

# Локальный амилоидоз в ротовой полости у больных воспалительными заболеваниями пародонта и хронической сердечной недостаточностью

А.А. Бармашева<sup>1,2</sup>, Е.Н. Семернин<sup>1,2</sup>, И.А. Кузнецова<sup>1,2</sup>, Н.А. Ширшова<sup>2</sup>, М.Г. Рыбакова<sup>2</sup>,  
Е.В. Шляхто<sup>1,2</sup>, Л.Ю. Орехова<sup>2</sup>, А.Я. Гудкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Бармашева А.А. — аспирант кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Семернин Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный врач лечебно-реабилитационного комплекса ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (ФГУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова»); Кузнецова И.А. — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Ширшова Н.А. — врач-стоматолог клиники челюстно-лицевой хирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Рыбакова М.Г. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФГУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова», заведующий кафедрой факультетской терапии имени Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Орехова Л.Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Гудкова А.Я. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Контактная информация:** ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», кафедры терапевтической стоматологии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: barmashinka@mail.ru (Бармашева Анна Алексеевна).

## Резюме

**Актуальность.** Наиболее признанным стандартом диагностики амилоидоза является биопсия тканей, в том числе биопсия тканей ротовой полости. В полости рта может проявляться как системный, так и локальный амилоидоз. Для гистологического исследования предлагается забирать участки слизистой оболочки щеки, десны, языка и губы. **Материалы и методы.** У 32 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IV функционального класса с подозрением на системный амилоидоз проведено гистологическое исследование биопсии слизистой оболочки щеки и десны, с окраской гематоксилином и эозином, конго красным, были выполнены иммуногистохимические реакции с антителами  $\lambda$  и  $\kappa$  (фирмы «ДАКО»), также материал изучали в поляризованном свете. **Результаты.** Конго-положительная реакция выявлена в 71,9 % случаев, однако системный AL-амилоидоз (подтвержденный на основании дисбаланса  $\kappa$ :  $\lambda$ ) и наследственная форма амилоидоза с преимущественным поражением кожи подтверждены только в трех случаях (9,4 %). При стоматологическом обследовании больных ХСН с конго-положительной реакцией была выявлена высокая распространенность хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени тяжести (37,5 %). **Выводы.** Распространенный хронический воспалительный процесс в тканях пародонта может служить причиной локального отложения амилоидного белка в полости рта.

**Ключевые слова:** амилоидоз, хроническая сердечная недостаточность, биопсия тканей ротовой полости, генерализованный пародонтит.

## Local amyloidosis of the oral cavity in patients with inflammatory periodontal disease and chronic heart failure

A.A. Barmasheva<sup>1,2</sup>, E.N. Semernin<sup>1,2</sup>, I.A. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, N.A. Shirshova<sup>2</sup>, M.G. Rybakova<sup>2</sup>,  
E.V. Shlyakhto<sup>1,2</sup>, L.U. Orekhova<sup>2</sup>, A.Y. Gudkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Pavlov State Medical University, Department of Therapeutical Stomatology, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. E-mail: barmashinka@mail.ru (Anna A. Barmasheva, Postgraduate Student).

## Abstract

**Background.** Systemic and local amyloidosis can be evident in the oral cavity. Biopsy including oral mucosa biopsy is a standard of amyloidosis diagnosis. Oral mucosa species of the cheek, gingiva, tongue and lip were admitted for the histological investigation. **Material and methods.** Cheek and gingival biopsies of 32 patients with I–IV NYHA functional class of chronic heart failure (CHF) and suspected systemic amyloidosis were investigated histologically with heama-

toxylin-eosin and Congo red staining and immunohistochemical analysis to  $\lambda$  and  $\kappa$  antibodies («DAKO») and following investigation in the polar light. **Results.** Positive reaction was observed in 71,9 % cases, while systemic AL-amyloidosis (confirmed by  $\kappa:\lambda$  disbalance) and genetic form of the amyloidosis with predominantly skin disease were diagnosed only in 3 cases (9,4 %). Dental investigation of the patients with CHF and congo-positive reaction determined high prevalence of the severe generalised periodontitis (37,5 %). **Conclusion.** Chronic generalized inflammation of the periodontium may be the cause of the local amyloid deposition in the oral cavity.

*Статья поступила в редакцию: 30.06.09. и принята к печати: 27.12.09.*

### Проявление амилоидоза в полости рта

При амилоидозе в патологический процесс очень часто оказывается вовлеченным желудочно-кишечный тракт. Его верхним отделом является ротовая полость, в которой можно наблюдать различные проявления системного и локального амилоидоза. Отложение амилоида в полости рта наблюдается у одной трети пациентов с AA или AL амилоидозом [1] и составляет приблизительно 39 % всех случаев амилоидоза [2]. В течение многих лет продолжается дискуссия о причинах отложения амилоида в органах и тканях ротовой полости, однако однозначный ответ на этот вопрос не найден.

Врач должен внимательно относиться к жалобам больного. Дисфагия, дисфония, ксеростомия и повышенная кровоточивость слизистой оболочки полости рта могут быть признаками амилоидоза [3]. При внешнем осмотре больного амилоидозом на коже вокруг рта можно увидеть полигональные папулы [4] или экзантему пурпурного цвета [1].

На слизистой оболочке полости рта можно обнаружить пятна с инфильтратом в подлежащей соединительной ткани, петехии, экхимозы или папулезные высыпания [5–7]. Также в полости рта, особенно на языке, могут появляться геморрагические пузыри, которые затем разрываются с образованием язв, напоминающих афты [6, 8]. Пузыри могут возникнуть даже при незначительной травме или во время жевания, что важно при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [9, 3].

Самым известным клиническим проявлением вторичного амилоидоза является макроглоссия. Однако ее распространенность намного меньше, чем принято предполагать. Так, например, при обследовании 236 пациентов с амилоидозом обнаружено, что макроглоссия встречалась в 26 % случаев вторичного амилоидоза, а у пациентов с первичным амилоидозом — в 12 % случаев [10]. При этом приблизительно у 59 % больных, у которых были обнаружены амилоидные отложения в языке, была множественная миелома [11]. Частота встречаемости амилоидоза при множественной миеломе колеблется от 10 до 20 % по данным одних авторов [11–12] и от 6 до 15 % по данным других [13]. Развитие амилоидоза органов полости рта является одним из поздних осложнений множественной миеломы и считается плохим прогностическим признаком [14]. При обследовании 30 больных с диагнозом множественная миелома только у 8 пациентов были найдены отложения амилоида в языке [15]. E.I. Reinish et al. (1994) при анализе 54 случаев амилоидоза обнаружили, что если у пациента установлен амилоидоз полости рта, язык оказывается пораженным в 100 % случаев [16]. Основной жалобой таких больных

являются боли в языке, ксеростомия а также нарушение глотания и затрудненность речи [17].

Язык при амилоидозе увеличен в размере, плотный, сухой, иногда болезненный, на нем возможно образование складок, язв и геморрагических элементов [16]. Вдоль боковых границ могут располагаться папулы желтоватого цвета [7], образование которых связывают с ксеростомией [1]. Сухость полости рта (ксеростомия) развивается вследствие инфильтрации амилоидом больших и малых слюнных желез [6, 8]. При развившейся форме заболевания пациент может испытывать затруднения при жевании, глотании и речи [1, 18–19]. Больного также может беспокоить глоссалгия [18] или парестезия слизистой оболочки полости рта. Макроглоссию при амилоидозе дифференцируют с опухолью языка, сосудистыми нарушениями, изменениями при гипотиреозидизме, дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты [19].

Десна, несмотря на значительную инфильтрацию амилоидом, клинически чаще сохраняет здоровый вид. Однако возможно развитие гипертрофии и повышенной кровоточивости десны, которая может быть отеочной, рыхлой и иметь синюшный оттенок [3]. Системный амилоидоз может впервые проявиться в полости рта как острый локализованный пародонтит [20]. Врачу необходимо помнить, что деструкция пародонта может быть вызвана системным поражением, и провести необходимые методы обследования с целью определения правильного диагноза.

Описан случай развития парестезии слизистой оболочки полости рта при AA амилоидозе [1].

Поражение больших слюнных желез встречается редко, напоминает синдром Шегрена или плеоморфную аденому из-за аморфного вида амилоидных отложений и бывает только при вторичном амилоидозе. Клинически амилоидоз слюнных желез проявляется их диффузным или локальным двусторонним увеличением [21].

Многие исследователи отмечают низкую частоту встречаемости локального амилоидоза органов полости рта среди населения. Локализованная амилоидная опухоль языка клинически может проявляться ромбовидным глосситом и глоссалгией [22]. Сообщается о случае локального амилоидоза дна полости рта у практически здоровой пациентки 58 лет [23]. Интересно, что в обоих случаях при проведении иммуногистохимического исследования его результаты были отрицательными, а природу амилоидного белка установить не удалось. Описан случай первичного локального амилоидоза неба у девочки 10 лет, при дополнительном обследовании которой обнаружен системный амилоидоз с поражением других органов и тканей [24].

Клинически поставить диагноз «амилоидоз» при обследовании полости рта практически невозможно. Только комплексное обследование, включающее биохимическое, рентгенологическое и обязательно гистологическое исследование позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз [17].

#### Биопсия тканей ротовой полости при диагностике амилоидоза

Сегодня не существует неинвазивных методов диагностики амилоидоза. Их разработка затруднена гетерогенной природой амилоидных белков, образующихся в организме больных при различных формах заболевания. Единственным достоверным способом диагностики амилоидоза, позволяющим определить его тип, является биопсия тканей [25–28].

Чувствительность и специфичность гистопатологического диагноза зависят от области взятия образца и достаточного объема тканей для проведения исследования [29]. Чаще всего источником тканей является подкожная жировая клетчатка передней брюшной стенки, а также прямая кишка, печень и почки. Поврежденные ткани, по сравнению с нормальными, имеют более плотную консистенцию и сниженную эластичность. Кровеносные сосуды, пораженные амилоидом, не могут сократиться в необходимой степени и часто кровоточат при повреждении. В результате возможно развитие кровотечения из иссекаемой области и/или кровоизлияния [29]. При этом необходимо учитывать, что биопсия клинически здоровых тканей может оказаться непоказательной, поэтому следует по возможности выбирать патологически измененный участок ткани, который указывает на наличие некоего заболевания [3].

Золотым стандартом диагностики системного амилоидоза в течение многих лет была ректальная биопсия, результаты которой положительны в 80 % случаев [30]. Данная процедура неприятна для пациента, может вызвать кровотечение, лихорадку, транзиторную бактериемию, а также известны случаи перфорации прямой кишки [3]. Альтернативой ректальной биопсии стало исследование подкожной жировой клетчатки живота. Метод эффективен в 95 % первичного амилоидоза, 66 % вторичного и 86 % случаев семейного амилоидоза [30].

С целью подтверждения у пациента диагноза «системный амилоидоз», а также для скринингового обследования пациентов [3] предложено проводить биопсию тканей полости рта даже при отсутствии клинических признаков амилоидоза в полости рта. Для гистологического исследования можно забирать слизистую оболочку щеки, неба, десны, дна полости рта, губы с участком слюнных желез и кусочек языка [31].

Впервые проводить биопсию десны для диагностики вторичного амилоидоза предложили Selikoff и Robitzek в 1947 году [32]. Они обнаружили, что биопсия десны была положительна в 14 из 18 случаев клинически установленного амилоидоза. При биопсии десны иссекается участок ткани десны шириной 4 мм и глубиной от межзубного сосочка до надкостницы с вестибулярной стороны в области клыков и/или премоляров [33]. Модификация

классической методики биопсии десны предполагает иссечение участка десны длиной 3–5 мм в области боковых зубов верхней челюсти [34]. Применение биопсии десны было одобрено многими авторами в качестве вспомогательного метода при диагностике амилоидоза [35]. Некоторые авторы предлагают, кроме иссечения участка клинически измененной десны, дополнительно брать ткани здоровой десны [3]. Сообщается об эффективности биопсии десны в 5 из 8 случаев первичного амилоидоза и в 4 из 9 случаев вторичного амилоидоза [36]. Преимуществами методики является удобный доступ и простота выполнения манипуляции [35–38]. Отрицательной стороной является образование пародонтального дефекта и нарушение архитектуры десневого края [31].

Впервые значимость биопсии десны при диагностике амилоидоза поставили под сомнение D.W. Lovett et al. (1965). Они основывались на данных исследований, показавших, что свободно выбранные образцы здоровой десны малоэффективны для решения поставленной задачи и в достаточно большом проценте случаев в них не удается обнаружить амилоидные белки [39–41].

Кроме того, при взятии биопсии десны необходимо учитывать пародонтологический статус больного. Как показывают исследования, у 50 % пациентов с заболеваниями пародонта в десне обнаруживаются амилоидные отложения. Даже во внешне неизменной десне с помощью гистологического исследования можно выявить амилоид [42]. Обнаружена зависимость между пародонтологическим статусом пациента и отложением амилоидного белка Р. Результаты иммуногистохимических исследований подтверждают наличие в десне больных хроническим пародонтитом амилоидоподобных структур, включающих легкие цепи иммуноглобулинов. Обнаруженный в тканях белок положительно окрашивался конго красным и при иммуногистологическом исследовании реагировал с антисывороточными белками к  $\lambda$ - (лямбда) и  $\kappa$ - (каппа) легким цепям иммуноглобулинов, но не взаимодействовал с антисывороточными антителами к  $\mu$ - (мю),  $\gamma$ - (гамма) и  $\alpha$ - (альфа) тяжелым цепям иммуноглобулинов [43–44].

Сомнительность использования тканей десны для диагностики амилоидоза заставило клиницистов искать другие источники тканей в полости рта, исследование которых имело бы большую достоверность. Внимание врачей привлек язык, потому что именно в нем, по сравнению с другими органами и тканями полости рта, чаще обнаруживаются амилоидные отложения при системных заболеваниях [14, 38, 45]. Установлено, что диагностическую значимость имеет только биопсия тканей языка, включающая участок мышцы. Рекомендуется проводить биопсию языка как в случае наличия у пациента жалоб на неприятные ощущения или боли в языке, так и при подозрении на системный амилоидоз [6]. Эффективность биопсии языка для диагностики амилоидоза составляет 60 % случаев [46]. К недостаткам метода относится возможность повреждения сосудисто-нервного пучка и болезненность процедуры. Заживление языка протекает медленно, возможно образование послеоперационного рубца [31].

Еще одним возможным источником ткани для диагностического исследования является участок губы с малыми слюнными железами [47]. При сравнении образцов десны с образцами малых слюнных желез губы у 19 пациентов с вторичным амилоидозом обнаружено, что во всех образцах слюнных желез губы найдены отложения амилоида, в то время как при исследовании слизистой оболочки десны положительные результаты наблюдались только в 3 случаях. Чувствительность метода составляет 86 % [48]. Однако процедура может быть неприятной для пациентов, а возможными осложнениями являются парестезия участка губы или образование ретенционной кисты [31].

Исследования последних лет показывают высокую эффективность биопсии слизистой оболочки щеки при гистологическом исследовании тканей больных амилоидозом [31, 42]. Слизистая оболочка щеки представляет собой быстро обновляющуюся и легко заживающую ткань, что делает ее привлекательной для взятия биопсии. При биопсии слизистой щеки в 88 % случаев отложения амилоида находят в субэпителиальном слое. В зависимости от того, из какой области берут материал для исследования, глубина иссекаемого участка колеблется от 1 до 3 мм [31].

Некоторые исследователи обращают внимание, что в двух из 10 случаев исследования здоровой слизистой оболочки щеки обнаружены отложения амилоида [42].

В литературе описан случай локального амилоидоза верхнечелюстного синуса и носовой перегородки [49].

Таким образом, предпочтительными локализациями для проведения биопсии полости рта в целях выявления амилоидоза являются слизистая оболочка щеки [31, 42] и участок губы с малыми слюнными железами [47–48].

#### **Локальный амилоидоз тканей ротовой полости у больных хронической сердечной недостаточностью и генерализованным пародонтитом**

Основываясь на данных литературы, мы попытались сопоставить пародонтологический статус больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и результаты гистологического исследования участков слизистой оболочки щеки и десны этих больных.

#### **Материалы и методы**

Было обследовано 32 больных ХСН I–IV функционального класса (ФК) в возрасте 39–67 лет с подозрением на системные формы амилоидоза. Проведено гистологическое исследование биопсии слизистой оболочки щеки и десны с окраской препаратов гематоксилином и эозином, конго красным, просмотром препаратов в поляризованном свете, иммуногистохимическими реакциями с антителами к  $\kappa$  и  $\lambda$  (фирмы «ДАКО»). Оценка состояния тканей пародонта проводилась с помощью основных (выяснение жалоб, сбор анамнеза, объективное обследование) и дополнительных (определение индекса гигиены (ИГ) Silness-Loë (1964), пародонтальных индексов Russel (PI) (1956) и Ramfjord (PDI) (1959), проведение ортопантомографии) методов обследования.

#### **Результаты**

Конго-положительные депозиты в биоптатах слизистой оболочки десны у больных ХСН выявляются чаще, чем при биопсии слизистых оболочек полости рта другой локализации. Конго-положительные депозиты в слизистой оболочке полости рта были обнаружены у 23 (71,9 %) больных ХСН. Иммуногистохимическое исследование биоптатов подтвердило у 2 (6,2 %) больных системный AL-амилоидоз. В одном случае имела место семейная форма амилоидоза с преимущественным поражением кожи.

При стоматологическом обследовании 20 больных (62,5 %) с конго-положительной реакцией в 37,5 % случаев (13 больных) выявлен хронический генерализованный пародонтит (ХГП) тяжелой степени [глубина пародонтальных карманов (ПК) составила 7,2 мм, подвижность зубов 2–3 степени; ИГ = 3,0; PI = 6,4; PDI = 6,0], у 6 (18,8 %) больных — ХГП средней степени [глубина ПК = 5 мм, подвижность зубов 1–2 степени; ИГ = 2,2; PI = 4,4; PDI = 4,3], у одной больной обнаружен пародонтоз легкой степени.

При стоматологическом обследовании 9 (28,1 %) больных с конго-отрицательной реакцией у 6 (18,8 %) больных выявлен ХГП средней степени [глубина ПК = 4,8 мм, подвижность зубов 1–2 степени; ИГ = 1,8; PI = 3,8; PDI = 4,0], у 3 (6,2 %) больных — пародонтоз легкой и средней степени тяжести.

Как упоминалось выше, у 7 (30,4 %) больных конго-положительные мелкие массы в биоптате слизистой оболочки полости рта сочетались с умеренно выраженным воспалением тканей пародонта (ХГП средней степени — 6 больных (18,8 %), а у одной больной — ХГП легкой степени). Таким образом, пародонтологический статус больных ХСН, вероятно, может рассматриваться как немаловажный фактор, стимулирующий локальный амилоидогенез. Однако описанные изменения в ротовой полости больных ХСН, вероятно, многокомпонентны, что предполагает существование других этиологических факторов отложения амилоида, которые требуют дальнейшего изучения.

#### **Выводы**

1. У больных ХСН обнаружена высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта с выраженным деструктивным компонентом.

2. С учетом возможного локального амилоидоза полости рта при анализе результатов окрашивания биоптатов слизистой оболочки полости рта конго красным необходимо учитывать стоматологический статус больного ХСН.

3. У больных ХСН положительные результаты конгофильного окрашивания биоптатов слизистой оболочки полости рта часто не связаны с системными формами амилоидоза и не во всех случаях могут быть объяснены локальным амилоидозом тканей ротовой полости.

Литература

1. Kolokotronis A., Louloubadias K., Fotiou G., Matiais A. Oral manifestations of amyloidosis: report of two cases // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2004. — Vol. 98, № 2. — P. 2000–2001.
2. Kyle R.A., Greipp P.R. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases // *Mayo Clin. Proc.* — 1983. — Vol. 58, № 10. — P. 665–683.
3. Schwartz H.C., Olson D.J. Amyloidosis: a rational approach to diagnosis by intraoral biopsy // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1975. — Vol. 39, № 6. — P. 837–843.
4. Singhi M.K., Gupta L.K., Kachhawa D. Scleroderma hands with waxy papules on face // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2004. — Vol. 70, № 4. — P. 263–265.
5. Goltz R.W. Systematized amyloidosis // *Medicine (Baltimore).* — 1952. — Vol. 31, № 4. — P. 381–409.
6. Keith D.A. Oral features of primary amyloidosis // *Br. J. Oral Surg.* — 1972. — Vol. 10, № 2. — P. 107–115.
7. McCarty P.L., Shklar G. Diseases of the oral mucosa. — NY: The Blakiston Company, 1964. — P. 250–251.
8. Ware W.H., Silverman S. Primary amyloid disease: review of the literature and report of a case // *J. Oral Surg. Anesth. Hosp. Dent. Serv.* — 1961. — Vol. 19. — P. 140–145.
9. Hurley H.J., Weinberg R. Induced intralesional hemorrhage in primary systemic amyloidosis // *Arch. Dermatol.* — 1964. — Vol. 89. — P. 678–681.
10. Kyle R.A., Bayrd E.D. Amyloidosis: review of 236 cases // *Medicine (Baltimore).* — 1975. — Vol. 54, № 4. — P. 271–299.
11. Kerner M.M., Wang M.B., Angier G. et al. Amyloidosis of the head and neck. A clinicopathologic study of the UCLA experience, 1955–1991 // *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* — 1995. — Vol. 121, № 7. — P. 778–782.
12. Gertz M.A., Kyle R.A. Primary systemic amyloidosis — a diagnostic primer // *Mayo Clin. Proc.* — 1989. — Vol. 64, № 12. — P. 1505–1519.
13. Franklin E.L., Gorevic P.D. The amyloid disease. — London: Academic Press, 1980. — P. 1219–1230.
14. Salisbury P.L., Jacoway J.R. Oral amyloidosis: a late complication of multiple myeloma // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1983. — Vol. 56, № 1. — P. 48–50.
15. Raubenheimer E.J., Dauth J., Pretorius F.J. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue // *J. Oral Pathol.* — 1988. — Vol. 17, № 9–10. — P. 554–559.
16. Reinisch E.I., Raviv M., Srolovitz H., Gornitsky M. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1994. — Vol. 77, № 2. — P. 121–125.
17. Raubenheimer E.J., Dauth J., de Coning J.P. Multiple myeloma presenting with extensive oral and perioral amyloidosis // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1986. — Vol. 61, № 5. — P. 492–497.
18. Kolokotronis A., Chatzigiannis I., Paloukidou N. Oral involvement in a case of AA amyloidosis // *Oral Diseases.* — 2003. — Vol. 9, № 5. — P. 269–272.
19. Xavier S.D., Bussoloti I.F., Müller H. Macroglossia secondary to systemic amyloidosis: case report and literature review // *Ear. Nose Throat J.* — 2005. — Vol. 84, № 6. — P. 358–361.
20. Khoury S., Dusek J.J., Anderson G.B., Vigneswaran N. Systemic amyloidosis manifesting as localized, severe periodontitis // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2004. — Vol. 135, № 5. — P. 617–623.
21. Souza P., Sawh R.N. A 54 year-old man with bilateral enlargement of submandibular glands and proteinuria. — Department of pathology, University of Oklahoma Health Sciences Center. — April 2006, Case 604-2. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://moon.ouhsc.edu/kfung/jty1/Com06/Com604-2-Diss.htm>
22. Koren R., Veltman V., Halpern M. et al. Localized amyloid tumor of the tongue. A case report and review of the literature // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 1998. — Vol. 44, № 1–4. — P. 179–182.
23. Takeda Y., Sekiyama S., Suzuki A., Hirose H. Localized oral amyloidosis: ultrastructural and immunohistochemical study // *J. Oral Pathol.* — 1987. — Vol. 16, № 5. — P. 278–281.
24. Timosca G., Gavrilita L.A. Primary localized amyloidosis of the palate // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1977. — Vol. 44, № 1. — P. 76–83.
25. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, № 13. — P. 898–909.
26. Gertz M.A., Kyle R.A., Thibodeau S.N. Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period // *Mayo Clin. Proc.* — 1992. — Vol. 67, № 5. — P. 428–440.
27. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Primary systemic amyloidosis // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2002. — Vol. 3, № 3. — P. 261–271.
28. Glenner G.G. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302, № 23. — P. 1283–1292.
29. Khan M.F., Falk R.H. Amyloidosis // *Postgrad. Med. J.* — 2001. — Vol. 77, № 913. — P. 686–693.
30. Moorhead J.G. Head and neck manifestations of amyloidosis. — 1992, April 9. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://www.bcm.edu/oto/grand/4992.html>
31. Stoopler E.T., Sollecito T.P., Chen S.Y. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2003. — Vol. 95, № 6. — P. 674–680.
32. Selikoff I.J., Robitzek E.H. Gingiva biopsy for the diagnosis of generalized amyloidosis // *Am. J. Path.* — 1947. — Vol. 23. — P. 1099–1111.
33. Gorlin R., Gottsegen R. The role of the gingival biopsy in secondary amyloid disease // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1949. — Vol. 2, № 7. — P. 864–866.
34. Lighterman I. A modified technique for gingival biopsy in the diagnosis of secondary amyloidosis // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1951. — Vol. 4, № 3. — P. 351–354.
35. Tieger N., Cochen A.S., Calkins E. Gingival biopsy as a diagnostic aid in amyloid disease // *Arch. Oral Biol.* — 1960. — Vol. 1. — P. 187–192.
36. Calkins E., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis // *Bull. Rheum. Dis.* — 1960. — Vol. 10. — P. 215–218.
37. Meyer I. The value of gingival biopsy in the diagnosis of generalized amyloidosis // *J. Oral Surg. (Chic.)* — 1950. — Vol. 8, № 4. — P. 314–323.
38. Van der Waal I., Fehmers M.C., Kraal E.R. Amyloidosis: its significance in oral surgery. Review of the literature and report of a case // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1973. — Vol. 36, № 4. — P. 469–481.
39. Lovett D.W., Cross K.R., Van Allen M. The prevalence of amyloids in gingival tissues // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1965. — Vol. 20, № 4. — P. 444–448.
40. Cooke B.E. Biopsy procedures // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1958. — Vol. 11, № 7. — P. 750–761.
41. Symmers W. Primary amyloidosis: a review // *J. Clin. Pathol.* — 1956. — Vol. 9, № 3. — P. 187–211.
42. Dinges H.P., Watzek G., Jesch W. The value of tracing amyloid in the gingiva in the diagnosis of general amyloidosis // *Wien Klin. Wochenschr.* — 1977. — Vol. 89, № 12. — P. 421–425.
43. Short L.L., Zoellner H., Hunter N. Association of amyloid P protein with pathology in periodontal tissues // *J. Oral Pathol. Med.* — 1994. — Vol. 23, № 8. — P. 354–357.
44. Short L.L., Zoellner H., Hunter N. Extraction of amyloid-like fibrils from chronically inflamed periodontal tissues // *J. Oral Pathol. Med.* — 1994. — Vol. 23, № 8. — P. 358–363.
45. Madani M., Harwick R.D., Chen S.Y., Miller A.S. Amyloidosis of the oral cavity: report of five cases // *Compendium.* — 1991. — Vol. 10, № 5. — P. 336, 338–342.
46. Nandapalan V., Jones T.M., Morar P. et al. Localized amyloidosis of the parotid gland: a case report and review of the localized amyloidosis of the head and neck // *Head Neck.* — 1998. — Vol. 20, № 1. — P. 73–78.
47. Delgado W.A., Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy // *J. Oral Pathol. Med.* — 1989. — Vol. 18, № 5. — P. 310–314.
48. Hachulla E., Janin A., Flipo R.M. et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36, № 5. — P. 691–697.
49. Garret J.A. Amyloid deposits of the nose and maxillary sinuses // *Arch. Otolaryngol.* — 1968. — Vol. 87. — P. 411–412.