

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза

Л.В. Лысенко (Козловская)<sup>1</sup>, В.В. Рамеев<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>, О.В. Благова<sup>2</sup>,  
Э.И. Богданов<sup>3</sup>, Г.Е. Гендлин<sup>4</sup>, Д.А. Гришина<sup>5</sup>, А.Я. Гудкова<sup>6</sup>, Е.В. Захарова<sup>7</sup>,  
О.Е. Зиновьева<sup>8</sup>, О.М. Моисеева<sup>9</sup>, С.С. Никитин<sup>10</sup>, В.А. Парфенов<sup>8</sup>,  
Н.А. Супонева<sup>5,10</sup>, С.Н. Терещенко<sup>11\*</sup>

\*См. в конце статьи

**Для корреспонденции:**  
В.В. Рамеев. Клиника им.  
Е.М. Тареева, Москва,  
119435, Россолимо,  
11/5. vvrameev@mail.ru

**Для цитирования:**  
Лысенко (Козловская)  
Л.В., Рамеев В.В.,  
Моисеев С.В. и др.  
Клинические рекоменда-  
ции по диагностике и  
лечению системного ами-  
лоидоза. Клин фармакол  
тер 2020;29(1):13-24  
[Lysenko (Kozlovskaya)  
LV, Rameev VV, Moiseev  
S, et al. Clinical guidelines  
for diagnosis and treat-  
ment of systemic amyloi-  
dosis. Klinicheskaya  
farmakologiya i terapiya =  
Clin Pharmacol Therapy  
2020;29(1):13-24 (In  
Russ.)]. DOI 10.32756/  
0869-5490-2020-1-13-24.

В клинических рекомендациях, подготовлен-  
ных специалистами различного профиля, рас-  
сматриваются методы диагностики и лечения  
системного амилоидоза, в том числе АА (вто-  
ричный амилоидоз при хронических воспали-  
тельных заболеваниях, включая ревматоидный  
артрит, анкилозирующий спондилит, аутовос-  
палительные заболевания, хронические нагноения, злокачественные опухоли и др.),  
AL (амилоидоз при плазмноклеточных дискра-  
зиях — идиопатический, при миеломной болез-  
ни и макроглобулинемии Вальденстрема) и  
ATTR (транстиретиновый; семейные формы  
полиневропатического, кардиопатического и  
другого амилоидоза, системный старческий  
амилоидоз). Диагноз амилоидоза, который  
можно заподозрить на основании клинических  
данных, необходимо подтвердить при гистоло-  
гическом исследовании (окрашивание препара-  
тов ткани конго-красным с последующей  
микроскопией в поляризованном свете). Чтобы  
замедлить или приостановить прогрессирова-  
ние амилоидоза любого типа, необходимо  
добиться уменьшения количества (или, если  
возможно, удаления) белков-предшественни-  
ков путем лечения хронического воспаления  
при АА-амилоидозе или подавления пролифе-  
рации клона плазматических клеток для  
уменьшения продукции легких цепей иммуно-  
глобулинов при AL-амилоидозе. Для замедле-  
ния прогрессирования ATTR-амилоидоза у  
пациентов с полиневропатией применяют тафа-  
мидис, который ингибирует диссоциацию  
мутантного транстиретинона и снижает его ами-  
лоидогенность.

**Ключевые слова.** Системный амилоидоз,

АА, AL, ATTR, клинические рекомендации,  
диагностика, лечение.

### Определение, классификация, группы риска и принципы диагностики

Амилоидоз — группа заболеваний, отличи-  
тельным признаком которых является отло-  
жение в тканях и органах фибриллярного  
гликопротеида амилоида. Специфическое  
свойство амилоида, отличающее его от дру-  
гих фибриллярных белков стромы, — спо-  
собность к двойному лучепреломлению, что  
проявляется свечением в поляризованном  
свете предварительно окрашенных конго-  
красным препаратов амилоида с изменением  
красного цвета конгофильных амилоидных  
отложений на яблочно-зеленый (дихроизм).

В основе амилоидогенеза лежит синтез  
большого количества нестабильных белков-  
предшественников, которые агрегируются с  
образованием амилоидной фибриллы. Клю-  
чевое значение имеет амилоидогенность  
основного белка-предшественника амилои-  
да, специфичного для каждой формы ами-  
лоидоза (в настоящее время известно более  
30 таких белков), обозначение которого  
положено в основу современной классифи-  
кации заболевания (ВОЗ, 2016 г.). Названия  
типов амилоида включают в себя букву А,  
означающую “амилоид”, и обозначение кон-  
кретного фибриллярного белка амилоида —  
А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи  
иммуноглобулинов), TTR (транстиретинон),  
 $\beta_2M$  ( $\beta_2$ -микроглобулин), В (В-протеин),  
IAPP (островковый амилоидный полипеп-  
тид). Используют также производные наиме-

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ТАБЛИЦА 1. Современная классификация амилоидоза (ВОЗ)

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	$\lambda$ , $\kappa$ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A $\beta$ <sub>2</sub> M	$\beta$ <sub>2</sub> -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полиневропатия (III тип по van Allen, 1956 г.)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A $\beta$ <sub>2</sub>	$\beta$ -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом
APrPScf	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

нования – иммуноглобулиновый амилоидоз (AL), транстиретиновый (ATTR) и др. (табл. 1) [1-3]. Следует отметить, что Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра базируется на клиническом принципе, не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза и не позволяет обосновать адекватное лечение.

AA-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартропатиях, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), а также при хронических нагноениях, туберкулезе. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (*serum amyloid A*) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине AA-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще  $\lambda$ , реже  $\kappa$ -типа). При первичном AL-амилоидозе плазмоклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при В-гемобластозах (множественной миеломе, болезни Вальденстрема и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмочитов, локализующихся вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза. Наиболее распространенные локальные формы AL-амилоидоза – амилоидоз трахеи, бронхов и гортани, мочевого пузыря. Выявление плазмоклеточной дискразии необходимо для диагностики AL-амилоидоза, а также для оценки

его риска и дифференциального диагноза.

ATTR-амилоидоз является необратимо прогрессирующим заболеванием с высокой степенью инвалидизации вследствие тяжелого поражения сердца, периферической и/или автономной полиневропатии. Пациенты обычно умирают в течение 10-12 лет от первых проявлений. Развитие ATTR-амилоидоза обусловлено мутациями в молекуле транстиретина или возрастным нарушением секреции тетрамеров транстиретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстиретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью.

**Рекомендации:**

- Скрининг AA-амилоидоза следует проводить в следующих группах риска: серопозитивные и серонегативные хронические полиартриты (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит, синдром Рейтера и др.), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), аутовоспалительные заболевания (подагра тяжелого рецидивирующего течения, семейные периодические лихорадки – периодическая болезнь, криопиринопатия, TRAPS, гипериммуноглобулинемия D), хронические нагноения (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит и др.), злокачественные солидные опухоли [1,2,4-6].
- Риск AA-амилоидоза у больных с хроническими воспалительными заболеваниями повышается при персистирующем увеличении уровней маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок, SAA), наличии анемии хронических заболеваний (с повышением уровня ферритина крови), особенно в сочетании с суставным синдромом (синовитом) [4,6-12]. Динамический контроль за уровнем этих показателей необходим также при мониторинговании течения диагностированного AA-амилоидоза. Для оценки

- риска развития или прогрессирования АА-амилоидоза в условиях преимущественного аутовоспаления или с целью выявления субклинической активации воспаления можно определять сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12 (кальгранулин) [4,13-15].
- Диагностика аутовоспалительных заболеваний предполагает, в первую очередь, проведение генетического исследования на мутации генов *MEFV* (пирин), *NLRP3* (криопирин), *TRAPS* (рецептор к фактору некроза опухоли альфа), мевалонаткиназы [4,16-25].
  - Высокая частота олигосекреторных моноклональных гаммапатий у лиц старше 50 лет требует скринингового обследования этой группы лиц на предмет моноклональных гаммапатий. Наиболее чувствительным и недорогим турбидиметрическим методом для скрининговой диагностики является Freelite-метод количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов. Все больные с плазмоклеточными дискразиями и лимфопролиферативными заболеваниями входят в группу риска AL-амилоидоза [26-34].
  - У пациентов с морфологически подтвержденным амилоидозом диагностика AL-амилоидоза предполагает проведение иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов — иммунофиксации сыворотки и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов (Freelite) [26-35].
  - Помимо выявления моноклональной гаммапатии, диагностика плазмоклеточной дискразии предполагает выявление и оценку количества плазмочитов костного мозга, а также их структурных особенностей. Применение цитогенетического исследования и иммунофенотипирования плазмочитов важно для уточнения клональности и злокачественности aberrантного клона плазматических клеток, в особенности в редких случаях неинформативности иммунохимического исследования крови и суточной мочи [26,33-34,36,37].
  - Важное значение в диагностике плазмоклеточных дискразий имеют также иммуногистохимические методы выявления патологического клона плазматических клеток. Это особенно важно для диагностики, типирования и лечения локального варианта AL-амилоидоза [35].
  - ATTR-амилоидоз следует подозревать у пациентов с полиневропатией, необъяснимым чередованием запоров и диареи, синдромом карпального канала, особенно при наличии полиневропатии, синдрома карпального канала, кардиомиопатии у родственников. Важными симптомами являются геморрагии, фестончатый край зрачка, потеря массы тела, снижение зрения [38-47].
  - Диагностика амилоидоза основывается на результатах морфологического исследования [1-2,39,48].
  - При системном амилоидозе для диагностики амилоидного поражения органа нет необходимости проводить его биопсию у больных с ранее верифицированным диагнозом амилоидоза по результатам биопсии другого органа. Однако точная диагностика возможна только с помощью морфологического исследования [1,48].
  - С целью выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Окончательный диагноз амилоидоза устанавливается при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете [1,39,48]. Для более точной диагностики амилоидоза применяют также метод окраски тиюфлафином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида [1,2].
  - При системном амилоидозе информативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). ATTR-амилоид отличается слабой конгофилией. По этой причине выявить этот тип амилоида нередко удается только при повторных биопсиях из разных органов — аспирационной биопсии подкожной жировой клетчатки, биопсии слюнных желез губ и др. Наиболее эффективна биопсия пораженного органа [1-2,39,48]. У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид необходимо подвергать ткань, удаленную при оперативной декомпрессии запястного канала.
  - Не рекомендуется проводить биопсию подкожной жировой клетчатки у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, так как в местах инъекций инсулин может агрегировать и формировать амилоидные депозиты [48].
  - Для дифференциальной диагностики АА-амилоидоза от AL- и ATTR-амилоидоза используют окрасочные методы при тщательном учете клинических предпосылок разных типов амилоидоза [48,49].
  - Наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование. Поскольку некоторые антисыворотки могут давать перекрестные реакции с разными типами амилоида, исследование целесообразно проводить с панелью антисывороток. Для неспециализированных терапевтических и нефрологических стационаров рекомендуется применение панели антисывороток к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, легким цепям иммуноглобулинов  $\lambda$  и  $\kappa$ , транстирети-ну. Важно также использовать антисыворотки к фибриногену [36,50].
  - Для диагностики ATTR-амилоидоза необходимо генетическое исследование на наличие мутации гена транстиретины [39].

### Клинические проявления

Для вторичного АА-амилоидоза характерно более раннее начало, чем для AL-амилоидоза (средний возраст больных составляет около 40 и 65 лет, соответственно). ATTR-амилоидоз, несмотря на наследственную приро-



ных амилоидозом сердца наблюдается утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка (чаще симметричное), которое не сопровождается электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда. У части больных отмечается снижение вольтажа зубцов на ЭКГ, хотя отсутствие этого признака не исключает диагноз амилоидоза сердца. Нарушение диастолической функции левого желудочка (рестриктивный тип) приводит к развитию сердечной недостаточности, которая быстро прогрессирует, плохо поддается лечению и почти у 50% пациентов оказывается причиной смерти. Кроме того, у больных амилоидозом сердца часто наблюдаются различные аритмии и нарушения проводимости.

При AL-амилоидозе и особенно ATTR-амилоидозе часто встречается ортостатическая артериальная гипотензия — вариант сосудистой недостаточности, при которой сосуды теряют способность поддерживать нормальное артериальное давление в условиях ортостатических нагрузок. Она проявляется ощущением дурноты и потемнением в глазах в ортостазе в сочетании с резким снижением АД. Обычно этот симптом связан с дисфункцией автономной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов). Тяжелая ортостатическая гипотензия сопровождается обмороками, а иногда приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

Поражение желудочно-кишечного тракта может проявляться, особенно при AL-амилоидозе, тяжелой диареей или динамической непроходимостью, которые чаще связаны с нарушениями моторики кишечника вследствие дисфункции автономных нервных сплетений. Иногда выявляют изъязвления или перфорацию стенок с возможным кровотечением. При поражении пищевода возможна дисфагия.

Поражение печени при AA- и AL-типах амилоидоза наблюдают практически в 100% случаев. Функция печени чаще остается сохранной, редким признаком амилоидоза печени является внутрипеченочная портальная гипертензия. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутрипеченочные кровотечения.

Увеличение селезенки, обусловленное амилоидным поражением, отмечается у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени.

Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической соматической и автономной невропатии, отмечают у 17-35% больных AL-амилоидозом и практически у всех пациентов с наследственной амилоидной полиневропатией разных типов (ATTR, AApоA1 и др.). В большинстве случаев развивается дистальная симметричная полиневропатия с неуклонно прогрессирующим течением, различные дисфункции автономной нервной системы. Реже выявляют двусторонний синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва депозитами амилоида.

Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных AL-амилоидозом. Помимо параорбитальных геморра-

гий описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания, склеродермоподобная индурация кожи.

Амилоидные отложения в мышцах чаще встречаются при AL-амилоидозе. Макроглоссия — патогномоничный симптом AL-амилоидоза, развивающийся примерно у 20% пациентов.

Редким проявлением амилоидоза, описанным при AL- и, в особенности, ATTR-типах, бывает поражение глаз (сухой кератоконъюнктивит, вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела, дисфункции зрачка).

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

### Рекомендации:

- Наиболее типичное проявление амилоидоза почек — изолированная протеинурия более 0,5 г/сут, чаще нефротического уровня. Иногда при множественной миеломе важное значение приобретает иммунохимическое электрофоретическое исследование мочи для отличия альбуминурии в рамках амилоидоза и протеинурии переполнения (наличие в моче белка Бенс-Джонса, реакция термореципитации белка Бенс-Джонса не обладает достаточной информативностью). Для установления связи протеинурии с амилоидозом необходимо также исключить протеинурию, связанную с диабетической нефропатией и гипертонической почкой [4,5,29,48,51-56].
- На амилоидоз сердца указывает утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12 мм при эхокардиографии, особенно в сочетании с низкоамплитудной ЭКГ. Дифференциальный диагноз проводят с гипертрофией левого желудочка, которая может быть следствием артериальной гипертензии, аортальных пороков, гипертрофической кардиомиопатии и других причин [29,37-39,42,48,51-53,57-62].
- Характерное проявление амилоидоза сердца — низкая амплитуда желудочковых комплексов на ЭКГ (менее 5 мм в отведениях от конечностей). Патологические Q-зубцы у больных амилоидозом нередко являются псевдоинфарктными (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения), однако при амилоидозе коронарных артерий возможно развитие и истинного инфаркта миокарда [29,37-39,42,48,51-53,56-62].
- При амилоидозе сердца наблюдается рестриктивное нарушение диастолической функции левого желудочка, фракция выброса часто остается нормальной, или степень ее снижения не соответствует тяжести сердечной недостаточности [29,37-39,42,48,51-53,56-62].
- Всем больным с амилоидозом сердца необходимо проведение стандартной эхокардиографии с доплеро-

- рометрической оценкой трансмитрального кровотока, при наличии технической возможности оправдано также проведение тканевой доплерометрии миокарда для более точной оценки внутрисердечной гемодинамики. В стандарт обследования больных амилоидозом сердца входят также ЭКГ и суточное мониторирование АД и ЭКГ [1,2,29,37-39,42,48,51-53,56-62].
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда и имеет особое диагностическое значение при “изолированном” поражении сердца [48,56,60-62].
  - Амилоидную инфильтрацию сердца позволяет выявить также скintiграфия миокарда с пирофосфатом технеция, особенно при наличии трудностей в морфологической диагностике АТТН-амилоидоза, для которого характерна слабая конгофилия пораженных тканей. Интенсивное накопление радиоактивного препарата в миокарде (2+/3+) в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный АТТН-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз АL-амилоидоза (рис. 1) [39,42,58-59,62].
  - Диагноз амилоидоза сердца может быть подтвержден при биопсии миокарда. Однако проведение этого исследования обычно не требуется при наличии типичных эхокардиографических изменений у пациентов с амилоидозом, установленным при биопсии другого органа, например, почки или слизистой оболочки прямой или двенадцатиперстной кишки.
  - Диагностика периферической амилоидной полиневропатии основывается на клинической оценке неврологических проявлений: обычно выявляют различные нарушения чувствительности, в частности температурной и болевой. Из-за поражения преимущественно мелких немиелинизированных волокон электромиография и исследование скорости проведения нервного импульса обычно неинформативны для ранней диагностики амилоидной полиневропатии [38,39]. Доминирование жалоб, связанных с поражением нервной системы, является отличительной чертой АТТН-амилоидоза.
  - Электромиография наряду с другими нейрофизиологическими методами (количественное сенсорное тестирование, конфокальная микроскопия нервов роговицы, оценка состояния интраэпидермальных нервных волокон в биоптате кожи) может использоваться для оценки характера (признаки аксонального и/или аксонально-демиелинизирующего типа поражения двигательных и чувствительных волокон нервов конечностей) и тяжести неврологических нарушений. Электромиография в сочетании с ультразвуковым исследованием периферических нервов позволяет объективизировать их повреждение в анатомически узких каналах (туннельные невропатии) [38,39].
  - Признаками I стадии амилоидной полиневропатии являются незначительные нарушения чувствительности по полиневропатическому типу, более выраженные в ногах, пациент сохраняет способность к самостоятельной ходьбе. При II стадии полиневропатии из-за нарастания чувствительных и присоединения двигательных нарушений в виде нижнего периферического преимущественно дистального парализа походка пациента нарушается, требуется опора на трость или костыли. На III стадии тяжелые двигательные нарушения приковывают пациента к постели, передвижение возможно только на инвалидной коляске [38,39,46].
  - Поражение вегетативной нервной системы чаще всего проявляется ортостатической гипотензией разной степени тяжести. Однако систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. может быть обусловлено низким сердечным выбросом у больных с сердечной недостаточностью или гиповолемией при тяжелом нефротическом синдроме. Другие частые проявления поражения вегетативной нервной системы – моторная диарея, дисфункция мочевого пузыря, половой сферы, гипогидроз [1,2,38,51]. Наряду с моторной диареей причиной значительного (на 9-18 кг) снижения массы тела могут быть нарушения трофики мышц [38,39].
  - Двусторонний синдром запястного канала наиболее характерен для АТТН-,  $\beta_2$ M- и АL-амилоидоза и проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кистей с постепенной атрофией мышц тенара [38,39].
  - МРТ головного мозга с контрастным усилением проводят при наличии клинических признаков поражения центральной нервной системы [38,39].
  - Основным признаком амилоидоза печени является ее увеличение, наиболее специфична гепатомегалия более 15 см по данным компьютерной томографии. У больных амилоидозом печени обычно выявляют также холестаза (повышение активности щелочной фосфатазы и/или  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). Ложная диагностика амилоидоза печени возможна у больных с тяжелой застойной правожелудочковой недостаточностью [2,4,48,51].
  - Для выявления амилоидоза печени, селезенки и почек всем пациентам проводят ультразвуковое исследование этих органов, в некоторых случаях необходимо проведение компьютерной томографии брюшной полости [2,48].
  - Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки желудочно-кишечного тракта возникает редко, такую диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно вовлечение желудочно-кишечного тракта при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов желудочно-кишечного тракта не является критерием

его поражения, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника [1-2,5,48,52].

- Нодулярный легочный и трахеобронхиальный амилоидоз за редким исключением – это проявление локального AL-амилоидоза. Для системного AL-амилоидоза характерно обнаружение диффузного интерстициального легочного амилоидоза. В связи с редкостью дыхательной недостаточности необходимости в морфологической верификации легочного амилоидоза обычно не возникает. Наиболее информативным методом диагностики амилоидоза легких является компьютерная томография [1,2,48]. У больных локальным трахеобронхиальным AL-амилоидозом важными методами мониторинга течения заболевания являются ларингоскопия и бронхоскопия [27,48].
- На амилоидоз плевры указывает рецидивирующий плевральный выпот, который не зависит от эффективности лечения отекающего синдрома, обусловленного сердечной недостаточностью или нефротическим синдромом. При амилоидном поражении плевры жидкость, полученная во время пункции плевральной полости, нередко содержит примесь крови. При амилоидозе плевры эвакуация плеврального выпота, как правило, малоэффективна из-за быстрого его накопления [1,2,48].
- Поражение мягких тканей характерно для AL-амилоидоза. Макроглоссия с инфильтрацией дна ротовой полости и периорбитальная пурпура (и кожные геморрагии на теле) патогномоничны для этого типа амилоидоза. Возможны также псевдогипертрофия скелетных мышц с развитием мышечной слабости, лимфаденопатия, амилоидоз височной артерии [1,2,39,48,52].
- Признаками прогрессирования амилоидоза сердца являются дальнейшее утолщение миокарда (на 2 мм и более), увеличение функционального класса сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более. Показатели тяжести амилоидоза сердца – увеличение уровня NT-proBNP (особенно более 1800 нг/л) и тропонинов (тропонин Т более 0,025 нг/мл). Критериями прогрессирования амилоидоза почек считают увеличение протеинурии (на 50% от исходного уровня, как правило на 1 г/сут и более) и сывороточного уровня креатинина (на 25% и более от исходного). Информативным критерием прогрессирования амилоидоза печени является увеличение активности щелочной фосфатазы на 50% от исходной. Прогрессирование полиневропатии объективизируют на основании результатов стимуляционной электромиографии и других нейрофизиологических и нейровизуализационных методов обследования (см. выше). Важным показателем тяжести больных AL-амилоидозом является разница в содержании свободных легких цепей иммуноглобулинов более 180 мг/л, установленная методом Freelite [2,38,51,48,60,61,64].

### Лечение системного амилоидоза

Целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение агрессивных методов лечения. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью лечения, включает стабилизацию или восстановление функции жизненно важных органов, а также предотвращение функциональных нарушений с увеличением продолжительности жизни больных. Лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности сердечной недостаточности, аритмии, отекающего синдрома, коррекцию артериальной гипотензии и др.

#### Лечение AA-амилоидоза

Цель терапии AA-амилоидоза – подавление продукции белка-предшественника SAA (вплоть до устойчивой нормализации), что достигается активным лечением хронического воспаления (в том числе субклинического). Это позволяет уменьшить клинические проявления и предотвратить прогрессирование амилоидной нефропатии и существенно улучшить прогноз.

#### Рекомендации:

- Основной стратегией лечения AA-амилоидоза является эффективное подавление воспаления. Лечение должно проводиться вне зависимости от клинической активности воспалительного заболевания до нормализации уровня маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка (предпочтительно применение высокочувствительного метода измерения) и/или SAA [10-13,63,66-77].
- Больным ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартропатиями необходима постоянная пожизненная базисная терапия. Предпочтение отдают генно-инженерным биологическим препаратам, в том числе ингибиторам фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6, ритуксимабу. После оценки эффективности и безопасности базисной терапии оправдано присоединение терапии колхицином в дозе 2 мг/сут [10-13,63,66-77].
- Препаратом выбора при периодической болезни и тяжелой рецидивирующей подагре является колхицин в дозе 2 мг/сут. Начальная доза препарата составляет 0,5 мг/сут, затем ее постепенно увеличивают до целевой под контролем клинического анализа крови и сывороточного уровня креатинина. Для предупреждения осмотической диареи, обусловленной колхицином, возможно временное назначение ферментных препаратов. Дозу колхицина снижают до 1 мг/сут у больных с хронической болезнью почек 4-5 стадии [1,2,4,69]. При неэффективности колхицина показано назначение ингибиторов интерлейкина-1, в частности канакиумаба.

- При криопиринопатиях, TRAPS препаратами выбора являются ингибиторы интерлейкина-1, к которым присоединяют колхицин [18,19,74-77].
- При хронических нагноениях важное значение имеет хирургическое лечение. В дальнейшем или одновременно проводят лечение димексидом (5-10 г/сут в разведении большим количеством соков – томатного, гранатового и др.). Препарат предпочтителен при легочных нагноениях [1-2,4,6,31].

### Лечение AL-амилоидоза

При AL-амилоидозе, как и при множественной миеломе, целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. В отличие от множественной миеломы, принципиальной задачей лечения AL-амилоидоза является по возможности полная элиминация патологического клона. В связи с быстрым прогрессированием заболевания важное значение имеет применение быстродействующих схем лечения на основе бортезомиба. По мере достижения ремиссии у некоторых больных применяют высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. При строгом подборе больных с исключением противопоказаний к этой терапии эффект достигают у 60% больных. У больных с клиническими симптомами амилоидоза сердца, ортостатической гипотензией, диареей, желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, а также у лиц старше 70 лет с амилоидным поражением двух и более систем организма проведение высокодозной химиотерапии не рекомендуется. Тяжелый агранулоцитоз и другие осложнения существенно ограничивают ее применение. Проводят также лечение талидомидом или леналидомидом. Колхицин при AL-амилоидозе не эффективен.

### Рекомендации:

- Основной стратегией лечения AL-амилоидоза является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга. После достижения гематологической ремиссии проводят противорецидивное лечение в течение не менее 12 месяцев. В этот период при отсутствии противопоказаний возможна высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, которая позволяет достичь длительной ремиссии [2,26,37,56,57,65,78,79].
- Полный гематологический ответ диагностируют на основании исчезновения моноклональных амилоидогенных иммуноглобулинов по данным иммунофиксации крови и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов методом Fcelite (нормальный уровень легких цепей  $\kappa$  – менее 19,4 мг/л,  $\lambda$  – менее 26,3 мг/л, нормальное соотношение легких цепей в пределах 0,26-1,65). При снижении уровня свободных легких цепей на 50% от исходного диагностируют частичный ответ, критерием очень хорошего частичного ответа является разница между содержанием двух типов легких цепей иммуноглобулинов менее 40 мг/л [37, 60,61,64].
- Клинический эффект терапии в первую очередь оценивают по динамике кардиологических и ренальных показателей. Особо выделяют NT-proBNP-ответ (снижение уровня маркера на 30% и более или на 300 нг/л и более у пациентов с исходным уровнем более 650 нг/л). С клиническим эффектом лечения больше коррелирует почечный ответ (снижение протеинурии на 75% и более, повышение сывороточного креатинина не более 25% от исходного). Ответ со стороны других органов не обладает существенной прогностической информативностью. Эффективность лечения амилоидоза печени оценивают по снижению активности щелочной фосфатазы (на 50% и более) и уменьшению размеров печени (краниокаудальный размер по данным КТ должен уменьшиться на 30% в течение года после достижения гематологической ремиссии). Эффективность лечения амилоидной полиневропатии определяют, главным образом, по результатам клинического неврологического осмотра. Уменьшение амилоидных депозитов в мягких тканях может быть оценено по данным компьютерной томографии или МРТ. Эффективным методом оценки общего содержания амилоида в тканях служит сцинтиграфия с радиоактивным амилоидным R-компонентом [2,26,37,57,60,61,64].
- Учитывая возможность достижения быстрого гематологического ответа, терапией первой линии, особенно у больных с высоким риском быстрого прогрессирования, считают комбинированные схемы на основе бортезомиба, например, трехкомпонентная схема: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или подкожно (1, 5, 8 и 11-й дни цикла), мелфалан 0,15 мг/кг внутрь (с 1-го по 4-й день) и дексаметазон 20 мг/сут внутрь (1, 5, 8 и 11-й дни). Для большей безопасности предпочтительно подкожное введение бортезомиба. Если в дальнейшем планируется высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками мелфалан в составе трехкомпонентной схемы заменяют на циклофосфамид (400 мг внутривенно капельно в 1, 8, 12-й дни), который не вызывает истощение пула стволовых клеток в костном мозге. Курсы химиотерапии на основе бортезомиба проводят каждые 4 недели (всего 8 курсов). Одновременно назначают омега-3 жирные кислоты (для профилактики тромбозов при применении высоких доз дексаметазона), при наличии показаний – антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир [65,78,79].
- Не менее эффективна схема терапии мелфаланом (внутри 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й день) и дексаметазоном (внутри 20 мг/сут в дни 1-4, 9-12 и 17-21) каждые 4-6 недель. Основным недостатком этой схемы является медленное формирование гематологического ответа, что делает ее менее перспективной у боль-

ных с высоким риском быстрого прогрессирования амилоидоза. Одновременно назначают омепразол, низкомолекулярные гепарины (для профилактики тромбозов при применении высоких доз дексаметазона), при наличии показаний — антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир [1,2,37,56,57,65,78,79].

- У тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью может применяться схема терапии мелфаланом (внутри 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й дни) и преднизолоном (0,8 мг/кг с 1-го по 7-й день). Однако эффективность этой схемы ограничена [1,2,56,57,65,78,79].

#### *Лечение ATTR-амилоидоза*

До недавнего времени единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, секретирующей нормальный транстиретин. Поскольку 98% всего сывороточного транстиретина синтезируется печенью, это позволяло прервать продукцию мутантного транстиретина. Трансплантация печени существенно замедляет прогрессирование ATTR-амилоидоза, а 20-летняя выживаемость больных после трансплантации составляла 55,3% [36]. Однако уже имеющиеся массы амилоида способны выступать в роли ядра нуклеации для новых депозитов амилоида на основе нормального транстиретина (амилоидускоряющая субстанция). В настоящее время у больных с ранними стадиями ATTR-амилоидной полиневропатии апробированы консервативные методы стабилизации тетрамерной структуры мутантного транстиретина и, следовательно, подавления его амилоидогенности. Один из таких препаратов — тафамидис замедлял на 52% ( $p=0,027$ ) прогрессирование неврологических нарушений у больных ATTR-амилоидозом, сохраняя функцию периферических соматических и автономных нервных волокон [12]. В клиническом исследовании III фазы лечение тафамидисом по сравнению с плацебо у больных с ATTR-амилоидозом сердца вызывало снижение общей смертности и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и задерживало ухудшение функциональной активности [81]. В Российской Федерации применение тафамидиса зарегистрировано только для лечения ATTR-амилоидоза с периферической полиневропатией.

В качестве стабилизатора транстиретина изучается также дифлюнизал из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, однако его эффективность показана только в экспериментальных условиях.

#### **Рекомендации:**

- Трансплантация печени остается одним из методов лечения ATTR-амилоидоза. Наилучших показателей выживаемости удается достичь у больных моложе 50 лет с небольшой длительностью заболевания, нормальным индексом массы тела и мутацией *Val30Met*. Эффективность трансплантации печени существенно ниже у больных с III стадией полиневропатии, орто-

статической гипотензией, хронической сердечной недостаточностью, удлинением комплекса QRS более 120 мс и утолщением межжелудочковой перегородки [2,38-40,43-46].

- Больным ATTR-амилоидозом с периферической невропатией рекомендуется пожизненный прием тафамидиса в дозе 20 мг/сут внутрь, который обладает хорошим профилем безопасности [38-40,43-46,80].

#### *Заместительная почечная терапия*

#### **Рекомендации:**

- Поскольку ХПН служит одной из основных причин смерти больных системным амилоидозом, проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от его типа, сопоставима с выживаемостью больных другими системными заболеваниями и сахарным диабетом. При этом хорошую и удовлетворительную реабилитацию отмечают у 60% пациентов с AA- и AL-типами амилоидоза. Основной причиной смерти больных амилоидозом при проведении гемодиализа являются сердечно-сосудистые осложнения. Амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, учитывая отсутствие необходимости в постоянном сосудистом доступе и меньший риск артериальной гипотензии во время процедуры диализа. У больных AL-амилоидозом во время процедуры возможно удаление легких цепей иммуноглобулинов [1-4,6,28,48].
- Трансплантация почки эффективна при системном амилоидозе: 5-летняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65% и 62%, соответственно, и сопоставима с таковыми в других группах больных с ХПН. Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и желудочно-кишечного тракта. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он служит причиной потери трансплантата всего у 2-3% пациентов [1-4,6,28,48].

#### *Симптоматическая терапия*

#### **Рекомендации:**

- Больным амилоидозом противопоказаны сердечные гликозиды и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), которые могут накапливаться в амилоиде, в то время как  $\beta$ -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ следует применять осторожно. Основа лечения застойной сердечной недостаточности при амилоидозе сердца — петлевые диуретики, хотя ортостатическая гипотензия может ограничивать применение этих препаратов, как и  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ [1,2,31,45,49,52,58].

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При наличии желудочковых тахикардий, сопровождающихся высоким риском внезапной сердечной смерти, показана установка искусственного кардиоверттера-дефибриллятора, а при синдроме слабости синусового узла и атрио-вентрикулярной блокаде – имплантация искусственного водителя ритма [2,38,39,45,52,53,58].
- Для лечения ортостатической гипотензии могут быть использованы минералокортикостероиды или глюкокортикостероиды, хотя их применение может привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Возможно назначение  $\alpha$ -адреномиметика мидодрина (Гутрон), однако его применение требует осторожности [1,2,39,42,45,52,58].
- Для контроля кишечной моторики высокую эффективность показали пролонгированные препараты соматостатина (октреотид-лонг 20 мг один раз в месяц) [1,2,38,39,49].
- При деструкции стекловидного тела у больных АТТР-амилоидозом может потребоваться витрэктомия. При наличии неконтролируемой глаукомы производят трабекулэктомию [39].
- Для купирования невропатической боли у пациентов с амилоидной невропатией рекомендовано использование адывантных анальгетиков (антиконвульсанты и антидепрессанты) [39].

## Конфликт интересов: нет.

<sup>1</sup>Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>2</sup>Кафедра факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>3</sup>Кафедра неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, Казань, <sup>4</sup>Кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, <sup>5</sup>Центр заболеваний периферической нервной системы, лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, <sup>6</sup>Кафедра факультетской терапии, лаборатория кардиомиопатий Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, <sup>7</sup>Отделение нефрологии №24 ГБУ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, кафедра нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, <sup>8</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>9</sup>Институт сердца и сосудов, НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, <sup>10</sup>РОО “Общество специалистов по нервно-мышечным болезням”, Москва, <sup>11</sup>Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ НМИЦ Кардиологии, Москва

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. Клиническая медицина 2005;6:12-20. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Sarkisova IA. Amyloidosis in the elderly. Klinicheskaya medicina 2005;6:12-20 (In Russ.).]
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза. Врач 2007;6:38-41 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA. Treatment of amyloidosis. Vrach 2007;6:38-41 (In Russ.).]
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid 2016;23(4):209-13.
4. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. Врач 2019;30(5):3-11 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Tao PP. Optimization of the management strategy for patients with secondary AA-amyloidosis. Vrach 2019;30(5):3-11 (In Russ.).]
5. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine (Baltimore) 1991;70(4):246-56.
6. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356(23):2361-71.
7. Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y. Protective molecules – C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence

- and clinical significance in autoimmunity. J Clin Immunol 2005;25(6):582-91.
8. Szalai AJ. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. Clin Dev Immunol 2004;11(3-4):221-6.
  9. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001;38(2-3):189-97.
  10. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapoglu O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002;61(1):79-81.
  11. Duzova A, Bakaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2003;21(4):509-14.
  12. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzgen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford) 2006;45(6):746-50.
  13. Wittkowski H, Frosch M, Wulfraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum 2008;58(12):3924-31.
  14. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum 2004;50(4):1286-95.
  15. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, et al. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2010;69(4):677-82.
  16. Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, et al. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. Genomics 2001;72:272-7.
  17. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. Clin Immunol Orlando Fla 2013;147(3):155-74.
  18. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum 2002;46(12):3340-8.
  19. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med 2006;355(6):581-92.
  20. Toutou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat 2004;24(3):194-8.
  21. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in *MVK* encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet 1999;22(2):175-7.
  22. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;1:13.
  23. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. Pediatrics 2012;129(2):335-9.
  24. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics 2011;128(1):152-9.
  25. Gershoni-Baruch R, Briker R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2003;48(4):1149-55.
  26. Мрыхин Н.Н., Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В. и др. Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. Врач 2019;30(2):54-60 [Mrykhin NN, Lysenko LV, Chebotareva NV, et al. Frequency of detection and variants of monoclonal gammopathy in patients of a multidisciplinary therapeutic hospital. Vrach 2019;30(2):54-60 (In Russ.).]
  27. Тао П.П., Рамеев В.В., Рамеева А.С. и др. Проблемы диагностики и лечения локального АЛ-амилоидоза. Клин фармакол тер 2019;28(3):26-33 [Tao PP, Rameev VV, Rameeva AS, et al. Problems of diagnosis and treatment of local AL-amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;29(3):26-33. (In Russ.).]
  28. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. Br J Haematol 1997;99:245-56.
  29. Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? Haematologica 2013;98(6):988-92.
  30. Bradwell AR. Serum free light chain analysis. 4th edition The Binding Site Ltd. 2006;285 p.
  31. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. Br J Haematol 2001;114:529-38.
  32. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814-26.
  33. Gertz MA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Diagnosis and Treatment. New York:Springer 2014;311 p.
  34. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009;23(12):2210-21.
  35. Owen-Casey MP, Sim R, Cook HT, et al. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies. J Clin Pathol 2014;67:661-6.
  36. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002;346:1786-91.
  37. Muchtart E, Buadi F, Dispenzieri A, Gertz M. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. Acta Haematol 2016;135:172-90.
  38. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный АТТР-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019;15(3):349-58. [Rameev VV, Miasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. Rational pharmacotherapy in cardiology 2019;15(3):349-58 (In Russ.).]
  39. Adams D, Suhr O, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.

- Curr Opin Neurol 2016;29(suppl 1):14-26.
40. Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. и др. Не VAL30MET-транстиретинская амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал 2018;2(154):121-128 [Gudkova AJ, Polyakova AA, et al. Non-Val30Met-trans thyretin amyloid cardiomyopathy. Review of literature, data and clinical case. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2018;2(154):121-8 (In Russ.)].
  41. Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. BMC Med Genet 2013;14:88.
  42. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585-94.
  43. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14(3):435.
  44. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(9):1036-43.
  45. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013;20(8):31.
  46. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, et al. Current and future treatment of amyloid neuropathies. Expert Rev Neurother 2014;14(12):1437-51.
  47. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(2):152-8.
  48. 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(4):319-28.
  49. Hans LA, Nienhuis JB, Hazenberg BPC. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. Kidney Dis 2016;2:10-9.
  50. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. Nature Gen 1993;3:252-6.
  51. Rameeva A, Vedanova K, Rameev V, et al. The critical role of chronic kidney disease in the progression of AL-amyloid cardiopathy. Amyloid 2019;26(S1):109-10
  52. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32(1):45-59.
  53. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79:1817-22.
  54. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. Br J Haematol 2013;161:525-32.
  55. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005;35(1):57-64.
  56. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. Kidney Int 2017;92(6):1476-83.
  57. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. Клин фармакол тер 2019;29(2):49-57 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic value of heart disease in patients with systemic AL-amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;29(3):26-33 (In Russ.)].
  58. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. Ann Med Interne (Paris) 2000;151: 611-617.
  59. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart 2011;97(1):75-84.
  60. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012;30:4541-9.
  61. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012;30:989-95.
  62. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133(24):2404-12.
  63. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349:583-96.
  64. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. Blood 1991;77:257-62.
  65. Merlini G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis. Blood 2012;119: 4343-5.
  66. Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:4025-8.
  67. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. Ann Med 2012;44(7):664-73.
  68. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum 2004;50(2):607-12.
  69. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972; 287(25):1302.
  70. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum 2008;58(6):1823-32.
  71. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006;440(7081):237-41.
  72. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J.A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9(2):R28.
  73. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. Ann Rheum Dis 2007;66(12):1683-1684.
  74. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20(5):879-96.
  75. Tunca M, Kirkali G, Soyutürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999;353(9162):1415.
  76. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98(3):851-59.
  77. Kueemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum 2011;63(3):840-9.
  78. 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;88:2801-6.
  79. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004;103(10):3960-3.
  80. Gundapaneni BK, Sultanb MB, Keohaneb DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neur 2018;25:464-8.
  81. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379(11):1007-16.

### Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis

L.V. Lysenko (Kozlovskaya)<sup>1</sup>, V.V. Rameev<sup>1</sup>, S.V. Moiseev<sup>1</sup>, O.V. Blagovaz<sup>1</sup>, E.I. Bogdanov<sup>1</sup>, G.E. Gendliir<sup>1</sup>, D.A. Grishina<sup>2</sup>, A.Ya. Gudkova<sup>3</sup>, E.V. Zakharova<sup>4</sup>, O.E. Zinovyeva<sup>5</sup>, O.M. Moiseeva<sup>6</sup>, S.S. Nikitin<sup>7</sup>, V.A. Parfenov<sup>8</sup>, N.A. Suponeva<sup>5,10</sup>, S.N. Tereshenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Department of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>3</sup>Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, <sup>4</sup>Department of Internal Diseases, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, <sup>5</sup>Scientific Center for Neurology, Moscow, <sup>6</sup>Department of Internal Diseases, Pavlov St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, <sup>7</sup>Department of Nephrology, Botkin Hospital, Moscow, Evdokimov Moscow State Dentistry University, <sup>8</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>9</sup>Institute of Heart and Vessels, Almazov Scientific Medical Research Center, St-Petersburg, <sup>10</sup>Society of Specialists for Neuromuscular Diseases, Moscow, <sup>11</sup>Department of Myocardial diseases and Heart Failure, Scientific Medical Reseach Center of Cardiology, Moscow

The clinical guidelines summarize the current methods of diagnosis and treatment of systemic amyloidosis, including AA (secondary to chronic inflammatory diseases, that is, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, autoinflammatory disorders, osteomyelitis, malignancy, etc.), AL (a monoclonal plasma cell disorder that can be primary or associated with multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia) and ATTR (transthyretin amyloidosis associated with abnormal metabolism of wild-type transthyretin or with hereditary variants in the transthyretin gene). Diagnosis of amyloidosis that can be suspected clinically should be verified by tissue biopsy (Congo red staining and apple-green fluorescence under a polarizing microscope). The treatment goal in any type of amyloidosis is to reduce production of amyloid precursor proteins via treatment of chronic inflammation in AA-amyloidosis or eradication of the amyloidogenic plasma cell clone in AL-amyloidosis. Both variant and wild-type ATTR patients can be

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

treated with TTR tetramer stabilizers, e.g., tafamidis, that interfere with the deposition of misfolded transthyretin.

**Key words.** *Systemic amyloidosis, AL, AA, ATTR, clinical guidelines, diagnosis, treatment.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V.V. Rameev. Tareev Clinic of Inter-

nal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

**To cite:** Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24. (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.