

**ГОРТАННЫЙ И ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ.  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

*Каф. офтальмологии и оториноларингологии (зав. – проф. А.М. Петруня)  
Луганск. гос. мед. ун-та*

Амилоидоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных внеклеточным отложением белков в патологической фибриллярной форме. Начало заболевания связывают с появлением клеток, синтезирующих фибриллярный белок - основной компонент амилоида. Синтезированные белки агрегируют друг с другом, с САР-протеином плазмы крови и аполиipoproteинами, что ведет к отложению в тканях аномального нерастворимого вещества – амилоида [15]. Внеклеточное накопление амилоида в тканях пораженных органов обуславливает нарушение их функции за счет изменения нормальной архитектуры тканей и масс-эффекта.

В настоящее время известно не менее 25 различных белков-предшественников, которые могут откладываться у человека как амилоидные фибриллы [16]. Несмотря на такое химическое разнообразие белков-прекурсоров и гетерогенность заболеваний, лежащих в основе фибриллогенеза, структура и свойства амилоида практически одинаковы при всех типах амилоидоза. Изоморфизм амилоида обусловлен особой  $\beta$ -складчатой структурой фибрилл, в которую укладываются белковые молекулы. В отличие от обычной  $\alpha$ -спирали, белки амилоида формируют плоские слои, расположенные параллельно оси фибрилл [16]. Благодаря такой структуре все разновидности амилоидных отложений нерастворимы в биологических жидкостях и относительно резистентны к действию протеолитических ферментов, обладают высоким сродством к окрашиванию Конго-красным и в поляризационном микроскопе дают характерное зеленое двойное лучепреломление [19, 31].

**Классификация**

Современная классификация амилоидоза основана на различии его пептидных субъединиц и распространенности отложений.

Наиболее часто встречающаяся форма амилоидоза – AL-амилоидоз, вызванный продукцией моноклональных и уникальных для каждого пациента лёгких цепей иммуноглобулинов, синтезируемых небольшим клоном опухолевых плазмочитов костного мозга (системный амилоидоз) или плазмочитами, мигрировавшими в ткани (локальный амилоидоз). Синтезируемые легкие цепи (или их фрагменты) нестабильны и обладают склонностью к агрегации в тканях в виде нерастворимых фибрилл [26]. AL-амилоидоз может поражать все системы организма, за исключением мозга. При системном AL-амилоидозе часто вовлекается сердце, почки, печень, периферические нервы, паренхима легких, плевра и внутригрудные лимфоузлы, желудочно-кишечный тракт, но клинически значимых поражений гортани и трахеобронхиального дерева не бывает [43]. Локальный амилоидоз встречается реже (10-20% от всех наблюдений амилоидоза) и обычно поражает гортань, трахею, бронхи, урогенитальный тракт или кожу [10]. Причины, по которым одни органы поражаются чаще или раньше других как при системном, так и при локальном AL-амилоидозе, изучены мало [26].

Вторая основная форма – AA-амилоидоз, вторичный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией печенью неиммуноглобулинового белка – сывороточного амилоида А (SAA-гликопротеин) в ответ на любое хроническое воспаление.

Скорость продукции данного белка может увеличиваться до 1000 раз во время воспаления [43]. АА-амилоидоз является осложнением туберкулеза, лепры, хронического остеомиелита, бронхоэктатической болезни, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Крона и др., однако частота развития АА-амилоидоза при воспалительной патологии не высока – 1-10% [43]. Чаще всего поражаются селезенка, печень, почки и надпочечники.

Другие типы белка обнаруживаются в депозитах амилоида значительно реже (АТТР – при семейной форме амилоидоза, Аβ<sub>2</sub>М – при диализ-ассоциированном амилоидозе, Аβ – при болезни Альцгеймера и др.).

По распространенности амилоидоз подразделяется на системный и локальный. При системном амилоидозе многочисленные депозиты амилоида пространственно отделены от мест продукции белков-предшественников. Для локального амилоидоза характерно отложение амилоидных белков в месте их образования без транспортировки через кровотоки [10, 40].

#### ***Патогенез гортанного и трахеобронхиального амилоидоза***

Гортанный (ГА) и трахеобронхиальный (ТБА) амилоидоз относится к локальному AL-типу [10, 19, 40]. Однако источник легких цепей иммуноглобулинов не ясен. По доминирующей в настоящее время теории, предполагается, что амилоидоз в гортани и трахеобронхиальном дереве развивается как локальное моноклональное иммунопролиферативное заболевание, при котором плазматические клетки мигрируют в ассоциированную со слизистой оболочкой лимфоидную ткань и продуцируют легкие κ- или λ-цепи иммуноглобулина, накапливаемые как амилоид в подслизистом слое дыхательных путей [9, 32, 40]. Что вызывает миграцию клеток, остается неясным, возможно играет роль хроническое воспаление или инфекция.

Подтверждает данную теорию найденная в ряде наблюдений рестрикция легких цепей иммуноглобулинов (значительное преобладание продукции одного типа легких цепей) – признак моноклональности

плазматических клеток [23, 24, 32, 37]. В то же время в других работах при подтвержденном диагнозе локального респираторного AL-амилоидоза рестрикцию легких цепей исследователи не находили [6, 7] или отмечали только у небольшой части больных [40], что указывает на то, что амилоид в дыхательных путях может быть и продуктом неопухолевых, поликлональных плазмочитов [7]. Таким образом, не исключено, что респираторный амилоидоз – не единая патология, а может быть подразделен на клональные (MALT-лимфомы) и неклональные (воспалительные?) амилоидозы.

Факторы риска развития респираторного амилоидоза не известны. Значительная доля некурящих среди больных ГА и ТБА исключает курение как предрасполагающий фактор [6, 24, 35].

#### ***Патоморфология***

Макроскопически локальный респираторный амилоидоз может быть представлен в виде [1, 10, 19, 33, 38, 40, 43]:

- 1) ограниченной неровности, гранулярности слизистой оболочки за счет подслизисто расположенных желтоватых бляшек;
- 2) диффузной инфильтрации, создающей вид «булыжной мостовой» (фотография);
- 3) локальных узловых, полиповидных образований, выступающих в просвет дыхательных путей.

Характерно отсутствие изъязвлений поверхности слизистой оболочки над амилоидными отложениями. По мнению Piazza и соавторов [38], все проявления респираторного амилоидоза, по сути, различные стадии одного процесса. Заболевание начинается с формирования подслизисто расположенных желтоватых бляшек, прогрессивный рост которых приводит либо к их слиянию напоподобие циркулярного диффузного сужения, либо к появлению опухолеподобных образований. Возможно сочетание вышеописанных вариантов поражения на разных уровнях дыхательных путей.

Микроскопически обнаруживаются периваскулярные и околожелезистые амилоидные депозиты [37]. Всегда наблюдается скудный воспалительный инфильтрат по

периферии отложений, состоящий преимущественно из зрелых лимфоцитов и плазматических клеток [6, 24, 40]. Там же в небольшом количестве находятся гигантские клетки инородных тел [37]. Какой-либо значительной атипии клеток инфильтрата не отмечается.

Респираторный амилоидоз может поражать гортань, трахею и бронхи вплоть до сегментарных, без какой-либо специфической локализации. Гортань вовлекается наиболее часто; по данным обзора англоязычной литературы с 1875 по 1964 г., сделанном McAlpine и Fuller (1964), среди 235 опубликованных наблюдений локального амилоидоза верхних и нижних дыхательных путей поражения гортани составили 75% [25]. Верхний отдел гортани страдает чаще других ее отделов [6, 13, 21, 43], нередко амилоидоз затрагивает сразу несколько отделов гортани [40].

В настоящее время относительная доля гортанного амилоидоза снизилась, стала определяться высокая частота сочетанного поражения гортани и трахеи, что, вероятно, обусловлено широким внедрением в практику фибробронхоскопии [14]. Среди 32 больных, вошедших в наблюдения Piazza и соавторов (2003), 12,5% имели поражение только гортани, а 3% - только трахеи, у остальных имел место сочетанный амилоидоз [38]. Именно поэтому ряд авторов предлагает рассматривать это заболевание как единое [25, 38].

Изредка локальный респираторный амилоидоз может сочетаться с локальным амилоидозом других органов: век и конъюнктивы глаз [6], небных миндалин [13], неба [42], желудка [40], полости носа и носовой части глотки [23]. Такое сочетание, тем не менее, не позволяет отнести заболевание к системным процессам, так как не наблюдается ни секретиции амилоидогенных белков в кровотоке, ни соответствующего поражения висцеральных органов.

#### **Эпидемиология ГА и ТБА**

Амилоидоз гортани и трахеобронхального дерева - достаточно редкое заболевание, составляющее всего 0,5% от всей патологии гортани, трахеи и бронхов [8]. Обычно поражаются взрослые, но встреча-

ются случаи заболевания в детском возрасте. Самые ранние опубликованные наблюдения - мальчик 11 лет, который описан Vedova (1934) (цитата по McAlpine, Fuller) и девочка 11 лет [5]. Наиболее часто заболевание встречается на четвертом-пятом десятилетии жизни [8, 14]. Данные о соотношении полов противоречивые, по одним данным, имеет место некоторое преобладание заболевания среди мужчин [14, 25], по другим - у женщин [8].

#### **Клиническая симптоматика**

##### **ГА и ТБА**

Клиника амилоидоза зависит от локализации процесса, а также степени сужения просвета дыхательных путей и может варьировать от бессимптомных форм до жизнеугрожающих состояний [11].

Для отложений амилоида в вестибулярном и среднем отделах гортани (**гортанный А**) характерна охриплость [13, 21, 24, 35, 42], в некоторых случаях вплоть до афонии, а также ощущение наличия инородного тела.

Накопление амилоида в подголосовой полости гортани и проксимальном (внегрудном) отделе трахеи (**проксимальный ТБА**, по классификации O'Regan и соавторов [33]) вызывает клинику стеноза верхних дыхательных путей различной степени выраженности, отмечается снижение скоростных показателей дыхания на спирограмме, на кривой поток-объем - характерный вид фиксированного внегрудного стеноза дыхательных путей, согласно классификации Miller и Hyatt (1973) [27]. У больных с проксимальным ТБА часто требуется хирургическое расширение просвета или наложение трахеостомы [12, 33].

Преимущественное поражение амилоидозом дистального отдела трахеи, каринны, главных и долевого бронхов (**средний ТБА**) сопровождается клинической симптоматикой ателектаза доли, а также рецидивирующими инфекциями и только изредка, при вовлечении обоих главных бронхов, вызывает стеноз дыхательных путей [29, 33].

При **дистальном ТБА** (когда амилоид откладывается в бронхах второго и более высокого порядка) пациенты предъявляют неспецифические жалобы на кашель, изред-

ка кровь в мокроте, повторные бронхопневмонии в анамнезе, бронхоэктазы [19, 35]. Для среднего и дистального ТБА изменения скоростных потоков на спирограмме не характерны, за исключением случаев, когда отложения амилоида вызывают резкое сужение обоих главных бронхов.

В 22% наблюдений респираторному амилоидозу сопутствует остеохондропластическая трахеобронхопатия, однако влияния на симптоматику и прогноз заболевания она не оказывает [38].

### *Диагностика*

В настоящее время в диагностике амилоидозов рекомендованы следующие диагностические шаги [15]: 1) заподозрить заболевание по клинической симптоматике; 2) уточнить диагноз биопсией тканей; 3) типировать причинный протеин; 4) оценить объем поражения (системный или локальный А, вовлеченные органы).

Локальный респираторный амилоидоз, особенно ТБА, отличается неспецифичной симптоматикой, поэтому заподозрить амилоидоз по клинической характеристике достаточно трудно. Часто пациенты ошибочно лечатся от бронхита или астмы, но улучшения не отмечают [11, 34, 38]. Между появлением симптомов и определением окончательного диагноза проходит значительный промежуток времени - от 5 недель до 20 лет [43]. По данным программы лечения и изучения амилоидоза Бостонского университета, средний срок до установления правильного диагноза составляет 16-17 мес [33, 41].

Нередко диагноз становится ясным только после получения результатов биопсии [42], демонстрирующей субэпителиально расположенные депозиты бесклеточного гомогенного аморфного эозинофильного материала, окрашиваемые Конго-красным в кирпично-красный цвет. Для исключения ложноположительных результатов используется исследование в поляризованном свете, при котором отмечается переход из красного спектра в зеленый и двойное лучепреломление [2, 40]. Другие красители не являются специфичными.

После определения наличия в биоптате амилоида рекомендуется выяснить тип

фибрилл и, таким образом, выявить источник амилоидных белков. В настоящее время золотым стандартом становится масс-спектрометрия биопсионного материала [26].

Так как локальный и системный амилоидоз различается по лечению и прогнозу, в литературе звучат рекомендации о необходимости исключать системный характер процесса [6,35,37]. Подозрительными на системный амилоидоз являются сочетание нефротического синдрома и сердечной недостаточности; наличие периферической и автономной невропатии у недиабетических больных, левожелудочковой «гипертрофии» на эхокардиограмме без соответствующих признаков на ЭКГ, гепатомегалии с уровнем щелочной фосфатазы выше 200 Ед/л, макроглоссии, диареи, хронической тошноты, нарушения всасывания пищи [18, 26, 43]. Аспирационная биопсия абдоминального жира и пункция костного мозга с последующей окраской Конго-красным позволяет подтвердить диагноз системного амилоидоза в 85% случаев [18].

Однако данные литературы свидетельствуют о том, что при поражении гортани и трахеобронхиального дерева всегда выявляется только локальный AL-амилоидоз [10, 11, 19, 21, 33, 37]. Более того, при системном амилоидозе не бывает клинически значимых поражений гортани и трахеобронхиального дерева [33, 43]. Показательны данные O'Regan и соавторов [33] о том, что среди 685 пациентов с системным AL-амилоидозом ни у одного из них не обнаружено характерной для локального амилоидоза трахеобронхиальной патологии. С этих позиций, применение дополнительных инвазивных методик выглядит спорным и многими авторами не практикуется [13, 22, 23]. Мы в своем наблюдении также их не использовали.

Для оценки объема поражения амилоидозом дыхательных путей используются компьютерно-томографическое исследование и эндоскопия. Обычная рентгенография грудной клетки недостаточно информативна и в 50-70% случаев не выявляет патологии [8, 43]. КТ имеет большую диагностическую ценность – могут быть видны неравномерные сужения просвета, узлы, бляшки

или утолщения стенок дыхательных путей, кальцификация стенок трахеи [8, 11, 28, 43]. КТ позволяет уточнить локализацию отложений амилоида, измерить просвет на уровне сужения и его протяженность, а также выявить возможные ателектазы в легком. КТ исследование удобно также для дальнейшего мониторинга заболевания и обнаружения рецидивов [33]. Эндоскопия в сочетании с биопсией используется для определения диагноза и является важным условием планирования хирургического вмешательства [38]. Одно из преимуществ эндоскопии над КТ заключается в выявлении рубцовых шварт и синехий, которые могут возникнуть в просвете дыхательных путей после повторных операций [33].

### *Лечение*

Специфические протоколы окончательно не разработаны. Можно выделить два направления лечения – клональное (клеточное), нацеленное на разрушение клон плазмоцитов, продуцирующих аномальные амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, и органное – с целью восстановления функции пораженного органа.

**Хирургическое вмешательство.** Показаниями к операции служат клинически значимые сужения просвета при ТБА и нарушение голоса при гортанном амилоидозе. В основном используются эндоскопические вмешательства, удаление очагов амилоида выполняется холодным методом или с помощью лазера, который некоторые авторы считают предпочтительным, с позиции обеспечения гемостаза.

Хирургическое вмешательство не затрагивает причину заболевания, поэтому возможно дальнейшее образование амилоида. Большинство авторов указывает на рецидивы или образование новых бляшек в ранее непораженных участках и необходимость в многократных эндоскопических вмешательствах хотя бы у части своих больных [3, 13, 23, 24, 38, 43]. Среднее количество операций у одного больного в наблюдениях O'Regan и соавторов [33] составило 3,1; в серии Piazza и соавторов [38] – 2 (от 1 до 7). Высказано мнение, что полное удаление амилоида недостижимо, так как часто трудно найти и еще труднее резеци-

ровать все подслизисто расположенные депозиты [38].

Повторные операции с оставлением обширных раневых поверхностей способствуют формированию рубцовой ткани, и в последующем одно обструктивное заболевание – амилоидоз может смениться другим – рубцовым стенозом [8]. Обширные отложения амилоида в стенках дыхательных путей и опасность избыточного рубцевания часто вынуждают выполнять операции в несколько этапов. В одном из наблюдений гортанного амилоидоза, опубликованном В.В. Соколовым и соавторами [3], таких этапов было 11.

Описаны и обширные вмешательства наружным доступом (в конечном итоге после эндоскопических операций): резекция гортани [21], ларингэктомия [38, 40], циркулярная резекция трахеи [38], пульмонэктомия [11]. Нередко выполняются трахеотомии как для облегчения эндоскопических вмешательств, так и у больных, у которых невозможно провести более радикальное лечение [33, 38, 43].

### *Лучевая терапия*

Учитывая предполагаемый патогенез заболевания, для лечения больных с локальным респираторным амилоидозом предложена лучевая терапия. Первый случай успешного применения лучевой терапии при амилоидозе гортани опубликован Э.П. Китаевичем и С.Г. Войцеховской в 1977 г. [1]. В дальнейшем эффективность лучевой терапии подтверждена в целом ряде наблюдений [17, 20, 22, 29, 30, 32, 33, 39, 41]. В большинстве случаев использовались низкие дозы лучевой терапии (суммарно – 20-24 Гр фракциями по 1,8-2 Гр) с положительным эффектом у значительной части больных. Однако описаны и пациенты, у которых рост амилоида возобновлялся через некоторое время после облучения [30, 41].

Считается, что облучение действует одним из следующих возможных путей: 1) деструкция клон патологических плазматических клеток, которые, вероятно, являются радиочувствительными, аналогично опухолевым плазматическим клеткам у больных множественной миеломой и плаз-

моцитомой; 2) изменение проницаемости сосудов и, таким образом, уменьшение поступления факторов крови, участвующих в фибриллогенезе (например, SAP–протеина); 3) индукция иммунного ответа против амилоидных депозитов; 4) противовоспалительный эффект.

Прямого разрушающего действия лучевой терапии на фибриллы амилоида не обнаружено [36]. Это подтверждается и клиническими наблюдениями, в которых выявляется не столько разрушение уже существующих отложений амилоида, сколько стабилизация и предотвращение отложения новых депозитов [41]. Возможны изменения просвета дыхательных путей за счет отложений в сроки от 1 до 12 мес после лучевой терапии [20, 30]. При системном AL-амилоидозе также имеется лаг в 6-12 мес между достижением клонального ответа на терапию и появлением улучшения со стороны пораженных органов [15]. Таким образом, вероятно, существуют какие-то дополнительные резорбтивные механизмы, которые постепенно растворяют амилоид в отдаленном периоде после облучения.

Из побочных эффектов лучевой терапии наиболее часты случаи постлучевых эзофагитов [41], по данным Neben-Wittich и соавторов [30]: временный острый эзофагит был у 5 из 7 облученных больных.

### **Химиотерапия**

Лекарств, непосредственно растворяющих амилоидные депозиты, в настоящее время нет [15]. При лечении больных системным AL-амилоидозом продемонстрирована эффективность ряда препаратов, направленных на разрушение клональных плазмочитов – продуцентов амилоидогенных белков (комбинация мелфалана и дексаметазона, колхицин, талидомид, леналидомид, бортезомид) [18]. Однако при локальном AL-амилоидозе химиотерапия положительного действия не оказывает [9, 20, 25, 35], возможно, из-за того, что клетки, окруженные отложениями амилоида, не достижимы для химиопрепаратов [9].

Таким образом, наиболее перспективным направлением в лечении больных локальным амилоидозом выглядит сочетание хирургического удаления уже сформиро-

ванных отложений и лучевой терапии с целью угнетения продукции новых фибрилл [41]. Наблюдения успешной комбинации удаления и облучения респираторного амилоидоза уже опубликованы [17, 22, 32]. Облучение как монотерапия может быть использовано там, где трудно добиться хирургического удаления, например, при дистальном или среднем ТБА [29, 30].

### **Течение и прогноз**

Локальный респираторный амилоидоз по течению – медленно прогрессирующее заболевание с длительным доклиническим периодом, связанным с постепенным накоплением амилоида. Генерализации локального респираторного амилоидоза в системный не бывает [24, 33, 35, 42]. Описан единственный случай возникновения системного AL-амилоидоза у больного локальным гортанным AL-амилоидозом через 8 лет после появления патологии в гортани [6]. При этом клиническая симптоматика гортанного амилоидоза сохранилась и после устраненного системного заболевания, что говорит скорее о сочетании двух заболеваний у одного больного, а не о переходе локального амилоидоза в системный.

Спонтанной регрессии локального амилоидоза также не отмечено [33]. В своем течении проксимальный ТБА часто прогрессирует до декомпенсированного стеноза, нередко требуя наложения у больного трахеостомы [8]. Учитывая частые рецидивы после хирургического вмешательства, является мониторинг заболевания с регулярными – один раз в 6 мес, повторными исследованиями [19].

Прогноз при локальном респираторном амилоидозе зависит от локализации и количества отложений в дыхательных путях, а также и от скорости дальнейшего накопления амилоида [33]. В целом прогноз при локальном трахеобронхиальном амилоидозе лучше, чем при системном амилоидозе; при последнем медиана выживаемости без лечения составляет 13 мес [8]. Однако, учитывая обструктивный характер, трахеобронхиальный амилоидоз остается потенциально летальной патологией вследствие развития обструктивных отложений [19, 23, 35]. По данным программы по лечению и

изучению амилоидоза Бостонского университета [33], смерть больных с изолированным проксимальным или комбинированным проксимальным и средне-бронхиальным поражением наступала приблизительно через 9 лет после начала лечения. Гораздо лучшим бывает прогноз при изолированном амилоидозе гортани, который обычно протекает без летального исхода [40].

**Приводим собственное наблюдение** обширного амилоидоза гортани и трахеобронхиального дерева, потребовавшего при хирургическом вмешательстве этапного наружного доступа. Больная А., 52 лет, обратилась с жалобами на невозможность дыхания через естественные дыхательные пути, наличие трахеостомы, осиплость голоса, кашель, геморрагическое отделяемое из трахеостомы. Она отмечала проблемы с дыханием в течение последних 2 лет, лечилась в различных учреждениях без выявленного диагноза, несмотря на неоднократные биопсии; является канюленосителем на протяжении 1 мес. При ларингоскопии отмечено, что голосовые складки ограничено подвижные, под ними определяется инфильтрат пороговой полости, на шее – трахеостома, выше – формирующийся рубцовый козырек трахеи. Сопутствующие заболевания – аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз.

С предполагаемым диагнозом «хондроперихондрит перстневидного хряща, стеноз подголосовой полости гортани, формирующийся стеноз трахеи» выполнена трахеоларингофиссура от нижнего края щитовидного хряща до уровня трахеостомы. На передних и боковых стенках подголосовой полости обнаружено опухолевидное образование желтоватого цвета, легко крошащееся при дотрагивании инструментом, покрытое неизъязвленной слизистой оболочкой. Также найдено поражение задней и частично боковых стенок трахеи на протяжении от первого до четвертого кольца, значительно суживающие ее просвет и имеющие вид «булыжной мостовой». При трахеобронхоскопии выявлено менее выраженное поражение дистальных отделов трахеи, главных и долевого бронхов, вплоть до устьев неизменных сегментарных бронхов,

местами просвет суживался на одну треть. Операция закончена щадящим удалением основных массивов патологической ткани на уровне доступа с целью избежать получения обширной раневой поверхности и последующего грубого рубцевания, сформирована постоянная стома (рисунок): цветное изображение доступно по ссылке <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amyloidosis.jpg>. Гистологическое заключение – амилоидоз.



Амилоидоз в виде «булыжной мостовой». Ларинготрахеостома, ранний послеоперационный период

В послеоперационном периоде назначено ношение Т-образной трубки. На втором этапе через 3 мес проведено дополнительное удаление клинически значимых остатков амилоидных масс из гортани и трахеи, вновь поставлена Т-трубка. Еще через 2 мес стома размером 55x9 мм была ушита с использованием полипропиленовой сетки «Эсфил» размером 50x35 мм по применяемой в клинике методике аллопластики стом [4].

Особенности данного наблюдения заключаются в сочетании обширного амило-

ид-обусловленного стеноза с формирующимся посттрахеотомическим стенозом дыхательных путей. Щадящее удаление амилоида с сохранением слизистой оболочки привело к быстрой реэпителизации поверхности и полному восстановлению дыхания. Однако последующее наблюдение демонстрирует сохраняющиеся очаги амилоида в нижележащих дыхательных путях с тенденцией к медленному прогрессированию.

### **Выводы**

Причина появления в гортани и трахеобронхиальных путях плазматических клеток, продуцирующих AL-амилоид, в настоящий момент не известна. Предрасполагающие факторы также не обнаружены. Сама теория моноклональности при локальном амилоидозе нуждается в дальнейшем фактическом подтверждении. В целом, имеется согласие во мнении, что локальный респираторный амилоидоз постепенно приводит к прогрессирующему сужению дыхательных путей. Хирургические вмешательства

могут расширить просвет, но не предотвращают рецидивов, так как не влияют на процесс образования патологических белков. Поэтому больные локальным респираторным амилоидозом подлежат длительному наблюдению и, нередко, повторным хирургическим вмешательствам. Применение лучевой терапии как в адьювантном режиме, так и в виде монотерапии дает обнадеживающие результаты, однако механизм ее влияния на амилоидогенез до конца не изучен. Во многих работах показано, что лучевая терапия в суммарной дозе 20-24 Гр останавливает прогрессирование заболевания, но не влияет на уже сформировавшиеся депозиты амилоида. Некоторые авторы предполагают [41], что и более низкие дозы облучения могут оказаться эффективными, таким образом, вопрос о режиме лучевой терапии остается открытым для дальнейшего изучения. В целом, наиболее перспективным при лечении больных гортанным и трахеобронхиальным амилоидозом представляется сочетание хирургического удаления и лучевой терапии.

1. Китаевич Э.П., Войцеховская С.Г. К вопросу о лечении местного амилоидоза гортани // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1977. – №1. – С. 96-97.
2. Мустафаев Д.М., Самбулов В.И., Волкова П.В. Первичный локальный амилоидоз гортани // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – №6. – С. 74-75.
3. Соколов В.В., Телегина Л.В., Франк Г.А. и др. Видеоэндоларингеальная хирургия при первичном локальном амилоидозе гортани с распространением на верхнюю треть трахеи: клинические наблюдения // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – №1. – С. 67-71.
4. Ягудин Р.К., Ягудин К.Ф. Аллопластика ларинготрахеостомы полипропиленовой сеткой Эсфил // Вестн. оториноларингологии. – 2007. – №1. – С. 32-36.
5. Balbani A.P., Formigoni G.G. et al. Primary laryngeal amyloidosis in a child // J Otolaryngol. – 1999. – V.28, №3. – С. 171-172.
6. Bartels H., Dikkers F.G., et al. Laryngeal amyloidosis: localized versus systemic disease and update on diagnosis and therapy // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2004. – V.113, №9. – С. 741-748.
7. Benning S., Technau-Ihling K. et al. Amyloid tumor of the larynx associated with plasma cell infiltration: differential diagnosis // Ear Nose Throat J. – 2004. – V.83, №12. – С. 839-843.
8. Berk J.L., O'Regan A. et al. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis // Semin Respir Crit Care Med – 2002. – V.23, №2. – С. 155-165.
9. Borie R., Danel C. et al. Tracheobronchial amyloidosis: evidence for local B-cell clonal expansion // Eur Respir J – 2012. – V.39, №4. – С. 1042-1045.
10. Buadi F. Localized Amyloidosis / Вкн.: Amyloidosis (Подред. Gertz M.A. и Rajkumar S.V.). Humana Press. – 2010. – С. 95-106.
11. Dahl K.A., Kernstine K.H. et al. Tracheobronchial amyloidosis: a surgical disease with long-term consequences // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2004. – V.128, №5. – С. 789-792.
12. Daudia A., Motamed M., Lo S. Primary amyloidosis of the larynx // Postgrad Med J. – 2000. – V.76. – С. 364-365.
13. Dedo H.H., Izdebski K. Laryngeal amyloidosis in 10 patients // Laryngoscope. – 2004. – V.114, №10. – С. 1742-1746.



14. Ding L., Li W., et al. Primary tracheobronchial amyloidosis in China: analysis of 64 cases and a review of literature // *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* – 2010. – V.30, №5. – С. 599-603.
15. Dispenzieri A., Gertz M.A., Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? // *Blood Rev.* – 2012. – V.26, №4. – С. 137-154.
16. Eisenberg D., Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases // *Cell* – 2012. – V.148, №6. – С. 1188-1203.
17. Firlinger I., Setinek U. et al. A Case of Tracheobronchial Amyloidosis Treated with Endoscopic Debulking and External Beam Radiation Therapy // *Pneumologie* - 2013. – V.67, №7. – С. 398-400.
18. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment // *Am J Hematol* – 2013. – V.88, №5. – С. 416-425.
19. Gillmore J.D., Hawkins P.N. Amyloidosis and the respiratory tract // *Thorax* – 1999. – V.54, №5. – С. 444-451.
20. Kalra S., Utz J.P. et al. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis // *Mayo Clin. Proc.* – 2001. – V.76, №8. – С. 853-856.
21. Kennedy T.L., Patel N.M. Surgical management of localized amyloidosis // *Laryngoscope.* – 2000. – V.110, №6. – С. 918-923.
22. Kurrus J.A., Hayes J.K. et al. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis // *Chest.* – 1998. – V.114, №5. – С. 1489-1492.
23. Lewis J.E., Olsen K.D. et al. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1992. – V.106, №4. – С. 372-377.
24. Ma L., Bandarchi B. et al. Primary localized laryngeal amyloidosis: report of 3 cases with long-term follow-up and review of the literature // *Arch Pathol Lab Med.* – 2005. – V.129, №2. – С. 215-218.
25. McAlpine J.C., Fuller A.P. Localized Laryngeal Amyloidosis, a Report of a Case with a Review of the Literature // *J Laryngol Otol.* – 1964. – V.78, №3. – С. 296-314.
26. Merlini G., Wechalekar A.D., Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians // *Blood.* – 2013. – V.121, №26. – С. 5124-5130.
27. Miller R.D., Hyatt R.E. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops // *Am Rev Respir Dis.* – 1973. – V.108, №3. – С. 475-481.
28. Minogue S.C., Morrisson M., Ansermino M. Laryngo-tracheo-bronchial stenosis in a patient with primary pulmonary amyloidosis: a case report and brief review // *Can J Anaesth.* – 2004. – V.51, №8. – С. 842-845.
29. Monroe A.T., Walia R., et al. Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy // *Chest.* – 2004. – V.125, №2. – С. 784-789.
30. Neben-Wittich M.A., Foote R.L., Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis // *Chest.* – 2007. – V.132, №1. – С. 262-267.
31. Nelson R., Eisenberg D. Structural Models of Amyloid-Like Fibrils / В кн.: *Advances in Protein Chemistry* (Под ред. Kajava A., Squire J.M., Parry D.). Academic Press, 2006. – V.73. – С. 235-282.
32. Neuner G.A., Badros A.A. et al. Complete resolution of laryngeal amyloidosis with radiation treatment // *Head Neck.* – 2012. – V.34, №5. – С. 748-752.
33. O'Regan A., Fenlon H.M., et al. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999 // *Medicine (Baltimore).* – 2000. – V.79, №2. – С. 69-79.
34. Ozyigit L.P., Kiyani E. et al. Isolated laryngo-tracheal amyloidosis presenting as a refractory asthma and longstanding hoarseness // *J Asthma.* – 2009. – V.46, №3. – С. 314-317.
35. Paccalin M., Hachulla E. et al. Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases // *Amyloid.* – 2005. – V.12, №4. – С. 239-245.
36. Patrias L.M., Klaver A.C., et al. Effects of external beam radiation on in vitro formation of Abeta1-42 fibrils and preformed fibrils // *Radiat Res.* – 2011. – V.175, №3. – С. 375-381.
37. Penner C.R., Muller S. Head and neck amyloidosis: a clinicopathologic study of 15 cases // *Oral Oncol.* – 2006. – V.42, №4. – С. 421-429.
38. Piazza C., Cavaliere S., et al. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2003. – V.260, №7. – С. 349-354.
39. Ren S., Ren G. External beam radiation therapy is safe and effective in treating primary pulmonary amyloidosis // *Respir Med.* – 2012. – V.106, №7. – С. 1063-1069.
40. Thompson L.D., Derringer G.A., Wenig B.M. Amyloidosis of the larynx: a clinicopathologic study of 11 cases // *Mod Pathol.* – 2000. – V.13, №5. – С. 528-535.
41. Truong M.T., Kachnic L.A. et al. Long-term results of conformal radiotherapy for progressive airway amyloidosis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – V.83, №2. – С. 734-739.
42. Wierzbicka M., Budzynski D. et al. How to deal with laryngeal amyloidosis? Experience based on 16 cases // *Amyloid.* – 2012. – V. 19, №4. – С. 177-181.
43. Xu L., Cai B.Q., et al. Respiratory manifestations in amyloidosis // *Chin Med J (Engl).* – 2005. – V.118, №24. – С. 2027-2033.

Поступила в редакцию 09.10.13.

© Р.К. Ягудин, К.Ф. Ягудин, 2014