https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-568-576

Check for updates

Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: клиническое наблюдение

О.В.Фесенко[1, 2] ✉, Н.Б.Ляпкова[1], А.Ю.Осминина[1], М.Ю.Чернов[1], В.П.Романов[1], А.Н.Фурсов[1], М.В.Дрозд[1], В.П.Поп[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Термин «амилоидоз» объединяет группу редких заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз) – одна из наиболее распространенных и тяжелых форм этой патологии, при которой поражаются сердце (у подавляющего большинства больных), почки, желудочно-кишечный тракт, нервная система, кожа. Без лечения от появления первых симптомов поражения сердца до летального исхода проходит от 6 до 12 мес. Трудности диагностики AL-амилоидоза обусловлены многообразием и неспецифичным характером клинических проявлений, необходимостью прижизненной морфологической верификации диагноза. Возможности лечения амилоидоза существенно расширились в последнее время и позволили радикально изменить прогноз заболевания, однако на эффект терапии можно рассчитывать только при ранней диагностике и отсутствии необратимого поражения органов. **Целью** работы являлась демонстрация сложности диагностики и возможности лечения AL-амилоидоза в случае его своевременного выявления. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует потенциал мультидисциплинарного подхода в ранней диагностике и лечении AL-амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациента, все данные которого обезличены.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д. м. н., профессору Е.С.Столяревич за помощь в оценке биопсийного материала почки и техническую поддержку.

© Фесенко О.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Фесенко О.В., Ляпкова Н.Б., Осминина А.Ю., Чернов М.Ю., Романов В.П., Фурсов А.Н., Дрозд М.В., Поп В.П. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 568–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-568-576

Difficulties in diagnosing and treating AL amyloidosis: a case from practice

Oksana V. Fesenko[1, 2] ✉, Nataliya B. Lyapkova[1], Anzhela Yu. Osminina[1], Mikhail Yu. Chernov[1], Vadim P. Romanov[1], Andrey N. Fursov[1], Mariya V. Drozd[1], Vasiliy P. Pop[1]

[1] Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

The term "amyloidosis" unites a group of rare diseases characterized by extracellular deposition of an insoluble fibrillar protein amyloid. Light chain amyloidosis (AL amyloidosis) is one of the most common and severe forms of this pathology that affects the heart (in the vast majority of patients), kidneys, gastrointestinal tract, nervous system, and skin. Without treatment, it takes from 6 to 12 months from the appearance of the first symptoms of heart damage to death. The diagnosis of AL amyloidosis is challenging due to the variety and non-specific nature of clinical manifestations and the need for morphological verification of the diagnosis. The possibilities of treating amyloidosis have significantly expanded recently and have made it possible to radically change the prognosis of the disease. However, the therapy can only take full effect with early diagnosis and the absence of irreversible organ damage. **The aim** of the work is to demonstrate the complexity of diagnosis of this condition and the available treatments for the timely identified AL amyloidosis. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the potential of a multidisciplinary approach for early diagnosis and treatment of AL amyloidosis.

Key words: AL amyloidosis, diagnosis, treatment.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Ethical review. This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of the patient, all of whose data is anonymized.
Acknowledgments. The authors express their gratitude to Doctor of Medicine, Professor E.S.Stolyarevich for assistance in assessing kidney biopsy material and technical support.
© Fesenko O.V. et al., 2025

For citation: Fesenko O.V., Lyapkova N.B., Osminina A.Yu., Chernov M.Yu., Romanov V.P., Fursov A.N., Drozd M.V., Pop V.P. Difficulties in diagnosing and treating AL amyloidosis: case from practice. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 568–576 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-4-568-576

Системные амилоидозы представляют собой расстройства различной этиологии, обусловленные синтезом и аномальным внеклеточным отложением патологически структурированных белков в различных органах и последующим тяжелым их повреждением. К настоящему времени установлено около 30 патологических типов основного фибриллярного белка амилоида [1]. При этом амилоидоз легких цепей (AL), ранее называвшийся первичным, является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм, поражающих примерно 10 человек на 1 млн в год [2]. AL-амилоидоз представляет собой заболевание плазматических клеток, при котором небольшой, медленно пролиферирующий клон, находящийся в костном мозге, секретирует нестабильные легкие цепи иммуноглобулина (Ig). Эти амилоидогенные свободные легкие цепи могут проникать в периферические органы, приводя к тяжелой дисфункции. В патологический процесс обычно включаются почки, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт и нервная система [3].

Симптоматика амилоидоза, зависящая от органа, преимущественно вовлеченного в заболевание, возникает на фоне множества неспецифических проявлений (лихорадка, потеря массы тела, повышенная утомляемость), часто неверно трактуемых, что затрудняет диагностику и задерживает начало лечения. Наиболее часто встречается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, протеинурия в программе нефротического синдрома, увеличение размеров различных органов вследствие отложения амилоида (гепатомегалия, макроглоссия, увеличение слюнных желез и т. д.). Поражение сердца, несомненно, является основным фактором, определяющим прогноза заболевания [2–4]. К сожалению, приблизительно у 70 % пациентов на момент установления диагноза уже поражено > 1 органа, при этом резко снижается эффективность терапии, возможности которой существенно расширились за последние годы.

Без лечения от появления первых симптомов поражения сердца (часто не диагностируемых) до летального исхода при AL-амилоидозе проходит от 6 до 12 мес. Наиболее частыми причинами летального исхода являются внезапная сердечная смерть и застойная сердечная недостаточность [3, 4].

В настоящее время для лечения пациентов с диагностированным AL-амилоидозом используется комбинация препаратов, воздействующих на амилогенный клон плазматических клеток в костном мозге, а именно – способных уничтожить его и остановить выработку патологичных амилоидных легких цепей. Эффективная химиотерапия индукции может обеспечить проведение в последующем аутологичной трансплантации стволовых клеток [5].

Целью работы явилась необходимость сфокусировать внимание клиницистов на встречаемости в повседневной врачебной практике и основных диагностических подходах к данной патологии, а также демонстрация возможности успешного лечения AL-амилоидоза при его своевременной диагностике.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 45 лет (1977 года рождения), военнослужащий, поступил 11.11.22 в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации с жалобами на лихорадку с ознобами, сухой кашель, одышку при минимальной нагрузке, слабость.

Считал себя больным в течение 6 мес., когда обратил внимание на появление отеков ног, одышки и утомляемости при привычной физической нагрузке с постепенным снижением ее переносимости. Продолжал работать, несмотря на то что в течение последнего месяца появились кашель и лихорадка (субфебрильная с постепенным усилением до фебрильных значений). Поводом к госпитализации послужили результаты электрокардиографии (ЭКГ) и компьютерной томографии (КТ), выполненных по программе плановой диспансеризации. На ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия (91 в минуту), *AV*-блокада I степени, низкий вольтаж, «инфарктоподобные» изменения (рис. 1).

По данным КТ выявлены изменения, трактованные как двусторонняя полисегментарная пневмония, более вероятно, смешанного генеза, осложненная двусторонним гидротораксом (рис. 2).

С диагнозом острый коронарный синдром, двусторонняя пневмония, вероятно, вирусно-бактериального генеза, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность I–II степени пациент госпитализирован в отделение реанимации.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Температура – 37,7 °С. Сознание ясное. Кожный покров с серым оттенком. Симметричные отеки голеней и стоп. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы не выслушивались. Артериальное давление – 100 / 65 мм рт. ст. Пульс – 112 в минуту, ритмичный. Отмечалось притупление перкуторного звука в нижних отделах легких с обеих сторон. В легких дыхание с жестким оттенком, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, преимущественно справа, с обеих сторон выслушивались рассеянные незвучные мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Сатурация – 98 %. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

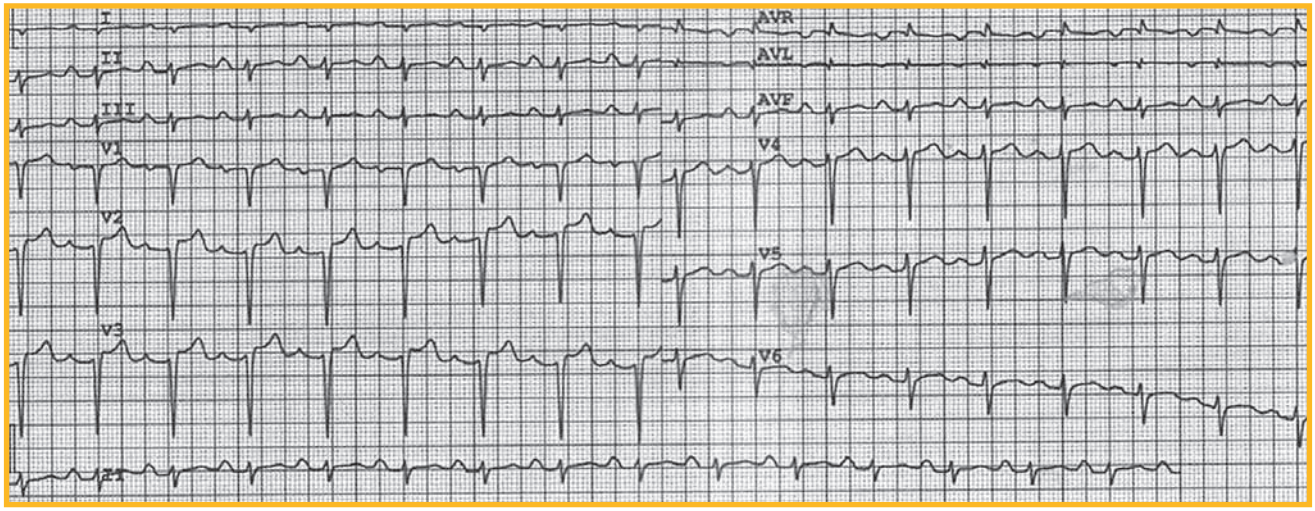

Рис. 1. Электрокардиограмма. Синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений – 91 в минуту, снижен вольтаж электрокардиографических зубцов, атриовентрикулярная блокада I степени (*PQ* – 0,24 с) по данным «псевдоинфарктной» электрокардиографии

Figure 1. Electrocardiogram. Sinus tachycardia, heart rate – 91 per minute, decreased voltage of electrocardiographic waves, first-degree atrioventricular block (*PQ* – 0.24 s) according to "pseudo-infarction" electrocardiographic data

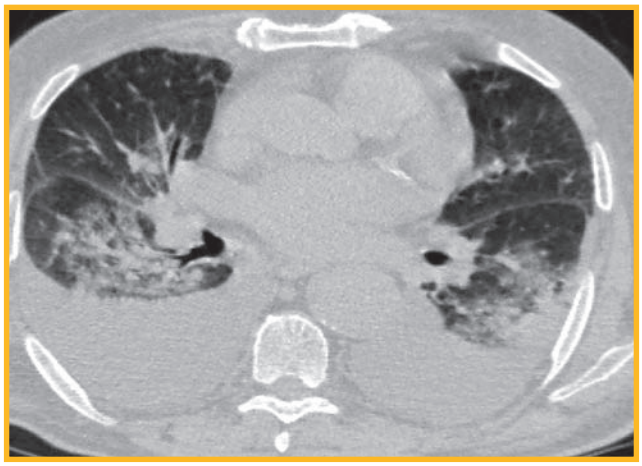

Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при поступлении. Визуализируются обширные зоны двусторонней консолидации на фоне гидроторакса

Figure 2. Computed tomography of the chest organs on admission. Extensive areas of bilateral consolidation are visualized against hydrothorax

во всех отделах, печень не выступала из-под реберной дуги, безболезненная. Перистальтика выслушивалась.

При поступлении под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) выполнена правосторонняя плевральная пункция, эвакуировано 1 200 мл транссудата (прозрачная желтоватая жидкость, содержание белка в которой составляло 19 г / л).

Отклонения лабораторных показателей:

- невысокий лейкоцитоз (9,1 × 10^9 / л);
- палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (9 %);
- повышение уровня С-реактивного белка до 116 мг / л;
- незначительное повышение тропонина Т до 80 нг / л (норма – 0–50 нг / л) без динамики в повторных анализах, выполненных через 6 ч (82 нг / л);
- повышение уровня NT-pro-BNP до 6 912 пг / мл;
- повышение уровня креатинина до 120 мкмоль / л (норма – 44–106 мкмоль / л);
- повышение уровня фибриногена до 6,3 г / л (норма – 2,0–4,0 г / л).

У пациента выявлен нефротический синдром:

- протеинурия в общем анализе мочи – 13 г / л;
- суточная протеинурия – 10,05 г;
- гипопротеинемия – до 47 г / л;
- гипоальбуминемия (альбумин – 26 г / л);
- повышение уровня холестерина до 6,7 ммоль / л).

С первых суток госпитализации пациента с учетом полиорганного поражения (сердце, легкие, почки), а также особенностей работы (постоянное пребывание в закрытом кондиционируемом помещении) проводился дифференциальный диагноз между пневмонией легионеллезной этиологии, миокардитом и амилоидозом.

Диагноз легионеллезная инфекция был отвергнут при получении отрицательных результатов на *Legionella pneumophila* по данным иммунохроматографического теста мочи на антигенурию, мокроты по данным полимеразной цепной реакции, сыворотки на антитела к *L. pneumophila*.

При выполнении трансторакальной эхокардиографии обращали на себя внимание увеличение толщины стенок как левого (ЛЖ) (до 1,2 см в диастолу), так и правого (ПЖ) (до 0,6 см в диастолу) желудочков, признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (индекс массы миокарда – 96 г / $м^2$, относительная толщина стенки – 0,52), незначительный перикардиальный выпот (рис. 3) при сохраненной фракции выброса ЛЖ (66 %), но с нарушениями диастолической функции по рестриктивному типу.

Подобные изменения наводили на мысль о возможном амилоидозе сердца, при этом потребовалось расширить объем исследования. При оптимальной визуализации сердца проведена оценка продольной систолической деформации миокарда ЛЖ с использованием технологии спекл-трекинг. Значительное снижение показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) до –8,3 % в сочетании с существенным увеличением относительной апикальной продольной деформации (индекс *Relativeapical longitudinal strain* – LS) до 1,6 указывало на вероятный амилоидоз сердца. При анализе диаграммы типа «бычий глаз» характер распределения значений показателя продольной деформации по различным отделам стенок ЛЖ также являлся типичным для амилоидоза сердца. Определялись относительно сохраненная деформация в области апикальных отделов и значительно сниженная деформация в базальных и средних отделах (рис. 4).

Пульмонология • Pul'monologiya. 2025; 35 (4): 568–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-568-576

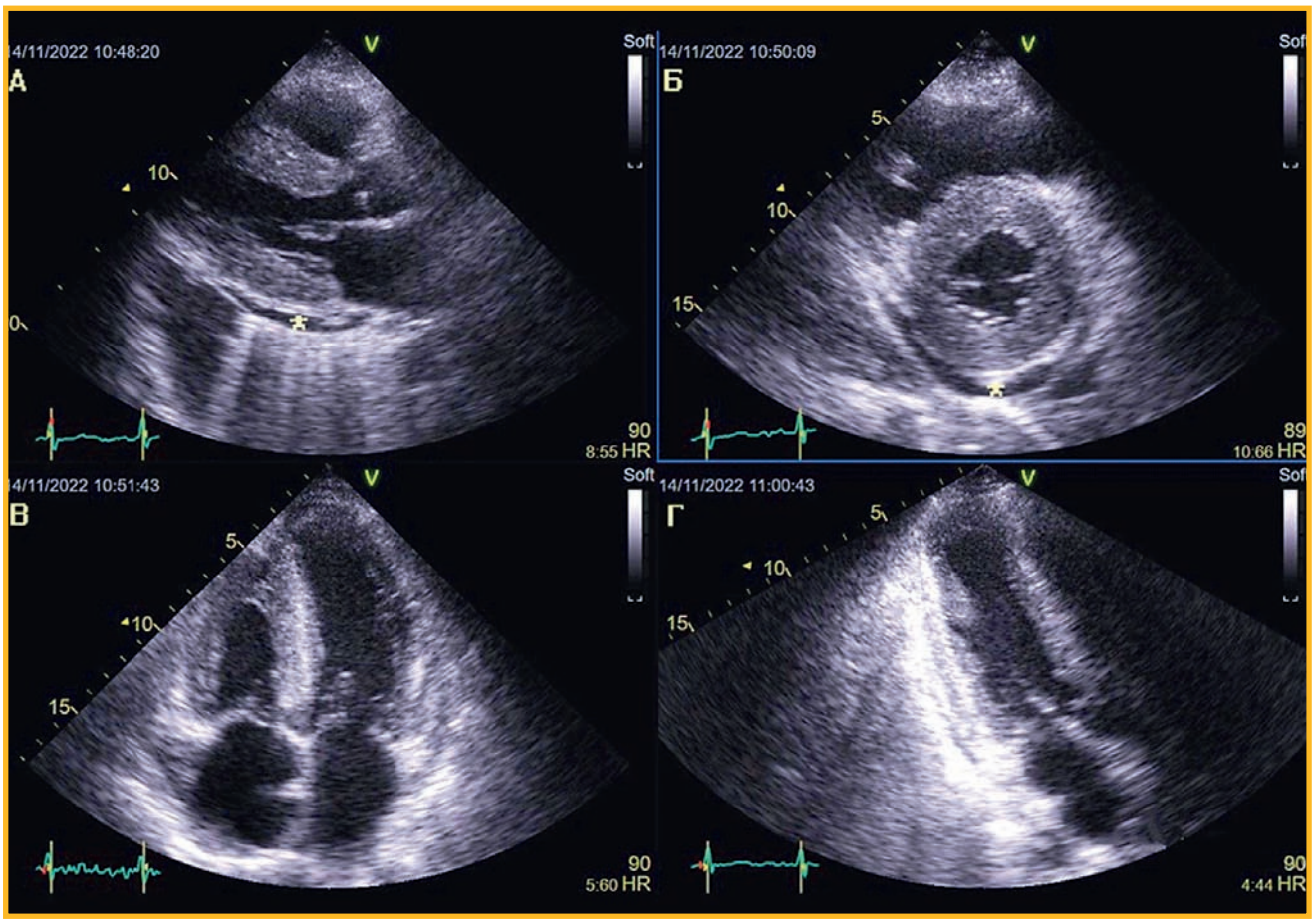

Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография. Увеличение толщины стенок правого и левого желудочков, концентрическое ремоделирование левого желудочка и незначительный перикардиальный выпот*; панель А – парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка*; панель В – парастернальная позиция по короткой оси на уровне базальных отделов левого желудочка; панель С – апикальная четырехкамерная позиция; панель D – апикальная позиция по длинной оси левого желудочка (трехкамерная)
Примечание: * – незначительный перикардиальный выпот.

Figure 3. Transthoracic echocardiography. Increased right and left ventricular wall thickness, concentric left ventricular remodeling, and mild pericardial effusion*. Panel A – parasternal long-axis view of the left ventricle*; Panel B – parasternal short-axis view at the level of the basal left ventricle; Panel C – apical four-chamber view; Panel D – apical long-axis view of the left ventricle (three-chamber view)
Note: * – minor pericardial effusion.

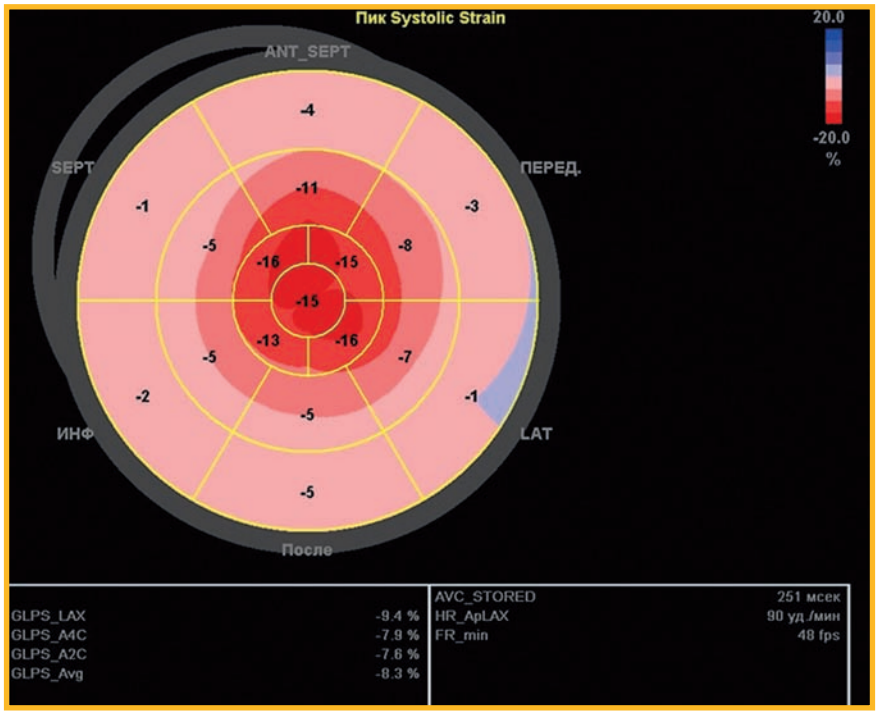

Рис. 4. Результаты анализа продольной систолической деформации левого желудочка при трансторакальной эхокардиографии с использованием технологии спекл-трекинг. Значительно снижен показатель глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) до –8,3 %. На диаграмме типа «бычий глаз» отмечается типичный для амилоидоза сердца характер распределения значений показателя продольной деформации с относительно сохраненной деформацией в области апикальных отделов и значительно сниженной деформацией в базальных и средних отделах

Figure 4. Results of the analysis of the longitudinal systolic deformation of the left ventricle in transthoracic echocardiography using speckle tracking technology. The global longitudinal deformation of the left ventricle (GLS) was significantly reduced to –8.3%. The bull's eye diagram shows the distribution of longitudinal deformation values typical for cardiac amyloidosis, with relatively preserved deformation in the apical regions and significantly reduced deformation in the basal and middle regions

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Для уточнения диагноза 16.11.22 выполнена биопсия десны и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, 17.11.22 – магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием. Результаты проведенных исследований свидетельствовали против диагноза амилоидоз. Так, при окраске биопсийного материала конгоротом (с контролем) и при исследовании в поляризованном свете признаков отложения амилоида в слизистой оболочке десны и жировой клетчатке не выявлено.

Магнитно-резонансное исследование сердца выполнено по программе SE в Т1-ВИ и в режиме динамического (кино) сканирования с контрастированием в аксиальной и косых плоскостях, толщина среза – 4–5 мм. Согласно полученным результатам, вероятность амилоидоза минимальная, признаки «... более соответствуют проявлениям подострого миокардита с сохраненной сократительной способностью миокарда» (рис. 5).

При поступлении в стационар начата диуретическая (фуросемид), антибактериальная (цефтриаксон + левофлоксацин) и антикоагулянтная (эноксапарин) терапия в рамках профилактики венозных тромбозов и эмболий при нефротическом синдроме, назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (моноприл). На фоне лечения нормализовалась температура тела, значительно уменьшилась одышка. По результатам контрольной КТ органов грудной клетки отмечена существенная положительная динамика. Визуализированы лишь изменения поствоспалительного характера. Также была отмечена некоторая положительная динамика течения нефротического синдрома – фиксировалось повышение белка в сыворотке крови до 59,3 г / л, полностью купированы отеки. Однако сохранялась массивная протеинурия (10,2 г в сутки).

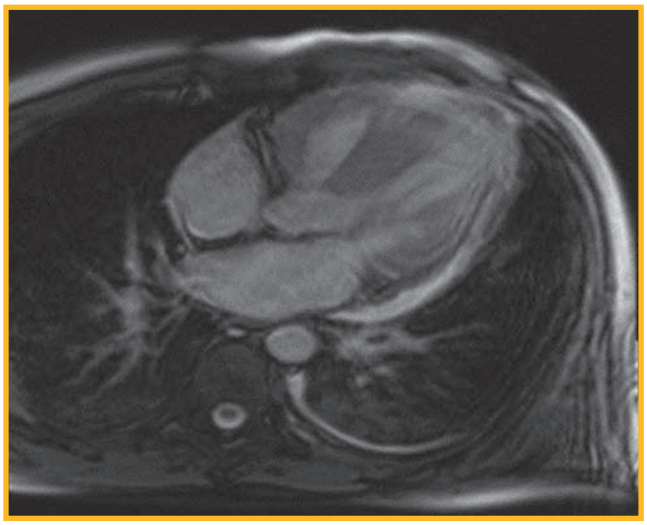

Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца. Сердце расположено типично, умеренно увеличено в размерах (кардиоторакальный индекс – 56 %). Миокард равномерно циркулярно утолщен в обоих желудочках, на уровне переднебоковой стенки на уровне верхушки отмечается умеренное истончение стенки до 5 мм на протяжении 44 мм. При контрастном усилении в субэпикардиальных отделах переднебоковой стенки в средней трети отмечаются участки умеренного достоверного накопления контрастного вещества. В отсроченную фазу определяются участки умеренного накопления контрастного вещества в субэндокардиальных отделах по передней стенке в средней трети, в заднебоковой стенке левого желудочка на уровне основания и участки трансмурального накопления в переднеперегородочном сегменте на уровне папиллярных мышц и верхушки сердца. Жидкость в левой плевральной полости до 6 мм и в полости перикарда (сепарация до 10 мм)

Figure 5. Magnetic resonance imaging of the heart. The heart is typically located and moderately enlarged (the cardiothoracic index is 56%). The myocardium is uniformly circularly thickened in both ventricles; moderate wall thinning of up to 5 mm is noted over a length of 44 mm at the level of the anterolateral wall at the apex level. Areas of moderate reliable accumulation of contrast agent are noted with contrast enhancement in the subepicardial sections of the anterolateral wall in the middle third. In the delayed phase, areas of moderate accumulation of contrast agent are determined in the subendocardial sections along the anterior wall in the middle third, in the posterolateral wall of the left ventricle at the base level and areas of transmural accumulation in the anterior septal segment at the level of the papillary muscles and the apex of the heart. Fluid is present in the left pleural cavity up to 6 mm and in the pericardial cavity (separation up to 10 mm).

Отмечалась отрицательная динамика со стороны маркеров повреждения сердечной мышцы. Так, увеличились показатели тропонина Т до 148 нг / л и NT-proBNP до 6 912 пг / мл. По результатам коронарографии от 28.11.22 патологии коронарного русла не выявлено.

Учитывая клиническую картину и результаты проведенного обследования, предварительно был установлен диагноз комбинированного заболевания:

- подострый миоперикардит с нарушением проводимости (*AB*-блокада I степени), сердечная недостаточность;
- нефротический синдром впервые выявленный.

Осложнения:

- правосторонний массивный гидроторакс;
- внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония неуточненной этиологии.

Полученные в дальнейшем результаты расширенного лабораторного исследования, проведенного с целью исключения системного заболевания соединительной ткани, свидетельствовали о том, что поражение сердца и почек объединяются в рамках нарушений с вовлечением иммунного неуточненного механизма (при нефротическом синдроме поражение почек и сердца могут встречаться при амилоидозе, системной красной волчанке, подостром инфекционном эндокардите). Так, у пациента выявлен положительный антинуклеарный фактор (тип свечения – ядерный, титр 320 / 1), повышение интерлейкина-6 до 16,91 мг / л (норма – 0–5 мг / л), легкие цепи типа λ (0,48 г / л) и ϰ (0,66 г / л) в сыворотке крови, иммунопреципитаты патологических белков типа λ в моче.

Пациент консультирован нефрологом и гематологом. Обоими специалистами рекомендована биопсия почки, которая была выполнена 06.12.22. По результатам гистологического исследования (результат получен 09.12.22) диагностирован амилоидоз почек (AL-амилоидоз) (рис. 6).

Для дальнейшего обследования и лечения 12.12.22 пациент был переведен в гематологическое отделение с диагнозом первичный AL-амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром) и сердца (ноябрь 2022 г.). E85 (Амилоидоз).

Осложнения:

- хроническая болезнь почек С1А4 (скорость клубочковой фильтрации по Кокрафту–Голту – 118 мл / мин, креатинин – 79 мл / мин / 1,73 м^2);
- нарушения ритма и проводимости (*AB*-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия V класса по *Ryan–Kenn*);
- хроническая сердечная недостаточность 2А стадии III функционального класса (с сохраненной фракцией выброса);
- внебольничная гипостатическая полисегментарная двусторонняя пневмония.

14.12.22 выполнена стернальная пункция.

Заключение:

- костномозговой пунктат – нормоклеточный полиморфный;

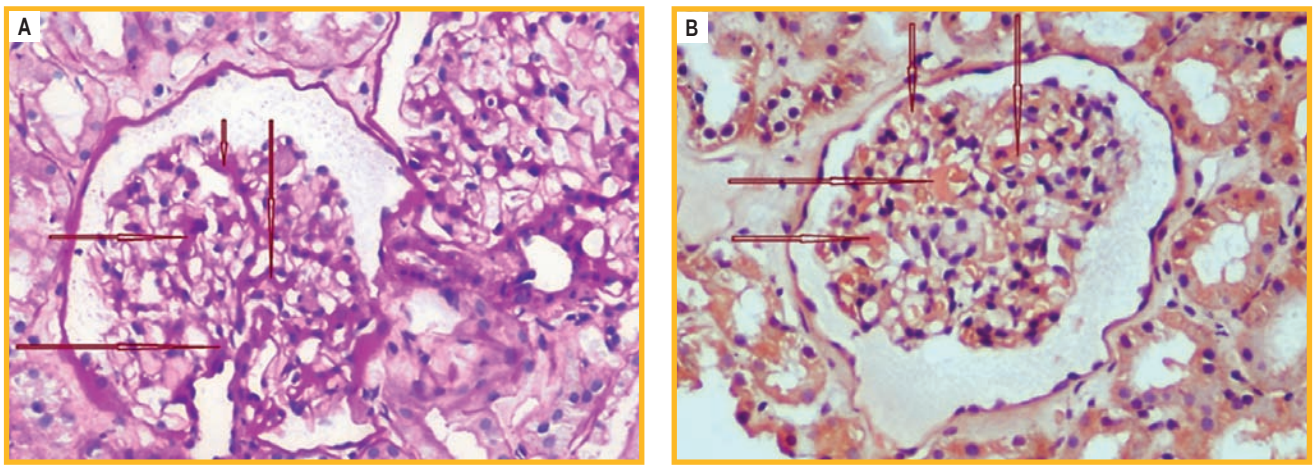

Рис. 6. Гистологическое исследовании биоптата почки. Микроскопия почки. Панель А – окраска конго красным; панель В – по Шиффу (PAS-реакция, или реакция Шифф-йодной кислотой). Клубочки обычных размеров, в части из них отмечается небольшое расширение мезангия без сопутствующей мезангиальной пролиферации. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Минимальный очаговый фиброз интерстиция, занимающий около 10–15 % площади паренхимы. Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы без особенностей. В поляризованном свете отмечается слабое яблочно-зеленое свечение в мезангии. Иммунофлюоресценция: IgG, IgM, IgA, C3 – негативно; C1q, κ, фибрин – нет; λ – в мезангии $^{++}$. Заключение: амилоидоз почки (AL-амилоидоз)

Figure 6. Histological examination of renal biopsy. Renal microscopy. Panel A – Congo red staining; panel B – periodic acid-Schiff (PAS) reaction. Glomeruli are of normal size, some of them there with a slight expansion of the mesangium without concomitant mesangial proliferation. The walls of the capillary loops are not thickened and feature a single contour. Minimal focal interstitial fibrosis occupies about 10 – 15% of the parenchyma area. Interstitial infiltration is virtually absent. Arteries and arterioles are unremarkable. In polarized light, a weak apple-green glow is noted in the mesangium. Immunofluorescence: IgG, IgM, IgA, C3 – negative, C1q, κ, Fibrin – no; λ – in the mesangium $^{++}$. Conclusion: renal amyloidosis (AL amyloidosis)

- цитоз при подсчете в камере Горяева – 80,0 × 10^9 / л (норма – 41,6–195,0 × 10^9 / л);
- миелоидный росток – 68,2 % (в пределах нормы) с преобладанием зрелых форм нейтрофилов;
- эритроидный росток – 7,0 %, сужен;
- плазматические клетки – 7,0 %.

По результатам цитогенетического исследования клеток костного мозга хромосомных перестроек не выявлено.

Тактика дальнейшего ведения больного обсуждалась на междисциплинарном консилиуме специалистов. Принято решение о проведении инициальной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VCD (бортизумаб, циклофосфамид, дексаметазон), которая была начата с 15.12.22. С 09.01.23 ПХТ была расширена включением в схему лечения даратумумаба (Dara-VCD). Вспомогательная терапия проводилась гастропротекторами, антикоагулянтами. Проведение ПХТ осложнялось развитием инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита, при которых потребовалась антибактериальная терапия и заместительная иммунная терапия.

При обследовании в июле 2023 г. по данным трансторакальной эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ отрицательной динамики не отмечено. По данным лабораторного исследования от 01.08.23 констатирована иммунохимическая ремиссия заболевания (секреции белка Бенс–Джонса-λ не выявлено, клональный IgGκ в сыворотке также не определялся).

С 08.09.23 по 19.09.23 пациенту был проведен цикл мобилизации и стимуляции стволовых клеток. 19.09.23 проведен 1 сеанс лейкофореза, получен лейкоконцентрат объемом 321 мл. Материал криоконсервирован в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 11.10.23 после предварительной гидратации и премедикации выполнена инфузия размороженного трансплантата одной дозой. Течение посттрансплантационного периода осложнилось развитием нейтропении, тромбоцитопении. Проведены гемозаместительная терапия и стимуляция лейкопоэза.

По данным контрольного обследования от 25.12.23 (осмотр, комплексное лабораторное исследование, УЗИ, трансторакальная эхокардиография) прогрессирования заболевания не выявлено. Уровень NT-proBNP снизился до 1 863 пг / мл.

В настоящее время пациент в удовлетворительном состоянии находится под строгим врачебным контролем.

Обсуждение

Возникновение AL-амилоидоза обусловлено В-лимфоцитарной дискразией, характеризуемой формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют патологические Ig, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального Ig, чаще λ-, реже – κ-типа). Вероятность данного события увеличивается с возрастом, поэтому AL-амилоидоз чаще всего встречается у пожилых людей, средний возраст установления диагноза составляет около 60 лет [6, 7]. Особенностью данного клинического наблюдения явился относительно молодой (45 лет) возраст пациента.

Диагностика и дифференциальная диагностика амилоидоза чрезвычайно сложна, т. к. заболевание, не имея патогномоничных симптомов, протекает под маской самых различных состояний [8]. Однако при поздней верификации диагноза прогрессирующее ухудшение состояния пациентов не позволяет проводить эффективное лечение (интенсивную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток или трансплантацию органов – сердца, печени или почек) [5].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Диагностический поиск, при котором рассматривались сразу несколько заболеваний (инфаркт миокарда, миокардит, легионеллезная инфекция) обусловлен неспецифичностью начальных симптомов. Принципиально важным вопросом при амилоидозе является своевременное уточнение состояния сердечной мышцы, т. к. при наличии клинически значимых поражений прогноз крайне неблагоприятен в связи с быстрым прогрессированием заболевания. При отсутствии адекватного лечения утолщение стенок миокарда у больных AL-амилоидозом может значительно прогрессировать (до 1,45–2,16 мм в месяц) и приводить к развитию прогрессирующей сердечной недостаточности и смерти в течение 6 мес. [9–11].

Амилоидоз сердца может быть заподозрен только после тщательного исключения миокардита, ишемической болезни сердца, эндокардита, миокардиодистрофии известной этиологии (алкогольной, диабетической и др.), кардиомиопатий [12].

В ранней диагностике AL-амилоидоза в представленном клиническом наблюдении важную роль сыграли результаты эхокардиографии, которые в большей степени свидетельствовали в пользу именно этого заболевания. В то же время согласно результатам магнитно-резонансной томографии вероятность амилоидоза признана минимальной, выявленные изменения более соответствовали бивентрикулярной кардиомиопатии или подострому миокардиту с сохраненной сократительной способностью миокарда.

Сложность верификации диагноза заключалась также в отрицательных результатах на амилоид при исследовании биоптатов десны и подкожной жировой клетчатки.

Целью терапии амилоидоза служит уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для замедления или приостановки прогрессирования. Неблагоприятный прогноз при естественном течении заболевания оправдывает применение агрессивных методов лечения с использованием быстродействующих схем. В настоящее время для лечения пациентов с диагностированным AL-амилоидозом используется комбинация 4 препаратов, способных подавлять активность плазматических клеток (даратумумаб, циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон). Действие препаратов направлено на амилогенный клон плазматических клеток в костном мозге, а именно – его уничтожение и остановку выработки амилоидных легких цепей [6, 13, 14]. Эти схемы ПХТ были использованы у пациента.

Даратумумаб – IgG-моноклональное антитело, специфичное к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клетками. Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой.

Циклофосфамид – цитостатический противоопухолевый химиотерапевтический лекарственный препарат алкилирующего типа действия с широким спектром противоопухолевой активности. Обладает также выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов.

Бортезомиб – противоопухолевое средство, являющееся протеасомным ингибитором. Обратимо ингибирует активность протеасомы 26S, являющейся крупным белковым комплексом. В результате происходит торможение протеолиза, приводящего к сложному сигнальному каскаду внутри клетки, нарушающему нормальный клеточный гомеостаз [13, 14].

Во время лечения пациент находился под строгим врачебным наблюдением. При резко возросшем риске инфекционных осложнений потребовалось проведение нескольких курсов антибактериальной терапии и заместительной иммунотерапии.

Эффективность терапии при амилоидозе оценивается с точки зрения гематологического и органоспецифического ответа. Их следует проводить после 1–2 циклов ПХТ и каждые 3 мес. после завершения лечения. Гематологический ответ определяется на основе снижения клонального Ig и уровней свободных легких цепей в сыворотке. Достижение уровня свободных легких цепей < 10 мг / л у пациентов с исходным показателем от 20 до 50 мг / л считается хорошим ответом и связано со значительным улучшением выживаемости и снижением риска проведения гемодиализа. Полный гематологический ответ диагностируется на основании исчезновения моноклональных амилоидогенных Ig по данным иммунофиксации крови и суточной мочи [5, 7].

При контрольном иммунохимическом исследовании в августе 2023 г. патологических фракций белка в крови и моче у пациента не выявлено.

Ответ со стороны пораженных органов при амилоидозе оценивается путем измерения биомаркеров (сердца, почек и печени в крови и моче) [8, 10].

Особо выделяется NT-proBNP-ответ (снижение уровня маркера на ⩾ 30 % или ⩾ 300 нг / л у пациентов с исходным уровнем > 650 нг / л). На фоне проводимой ПХТ показатель NT-proBNP у пациента снизился почти в 4 раза.

После достижения гематологической ремиссии больному на фоне высокодозной химиотерапии 11.10.23 выполнена поддержка аутологичными стволовыми клетками, что позволяет в ряде случаев достичь длительной ремиссии [7, 15].

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики и современные возможности лечения амилоидоза, которые могут быть успешно реализованы только при мультидисциплинарном подходе. Своевременное установление диагноза и начало лечения, а также отсутствие у пациента коронарной болезни сердца могут рассматриваться, по всей видимости, в качестве положительных факторов для прогноза заболевания.

Литература

1. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (5): 97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4.
2. Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79 (7): 1817–1822. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1817.1817.
3. Palladini G., Milani P., Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2015; 13 (11): 1195–1211. DOI: 10.1586/14779072.2015.1093936.
4. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
5. Dima D., Mazzoni S., Anwer F. et al. Diagnostic and treatment strategies for AL amyloidosis in an era of therapeutic innovation. *JCO Oncol. Pract.* 2023; 19 (5): 265–275. DOI: 10.1200/OP.22.00396.
6. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 13–24. Доступно на: *https://clinpharm-journal.ru/files/articles/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza.pdf*
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Systemic light chain amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (1): 67–81. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0001.
8. Bhutani D., Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacol. Ther.* 2020; 214: 107612. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107612.
9. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1313–1319. DOI: 10.1016/j.healun.2007.09.014.
10. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 29 (2): 49–57. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.
11. Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2 (10): 1046–1053. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
12. Wisniowski B., Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.
13. Muchtar E., Gertz M.A , Laplant B. et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone for treatment of previously untreated light chain amyloidosis. *Blood.* 2020; 136 (Suppl. 1): 52–53. DOI: 10.1182/blood-2020-138814.
14. Van de Wyngaert Z., Carpentier B., Pascal L. et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br. J. Haematol.* 2020; 188 (3): e24–27. DOI: 10.1111/bjh.16282.
15. Yeh J.C., Shank B.R., Milton D.R., Qazilbash M.H. Adverse prognostic factors for morbidity and mortality during peripheral blood stem cell mobilization in patients with light chain amyloidosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (4): 815–819. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.040.

Поступила: 14.08.24
Принята к печати: 27.11.24

References

1. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (5): 97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4.
2. Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79 (7): 1817–1822. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1817.1817.
3. Palladini G., Milani P., Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2015; 13 (11): 1195–1211. DOI: 10.1586/14779072.2015.1093936.
4. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
5. Dima D., Mazzoni S., Anwer F. et al. Diagnostic and treatment strategies for AL amyloidosis in an era of therapeutic innovation. *JCO Oncol. Pract.* 2023; 19 (5): 265–275. DOI: 10.1200/OP.22.00396.
6. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 13–24. Available at: *https://clinpharm-journal.ru/files/articles/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza.pdf* (in Russian).
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Systemic light chain amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (1): 67–81. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0001.
8. Bhutani D., Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacol. Ther.* 2020; 214: 107612. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107612.
9. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1313–1319. DOI: 10.1016/j.healun.2007.09.014.
10. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. et al. [Evolution and prognostic value of heart disease in patientswith systemic AL-amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019; 29 (3): 26–33. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56 (in Russian).
11. Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2 (10): 1046–1053. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
12. Wisniowski B., Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.
13. Muchtar E., Gertz M.A , Laplant B. et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone for treatment of previously untreated light chain amyloidosis. *Blood.* 2020; 136 (Suppl. 1): 52–53. DOI: 10.1182/blood-2020-138814.
14. Van de Wyngaert Z., Carpentier B., Pascal L. et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br. J. Haematol.* 2020; 188 (3): e24–27. DOI: 10.1111/bjh.16282.
15. Yeh J.C., Shank B.R., Milton D.R., Qazilbash M.H. Adverse prognostic factors for morbidity and mortality during peripheral blood stem cell mobilization in patients with light chain amyloidosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (4): 815–819. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.040.

Received: August 14, 2024
Accepted for publication: November 27, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Фесенко Оксана Вадимовна – д. м. н., пульмонолог-консультант Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (SPIN-код: 7417-2005; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0078-4071*)

Oksana V. Fesenko, Doctor of Medicine, Pulmonologist-consultant, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; Professor, Pulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (SPIN-code: 7417-2005; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0078-4071*)

Ляпкова Наталия Борисовна – к. м. н., врач-кардиолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный кли-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

нический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел. (499) 263-55-55 (доб. 5194); e-mail: bestuzhevaol@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4496-8884*)
Nataliya B. Lyapkova, Candidate of Medicine, Cardiologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel. (499) 263-55-55 (ext. 5194); e-mail: bestuzhevaol@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4496-8884*)

Осминина Анжела Юрьевна – заведующая лабораторией Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 3855); e-mail: ayuosminina@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0009-001-3737-3893)*
Anzhela Yu. Osminina, Head of the Laboratory, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 3855); e-mail: ayuosminina@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0009-001-3737-3893*)

Чернов Михаил Юрьевич – врач функциональной диагностики Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 3855); e-mail: ofessenko@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8291-3441*)
Mikhail Yu. Chernov, Physician of Functional Diagnostics, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 3855); e-mail: ofessenko@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8291-3441*)

Романов Вадим Павлович – заведующий нефрологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-06-74; e-mail: vaparom@yandex.ru
Vadim P. Romanov, Head of the Nephrology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-06-74; e-mail: vaparom@yandex.ru

Фурсов Андрей Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кардиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-16-48, e-mail: fursovan@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6119-4644*)
Andrey N. Fursov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Cardiology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-16-48, e-mail: fursovan@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6119-4644*)

Дрозд Мария Владимировна – врач-гематолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 5433); e-mail: mary drozd@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0009-0000-0834-4738*)
Mariya V. Drozd, Hematologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 5433); e-mail: mary drozd@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0009-0000-0834-4738*)

Поп Василий Петрович – к. м. н., заведующий отделением высокодозной химиотерапии и пересадки костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 5430); e-mail: vasiliypop@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3050-4643)*
Vasiliy P. Pop, Candidate of Medicine, Head of the Department of High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 5430); e-mail: vasiliypop@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3050-4643*)

Участие авторов

Фесенко О. В – концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи
Ляпкова Н.Б. – анализ и интерпретация результатов, подготовка текста статьи
Осминина А.Ю. – сбор, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста
Чернов М.Ю. – интерпретация полученных данных, написание текста
Романов В.П. – анализ и интерпретация результатов, написание текста
Фурсов А.Н. – интерпретация полученных данных, написание текста
Дрозд М.В. – сбор полученных результатов
Поп В.П. – анализ и интерпретация результатов
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Fesenko O.V. – concept and design of the article, writing the text, coordinating the work of the group of authors, approval of the final version of the article

Lyapkova N.B. – analysis and interpretation of the results, writing the text

Osminina A.Yu. – collection, analysis and interpretation of the data, text editing

Chernov M.Yu. – interpretation of the data, writing the text
Romanov V.P. – analysis and interpretation of the results, writing the text
Fursov A.N. – interpretation of results, writing the text
Drozd M.V. – collection of results
Pop V.P – analysis and interpretation of the results
All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.