

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82



Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Виктория Александровна Хышова viktoria2102@icloud.com

Цель исследования – проанализировать этап диагностики AL-амилоидоза (AL-A) в реальной клинической практике и наметить основные подходы для более раннего выявления этого заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 34 пациентов с впервые диагностированным AL-A.

Результаты. Медиана времени от момента появления первых симптомов до постановки диагноза занимает более 2 лет. Наиболее часто в патологический процесс при AL-A вовлекаются почки, сердце и желудочно-кишечный тракт, причем на момент установления диагноза у абсолютного большинства пациентов уже имеется поражение 2 органов и более. Более чем половине больных для верификации диагноза выполнялась биопсия пораженного органа, по нашим данным, гистологическое исследование «легкодоступных» локусов не менее информативно. Характерные для амилоидоза симптомы, такие как периорбитальная пурпура или макроглоссия, наблюдаются у небольшой части больных и относятся к поздним проявлениям заболевания.

Заключение. Многогранность проявлений AL-A приводит к поздней диагностике этого заболевания, что сказывается на общей выживаемости. Были выделены основные признаки, которые должны насторожить врачей в отношении данной патологии.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика, первичный амилоидоз

Для цитирования: Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3):74–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82.

Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis

V.A. Khyshova, I.G. Rekhtina, M.V. Firsova, L.P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Viktoriya Aleksandrovna Khyshova viktoria2102@icloud.com

Objective of the study: analysis of AL-amyloidosis (AL-A) diagnostics in real clinical practice and to determine the main approaches for the earlier detection of this disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 34 patients with newly diagnosed AL-A.

Results. The median time from first symptoms appearance to the diagnosis was more than 2 years. Most often, the pathological process in AL-A involves the kidneys, heart and gastrointestinal tract; moreover, at the time of diagnosis, most patients already have an injury of 2 or more organs. In half of the patients, a biopsy of the damaging organ was performed to verify the diagnosis; according to our data, histological examination of “easily accessible” locus not less informative. Symptoms characteristic of amyloidosis, such as periorbital purpura or macroglossia, are observed in a small part of patients and refer to late manifestations of the disease.

Conclusion. The versatility of AL-A manifestations leads to a late diagnosis, which affects overall survival. The main signs were highlighted that should alert doctors in relation to this pathology.

Key words: AL-amyloidosis, diagnosis, primary amyloidosis

For citation: Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosis primary AL-amyloidosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82.

Амилоидоз — системное заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением белковых фибрилл в тканях различных органов, что приводит к на-

рушению их структуры и функции [1]. На сегодняшний день известно около 60 гетерогенных амилоидогенных белков, 27 из которых связаны с определенными

нозологическими формами. Наиболее распространенные типы амилоидоза — AL (AL-A), AA, β 2-микроглобулиновый и транстиретиновый амилоидоз (ATTR).

При AL-амилоидозе белком-предшественником являются моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов, секретируемые аберрантными В-клетками костного мозга. В случае AA-амилоидоза белком-предшественником для образования амилоидных фибрилл выступает α -протеин — белок острой фазы воспаления, который вырабатывают гепатоциты в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α или интерлейкин 6. Данный тип амилоидоза характерен для пациентов с ревматологическими заболеваниями или семейной средиземноморской лихорадкой [2]. β 2-микроглобулиновый амилоидоз развивается при терминальной стадии хронической болезни почек (в том числе при длительном лечении диализом) и обусловлен накоплением β 2-микроглобулина. В норме этот белок фильтруется в клубочках почек и реабсорбируется в проксимальных канальцах. У пациентов с хронической болезнью почек концентрация этого белка в крови возрастает, помимо этого, β 2-микроглобулин плохо удаляется при проведении стандартного гемодиализа [3]. Еще один часто встречающийся тип амилоидоза — ATTR. В настоящее время выделяют 2 подтипа ATTR: наследственный, или мутантный (ATTRm), и немутантный «дикий» (ATTRwt), ранее называвшийся сенильным кардиальным амилоидозом. В обоих случаях белком-предшественником является транстиретин. Наследственный ATTR обусловлен мутацией генов, кодирующих данный белок. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, вероятность наследования составляет 50 % [4]. Таким же образом наследуются и некоторые другие типы амилоидоза, например вызванные нарушением синтеза аполипопротеинов, фибриногена или джелсолина (финский наследственный амилоидоз).

Помимо перечисленных причин накопления белковых предшественников амилоида существует теория возможной инфекционной (прионной) природы данного заболевания. Прионные заболевания, или губчатые энцефалопатии, представляют собой семейство фатальных нейродегенеративных расстройств, которые поражают как людей, так и животных. К ним относят болезнь Крейтцфельда—Якоба, болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера и куру у людей, а также губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота и почесуху у овец, коз [5, 6]. Все эти заболевания характеризуются формированием амилоидных бляшек в головном мозге зараженных особей, что приводит к нарушению структурных связей и нейродегенеративным расстройствам с летальным исходом в 100 % случаев. Подробное описание белков-предшественников и вызываемых ими заболеваний представлено в классификации Всемирной организации здравоохранения 1993 г.

AL-амилоидоз — самый частый тип амилоидоза: его доля составляет примерно 80 % в структуре всех вариантов [7]. Распространенность AL-A в США в 2015 г. составила 15 случаев на 1 млн населения. Данных по заболеваемости или распространенности AL-A в России нет, во многом ввиду отсутствия этой нозологии в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Средний возраст больных AL-A составляет 63 года [8]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей гемопэтической и лимфоидной ткани (2017) первичный AL-A отнесен к зрелоклеточным лимфоидным опухолям [9]. Морфологический субстрат опухоли при AL-A представлен патологическим клоном лимфоидных/плазматических клеток, продуцирующих моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов с уникальными структурными особенностями, которые в виде амилоидных фибрилл откладываются в органах и тканях. AL-A может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с любой В-клеточной опухолью, включая множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема и другие лимфомы [10]. AL-A в большинстве случаев является системным заболеванием. Наиболее часто поражаются сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, печень, вегетативная и периферическая нервная система. Тяжесть поражения внутренних органов во многом определяет прогноз заболевания [11]. В связи с этим ранняя диагностика и быстрое начало противоопухолевого лечения, направленного на уменьшение секреции патологических СЛЦ иммуноглобулинов, позволяют остановить дальнейшее накопление амилоида, а в ряде случаев улучшить функцию пораженных органов.

Диагностика первичного AL-A достаточно трудна. Данное заболевание может протекать под масками самых различных болезней, которые часто встречаются у лиц пожилого возраста. Тем не менее можно выделить отдельные признаки, позволяющие заподозрить это заболевание.

Поражение сердца проявляется в большинстве случаев развитием рестриктивной кардиомиопатии [12]. Утолщение межжелудочковой перегородки и/или гипертрофия стенок более 12 мм (при отсутствии артериальной гипертензии или пороков развития сердца) — показания для прицельного обследования пациента на амилоидоз [13]. На электрокардиограмме может отмечаться снижение вольтажа или инфарктоподобные изменения [14]. Лабораторные исследования, такие как содержание мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I/T, используют для определения стадии поражения сердца и мониторинга органного ответа. Информативным методом диагностики поражения сердца при AL-A является магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением (чаще с гадолинием) [15]. Сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция

позволяет дифференцировать AL-A и ATTR, при ATTR наблюдается повышенное накопление препарата миокардом [16]. В любом случае, если при визуализации сердца врач подозревает болезнь накопления, то AL-A должен быть включен в список дифференциальной диагностики.

AL-амилоидоз почек диагностируют в 50–80 % случаев [17, 18]. Изолированная протеинурия и нефротический синдром при отсутствии сахарного диабета, особенно в пожилом возрасте, должны насторожить врача в плане амилоидоза. Стоит отметить, что для AL-A характерен клубочковый характер протеинурии (наличие в моче альбумина и крупномолекулярных белков). Развитие хронической болезни почек — признак продвинутой стадии поражения органа, и, как правило, такие изменения необратимы [19].

Вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта при AL-A бывает сложно дифференцировать с автономной полинейропатией. Основные жалобы пациентов — упорные запоры, диарея, снижение массы тела. Важно отметить, что выявление амилоида в стенке сосудов в биоптате кишки не равнозначно диагнозу «амилоидоз с поражением кишечника» [20]. Диагностическое значение имеет отложение амилоида в строме или собственной пластинке кишки в сочетании с клиническими симптомами. Амилоидоз печени наблюдается в 24–34 % случаев и проявляется инфильтративным поражением паренхимы. Однако поражение печени амилоидозом следует дифференцировать с гепатомегалией вследствие хронической сердечной недостаточности. Для амилоидоза печени характерен симптом холестаза (повышение уровня щелочной фосфатазы более 1,5 нормы) [21].

Поражение легких встречается достаточно часто, по данным литературы, в 36–90 % случаев [22]. Однако вовлечение именно этого органа устанавливается, как правило, при аутопсии, что связано с отсутствием характерных признаков [23]. Отложение амилоида в интерстиции легких приводит к развитию дыхательной недостаточности по рестриктивному типу [24]. При компьютерной томографии визуализируются ретикулярные помутнения, утолщение межлобулярных перегородок и, реже, картина по типу «матового стекла» или «сотового легкого» [25].

Полинейропатия вследствие AL-A диагностируется чаще всего клинически, так как амилоидоз поражает преимущественно мелкие немиелинизированные волокна, что объясняет неинформативность стандартных неврологических тестов [26]. Такие поражения приводят к дизестезии, парестезии, а в последующем — к прогрессирующей потере всех видов чувствительности. Клинически поражение вегетативной нервной системы может варьировать от бессимптомной ортостатической гипотензии до глубокой гипотензии с дисфункций кишечника и мочевого пузыря.

Стоит помнить о том, что амилоидные фибриллы могут откладываться в любых тканях и органах чело-

века. Поражение мягких тканей, по данным литературы, встречается более чем в половине случаев, однако его не всегда диагностируют ввиду разнообразия признаков [27]. Наиболее патогномичными для амилоидоза являются макроглоссия и периорбитальная пурпура, но наблюдаются они лишь у 15 % пациентов [28]. Синдром запястного канала также достаточно характерен для AL-A. По данным литературы, у 10 % пациентов, которым было проведено операционное лечение карпального канала, в последующем установили диагноз системного амилоидоза [29, 30]. Особую настороженность туннельный синдром данной локализации должен вызывать при двустороннем поражении. При поражении слюнных и слезных желез пациентов беспокоят ксерофтальмия и ксеростомия, возможно развитие дисгевзии (вкус соли во рту или другие нарушения чувствительности). Возможно развитие склероподобного синдрома и артропатии [31, 32].

Все типы амилоида при гистологическом исследовании выглядят как бесклеточная эозинофильная масса. При использовании красителя конго красного амилоид избирательно окрашивается в красный цвет, но для исключения ложноположительных результатов используют исследование в поляризованном свете. Отложения амилоида имеют свойство дихроизма, что проявляется яблочно-зеленым свечением в поляризованном свете. Для определения типа амилоида необходимы дополнительные исследования. Наиболее доступным и распространенным методом является иммуногистохимический, однако его чувствительность в диагностике AL-A составляет 60–85 % [33–36]. Самый чувствительный метод детекции белка-предшественника амилоидных фибрилл — масс-спектрометрический анализ [37].

После подтверждения диагноза AL-A следующим этапом диагностики является идентификация плазматического клона и секретируемого парапротеина. Для выявления парапротеина выполняют электрофорез и иммунофиксацию сыворотки и мочи, а также необходимо определить содержание СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке [38]. В комплекс исследований также входят цитологическое и гистологическое исследования костного мозга, проточная цитофлуориметрия, цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Терапия AL-A направлена на редукцию клона аберрантных В-клеток в костном мозге и снижение секреции амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов. Терапию AL-A проводят с применением препаратов, зарегистрированных для лечения множественной миеломы. При отсутствии противопоказаний может быть выполнена высокодозная консолидация с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови. Помимо клонредуцирующей терапии в настоящее время проводятся исследования препаратов, направленных на деградацию отложений амилоида в тканях органов.

Цель исследования — проанализировать этап диагностики AL-A в реальной клинической практике и наметить основные подходы для более раннего выявления этого заболевания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 34 пациентов с впервые диагностированным AL-A в отделении химиотерапии плазмноклеточных дискразий НМИЦ гематологии. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Соотношение по гендерному признаку пациентов составило 1:1. Медиана возраста составила 57 (37–74) лет. У 4 (12 %) пациентов наблюдалось сочетание AL-A с множественной миеломой, у 1 пациента — с макроглобулинемией Вальденстрема.

Результаты

Общие данные пациентов до начала лечения представлены в табл. 1. У 28 (82 %) пациентов отмечалось вовлечение в патологический процесс 2 и более внутренних органов. Поражение 1 органа диагностировано лишь у 6 (18 %) больных. Наиболее часто наблюдалось вовлечение в системный процесс сердца (25 (73 %) больных) и почек (24 (67 %) пациента) (табл. 2).

Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 25 (1–144) мес. При этом 28 (82 %) пациентов обследовались более чем у 3 специалистов, чаще всего пациенты длительное время наблюдались у нефролога (20 (59 %) пациентов) и кардиолога (23 (67 %) пациента).

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала лечения ($n = 34$)

Table 1. Patients characteristics before treatment ($n = 34$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	17 (50)
женский female	17 (50)
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	57 (37–74)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
0	17 (50)
1	15 (44)
2	1 (3)
3	0
4	1 (3)
Количество плазматических клеток в костном мозге, медиана (диапазон), % The number of plasma cells in the bone marrow, median (range), %	8 (0,4–41)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Цитогенетическое исследование CD138 ⁺ -клеток, n (%): Cytogenetic analysis of CD138 ⁺ -cells, n (%):	
t(11;14)	22 (55)
делеция 17p13/TP53 17p13/TP53 deletion	0
полисомия хромосом 5, 9, 15 polysomy of chromosomes 5, 9, 15	5 (12,5)
делеция 13q-/моносомия 13 deletion 13q-/monosomy 13	9 (22)
амплификация 1q21: 1q21 amplification:	
• 1 дополнительный сигнал • 1 additional signal	6 (15)
• >1 дополнительного сигнала • > 1 additional signal	1 (2,5)
cMYC/8q24	2 (5)
t(4;14)	2 (5)
t(14;16)	1 (2,5)
транслокации с вовлечением IGH 14q32/translocations involving IGH/14q32	6 (15)
Тип парапротеина, n (%): Paraprotein type, n (%):	
G/λ	9 (26)
G/κ	2 (6)
A/λ	1 (3)
A/κ	0
VJ/λ	3 (9)
VJ/κ	2 (6)
M/λ	1 (3)
M/κ	0
нет секреции no secretion	15 (44)
биклональность biclonality	1 (3)
Количество парапротеина в сыворотке, медиана (диапазон), г/л Serum paraprotein, median (range), g/L	2,89 (0–39,9)
Количество белка VJ в моче: The amount of BJ protein in urine:	
нет экскреции, n no excretion, n	16
VJ, г/л BJ, g/L	следовое количество 7,7 (медиана 0,44) a trace amount 7.7 (median 0.44)
VJ, г/сут BJ, g/day	следовое количество 8,1 (медиана 0,47) a trace amount 8.1 (median 0.47)
Нормальное содержание и соотношение СЛЦ, n (%) Normal content and ratio of FLC, n (%)	5 (12,5)
Вовлеченная СЛЦ*, n (%): FLC involved*, n (%):	
λ	25 (75)
κ	9 (25)
κ/λ	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Содержание СЛЦ, медиана (диапазон): FLC content, median (range): λ κ κ/λ	358,2 (8,39–4150) 75,01 (3,03–575) 3,2 (0,001–44,90)
Протеинурия, медиана (диапазон) (n = 24): Proteinuria, median (range) (n = 24): уровень белка в моче, г/л urine protein level, g/L суточная протеинурия, г/сут daily proteinuria, g/day	2 (0,3–6) 4 (0,75–12)
Фильтрационная функция почек, медиана (диапазон) (n = 40): Renal filtration function, median (range) (n = 40): уровень креатинина, мкмоль/л creatinine level, μmol/L скорость клубочковой фильтрации, мл/мин glomerular filtration rate, ml/min	119 (48–440) 26 (12–109)
Маркеры поражения сердца, медиана (диапазон): Cardiac damage markers, median (range): NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL тропонин I/T, нг/мл troponin I/T, ng/mL	3422 (51–56 610) 0,09 (0–1,2)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, n (%): NYHA functional class of chronic heart failure, n (%): 0 I II III IV	25 (75) 3 (9) 4 (10) 1 (3) 1 (3)
Размер межжелудочковой перегородки, медиана (диапазон), мм Ventricular septum size, median (range), mm	12 (9,5–26)
Изменения на электрокардиограмме, n (%) Changes in the electrocardiogram, n (%)	21 (60)

* По данным иммуногистохимического исследования.

Примечание. BJ – белок Бенс-Джонса; СЛЦ – свободные легкие цепи.

*According to immunohistochemical analysis.

Note. BJ – Bens-Jones protein; FLC – free light chains.

Для подтверждения диагноза 24 (70 %) пациентам выполняли биопсию пораженного органа: в 18 случаях – биопсию почки, в 2 – биопсию сердца, в 1 – биопсию печени, в 1 – биопсию легких, в 2 – биопсию лимфатических узлов. Остальным 10 (30 %) пациентам

Таблица 2. Характеристика поражения органов при системном AL-амилоидозе

Table 2. Characteristics of organ damage in systemic AL-amyloidosis

Характеристика Characteristic	n (%)
Количество пораженных органов: Number of involved organs	
1	6 (18)
2	5 (15)
3	8 (23)
4	8 (23)
5	7 (21)
Поражение органов при AL-амилоидозе: Organ damage in AL-amyloidosis:	
сердце heart	25 (73)
почки kidneys	24 (67)
кишечник intestines	6 (18)
печень liver	2 (6)
мягкие ткани soft tissue	4 (12)
нервная система nervous system	4 (12)
легкие lungs	3 (9)
кости bones	2 (6)

выполняли биопсию «легкодоступного» локуса для верификации отложений амилоида. В последующем, после подтверждения диагноза AL-A, при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга, биоптата двенадцатиперстной кишки или подкожно-жировой клетчатки амилоид был обнаружен у 17 (70 %) пациентов из тех, кому была выполнена биопсия пораженного органа. Среди всей группы пациентов гистологическое исследование «легкодоступных» локусов было информативно у 26 (76 %) пациентов (табл. 3).

У большинства пациентов (85 %) наблюдались такие жалобы, как утомляемость и снижение массы тела.

Клинические признаки поражения сердца (сердечная недостаточность, нарушения ритма) отмечали у 15 (60 %) пациентов, у остальных 10 (40 %) больных поражение сердца было диагностировано на основании эхокардиографии и биохимических маркеров (NT-proBNP, тропонин I/T).

Почки – 2-й по частоте вовлекаемый орган у пациентов с AL-A. Из 24 пациентов с поражением почек у 20 (91 %) больных наблюдали нефротический синдром, у 4 была выявлена клубочковая протеинурия в меньших значениях. Почечная недостаточность в дебюте заболевания обнаружена у 6 (18 %) больных. У преобладающего большинства больных азотывыделительная и водовыделительная функции почек оставались сохранными.

Всем больным до начала терапии выполняли фиброгастродуоденоскопию с биопсией подслизистого

слоя двенадцатиперстной кишки. В 26 (76 %) случаях удалось выявить депозиты амилоида в данном локусе: отложения амилоида в сосудах — у 12 (46 %) пациентов, в собственной пластинке — у 14 (54 %) (см. рисунок). При поражении желудочно-кишечного тракта (подтвержденного гистологически) лишь у 6 (18 %) пациентов при детальном опросе подтвердились жалобы на наличие ощущения переполнения желудка или ран-

Таблица 3. Информативность гистологического исследования «легкодоступных» локусов при AL-амилоидозе

Table 3. Histology informativeness of “readily accessible” locus in AL-amyloidosis

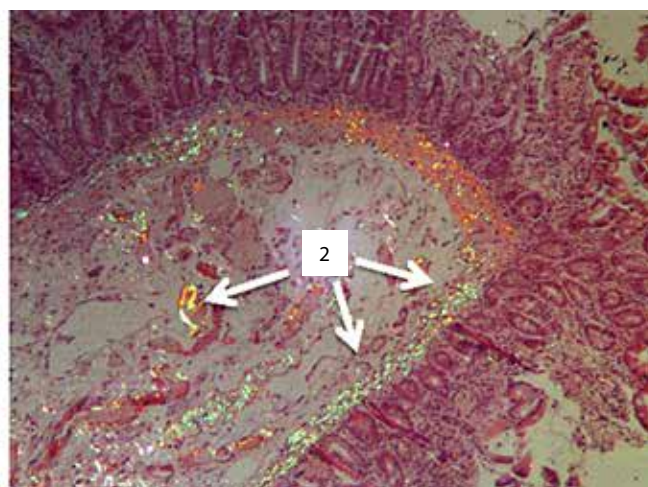
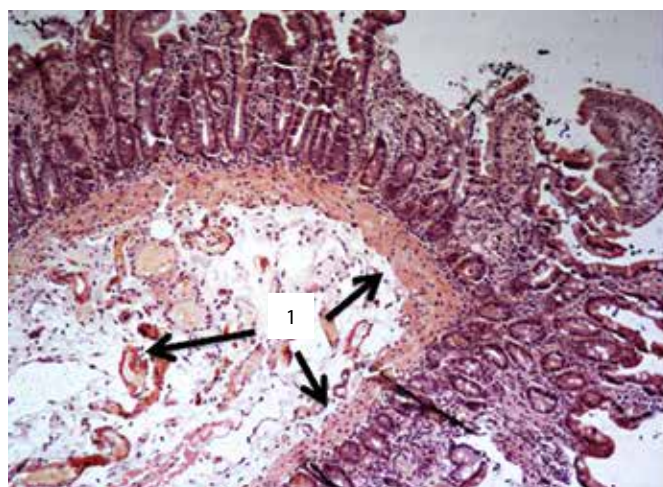
Показатель Parameter	Число исследо- ванных образцов The number of samples tested	Положитель- ная окраска конго крас- ным, n (%) Congo red positive, n (%)
Биоптат подкожно-жировой клетчатки Subcutaneous fat biopsy	11	4 (36)
Биоптат двенадцатиперстной кишки Duodenal biopsy	34	24 (70)
Трепанобиоптат Trepanobiopate	34	18 (53)
Пациенты, у которых в 1 или более вышепредставлен- ных локусах обнаружены отложения амилоида Patients with amyloid deposits in 1 or more of the above loci		26 (76)

него насыщения, а также на чередование приступов запора или диареи, на основании чего было диагностировано вовлечение кишечника в патологический процесс. Следует отметить, что у большей части пациентов отложения амилоида не сопровождались какими-либо нарушениями.

Поражение печени диагностировано у 2 (6 %) пациентов. В 1-м случае диагноз был подтвержден гистологически, биопсия печени была выполнена в целях определения причины гепатомегалии. Во 2-м случае поражение печени констатировано на основании повышения содержания щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы в сочетании с гепатомегалией при подтвержденном диагнозе AL-A (на основании исследования биоптата другого локуса).

У 4 (12 %) пациентов заболевание дебютировало с развития сенсомоторной полинейропатии. В 1 случае наблюдался тетрапарез со снижением мышечной силы в проксимальных и дистальных группах мышц рук и ног, а также дисгевзия (постоянный вкус соли во рту). У 1 пациента отсутствовали глоточный рефлекс и рефлекс мягкого нёба, наблюдался парез круговой мышцы рта и была констатирована нейропатия с двусторонним поражением IX, X, XII пар нервов. У 2 (5 %) больных отмечалась ортостатическая гипотензия, что свидетельствует о вовлечении в процесс автономной нервной системы.

Периорбитальная пурпура («глаза енота») наблюдались у 4 (11 %) пациентов, что обусловлено поражением сосудистой стенки амилоидом и микротромбированием. Вовлечение в системный процесс слезных или слюнных желез зарегистрировано у 3 (9 %) пациентов. У 2 пациентов наблюдалось увеличение разных групп лимфатических узлов, при этом отсутствовали



Гистологическое исследование биоптата подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки. По ходу волокон мышечной пластинки слизистой оболочки и в стенках сосудов мышечного типа мелкого калибра подслизистой основы отмечается депонирование конгофильных аморфных масс (1), обладающих эффектом двойного лучепреломления при просмотре в поляризованном свете (2) (окраска конго красным, $\times 100$)

Histological examination of duodenum submucosa biopsy. The mucous membrane of the small intestine. Along the mucous muscular plate fibers and in the walls of small caliber muscular-type vessels of the submucosa, there is a deposition of amorphous congophilic masses (1), which have the birefringence effect when viewed in polarized light (2) (congo red stain, $\times 100$)

типичные В-симптомы. Диагноз был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла. При детальном опросе 2 (6 %) пациента предъявляли жалобы, характерные для синдрома карпального канала, а 1 больному была выполнена операция по освобождению поперечной кистевой связки за 1,5 года до появления первых симптомов AL-A. Поражение мягких тканей отмечалось у 4 (12 %) пациентов, у 3 из них была макроглоссия, у 1 пациента помимо увеличения размера языка наблюдалось также утолщение мышц дна ротовой полости за счет отложения амилоида (см. рисунок). У 1 пациента поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки напоминало склеродермию.

Поражение легких диагностировали редко — у 3 пациентов. При этом лишь у 1 пациентки диагноз был подтвержден гистологически. В клинической картине отмечались одышка и боль в грудной клетке в течение длительного времени. На рентгенограмме был выявлен плевральный выпот. У 2 других пациентов поражение легких характеризовалось стойкими интерстициальными изменениями на компьютерной томограмме и рестриктивным типом дыхательных нарушений при спирографии.

Поражение костей в виде остеодеструктивного синдрома не характерно для AL-A. Однако мы располагаем 2 клиническими наблюдениями, доказывающими, что такое поражение возможно. У молодого пациента в течение 15 лет появлялись новые компрессионные переломы тел позвонков, нарастало число остеодеструкций в других костях скелета. При гистологическом исследовании из очагов деструкций были выявлены отложения амилоида. При этом число плазматических клеток не превышало норму. Во 2-м случае пациента длительное время беспокоил болевой синдром в пояснично-крестцовой области, при обследовании по данным компьютерной томографии этой области визуализировалось образование мягкотканной плотности ($117 \times 84 \times 81$ мм), полностью замещающее V поясничный позвонок. В целях верификации диагноза была выполнена биопсия данного образования, и на основании гистологического и иммуногистохимического исследования подтвержден диагноз AL-A. При многократном цитологическом исследовании костного мозга и гистологическом исследовании трепанобиоптата максимальное количество плазматических клеток составляло 8,4 %, отсутствовал симптомокомплекс CRAB (повышение содержания креатинина, ионизированного кальция в сыворотке крови, анемия и остеодеструктивный процесс), что исключало диагноз множественной миеломы.

Обсуждение

Проблема ранней диагностики амилоидоза актуальна во всем мире. Амилоидоз можно назвать имита-

тором многих внутренних болезней ввиду отсутствия специфических симптомов. Пациентам часто устанавливают ошибочные диагнозы, проводят неэффективную терапию, что приводит к неуклонному прогрессированию органной дисфункции. В нашем исследовании медиана времени от появления первых признаков до установления диагноза составила в среднем 2 года. По данным зарубежных исследователей, только у 26 % больных диагноз устанавливают в течение первого года [18].

По результатам проведенного анализа в 70 % случаев диагноз был установлен на основании биопсии пораженного органа, из них у 18 больных — биопсии почки, у 5 % — биопсии лимфатического узла. Морфологическая верификация диагноза в настоящее время относится к рутинной практике в нефрологии и гематологии. Однако следует отметить, что гистологическое исследование биоптатов 3 «легкодоступных» локусов (двенадцатиперстной кишки, подкожного жира и костного мозга), по нашим данным, позволило выявить амилоид в 70 % случаев. Таким образом, биопсия «доступных» локусов малоинвазивна, легковыполнима и информативна в большинстве случаев.

Основная проблема заключается в том, чтобы заподозрить амилоидоз и выполнить последовательный диагностический поиск. Безусловно, определение у пожилого пациента с коморбидностью признаков, не укладывающихся в симптоматику распространенных заболеваний, требует высокой квалификации, опыта и внимания врача. К одним из важных признаков амилоидоза относится системность поражения. По нашим результатам, поражение 1 органа было выявлено лишь у 30 % больных. По данным клиники Майо, вовлечение 1 органа диагностировано у 18 % [20]. Таким образом, в 82 % случаев отмечается поражение 2 и более внутренних органов. Амилоидоз может вызвать дисфункцию любого органа, но примерно в 70 % случаев поражаются сердце и почки. Наряду с этим было диагностировано (и морфологически подтверждено) поражение легких и костей, что встречается крайне редко.

Характерные для амилоидоза симптомы (периорбитальная пурпура, макроглоссия) наблюдаются лишь у 11 % больных и относятся к поздним проявлениям заболевания.

В качестве особенности AL-A можно отметить сильное снижение массы тела без нарушения аппетита. Патогенетически этот симптом, наиболее вероятно, обусловлен гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Также доказано, что поражение печени амилоидом вызывает большое снижение массы тела. Кроме этого, нутритивный статус пациентов на момент постановки диагноза является независимым предиктором выживаемости [39].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
- Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M. et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014;6:369–77. DOI: 10.2147/CLEPS39981.
- Gejyo F., Odani S., Yamada T. et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986;30(3):385–90. DOI: 10.1038/ki.1986.196.
- Coelho T., Ericzon B.G., Falk R. et al. A guide to transthyretin amyloidosis. 2018. Available at: <http://amyloidosis.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-ATTR-guide.pdf>.
- Prusiner S.B. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(23):13363–83. DOI: 10.1073/pnas.95.23.13363.
- Aguzzi A., Polyimenidou M. Mammalian prion biology: one century of evolving concepts. *Cell* 2004;116(2):313–27. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01031-6.
- Bustamante J.G., Zaidi S.R.H. Amyloidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2(10):1046–53. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
- Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood* 2016;127(20):2361–4. DOI: 10.1182/blood-2016-03-657379.
- Basset M., Defrancesco I., Milani P. et al. Nonlymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135(4):293–6. DOI: 10.1182/blood.2019002762.
- Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1924–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
- Palladini G., Kyle R.A., Larson D.R. et al. Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis. *Amyloid* 2005;12(2):120–6. DOI: 10.1080/13506120500107055.
- Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):410–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
- Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95(4):535–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
- Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111(2):186–93. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
- Ikram A. Bone scintigraphy for early detection of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Pak Med Assoc* 2016;66(8):1045.
- Muchtar E., Gertz M.A., Kyle R.A. et al. Modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):472–83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.006.
- Lousada I., Comenzo R.L., Landau H. et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the amyloidosis research consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920–8. DOI: 10.1007/s12325-015-0250-0.
- Gertz M.A., Leung N., Lacy M.Q. et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3132–7. DOI: 10.1093/ndt/gfp20.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319–28. DOI: 10.1002/ajh.20381.
- Park M.A., Mueller P.S., Kyle R.A. et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):291–8. DOI: 10.1097/01.md.0000091183.93122.c7.
- Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337(13):898–909. DOI: 10.1056/NEJM199709253371306.
- Cordier J.F., Loire R., Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest* 1986;90(6):827–31. DOI: 10.1378/chest.90.6.827.
- Milani P., Basset M., Russo F. et al. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev* 2017;26(145):170046. DOI: 10.1183/16000617.0046-2017.
- Pickford H.A., Swensen S.J., Utz J.P. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Rentgenol* 1997;168(2):351–5. DOI: 10.2214/ajr.168.2.9016204.
- Reilly M.M., Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol* 1996;6(2):163–77. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00798.x.
- Prokaveva T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3858–68. DOI: 10.1002/art.22959.
- Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA* 2020;324(1):79–89. DOI: 10.1001/jama.2020.5493.
- Donnelly J.P., Hanna M., Sperry B.W. et al. Carpal tunnel syndrome: a potential early, red-flag sign of amyloidosis. *J Hand Surg Am* 2019;44(10):868–76. DOI: 10.1016/j.jhssa.2019.06.016.
- Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A. et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2040–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
- Sun L., Zhang L., Hu W. et al. Case report: one case of primary AL amyloidosis repeatedly misdiagnosed as scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(50):e8771. DOI: 10.1097/MD.00000000000008771.
- Cho Y.J., Chun Y.S., Rhyu K.H. et al. Amyloid arthropathy of the hip joint associated with multiple myeloma: a case report. *Hip Pelvis* 2016;28(2):127–31. DOI: 10.5371/hp.2016.28.2.127.
- Menter T., Bachmann M., Grieshaber S. et al. A more accurate approach to amyloid detection and subtyping: combining *in situ* Congo red staining and immunohistochemistry. *Pathobiology* 2017;84(1):49–55. DOI: 10.1159/000447304.
- Collins A.B., Smith R.N., Stone J.R. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol* 2009;18(4):205–16. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.05.004.
- Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J. et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):207–18. DOI: 10.1111/bjh.13156.
- Gonzalez Suarez M.L., Zhang P., Nasr S.H. et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney Int* 2019;96(4):1005–9. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.027.
- Winter M., Tholey A., Kristen A. et al. MALDI mass spectrometry imaging: a novel tool for the identification and classification of amyloidosis. *Proteomics* 2017;17(22):1700236. DOI: 10.1002/pmic.201700236.
- Palladini G., Jaccard A., Milani P. et al. Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(11):1734–43. DOI: 10.1515/cclm-2016-1024.
- Sattianayagam P.T., Lane T., Fox Z. et al. A prospective study of nutritional status in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2013;98(1):136–40. DOI: 10.3324/haematol.2012.070359.

Вклад авторов

В.А. Хышова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
И.Г. Рехтина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
М.В. Фирсова: научный консультант по теме статьи;
Л.П. Менделеева: научный консультант по теме статьи, редактирование статьи, административная поддержка исследования.

Authors' contributions

V.A. Khyshova: obtaining data for analysis, data analysis, article writing, reviewing publications on the article topic;
I.G. Rekhtina: data analysis, reviewing publications on the article topic, article editing;
M.V. Firsova: scientific consultant on the article topic;
L.P. Mendeleva: scientific consultant on the article topic, article editing, administrative support of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
М.В. Фирсова / M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.