза необходимо при обследовании групп риска применение высокочувствительных методов выявления амилоидных предшественников – моноклональных легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов с обязательным включением иммунофиксации и метода Freelite.
7. Для наиболее точной оценки риска быстрого прогрессирования у больных AL рекомендуется пошаговый анализ клинических проявлений – степени снижения толерантности к обычным и малым физическим нагрузкам, констатации 3-5 стадий хронической болезни почек, ортостатической гипотензии (в т.ч. по результатам функциональной пробы на ортостатическую липотимию).
8. Наиболее эффективным методом снижения риска прогрессирования AL является применение терапевтических схем на основе бортезомиба.
9. 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 работ, опубликованных по теме диссертации

- 1 Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. **Рамеев В.В.**, Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И.,

- Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева А.С., Тао П.П., Драпкина О.М. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15. № 3. С. 349-358.
- 2 Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. Мрыхин Н.Н., Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., **Рамеев В.В.**, Т.В.Андросова, С.В.Рощупкина, Е.Гитель, И.Н.Когарко, С.А.Марьяна. Врач. 2019. Т.30. №2. С.54-60
- 3 Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. **Рамеев В.В.**, Л.В.Козловская, А.С.Рамеева, П.П.Тао. Врач. 2019. Т.30. №5. С.3-11
- 4 Проблемы диагностики и лечения локального AL-амилоидоза. Тао П.П., **Рамеев В.В.**, Рамеева А.С., Русских А.В., Лысенко (Козловская) Л.В. Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т.29. №3. С.26-33
- 5 Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т.29. №2. С.49-57
- 6 The critical role of chronic kidney disease in the progression of AL-amyloid cardiopathy. Rameeva A., Vedanova K., **Rameev V.**, Safarova A., Bobkova I., Kozlovskaya L., Moiseev S. Amyloid. 2019. v.26. S1. p.109-110
- 7 Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н., **Рамеев В.В.**, Андросова Т.В., Варшавский В.А., Когарко И.Н., Рощупкина С.В. Нефрология. 2019. Т.23. №2. С.82-90
- 8 Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Рамеева А.С., **Рамеев В.В.**, Моисеев С.В., Тао П.П., Козловская Л.В. Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 12. С. 15-22.
- 9 Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. Мухин Н.А., Богданова М.В., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 6. С. 4-20.
- 10 Болезнь стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рамеев В.В. Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. № 4. С. 15-20.
- 11 Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни. **Рамеев В.В.**, Богданова М.В., Тао П.П., Федоров Е.С., Салугина С.О., Симонян А.Х., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. № 3. С. 59-68.
- 12 АА-амилоидоз у больного гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Фролова Н.Ф., **Рамеев В.В.**, Раденска-Лоповок С.Г., Червинко В.И., Степанова Е.А., Калинин Д.В.,

- Столяревич Е.С., Русейкина О.М., Логунов О.В., Зубкин М.Л. Нефрология и диализ. 2017. Т. 19. № 2. С. 315-321.
- 13 Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного аа-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину. **Рамеев В.В.**, Богданова М.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45. № 7. С. 605-615.
- 14 Сывороточный кальгранулин с - высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками. Богданова М.В., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 6. С. 58-64.
- 15 Олигосекреторная моноклональная гаммапатия с поражением почек. Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Андросова Т.В., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Мрыхин Н.Н., Рехтина И.Г. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 82-87.
- 16 Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В., Рощупкина С.В., Мрыхин Н.Н., Русских А.В., Лошкарева О.А., Сидорова Е.И. Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 12. С. 892-901.
- 17 Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Новиков П.И., Загребнева А.И., Кузнеченко Д.И., Богданова М.В., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 2. С. 82-89.
- 18 Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Bogdanova M.V., **Rameev V.V.**, Moiseev S.V., Simonyan A.K. Rheumatology International. 2015. Т. 35. № 7. С. 1257-1261.
- 19 Поражение почек, ассоциированное с моноклональными гаммапатиями: перспективы диагностики и лечения. Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Мрыхин Н.Н., Когарко И.Н., Когарко Б.С. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 6. С. 108-111.
- 20 Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Мухин Н.А., Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Богданова М.В., Моисеев С.В., Симонян А.Х. Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 5. С. 40-44.
- 21 Амилоидоз. **Рамеев В.В.**, Лысенко Л.В. Нефрология. 2014. С. 413.
- 22 Кардиоренальные взаимосвязи при системном амилоидозе. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Жданова Е.А., Гудкова К.В. Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 6. С. 51-59.
- 23 Современные представления об амилоидозе сердца Жданова Е.А., Гудкова К.В., **Рамеев В.В.**, Сафарова А.Ф., Моисеев С.В. Кардиология. 2013. Т. 53. № 12. С. 70-78.

- 24 Первичный AL-амилоидоз: новое в представлениях о патогенезе, диагностике и лечении **Рамеев В.**, Козловская Л., Гудкова К., Когарко И., Когарко Б. Врач. 2013. № 1. С. 58-60.
- 25 Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография и экзогенность миокарда у больных амилоидозом сердца и артериальной гипертонией. Жданова Е.А., Моисеев С.В., **Рамеев В.В.**, Гудкова К.В., Сафарова А.Ф. Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 5. С. 33-39.
- 26 Синдром Макла-Уэллса, обусловленный новой мутацией криопирина: успешное лечение антагонистом интерлейкина-1. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Богданова М.В. Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 6. С. 53-59.
- 27 Современный молекулярный иммунохимический метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови Фрилайт. Когарко И.Н., Голенков А.К., Ковалева Л.Г., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Любимова Н.В., Когарко Б.С., Вотякова О.М., Варламова Е.Ю., Ганеев И.И., **Рамеев В.В.**, Когарко С.Б. Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. № S3. С. 113.
- 28 Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Нефрология. 2012. Т. 16. № 2. С. 49-63.
- 29 Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз. Жданова Е.А., **Рамеев В.В.**, Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Фарматека. 2012. № 9 (242). С. 10-16.
- 30 Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Эффективная фармакотерапия. 2012. № 44. С. 6-15.
- 31 Современные методы диагностики и мониторинга течения системного амилоидоза. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Малинина Е.А., Серова А.Г., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Любимова Н.В. Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 8. С. 48-54.
- 32 Амилоидоз сердца. Жданова Е.А., **Рамеев В.В.**, Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20. № 5. С. 44-50.
- 33 Новые возможности диагностики и мониторинга течения AL-амилоидоза. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Когарко И.Н., Когарко Б.С. Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 6. С. 29-32.
- 34 Некомпактный миокард левого желудочка, сочетающийся с бронхоэктатической болезнью, осложнившейся вторичным AA-амилоидозом с поражением почек. Фомин В.В., **Рамеев В.В.**, Седов В.П., Северова М.М., Свет А.В., Мирошниченко Н.Г., Козловская Л.В. Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 1. С. 73-77.

- 35 Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза. Саркисова И.А., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Клиническая геронтология. 2009. Т. 15. № 2. С. 14-20.
- 36 Роль уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике и мониторинге течения АЛ-амилоидоза. **Рамеев В.**, Козловская Л., Когарко И., Когарко Б., Любимова Н. Врач. 2009. № 6. С. 69-71.
- 37 Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Малинина Е.А., Серова А.Г., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Любимова Н.В. Клиническая нефрология. 2009. № 2. С. 55-62.
- 38 Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. **Рамеев В.В.**, Симонян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Клиницист. 2008. № 2. С. 6-15.
- 39 Амилоидная болезнь (кожные и системные проявления). Заборова В.А., Груша Я.О., Саркисова И.А., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 6. С. 8-13.
- 40 Лечение амилоидоза. **Рамеев В.**, Козловская Л., Саркисова И. Врач. 2007. № 6. С. 38-42.
- 41 Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Саркисова И.А., **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В. Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 3. С. 346.
- 42 Особенности течения АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Саркисова И.А., **Рамеев В.В.**, Варшавский В.А., Голицына Е.П., Козловская Л.В. Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 5. С. 31-36.
- 43 Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Саркисова И.А. Клиницист. 2006. № 4. С. 35-41.
- 44 Амилоидоз у пожилых. Козловская Л.В., **Рамеев В.В.**, Саркисова И.А. Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 6. С. 12-20.
- 45 Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. **Рамеев В.В.**, Козловская Л.В., Саркисова И.А. Клиницист. 2004. № 4. С. 35.

### Список сокращений

25-75% – межквартильный размах при описании медианы показателя

АВЗ – аутовоспалительные заболевания

АГ – артериальная гипертензия

АИГ – аутоиммунный гепатит

- АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- 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
- ПБ – периодическая болезнь
- ПУ – протеинурия
- РА – ревматоидный артрит
- СКВ – системная красная волчанка
- 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 инфламмосомы, 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 инфламмосомы, 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 S100A12 – кальгранулин С, маркер активности нейтрофильного воспаления

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

TRAPS – аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией растворимого рецептора к фактору некроза опухоли  $\alpha$

TTR – транстиретин