

© Э.Диспор, Ф.Бриду, К.Сирак, С.Дельб, С.Бендер, Б.Фернандес, Н.Келлар, К.Лакомб, Ж-М.Гужон, Д.Лаверн, Дж.Абрахам, Г.Тушар, Ж-П.Ферман, А.Жаккар, 2014
УДК 616-003.821

*Э. Диспор¹, Ф. Бриду^{1,2}, К. Сирак², С. Дельб¹, С. Бендер², Б. Фернандес³,
Н. Келлар³, К. Лакомб¹, Ж-М. Гужон³, Д. Лаверн⁵, Дж. Абрахам⁵,
Г. Тушар¹, Ж-П. Ферман⁴, А. Жаккар⁵*

AL-АМИЛОИДОЗ

*E. Desport, F. Bridoux, C. Sirac, S. Delbes, S. Bender, B. Fernandez,
N. Quellard, C. Lacombe, JM. Goujon, D. Lavergne, J. Abraham, G. Touchard,
JP. Ferman, A. Jaccard*

AL-AMYLOIDOSIS

¹Service de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation Rénale, CHU Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France; ²CNRS UMR 7276, CHU Limoges, Université de Limoges, Limoges, France; ³Service d'Anatomie Pathologique, CHU Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France; ⁴Service d'Hématologie et Immunologie, Hôpital Saint-Louis, Saint-Louis, Paris; ⁵Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges, 2, avenue Martin Luther King, Limoges 87042 Cedex, France.

РЕФЕРАТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: AL-амилоидоз развивается в результате внеклеточного отложения фибрилл, образованных моноклональными легкими цепями иммуноглобулинов (наиболее часто легкие цепи лямбда-типа), секретируемых небольшим клоном плазматических клеток. У большинства пациентов имеются признаки моноклональной гаммапатии неопределенного значения или индолентной миеломы, в то же время нетипично сочетание AL-амилоидоза с множественной миеломой или другими вариантами В-лимфопролиферативной дискразии. Ключевым событием в развитии AL-амилоидоза является изменение вторичной или третичной структуры аномальных моноклональных легких цепей, что приводит к нестабильности их конформации, в результате чего образуется своеобразная пространственная ориентация молекулы – кросс-β-складчатая структура, которая и лежит в основе формирования амилоидных фибрилл. **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:** AL-амилоидоз является наиболее распространенным типом системного амилоидоза. Заболеваемость в развитых странах составляет 9 случаев на 1 млн населения в год. Средний возраст больных на момент диагностики 65 лет. Доля пациентов моложе 50 лет менее 10%. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:** клинические проявления разнообразны из-за вовлечения в патологический процесс многих органов. Наиболее распространенными симптомами являются слабость и одышка, которые не являются специфическими и могут быть причиной поздней диагностики заболевания. Клинические проявления поражения почек являются наиболее частыми, представлены у 2/3 пациентов и характеризуются наличием выраженной протеинурии с развитием нефротического синдрома и снижением функции почек у 50% пациентов. Поражение сердца, присутствующее на момент диагностики более чем в половине случаев, приводит к развитию рестриктивной кардиомиопатии, которая является наиболее серьезным осложнением заболевания и определяет прогноз. **ДИАГНОСТИКА:** диагностика основывается на морфологическом обнаружении в биоптатах тканей амилоида, дающего при окрашивании конго красным положительную реакцию, в сочетании с наличием яблочно-зеленого свечения этих участков при микроскопии в поляризованном свете, что обусловлено феноменом двойного лучепреломления, а также в сочетании с наличием положительной реакции с антителами к легким цепям иммуноглобулина при иммуногистохимическом и/или иммунофлуоресцентном исследовании. В связи с системным характером заболевания необходимо рассматривать возможность выполнения неинвазивной биопсии, такой как биопсия подкожной жировой клетчатки, перед выполнением биопсии пораженного органа с целью уменьшения риска развития осложнений в виде кровотечения. **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА:** системный AL-амилоидоз следует дифференцировать от других заболеваний, связанных с отложением моноклональных легких цепей, а также от других типов системного амилоидоза. Когда при патоморфологическом исследовании не удается определить тип амилоида, необходимо выполнение генетического исследования для диагностики семейных форм. **ЛЕЧЕНИЕ:** в основе лечения AL-амилоидоза лежит химиотерапия, направленная на борьбу с клоном плазматических клеток, синтезирующих амилоидогенные легкие цепи. Гематологический ответ должен тщательно мониторироваться при помощи определения концентрации свободных легких цепей в сыворотке. Терапия алкилирующими агентами в сочетании с высокими дозами дексаметазона доказала свою эффективность у 2/3 пациентов и считается терапией первой линии. Новые препараты, используемые при лечении множественной миеломы, находятся на стадии изучения и, похоже, увеличивают частоту гематологического ответа. Необходима также симптоматическая терапия. Отмечено, что обычные методы лечения сердечной недостаточности (в том числе применение блокаторов кальциевых каналов, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) неэффективны или даже опасны у пациентов с амилоидозом сердца. Показана терапия диуретиками. Применение амиодарона или имплантацию кардиостимулятора следует рассматривать у пациентов с нарушениями ритма или

Arnaud Jaccard Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges, 2, avenue Martin Luther King, Limoges, 87042, Cedex, France.
E-mail: armaund.jaccard@chu_limoges.fr

проводимости. В отдельных случаях для продления жизни пациенту необходима трансплантация сердца и почки. **ПРОГНОЗ:** выживаемость при AL-амилоидозе зависит от числа органов, вовлеченных в патологический процесс (наличие амилоидоза сердца является важнейшим неблагоприятным прогностическим признаком), тяжести их поражения и гематологического ответа на терапию.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, «первичный» амилоидоз.

ABSTRACT

DEFINITION OF THE DISEASE: AL amyloidosis results from extra-cellular deposition of fibril-forming monoclonal immunoglobulin (Ig) light chains (LC) (most commonly of lambda isotype) usually secreted by a small plasma cell clone. Most patients have evidence of isolated monoclonal gammopathy or smoldering myeloma, and the occurrence of AL amyloidosis in patients with symptomatic multiple myeloma or other B-cell lymphoproliferative disorders is unusual. The key event in the development of AL amyloidosis is the change in the secondary or tertiary structure of an abnormal monoclonal LC, which results in instable conformation. This conformational change is responsible for abnormal folding of the LC, rich in β leaves, which assemble into monomers that stack together to form amyloid fibrils. **EPIDEMIOLOGY:** AL amyloidosis is the most common type of systemic amyloidosis in developed countries with an estimated incidence of 9 cases/million inhabitant/year. The average age of diagnosed patients is 65 years and less than 10% of patients are under 50. **CLINICAL DESCRIPTION:** The clinical presentation is protean, because of the wide number of tissues or organs that may be affected. The most common presenting symptoms are asthenia and dyspnoea, which are poorly specific and may account for delayed diagnosis. Renal manifestations are the most frequent, affecting two thirds of patients at presentation. They are characterized by heavy proteinuria, with nephrotic syndrome and impaired renal function in half of the patients. Heart involvement, which is present at diagnosis in more than 50% of patients, leading to restrictive cardiopathy, is the most serious complication and engages prognosis. **DIAGNOSTIC METHODS:** The diagnosis relies on pathological examination of an involved site showing Congo red-positive amyloid deposits, with typical apple-green birefringence under polarized light, that stain positive with an anti-LC antibody by immunohistochemistry and/or immunofluorescence. Due to the systemic nature of the disease, non-invasive biopsies such as abdominal fat aspiration should be considered before taking biopsies from involved organs, in order to reduce the risk of bleeding complications. **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:** Systemic AL amyloidosis should be distinguished from other diseases related to deposition of monoclonal LC, and from other forms of systemic amyloidosis. When pathological studies have failed to identify the nature of amyloid deposits, genetic studies should be performed to diagnose hereditary amyloidosis. **MANAGEMENT:** Treatment of AL amyloidosis is based on chemotherapy, aimed at controlling the underlying plasma clone that produces amyloidogenic LC. The hematological response should be carefully checked by serial measurements of serum free LC. The association of an alkylating agent with high-dose dexamethasone has proven to be effective in two thirds of patients and is considered as the current reference treatment. New agents used in the treatment of multiple myeloma are under investigation and appear to increase hematological response rates. Symptomatic measures and supportive care is necessary in patients with organ failure. Noticeably, usual treatments for cardiac failure (i.e. calcium inhibitors, β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors) are inefficient or even dangerous in patients with amyloid heart disease, that should be managed using diuretics. Amiodarone and pace maker implantation should be considered in patients with rhythm or conduction abnormalities. In selected cases, heart and kidney transplantation may be associated with prolonged patient and graft survival. **PROGNOSIS:** Survival in AL amyloidosis depends on the spectrum of organ involvement (amyloid heart disease being the main prognosis factor), the severity of individual organs involved and haematological response to treatment.

Key words: AL amyloidosis, «Primary» amyloidosis.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амилоидоз относится к группе заболеваний, вызванных нарушением обмена протеинов, в результате которого определенные белки способны трансформироваться в нестабильную третичную структуру, способствующую полимеризации с образованием нерастворимых амилоидных фибрилл, накапливающихся внеклеточно в различных тканях. Описаны 27 белков-предшественников амилоида. AL-амилоидоз, также называемый «первичным» амилоидозом, является наиболее распространенной и тяжелой формой амилоидоза, при которой белком-предшественником для формирования фибрилл считаются моноклональные легкие цепи (LC) иммуноглобулинов (Ig). Как правило, амилоидоз протекает как системный патологический процесс с вовлечением большого числа органов и тканей. Значительно реже процесс является ло-

кализованным с вовлечением одного органа, что обусловлено наличием в нем клона плазматических клеток, продуцирующих легкие цепи. Таким образом, спектр поражений при AL-амилоидозе весьма широк: от малосимптомных локализованных форм, когда необходима только местная терапия, до наличия жизнеугрожающих симптомов при системном процессе, когда для продления жизни необходима агрессивная терапия [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

Считается, что AL-амилоидоз встречается в 5–10 раз реже, чем множественная миелома, однако он остается наиболее распространенным типом системного амилоидоза в западных странах. Заболеваемость составляет 9 случаев на 1 млн населения в год, в то время как частота развития AA-амилоидоза значительно снизилась

Таблица 1

**Обновленные критерии вовлеченности органа в патологический процесс
при AL-амилоидозе**

Вовлеченный орган	Критерии
Почки	Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут, преимущественно альбуминурия
Сердце	Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) > 332 нг/л (при отсутствии почечной недостаточности или фибрилляции предсердий) или толщина межжелудочковой перегородки в диастолу по данным ЭХО-КГ > 12 мм при отсутствии другой причины
Печень	Косой вертикальный размер правой доли печени > 15 см при отсутствии сердечной недостаточности или повышение уровня щелочной фосфатазы в 1,5 раз и более
Нервы	Периферические: симметричная периферическая сенсомоторная нейропатия нижних конечностей Автономные: расстройства опорожнения желудка, мочевого пузыря, псевдонепроходимость желудочно-кишечного тракта, не связанные с прямым поражением органов
Желудочно-кишечный тракт	Биопсия при наличии симптомов
Легкие	Биопсия при наличии симптомов Усиление интерстициального рисунка при рентгенографии
Мягкие ткани	Макроглоссия, артропатия, перемежающаяся хромота (предположительно сосудистая локализация амилоида), поражения кожи, лимфатических узлов (может быть локализованным), миопатия (по данным биопсии или при наличии псевдогипертрофии), синдром карпального канала

Из Gertz et al. [3,4] с разрешения автора.

благодаря лучшему лечению хронических воспалительных заболеваний [2]. Среди пациентов с AL-амилоидозом преобладают мужчины. Средний возраст заболевших на момент установления диагноза составляет 65 лет. Доля больных моложе 50 лет – менее 10%.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Системный AL-амилоидоз

При AL-амилоидозе в патологический процесс могут быть вовлечены все органы, кроме центральной нервной системы. Наиболее распространены симптомами являются слабость и одышка, которые, однако, не являются специфичными и могут быть причиной поздней диагностики заболевания. Вовлеченность органа в патологический процесс при AL-амилоидозе в настоящее время определяется согласно критериям, которые были представлены в 2010 году Международным обществом по изучению амилоидоза в Риме (табл. 1) [3–5].

Почки вовлекаются в патологический процесс наиболее часто. На момент постановки диагноза клинические признаки поражения имеются у 2/3 пациентов. Если они отсутствуют изначально, то в течение всего времени наблюдения вероятность их развития крайне мала. Клиническим проявлением является выраженная протеинурия (преимущественно альбуминурия с наличием в моче моноклональных легких цепей Ig в большинстве случаев) с развитием нефротического синдрома и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 20–45% случаев [6–8]. В отличие от болезни отложения легких цепей (болезнь Randall) гематурия

и артериальная гипертензия встречаются редко. Принято считать, что для амилоидной нефропатии характерно увеличение размеров почек, однако эти данные не нашли подтверждения при выполнении ультразвукового исследования [8]. Диагностика амилоидоза почек основана на выявлении амилоида в биоптате и/или суточной протеинурии $\geq 0,5$ г/сут, преимущественно альбуминурии, в сочетании с амилоидом в биоптатах других тканей (при невозможности выполнения нефробиопсии) [3,4].

Поражение сердца отмечают у 90% пациентов. У 50% из них диастолическая сердечная недостаточность имеется уже на момент установления диагноза [9]. Наличие амилоидоза сердца является главным прогностическим критерием заболевания, поскольку 75% летальных исходов связаны с прогрессированием сердечной недостаточности или нарушениями ритма [10, 11]. В результате отложения амилоида происходит утолщение стенок предсердий и желудочков, что ведет к развитию рестриктивной кардиомиопатии, которая обуславливает развитие общей слабости, одышки, появление отеков нижних конечностей. Отложение амилоида в сердечной мышце может также вызывать нарушения проводимости, желудочковые или наджелудочковые аритмии. Иногда при поражении коронарных артерий заболевание может манифестировать проявлениями ишемической болезни сердца или острым инфарктом миокарда [10–12].

У 20% пациентов с AL-амилоидозом в патологический процесс вовлечены периферические нервы. Клиническая картина представлена болезненной, медленно прогрессирующей сенсомоторной периферической полинейропатией, схожей с диабетической

ческой. Также достаточно часто встречается синдром карпального канала. Автономная нейропатия изолированно или в сочетании с периферической нейропатией является особенно тяжелым осложнением, которое манифестирует гастропарезом, диареей или обстипацией, импотенцией, а также тяжелой ортостатической гипотензией. Последняя может привести к утрате трудоспособности, постельному режиму, а также значительно влияет на выживаемость.

Бессимптомное поражение органов желудочно-кишечного тракта является распространенным, что подтверждается наличием амилоида в 80% биопсий, взятых из прямой кишки или желудка. Обычно отмечаются нарушение кишечного пассажа пищевых масс (возможно, усиливается за счет автономной нейропатии) или скрытое кровотечение. Могут возникнуть и более тяжелые осложнения: мальабсорбция, перфорация, кровоизлияния или острая кишечная непроходимость.

Макроглоссия – высокоспецифический симптом AL-амилоидоза – отмечается только у 15% пациентов. В тяжелых случаях может приводить к проблемам с питанием и/или обструкции дыхательных путей (рис. 1,А).

Поражение печени, наблюдаемое у 30% больных, как правило, проявляется увеличением органа в размере в сочетании с изолированным повышением концентрации щелочной фосфатазы без признаков печеночной недостаточности. Вовлеченность печени в патологический процесс легко продемонстрировать при выполнении сцинтиграфии с йод-123-меченым сывороточным амилоидом Р (^{123}I -SAP), которая в настоящее время доступна не во всех странах. Помочь в диагностике амилоидоза печени может эластография (фиброскан) – неинвазивный метод для оценки выраженности фиброза [13]. В редких случаях проявлением амилоидоза печени может быть тяжелый холестатический гепатит, который быстро приводит к фатальному исходу при отсутствии эффективного лечения.

Поражение селезенки является практически постоянным и обычно протекает бессимптомно. В случаях массивного отложения амилоида в органе в клиническом анализе крови могут быть проявления гипоспленизма в виде наличия эритроцитов с тельцами Жолли в сочетании с тромбоцитозом. У некоторых пациентов описан спонтанный разрыв селезенки.

Поражение легких характеризуется наличием интерстициальной амилоидной инфильтрации (см. рис. 1,Е). Клинические проявления зависят от локализации депозитов. Быстро прогрессирующая ды-

хательная недостаточность может развиваться при вовлечении в процесс бронхиол и альвеол. Похоже, что наиболее часто это развивается у пациентов с наличием в сыворотке IgM парапротеина [14]. Изолированные легочные инфильтраты обычно связаны с локальными формами AL-амилоидоза.

Описан широкий спектр поражений кожи, который представлен как наличием характерной периорбитальной гематомы, так и различными папулами, узелками, пятнами или, в исключительных случаях, волдырями, локализованными в основном на лице и туловище (см. рис. 1,В).

Поражение опорно-двигательного аппарата характеризуется наличием прогрессирующей двусторонней симметричной полиартропатии с вовлечением межфаланговых суставов кисти, а также лучезапястных, локтевых и плечевых суставов. Амилоид может накапливаться в сухожилиях, приводя к развитию сгибательных контрактур. Накопление амилоида в мышечной ткани приводит к развитию псевдогипертрофии, в результате чего пациенты имеют «псевдоатлетическую» внешность (часто сочетается с амилоидозом сердца) (см. рис. 1,С).

Накопление амилоида в экзокринных железах может быть причиной синдрома Шегрена. Кроме того, инфильтрация им щитовидной железы, коры надпочечников может приводить к недостаточной продукции соответствующих гормонов. Наконец, AL-амилоидоз связан с риском развития потенциально опасных геморрагических осложнений, обусловленных отложением амилоида в сосудистой стенке, иногда в сочетании с дефицитом факторов свертывания (в основном X фактора, реже V или IX) [2, 6, 7, 15–17].

Локализованный AL-амилоидоз

У некоторых больных AL-амилоидоз представляет собой локализованный процесс, связанный с отложением моноклональных LC, близких по своему синтезу к фокальному клону плазматических клеток. У большинства пациентов моноклональная гаммапатия не доказана. Основными органами, вовлеченными в патологический процесс при локализованном AL-амилоидозе, являются мочевого пузырь, мочевыделительные пути, трахеобронхиальное дерево, легкие, гортань, глазное яблоко и кожа [15, 18, 19] (см. рис. 1,Г,Н).

ЭТИОЛОГИЯ

AL-амилоидоз развивается в результате внеклеточного отложения фибрилл, образованных моноклональными LC Ig, секретируемых небольшим

клоном плазматических клеток. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками составляет в среднем около 7% [20, 21] и наблюдается примерно у 70% пациентов, в то время как прогрессирование до симптоматической миеломы является исключительным. В редких случаях, когда AL-амилоидоз ассоциирован с болезнью Вальденстрема или неходжкинской В-клеточной лимфомой, часто обнаруживается парапротеин IgM [14]. Несмотря на небольшую пролиферацию опухолевых плазматических клеток, цитогенетические аномалии наблюдаются практически с той же частотой, что и при множественной миеломе. Так, t (11;14) транслокация встречается чаще, чем при множественной миеломе, что вероятно связано с секрецией избыточного количества свободных легких цепей (FLC) [22]. Моноклональный компонент обнаруживается в сыворотке и/или моче при иммунофиксации и/или иммуноэлектрофорезе у 80–90% пациентов. С использованием чувствительных методов, таких как нефелометрическое определение FLC, повышение их концентрации обнаруживают более чем у 90% пациентов с преобладанием λ -изотипа [23].

Ключевым событием в развитии AL-амилоидоза является изменение вторичной или третичной структуры аномальных свободных легких цепей, что позволяет получить одну – две различные стабильные конформации. В результате изменения конформации образуется β -складчатый слой – один из видов вторичной структуры фибриллярных белков, представляющий собой ряд параллельных полипептидных цепей, соединенных между собой водородными связями между остатками одноименных карбоксильной и аминогруппы, что приводит к образованию олигомеров и их преципитации. Амилоид состоит из уложенных белковых мономеров β -складчатой структуры, которые образуют протофиламенты от 2 до 5 нм в диаметре, представляющие собой фибриллы. Амилоидные фибриллы образованы кластерами из 2–6 протофиламентов, переплетенных вместе. Во всех случаях кластеры перпендикулярны оси протофиламентов β -складчатого слоя и генерируют материал, который специфически окрашивается конго красным или тирофлавином [1, 24, 25].

Не все LC являются амилоидогенными. Показано, что первичная структура LC, способных образовывать амилоид, включает преимущественно λ -изотип (в 2–4 раза чаще, чем κ) и связана с тропностью V участка свободных легких цепей к различным органам. Например, подгруппа V λ VI экспрессируется исключительно в амилоидогенных

иммуноглобулинах и представляет 41% амилоидогенных λ -цепей [26]. Экспрессия гена IGVL1-44 в пять раз увеличивает вероятность значимого поражения сердца, [27], тогда как κ , свободные легкие цепи, более часто встречаются при поражении печени [28, 29].

Отложение амилоида в разных органах определяет широту клинических проявлений. Считается, что дисфункция органа вызвана механическим эффектом депозитов, как это показано на примере утолщение стенок сердца при его поражении. В последнее время некоторые наблюдения позволили предположить прямое токсическое действие моноклональных легких цепей на различные ткани. Так, у пациентов с тяжелым поражением сердца, которые быстро достигали гематологической ремиссии в результате химиотерапии, наблюдалось впечатляющее уменьшение симптомов. Это сопровождалось быстрым снижением уровня NT-proBNP – чувствительного маркера поражения сердца [30], в то время как сердечные депозиты оставались неизменными при эхокардиографии. Амилоидные легкие цепи, выделенные у пациентов с амилоидной кардиомиопатией, вызывают оксидативный стресс, клеточную дисфункцию и апоптоз в изолированных кардиомиоцитах через активацию p38 митоген активируемую протеинкиназу (МАРК) [31, 32].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика AL-амилоидоза

Диагностика амилоидоза основана на данных морфологического исследования – наличия при световой микроскопии конго-рот позитивных внеклеточных масс, которые при микроскопии в поляризованном свете дают яблочно-зеленое свечение. Окрашивание конго красным может быть ложноотрицательным при толщине срезов менее 5 мкм. Всякий раз, когда это возможно, на начальном этапе следует выполнять неинвазивную биопсию подкожной жировой клетчатки [33, 34] или малых слюнных желез [35]. В случае отсутствия отложения амилоида при этих биопсиях, а также при невозможности провести его типирование, следует рассматривать возможность выполнения биопсии пораженного органа (почек, печени, органов желудочно-кишечного тракта, эндомикарда). Когда нефробиопсия проводится у пациента с вовлечением в патологический процесс почек, то отложение легких цепей амилоида обнаруживается более чем в 80% случаев [36]. Депозиты преобладают в мезангии и вдоль гломерулярной базальной мембраны, а также часто встречаются в

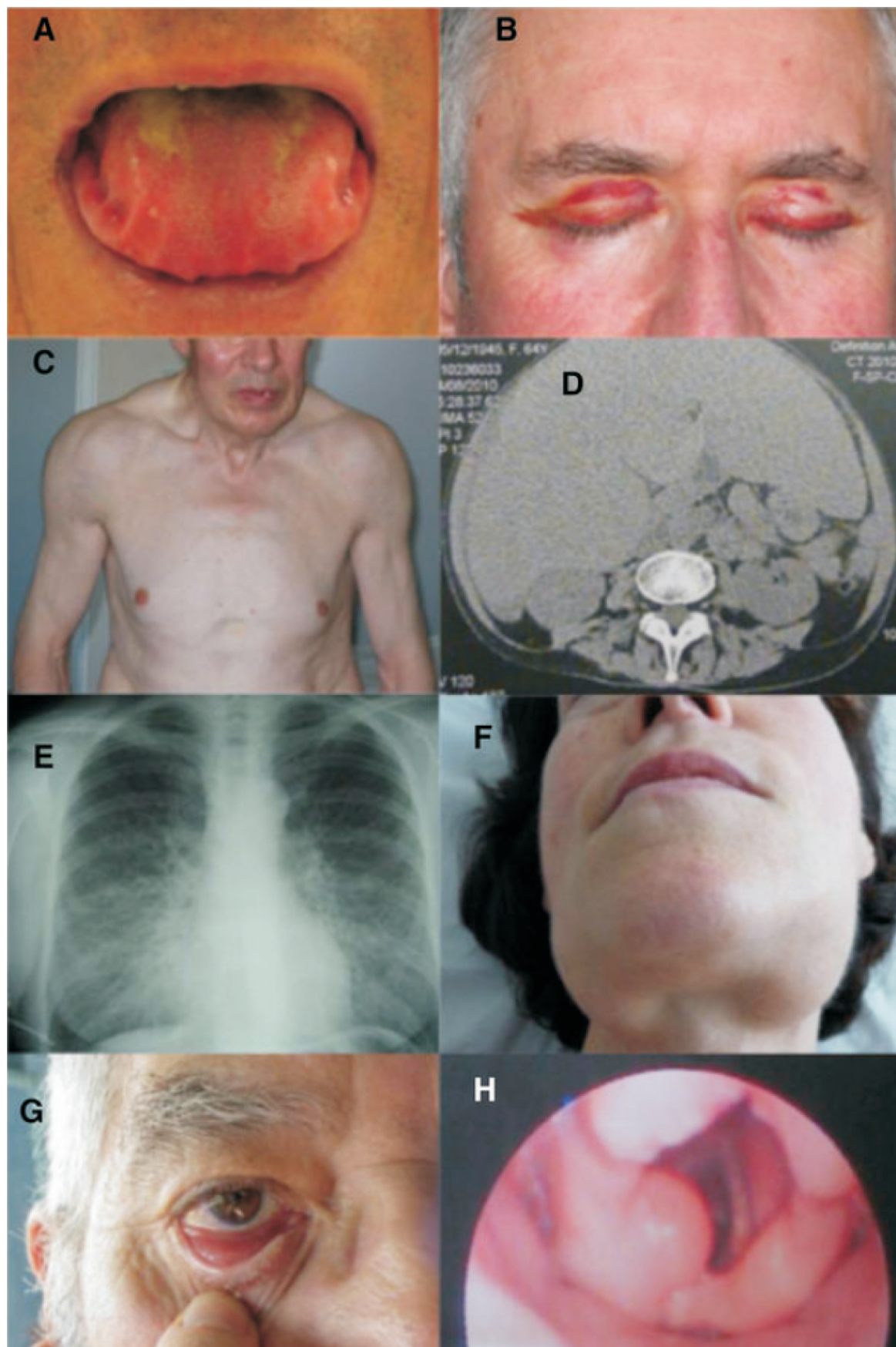


Рис. 1, A-F. Системный AL-амилоидоз. А – макрогlossия с отпечатками зубов по его краям; В – билатеральная периорбитальная пурпура; С – псевдоатлетическая внешность, вторичная по отношению к диффузной инфильтрации мышечной ткани амилоидом; D – гепатомегалия; E – диффузная двусторонняя амилоидная инфильтрация легких; F – увеличение подчелюстных слюнных желез; G-H – локализованный AL-амилоидоз; G – амилоидоз конъюнктивы; H – надгортанник при амилоидозе гортани.

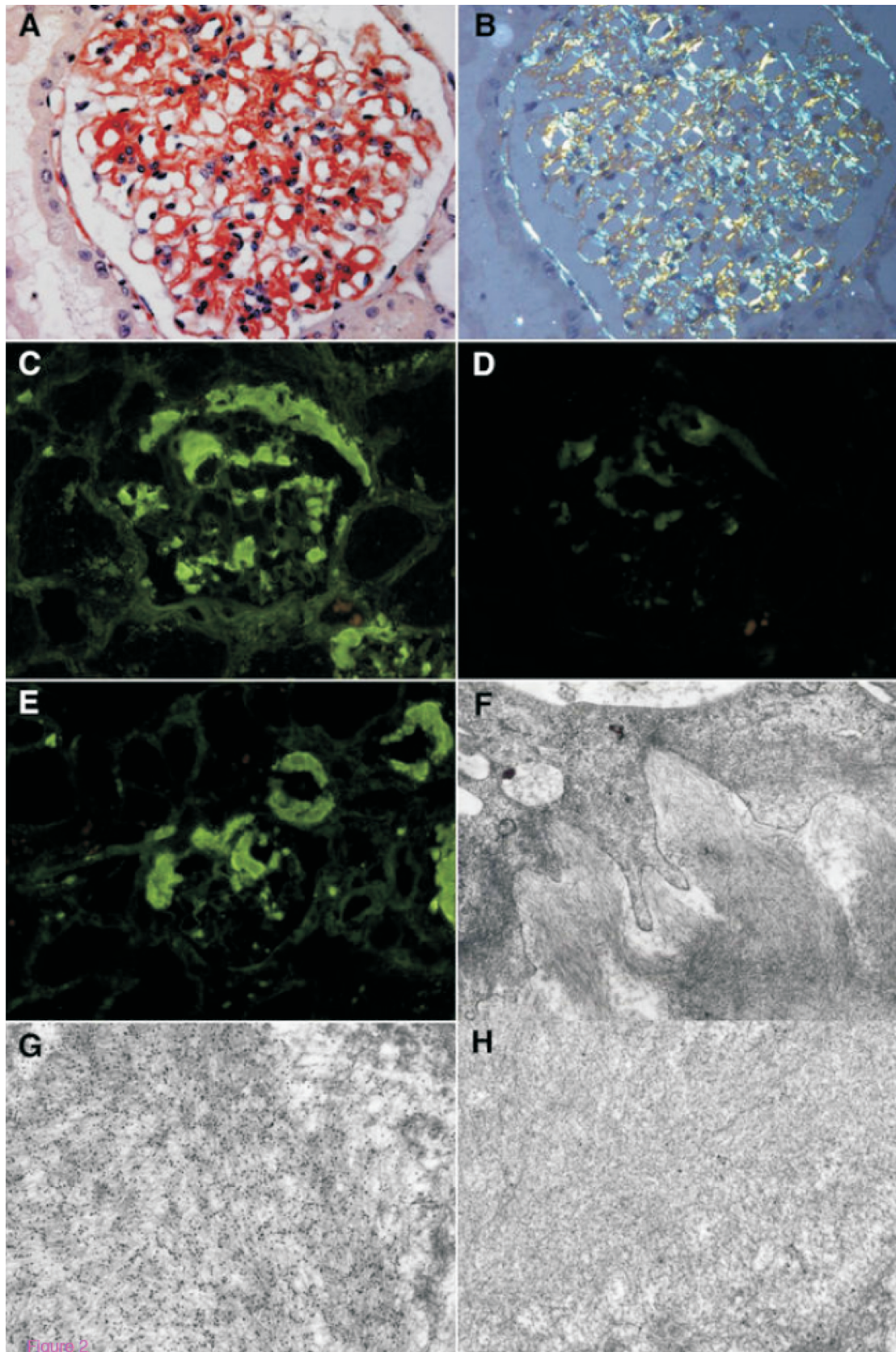


Рис. 2. Системный AL-амилоидоз. Нефробиопсии. А,В. Световая микроскопия (Конго красный, $\times 400$). Конго красный – позитивные депозиты в мезангии, стенках капилляров и капсуле Боумена (А) в сочетании с типичным яблочно-зеленым свечением этих участков в поляризованном свете (В). С-Е. Иммунофлуоресценция ($\times 400$). Положительная реакция при окрашивании антисывороткой к λ -цепи (С), но не к (D). Е. Аналогичное окрашивание отложения амилоида с антисывороткой к λ -цепи. F. Электронная микроскопия ($\times 8000$). Гломерулярные субэпителиальные отложения амилоида, представленные хаотически расположенными фибриллами с диаметром от 7 до 10 нм. G, H. Иммуноэлектронная микроскопия ($\times 8000$). Гломерулярные депозиты амилоида, окрашенные анти- λ антителами, меченными золотом (G), но не анти- κ (H).

интерстиции и сосудах, однако в этих случаях они редко бывают изолированными (рис. 2, А–Е). При электронной микроскопии возможно подтвердить отложение амилоида, который представляет собой хаотически расположенные фибриллы от 7 до 10 нм в диаметре [37–39] (см. рис. 2, F).

Сохранение позитивного окрашивания конго красным после обработки препаратов перманганатом калия позволяет предположить наличие AL-амилоидоза, но не служит его доказательством. Кроме того, наличие в сыворотке парапротеина также не является достаточным для установления диагноза, так как среди пациентов старше 50 лет часто встречаются моноклональные гаммапатии неопределенного значения [40]. Во всех случаях, когда это возможно, должны быть предприняты все усилия для определения состава амилоида. Типирование проводится во время выполнения иммуногистохимического исследования на парафинных срезах или при иммунофлюоресценции на замороженных срезах, и определяется наличием положительной реакции с анти- λ или анти- κ антителами (см. рис. 2, C–E). Иммунофлюоресценция является более чувствительной как для диагностики AL-амилоидоза, так и для его типирования по сравнению с иммуногистохимией (от 65 до 85% по сравнению с 38 до 87% соответственно) [37]. Однако из-за локального протеолиза LC в амилоиде частично или полностью утрачивают домен, распознаваемый большинством коммерческих антител. Таким образом, компетентная иммуногистохимическая диагностика AL-амилоидоза требует выявления большого числа антител к λ и κ легким цепям, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [37, 38]. В специализированных центрах для идентификации амилоида может быть использована иммуноэлектронная микроскопия (см. рис. 2, G, H) или масс-спектрометрический протеомный анализ депозитов после лазерной диссекции парафиновых образцов. Этот новый метод благодаря высокой чувствительности и специфичности позволяет в большинстве случаев выполнить типирование амилоида. Хотя в настоящее время он используется только в специализированных центрах, но его появление может уменьшить процент нетипизируемого амилоида в ближайшем будущем [42].

Диагностика амилоидоза сердца

Диагностика амилоидоза сердца зависит от совокупности данных электрокардиографии и ультразвукового исследования. ЭКГ-признаки включают в себя снижение вольтажа (QRS <0,5 см) в стан-

дартных отведениях и наличие зубца Q в грудных отведениях, особенно в сочетании с признаками гипертрофии. Ультразвуковое исследование выявляет утолщение межжелудочковой перегородки в сочетании с концентрической гипертрофией преимущественно левого желудочка. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу более 15 мм указывает на наличие амилоидоза сердца, медиана выживаемости при котором только 6 мес в отсутствии терапии. Другими прогностическими параметрами также являются величина фракции выброса левого желудочка и дилатация левого предсердия [6, 7, 10–12]. Применение новых методов, а именно цветовой доплеровской эхокардиографии, позволяет выявлять дисфункцию левого желудочка на ранних стадиях [43]. Магнитно-резонансная томография сердца с использованием гадолиния позволяет диагностировать поражение сердца при нормальной толщине межжелудочковой перегородки [44]. Тропонины T и I, предсердный или мозговой натрийуретический пептиды (BNP или NT-proBNP) [30, 45], а в последнее время и высокочувствительный сердечный тропонин T [46, 47] являются как маркерами диастолической дисфункции, так и прогностическими факторами при AL-амилоидозе. Недавно была предложена оценка прогноза в зависимости от сывороточной концентрации тропонина T и NT-proBNP. Выделяют три стадии: нормальный уровень тропонина T и NT-proBNP (стадия 1), увеличение одного из маркеров (стадия 2) или обоих (стадия 3) при пороговых значениях NT-proBNP 332 нг/л и тропонина T 0,035 мкг/л [45].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Системный AL-амилоидоз следует дифференцировать от других форм амилоидоза, обусловленных наличием других белков-предшественников с неустойчивой третичной структурой, ведущей к образованию фибрилл. В системный процесс отложения амилоида вовлечены различные механизмы: увеличение уровня сывороточного амилоида A (SAA) при хронических воспалительных или инфекционных заболеваниях с развитием AA-амилоидоза или увеличение уровня β_2 -микроглобулина у пациентов на хроническом гемодиализе. При семейных формах амилоидоза происходит мутация в гене, кодирующего синтез амилоидогенного белка. Хотя наследование всех форм является аутосомно-доминантным, семейного анамнеза часто не хватает в связи с неполной пенетрантностью мутации [48]. Таким образом, при отсутствии окрашивания антителами к LC

при иммунофлюоресценции и иммуногистохимии необходимо убедиться в отсутствии специфических предшественников семейных форм амилоидоза (т.е. лизоцима, аполипопротеина A1, A2, фибриногена, гелсолина и транстиретиона). Кроме того, необходимо выполнение генетического анализа при наличии вышеуказанных белков-предшественников, если имеется масс-спектрометрия на основе протеомного анализа после лазерной микродиссекции биоптата.

AL-амилоидоз следует также дифференцировать от болезни отложения легких цепей – системного заболевания, характеризующегося отложением легких цепей вдоль базальных мембран большинства тканей. Почки вовлекаются в процесс практически постоянно. У половины пациентов развивается нефротический синдром, а нарушение функции – практически у всех. В отличие от AL-амилоидоза артериальная гипертензия и микрогематурия встречаются гораздо чаще, в то время как внепочечные проявления заболевания крайне редки. Кроме того, болезнь отложения легких цепей в 30–60% случаев ассоциирована с наличием множественной миеломы. Моноклональный Ig обнаруживается в сыворотке и/или моче у 90% пациентов [49, 50]. Диагностика болезни отложения легких цепей проводится обычно после выполнения нефробиопсии. Повреждение канальцев постоянно и характеризуется наличием конго-негативных, Шифф-позитивных депозитов вдоль базальной мембраны в сочетании с выраженным интерстициальным фиброзом и в 2/3 случаев с нодулярным гломерулосклерозом. Иммунофлюоресценция является обязательной для подтверждения диагноза. При исследовании обнаруживаются линейные непрерывные депозиты вдоль базальной мембраны канальцев и, в большинстве случаев, вдоль гломерулярной базальной мембраны и вдоль артериол. В сравнении с AL-амилоидозом легкие к-цепи встречаются в 2–3 раза чаще, чем λ [51]. Электронная микроскопия показывает гранулярные, неорганизованные электронно-плотные депозиты с линейным типом отложения вдоль базальных мембран канальцев, клубочков, артериол [39, 49, 50].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ТЕРАПИЮ

Специфическая терапия

В основе лечения системного AL-амилоидоза лежит химиотерапия, направленная на подавление клона плазматических клеток, секретирующих амилоидогенные легкие цепи. AL-амилоидоз развивается в результате дисбаланса между образованием депозитов и их клиренсом. Уменьшение или прекращение продукции амилоидогенных белков в результате лечения мобилизует катаболизм депозитов в тканях [1]. Степень снижения продукции моноклональных протеинов, необходимая для регрессии депозитов в тканях, зависит от индивидуальных факторов, а также от степени вовлеченности органов в патологический процесс: уменьшение депозитов в печени будет очевидным через 3–4 мес, даже если нет полного прекращения синтеза свободных легких цепей, в то время как регрессия амилоида в миокарде займет несколько лет.

Таким образом, в основе лечения AL-амилоидоза лежит подавление клона плазматических клеток, секретирующих предшественники амилоида. Все методы лечения, показавшие свою эффективность при множественной миеломе или лимфопролиферативных заболеваниях, принимая во внимание их токсичность, могут быть использованы при амилоидозе. Целью лечения является достижение гематологической ремиссии: частичной ремиссии, которая в настоящее время определяется как $\geq 50\%$, уменьшение разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» свободными легкими цепями (dFLC); очень хорошей частичной ремиссии – dFLC менее 40 мг/л и полной ремиссии (CR) – отсутствие М-градиента при иммунофиксации, нормальная концентрация свободных легких цепей и отношение к/λ (табл. 2) [3–5] (Прим. переводчика: «вовлеченные» легкие цепи – это концентрация к или λ-легких цепей в зависимости от типа моноклональной секреции (каппа или лямбда соответственно). Поликлональные легкие цепи при этом считаются «невовлеченными» (т.е. к-свободные легкие цепи при секретируемом клоне λ-свободных легких цепей, и наоборот).

Таблица 2

Обновленные критерии гематологической (иммунохимической) ремиссии

Гематологическая ремиссия	Критерии
Полная ремиссия (CR)	Отсутствие М-градиента при иммунофиксации в сыворотке и моче, нормальная концентрация свободных легких цепей и отношение к:λ
Очень хорошая частичная ремиссия (VGPR)	dFLC < 40 мг/л
Частичная ремиссия (PR)	Снижение dFLC $\geq 50\%$
Нет ремиссии (NR)	Остальные

Из Gertz et al. [3,4] с разрешения авторов.

Еще 15 лет назад общая выживаемость при AL-амилоидозе была крайне низкой. Это продемонстрировано в двух рандомизированных исследованиях, показавших, что средняя общая выживаемость при терапии мелфаланом с преднизолоном (MP) составила 18 мес в сравнении с 12 – без терапии или при лечении одним колхицином [52, 53]. С тех пор прогноз заболевания изменился. Это связано с появлением новых лечебных стратегий, эффективно подавляющих секрецию предшественников амилоида. В табл. 3 и 4 показаны результаты высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HDM/SCT) и традиционных методов лечения AL-амилоидоза [54–67].

Высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HDM/SCT)

Возможность применения и эффективность HDM/SCT при системном AL-амилоидозе была

впервые продемонстрирована Ray Comenzo и его коллегами [68, 69]. Протокол лечения включал забор стволовых клеток после мобилизации инъекциями фактора роста G-CSF-типа, курс высокодозной химиотерапии мелфаланом – от 100 до 200 мг/м² в зависимости от возраста и стадии заболевания. В исследовательских центрах этот протокол привел к гематологической ремиссии более чем в 60% случаев, в том числе в 40% – к полной ремиссии. Медиана выживаемости составила около 4,5 лет [54]. Однако из-за высокой токсичности HDM/SCT показана только некоторым пациентам. Связанная с лечением смертность (TRM) составляет около 10% даже в самых крупных центрах при тщательном отборе пациентов. В недавнем обзоре у 421 пациентов, отобранных произвольно, получавших HDM/SCT, TRM составила 11,4% для всех старше 15 лет, в течение последних 5 лет – 5,3%, при строгих критериях отбора и опытным ведении [57]. В то время, как необходимость консолидации и поддерживающей терапии после HDM/SCT с целью улучшения качества и продолжительности гематологической

Таблица 3

Результаты основных многоцентровых и одноцентровых исследований HDM/SCT при AL-амилоидозе

Авторы (ссылки)	Год публикации и N° пациентов	Ремиссия, % (PR+CR)	CR, %	TRM, %	Медиана выживаемости (года)
Одноцентровые исследования					
Skinner et al. [54]	2004/312	Нет данных	40 **	13	4,6**
Santhorawala et al. [55]	2007/80	Нет данных	37**	18	4,75**
Schonland et al. [56]	2010/58	74*	46*	17	> 8*
Cibeira et al. [57]	2011/421	Нет данных	34**	11,4	6,3**
Madan et al. [58]	2012/187	66**	30**	15	4,5**
Многоцентровые исследования					
Vesole et al. [59]	2003/107	32**	16**	27	3,9**
Goodman et al. [60]	2006/92	66**	35**	23	5,3**
Jaccard et al. [21]	2007/50	36*	22*	26	1,8*

* Пациенты после включения в программу интенсивной терапии. ** Пациенты после проведения интенсивной терапии. TRM – смертность, связанная с лечением.

Таблица 4

Результаты основных исследований с применением традиционного лечения AL-амилоидоза

Автор (ссылка)	Протокол терапии	Год публикации и N° пациентов	Ремиссия, % (PR + CR)	CR, %	TRM, %	Медиана выживаемости (года)
Palladini et al. [61]	M-Dex	2004/46	67	33	4	5,1
Jaccard et al. [21]	M-Dex	2007/50	68	31	2	4,6
Wechalekar et al. [62]	CTD	2007/75	74	21	4	3,4
Moreau et al. [63]	M-Dex–Леналидомид	2010/26	58	23	0	80% в течение 2 лет
Kastridis et al. [64]	Бортезомиб ± дексаметазон	2010/94	71	25	0	76% в течение 1 года
Reece et al. [65]	Бортезомиб	2011/33	66	24	6	80% в течение 1 года
Mickael et al. [66]	CyBorD	2012/17	94	71	0	70% в течение 21 месяца
Venner et al. [67]	CVD	2012/43	81	41	0	97% в течение 2 лет

Примечание. M-Dex: мелфалан + дексаметазон; CTD: циклофосфамид + талидомид + дексаметазон; CyBorD и CVD: циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон.

ремиссии еще предстоит установить; недавнее исследование II фазы консолидацией бортезомибом с дексаметазоном после риск-адаптированной HDM/SCT показало высокие и убедительные значения полного ответа (59 и 28% соответственно) с хорошей переносимостью [70].

Однако, несмотря на то, что более чем 50 исследований за последние 10 лет подтвердили эффективность HDM/SCT при AL-амилоидозе, эта терапия показана ограниченному числу пациентов: как правило, моложе 65 лет с вовлечением в патологический процесс не более 2 органов и в отсутствии амилоидоза сердца. В то время как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является благоприятным прогностическим фактором для выживаемости [71], ее место, как терапии первой линии при системном AL-амилоидозе, сомнительно.

Традиционная химиотерапия

Эффективность высокодозной терапии дексаметазоном, включая гематологическую ремиссию и увеличение выживаемости, продемонстрирована параллельно в нескольких исследованиях. Неожиданную эффективность, близкую к HDM/SCT, показали протоколы с применением схем винкристин-адриамицин-дексаметазон (VAD) и мелфалан-дексаметазон (M-Dex) [21,61]. M-Dex включает мелфалан в дозе 10 мг/м²/сут и дексаметазон 40 мг/сут в течение 4 дней в месяц. Дозы препаратов должны быть скорректированы с учетом СКФ и возраста. Применение M-Dex более эффективно, чем классический вариант сочетания мелфалана с преднизолоном: частота гематологической ремиссии от 58 до 67%, включая полную – от 13 до 33%, и клинической – 50% [21,61,72]. Благодаря низкой токсичности – TRM от 2 до 7% – протоколы химиотерапии на основании дексаметазона могут применяться даже у пациентов с прогрессией заболевания. В 2007 году многоцентровое проспективное исследование, проведенное во Франции, показало, что в сравнении с HDM/SCT, химиотерапия M-Dex имела схожую эффективность с меньшей токсичностью, в результате чего возросла выживаемость. Сто пациентов с недавно диагностированным AL-амилоидозом были рандомизированы в две группы: 1 – внутривенное введение мелфалана в дозе 200 мг/м² (с уменьшением дозы до 140 мг/м² у пациентов старше 65 лет и при наличии патологии сердца, почек или печени) с последующей SCT; 2 – пероральный прием M-Dex в течение 4 дней в месяц. Хотя гематологический и органный ответ на терапию достоверно не отличались между группами, смертность в течение первых 100 дней

была выше у группы, получавшей HDM/SCT. После среднего трехлетнего периода наблюдения за пациентами, начавшими получать лечение, общая выживаемость была 22,2 мес в группе HDM/SCT и 56,9 мес – M-Dex (P=0,04). Разница в общей выживаемости у пациентов с высоким и низким риском заболевания не была достоверной. Кроме того, анализ результатов терапии у пациентов, выживших по крайней мере через шесть месяцев после начала терапии, показал отсутствие значимых различий выживаемости между группами [21].

Таким образом, место HDM/SCT, как первой линии терапии при системном AL-амилоидозе, в настоящее время остается спорным. В то время как она все еще широко применяется в США у молодых пациентов без тяжелой патологии, в большинстве стран Европы, за исключением Германии, ей нет места. Наиболее частым протоколом химиотерапии в Европе при системном AL-амилоидозе, связанном с IgG, IgA или изолированной моноклональной гаммапатией легких цепей, является M-Dex. В настоящее время нет консенсуса по продолжительности лечения M-Dex, которая должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае. У пациентов с гематологической ремиссией (в среднем через 2–4 цикла) лечение, как правило, поддерживается в течение 3 дополнительных циклов, чтобы увеличить продолжительность ремиссии. Не следует продлевать терапию M-Dex более чем на 9–12 мес, так как возрастает риск вторичной миелодисплазии или острого нелимфобластного лейкоза [73].

У пациентов с сопутствующей лимфоплазматической пролиферацией (как правило, связанной с IgM-моноклональной гаммапатией) схемы лечения идентичны тем, которые используются при болезни Вальденстрема, т.е. флударабин-циклофосфамид-ритуксимаб, циклофосфамид-дексаметазон-ритуксимаб или бортезомиб-дексаметазон-ритуксимаб. HDM/SCT, по-видимому, также эффективна [14,74].

Так как регрессия амилоида в тканях происходит медленно, для наблюдения за лечением и оценки его эффективности полагаются на последовательные определения концентрации моноклональных иммуноглобулинов сыворотки. Несмотря на медленную элиминацию депозитов, глобальный ответ на лечение регулярно оценивается с точки зрения клинического улучшения структуры и функции органов, что определяет как кратковременный (амилоидоз сердца), так и долгосрочный прогноз (прогрессирование ХБП). Критерии клинического улучшения приведены в табл. 5. Измерение уровня NT-proBNP в сыворотке у пациентов с вовлечением

Таблица 5

Критерии улучшения структуры и функции органов при лечении AL-амилоидоза

Орган	Критерии
Сердце	Уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 2 мм, увеличение фракции выброса на 20%, снижение на 2 функциональных класса проявлений сердечной недостаточности по NYHA в отсутствии увеличения дозы диуретиков, толщины МЖП и/или уменьшение ($\geq 30\%$ и ≥ 300 нг/л) NT-proBNP у пациентов с расчетной СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²
Почки	Снижение на 50% (по крайней мере, на 0,5 г/сут) суточной протеинурии (до лечения протеинурия должна быть $> 0,5$ г/сут) в отсутствие снижения СКФ $\geq 25\%$ или увеличения креатинина сыворотки $\geq 0,5$ мг/дл
Печень	Уменьшение концентрации щелочной фосфатазы на 50%, уменьшение размера печени при ультразвуковом исследовании на 2 см

Из Gertz et al. [3,4] с разрешения авторов.

в патологический процесс сердца важно, так как снижение его концентрации на 30% после 3 циклов химиотерапии является предиктором благоприятного исхода [30, 45, 46].

Новые препараты

Отсутствие гематологического ответа при стандартной терапии значительно ухудшает прогноз и требует изменения схемы лечения, особенно у пациентов с более тяжелыми вариантами заболевания (например при поражении сердца). Несколько предварительных исследований показали обнадеживающие результаты с применением новых препаратов, используемых при лечении миеломы, таких как талидомид, леналидомид и ингибитор протеасом – бортезомиб [62–67, 75–80]. Эти препараты в сочетании с дексаметазоном индуцируют быструю гематологическую ремиссию у большинства пациентов даже с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания. Эффективность лечения циклофосфамидом, талидомидом и дексаметазоном показывает схожие результаты с применением M-Dex [62], в то время как комбинация M-Dex с леналидомидом немного увеличивает частоту гематологической ремиссии [63]. Поразительно, что включение в терапию бортезомиба, приводит к ремиссии в 70–90% случаев, в том числе полной – около 40%.

Кроме того, бортезомиб в сочетании с дексаметазоном показал высокую эффективность при лечении пациентов с ранее рефрактерной болезнью. Эта высокая частота гематологической ремиссии достигается при управляемой токсичности и в течение относительно короткого времени [64–67, 77–80]. В недавнем исследовании II фазы M-Dex в сочетании с бортезомибом индуцировал гематологическую ремиссию в 94% случаев, в том числе полную – в 60% [80]. Эта комбинация в ближайшее время будет включена в сравнение с M-Dex в международное рандомизированное исследование. Сочетание бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном также хорошо переносится и обеспечивает высокую частоту ремиссий [74, 75]. Бортезомиб должен

использоваться с осторожностью у пациентов с прогрессирующим амилоидозом сердца, у которых может иногда развиваться резкое снижение фракции выброса левого желудочка. Тем не менее, благодаря хорошей переносимости и эффективности по сравнению с аутологичной SCT и M-Dex, протоколы терапии, основанные на бортезомибе, вероятно в ближайшем будущем станут первой линией терапии при системном AL-амилоидозе.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ AL-АМИЛОИДОЗ

У пациентов с локализованным AL-амилоидозом в большинстве случаев эффективна местная терапия, в основе которой лежит хирургическое или лазерное иссечение. Системная химиотерапия не требуется. Пациентам с жизнеугрожающими симптомами, обусловленными местной обструкцией (а именно верхних дыхательных путей), показана местная лучевая терапия для элиминации клона, продуцирующего легкие цепи [18, 19, 81].

Симптоматическая терапия

Помимо специфического гематологического лечения, пациентам необходима симптоматическая терапия. Большинство препаратов, применяемых при лечении сердечной недостаточности (в том числе β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), неэффективны и даже опасны у пациентов с амилоидозом сердца. Сердечные гликозиды необходимо применять с осторожностью и только для купирования аритмии. Петлевые диуретики в высоких дозах показаны пациентам с задержкой жидкости. Амiodарон следует рассматривать как препарат выбора у пациентов с нарушениями ритма. При наличии брадикардии или нарушения проводимости может быть имплантирован электрокардиостимулятор. Наконец, пациенту с амилоидной кардиомиопатией может быть выполнена трансплантация сердца [10–12, 82, 83].

Мониторирование течения амилоидной нефропатии основано на определении концентрации креатинина, мочевины, общего белка, альбумина в

сыворотке, а также суточной протеинурии. У пациентов с нефротическим синдромом для предотвращения гиперволемии применяются петлевые диуретики (часто в высоких дозах) или их сочетание с другими группами диуретиков. Нефротический синдром может сохраняться у пациентов с терминальной стадией ХБП, что требует вмешательства для прекращения диуреза. Так, в недавнем исследовании 13% из 752 пациентов с начальной расчетной СКФ > 15 мл/мин достигли терминальной стадии ХБП в среднем через 26,8 мес [8]. Пациентам с терминальной стадией ХБП показан хронический диализ. При этом выживаемость пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе сопоставима. Трансплантация почки может быть выполнена только тем пациентам, которые достигли стойкой гематологической ремиссии по крайней мере в течение одного года [82].

Для лечения автономной нейропатии, которая является причиной тяжелой ортостатической гипотензии, в настоящее время существует очень немного эффективных методов. Рекомендован компрессионный трикотаж в сочетании с приемом мидодрин по 2,5 мг 3 раза в день с постепенным увеличением дозы до 30 мг/сут. Может применяться также флуодрокортизон, прием которого часто плохо переносится из-за задержки жидкости в организме [86].

ПРОГНОЗ

Выживаемость при AL-амилоидозе зависит от гематологического ответа на проводимую терапию, количества и степени поражения органов, вовлеченных в патологический процесс, а также от наличия амилоидоза сердца. На прогноз не влияет степень пролиферации плазматических клеток. Однако наличие опухолевого клона плазматических клеток негативно влияет на выживаемость [87], а инфильтрация костного мозга плазматическими клетками более 10% связана с худшим прогнозом [88]. AL-амилоидоз является тяжелым заболеванием и приводит к летальному исходу, когда лечение откладывается. Новые лечебные протоколы приводят к гематологической ремиссии у большинства пациентов, медиана выживаемости составляет более 5 лет. Вот почему своевременная диагностика является важнейшим этапом для этих пациентов.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Несмотря на улучшение выживаемости в течение последних нескольких лет благодаря новым протоколам химиотерапии, в настоящее время нет методов лечения, способных ускорить катаболизм

имеющихся отложений амилоида в тканях. Все стратегии уменьшают производство амилоидогенного предшественника, тем самым позволяя организму медленно элиминировать существующие депозиты. В настоящее время ведется разработка методов лечения, которые увеличили бы катаболизм отложенного амилоида в тканях. Сывороточный амилоид P (SAP) является важным компонентом всех амилоидных фибрилл, стабилизирует их и делает устойчивыми к протеолизу. Недавно была синтезирована молекула, способная быстро уменьшать уровень SAP – СРНПС [89]. Применение этой молекулы со специфическими антителами к SAP в экспериментальной модели системного амилоидоза у мышей показало впечатляющие результаты по устранению амилоидных отложений в тканях путем привлечения фагоцитов [90]. В ближайшее время планируется проведение исследования, которое бы оценило эффективность этого метода лечения AL-амилоидоза у людей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–1822
3. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH 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: 319–328
4. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17(Suppl 1): 48–49
5. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924–1933
6. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59
7. Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22
8. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansal L et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 674–681
9. Ekelund L. Radiological findings in renal amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 851–853
10. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 207(50): 2101–2110
11. Kappor P, Thenappan T, Singh E et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011; 124: 1006–1015
12. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97: 75–84
13. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid* 2011; 18: 19–24
14. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine* 2008; 87: 99–109
15. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54: 271–299
16. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B et al. Amyloidosis and

- bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 947–955
17. Bouma B, Maas C, Hazenberg BP et al. Increased plasmin-alpha2-antiplasmin levels indicate activation of the fibrinolytic system in systemic amyloidosis. *J Thromb Haemost* 2005; 5: 1139–1142
18. Biewend ML, Menke DM, Calamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006; 13: 135–142
19. Paccalin M, Hachulla E, Cazalet C et al. Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases. *Amyloid* 2005; 12: 239–245
20. Perfetti V, Vignarelli MC, Anesi E et al. The degrees of plasma cell clonality and marrow infiltration adversely influence the prognosis of AL amyloidosis patients. *Haematologica* 1999; 84: 218–221
21. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. Myelome Autogreffe (MAG) and Intergrupe Francophone du Myelome (IFM) Inter-group: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083–1093
22. Perfetti V, Coluccia AM, Intini D et al. Translocation T(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1599–1603
23. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78–84
24. Serpell LC, Sunde M, Benson MD et al. The protofibril substructure of amyloid fibrils. *J Mol Biol* 2000; 300: 1033–1039
25. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M et al. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol* 1997; 273: 729–739
26. Ozaki S, Abe M, Wolfenbarger D et al. Preferential expression of human λ -light chain variable region subgroups in multiple myeloma, AL amyloidosis, and Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71: 183–189
27. Perfetti V, Palladini G, Casarini S et al. The repertoire of κ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. *Blood* 2012; 119: 144–150
28. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98: 714–720
29. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood* 2003; 101: 3801–3808
30. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006; 107: 3854–3858
31. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res* 2004; 94: 1008–1010
32. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4188–4193
33. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1549–1552
34. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinical useful test? *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 178–181
35. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 538–545
36. Moumas E, Desport E, Lacombe C et al. Systemic AL amyloidosis with renal involvement in a region of Western France. *Amyloid* 2010; 17(Suppl 1): 151
37. Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hy-*
- pertens* 2007; 16: 196–203
38. Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 545–551
39. Touchard G. Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In Monoclonal gammopathies and the kidney. Edited by Touchard G, Aucouturier P, Hermine O, Ronco P. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003: 95–117
40. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–1369
41. Veeramachaneni R, Gu X, Herrera GA. Atypical amyloidosis: diagnostic challenges and the role of immunoelectron microscopy in diagnosis. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 75–82
42. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959
43. Al-Zahrani GB, Bellavia D, Pelliakka PA et al. Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 290–298
44. Syed IS, Glockner JF, Feng D et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155–164
45. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757
46. Palladini G, Barassi A, Klersy C et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426–3430
47. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 2010; 116: 2455–2461
48. Hawkins PN. Hereditary systemic amyloidosis with renal involvement. *J Nephrol* 2003; 16: 443–448
49. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1492
50. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 231–239
51. Preud'homme JL, Cogne M, Bauwens M, et al. Structure of a monoclonal kappa chain of the VkappaIV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J Clin Invest* 1991; 87: 2186–2190
52. Skinner M, Anderson J, Simms R et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290–298
53. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207
54. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93
55. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3561–3563
56. Schonland SO, Bochtler T, Perz J et al. Results of two consecutive phase II trials of patients with systemic AL amyloidosis treated with high-dose melphalan after induction and mobilization chemotherapy [12th international symposium on amyloidosis abstracts]. *Amyloid* 2010; 17: 80–81
57. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients.

Blood 2011; 118: 4346–4352

58. Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 2012; 119: 1117–1122

59. Vesole DH, Pírez WS, Akasheh M et al. Plasma Cell Disorders Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 880–888

60. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417–425

61. Palladini G, Perfetti V, Obici L et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936–2938

62. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457–464

63. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood* 2010; 116: 4777–4782

64. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1031–1037

65. Reece DE, Sanchawala V, Hegenbart U et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 2009; 114: 1489–1497

66. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CYBORD) produces rapid and complete hematological response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4398–4389

67. Venner CP, Lane T, Foard D et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *Blood* 2012; 119: 4387–Inday

68. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996; 88: 2801–2806

69. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998; 91: 3662–3670

70. Landau H, Hassoun H, Bello C et al. Consolidation with bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18(Suppl 1): 130–131

71. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3350–3356

72. Lebovic D, Hoffman J, Levine BM et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol* 2008; 143: 369–373

73. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al. Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Haematologica* 2008; 93: 1402–1406

74. Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK. Transplantation for IgM amyloidosis and IgM myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 77–79

75. Sanchawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492–496

76. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR et al. The activity

of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465–470

77. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358

78. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 2008; 93: 295–298

79. Lamm W, Willenbacher W, Lang A et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011; 90: 201–206

80. Zonder JA SV, Snyder RM, Matous J et al. Melphalan and dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ responses in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 746

81. Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS et al. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1264–1268

82. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 2010; 10: 2124–2131

83. Mignot A, Varnous S, Redonnet M et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 523–532

84. Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2032–2036

85. Bridoux F, Ronco P, Gillmore J, Feraud JP. Renal transplantation in light chain

amyloidosis: coming out of the cupboard. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1766–1768

86. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum: British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 681–700

87. Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2003; 101: 827–830

88. Hasserjian RP, Goodman HJB, Lachmann HJ et al. Bone marrow findings correlate with clinical outcome in systemic AL amyloidosis. *Histopathology* 2007; 50: 567–573

89. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254–259

90. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010; 468: 93–97

Заявление о конфликте интересов

Frank Bridoux заявил, что Arnaud Jaccard получил гонорар от Janssen and Amgen.

Авторский вклад

Все авторы принимали участие в написании статьи. Окончательный вариант статьи прочтен и одобрен всеми авторами.

Перевод: А.В. Карунная

Редакция перевода: Я.Ю. Пролетов

Статья переведена на русский язык и публикуется из журнала *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7:54. doi:10.1186/1750-1172-7-54, с разрешения авторов и согласно условиям лицензионного соглашения Creative Commons Attribution License.

Поступила в редакцию: 05.03.2014 г.

Принята в печать: 29.05.2014 г.