

Сложности диагностики и лечения  
AL-амилоидоза: обзор литературы  
и собственные наблюдения**Difficulties in diagnostics and treatment of AL-amyloidosis (the review of the literature and own cases report)**V. V. Ryzhko, A. A. Klodzinskiy, E. J. Varlamova,  
O. M. Sorkina, M. S. Sataeva, I. I. Kalinina, M. Zh. Aleksanjan**SUMMARY**

AL-amyloidosis is a rare and prognostic unfavorable disease which unsatisfactory results of treatment. We present the review of the literature and two cases report of successful treatment with bortezomib and dexamethasone of AL-amyloidosis.

In both cases patients had a chronic kidney insufficiency and organ dysfunctions. Stem cell transplantation was impossible, and previous therapy was ineffective. Treatment with bortezomib in the reduced doses and dexamethasone has led to considerable decrease in secretion of Bence-Jones protein and clinical improvement and was accompanied by a several serious, but reversible side effect.

**Keywords:**

AL-amyloidosis, myeloma, bortezomib, dexamethasone.

Hematology Research Center RAMS, Moscow

Контакты: [sajberex@gmail.com](mailto:sajberex@gmail.com)

Принято в печать: 19 января 2009 г.

В. В. Рыжко, А. А. Клодзинский, Е. Ю. Варламова, О. М. Соркина,  
М. С. Сатаева, И. И. Калинина, М. Ж. Алексанян

## РЕФЕРАТ

AL-амилоидоз — редкое и прогностически неблагоприятное заболевание, результаты лечения которого остаются неудовлетворительными. Приводятся обзор литературы и два клинических наблюдения успешного применения при AL-амилоидозе бортезомиба в сочетании с дексаметазоном. В обоих случаях у пациентов имелась хроническая почечная недостаточность и органные поражения. Трансплантация стволовых клеток была невозможна, а проводимая ранее терапия малоэффективна. Лечение бортезомибом в редуцированных дозах и дексаметазоном привело к значительному снижению секреции белка Бенс-Джонса и клиническому улучшению и сопровождалось рядом серьезных, но обратимых побочных эффектов.

**Ключевые слова**

AL-амилоидоз, миелома, бортезомиб, дексаметазон.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Под термином «амилоидоз» объединяют большую и разнообразную группу заболеваний, общим признаком которых является внеклеточное депонирование аномальных нерастворимых фибриллярных белков. Поэтому с точки зрения современного патолога амилоидоз является одним из видов белковой стромально-сосудистой дистрофии.

Интересно, что из двух исторических названий данного диспротеиноза ни одно не отражает его белковой природы. Первое описание этой патологии было сделано еще в XVII в. Теофилом Боне.<sup>1</sup> Автор приводит описание изменений селезенки у пациента с абсцессом печени, называя ее «саговой», поскольку на разрезе увеличенной и уплотненной селезенки имелись желтовато-серые участки, напоминающие зерна саго — крупы из крахмала, получаемого из сердцевинки ствола саговой пальмы (*Metroxylon sahu*).<sup>2</sup>

Однако первое название заболеванию дал австрийский патолог Карл фон Рокитанский в 1844 г. В отличие

от Т. Боне, он встретился с более массивной инфильтрацией амилоидом, при которой отложения не похожи на вкрапления зерен саго, а придают внутренним органам при макроскопическом исследовании характерный жирный вид. Поэтому К. Рокитанский назвал эту патологию «сальной болезнью» (цит. по R. A. Kyle, 2001).<sup>3</sup>

В 1853 г. выдающийся немецкий патолог Рудольф Вирхов обратил внимание на то, что вещество, которое откладывается в органах при «сальной болезни», подобно крахмалу, под действием йода и серной кислоты окрашивается в синий цвет. Он назвал эту субстанцию амилоид (от греч. *amylon* — крахмал), а заболевание — амилоидоз.<sup>4</sup> Несмотря на то что амилоид представляет собой вещество белковой природы, не являясь ни углеводом, ни липидом, до настоящего времени используется термин, предложенный Р. Вирховым.

В нашей стране большой вклад в развитие представлений об амилоидозе внесли Е. М. Тареев, И. Е. Тареева, В. В. Серов, О. М. Виноградова.<sup>1</sup>

В 1997 г. R. Carrell и D. Lomas ввели термин «конформационные болезни». Под этим термином они понимали заболевания, при которых конститутивные белки подвергаются посттрансляционным изменениям, в результате чего происходит агрегация фрагментов этих протеинов и отложение их в тканях.<sup>5</sup> При конформационных заболеваниях нормальные белки изменяют свою третичную или четвертичную структуру в результате взаимодействия с патологическим белком, т. е. один полипептид изменяет пространственную укладку других без участия нуклеиновых кислот. В результате под влиянием одной патологической молекулы происходит трансформация одной конститутивной молекулы в ее патологический аналог, а в дальнейшем накопление патологических белковых молекул носит лавинообразный характер.

Несмотря на то что термин «конформационные болезни» более точно отражает сущность происходящего, он является еще более общим, чем термин «амилоидоз». Спектр заболеваний этой группы огромен и включает около 40 нозологических форм.<sup>6</sup> Помимо различных вариантов системного амилоидоза к ним относятся прионные болезни и болезнь Альцгеймера.

### ВИДЫ АМИЛОИДОВ И ИХ ОБЩИЕ СВОЙСТВА

В настоящее время идентифицировано около 25 белков, которые могут образовывать амилоидные фибриллы *in vivo*.<sup>7</sup> На биохимической идентификации белков-предшественников построена современная классификация амилоидоза (табл. 1).

Вначале приводится тип амилоида, затем указывается белок-предшественник. Первая прописная буква «А» означает слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка: А — амилоидный протеин, L — легкие цепи иммуноглобулинов, F — транстиретин (семейные формы), S — транстиретин (старческие формы) и т. д.

Несмотря на многообразие предшественников, все амилоиды достаточно сходны между собой по физико-химическим **свойствам**: плохая растворимость, устойчивость к действию протеаз, а также особые поляризационно-оптические свойства (дихроизм и положительная анизотропия). Важным свойством амилоидов является также конгофилия, широко используемая для диагностики

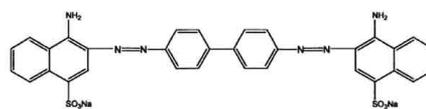


Рис. 1. Молекулярная структура конго красного<sup>9</sup>

амилоидоза. Конгофилия, или способность окрашиваться конго красным, связана с упорядоченностью молекулярной структуры амилоида. Молекула конго красного (рис. 1) симметрична, и ее размер позволяет ей встраиваться между однотипными амилоидными фибриллами.

Все свойства амилоидных фибрилл полностью объясняются их ультраструктурной организацией. По данным рентгеновской дифракции и МР-спектроскопии, каждая из амилоидных фибрилл состоит из нескольких (от 4 до 5–6) переплетенных протофибрилл (олигомеров).<sup>10</sup> Размер амилоидной фибриллы варьирует от 6 до 10 нм.<sup>11</sup> Амилоидная протофибрилла имеет меньший размер и представляет собой полую нанотрубочку длиной 3–4 нм, в которой полипептидная цепь имеет  $\beta$ -складчатую ультраструктуру, формируя спираль (рис. 2). Витки спирали поддерживаются водородными связями между СО-группой предыдущего и NH-группой последующего витков. Наиболее часто протофибриллы состоят из 20–30 аминокислот. Однако и более короткие пептиды из 4–6 аминокислот могут образовывать типичные амилоидные нанотрубочки.<sup>13,14</sup> Более того, M. Reches и E. Gazit (2003) было показано, что даже дипептидный фрагмент, не окрашиваясь конго красным, как и более крупные амилоидные пептиды, может обладать свойствами двойного лучепреломления.<sup>15</sup>

Другие, не менее важные для клинициста особенности — высокая устойчивость амилоидов к действию протеаз и плохая растворимость — связаны с их третичной структурой, т. е. укладкой профибрилл в фибриллы. По многократности повторения однотипных связей структура амилоидных полимеров чем-то напоминает кристаллическую решетку. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что механизмы саногенеза организма в большинстве случаев не в состоянии обеспечить резорбцию амилоидных депозитов.

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в расшифровке структуры амилоидных фибрилл, остается много неясного. Например, каким образом происходит объединение между собой фибрилл и формирование собственно амилоида, какова роль нефибриллярных компонентов, чем объясняется столь высокая устойчивость амилоидов и др.

Таблица 1. Основные виды амилоидов<sup>8</sup>

Тип белка амилоида	Основной источник	Связанные заболевания	Локализация
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	Первичный амилоидоз Миелома Имуноглобулинсекретирующие лимфомы	Язык, сердце, ЖКТ, печень, селезенка, почки, периферическая нервная система
AA	Сывороточный А-протеин ( $\alpha_1$ -глобулин)	Ревматоидный артрит	Язык, сердце, ЖКТ
AA	Сывороточный А-протеин ( $\alpha_1$ -глобулин)	Хронические инфекции (туберкулез, лепра, бронхоэктатическая болезнь, хронический остеомиелит) Болезнь Ходжкина Воспалительные заболевания мочевого пузыря	Печень, почки, селезенка
AA	Сывороточный А-протеин ( $\alpha_1$ -глобулин)	Семейная средиземноморская лихорадка	Печень, почки, селезенка
AF	Транстиретин* (преальбумин)	Семейный амилоидоз (португальский, шведский и др.) Сердечный амилоидоз	Периферические нервы, почки Сердце
AS	Транстиретин (преальбумин)	Сенильный амилоидоз Церебральная амилоидная ангиопатия	Сердце, селезенка, поджелудочная железа Сосуды мозга
AE	Предшественники пептидных гормонов (например, кальцитонина)	Медуллярный рак щитовидной железы Аденомы из клеток островкового аппарата поджелудочной железы	Местно в опухолях
AD	Неизвестен	Лихеноидный амилоидоз	Кожа (дерма)
Alzheimer	A4 пептид или белок — предшественник $\beta$ -амилоида	Болезнь Альцгеймера Синдром Дауна	Нейрофибриллярные сплетения, бляшки и сосуды мозга (ангиопатия)

\* Транстиретин — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола. Прежнее название белка — тироксинсвязывающий преальбумин — было дано за повышенную по отношению к альбумину мобильность при электрофорезе.



Рис. 2.  $\beta$ -складчатая структура амилоидного пептида (фрагмент). Зеленым и синим цветом отмечены фрагменты пептида с различной вторичной структурой (A. Marchler-Bauer, 2007)<sup>12</sup>

## AL-АМИЛОИДОЗ И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Одним из наиболее распространенных видов амилоидоза является AL-амилоидоз (AL-A), заболеваемость которым находится в пределах 5,1–12,8 случая на 1 млн населения в год.<sup>16</sup>

Секреция легких цепей иммуноглобулинов патологическим клоном постфолликулярных В-лимфоцитов или плазмочитов является облигатным признаком AL-A и позволяет отнести данное заболевание наряду с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ), множественной миеломой (ММ) и макроглобулинемией Вальденстрема к группе парапротеинемических гемобластозов. AL-A может представлять собой первичный феномен или находиться в ассоциации с другими заболеваниями из этой группы, такими как МГНЗ и ММ.<sup>16</sup> Так, у 10–15 % пациентов с ММ развивается AL-A.<sup>17,18</sup> С другой стороны, у пациентов с AL-A при длительном течении заболевания могут появиться признаки, типичные для ММ.<sup>19</sup>

Если AL-A считается достаточно редким заболеванием, то ММ выявляется и встречается в человеческой популяции несравненно чаще (4,3 случая на 100 000 населения в год), составляя 10 % всех гемобластозов.<sup>22,23</sup> Несмотря на различную распространенность, оба заболевания чрезвычайно близки патогенетически. При AL-A, как и при ММ, в результате соматических гипермутаций и реаранжировки генов вариабельных участков иммуноглобулинов образуется клон клеток, продуцирующий одну из легких цепей.

Белком-предшественником при AL-A является моноклональная легкая цепь иммуноглобулина, чаще всего  $\lambda$ -изотипа. Соотношение  $\kappa/\lambda$  при AL-A составляет обычно 1:3, тогда как в норме преобладают  $\kappa$ -цепи и отношение  $\kappa/\lambda$  колеблется от 0,26 до 1,65, составляя в среднем 0,6.<sup>20</sup> Снижение индекса  $\kappa/\lambda$  менее 0,3 позволяет предполагать наличие популяции плазматических клеток, продуцирующих моноклональную  $\lambda$ -цепь, что достаточно характерно для AL-A. Напротив, при ММ чаще встречается секреция  $\kappa$ -изотипа легких цепей.<sup>4</sup>

AL-A — не единственное заболевание, при котором малая секреция фрагментов иммуноглобулина имеет большие последствия. G. Merlini и M. J. Stone в своем обзоре к этой группе отнесли наряду с AL-амилоидозом также POEMS-синдром, болезнь неамилоидного депонирования моноклонального иммуноглобулина (LCDD, от англ. light chain deposition disease), криокристаллоглобулинемию и гломерулонефрит с депозитами моноклонального иммуноглобулина, организованными в виде микротрубочек (GOMMID, от англ. glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits, или иммунотактоидный нефрит).<sup>18</sup>

Является ли первичный амилоидоз опухолевым заболеванием? Ответить на этот вопрос не так просто, как кажется на первый взгляд. Это, несомненно, клональное заболевание. Однако, в отличие от, например, ММ, клон плазматических клеток достаточно мал и практически отсутствуют опухолевая «плюс ткань» и признаки, с этим связанные. Тем не менее при AL-A закономерно развиваются выраженные органые нарушения, связанные с инфильтрацией амилоидными массами. Этот парадокс первичного амилоидоза можно объяснить с позиций конформационной теории: амилоидные протофибриллы способны изменять пространственную структуру своих нормальных аналогов.<sup>5</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичный амилоидоз встречается преимущественно во второй половине жизни с медианой возраста 60 лет, несколько чаще у мужчин.<sup>24</sup> AL-A является системным заболеванием, и у 70 % пациентов к моменту диагностики в процесс вовлечено не менее двух органов,<sup>21</sup> хотя возмож-

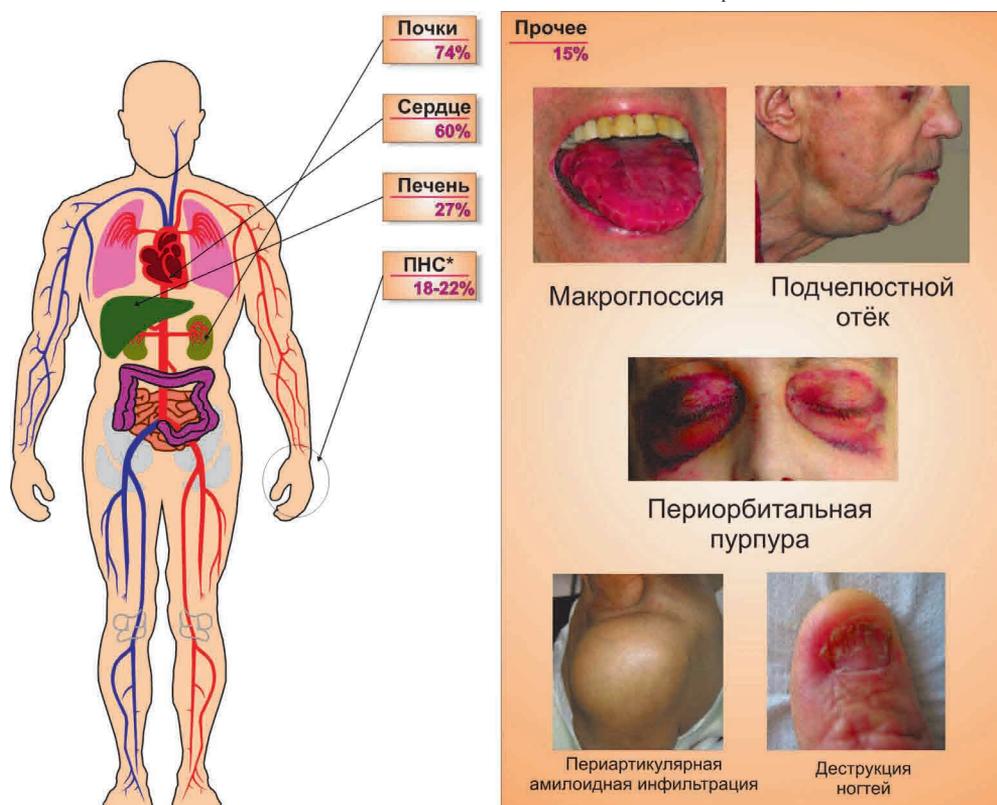


Рис. 3. Клинические проявления AL-амилоидоза и их частота<sup>21</sup>

\* ПНС — периферическая нервная система

на и моноорганный локализация. Любой орган может быть инфильтрирован амилоидом при AL-А, за исключением головного мозга.<sup>20</sup>

Клинические проявления амилоидоза разнообразны и в первую очередь определяются топикой преимущественного поражения. Наиболее часто при первичном амилоидозе в процесс вовлекаются почки, сердце, печень и периферическая нервная система (рис. 3).

Амилоидные массы в первую очередь инфильтрируют клубочки почек, что у 50 % пациентов сопровождается развитием нефротического синдрома, а у 18 % — почечной недостаточностью. Для MM также характерна высокая протеинурия, достигающая в 10 % случаев нефротического уровня.<sup>25</sup> Тем не менее при этих моноклональных гаммапатиях имеются различия в частоте развития почечной недостаточности: при MM почечная функция ухудшается существенно чаще, раньше и в большей степени.

Нефротический синдром при MM обычно неполный, т. е. не приводит к анасарке, выраженной гипоальбуминемии, гиперхолестеринемии, и массивная протеинурия обусловлена перегрузкой канальцев белком Бенс-Джонса, а не повышением проницаемости клубочков. При первичном амилоидозе нефротический синдром полный, характеризуется селективной клубочковой протеинурией и гипоальбуминемией с развитием отеочного синдрома, который может достигать степени анасарки.

Значительно реже (10 %) амилоид откладывается в интерстиции и канальцевой системе почек, вызывая развитие почечной дисфункции без существенной протеинурии.<sup>26</sup> Уровень суточной протеинурии не оказывает влияния на выживаемость, но тесно связан с вероятностью развития почечной недостаточности.<sup>27</sup> Выраженность протеинурии зависит от типа легкой цепи. У пациентов с экскрецией белка Бенс-Джонса  $\lambda$  медиана суточных потерь белка составляет 4,6 г/сут, тогда как при экскреции  $\kappa$ -цепей — 1,09 г/сут.<sup>28</sup> Отношение  $\kappa/\lambda$  при амилоидозе с нефротическим синдромом приближается к 0,2, т. е. еще ниже, чем при AL-А без нефротического синдрома. Именно  $\lambda$ -цепи в большей степени склонны образовывать  $\beta$ -складчатые ультраструктуры, повреждать клубочковый аппарат почек и более типичны для AL-А. Медиана выживаемости пациентов, у которых с мочой экскретируется легкая цепь  $\lambda$ -типа, составляет 1 год и существенно ниже, чем у пациентов, у которых в моче выявляется легкая  $\kappa$ -цепь или вообще отсутствует белок Бенс-Джонса (2,5 года).<sup>27</sup>

Мочевой осадок при амилоидной нефропатии обычно скудный. Размер почек при AL-А по данным ультразвукографии чаще всего остается в пределах нормы.<sup>29</sup>

Поражение сердца в 37 % случаев вызывает сердечную недостаточность, чаще рестриктивного типа, и/или нарушения сердечного ритма. Депонирование амилоида в ткани миокарда приводит лишь к умеренной концентрической гипертрофии желудочков при нормальных размерах полостей. Фракция изгнания остается нормальной или незначительно уменьшенной. В основном страдает способность ригидной мускулатуры миокарда желудочков к расслаблению в период диастолы, т. е. при амилоидозе преобладает диастолический тип дисфункции миокарда.<sup>30</sup> Характерен низкий вольтаж ЭКГ.<sup>30</sup> Помимо ЭхоКГ и ЭКГ для оценки миокардиальной дисфункции при AL-А полезно использовать относительно доступные и легко воспроизводимые биохимические показатели — N-концевой фрагмент натрийуретического пептида типа В (NT-proBN) и тропонин Т. Первый из них является важным маркером хронической сердечной недостаточности, второй — высокоспецифичен для миокарда и повышается даже при минимальном лизисе кардиомиоцитов. Уровень

этих биомаркеров хорошо коррелирует с показателями выживаемости.<sup>31,32</sup>

Амилоидоз печени сопровождается гепатомегалией и повышением активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Увеличение печени может быть также обусловлено венозным застоем, связанным с правожелудочковой недостаточностью на фоне сердечного амилоидоза. Гепатомегалия в результате специфического поражения обычно более выражена, и печень в этом случае более плотной консистенции. Повышение маркеров холестаза, непропорциональное выраженности гепатомегалии, наблюдается у 25 % пациентов и может быть значительным, поскольку амилоидоткадывается субэндотелиально в перисинусоидном пространстве Диссе.<sup>33</sup> Гепатоциты длительное время в процесс непосредственно не вовлекаются, поэтому цитолитический синдром либо отсутствует, либо умеренный. Одним из проявлений амилоидоза печени может быть синдром портальной гипертензии даже в отсутствие цирроза. Гипербилирубинемия и признаки печеночной недостаточности обнаруживаются сравнительно редко и свидетельствуют о плохом прогнозе.<sup>34</sup> В некоторых случаях печень может быть единственным органом при первичном амилоидозе, в котором обнаруживаются амилоидные депозиты.<sup>35</sup> Возможно также поражение селезенки, сопровождающееся спленомегалией и гиперспленизмом.

Вовлечение периферической нервной системы при амилоидозе может быть двояким — затрагивать как соматический, так и вегетативный отдел. Характерна симметричная дистальная сенсорная полинейропатия, которая постепенно прогрессирует с присоединением моторного компонента. Помимо непосредственной амилоидной инфильтрации сосудов нервных стволов для амилоидоза очень характерны туннельные синдромы, связанные с механическим сдавлением нервов сухожильными влагалищами в естественных узких фиброзно-мышечных каналах.

Клинические проявления автономной нейропатии определяются в первую очередь поражением вегетативных ганглиев брюшной полости и включают рвоту или пилороспазм, диарею или запор.<sup>36</sup> Кроме того, с поражением вегетативной нервной системы связаны ортостатическая гипотензия, обмороки, эректильная дисфункция.

К более редким, менее прогностически значимым, но достаточно характерным для AL-А признакам можно отнести симптомы, связанные с амилоидной инфильтрацией мягких тканей (макроглоссия, подкожные узлы, инфильтрация периартикулярных тканей, увеличение поднижнечелюстной слюнной железы, хрипота), изменения придатков кожи (алопеция, дистрофия ногтей), поражение мелких сосудов кожи (периорбитальная пурпура) (см. рис. 3). Эти симптомы достаточно поздние и появляются уже при развернутой картине амилоидного поражения внутренних органов.

## ДИАГНОСТИКА

Первичный амилоидоз может быть заподозрен у пациентов с необъяснимой протеинурией, кардиомиопатией с преобладанием диастолической дисфункции, гепатомегалией, сочетающейся с синдромом холестаза, периферической сенсорной или сенсорно-моторной нейропатией, особенно у лиц, не злоупотребляющих алкоголем.

При MM на развитие амилоидоза может указывать клубочковая протеинурия с развитием гипоальбуминемии и отеков, возникновение туннельных синдромов (чаще всего синдрома карпального канала), застойной сердечной недостаточности при нормальной фракции изгнания. Важно, что параллелизм между органными нарушениями и уровнем секреции, как правило, отсутствует.

Диагноз AL-амилоидоза может быть установлен на основании:

- 1) подтверждения депонирования амилоидных масс в тканях;
- 2) подтверждения моноклональной пролиферации постфолликулярных В-клеток или плазмочитов.

Подтвердить депонирование амилоидных масс в тканях можно, выполнив биопсию пораженного органа с окраской полученного материала конго красным и исследованием в поляризованном свете, а в сложных случаях — электронной микроскопией. Однако, учитывая, что к моменту диагностики в большинстве случаев амилоидоз представляет собой распространенный процесс, амилоидные массы могут быть обнаружены практически в любой ткани, содержащей сосуды.<sup>37</sup> Наиболее часто использовалась биопсия десны и прямой кишки. Поскольку при амилоидозе существует риск повышенной кровоточивости, более простой и безопасной процедурой является биопсия подкожной жировой клетчатки. Хорошей альтернативой биопсии является технически простая тонкоигльная аспирация подкожного жира из передней брюшной стенки (рис. 4) с последующим исследованием содержания амилоида с помощью иммуноферментного анализа.<sup>38</sup> Чувствительность и специфичность данного метода составляет соответственно 88 и 97 %. Необходимость в биопсии пораженного органа возникает не чаще, чем в 10 % случаев.<sup>37</sup> В основном это относится к случаям преимущественно моноорганный локализации амилоидоза.

Второй обязательный элемент диагностики AL-A — это подтверждение моноклональной пролиферации плазматических клеток или В-лимфоцитов. Кажется, что подтвердить это достаточно просто: следует выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Обнаружение моноклональной секреции однозначно подтверждает наличие В-клеточной пролиферации. Для диагностики AL-A необходимо выявить не просто моноклональную секрецию, а свободные легкие цепи в сыворотке крови или моче. Однако здесь имеются определенные сложности. Во-первых, при AL-A секреция может быть незначительной даже при выраженных органных поражениях и для ее подтверждения могут потребоваться чувствительные методы исследования (использование иммунофиксации, например). Во-вторых, в редких случаях даже с помощью иммунофиксации при AL-A в сыворотке крови не удается выявить белок Бенс-Джонса, что объясняется его высокой аффинностью к тканям и быстрым удалением из кровотока.<sup>38</sup> В-третьих, при высоком уровне секреции у пациента с подозрением на первичный амилоидоз всегда следует исключить сочетание с другими заболева-



Рис. 4. Аспирация подкожного жира из передней брюшной стенки (игла 16 G)<sup>37</sup>

ниями, сопровождающимися моноклональной гаммапатией (в первую очередь, ММ и иммуноглобулинсекретирующие лимфомы), поэтому при подозрении на первичный амилоидоз и подтверждении наличия моноклональной гаммапатии, особенно при высокой секреции парапротеина, нужно выполнить цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, при необходимости дополненные иммуногистохимическим исследованием и проточной цитометрией.

Особые сложности возникают в группе пациентов старше 70 лет. С одной стороны, у лиц этой возрастной категории возможно развитие сенильного амилоидоза, с другой — высока (до 10 %) распространенность МГНЗ. Поэтому у пожилых пациентов желательнее проведение дополнительных исследований, направленных на исключение других вариантов амилоидоза.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение первичного амилоидоза представляет большие сложности, и его результаты в настоящее время нельзя считать удовлетворительными. По данным G. Merlini и соавт. (2006), оценивших выживаемость 868 пациентов с AL-A, ее медиана составляла 3,8 года, 5-летняя выживаемость — 46 %, 10-летняя — 31 %.<sup>21</sup> Для лечения AL-A используют схемы МР (мелфалан + преднизолон), М2 (винкристин, ломустин или кармустин, мелфалан, преднизолон, циклофосфан), VAD (винкристин, адриамцин, высокие дозы дексаметазона), высокодозную химиотерапию мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток. Как и при ММ, каждый из существующих методов имеет некоторые недостатки. Например, использование схем с включением мелфалана ограничивает его миелотоксичность и риск развития вторичных опухолей, особенно у молодых пациентов.<sup>40</sup> Проспективное рандомизированное сравнительное исследование схем МР и М2 не выявило различий в выживаемости.<sup>41</sup> Эффективность схемы VAD при AL-A в настоящее время не подтверждена в клинических исследованиях. Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации в лечении AL-A оценить сложно, поскольку больные с амилоидной инфильтрацией сердца и полиорганными поражениями не являются кандидатами для проведения интенсивной терапии, но в группе пациентов молодого возраста эти методы лечения могут быть приоритетными. Имеются отдельные сообщения о лечении AL-A дексаметазоном в комбинации с талидомидом,<sup>42</sup> леналидомидом,<sup>43</sup> бортезомибом.<sup>44</sup>

Особый интерес представляет использование в лечении AL-A бортезомиба, являющегося специфическим ингибитором 26S-протеасомы.<sup>45</sup> 26S-протеасомы представляют собой высокомолекулярные мультимерные энергозависимые протеиназы, осуществляющие селективную деградацию белков в цитозоле эукариот.<sup>46,47</sup> Именно 26S-протеасомы играют важную роль в образовании из легких цепей иммуноглобулинов олигомеров или протофибрилл, способных к образованию  $\beta$ -складчатых структур. В настоящее время завершена только I фаза исследования эффективности бортезомиба у пациентов с системным AL-A.<sup>48</sup> В этой связи интерес представляет клиническая иллюстрация применения бортезомиба у пациентов с AL-A и ММ.

### Клинический пример 1

Пациент Е., 58 лет, наблюдается в ГНЦ РАМН с ноября 2006 г. Считает себя больным с осени 2005 г, когда впервые появились боль в плечевых, коленных суставах, шейном отделе позвоночника, боль и онемение в области I—III пальца правой кисти, усиливающиеся ночью, слабость, не соответствующая нагрузке, снижение массы тела. Был обследован в условиях неврологического отделения. Были

выявлены дорсопатия шейного отдела позвоночника, карпальный туннельный синдром. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, витаминами группы В, кавинтоном эффекта не дало. Для уточнения генеза суставного синдрома и исключения ревматоидного артрита был обследован в ревматологическом отделении клинической больницы. Предположения о ревматоидном артрите, системной красной волчанке были отвергнуты. Нельзя было исключить паранеопластический синдром. Данные в пользу солидной злокачественной опухоли у пациента отсутствовали. Для исключения парапротеинемического гемобластоза пациенту проведено исследование аспирата костного мозга, показавшее увеличение количества плазматических клеток до 19 %, а также иммунохимическое исследование, выявившее секрецию белка Бенс-Джонса  $\kappa$  — ВЖк (концентрация в моче 0,27 г/л).

Для уточнения диагноза направлен в ГНЦ РАМН, где был верифицирован диагноз множественной миеломы, иммунохимический вариант ВЖк ПВ стадии. На момент установления диагноза у пациента имелись признаки миеломной нефропатии и почечной недостаточности (мочевина 11,1 ммоль/л, креатинин 254 мкмоль/л, калий 5,3 ммоль/л), анемия (Hb 87 г/л). Остеолитические очаги не обнаруживались, но имелись диффузный остеопороз и умеренная гиперкальциемия (2,42 ммоль/л). Помимо выраженных оссалгии и артралгии, требующих применения анальгетиков, тяжесть состояния больного была обусловлена сердечной недостаточностью: имели место акроцианоз, ортопноэ, тахипноэ (до 25 в минуту) и тахикардия (95 в минуту) в покое, массивные плотные отеки нижних конечностей с распространением на переднюю брюшную стенку, водянка полостей (асцит, гидроторакс).

По данным ЭхоКГ выявлены умеренный гидроперикард, гипертрофия миокарда левого желудочка концентрического типа, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов (регургитация I степени), нарушение диастолической функции по I типу, дилатация левого предсердия. При этом сократительная способность миокарда была сохранена (фракция изгнания 73 %).

При УЗИ органов брюшной полости и КТ брюшного сегмента помимо асцита выявлялась гепатомегалия (левая доля 121 × 61 мм, правая доля 150 × 100 мм). Размер селезенки в пределах нормы. Данных за портальную гипертензию не было.

Поражение сердечной мышцы по типу рестриктивной кардио-патии с выраженными клиническими проявлениями бивентрикулярной сердечной недостаточности и карпальный туннельный синдром, а также двустороннее увеличение подчелюстных слюнных желез не укладывались в клиническую картину, характерную для миеломной болезни и позволяли заподозрить AL-А. Клиническое предположение было подтверждено гистологическим исследованием подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки.

Больному в условиях ГНЦ РАМН проведено 3 курса химиотерапии по схеме VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон) и лечение, направленное на коррекцию водно-электролитных нарушений и проявлений сердечной недостаточности. Отечно-асцитический синдром регрессировал, клинические проявления кардиальной дисфункции значительно уменьшились. Болевой синдром на фоне приема дексаметазона уменьшался, но в перерывах между курсами возобновлялся с прежней интенсивностью. В контрольном иммунохимическом исследовании от 23 апреля 2007 г. секреция белка ВЖк была без особой динамики (концентрация в моче — 0,19 г/сут). Проведено 2 курса терапии по протоколу M2, но ответа не получено. Напротив, обращала на себя внимание тенденция к росту уровня ВЖк (концентрация в моче — 0,25 г/сут). Констатировано резистентное течение ММ. Кроме того, у пациента нарастали признаки амилоидного поражения внутренних органов и сохранялась интенсивная боль в кистях, обусловленная компрессией срединного нерва.

Учитывая неэффективность терапии первой линии, было начато лечение бортезомибом (из расчета 1 мг/м<sup>2</sup> в виде болюсной инъекции в течение 3–5 с в 1, 4, 8 и 11-й дни цикла) в комбинации с дексаметазоном (20 мг в 1–4-й день цикла) с перерывом с 12-го по 21-й день. Кроме того, в комплексной терапии применялись бисфосфонаты.

Проведено 4 курса терапии. Пятый курс был прерван в связи с развитием токсического эффекта лечения в виде профузной диареи. Достигнуто улучшение: купирование боли в кистях, обусловленной синдромом запястного канала, исчезновение одышки, расширение двигательного режима. Наиболее демонстративным было значительное снижение секреции ВЖк и нормализация уровня поликлональных IgG (табл. 2). Также выраженным было и умень-

шение суточной экскреции ВЖк с 0,12 г/сут до следовых количеств (табл. 3).

**Таблица 2.** Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки крови пациента Е., 58 лет

Электрофоретическое исследование белков сыворотки			
Белковые фракции	Норма, %	27.12.2006	08.11.2007
Альбумин	52,4–69,4	51,5	57,8
Глобулины			
Альфа 1	1,3–3,9	5,3	3,7
Альфа 2	5,4–11,6	12,0	10,9
Бета	9,0–17,4	14,4	14,5
Гамма	9,3–20,3	16,8*	13,1**
Количественное исследование белков сыворотки крови			
Показатель	Норма	27.12.2006	08.11.2007
IgG	95–235 МЕ/мл	80	145
IgA	55–250 МЕ/мл	75	150
IgM	60–405 МЕ/мл	45	41
$\kappa/\lambda$	1,1–2,9	3,0	2,4
Криоглобулины	НЕТ	НЕТ	НЕТ

\* М-градиент в  $\gamma$ 1-зоне образован парапротеином ВЖк и составляет 10,4 % общего белка сыворотки (5,3 г/л).

\*\* Патологических градиентов не выявлено.

**Таблица 3.** Результаты иммунохимического исследования белков концентрированной мочи пациента Е., 58 лет

Белковая фракция	27.12.2006	08.11.2007
Альбумин	+++	+++
Альфа1	++	++
Альфа2	+	–
Бета1	++	++
Бета2		+
Гамма	M(VJ) <sup>*</sup>	+++

\* М-градиент в  $\gamma$ 1–2-зоне образован белком ВЖк и составляет 11,8 %, или 0,08 г/л (0,12 г/сут).

\*\* Следовое количество ВЖк в  $\gamma$ 1-зоне.

Наиболее серьезным побочным эффектом терапии было развитие диареи с эксикозом, гипотонией и преренальной острой почечной недостаточностью, потребовавшей проведения сеанса гемодиализа. Указанное побочное действие было зафиксировано во время пятого курса терапии, причем симптомы имели хронологическую связь с введением бортезомиба, в связи с чем курс был прерван. При этом предыдущие курсы лечения не сопровождалась неблагоприятными проявлениями со стороны пищеварительной системы. Однако уже после первого курса были зафиксированы умеренные признаки сенсорной полинейропатии, которые были стабильными на протяжении последующих курсов и не требовали отмены препарата или коррекции его дозы. Явлений гематологической токсичности, инфекционных осложнений и других побочных эффектов у пациента не наблюдалось.

### Клинический пример 2

Пациент О., 54 года, наблюдается в ГНЦ РАМН с августа 2005 г. Дебют заболевания в июне 2005 г. с острой боли в животе, диареи. Госпитализирован в инфекционную больницу, где в течение нескольких дней развилась анурия. Инфекционного заболевания не выявлено; в связи с анурией, гиперкалиемией (7,27 ммоль/л), азотемией (креатинин 932 мкмоль/л) переведен в отделение нефрореанимации для проведения гемодиализа. Состояние стабилизировалось, восстановился диурез до 1,5–2,0 л, однако почечная недостаточность не разрешилась, продолжались сеансы гемодиализа. В лабораторных анализах: анемия (Hb 80 г/л), повышение СОЭ до 50 мм/ч, умеренные гипопропротеинемия (60 г/л) и гипоальбуминемия (31 г/л) при суточной протеинурии 2,16 г/сут.

Для уточнения характера поражения почек 14 июля 2005 г. выполнена биопсия почки; при иммунофлуоресцентном исследовании выявлено  $\lambda$ -позитивное окрашивание атипичных цилиндров, заполняющих просвет большинства канальцев. Также имело место выраженное склерозирование клубочков, но депонирование легких цепей в них отсутствовало. Предположение о ММ было подтверждено данными иммунохимического исследования сыворотки крови (следовые количества ВЖл) и мочи (ВЖл 0,43 г/сут), а также цито-



Рис. 5. Макроглоссия у пациента О., 54 года



Рис. 6. Увеличение подчелюстных слюнных желез у пациента О., 54 года

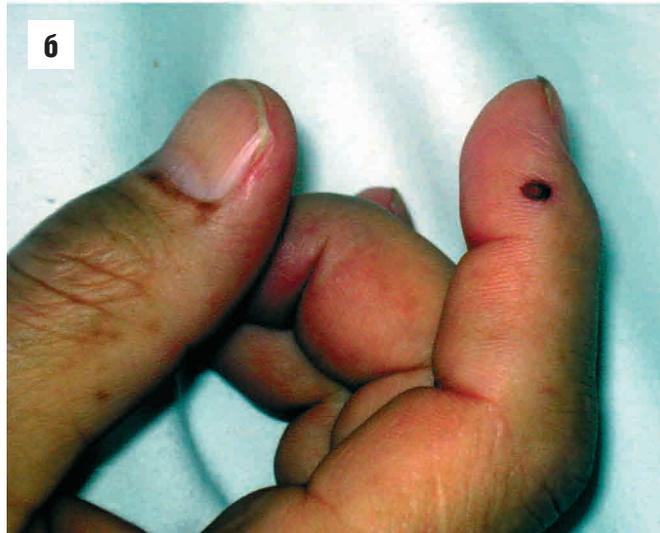


Рис. 7 (А и Б). Кожные геморрагии у пациента О., 54 года

логическим исследованием костного мозга (плазмциты 14,2 %). Оссалгический синдром и деструктивные изменения в костях у пациента отсутствовали.

Пациенту проведено 3 курса терапии по программе VAD и один — по M2, на фоне чего получено стабильное снижение секреции ВЖ (в сыворотке не выявляется, в моче — 0,15 г/сут). Проведение химиотерапии сопровождалось различными инфекционными осложнениями (стоматит, пневмония, грамтрицательный сепсис).

С июля 2007 г. пациента беспокоила интенсивная боль в I—III пальце кистей, усиливающаяся при подъеме рук, во время сеансов гемодиализа и в ночное время. Боль носила жгучий, иногда разрывающий характер и нарушала ночной сон. Проводимая терапия с включением витаминов, коррекцией уровня кальция и добавлением финлепсина эффекта не имела. Симптом Фалена (пассивное сгибание и разгибание кисти в лучезапястном суставе усиливает ощущение онемения, покалывания и боли) резко положительн с двух сторон. При электромиографическом исследовании выявлено грубое поражение двигательных и чувствительных волокон срединного нерва в области карпального канала по смешанному типу — аксонально-демиелинизирующему. Также пациент отметил значительное увеличение языка и связанные с ним затруднения при разговоре.

При осмотре — язык увеличен, по краям имеет следы отпечатков зубов и многочисленных прикусов, срединная борозда резко выражена (рис. 5).

Кроме того, возросла выраженность сердечной недостаточности с усилением одышки и снижением переносимости физической нагрузки. По данным ЭхоКГ фракция изгнания снизилась с 55 до 43 %, развилась дилатация всех полостей сердца, увеличилась гипертрофия стенок левого желудочка (межжелудочковая перегородка 15 мм, задняя стенка левого желудочка 14 мм).

К диагностически важным признакам, имевшимся у пациента, необходимо также отнести безболезненное увеличение подчелюстных слюнных желез (рис. 6) и периодически спонтанно появляющиеся на коже передней поверхности грудной клетки, живота, рук и особенно часто параорбитально геморрагические пятна красноватого цвета, неправильной формы, напоминающей кляксу (рис. 7). Несмотря на отсутствие каких-либо отклонений в гемостазиограмме и провоцирующих причин, у пациента наблюдалось рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение. В желудке и двенадцатиперстной кишке были обнаружены множественные

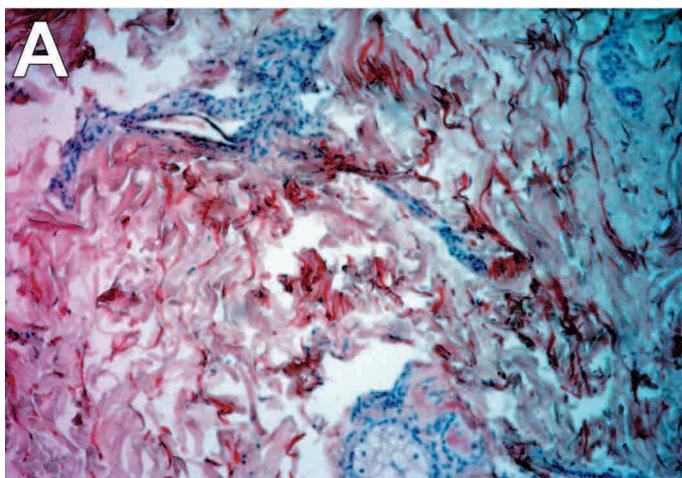
сливные эрозии и инфильтративные изменения слизистой оболочки. Аналогичная картина в сигмовидной кишке.

Пациенту выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки и слизистой оболочки сигмовидной кишки, при окраске конго красным обнаружены массивные отложения амилоида (рис. 8). При иммуногистохимическом исследовании депонированные массы  $\lambda$ -позитивны.

Таким образом, у пациента на фоне терминальной стадии хронической почечной недостаточности даже при относительной низкой секреции парапротеина, достигнутой после проведения курсов полихимиотерапии в течение относительно небольшого промежутка времени (менее 1 года), развился AL-амилоидоз. Дифференциальная диагностика с АН-амилоидозом не представляла особых сложностей, поскольку пациент находился на постоянном гемодиализе в течение 3 лет, тогда как «диализный амилоидоз», связанный с отложением  $\beta_2$ -микроглобулина, развивается позже (7 лет и более).<sup>49</sup> Так же как и при АН-амилоидозе, у пациента имелись выраженные проявления синдрома запястного канала, но отсутствовали значительные суставные и костные поражения. Наконец, у пациента обнаружено преимущественное отложение в подкожной жировой клетчатке легких цепей, соответствующих иммунохимическому варианту миеломы.

Как известно, при амилоидозе имеется определенная органотропность, зависящая от биохимического варианта. В данном случае наблюдалось преимущественное поражение дермы, сухожилий, мышц (сердце, язык), кишечника и сосудов при отсутствии выраженных изменений размера и функции печени и селезенки, что может рассматриваться как одна из характерных клинических особенностей амилоидоза, ассоциированного с миеломной болезнью.<sup>50</sup>

Быстрое прогрессирование AL-A с развитием клиники тяжелого поражения внутренних органов, особенно миокарда, создает реальную угрозу для жизни. Единственным способом воздействия на этот процесс, учитывая его системный характер, было проведение химиотерапии, которая, уменьшая или прекращая секрецию амилоидогенных протеинов (в особенности, белка ВЖ), может приводить к рассасыванию амилоидных отложений.<sup>51</sup> Однако в данном случае предшествующая терапия по программам VAD и M2 не позволила предупредить или приостановить развитие AL-A. Кроме того, она плохо переносилась пациентом, сопровождалась развитием миелотоксического агранулоцитоза и различных инфекционных



**Рис. 8.** Массивные отложения амилоида в дерме (А) и слизистой оболочке сигмовидной кишки (В) у пациента О., 54 года. Окраска конго красным. Малое увеличение

осложнений. Немаловажным обстоятельством, препятствующим применению аналогичных программ у пациента, была хроническая почечная недостаточность и нарастающая кардиальная дисфункция. В связи с этим пациенту был проведен более «мягкий» курс терапии бортезомибом и дексаметазоном,<sup>44</sup> адаптированный для пациентов с почечной недостаточностью. Бортезомиб вводили в редуцированной дозе из расчета 1 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни курса, дексаметазон 20 мг внутривенно в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни. Учитывая высокий риск желудочно-кишечных кровотечений, с первого дня курса был назначен рабепрозол по 20 мг/сут.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Из нежелательных эффектов следует отметить прибавку массы тела как за счет увеличения жировых отложений, так и за счет задержки жидкости, причем последнее потребовало увеличения объема ультрафильтрации. С первого дня курса в значительной степени уменьшилась боль в кистях, что, скорее всего, связано с противовоспалительным эффектом дексаметазона. После проведения первого курса имелось снижение протеинурии Бенс-Джонса (с 0,15 до 0,02 г/сут).

В настоящее время завершено три курса терапии. Экскреция белка Бенс-Джонса с мочой в течение 8 мес. сохраняется на низком уровне (0,01 г/сут). Несмотря на то что вне приема дексаметазона у пациента сохраняется боль в руках, периодически возникает геморрагия на коже различной локализации, не изменилась степень выраженности макроглоссии, результаты проведенной терапии все же можно оценить как положительные. За этот период у пациента не отмечено признаков прогрессирования заболевания и, что особенно важно, не увеличилась степень выраженности сердечной недостаточности. Кроме того, отсутствовали повторные кишечные кровотечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы диагностики и лечения первичного амилоидоза, несмотря на более чем полуторовековую историю его изучения, далеки от разрешения. Наиболее радикальный и эффективный метод — высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми клетками или аллогенная трансплантация костного мозга у большинства пациентов неприемлемы в связи с наличием органических поражений или возрастом. Другие методы лечения могут быть эффективны только в том случае, если способны давать высокий процент гематологических ответов и приводить к значительному (вплоть до иммунохимической ремиссии) снижению количества свободных легких цепей иммуноглобулинов. Только в этом случае можно рассчитывать на замедление темпов депонирования амилоидных фибрилл и прогрессирования амилоидного поражения внутренних органов.

В приведенных наблюдениях на фоне терапии бортезомибом и дексаметазоном удалось добиться значительного и стойкого уменьшения экскреции белка Бенс-Джонса. Важно отметить, что доза дексаметазона была снижена до 20 мг, а бортезомиба — до 1 мг/м<sup>2</sup> (при ММ рекомендуемая стартовая доза 1,3 мг/м<sup>2</sup>).

К сожалению, на сегодняшний день методов количественной оценки степени выраженности амилоидной инфильтрации внутренних органов не разработано. Даже применение позитронно-эмиссионной томографии дает возможность провести лишь качественную оценку. В данном случае в большей степени важны достигнутые клиническое улучшение и стабилизация течения заболевания. У пациентов не прогрессирует сердечная недостаточность, кроме того, геморрагический синдром выражен умеренно. В одном из наблюдений значительно уменьшилась боль, обусловленная синдромом запястного канала.

Токсичность проведенной терапии была достаточно умеренной, хотя нельзя сказать, что имевшие место побочные эффекты были незначимы. Полинейропатия, один из наиболее частых побочных эффектов терапии бортезомибом, достаточно выраженная и существенно ухудшающая качество жизни, была обратимой. С другой стороны, такой более редкий и, казалось бы, малозначимый побочный эффект лечения бортезомибом, как диарея, привел у пациента к обезвоживанию и развитию острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа. В наших наблюдениях мы не встретились с тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями терапии бортезомибом, несмотря на исходную кардиальную скомпрометированность пациентов, что, возможно, связано с исключением из схемы терапии антрациклинов и с редуцированной дозой бортезомиба.

Таким образом, в некоторых случаях терапия бортезомибом в сочетании с дексаметазоном при первичном амилоидозе может быть достаточно эффективным методом терапии, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания и получить клиническое улучшение.

## БЛАГОДАРНОСТИ

**Авторы статьи выражают благодарность главному редактору журнала «Клиническая онкогематология» д-ру мед. наук, проф. М. А. Волковой за неоценимую помощь в подготовке статьи.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Е. В. Системный амилоидоз. Лечащий врач 2004; 3.
2. Букштынов А. Д., Грошев Б. И., Крылов Г. В. Леса (Природа мира). — М.: Мысль, 1981. — 316 с.
3. Kyle R. A. Amyloidosis: A convoluted story. Br. J. Haematol. 2001; 114: 529–38.
4. Tanskanen M. Amyloid diseases at old age: A pathological, epidemiological, and genetic study: Academic Dissertation. — Helsinki, 2008. — P. 116.
5. Carrell R. W., Lomas D. A. Conformational disease. Lancet 1997; 350: 134–8.
6. Зуев В. А., Завалишин И. А., Ройхель В. М. Прионные болезни человека и животных: Руководство для врачей. — М., 1999.
7. Jan J. Amyloid fibrils. FEBS J. 2005: 5941.
8. Westermark P. Aspects on human amyloid forms and their fibril polypeptides. FEBS J. 2005; 272: 5942–9.
9. McLaughlin R. W., De Stigter J. K., Sikkink L. A. et al. The effects of sodium sulfate, glycosaminoglycans, and Congo red on the structure, stability, and amyloid formation of an immunoglobulin light-chain protein. Protein Sci. 2006; 15: 1710–22.
10. Serpell L. C., Sunde M., Benson M. D. et al. The protofilament substructure of amyloid fibrils. J. Mol. Biol. 2000; 300(5): 1033–9.
11. Reches M., Gazit E. Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes. Science 2003; 300: 625–7.
12. Marchler-Bauer A., Anderson J. B., Derbyshire M. K. et al. CDD: a conserved domain database for interactive domain family analysis. Nucl. Acids Res. 2007: 237–40.
13. Reches M., Porat Y., Gazit E. Amyloid fibril formation by pentapeptide and tetrapeptide fragments of human calcitonin. J. Biol. Chem. 2002; 277: 35475–80.
14. Tjernberg L., Hosia W., Bark N. et al. Charge attraction and beta propensity are necessary for amyloid fibril formation from tetrapeptides. J. Biol. Chem. 2002; 277: 43243–6.
15. Reches M., Gazit E. Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes. Science 2003; 300: 625–7.
16. Muller A. M., Geibel A., Neumann H. P. et al. Primary (AL) Amyloidosis in plasma cell disorders. Oncologist 2006; 11: 824–30.
17. Kurusu A. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine. Nephrology 2004; 9: 122–5.
18. Barosi G. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica 2004; 89: 717–41.
19. Rajkumar S. V. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. Cancer 1998; 82(8): 1501–5.
20. Santhorawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: diagnosis and treatment. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1: 1331–41.
21. Merlini G., Stone M. J. Dangerous small B-cell clones. Blood 2006; 108(8): 2520–30.
22. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. Mayo Clin. Proc. 2005; 80: 1371–82.
23. Korbet S. M. Multiple Myeloma. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 2533–45.
24. Kyle R. A., Gertz M. A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin. Hematol. 1995; 32: 45–59.
25. Korbet S. M., Schwartz M. M. Multiple Myeloma. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 2533–45.
26. Dember L. M. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidosis. Kidney Int. 2005; 68: 1377–90.
27. Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. Kidney Int. 2002; 61: 1–9.
28. Gertz M. A., Kyle R. A. Prognostic value of urinary protein in primary systemic amyloidosis (AL). Am. J. Clin. Pathol. 1990; 94: 313–7.
29. Hetzel G. R., Uhlig K., Mondry A. et al. AL-amyloidosis of the kidney initially presenting as minimal change glomerulonephritis. Am. J. Kidney Dis. 2000; 36: 630–5.
30. Falk R. H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. Circulation 2005; 112: 2047–60.
31. Santhorawala V., Blanchard E., Seldin D. C. et al. AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders: Frequency and treatment outcomes. Am. J. Hematol. 2006; 81: 692–5.
32. Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clin. Proc. 2004; 79: 859–66.
33. Gertz M. A., Kyle R. A. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. Hepatol. 1997; 25: 118–21.
34. Gillmore J. D., Lovat L. B., Hawkins P. N. Amyloidosis and the liver. J. Hepatol. 1999; 30: 17–33.
35. Culafic D., Perisic M., Boricic I. et al. Primary amyloidosis presenting with cholestasis and hyperkinetic portal hypertension. J. Gastrointest. Liver Dis. 2007; 16(2): 201–4.
36. Guirl M. J., Hogenauer C., Santa Ana C. A. et al. Rapid intestinal transit as a primary cause of severe chronic diarrhea in patients with amyloidosis. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 2219–25.
37. Рукавицын О. А., Сидорович Г. И. Множественная миелома и родственные заболевания. — М.: БИНОМ, 2006. — 216 с.
38. Hazenberg B. P., Limburg P. C., Bijzet J., van Rijswijk M. H. A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1999; 58: 96–102.
39. Bradwell A. R. Serum free light chain analysis, 4th ed. — The Binding site Ltd., 2006. — P. 135.
40. Comenzo R. AL-amyloidosis: a concise review of the disease and treatment options. — Edinburgh, 2001.
41. Gertz M. A. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 262–7.
42. Palladini G. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). Blood 2005; 105: 2949–51.
43. Sviggum H. Dermatologic Adverse Effects of Lenalidomide Therapy for Amyloidosis and Multiple Myeloma. Arch. Dermatol. 2006; 142: 1298–302.
44. Kastiris E. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007; 92(10): 1351–8.
45. Sitta R. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? Haematologica 2007; 92(10): 1302–7.
46. Voorhees P. M. The proteasome and proteasome inhibitors in cancer therapy. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2006; 46: 189–213.
47. Kyle R. A., Rajkumar S. V. Multiple myeloma. Blood 2008; 111(6): 2962–71.
48. Reece D. E., Rajkumar S. V. Phase I/II study of bortezomib (B) in patients with systemic AL-amyloidosis. J. Clin. Oncol. 2007; 25(18): 8050.
49. Храйчик Д. Е., Седор Д. Е., Ганц М. Б. Секреты нефрологии: Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2001.
50. Андреева Н. А., Чернохвостова Е. В. Иммуноглобулинопатии. — М.: Медицина, 1985.
51. Андреева Н. Е. Моноклоновые иммуноглобулинопатии: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 1981.