

Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова[✉], Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту и характер геморрагических и тромботических осложнений у больных системным AL-амилоидозом и сопоставить с лабораторными изменениями системы гемостаза.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 40 пациентов с впервые диагностированным AL-амилоидозом. Для выявления амилоида всем пациентам выполняли трепанобиопсию костного мозга и биопсию двенадцатиперстной кишки, а 28 (70%) больных – биопсию пораженного органа. До начала терапии всем пациентам определяли количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, время XIIa-зависимого фибринолиза, содержание антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII, X и фактора фон Виллебранда. Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты. У 20 (50%) больных диагностировали геморрагии на коже и слизистых по типу сосудистой пурпуры. Тромбозы до начала терапии перенесли 7 (17,5%), в том числе тромбозы вен ног (5 пациентов), ишемический инсульт (2 пациента). Выявлена отчетливая прямая корреляционная связь тромботических осложнений с кожным геморрагическим синдромом ($p=0,007$). В 15 (75%) случаях кожный геморрагический синдром сопровождался гиперкоагуляционными сдвигами системы гемостаза. Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек, в том числе у 15 больных – нефротический синдром. Гематомного типа кровоточивости, а также тяжелых кровотечений не наблюдалось, в том числе после биопсии внутренних органов. По совокупности показателей гемостаза чаще наблюдался гиперкоагуляционный синдром (у 23; 56% больных). Гипокоагуляция диагностирована лишь у 2 (5%) пациентов с поражением печени, у 16 (39%) пациентов отмечалась нормокоагуляция.

Заключение. Кожный геморрагический синдром – наиболее частое клиническое проявление нарушений в системе гемостаза у больных AL-амилоидозом. Установлена взаимосвязь геморрагий на коже с нефротическим синдромом, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме. Кожный геморрагический синдром ассоциирован с гиперкоагуляционными сдвигами показателей гемостаза и высоким риском развития тромботических осложнений.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, первичный амилоидоз, гемостаз

Для цитирования: Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом. Терапевтический архив. 2023;95(9):746–750. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202372

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Hemostasis disorders in patients with systemic AL-amyloidosis

Irina G. Rekhina, Victoria A. Khyshova[✉], Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk, Larisa P. Mendeleyeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the frequency and nature of hemorrhagic and thrombotic complications in patients with systemic AL-amyloidosis and compare with laboratory changes in the hemostasis system.

Materials and methods. The prospective study included 40 patients with newly diagnosed AL-amyloidosis. To detect amyloid, all patients underwent bone marrow trephine biopsy and duodenal biopsy, and 28 (70%) patients underwent biopsy of the affected organ. Before the start of therapy, all patients were determined the platelet count, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen concentration, time of XIIa-dependent fibrinolysis, antithrombin III, D-dimer, activity of blood coagulation factors VIII, X and vWF. The statistical part of the study was carried out using the IBM SPSS Statistics 2017 system software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results. In 20 (50%) patients, hemorrhages on the skin and mucous membranes were diagnosed as vascular purpura. Before the start of therapy, 7 (17.5%) patients had thrombosis, including leg vein thrombosis (5 patients), ischemic stroke (2 patients). There was a direct correlation between thrombotic complications and cutaneous hemorrhagic syndrome ($p=0.007$). In 15 (75%) cases, cutaneous hemorrhagic syndrome was accompanied by hypercoagulable shifts in the hemostasis system. Of the 20 patients with cutaneous hemorrhagic syndrome, 19 (95%) patients had kidney damage, including 15 patients with nephrotic syndrome. Hematoma type of bleeding, as well as heavy bleeding was not observed, including after a biopsy of the internal organs. According to the totality of hemostasis indicators, hypercoagulation syndrome was more often observed (in 23; 56% of patients). Hypocoagulation was diagnosed only in 2 (5%) patients with liver damage, 16 (39%) patients had normocoagulation.

Conclusion. Cutaneous hemorrhagic syndrome is the most common clinical manifestation of disorders in the hemostasis system in patients with AL-amyloidosis. The relationship of hemorrhages on the skin with nephrotic syndrome has been established, which may indicate a single pathogenetic mechanism. Cutaneous hemorrhagic syndrome is associated with hypercoagulable shifts in hemostasis and a high risk of thrombotic complications.

Keywords: AL-amyloidosis, primary amyloidosis, hemostasis

For citation: Rekhina IG, Khyshova VA, Zozulya NI, Dvirnyk VN, Mendeleyeva LP. Hemostasis disorders in patients with systemic AL-amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):746–750. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202372

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хышова Виктория Александровна** – аспирант, врач-гематолог отделения химиотерапии плазмноклеточных дисплазий. E-mail: viktoria2102@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1008-5007

[✉]**Victoria A. Khyshova.** E-mail: viktoria2102@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1008-5007

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дисплазий. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Irina G. Rekhina. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Системный AL-амилоидоз (AL-A) – крайне гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сердце (70%), почки (60%), автономная и периферическая нервная система (10–15%), печень (20%), желудочно-кишечный тракт (15%). Наряду с поражением внутренних органов при AL-A могут наблюдаться нарушения системы гемостаза, приводящие как к кровотечениям, так и тромбозам [1, 2].

Наиболее частой причиной повышенной кровоточивости у пациентов с AL-A считают генерализованную васкулопатию, которую связывают с депозитами амилоида в сосудистой стенке, приводящим к нарушению ее проницаемости [3]. Кожный геморрагический синдром в виде сосудистой пурпуры, экхимозов, геморрагических буллезных высыпаний в полости рта выявляют у 30–40% больных [3–5].

Существенно реже развивается гематомный тип кровоточивости с тяжелыми жизнеугрожающими кровотечениями, обусловленными дефицитом внутренних факторов свертывания крови. Наиболее часто (у 9,6–43% пациентов) выявляют дефицит фактора свертывания крови X (FX). Описаны также дефициты факторов II, V, VII, IX и XII [6–10].

Наряду с кровоточивостью при AL-A возможно развитие венозных и артериальных тромбозов. Замечено, что тромбозы чаще развиваются у пациентов с поражением почек и нефротическим синдромом (НС) [10]. В патогенезе имеют значение гипервязкость плазмы, что связано с экскрецией альбумина и других крупномолекулярных белков, а также потеря с мочой антитромбина III и плазминогена [7, 10]. К значимым факторам риска тромбозов относится гиперфибриногемия, возникающая вследствие компенсаторного увеличения синтеза белков в печени при массивной протеинурии [11–14].

Тромбоцитоз наблюдается у 16–30% больных AL-A. Механизм его развития не ясен. В качестве возможной причины рассматривают функциональный гипоспленизм вследствие замещения ткани селезенки амилоидом [15–17].

Из лабораторных показателей наиболее часто (у 85% пациентов) выявляют удлинение тромбинового времени (ТВ), что свидетельствует о нарушении преобразования фибриногена в фибрин [18], и активацию фибринолиза вследствие повышения синтеза урокиназного активатора плазминогена плазматическими клетками при AL-A [12].

Увеличение содержания фибриногена и активация фибринолиза приводят к повышению содержания D-димера в сыворотке. Повышенное содержание D-димера наблюдается у 50% пациентов с AL-A. Показано, что повышение его концентрации в сыворотке более 1 мкг/мл – фактор негативного прогноза по общей выживаемости [13]. Другой причиной повышения содержания D-димера у больных AL-A может являться эндотелиальная дисфункция [14, 19, 20]. Одним из основных маркеров эндотелиальной дисфункции является повышенное содержание фактора фон Виллебранда (ФФВ). Установлено, что содержание ФФВ более 230% связано с высокой вероятностью ранней смерти независимо от прогно-

стического значения других параметров и стадии заболевания. Более того, среди пациентов с содержанием мозгового натрийуретического пептида более 8500 пг/мл повышение содержания ФФВ более 230% определяет группу с крайне плохим прогнозом [21].

Таким образом, при AL-A нарушения гемостаза могут приводить как к кровотечениям, так и тромбозам. С практической точки зрения важны ответы на вопросы, какие нарушения гемостаза встречаются чаще, связаны ли они с органной дисфункцией или непосредственно с плазмоклеточной дискразией, в каких случаях необходима коррекция. Имеющиеся публикации по проблеме гемостаза при AL-A немногочисленны и в большинстве своем представлены клиническими наблюдениями.

Цель исследования – проанализировать связь геморрагических и тромботических осложнений в соответствии с клиническими проявлениями первичного AL-A и лабораторными показателями системы гемостаза.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 40 больных с впервые диагностированным системным AL-A. Диагноз AL-A во всех случаях подтвержден гистологическим и иммуногистохимическими методами. Стадия AL-A и вовлечение внутренних органов установлены на основании общепринятых критериев [4].

До начала терапии определяли количество тромбоцитов в периферической крови, выполняли тест агрегации тромбоцитов с коллагеном и аденозинтрифосфатом. Параметры коагуляционного гемостаза включали определение активированного частичного тромбопластинного времени, ТВ, концентрации фибриногена, времени XIIa-зависимого фибринолиза, содержания антитромбина III, D-димера, а также активности фактора свертывания крови VIII, FX и ФФВ.

Всем пациентам исследовали отложения амилоида в сосудах трепанобиоптата и биоптата двенадцатиперстной кишки.

Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты

Медиана возраста составила 57 лет (37–74), соотношение по гендерному признаку – 1:1. У 30 (75%) пациентов диагностирован AL/λ, у 10 (25%) – AL/κ. В 12% случаев AL-A сочетался с множественной миеломой. У 6 (14%) больных AL-A соответствовал III стадии, 9 (20%) пациентов – IV стадии. Наиболее часто диагностировано поражение сердца (у 34 больных; 85%) и почек (31 пациент; 78%), одновременно двух этих органов – у 26 (63%) больных. Подробная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Кровоточивость в виде кровоизлияний на коже и слизистых выявлена у 20 (50%) больных: у 18 пациентов – по типу сосудистой пурпуры на коже, склерах, пе-

Информация об авторах / Information about the authors

Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Двирник Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Nadezhda I. Zozulya. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Larisa P. Mendelejeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичным AL-A
Table 1. Patient characteristics with primary AL-amyloidosis

Показатели	Число пациентов (n=40)
Мужчины, абс. (%)	20 (50)
Возраст пациентов, Ме	57 (37–74)
Количество ПК в костном мозге, % Ме (диапазон)	8 (0,4–41)
Вовлеченная СЛЦ-λ, абс. (%); Ме, мг/л	30 (75); 358 (8,39–4150)
Вовлеченная СЛЦ-κ, абс. (%); Ме, мг/л	10 (25); 75 (3,03–575)
NT-проBNP, пг/мл; Ме	3422 (51–56610)
Тропонин I, нг/мл; Ме	0,09 (0–1,2)
Поражение почек, абс. (%)	31 (78)
Стадии поражения почек, абс. (%)	
I	7 (23)
II	16 (51)
III	8 (26)
Протеинурия, г/сут; Ме	4 (0,75–12)
Креатинин, мкмоль/л; Ме	119 (48–440)
СКФ, мл/мин; Ме	26 (12–109)
Поражение сердца, абс. (%)	34 (85)
Стадия поражения сердца абс. (%):	
I	1 (3)
II	16 (47)
IIIa	16 (47)
IIIb	1 (3)
Поражение мягких тканей, абс. (%)	9 (22)
Поражение печени, абс. (%)	6 (15)
Поражение нервной системы, абс. (%)	5 (12,5)
Поражение легких, абс. (%)	3 (7,5)
Множественная миелома, абс. (%)	5 (12,5)

Примечание. ПК – плазматические клетки, СЛЦ – свободные легкие цепи, NT-проBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; стадии поражения почек определяли по классификации G. Palladini и соавт., 2014 г. [22]; стадии поражения сердца определяли по классификации G. Palladini и соавт., 2016 г. [23].

риорбитально, у 2 пациентов отмечались буллезные кровоизлияния в полости рта. Среди этих пациентов у трех наблюдались носовые кровотечения, у 1 пациентки – рецидивирующее легочное кровотечение. Гематомного типа кровоточивости не отмечалось ни в одном случае.

У 7 (17,5%) пациентов в дебюте заболевания выявлены тромботические осложнения, в том числе тромбозы вен нижних конечностей – у 5 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу – у 2 пациентов. Важно отметить, что тромбозы развились только у пациентов с геморрагическим синдромом на коже и слизистых (в 35% случаев). При отсутствии геморрагий на коже тромботических осложнений не выявлено

Таблица 2. Показатели гемостаза у больных системным AL-A

Table 2. Parameters of the hemostasis in patients with systemic AL-amyloidosis

Показатель	Число пациентов с показателями ниже референсных значений, абс. (%)	Число пациентов с показателями выше референсных значений, абс. (%)
Число тромбоцитов (n=40), ×10 ⁹ /л	0	9 (22,5)
Тест с агрегацией тромбоцитов (n=31), %	0	0
Фибриноген (n=40), г/л	2 (5)	35 (87,5)
АЧТВ (n=40), с	1 (2,5)	3 (7,5)
Протромбиновый индекс (n=40), %	10 (25)	0
ТВ (n=36), с	0	9 (25)
Фибринолиз (n=26), мин	0	23 (88)
АТ III (n=28), %	4 (14)	3 (11)
ФФВ (ристоцетин-кофакторная активность; n=22), %	0	5 (23)
Активность FVIII (n=25), %	0	22 (88)
D-димер (n=33), нг/мл	0	24 (72)

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ III – антитромбин III, FVIII – фактор свертывания крови VIII.

($p=0,007$). При буллезных высыпаниях в полости рта у обоих пациентов отмечались тромботические осложнения, у 1 пациентки развился ишемический инсульт даже на фоне профилактического приема антикоагулянтов.

Для установления диагноза 28 (70%) больным выполняли биопсию пораженного органа, в том числе почки (21 больной), сердца (2 больных), печени (2 больных), легкого (1 больная), лимфатического узла (2 больных). Ни в одном случае не наблюдалось тяжелого кровотечения, требующего применения заместительной терапии факторами свертывания крови. Помимо этого всем пациентам выполняли трепанобиопсию, биопсию двенадцатиперстной кишки, геморрагических осложнений также не отмечалось.

Изменение какого-либо лабораторного параметра гемостаза выявлено у 36 (88%) больных. По совокупности показателей у 23 (56%) больных диагностирован гиперкоагуляционный синдром, у 2 (5%) пациентов – гипокоагуляция, у остальных 16 (39%) больных параметры гемостаза соответствовали нормокоагуляции. Данные коагулологического обследования пациентов представлены в **табл. 2**.

Геморрагический синдром на коже или слизистых практически всегда (в 95% случаях) сочетался с изменениями лабораторных параметров гемостаза. При этом у 15 (75%) больных отмечались гиперкоагуляционные нару-

шения плазменного гемостаза. Кроме того, у пациентов с гиперкоагуляцией по лабораторным тестам геморагии на коже наблюдались в 3 раза чаще, чем при нормокоагуляции: соответственно у 15 (65%) и 5 (28%) больных ($p=0,019$).

Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек. При отсутствии поражений почек геморагии на коже наблюдались лишь в 1 случае (поражение сердца и легких). У больных с геморагиями отмечена более высокая суточная протеинурия (5,7 и 0,75 г/сут соответственно; $p=0,005$), более низкое содержание альбумина (22 и 34 г/л; $p=0,005$) и, соответственно, более часто отмечался НС: у 15 (75%) больных с геморрагическим синдромом, без геморагий – лишь у 8 (40%) пациентов ($p=0,019$). Различий в тяжести почечной недостаточности (концентрации креатинина сыворотки) в зависимости от наличия или отсутствия геморрагического синдрома не выявлено.

Амилоид в стенках сосудов обнаружен у 26 (63%) пациентов. У пациентов с геморрагическим синдромом отложения амилоида выявлялись чаще, чем без геморагий (соответственно в 80 и 50% случаев; $p=0,04$).

Тяжелое поражение сердца (III стадия) сопровождалось большей частотой тромботических осложнений (у 6 больных – 35%), чем при отсутствии или небольшой степени вовлечения сердца (1 пациент – 4%; $p=0,01$).

Тромбоцитоз (число тромбоцитов более $450 \times 10^9/\text{л}$) выявлен у 9 (22,5%) пациентов. У всех больных с тромбоцитозом отмечался НС. При отсутствии НС число тромбоцитов оставалось в пределах нормальных значений у всех пациентов. Нарушений агрегации тромбоцитов не выявлено.

Проведен анализ показателей гемостаза в зависимости от ведущих клинических проявлений. Наибольшие изменения свертывающей системы выявлены при НС. У этой группы пациентов чаще наблюдались тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, удлинение ТВ, повышение D-димера ($p<0,01$). По совокупности изменений у 80% больных диагностирован гиперкоагуляционный синдром.

У пациентов без НС различий в показателях гемостаза в зависимости от вовлечения сердца и степени его поражения не выявлено.

Среди 6 пациентов с поражением печени у двух отмечалась гипокоагуляция в виде снижения фибриногена, протромбина, однако без существенных клинических проявлений.

Обсуждение

В группе обследованных пациентов не наблюдалось больных с гематомным типом кровоточивости, а также тяжелыми кровотечениями, в том числе после биопсии внутренних органов. Полученные результаты подтверждают редкость развития тяжелых гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза при первичном AL-A. Результаты коагуляционных тестов у большинства больных соответствовали гиперкоагуляции, гипокоагуляционные сдвиги выявлены лишь в 5% случаев.

Основными клиническими проявлениями нарушений гемостаза в нашей когорте больных оказались сосудистая пурпура, экхимозы, а также тромбозы. Кожный геморрагический синдром наблюдался у 50% пациентов как проявление генерализованной васкулопатии, в большинстве случаев сочетающейся с отложениями амилоида в стенках сосудов и гиперкоагуляционным синдромом по данным лабораторных исследований. Нами установлено, что тромбозы (у 13% больных) развивались только у пациентов с геморагиями на коже, что подтверждает единство патоген-

неза этих нарушений. Таким образом, обнаружение геморагий по типу сосудистой пурпуры у больных AL-A – клиническое проявление гиперкоагуляции и риск развития тромбозов.

Обращает на себя внимание тесная корреляционная связь геморрагического и нефротического синдромов. Возможно, что в основе поражения клубочков почек и развития генерализованной васкулопатии лежит единый патогенетический механизм, а именно тропность амилоида к эндотелию. Тропность амилоида к различным органам при AL-A (в частности, сердцу и почкам) имеет биологическую основу в виде активации различных зародышевых генов [24, 25].

Хорошо известно, что дефицит FX – наиболее частый вариант коагулопатии у пациентов с AL-A. Значительное снижение активности этого фактора (менее 50%) наблюдается у 9,6–12% и ассоциировано с продвинутой стадией заболевания и тяжелым поражением сердца [6, 7]. Однако данные о клиническом значении дефицита FX достаточно противоречивы. По некоторым наблюдениям, даже значимое снижение активности FX (менее 50% от нормы) не приводит к кровоточивости, по другим – повышает риск кровотечений [7, 26, 27]. По нашим данным, гипокоагуляция за счет снижения факторов протромбинового комплекса наблюдалась лишь у 2 пациентов с поражением печени.

Установлено, что изменения лабораторных показателей гемостаза при AL-A наблюдаются в основном при вовлечении в патологический процесс почек и формировании НС. Именно у больных с НС отмечались наибольшие изменения параметров гемостаза в сторону гиперкоагуляции. На большую частоту тромбозов у таких пациентов указывают и другие исследователи [28, 29]. Таким образом, именно органная дисфункция, а не плазмоклеточная дискразия, определяет коагуляционные сдвиги.

Интересным результатом работы оказалась обнаруженная тесная взаимосвязь тромбоцитоза и НС. Возможно, что тромбоцитоз формируется в результате повышенного синтеза печенью тромбопоэтина при интенсивной потере белков с мочой. Однако это предположение нуждается в дополнительных доказательствах.

Согласно международным клиническим рекомендациям профилактическое назначение антикоагулянтов при AL-A показано пациентам с НС и альбумином менее 25 г/л, а также с выраженной сердечной недостаточностью и мерцанием/трепетанием предсердий [30, 31]. Эти показания универсальны и не зависят от ведущей нозологии. Мы подтвердили патогенетическую обоснованность этих рекомендаций, а также выявили дополнительный клинический маркер высокого риска развития тромботических осложнений у пациентов с AL-A – наличие кожного геморрагического синдрома.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

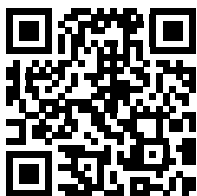
Список сокращений

НС – нефротический синдром
ТВ – тромбиновое время
ФФВ – фактор фон Виллебранда

FX – фактор свертывания крови X
AL-A – AL-амилоидоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry – Verified Typing. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):472-83. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.08.006
- Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L. CAS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *J Am Med Assoc.* 1983;10(249):1922-324.
- Eder L, Bitterman H. Amyloid Purpura. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2406. DOI:10.1056/nejmicm061510
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168(2):186-206. DOI:10.1111/bjh.13155
- Stoopler ET, Alawi F, Laudenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: A rare clinical presentation and review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;101(6):734-40. DOI:10.1016/j.tripleo.2006.01.003
- Abdallah N, Muchtar E, Dispenzieri A, et al. Coagulation Abnormalities in Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):377-87. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.06.061
- Patel G, Hari P, Szabo A, et al. Acquired factor X deficiency in light-chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(1):10-4. DOI:10.1016/j.hemonc.2018.05.002
- Nguyen AL, Kamal M, Raghavan R, Nagaraj G. Acquired factor VII deficiency causing severe bleeding disorder secondary to AL amyloidosis of the liver. *Hematol Rep.* 2018;10(3). DOI:10.4081/hr.2018.7235
- Emori Y, Sakugawa M, Niiya K, et al. Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(6):555-9. DOI:10.1097/00001721-200209000-00011
- Wiest R, Klouche M, Härle P, et al. Acquired combined factor X and XII deficiency with isolated bleeding complications in a patient with AL amyloidosis. *Ann Hematol.* 2005;84(3):196-9. DOI:10.1007/s00277-004-0970-8
- Gamba G, Montani N, Anesi E, et al. Clotting alterations in primary systemic amyloidosis. *Haematologica.* 2000;85(3):289-92.
- Uchiba M, Imamura T, Hata H, et al. Excessive fibrinolysis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid.* 2009;16(2):89-93. DOI:10.1080/13506120902879269
- Pudusseri A, Sanchorawala V, Sloan JM, et al. Prevalence and prognostic value of D-dimer elevation in patients with AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1098-103. DOI:10.1002/ajh.25576
- Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, et al. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):67-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.04.044
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (Primary [AL], immunoglobulin light chain): The natural history in 80 patients. *Am J Med.* 1988;85(1):73-80. DOI:10.1016/0002-9343(88)90505-0
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: Clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):291-8. DOI:10.1097/01.md.0000091183.93122.c7
- Kujawski B, Johnson D, Radadia K, et al. An Uncommon Presentation of Amyloidosis. *Med Forum.* 2015;15(1):8-11. DOI:10.29046/tmf.015.1.004
- Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):513-20. DOI:10.2215/CJN.10131011
- Berghoff M, Kathpal M, Khan F, et al. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol.* 2003;53(6):725-30. DOI:10.1002/ana.10552
- Bright M, Truran S, Schlundt B, Gutterman DD. Endothelium-Independent Microvascular Dysfunction Induced by AL Amyloidosis Light Chains in Human Adipose Arterioles: Novel Mechanism of Amyloid Injury. *Annu Sci Meet.* 2009;13:178.
- Kastritis E, Papassotiropoulos I, Terpos E, et al. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood.* 2016;128(3):405-9. DOI:10.1182/blood-2016-02-702696
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-32. DOI:10.1182/blood-2014-04-570010
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016;128(2):159-68. DOI:10.1182/blood-2016-01-629790
- Perfetti V, Palladini G, Casarini S, et al. The repertoire of λ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. *Blood.* 2012;119(1):144-50. DOI:10.1182/blood-2011-05-355784
- Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and early outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood.* 2003;101(10):3801-8. DOI:10.1182/blood-2002-09-2707
- Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: Incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood.* 2001;97(6):1885-7. DOI:10.1182/blood.V97.6.1885
- Cordes S, Gertz MA, Buadi FK, et al. Autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis with factor X deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(1):101-8. DOI:10.1097/MBC.0000000000000367
- Bever KM, Masha LI, Sun F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2016;101(1):86-90. DOI:10.3324/haematol.2015.133900
- Freeman B, Sloan JM, Seldin DC, et al. Multiple arterial and venous thromboembolic complications in AL amyloidosis and cardiac involvement: A case report and literature review. *Amyloid.* 2012;19(3):156-60. DOI:10.3109/13506129.2012.694825
- Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-5. DOI:10.1681/ASN.2006111300
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2019;140:e125-51. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2021