

А.Э. Макаревич, Н.И. Артишевская, А.Ю. Почтавец, О.А. Лавринович, Л.А. Бабич, И.О. Зыкова, О.Е. Шкундич, Н.А. Пальчик

Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение

*Белорусский государственный медицинский университет,
10-я клиническая больница г.Минска*

Амилоидоз – группа заболеваний общим признаком которых является отложение в органах и тканях особого белка b-фибриллярной структуры. Термин «амилоид» ввел в 1854 г. R. Virchow, который подробно изучил вещество, откладывающееся в тканях, при так называемой «сальной» болезни у больных туберкулезом, сифилисом, актиномикозом. В дальнейшем была установлена белковая природа амилоида. Через 100 лет после наблюдения R. Virchow, с помощью электронного микроскопа показана его фибриллярная структура [6].

Амилоидоз не относится к редким заболеваниям, особенно, если учесть существование локальных форм, частота которых увеличивается с возрастом. В последние годы стала возможной более точная биохимическая идентификация белков, входящих в состав амилоидных фибрилл. На этом основании выделены типы амилоида, определена связь отдельных типов с клиническими формами амилоидоза, изучены белки-предшественники для каждого типа и клетки, предположительно участвующие в синтезе белков. Все это позволило внести уточнения в клиническую классификацию амилоидоза и обосновать новые подходы к лечению.

Современные классификации амилоидоза построены по принципу специфичности основного фибриллярного белка амилоида. Так, в классификации ВОЗ (1993 г) вначале приводится тип амилоида, затем указывается известный белок-предшественник и потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А (означающая слово «амилоид»), за ней следует сокращенное обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида — А (амилоидный А-белок), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и b2M (b2-микроглобулин). Среди системных форм амилоидоза выделяют: AA-, AL-, ATTR-и b2M (диализный)-амилоидоз [4].

AA-амилоидоз объединяет вторичный реактивный амилоидоз и амилоидоз в рамках периодической болезни. Частые причины вторичного AA-амилоидоза — ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит и опухоли, в том числе гематологические (лимфомы, лимфогранулемаз). Возрастающее значение в структуре причин AA-амилоидоза среди хронических заболеваний кишечника играют неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [30]. Среди органов-мишеней AA-амилоидоза чаще поражаются почки, реже – печень, селезенка и кишечник. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника — специфического острофазового белка (у человека имеется несколько его

молекулярных форм), близкого по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку, продуцируемого в ответ на воспаление. Это, вероятно, объясняет почему амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях развивается только у части больных, несмотря на повышенную выработку этого специфического острофазового белка [26].

AL-амилоидоз включает первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при миеломной болезни и В-клеточных опухолях (болезнь Вальденстрема и др.). Основные органы-мишени при AL-амилоидозе — сердце, желудочно-кишечный тракт и почки [10, 16]. Большинство исследователей рассматривают AL-амилоидоз (первичный и связанный с миеломой) в рамках единой В-лимфоцитарной дискразии. Полагают [6], что аномальный клон плазматических или В-клеток в костном мозге продуцирует иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью.

Предшественники AL-амилоида — легкие цепи моноклонального иммуноглобулина (чаще I-, реже k-типов). Установлено [11, 29], что субъединицы AL-фибрилярного белка состоят в основном из переменных участков легких цепей. У больных AL-амилоидозом чаще определяются подгруппы амилоидогенные и легких цепей. Часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в переменных участках легких цепей, обуславливают дестабилизацию этих молекул, повышая вероятность образования фибрилл амилоида.

К ATTR-амилоидозу относят: семейную амилоидную полинейропатию (реже кардипатию и нефропатию) с аутосомно-доминантным типом наследования и системный старческий амилоидоз. Сывороточный белок, предшественник амилоидоза в этой группе, — компонент молекулы преальбумина (транстиретин), транспортный белок для тироксина и ретинола, первично синтезируемый в печени. Установлено [11], что наследственный семейный амилоидоз является результатом мутации в гене, ответственным за синтез молекулы транстиретина. Мутантные белки, в отличие от обычных, нестабильны и при определенных условиях могут преципитировать в фибриллярные структуры. Обычно семейный ATTR-амилоидоз (несмотря на его наследственную природу) проявляется только к середине жизни.

Клинические проявления семейного амилоидоза (в частности ATTR-амилоидоза) различаются при отдельных его вариантах. Чаще отмечаются периферическая сенсорно-моторная нейропатия и нарушение автономных (вегетативных) функций. Кроме этого в разной степени могут поражаться сердце, желудочно-кишечный тракт и почки [11].

Системный старческий амилоидоз, является болезнью пожилых людей (старше 70 лет). Это — убедительный аргумент в пользу существования «возрастных» триггеров амилоидогенеза. По своим клиническим проявлениям (основные органы-мишени — сердце, сосуды) системный старческий амилоидоз сходен с AL-амилоидозом, однако отличается от него меньшей тяжестью поражения и нередким сочетанием с атеросклерозом.

Ab2M (диализный)-амилоидоз — относительно новая форма

системного амилоидоза. Белком-предшественником при нем является β_2 -микроглобулин (β_2 -М), который не фильтруется через большинство диализных мембран современного типа и задерживается в организме. Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке больных на длительном гемодиализе повышается в 20 — 70 раз, что служит основой для развития амилоидоза. Основные органы-мишени — кости, периартикулярные ткани. Часто наблюдается синдром карпального канала, из-за сдавления срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки [1].

В дифференциальной диагностике системного амилоидоза следует принимать во внимание следующее:

- АА-тип более «молодой», средний возраст заболевших моложе 40 лет, тогда как при AL-амилоидозе — 65 лет;

- при обоих этих типах отмечают преобладание мужчин. Макроглоссия свойственна только AL-амилоидозу и не встречается при АА-типе (как и при ATTR-амилоидозе);

- дефицит X фактора коагуляции, параорбитальные геморрагии, синдром карпального канала нехарактерны для АА-амилоидоза;

- при АА-типе реже, чем при AL-амилоидозе, наблюдается ортостатическая гипотония [14];

- при AL-амилоидозе часто вовлекается сердце (тогда как, при АА-типе клинически значимое поражение сердца наблюдается редко).

Для системного амилоидоза (особенно первичного) характерно последовательное присоединение новых симптомов, что создает полиморфную клиническую картину с многоорганными проявлениями.

Обычно диагноз амилоидоза ставится чаще в развернутой стадии, когда значительно увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы, выявляются нефротический синдром и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Амилоидная кардиопатия развивается при первичной (идиопатической) системной семейной кардиопатической и старческой формах амилоидоза. При первичном амилоидозе амилоид чаще всего откладывается вокруг коллагена в строме органа, что ведет к утолщению и уплотнению миокарда («резинový» миокард), который иногда не спадается на вскрытии. Эти свойства миокарда приводят к резкому снижению его податливости, причем по выраженности диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) напоминает таковую при сдавливающим перикардите. Кардиопатический амилоидоз представляет собой типичный вариант рестриктивной кардиомиопатии [3, 7, 8].

Увеличение массы миокарда при первичном амилоидозе иногда бывает настолько выраженным, что на вскрытии сердце занимает большую часть грудной клетки. Из-за отложений амилоида, миокард становится ригидным, но полости желудочков не дилатированы, зато резко расширены предсердия — из-за чего сердце на рентгеновском снимке похоже на «боксерскую перчатку». Вследствие резкого утолщения стенок сердца, оно внешне несколько напоминает гипертрофическую кардиомиопатию. У больных с

кардиопатическими формами идиопатического или семейного амилоидоза ХСН развивается (при нерасширенных желудочках сердца) из-за невозможности адекватного расслабления желудочков в диастолу. У части больных амилоид откладывается на клапанах сердца, что приводит к регургитации потока крови (клинически проявляемой систолическим шумом). В результате в обоих желудочках резко повышается конечное диастолическое давление, снижается сердечный выброс, а в дальнейшем — и сократимость левого желудочка.

Варианты старческого амилоидоза — диффузные интерстициальные фибриллярные отложения в миокарде, мультифокальный массивный амилоидоз миокарда, диффузный интерстициальный сетчатый (псевдогипертрофический) кардиальный, амилоидоз коронарных артерий (мультинодулярный стенозирующий коронарный амилоидоз) и амилоидоз аорты.

Поражение сердца при старческом амилоидозе клинически часто не проявляется [18, 24]. В целом заболевание (не имея патогномоничных симптомов) протекает под маской самых различных состояний и, чаще всего, принимается за гипертрофическую кардиомиопатию или ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Клинические признаки амилоидной болезни сердца:

- низкое АД с пониженным пульсовым, ортостатическая гипотензия;
- ХСН (одышка при нагрузке, пароксизмальная одышка, утомляемость), часто резистентная к лечению;
- боли в груди неопределенного характера;
- систолический шум регургитации на атриовентрикулярных клапанах и глухость тонов сердца;
- возможен перикардальный выпот;
- развитие синдрома слабости синусового узла (вследствие его амилоидной инфильтрации);
- синкопальные состояния;
- аритмии и внезапная сердечная смерть.

Чаще всего, до определенного периода, поражение миокарда при первичном амилоидозе протекает бессимптомно. Затем симптоматика быстро нарастает, особенно после какого-либо интеркуррентного заболевания (чаще, острого респираторного). Синкопальные состояния — следствие неспособности сердца адекватно увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке из-за: рестрикции ЛЖ; поражения предсердий и/или снижения кровотока по пораженным амилоидозом мелким коронарным артериям; возникающих тахиаритмий или резкой брадикардии; постуральной гипотензии и сопутствующей нейропатии. Обмороки у части больных возникают и при эмоциональном напряжении. Синкопальные состояния у этой категории больных являются прогностически неблагоприятным признаком — абсолютное большинство таких пациентов погибает внезапно в течение 1 года от начала симптоматики.

Амилоид может откладываться в мелких сосудах миокарда с развитием

микроциркуляционной стенокардии (синдром X). На аутопсии может и не быть амилоида в самом миокарде, который внешне не отличается от непораженных участков [22].

В целом, ярких и специфических особенностей в клинической картине кардиопатического амилоидоза нет — дифференциальная диагностика этого заболевания трудна. Поэтому, при неясной и резистентной к лечению ХСН на фоне кардиомегалии, — следует включать в схему дифференциального диагноза и амилоидное поражение сердца [2, 9, 13, 17, 20].

ЭКГ изменения при амилоидозе сердца:

- низкий вольтаж без специфических изменений реполяризации или сочетание низкого вольтажа и эхокардиографических признаков большой массы миокарда;

- патологические зубцы Q, «симулирующие» инфаркт миокарда;

- аритмии и нарушения проводимости.

Эхокардиографические признаки амилоидоза сердца:

- выраженное нарушение диастолического расслабления ЛЖ;

- «псевдогипертрофия» миокарда ЛЖ;

- непропорционально большие размеры обоих предсердий в сравнении с размерами желудочков;

- существенное снижение фракции выброса ЛЖ;

- повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца;

- возможен выпот в полости перикарда.

При эхокардиографическом исследовании изменённого амилоидозом сердца, его часто принимают за гипертрофическую кардиомиопатию или гипертрофию миокарда другого происхождения.

При радиоизотопной диагностике амилоидоза сердца отмечается значительное повышение накопления изотопа в миокарде. Возможно выявление амилоидных включений в миокарде с помощью магнитно-резонансной томографии[23].

Последние годы в клинической практике используют метод сцинтиграфии с меченым I123 сывороточным Р-компонентом для оценки распределения амилоида в организме. Р-компонент содержится в небольшом количестве (5 — 10%) в амилоиде всех типов. Радиоактивный изотоп, введенный больному амилоидозом, специфически связывается с амилоидными депозитами и визуализируется количественно на серии сцинтиграмм.

Предполагаемый по клиническим признакам диагноз амилоидоза, должен быть подтвержден морфологически (биопсией тканей). Так, при подозрении на AL-амилоидоз рекомендуют, в первую очередь, проводить биопсию костного мозга с окраской на амилоид. Выявление амилоида в костном мозге (с оценкой плазматических клеток) дает представление о типе амилоидоза (амилоидоз костного мозга более характерен для AL-типа). Если внутри плазматических клеток иммуноглобулинов (с помощью иммуногистохимической окраски или меченых антител к легким цепям)

обнаруживаются легкие цепи, то подозрение на наличие AL-амилоидоза велико. Рекомендуют также проведение аспирационной биопсии подкожно-жировой клетчатки из передней стенки живота (положительный результат получают более чем в половине случаев).

Информативным методом при AL-и при AA-амилоидозе является исследование биоптата стенки прямой кишки (слизистого и подслизистого слоев), при котором вероятность выявления амилоида составляет 50-70%. Если производится биопсия пораженного органа (сердца, почки, печени и др.), то частота положительных результатов достигает 90%. Показано [5], что чем больше инфильтрация амилоидом основного органа-мишени, то тем больше и возможность его обнаружения в других местах (например, в прямой кишке или десне).

Течение системного амилоидоза прогрессирующее, прогноз различается в зависимости от формы амилоидоза, сроков диагностики и степени вовлечения жизненно важных органов. При естественном течении AL-амилоидоза, средний показатель выживаемости больных составляет 1-2 года. Самая низкая выживаемость отмечена у больных с ХСН, синдромом мальабсорбции и ортостатической гипотонией (6-9 месяцев). Более высокая выживаемость была у больных с нефротическим синдромом, синдромом карпального канала и периферической полинейропатией (соответственно 17, 31 и 56 месяцев).

Лечение амилоидоза (первичного и вторичного) направлено на уменьшение синтеза и доставки предшественников, из которых строится белок амилоида. Если при AA-амилоидозе причинный фактор (стимул) продолжает существовать или при AL-амилоидозе сохраняется пролиферация клона плазматических клеток (вырабатывающих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов), — то прогрессирование амилоидоза продолжается. Все случаи улучшения при амилоидозе сопровождались снижением уровня сывороточных предшественников амилоидоза.

Поскольку AL-амилоидоз рассматривают в рамках моноклональной пролиферации плазматических и В-клеток, то в лечении AL-амилоидоза (как и миеломной болезни) применяют различные схемы полихимиотерапии с целью уменьшить продукцию предшественников. Лучше проанализированы эффективные комбинации лечения мелфалана с преднизолоном [25, 27, 28]. Обычно применяют интермиттирующие схемы, так как мелфалан — токсичный препарат и среди отдаленных последствий его применения возможно развитие второй опухоли (острый лейкоз) или миелодиспластического синдрома. Более щадящей схемой является применение мелфалана через каждые 4 — 6 недель, 7-дневными курсами (0,15 мг/кг массы тела) в сочетании с преднизолоном (0,8 мг/кг массы тела). Лечение длительное, не менее 1 года. Результаты лечения хуже у пациентов с ХСН и заметно лучше у больных с нефротическим синдромом. Так, у пациентов, ответивших на лечение, продолжительность жизни может составить 5 лет [19, 21]. Попытка лечить колхицином AL-амилоидоз не дала

желаемого результата [11].

Лечение ХСН у больных AL-амилоидозом — трудная задача в связи с повышенной чувствительностью к сердечным гликозидам, усугублением ХСН на фоне приема ингибиторов кальциевых каналов и развитием угрожающих жизни нарушений проводимости при назначении β -адреноблокаторов. Терапия сводится, по сути, к назначению массивных доз мочегонных средств.

Применение искусственного водителя ритма при синдроме слабости синусового узла малоперспективно, так как больные могут умереть от других нарушений ритма и проводимости. В настоящее время для лечения амилоидной кардиомиопатии начинают применять трансплантацию сердца.

Таким образом, за последние несколько лет существенно изменились многие представления об амилоидозе и методах его лечения. Большим достижением стало применение пересадки печени в лечении семейного ATTR-амилоидоза и интенсивной химиотерапии при AL-амилоидозе, позволившим добиться значительного клинического улучшения в ряде случаев.

В качестве примера амилоидного поражения сердца приводим собственное клиническое наблюдение. Больной Б., 63 года, поступил в клинику с диагнозом: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, фибрилляция предсердий, Н ПБ (левосторонний гидроторакс, анасарка). Из анамнеза известно, что ИБС страдал около 10 лет, беспокоили редкие приступы чувства нехватки воздуха, возникающие при умеренной физической нагрузке и проходящие в покое. Перенесенный инфаркт миокарда отрицал. В течение последних 2-х лет у больного имела место постоянная форма фибрилляция предсердий. Регулярно лекарственные препараты не принимал. В связи с ухудшением состояния (учащение приступов удушья) в последнюю неделю, больной был госпитализирован. Дополнительно отмечал также нарастание слабости, дрожь во всём теле.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренный цианоз губ. Тоны сердца глухие, аритмичные – фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 110 уд/мин (дефицит пульса 12), АД 90/60 мм рт. ст. В лёгких слева определялось притупление перкуторного звука ниже середины лопатки, над этими отделами дыхание не проводилось. Справа в проекции нижней доли выслушивались единичные влажные хрипы. Пальпировалась плотная с острым краем печень, слабо болезненная, её нижний край выступал на 7 см ниже уровня рёберной дуги (по правой среднеключичной линии). Увеличение селезёнки не отмечалось. Определялись отёки ног до средней трети бёдер и анасарка.

На ЭКГ зафиксированы низкий вольтаж зубцов, тахистолическая форма фибрилляции предсердий, QS в отведениях V1-V4. На ЭхоКГ определялись: дилатация левого (передне-задний размер 54 мм) и правого предсердий (56 x 52 мм в 4-х камерном изображении с верхушки сердца); псевдогипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки (толщина в

диастолу 18 мм) и задней стенки ЛЖ (толщина в диастолу 15 мм); нормальные размеры левого и правого желудочков (конечно-диастолические размеры 49 мм и 24 мм соответственно); выраженный гипокинез переднеперегородочной области ЛЖ на фоне диффузной гипокинезии миокарда ЛЖ по всему периметру с уменьшением фракции выброса (до 48%); нарушение диастолической релаксации миокарда ЛЖ со снижением отношения (до 0,83) пиковой скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу к таковой в позднюю диастолу и регургитация 1-2-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах.

Заболевание было расценено как инфаркт миокарда переднеперегородочной области ЛЖ. В общем анализе крови выявлялись: гипохромная анемия лёгкой степени (эр. 2.66-2.77·10¹²/л, гемоглобин-95-117 г/л); умеренный лейкоцитоз (10,6-11,8·10⁹/л), лейкоцитарная формула без изменений и ускоренное СОЭ (37-45 мм/ч). В биохимическом анализе крови снижался уровень общего белка (до 60 г/л) и повышались уровни мочевины (до 9,63 ммоль/л), креатинина (до 154 ммоль/л) и КФК (до 261 Ед/л). Тропонин-тест был отрицательным, а уровень сывороточного железа — в норме. В моче отмечалась протеинурия (0,05 г/л).

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (правая доля – 15,8 см), ее эхогенность понижена и структура неоднородная; воротная вена – 16 мм. Желчный пузырь: 51x20 мм, стенка до 3 мм, просвет свободен. Поджелудочная железа: 27,4 x 24,6x22 мм, однородная, эхогенность повышена. Правая почка-103x50 мм, левая почка – 102x49 мм, корковый слой обеих почек-1,6 мм. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена.

На прямой рентгенограмме грудной клетки определялась нечёткость лёгочного рисунка; слева – снижение пневматизации за счёт наличия жидкости в плевральной полости; корни расширены и малоструктурны, средостение не смещено.

В плане дифференциального диагноза нами обсуждалась возможность наличия у больного гипертрофической кардиомиопатии.

На фоне стандартного лечения состояние больного ухудшалось: сохранялись приступы удушья, сухой кашель, озноб. Больной был переведен в отделение реанимации, где (несмотря на интенсивную терапию) погиб от прогрессирующей ХСН. При аутопсии был выявлен первичный генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек и печени.

Таким образом, мы наблюдали течение первичного генерализованного амилоидоза с преобладанием кардиальных симптомов — развитием ХСН, наличием нарушений сердечного ритма и изменениями на ЭКГ, не позволявшими исключить ИБС. Ретроспективно оценивая клинические проявления и данные инструментальных исследований этого клинического случая, можно сказать, что они, в целом, соответствовали картине кардиопатического амилоидоза.

Следовательно, в случаях развития кардиомегалии без видимых причин

и данных ЭхоКГ, свидетельствующих о массивной гипертрофии миокарда (особенно предсердий), — необходимо помнить о возможности наличия у данного пациента амилоидной кардиомиопатии.

Литература

1. Аксенова, М.Е., Длин, В.В., Турпитко, О.Ю., Игнатова, М.С., Невструева, В.В. Амилоидоз почек у детей // Рос.вест. перинатологии и педиатрии. – 2002.-№ 2. – с.50-55.
2. Алибекова, Р.И., Чукацкий, Л.А. Случай первичного кардиопатического амилоидоза // Здравоохранение Казахстана. – 1992.-№ 5. – с. 66-67.
3. Аминева, Х.К., Недошивин, А.О. Первичный системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца // Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов – 1986. – с.45-46.
4. Вермель, А.Е. Амилоидоз: классификация, клиническая характеристика, диагностика, лечение. // Клин. мед. – 1997.-№ 7. – с. 18-26.
5. Варшавский, В.А., Проскурнева, Е.П. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине. Практическая нефрология. – 1998.-№ 2. – с.16-23.
6. Виноградова, О.М. Первичный и генетический варианты амилоидоза // Москва. – 1980. – с.156.
7. Виноградова, О.М., Мухин, Н.А., Хасабов, Н.Н. и др. Поражение сердца при амилоидозе. // Кардиол. – 1980.-№ 5. – с.35-37.
8. Габитов, С.З., Юнусов, Р.В., Петров, С.Б. Случай первичного изолированного амилоидоза сердца.//Казанский мед.журнал – 1990.-№ 5. – с.386-387.
9. Елисеев, О.М. Амилоидоз сердца //Терап.архив – 1980.-№ 2. – с.116-121.
10. Захарова, Е.В., Хрыкина, А.В., Проскурнева, Е.П., Варшавский, В.А. Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения. Нефрология и диализ. – 2002.-№ 1. – с.54-61.
11. Козловская, Л.В. Амилоидоз // Терап.архив. – 1998.-№ 6. – с.62-70.
12. Коренапов, А.М., Горбунов, Ю.В., Кирьянов, Н.А. Случай первичного амилоидоза сердца // Клин.мед. – 1989.-№ 11. – с.123-124.
13. Лапин, В.В., Байков, В.В., Аминева, Х.К. Артоstaticкая гипотония при первичном амилоидозе //Терап.арх. – 1988.-№ 6. – с.121-123.
14. Михальчук, Л.Н., Трунин, А.А., Стулькевич, С.А. Два случая периодической болезни, осложненной амилоидозом почек и желудочно-кишечного тракта.// Труды Ленинградского педиатр.мед.ин-та. – 1976. т.76. – с. 137-139.
15. Тадеев, Е.М., Виноградова, О.М. Поражение сердца при первичном генерированном амилоидозе. // Кард. – 1974.-№ 12. – с.18-21.
16. Backman, C., Olofsson O. Echocardiographic features in familial amyloidosis with polyneuropathy.//Elta Med.Scand. – 1983, # 4, p.273-278.
17. Dhodapkar, M.V., Jagannath, S., Vesole, d., et al Treatment of AL-amyloidosis with dexamethasone plus alpha interferon // Leuc Lymphoma. 1997. –

27 (3-4). p.351-365.

18. Highly refractive myocardial echoes in familial amyloidosis with polyneuropathy.// Eriksson, P., Eriksson, A., Backman C.// *Ecta Med.Scand.* – 1985 # 1 – p.27-32.

19. Gertz, M.A., Lacy, M., Q., Lust, J.A. et al Phase II trial of high-dose dexamethasone of untreated patients with primary systemic amyloidosis // *Med.Oncol.* 1999. – 16 (2) – p.104-109.

20. Houdner, P., Rausing, A., Steen, K., Torp A. Diagnosis of cardiac amyloidosis by Myocardial Biopsy. // *Acta med. Scand* – 1975-# 6. p.525-528.

21. Early identification of amyloid heart disease by technetium – 99-m-pyrophosphate scintigraphy // M.Hongo, J.Hirogama, T. Fujii et al. *Amer.heart J.* – 1987. # 3. – p.654-662.

22. Computeried M-mode echocardiographic analysis left ventricular dysfunction in cardac amyloid. Jonh Satton, M.Y.St, Reichek, H., Kastor, J.A., Yiliam, E.N.// *Circulation.* – 1982. # 4. – p. 790-799.

23. Paladini, G., Anesi, E., Perfetti, V., et al A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis // *British Journal of Haematology.* – 2001. – 113/-p.10044-1046.

24. Rodney, H., Raymond, L. C and Skinner, M. The systemic Amyloidosis // *New England Journal of Medicine.* – 1997. – 337. – p. 898-909.

25. Sezer, O., Schmid, P., Shweigert, M., et al Rapid reversal of nephrotic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – 23 (9). – p. 967-969.

26. Sezer, O., Neimoller, K., Jakob, C., et al Novel approaches to the treatment of primary amyloidosis // *Expert Opin Investig Grugs.* – 2000. – 9 (10). – p.2343 – 2350.

27. Sezer, O., Eucker, J., Jakob, C., Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis // *Clin. Nephrol.* – 2000. – p.417-423.

28. Skinner M. Amyloidosis Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology. // *Mosby-Year Book.* – 1996. – p.235-240.