

**ПРОЕКТ**  
**Клинических рекомендаций**  
**по диагностике и лечению**  
**системного амилоидоза (AA, AL)**

**Разработчик:**

Научное общество нефрологов России

**Рабочая группа:**

проф. Л.В.Козловская

к.м.н. В.В.Рамеев

2014г.

## **Сокращения**

ИЛ-1 – интерлейкин 1

ЛС – лекарственное средство

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

CD20 – основной иммунофенотипический маркер В-лимфоцитов

CD34 – основной иммунофенотипический маркер гемопоэтических родоначальных клеток

hsCRP – «С»-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом

NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического фактора

TRAPS – аутовоспалительный периодический синдром, обусловленный наследственной аномалией рецептора к фактору некроза опухоли  $\alpha$

## Оглавление

Введение.....	3
Клинические рекомендации по морфологической диагностике амилоидоза.....	5
Этиология и патогенез.....	5
Классификация.....	6
Рекомендации по морфологическому дифференцированию типов амилоидоза.....	8
Рекомендации по определению факторов риска и скрининговому обследованию .....	10
Клинические проявления амилоидоза.....	12
Рекомендации по диагностике амилоидоза органов.....	17
Лечение.....	22
Рекомендации по лечению AA-амилоидоза.....	23
Рекомендации по лечению AL-амилоидоза.....	26

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида.

Отличительным свойством амилоида по сравнению с другими фибриллярными протеидами стромы является способность к двойному лучепреломлению в сочетании с дихроизмом, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго-красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм). Это свойство свидетельствует о высокой упорядоченности структуры амилоида, подобно коллагену, который также обладает свойством двойного лучепреломления, однако коллаген не способен к дихроизму. Уникальные свойства амилоида связаны с обилием участков кросс- $\beta$ -складчатой конформации в составе амилоидной фибриллы. Окраска тиофлавином Т, при которой определяют светлую зеленую флюоресценцию, более чувствительна, чем окраска конго-красным но менее специфична, поэтому рекомендуют применять оба этих метода для более точной диагностики амилоидоза.

Наиболее часто для гистологического подтверждения системного амилоидоза проводят биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени. Биопсия слизистого и подслизистого слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных, а биопсия почки - практически в 100% случаев. Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки, при которой выявляют амилоид AL типа в 80% случаев (см.ниже). К преимуществам этой процедуры, кроме информативности, относят также редкость развития кровотечений, что позволяет использовать этот метод у больных с нарушениями свертывания крови (больные первичным AL-амилоидозом нередко имеют дефицит X фактора свертывания, при котором могут развиваться геморрагии).

При подозрении на AL тип амилоидоза рекомендуют производить трепанобиопсию костного мозга. Подсчёт плазматических клеток и окраска пунктата на амилоид позволяют не только диагностировать амилоидоз, но и дифференцировать первичный и ассоциированный с миеломой варианты AL-амилоидоза. Положительный результат исследования костного мозга на амилоид отмечают у 60% больных этим типом амилоидоза.

У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид

необходимо подвергать ткань, удаленную при операции декомпрессии запястного канала.

#### **Клинические рекомендации:**

- 1. Диагностика амилоидоза с учетом клинической картины основывается на результатах морфологического исследования**
- 2. С целью выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго красный и последующей микроскопией в поляризованном свете.**
- 3. Окончательный диагноз амилоидоза устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете.**
- 4. Для более точной диагностики амилоидоза применяют также метод окраски тиофлафином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида.**
- 5. При системном амилоидозе результативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). Наиболее эффективна биопсия пораженного органа.**

#### **Этиология и патогенез**

В настоящее время амилоидоз рассматривают как полиэтиологический процесс, учитывая многочисленность молекулярных механизмов амилоидогенеза. Чаще всего основным фактором амилоидогенеза является образование в большом количестве нестабильных белков-предшественников, образующих агрегаты с образованием амилоидной фибриллы. При этом основное значение придают амилоидогенности основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза. Амилоидогенность определяется изменениями в первичной структуре белков-предшественников, закрепленными в генетическом коде, или приобретенными в течение жизни. Для реализации амилоидогенного потенциала белка-предшественника необходимо воздействие ряда факторов, таких как воспаление, возраст, физико-химические условия *in situ*.

Так, у человека и животных при воспалительных процессах, опухлях количество SAA повышается во много раз. Развитие амилоидоза только у части больных объясняют циркуляцией у них в крови амилоидогенных изоформ SAA.

При формировании в костном мозге патологического клона плазматических клеток в крови и, нередко, в моче в большом количестве могут выявляться аномальные моноклональные амилоидогенные иммуноглобулины, что может приводить к другому варианту амилоидоза.

## Классификация

Международная классификация болезней 10-го пересмотра базируется на клиническом принципе и не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза (табл.1). По этой причине классификация МКБ-10 нередко не позволяет обосновать адекватное лечение.

Таблица 1. Классификация амилоидоза по МКБ-10

Код по МКБ-10	
E85	Амилоидоз
	Исключено: болезнь Альцгеймера (G30.-)
E85.0	Наследственный семейный амилоидоз без нейропатии
E85.1	Нейропатический наследственный амилоидоз
E85.2	Наследственный амилоидоз неуточнённый
E85.3	Вторичный системный амилоидоз
E85.4	Ограниченный амилоидоз
E85.8	Другие формы амилоидоза
E85.9	Амилоидоз неуточнённый

В основу современной классификации амилоидоза (ВОЗ, 2003) положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (в настоящее время известно более 20 таких белков). Согласно этой классификации вначале приводится тип амилоида, указывается известный белок-предшественник и уже потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение

конкретного фибриллярного белка амилоида - А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин),  $\beta_2M$  ( $\beta_2$ -микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). Используют также производные наименования – иммуноглобулиновый амилоидоз (AL), транстиретиновый (ATTR) и др. (табл.2)

С клинических позиций амилоидоз разделяют на системные (генерализованные) и локальные формы. Для системных форм характерно вовлечение многих органов и систем организма и прогрессирующее течение. Для лечения системного амилоидоза используют специфические лекарственные методы антиамилоидной терапии. Для лечения локальных форм амилоидоза применяют в основном методы коррекции дисфункции вовлеченного органа, используемые врачами узких специальностей. Так, при системном AL-амилоидозе применяют химиотерапию, а при локальном AL-амилоидозе гортани массы амилоида удаляют хирургическими методами, применяемыми в оториноларингологии.

Среди преимущественно системных форм амилоидоза наиболее распространенными на территории России являются AL-, AA-, ATTR- и  $A\beta_2M$ (диализный)-амилоидоз (табл.2).

**Таблица 2 Современная классификация амилоидоза (ВОЗ)**

<b>Белок амилоида</b>	<b>Белок-предшественник</b>	<b>Клиническая форма амилоидоза</b>
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в т.ч. периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	$\lambda$ , $\kappa$ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
$A\beta_2M$	$\beta_2$ -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия

AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A $\beta$	$\beta$ -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrP <sup>Scr</sup>	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете II типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только обнаружение, но и обязательное типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику.

Для типирования часто применяют пробу с перманганатом калия. При обработке окрашенных конго-красным препаратов 5% раствором перманганата калия AA тип амилоида теряет окраску и утрачивает свойство двойного лучепреломления, тогда как AL тип амилоида сохраняет их. Использование щелочного гуанидина позволяет более точно дифференцировать AA и AL типы амилоидоза: после добавления щелочного гуанидина AA-амилоид быстро теряет конгофилию, в то время как конгофилия AL-амилоида длительно сохраняется. Однако окрасочные методы не всегда позволяют установить тип амилоида.

Наиболее эффективным методом типирования амилоида служит иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и  $\beta_2$ -микроглобулина). Однако иммуногистохимической исследоване не обладает абсолютной эффективностью и в редких случаях целесообразно применение методов протеомного анализа амилоида.



#### **Клинические рекомендации:**

- 6. В дифференциальном диагнозе АА-амилоидоза от AL и ATTR используют окрасочные методы при тщательном учете клинических предпосылок разных типов амилоидоза.**
- 7. Наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование. Поскольку некоторые антисыворотки могут давать перекрестные реакции с разными типами амилоида, исследование целесообразно проводить с панелью антисывороток. Для неспециализированных терапевтических и нефрологических стационаров рекомендуется применение панели антисывороток к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, легким цепям иммуноглобулинов лямбда и каппа-типов, транстретину. Важно также использовать антисыворотки к фибриногену.**

АА-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, а также при хронических инфекциях, туберкулезе, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в т.ч. периодической болезни (средиземноморской лихорадке – заболевании с рецессивным типом наследования, характеризующимся рецидивирующими болями в животе, грудной клетке, суставах с развитием у 40% больных амилоидоза; наблюдается у лиц-выходцев из района Средиземного моря, на территории бывшего СССР – среди армян и евреев), синдроме Макла-Уэлса (семейная нефропатия с крапивницей и глухотой). АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA - острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным. Любое хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся активацией маркеров острой фазы воспаления, может рассматриваться как фактор риска АА-амилоидоза. Среди маркеров острой фазы воспаления наиболее практически приемлемым показателем является уровень "С"-реактивного белка, продукция которого коррелирует с продукцией SAA. Однако для оценки риска амилоидоза и интенсивности образования амилоида предпочтительно определять уровень SAA.

Убедительным показателем хронического характера воспаления является также анемия хронических заболеваний, для диагностики которой важно выявить избыточный уровень ферритина крови. Поскольку SAA активно продуцируется синовиальной оболочкой суставов, дополнительным фактором риска амилоидоза является манифестация воспалительного заболевания суставов синдромом.

Все клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, который продуцирует иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью. Относительно более доброкачественная при первичном AL-амилоидозе плазмоклеточная дискразия при В-гемобластозах (множественная миелома, болезнь Вальденстрема и др.) обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмоцитов, локализующихся вне костного мозга, в этом случае может развиваться локальный амилоидоз, наиболее известны локальные формы AL-амилоидоза – амилоидоз трахеи, бронхов и гортани, а также мочевого пузыря. Предшественниками AL-амилоида служат легкие цепи (light chains) моноклонального иммуноглобулина, чаще  $\lambda$ , реже  $\kappa$ -типов. Таким образом, выявление плазматочной дискразии необходимо для диагностики AL-амилоидоза, но также с целью оценки его риска и дифференциального диагноза. Поскольку для AL-амилоидоза характерны олигосекреторные моноклональные гаммапатии, необходимо применение высокочувствительных методов определения моноклональных иммуноглобулинов. В последние годы получены данные о высокой распространенности олигосекреторных моноклональных гаммапатий среди лиц старше 50 лет, которые обозначают как моноклональные гаммапатии неясного значения

#### **Клинические рекомендации:**

- 8. Скрининг AA-амилоидоза следует проводить в следующих группах риска: серопозитивные и серонегативные хронические полиартриты (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный хронический артрит, псориазная артропатия, синдром Рейтера и др.), хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, хронический язвенный**

колит), аутовоспалительные заболевания (подагра тяжелого рецидивирующего течения, семейные периодические лихорадки - периодическая болезнь, криопиринопатии, TRAPS, гипериммуноглобулинемия D), хронические нагноения (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит и др.), злокачественные солидные опухоли.

9. Риск АА-амилоидоза у больных хроническими воспалительными заболеваниями повышается при персистирующем повышении маркеров острой фазы воспаления ("С"-реактивный белок, SAA), наличие анемии хронических заболеваний (с повышением уровня ферритина крови), особенно в сочетании с суставным синдромом (синовиты).
10. Для выявления олигосекреторной моноклональной гаммапатии необходимо одновременное применение метода электрофореза, метода иммунофиксации крови и суточной мочи и количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови методом Freelite.
11. Высокая частота олигосекреторных моноклональных гаммапатий у лиц старше 50 лет требует скринингового обследования этой группы лиц на предмет моноклональных гаммапатий. Наиболее чувствительным и недорогим турбидиметрическим методом для скрининговой диагностики является Freelite-метод количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов.
12. Диагностика плазматочной дискразии предполагает выявление моноклональной гаммапатии и оценку количества плазматочных костного мозга, а также их структурных особенностей. Применение цитогенетического исследования и иммунофенотипирования плазматочных важно для уточнения их клональности и злокачественности.
13. Все больные с плазматочными дискразиями и лимфопролиферативными заболеваниями входят в группу риска АL-амилоидоза

## **Клинические проявления амилоидоза**

Для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало, чем при первичном (средний возраст заболевших около 40 и 65 лет, соответственно). При этом 80% больных обращается к врачу в период возникновения протеинурии и нефротического синдрома, развившихся после длительного течения хронического воспалительного заболевания – ревматоидного артрита, остеомиелита, периодической болезни и др. Основной жалобой таких больных являются отеки различной выраженности и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания.

Наиболее тяжелая и разнообразная клиническая картина отмечается у больных AL-амилоидозом, для которого характерно генерализованное поражение. Ведущими жалобами у таких больных являются одышка, явления ортостатизма, синкопальные состояния, обусловленные сочетанием амилоидоза сердца и ортостатической гипотензии, одновременно обычно у больных наблюдают отеки, обусловленные нефротическим синдромом и, в меньшей степени, недостаточностью кровообращения. Характерна выраженная потеря массы тела (9-18кг) вследствие нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полинейропатией. Другой причиной снижения массы тела является моторная диарея вследствие амилоидного поражения нервных сплетений кишечника или истинного синдрома нарушенного всасывания. При осмотре больных обычно выявляют увеличение печени и/или селезенки. Печень плотная, безболезненная, с ровным краем, нередко гигантская.

Поражение почек – ведущий клинический признак AA и AL амилоидоза. При AA типе амилоидоза почки бывают вовлечены в патологический процесс практически у всех больных, при AL-типе нефропатию выявляют у 80-90%. Поражение почек наблюдают и у больных многими формами семейного амилоидоза (AFib, ALys, AGel и др.).

Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая,

ХПН. Иногда возможно развитие ХПН без предшествующего нефротического синдрома. При AL типе амилоидоза стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчетливо.

К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии, а также артериальной гипертензии, которую даже при ХПН отмечают лишь у 20% больных AA типом амилоидоза и ещё реже при AL типе амилоидоза. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании ХПН.

Механизмы прогрессирования амилоидной нефропатии до настоящего времени полностью не изучены. Известно, что функция почек при амилоидозе коррелирует с выраженностью тубуло-интерстициального повреждения, ведущего к развитию интерстициального фиброза (выявлена зависимость между относительной площадью интерстиция, отражающей степень фиброза, и концентрацией креатинина в крови, а также обратная связь между площадью интерстиция и величиной клубочковой фильтрации). Выраженность фиброза почечного интерстиция, в свою очередь, коррелирует с величиной протеинурии и в большей степени зависит от количества амилоида в клубочках, чем в интерстиции. Эти данные позволяют предположить общность некоторых механизмов прогрессирования амилоидной нефропатии и хронического гломерулонефрита. Определённый вклад в прогрессирование почечной недостаточности у больных амилоидозом вносит и артериальная гипертензия, усугубляющая имеющееся повреждение клубочков из-за развития ишемических изменений.

Поражение сердца отмечают у подавляющего большинства больных AL типом амилоидоза и у части пациентов с ATTR типом амилоидоза, для AA типа амилоидоза этот симптом не характерен. В результате замещения миокарда амилоидными массами развивается рестриктивная кардиопатия.

Клинически определяют кардиомегалию, рано развивается сердечная недостаточность (у 22% больных уже в дебюте болезни), которая быстро прогрессирует и почти у 50% пациентов, наряду с аритмиями, бывает причиной смерти. Особенностью сердечной недостаточности при первичном амилоидозе служит её рефрактерность к терапии.

Нарушения ритма и проводимости при AL типе амилоидоза многообразны:

мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, различные блокады и синдром слабости синусового узла.

Вследствие отложения амилоида в коронарных артериях возможно развитие инфаркта миокарда, обнаруживаемого на аутопсии у 6% больных. Амилоидные отложения в клапанных структурах симулируют картину клапанного порока.

Основным признаком амилоидоза сердца на ЭКГ бывает снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*. Часто выявляют инфарктоподобный тип ЭКГ.

Наиболее адекватным методом выявления признаков амилоидной кардиомиопатии считают ЭхоКГ, с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков, дилатацию предсердий, утолщение клапанов с регургитацией крови, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции миокарда (наиболее характерен рестриктивный тип нарушения диастолической функции –  $E/A$  более 2).

Серьёзным патологическим признаком при AL типе амилоидоза служит ортостатическая артериальная гипотензия, которую наблюдают у 11% больных в момент установления диагноза. Обычно этот симптом связан с дисфункцией вегетативной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов) и в тяжёлых случаях сопровождается синкопальными состояниями. Артериальная гипотензия бывает также у больных AA типом амилоидоза.

Поражение дыхательной системы чаще отмечают при AL-типе, особенно при локальном трахеобронхиальном варианте AL-амилоидоза. В большинстве случаев оно протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. При AL-типе амилоидоза одним из ранних признаков болезни может быть охриплость или изменение тембра голоса вследствие отложения амилоида в голосовых связках, опережающего его появление в дистальных отделах дыхательных путей. В лёгких амилоид откладывается преимущественно в альвеолярных перегородках (что приводит к развитию кашля и одышки) и стенках сосудов. Описаны также ателектазы и инфильтраты, иногда опухолевидные в лёгких. Рентгенологическая картина неспецифична, смерть от прогрессирующей дыхательной недостаточности наступает редко.

Поражение органов пищеварения наблюдают при амилоидозе в 70% случаев, причём у больных AL- и AA-типами амилоидоза частота поражения тех или иных

отделов ЖКТ различна.

У 25% больных первичным амилоидозом отмечают амилоидное поражение пищевода, проявляющееся преимущественно дисфагией, которая может быть одним из ранних симптомов заболевания. Поражение желудка и кишечника может проявляться изъязвлениями и перфорацией их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоидных масс. У больных с преимущественным поражением толстой кишки возможно появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит.

Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением AL-амилоидоза, отмечаемым почти у 25% пациентов, бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки амилоидом, в том числе, и ворсин, у больных AL-типом амилоидоза служит дисфункция вегетативных нервных сплетений кишечника. Истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4-5% больных. При AA-амилоидозе эти симптомы иногда также возможны, в том числе как единственное клиническое проявление амилоидоза.

Поражение печени при AA- и AL-типах амилоидоза наблюдают практически в 100% случаев, при этом обычно отмечают небольшое увеличение печени и 3-4-кратное повышение  $\gamma$ -глутамилпептидазы и щелочной фосфатазы. Тяжелое поражение печени с выраженной гепатомегалией и развернутыми признаками тяжелого холестаза отмечается значительно реже (у 15-25% больных) и более характерно для AL амилоидоза. Несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени чаще остается сохранной. Редким признаком амилоидоза печени является внутрипеченочная портальная гипертензия, которая может сочетаться с выраженной желтухой, холестазом печеночной недостаточностью и свидетельствует о далеко зашедшем поражении печени с риском пищеводного кровотечения, печеночной комы. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутрипеченочные кровотечения.

Увеличение селезенки, обусловленное амилоидным поражением, возникает у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени. Спленомегалия может сопровождаться функциональным гипоспленизмом, что приводит к

тромбоцитозу, редким проявлением амилоидоза селезенки бывает ее спонтанный разрыв.

Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической нейропатии и вегетативной дисфункции, отмечают у 17% больных AL типом амилоидоза и у пациентов с семейной амилоидной нейропатией разных типов (ATTR, AApoA1 и др.). Клиническая картина нейропатии при всех типах амилоидоза практически одинакова, поскольку обусловлена сходными процессами: в первую очередь дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов.

В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, позже вибрационной и позиционной чувствительности, присоединяются двигательные нарушения. Трофические расстройства проявляются снижением массы тела. Ранними симптомами нейропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних.

Дисфункции вегетативной нервной системы часто манифестируют ортостатической артериальной гипотензией (см.выше), иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин.

У 20% больных AL типом амилоидоза выявляют синдром запястного канала, обусловленного сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающемся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара. К особенностям синдрома запястного канала при диализном амилоидозе относят его преимущественное развитие на той руке, где сформирована фистула, а также усиление болей во время процедуры гемодиализа, возможно, в результате развития феномена обкрадывания, индуцированного фистулой, что приводит к ишемии срединного нерва.

Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных AL-амилоидозом. Для него



характерно разнообразие проявлений, включая параорбитальные геморрагии (патогномоничны для AL амилоидоза), возникающие при малейшем напряжении (кашель, натуживание). Описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания. Нередко наблюдают индурацию кожи, аналогичную склеродермической. Редким вариантом поражения кожи при AL-типе амилоидоза служат нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения.

Поражение опорно-двигательного аппарата редко (в 5-10% случаев) возникает у больных AL типом амилоидоза (исключая костные изменения при миеломной болезни). При этом характер тканевого отложения амилоида сходен при обоих этих типах амилоидоза: амилоид откладывается в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах.

Амилоидные отложения в мышцах чаще наблюдают при AL-амилоидозе. Они проявляются псевдогипертрофией (гипертрофированный мышечный рельеф при значительном снижении мышечной силы) или атрофией мышц, затрудняющими движения, мышечными болями.

Макроглоссия - патогномоничный симптом AL типа амилоидоза, отмечаемый примерно у 20% пациентов, обусловлена выраженной инфильтрацией мышц амилоидом. В тяжёлых случаях макроглоссия затрудняет не только приём пищи и речь (язык может не уместиться в ротовой полости, больные часто поперхиваются, речь становится нечленораздельной), но и приводит к обструкции дыхательных путей. При AA амилоидозе она не развивается.

Среди других органных поражений при амилоидозе известны поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза (при AL-типе амилоидоза), надпочечников с появлением симптомов их недостаточности (чаще при AA типе амилоидоза), экзокринных желез, приводящее к возникновению сухого синдрома, лимфаденопатия. Редким, описанным при AL и ATTR типами проявлением амилоидоза бывает поражение глаз.

Клиническая картина других типов амилоидоза варьирует в зависимости от основной локализации и распространенности амилоидных депозитов, которые иногда могут быть значительными и напоминать проявления AL-амилоидоза.

#### **Клинические рекомендации:**

14. При системном амилоидозе для диагностики амилоидного поражения органа нет необходимости проводить биопсию этого органа у больных с ранее верифицированным диагнозом амилоидоза по результатам биопсии другого органа. Однако точная диагностика возможна только с помощью морфологического исследования
15. Наиболее типичным проявлением амилоидоза почек является протеинурия более 0,5г/сут, чаще нефротического уровня. Иногда при множественной миеломе важное значение приобретает иммунохимическое электрофоретическое исследование мочи для отличия альбуминурии в рамках амилоидоза и протеинурии переполнения (наличие в моче белка Бенс-Джонса, реакция термореципитации белка Бенс-Джонса не обладает достаточной информативностью). Для установления связи протеинурии с амилоидозом необходимо также исключить протеинурию, связанную с диабетической нефропатией и гипертонической почкой.
16. Характерным проявлением амилоидоза сердца является низкая амплитуда желудочковых комплексов на ЭКГ (менее 5мм в отведениях от конечностей). Патологические Q-зубцы у больных амилоидозом нередко являются псевдоинфарктными (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения, обусловленные ИБС), однако при значительном амилоидозе коронарных артерий возможны и истинные инфаркты миокарда.
17. Наиболее четким указанием на амилоидоз сердца является утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12мм при УЗИ, особенно когда эти изменения сочетаются с низкоамплитудной ЭКГ. Но вместе с тем важно исключить истинную гипертрофию миокарда левого желудочка у лиц с наличием потенциальных причин для ее возникновения (артериальная гипертензия и др.).

18. Рестриктивные нарушения диастолической функции и снижение фракции выброса не являются ранними проявлениями амилоидоза сердца, но характеризуют амилоидную кардиопатию в дальнейшем.
19. Применение МРТ с гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда и, хотя не является специфическим признаком амилоидоза сердца, может использоваться в качестве дополнительного его предиктора, в особенности у больных с моноорганным кардиальным амилоидозом. Не обладают специфичностью в отношении только амилоидоза и высокие уровни тропонинов и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP).
20. Утолщение свободной стенки правого желудочка у пациентов без легочной и артериальной гипертензии является указанием на высокую вероятность инфильтративного поражения миокарда правого желудочка, при моноорганным кардиальном амилоидозе таким пациентам может быть рекомендована биопсия миокарда.
21. Признаком амилоидоза печени является ее увеличение, с высокой специфичностью можно диагностировать амилоидоз печени у больных системным амилоидозом с гепатомегалией более 15 см по данным компьютерной томографии. У больных амилоидозом обычно выявляют также холестаза (повышение щелочной фосфатазы и/или гамма-глутамилпептидазы в 1,5 раза по сравнению с нормой). Ложная диагностика амилоидоза печени возможна у больных с тяжелой застойной правожелудочковой недостаточностью.
22. Диагностика периферической амилоидной полиневропатии основывается в первую очередь на клинической оценке неврологических проявлений – обычно выявляют различные нарушения чувствительности. Из-за поражения преимущественно мелких немиелинизированных волокон электромиография и исследование скорости проведения нервного импульса обычно

неинформативны для ранней диагностики амилоидной полиневропатии.

23. Поражение вегетативной нервной системы чаще всего проявляется ортостатической гипотензией разной степени тяжести. Однако систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. может быть обусловлено низким сердечным выбросом у больных с сердечной недостаточностью или гиповолемией у больных с тяжелым нефротическим синдромом. Другими частыми проявлениями поражения вегетативной нервной системы являются моторная диарея и дисфункции мочевого пузыря.
24. Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки желудочно-кишечного тракта возникает редко, такую диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно вовлечение желудочно-кишечного тракта при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов ЖКТ еще не является критерием поражения ЖКТ, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника.
25. Нодулярный легочный и трахеобронхиальный амилоидоз за редким исключением являются проявлением локального AL-амилоидоза. Для системного AL-амилоидоза характерно обнаружение диффузного интерстициального легочного амилоидоза. В связи с редкостью дыхательной недостаточности необходимости в морфологической верификации легочного амилоидоза обычно не возникает. Наиболее информативным методом клинического выявления амилоидоза легких служит компьютерная томография. Однако затруднения возникают при дифференцировании амилоидоза легких от поражения вследствие застойной сердечной недостаточности.
26. Самостоятельное значение имеет констатация амилоидоза плевры,

указанием на который является рецидивирующий плевральный выпот, независимо от эффективности лечения отечного синдрома, обусловленного сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом. При амилоидном поражении плевры жидкость, полученная во время пункции плевральной полости, нередко содержит примесь крови. При амилоидозе плевры эвакуации плеврального выпота как правило неэффективны из-за нового быстрого его накопления.

27. Поражение мягких тканей характерно для AL-амилоидоза. При этом амилоидная макроглоссия с инфильтрацией дна ротовой полости, периорбитальная пурпура (и кожные геморрагии на теле) патогномоничны для этого типа амилоидоза. Возможны также псевдогипертрофия скелетных мышц (с развитием мышечной слабости), лимфаденопатия, амилоидоз височной артерии.
28. Целесообразно перечисление в диагнозе пораженных органов, в особенности, амилоидоза сердца для оценки тяжести больных и риска быстрого прогрессирования. Признаками прогрессирования амилоидоза сердца являются дальнейшее утолщение миокарда (на 2мм и более), увеличение класса сердечной недостаточности, снижение фракции выброса на 10% и более. Наиболее информативными показателями тяжести амилоидоза сердца являются уровни NT-proBNP (в особенности более 1800нг/л), а также тропонинов (тропонин Т более 0,025нг/мл). Критериями почечного прогрессирования являются увеличение протеинурии (на 50% от исходного уровня, как правило на 1г/сут и более), уровня сывороточного креатинина (на 25% и более от исходного). Информативным критерием прогрессирования амилоидоза печени является увеличение уровня щелочной фосфатазы на 50% от исходного. Прогрессирование полинейропатии устанавливают по результатам электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса (изменения возникают на продвинутых стадиях полинейропатии). Важным показателем

**тяжести больных AL-амилоидоза является разница в содержании свободных легких цепей иммуноглобулинов более 180мг/л, установленная методом Freelite.**

## **Лечение**

По современным представлениям, целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение (или, если возможно, удаление) количества белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение агрессивных методов лечения. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью лечения, включает стабилизацию или восстановление функции жизненно важных органов, а также предотвращение функциональных нарушений, с увеличением продолжительности жизни больных. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях, что в настоящее время можно оценить, применяя радиоизотопную сцинтиграфию с сывороточным амилоидным Р компонентом, меченным  $J^{131}$ . Кроме основных антиамилоидных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной недостаточности кровообращения, аритмии, отёчного синдрома, коррекцию артериальной гипертензии и гипотензии.

**Лечение АА типа амилоидоза.** Целью терапии вторичного амилоидоза служит подавление продукции белка-предшественника SAA, что достигается лечением хронического воспаления, в том числе и хирургическим путем (секвестрэктомия при остеомиелите, удаление доли лёгкого при бронхоэктатической болезни), опухоли, туберкулеза. Особое значение в настоящее время придают лечению ревматоидного артрита, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. Базисная терапия ревматоидного артрита цитостатическими ЛС – метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом, назначаемая на длительный срок (более 12 мес), способствует более редкому развитию амилоидоза. У пациентов с уже развившимся амилоидозом лечение цитостатиками позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амилоидной нефропатии - снижение протеинурии, купирование нефротического синдрома, стабилизация функций почек. У

части пациентов удаётся предотвратить развитие ХПН или замедлить её прогрессирование, что существенно улучшает прогноз. Об эффективности лечения цитостатиками свидетельствует также нормализация концентрации С-реактивного белка в крови. Средством выбора для лечения АА амилоидоза при периодической болезни служит колхицин. При его постоянном приёме можно полностью прекратить рецидивирование приступов у большинства больных и затормозить у них развитие амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный, возможно, пожизненный приём колхицина в дозе 1,8-2 мг/сут приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации нефротического синдрома, уменьшении или исчезновении протеинурии у больных с нормальной функцией почек. При наличии ХПН начальную дозу ЛС уменьшают в зависимости от величины клубочковой фильтрации, хотя при снижении концентрации креатинина в крови возможно вновь повышение дозы до стандартной. Колхицин также предотвращает рецидив амилоидоза в трансплантированной почке. Больные хорошо переносят данное ЛС. При развитии диспепсии (наиболее частом побочном эффекте колхицина) нет необходимости в отмене ЛС, т.к. она, как правило, исчезает самостоятельно или при назначении ферментных препаратов. Антиамилоидный эффект колхицина основан на его способности в эксперименте подавлять острофазовый синтез белка предшественника SAA, блокировать образование амилоидускоряющего фактора и тормозить образование фибрилл амилоида. Если эффективность колхицина при амилоидозе в рамках периодической болезни не вызывает сомнений, то результаты его применения у больных вторичным амилоидозом не однозначны. Кроме колхицина, при АА типе амилоидоза применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений. Необходимо его использование в высоких дозах (не менее 10 г/сут), что ограничено из-за крайне неприятного запаха, исходящего при его приёме. Современным препаратом, направленным на резорбцию амилоида является фибриллекс, его применение оправдано в качестве дополнения к основной терапии предрасполагающего заболевания или к лечению колхицином.

#### **Клинические рекомендации:**

**29. Основной стратегией лечения АА-амилоидоза является эффективная борьба с причиной воспаления. Лечение должно проводиться вне зависимости от клинической активности**

воспалительного заболевания до нормализации маркеров острой фазы воспаления – «С»-реактивного белка (предпочтительно применение высокочувствительной методики измерения – hsCRP) и/или SAA с последующим поддержанием уровня этих маркеров в нормальных пределах

30. У больных ревматоидным артритом и серонегативными полиартритами необходимо постоянное пожизненное лечение различными схемами базисной терапии. Отдают предпочтение современным ингибиторам ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-1 или интерлейкина-6, анти-CD20-агентам. Для многолетнего приема удобно применение метотрексата в небольших дозах (7,5 мг в неделю). Менее желательно, но не противопоказано также лечение глюкокортикоидами. После оценки эффективности и безопасности базисной терапии оправдано присоединение терапии колхицином 2 мг/сут.
31. Препаратом выбора при периодической болезни и тяжелой рецидивирующей подагре является колхицин 2 мг/сут. Начальная доза препарата 0,5 мг/сут, затем постепенно дозу доводят до целевой под контролем клинического анализа крови и сывороточного уровня креатинина. Для предупреждения осмотической диареи, обусловленной колхицином, возможно временное назначение ферментных препаратов (мезим-форте, фестал) с отменой по мере адаптации к лечению колхицином. Дозу колхицина снижают до 1 мг/сут у больных с продвинутой ХБП (4-5 стадии)
32. При криопиринопатиях препаратами выбора являются ингибиторы ИЛ-1, при TRAPS – ингибиторы ФНО- $\alpha$ . В дальнейшем присоединяют колхицин
33. При хронических нагноениях важное значение имеет по возможности хирургическое иссечение очагов, даже при отсутствии признаков активного воспаления в них. В дальнейшем или одновременно проводят лечение димексидом (5-10 г/сут в



**разведении большим количеством соков – томатного, гранатового и др.). Препарат предпочтителен при легочных нагноениях.**

**Лечение AL типа амилоидоза.** При AL типе амилоидоза, как и при миеломной болезни, целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. Этого достигают при назначении мелфалана в сочетании с преднизолоном, более эффективно сочетание мелфалана с дексаметазоном в большой дозе. Однако длительное (не менее 12 мес) лечение можно провести не всем больным, поскольку прогрессирование болезни может опережать достижение положительного эффекта мелфалана. Мелфалан обладает миелотоксическими свойствами, приводя к развитию острого лейкоза или миелодисплазии. В последние годы показал свою эффективность ингибитор протеасом бортезомиб (велкейд). Основное преимущество бортезомиба связано с возможностью достижения быстрой гематологической ремиссии. По мере достижения ремиссии у некоторых больных применяют химиотерапию высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. Больным внутривенно вливают мелфалан в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела с последующим введением аутологичных стволовых клеток (CD34+) крови. Аутологичные стволовые клетки получают методом лейкофереза крови больного после предварительной их мобилизации из костного мозга под влиянием введенного извне гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При строгом подборе больных с исключением противопоказаний к этой терапии эффект получают у 60% больных. У больных с клиническими симптомами амилоидоза сердца, ортостатической гипотензией, диареей, наличием желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, а также лиц старше 70 лет с амилоидным поражением 2 и более систем организма проведение химиотерапии высоких доз не рекомендуется. Тяжелый агранулоцитоз и другие осложнения этой терапии существенно ограничивают ее применение. Проводят также лечение талидомидом или леналидомидом. Несомненными признаками эффективности терапии через 12 мес являются уменьшение протеинурии на 50% без нарушения функций почек, нормализацию/стабилизацию концентрации креатинина в крови, повышенной до начала лечения, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения, а также

уменьшение на 50% уровня моноклонального иммуноглобулина в крови и моче.

Применение колхицина для лечения AL типа амилоидоза неэффективно.

#### **Клинические рекомендации:**

- 34. Основной стратегией лечения AL-амилоидоза является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга. После достижения гематологической ремиссии проводят противорецидивное лечение не менее 12 месяцев. В этот период при отсутствии противопоказаний возможна химиотерапия высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками – метод, позволяющий добиваться длительной ремиссии.**
- 35. Полный гематологический ответ диагностируют на основании исчезновения моноклональных амилоидогенных иммуноглобулинов по данным иммунофиксации крови и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов методом Freelite (нормальный уровень легких цепей каппа – менее 19,4мг/л, лямбда – менее 26,3мг/л, нормальное соотношение легких цепей в пределах 0,26-1,65). При снижении уровня свободных легких цепей на 50% от исходного диагностируют частичный ответ, критерием очень хорошего частичного ответа является разница между содержанием обеих легких цепей иммуноглобулинов менее 40мг/л.**
- 36. Клинический эффект терапии в первую очередь оценивают по динамике кардиологических и ренальных показателей. Особо выделяют NT-proBNP-ответ (снижение этого маркера на 30% и более, или на 300нг/л и более у пациентов с исходным уровнем более 650нг/л). С клиническим эффектом лечения больше коррелирует почечный ответ (снижение протеинурии на 75% и более, повышение сывороточного креатинина не более 25% от исходного). Ответ со стороны других органов не обладает существенной прогностической информативностью. Эффективность лечения амилоидоза печени оценивают по**

снижению уровня щелочной фосфатазы (50% и более) и уменьшению размеров печени (краниокаудальный размер по данным КТ должен уменьшиться на 30% в течение года после достижения гематологической ремиссии), эффективность лечения амилоидной полинейропатии выясняют, главным образом, по результатам клинического неврологического осмотра. Уменьшение амилоидных депозитов в мягких тканях может быть оценено по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Эффективным методом общего содержания амилоида в тканях служит метод сцинтиграфии с радиоактивным амилоидным Р-компонентом.

37. Благодаря возможности получения быстрого гематологического ответа терапией первой линии, в особенности у больных с высоким риском быстрого прогрессирования, являются комбинированные схемы, содержащие бортезомиб, например трехкомпонентная схема терапии: бортезомиб  $1,3\text{мг/м}^2$  в/вено или подкожно 1, 5, 8 и 11-й дни, мелфалан  $0,15\text{мг/кг}$  с 1 по 4 дни внутрь, дексаметазон  $20\text{мг/сут}$  1, 5, 8 и 11-й дни внутрь. Для большей безопасности предпочтительно подкожное введение бортезомиба. При планировании в дальнейшем химиотерапии высоких доз с поддержкой аутологичными стволовыми клетками мелфалан в составе схемы с бортезомибом заменяют на циклофосфан ( $400\text{мг}$  в/венно капельно в 1, 8, 12 дни), который не истощает пул стволовых клеток в костном мозге. Курсы бортезомиб содержащей терапии проводят каждые 4 недели, всего 8 курсов. Терапия сопровождения: омепразол, низкомолекулярные гепарины (для профилактики тромбозов при назначении больших доз дексаметазона), при наличии показаний – антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир
38. Не менее эффективна схема мелфалан (внутри  $0,15\text{мг/кг}$  с 1 по 4 дни) – дексаметазон (внутри  $20\text{мг/сут}$  с 1 по 4 дни, с 9-12 дни и с 17 по 21 дни) каждые 4-6 недель. Основным недостатком этой схемы

является медленное формирование гематологического ответа, что делает эту схему менее перспективной у больных с высоким риском быстрого прогрессирования амилоидоза. Терапия сопровождения: омепразол, низкомолекулярные гепарины, при наличии показаний – антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир

39. У тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью может применяться схема мелфалан (внутри 0,15 мг/кг с 1 по 4 дни) – преднизолон (0,8 мг/кг с 1 по 7 день с последующей постепенной отменой). Однако эффективность этой схемы ограничена

40. Симптоматическая терапия амилоидоза представляет существенные трудности. Назначение больших доз салуретиков лимитировано ортостатической гипотензией и нефротическим синдромом, в то же время наполнение объема циркулирующей крови может быть фактором декомпенсации сердечной недостаточности. Из-за возможности аккумуляции амилоидом токсической дозы с развитием парадоксальных реакций больным противопоказано назначение сердечных гликозидов, недигидропиридиновых (верапамил, дилтиазем) антагонистов кальциевых каналов, требует осторожности назначение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. У некоторых больных из-за высокого риска тахикардий показано установление искусственных кардиовертеров-дефибрилляторов. Для лечения ортостатической гипотензии рекомендуют подбор дозы минералокортикоидов или глюкокортикоидов для постоянного приема, однако это создает риск декомпенсации сердечной недостаточности. Для контроля кишечной моторики высокую эффективность показали пролонгированные препараты соматостатина (октреотид-лонг 20 мг 1 р в месяц)

**Заместительная почечная терапия.** Поскольку ХПН служит одной из основных причин смерти больных системным амилоидозом, проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от его типа, сопоставима с выживаемостью больных другими системными заболеваниями и сахарным диабетом. При этом хорошую и удовлетворительную реабилитацию отмечают у 60% пациентов с АА и АL типами болезни. Поражение сердца и сосудов бывает основной причиной смерти больных амилоидозом при проведении гемодиализа. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом поскольку нет необходимости в постоянном сосудистом доступе, меньше риск артериальной гипотензии во время процедуры диализа, а у больных АL типом амилоидоза во время процедуры возможно удаление легких цепей иммуноглобулинов. Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах системного амилоидоза: 5-летняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65 и 62% соответственно и сопоставима с таковыми показателями других групп больных с ХПН.

Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он служит причиной потери трансплантата всего у 2-3% пациентов.

### **Рекомендуемая литература**

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. Клиническая медицина, 2005; 6
2. В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, И.А. Саркисова. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист 2006; 4; 35-42
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза. Врач 2007; 6
4. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. Blood 1996;88:2801-2806.
5. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic

- amyloidosis. *Blood* 1991;77:257-262.
6. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997;99:245-256.
  7. H.J.Lachmann, Booth D.R., Booth S.E. Gilbertson J.A. Gillmore J.D. M.B.Pepys, P.N.Hawkins Misdiagnosis of Hereditary Amyloidosis as AL (Primary) Amyloidosis. *N Engl J Med*; 2002, v346, p1786-1791
  8. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases//*Seminars in Hematology*. – 1995. – 32. – 1(January). – p.45-59
  9. Merlini G., Bellotti V., *Molecular Mechanisms of Amyloidosis N Engl J Med* 2003; 349:583-596.
  10. Merlini G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis *Blood*, 2012; v1, 119: 4343-4345
  11. N.Leung, S.V.Glavey, S.Kumar, A.Dispenzieri, F.K.Buadi, D.Dingli, M.Q.Lacy, S.R.Hayman, J.A.Lust, S.J.Russell, S.R.Zeldenrust, S.V.Rajkumar, M.A.Gertz A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? *Haematologica* 2013; 98(6):988-992