

Дифференциальная диагностика первичного амилоидоза

В.Н. Ослопов¹, Ю.С. Мишанина¹, С.И. Сафиуллина², Ю.В. Ослопова², Е.В. Хазова¹, Д.В. Ослопова³, Д.М. Макарова², А.А. Терехова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

²ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74

³ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9» г. Казани, Россия, 420133, Казань, ул. Адоратского, 6

Реферат. Введение. Статья посвящена актуальной проблеме – диагностике довольно редкой плазмоклеточной дискразии – первичного AL-амилоидоза. **Целью исследования** является обзор актуальной информации о клинических проявлениях, методах лабораторной и инструментальной диагностики AL-амилоидоза, а также дифференциальной диагностике с редкими формами множественной миеломы. **Материал и методы.** В процессе написания материала было проанализировано более 50 источников отечественной и зарубежной литературы. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ было опубликовано за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Статья содержит данные о клинических проявлениях первичного идиопатического AL-амилоидоза, о современных лабораторных тестах, позволяющих провести дифференциальную диагностику между редкими формами множественной миеломы. Приведены основные диагностические критерии дифференциальной диагностики плазмоклеточных дискразий. Показана значимость позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии исследования в подтверждении или исключении диагноза. Также освещены современные подходы к выбору тактики терапии. **Выводы.** Первичный идиопатический амилоидоз (AL-амилоидоз) – это редкое заболевание, относящееся к плазмоклеточным, парапротеинемическим дискразиям. Макроглоссия является одним из патогномоничных симптомов при AL-амилоидозе. Представлены критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику между идиопатическим амилоидозом и другими парапротеинемическими дискразиями.

Ключевые слова: амилоидоз, макроглоссия, миеломная болезнь, иммуноэлектрофорез, белок Бенс-Джонса, легкие цепи κ.

Для цитирования: Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С., Сафиуллина С.И., [и др.]. Дифференциальная диагностика первичного амилоидоза // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 5. – С. 102–110. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(5).102-110.

Differential diagnosis of primary amyloidosis

Vladimir N. Oslopov¹, Yuliana S. Mishanina¹, Svetlana I. Safiullina², Yulia V. Oslopova², Elena V. Khazova¹, Darya V. Oslopova³, Daria S. Makarova², Anna A. Terekhova¹

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russian Federation

²Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russian Federation

³Children's City Polyclinic No. 9, 6 Adoratsky str., 420133 Kazan, Russian Federation

Abstract. Introduction. This article deals with the current topic: Diagnosis of a rather rare plasma cell dyscrasia, namely primary AL-amyloidosis. **Aim.** The study is aimed at reviewing the current information about clinical manifestations, methods of laboratory and instrumental diagnostics of AL-amyloidosis, and the differential diagnosis with rare forms of multiple myeloma. **Material and Methods.** While writing the material, we analyzed over 50 sources of Russian and foreign literature. The search was of unlimited depth, the absolute number of the papers found were published over the last 5 years. **Results and Discussion.** This article contains data on the clinical manifestations of primary idiopathic AL-amyloidosis and on modern laboratory tests allowing differential diagnosis between rare forms of multiple myeloma. Core criteria are presented for differential diagnosis of plasma cell dyscrasias. Importance of positron emission tomography/computed tomography studies is shown regarding confirming or excluding the diagnosis. Modern approaches to choosing the treatment strategy are also highlighted. **Conclusions.** Primary idiopathic amyloidosis (AL-amyloidosis) is a rare disease belonging to plasma cell, paraproteinemic dyscrasias. Macroglossia is one of the pathognomonic symptoms of AL-amyloidosis. Criteria are presented that allow differential diagnosis between idiopathic amyloidosis and other paraproteinemic dyscrasias.

Keywords: macroglossia, amyloidosis, myeloma, immunoelectrophoresis, Bence Jones protein, κ light chains.

For citation: Oslopov, V.N.; Mishanina, Yu.S.; Safiullina, S.I.; et al. Differential diagnosis of primary amyloidosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (5), 102-110. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(5).102-110.

Введение. Плазмоклеточные заболевания, или парапротеинемические гемобластозы, включают в себя первичный идиопатический амилоидоз, множественную миелому (ММ) и макроглобулинемию Вальденстрема (МВ) [1]. ММ в настоящее время перестает быть редким заболеванием – ее частота в США, например, составляет 4,3 на 100000 населения [2], в то же время первичный амилоидоз встречается всего лишь у 6-8 человек на 1 млн населения [3, 4]. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4 075 случаев, умерли 2587 пациентов [5], данные по первичному амилоидозу не представлены.

Видообразующим признаком этих заболеваний является присутствие в крови и / или моче молекул моноклональных иммуноглобулинов (Ig) (или их фрагментов – тяжелых и/или легких цепей), синтезируемых клетками, составляющими морфологический субстрат опухоли (В-клетками). При электрофорезе белков сыворотки крови патологическая моноклональная тяжелая цепь определяется как М-градиент у 80 % пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93 %. Свободные легкие цепи (СЛЦ) в сыворотке крови – либо каппа (κ), либо лямбда (λ) отличаются тем, что не входят в сборку моноклонального иммуноглобулина, их синтез значительно превалирует над тяжелыми цепями, либо опухолевые клетки секретируют только (или преимущественно) легкие цепи иммуноглобулинов. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в моче называют белком Бенса Джонса. В течение длительного времени выявление СЛЦ было невозможно, так как не существовало методов, дифференцирующих свободные и связанные легкие цепи. Впоследствии, с внедрением таких методов как иммунофиксация, стало известно, что гиперпродукция свободных легких цепей наблюдается не только при множественной миеломе, но и некоторых других заболеваниях, в том числе при AL-типе амилоидоза и болезнях отложения легких цепей. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови. СЛЦ либо обладают способностью к агрегации и формируют отложения амилоида в органах и тканях, или при секреции с мочой обладают нефротоксичностью вплоть до развития хронической почечной недостаточности [6].

Парапротеинемические гемобластозы имеют значительную клиническую, цитогенетическую, молекулярную и пролиферативную гетерогенность, при этом их симптомы и признаки часто мало специфичны. Окончательную точку в диагностике парапротеинемических гемобластозов ставят с помощью современных высокотехнологических исследований – это иммунохимическое исследование

с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи и позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография (ПЭТ/КТ) [7].

Амилоидоз

Первичный (идиопатический) амилоидоз (AL-амилоидоз) – это заболевание мало знакомо практическому врачу, в учебниках по внутренним болезням ни в 2014 г., ни в современном (2021 г.) оно даже не описывается. Возможно именно поэтому постановка диагноза AL-амилоидоз довольно часто занимает длительное время (более года), что снижает эффективность последующей терапии [8]. Это редкая патология, относящаяся к плазмоклеточным дисक्रазиям, обусловлена активностью патологического клона В-лимфоцитов, секретирующих патологические иммуноглобулины, а именно легкие цепи этих иммуноглобулинов, которые обладают повышенной способностью к агрегации в тканях и органах [9, 10, 11]. При традиционном подразделении амилоидоза на *первичный* и *вторичный*, вторичный амилоидоз развивается на фоне хронических или воспалительных патологических состояний, при этом известно, что амилоидная макроглобулиния бывает только при первичном амилоидозе [4]. В то же время, согласно последним решениям Международного номенклатурного комитета (2012), рекомендовано не использовать термины «первичный» и «вторичный» амилоидоз ввиду неоднозначности их трактовки [12].

Известно, что **первичный (или AL-амилоидоз)** включает в себя:

- 1) первичный (идиопатический) амилоидоз
- 2) амилоидоз при множественной миеломе
- 3) амилоидоз при В-клеточных опухолях (макроглобулинемию Вальденстрема и др.). Большинство исследователей рассматривают AL-амилоидоз (и идиопатический, и связанный с миеломой) в рамках единой В-лимфоцитарной дискразии, то есть относят к плазмоклеточным заболеваниям, или парапротеинемиям (при первичном AL-амилоидозе относительно более доброкачественной). Полагают, что аномальный клон плазматических или В-клеток в костном мозге продуцирует иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью, то есть предшественниками AL-амилоида служат легкие цепи (light chains) моноклонального иммуноглобулина, чаще λ, реже κ-типов (соотношение 3:1) [13]. В отношении макроглобулинемии Вальденстрема следует отметить, что это очень редкое заболевание: оно встречается в 10 раз реже, чем ММ, но и при этом заболевании описаны случаи системного амилоидоза [14, 15].

Амилоидоз, как правило, это диагноз-исключение, его следует рассматривать при дифференциальной диагностике недиабетического нефротического синдрома у взрослых; сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса,

особенно при наличии рестриктивных признаков; необъяснимой гепатомегалии без отклонений при визуализации; периферической нейропатии с дистальными сенсорными симптомами, такими как онемение, парестезии и дизестезии; а также при моноклональной гаммапатии неясного генеза с атипичными клиническими признаками [16]. Одним из патогномичных симптомов первичного амилоидоза является макроглоссия [17, 18, 19, 20]. Макроглоссия (мегалоглоссия) – аномально большой язык, который не помещается во рту и выступает наружу. Увеличение тканей языка может захватывать равномерно весь орган (диффузное увеличение) или частично – кончик языка, спинку, боковые поверхности. Наиболее авторитетные исследователи в этой области утверждают, что макроглоссия бывает только при этом (первичном) типе амилоидоза [4], тогда как И.Г. Ямашов и др. (2015) [21], а также Г.А. Левникова (1960) [22] считают, что отложение амилоида в языке возможно при всех типах амилоидоза. Тем не менее, макроглоссия при MB не описана и жалобы пациентов с MB характеризуют как недостаточно определенные и неспецифические: потеря веса, лихорадка, синдром Рейно, лимфаденопатия и спленомегалия, пурпура, обусловленная криоглобулинемией, легочные опухолевые инфильтраты и плевриты, мальабсорбция и диарея, опухолевая инфильтрация кожи с образованием бляшек и узелков, экзофтальм, когнитивные расстройства, синдром повышенной вязкости крови, полинейропатия и другие [1]. В то же время амилоидная макроглоссия – редкий, но возможный признак и MM.

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные СЛЦ, обладающие амилоидогенностью [23, 24]. Клинические проявления различных форм амилоидоза во многом совпадают и зависят от пораженного органа. Признаки и симптомы, которые должны вызывать подозрение на возможный диагноз амилоидоза, обычно неспецифичны, поэтому установить диагноз сложно, а для ранней диагностики необходима клиническая настороженность [24]. При первичном AL-амилоидозе плазмоклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при В-гемобластозах (MM, MB и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмочитов, локализующихся вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза. Вероятно внескостномозговым происхождением и обусловлен такой уникальный симптом амилоидоза, как макроглоссия. В то же время, если AL-амилоидоз развивается у пациентов с MM, то это ухудшает выживаемость и требует более длительной индукционной и поддерживающей терапии [25].

Классическая MM практически не представляет трудности для диагностики, так как клиническая картина (CRAB-синдром) и лабораторные изменения (ускоренная СОЭ, гиперпротеинемия с дис-

протеинемией) очевидно указывают на диагноз. Зачастую трудности при дифференциальной диагностике плазмоклеточных дискразий возникают при относительно редких вариантах MM, например, при миеломе Бенса Джонса, а также несекретирующей миеломе. Кроме того, необходимо упомянуть и такие редкие состояния, как «тлеющая» MM и моноклональная гаммапатия неясного генеза (*monoclonal gammopathy of unknown significance* (MGUS)).

Множественная миелома Бенса Джонса.

MM Бенса Джонса составляет всего 20% от всех пациентов MM, и только около 10% этих пациентов могут иметь AL-амилоидоз и, возможно, макроглоссию. Но, кроме своей особенности секретировать только СЛЦ в сыворотке крови и белок Бенса Джонса в моче (и поэтому не иметь симптомов, связанных с гиперпротеинемией), она должна обнаруживать все другие признаки злокачественного образования, которое имеет MM [1], а именно иметь клинические проявления в виде так называемого CRAB-синдрома (совокупность органных повреждений при симптоматической множественной миеломе: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждение костей) [6]. Отсутствие синтеза тяжелой цепи и вследствие этого отсутствие привычной для MM гиперпротеинемии (а, значит, и диспротеинемии, и увеличенной СОЭ) может поставить практикующего врача в диагностический тупик, особенно в начальной стадии заболевания при еще относительно низкой секреции СЛЦ, а также привести к диагностической путанице с AL-амилоидозом. Поэтому определяющее значение в дифференциальной диагностике этих двух схожих заболеваний играет цитологическое исследование пунктата костного мозга (более 10% миеломных клеток при MM), а также злокачественный характер заболевания подтверждается при проведении ПЭТ/КТ.

Несекретирующая множественная миелома

Еще одна очень редкая разновидность MM – несекретирующая множественная миелома (НСММ). Известно, что H.Serre и соавторы (из Монпелье) [26] в 1958 г. в статье «Plasmocytome multiple à forme osseuse pure sans dysprotéidémie et sans protéinurie» впервые описали вариант MM без диспротеинемии и протеинурии, предположив, что это несекретирующая миелома. Авторы отмечали, что MM обычно сочетает в себе хорошо известные костные рентгенологические и цитологические изменения с биологическими нарушениями, из которых диспротеинемия и протеинурия являются существенными и характерными признаками. Их отсутствие отличает описанный ими случай, который они назвали исключительным наблюдением («*observation exceptionnelle*»).

У 45-ти летней женщины с оссалгиями рентгенологически в костях были обнаружены множественные «пробойники» и остеопороз, в миелограмме 80% плазматических клеток, однако электрофорез сыворотки крови и мочи был в пределах нормы [не было M-градиента]. Общий белок в крови был в норме – 66-70 г/л, но СОЭ достигала 100 мм/час. Кальциемия 118 мг, белка Бенс-Джонса в моче выявлено не было [26].

Авторы отмечали, что в литературе ранее упоминались плазмоцитомы, протекающие без изменений белкового равновесия сыворотки крови, но случаи с отсутствием также изменений в моче были очень редки. В описанном случае у пациентки были четкие рентгенологические и гистологические признаки, которые подтверждали злокачественную ММ, но при отсутствии белковых нарушений в сыворотке или моче, что позволило авторам высказать предположение, что это несекретирующая плазмоцитома, не давая патогенетического объяснения этому феномену.

НСММ в настоящее время определяется при выявлении клональных плазматических клеток костного мозга $\geq 10\%$ или при подтвержденной биопсией плазмоцитоме в сочетании с CRAB-синдромом и при отсутствии сывороточного и моноклонального белка мочи при электрофорезе и иммунофиксации [27, 28]. Важно отметить, что во времена работы H. Serra (1958) метода иммунохимического исследования с иммунофиксацией белков крови и мочи ещё не существовало. После введения этих методов диагностики доля истинной НСММ, то есть ММ, которая не выделяет моноклональный белок (полный иммуноглобулин, тяжелая или легкая цепь), близка к 1-2% всех миелом [27, 28]. Сказанное можно пояснить словами В.В. Рыжко с соавт. (2011) [29], что полное отсутствие секреции при ММ либо вообще невозможно, либо встречается довольно редко, намного реже, чем это представлялось каких-нибудь 10 лет назад. Как правило, в литературе встречаются описания клинических случаев, чаще у относительно молодых пациентов [30] или малые группы ретроспективно описанных пациентов. Например, Charliński G с соавт. (2025) [31] провели ретроспективный анализ среди 8 гематологических центров в Польше и выявили только 43 пациента с НСММ. Еще реже, чем «несекретирующая», встречается «непродуцирующая» ММ, при которой атипизм опухолевых клеток столь велик, что нарушается одна из важнейших функций плазмocyта – синтез антител. Согласно современным представлениям, НСММ включает олигосекретирующую ММ (СЛЦ выявляются с помощью анализа иммунофиксации в сыворотке крови в большинстве случаев); истинную НСММ (или непродуцирующую ММ (плазматические клетки вырабатывают моноклональный белок, но не способны выделять его во внеклеточное пространство) [30]. Migkou M et al. (2020) описали когорту [32] из 852 последовательных пациентов с активной ММ, среди этих пациентов 100 (11,7%) были с олиго/несекреторной ММ, в том числе 20 (2,3%) с непродуцирующей ММ. По сравнению с пациентами с секреторной ММ, они были моложе, менее анемичны, у них реже встречались нарушения функции почек и менее обширная инфильтрация костного мозга. Наличие и степень поражения костей были сходными, однако гиперкальциемия встречалась реже.

Таким образом, примерно 2% всех случаев ММ протекает как моноклональная плазмocyтарная пролиферация костного мозга с теми же клиническими и рентгенологическими проявлениями, что и при миеломе. Однако плазматические клетки неспо-

собны секретировать иммуноглобулин (результаты электрофореза сыворотки и мочи отрицательные, а определение СЛЦ не поддается количественной оценке). Этот вариант ММ обычно представляет диагностическую проблему для клинициста [33].

Тлеющая множественная миелома

Тлеющая ММ является промежуточной клинической стадией в спектре заболеваний моноклональными плазматическими клетками, которая характеризуется определенным уровнем секреции моноклонального иммуноглобулина или СЛЦ при отсутствии клинической картины заболевания. Необходимо отличать состояние «моноклональной гаммапатии неопределенной значимости» (MGUS) с низким риском прогрессирования в ММ от тлеющей ММ – биологически злокачественного состояния с высоким риском прогрессирования [34]. Современные возможности диагностики, основанные на использовании масс-спектрометрии, выявлении характерных цитогенетических аномалий, позволяют вовремя выделить группу пациентов с высоким риском прогрессирования в более агрессивную форму для принятия решения о начале терапии [35]. Тлеющая ММ характеризуется М-компонентом >3 г/дл, инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками $>10\%$ и отсутствием каких-либо клинических проявлений, определяющих миелому. Активной множественной миеломе предшествует тлеющая ММ со средним временем до прогрессирования примерно 5 лет, при этом часть пациентов с MGUS никогда не прогрессируют в течение своей жизни, до «ранней множественной миеломы». За пределами клинических испытаний традиционным подходом к тлеющей ММ обычно остается тщательное наблюдение до прогрессирования в активную множественную миелому [36]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в улучшении понимания факторов, приводящих к развитию симптомов и прогрессированию миеломы. Произошла смена парадигмы по диагностике и лечению MGUS и тлеющей ММ, предполагается внедрение более раннего лечения для пациентов с тлеющей ММ, которые имеют высокий риск прогрессирования до симптоматической миеломы, с целью предотвращения заболеваемости и смертности [37, 38].

Лабораторная и инструментальная диагностика плазмоклеточных дискразий

Чувствительность лабораторных и инструментальных исследований в течение последних 50 лет непрерывно увеличивается. Если в 50-е годы прошлого века к НСММ относили все случаи заболевания, при которых в сыворотке отсутствовал М-градиент и в моче не выявлялся белок Бенс-Джонса, то с введением в практику иммунофиксации в 1970-1980-х годах, когда появилась возможность выявлять следовые количества моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов, частота случаев ММ без секреции уменьшилась. Внедрение количественного определения СЛЦ в сыворотке делает НСММ еще более редким заболеванием и привело к пересмотру самого определения этой разновидности ММ [32]. СЛЦ каппа (κ) и лямбда (λ) представляют собой низкомолекулярные белки, образующиеся в

избытке в процессе синтеза иммуноглобулинов и выделяющиеся в кровь. У пациентов с нормальной функцией почек более 99% СЛЦ фильтруются и реабсорбируются, потому наличие СЛЦ в сыворотке крови напрямую связано с активностью плазматических клеток и балансом между выработкой и почечным клиренсом. В настоящее время международные руководства рекомендуют использовать сывороточные СЛЦ для скрининга, диагностики и мониторинга ММ и других плазмоклеточных дисплазий [39]. Кроме того, рекомендовано оценивать соотношение κ / λ (KLR), нормальные значения которого 0,26-1,65. При патологической секреции СЛЦ у пациентов с плазмоклеточными дискразиями KLR повышается многократно. Измерение уровня моноклональных иммуноглобулинов является надежной оценкой массы плазмоклеточной опухоли, а также позволяет мониторировать эффективность назначаемой противоопухолевой терапии. В то же время около 15% плазмоклеточных миелом выделяют только легкие цепи, что затрудняет оценку эффективности терапии, особенно в случае НСММ [40].

Позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография (ПЭТ/КТ) – это важный

метод визуализации не только для определения локализации и распространенности ММ, но и для прогностической стратификации и оценки ответа на терапию. В этом контексте ПЭТ/КТ сочетает в себе как морфологическую, так и функциональную информацию и особенно полезны при данной патологии. В качестве индикатора в основном используется 18F-фтордезоксиглюкозу (ФДГ), аналог глюкозы, который предоставляет чрезвычайно точную информацию с чувствительностью от 80 до 100% [41]. ПЭТ/КТ 18F-ФДГ мало полезно для диагностики AL-амилоидоза, и до сих пор ни один из методов визуализации не валидирован для подтверждения этого диагноза. Потому золотым стандартом диагностики AL-амилоидоза остается биопсия с окраской амилоида конго-красным и последующей микроскопией в поляризованном свете (способность к двойному лучепреломлению в поляризованном свете обусловлена кросс- β -складчатой конформацией амилоидной фибриллы) [42, 43].

В таблице 1 представлена дифференциальная диагностика парапротеинемических гемобластозов (авторы – проф. Ослопов В.Н. и доц. Сафиуллина С.И., 2025).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика плазмоклеточных дискразий.

Table 1

Differential diagnosis of plasma cell dyscrasias.

Признаки	AL-амилоидоз	Множественная миелома (ММ)	ММ Бенса Джонса	Несекретирующая миелома
Ускорение СОЭ	-/+	+++	-	-
Гиперпротеинемия	-	+++	-	-
Протеинурия	+/- (белок Бенса Джонса)	+++	+ (белок Бенса Джонса)	-
Анемия	+/-	+/-	+/-	+/-
Оссалгический синдром	-	+	+	+
Общая слабость	+	+	+	+
Потеря веса	+	+	+	+
Периферическая нейропатия	+++	+/-	+/-	-
Карпальный туннельный синдром	+++	+/-	+/-	-
Макроглоссия	+++ (у 20% пациентов)	-/+	-/+	-
Амилоид в органах и тканях	+++	+	+ (< 10% пациентов ММБДж)	-
Увеличение печени и селезенки	++	+	+	+
Параорбитальные геморрагии («очки панды»)	+	-	-	-
Увеличение слюнных желез	++	-	-	-
Остеопороз	-	+	+	+
Остеодеструкции	-	+	+	+
ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом	-	++	++	++
Плазматические клетки в миелограмме	<10%	>10%	>10%	>10%
Моноклональный парапротеин в сыворотке крови (иммунофиксация)	+	+	+	-
Моноклональный парапротеин (белок Бенса Джонса) в суточной моче (иммунофиксация)	+	+	+	-

Тактика лечения плазмноклеточных дискразий

В настоящее время основной вопрос, стоящий перед врачом – это выбор метода лечения и время старта терапии. При первичном амилоидозе (даже при ничтожной секреции) необходимо лечение безотлагательно. Особенность заболевания такова, что даже при незначительной концентрации СЛЦ происходит их депонирование в жизненно важных органах, приводящее к функциональным нарушениям и в последующем затрудняющее проведение любой терапии [44]. В связи с этим выявление пациента с AL-амилоидозом, особенно при минимальных изменениях со стороны внутренних органов, служит показанием к незамедлительному началу терапии [45, 46].

Поскольку AL-амилоидоз является редким заболеванием, часто поздно диагностируется и характеризуется высоким уровнем ранней смертности, лечение этого заболевания является сложной задачей. Терапия AL-амилоидоза основана на различных методах антиплазматической клеточной терапии, которые применяются и для лечения ММ [47]. При AL-амилоидозе, как и при множественной миеломе, целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. По мере достижения ремиссии у некоторых пациентов применяют высокодозную химиотерапию с последующей аутотрансплантацией стволовыми клетками. При строгом подборе пациентов с исключением противопоказаний к этой терапии эффект достигают у 60% пациентов [47, 48].

Заключение.

В настоящее время в медицинском сообществе, да и в социуме в целом, совершенно оправданно нарастает онкологическая настороженность, побуждающая предполагать злокачественные новообразования в разных клинических ситуациях. Эта настороженность должна распространяться и в отношении редких злокачественных заболеваний, таких как, например, системный или первичный идиопатический AL-амилоидоз [48, 49, 50]. При первичном амилоидозе необходима как можно более ранняя эрадикационная терапия по уничтожению патологического клона В-лимфоцитов, которая в настоящее время существенно продлевает жизнь пациентов с AL-амилоидозом. Для диагностики такого редкого заболевания, конечно, необходима довольно высокая профессиональная грамотность врача. Крайне редко, но бывает, что на помощь врачу («удачно!») приходит один необычный признак, который фактически и является ключом к диагнозу. Однако открыть замок диагностики этим ключом оказывается под силу только опытному клиницисту.

В этом контексте считаем целесообразным привести известное высказывание М. Затуроффа: «Диагностика – как охота: можно устраивать облавы, а можно искать зверя по следу. Начинающему врачу бывает трудно соединить даже множество своих находок в единое целое, и он назначает массу не-

нужных исследований; опытный же врач, обнаружив один симптом, уже знает, где искать другие» [51].

Хорошо известно, что казуистика – есть лучшая школа для практического врача и основание клинической медицины.

В следующей статье мы представим случай первичного AL-амилоидоза, «выдающимся» клиническим симптомом при котором была макроглоссия, однако диагноз был поставлен только через 10 лет после смерти пациента.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.
Pop VP, Rukavitsyn OA. Mnozhestvennaya mieloma i rodstvennyye ey zabolevaniya [Multiple myeloma and related diseases]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2016; 3: 224 p. (In Russ.).
2. Редкие гематологические болезни и синдромы / под ред. М.А. Волковой. – М.: Практическая медицина, 2011. – 384 с.
Volkovoy MA ed. Redkie gematologicheskie bolezni i sindromy [Rare hematologic diseases and syndromes]. Moskva: Prakticheskaya meditsina [Moscow: Practical medicine]. 2011; 384 p. (In Russ.).
3. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med. 1978; 64(5): 814–826.
DOI: 10.1016/0002-9343(78)90564-5
4. Козловская Л.В. Амилоидоз // Терапевтический архив. – 1998. – № 70. – С. 22–26.
Kozlovskaya LV. Amiloidoz [Amyloidosis]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 1998; 70: 22–26. (In Russ.).
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. – 236 с.
Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, ed. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moskva: MNIOL imeni PA Gercena – filial FGBU «NMIc radiologii» Minzdrava Rossii [Moscow: PA Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia]. 2018; 236 p. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: Ассоциация онкологов России. 2022. – 168 с.
Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, ed. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu mnozhestvennoy mielomy [Clinical guidelines for the diagnosis and

- treatment of multiple myeloma]. Moskva: Associaciya onkologov Rossii [Moscow: Association of Oncologists of Russia]. 2022; 168 p. (In Russ.).
7. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Парпротеинемические гемобластозы // СПб.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 304 с.
Rukavitsyn OA, Sidorovich GI. Paraproteinemicheskie gemoblastozy [Paraproteinemic hemoblastoses]. SPb: GEOTAR-Media [SPb: GEOTAR-Media]. 2008; 304 p. (In Russ.).
 8. Lyons G, Thompson J, Lousada I, et al. Diagnostic pathways, cardiac manifestations and outcomes in light chain amyloidosis: analysis of a US claims database. *Open Heart*. 2025; 12(1): e003124.
DOI: 10.1136/openhrt-2024-003124
 9. Kyle RA, Gertz MA Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995; 32(1): 45–59.
 10. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / под ред. А.И. Мартынова, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеева. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021. – Т. II. – 704 с.
Martynov AI, Kobalava ZhD, Moiseev SV, ed. *Vnutrennie bolezni: uchebnik: v 2 tomah, 4 izdanie* [Internal diseases: textbook in 2 volumes, 4th ed]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2021; II: 704 p. (In Russ.)
DOI: 10.33029/9704-5887-7-VNB-2021-1-704
 11. Bustamante JG, Zaidi SRH. Amyloidosis. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/>
 12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза / Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – 29(1). – С. 13–24.
Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseyev SV, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2020; 29(1): 13–24. (In Russ.).
DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
 13. Palladini G, Milani P. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Drugs*. 2023; 83(3): 203–216.
DOI: 10.1007/s40265-022-01830-z
 14. Yin J, Zhou X, Yu S, et al. Case report: Waldenström macroglobulinemia with systemic amyloidosis as the main manifestation. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1340553.
DOI: 10.3389/fmed.2024.1340553
 15. Lu R, Richards T. A focus on Waldenström macroglobulinemia and AL amyloidosis. *J Adv Pract Oncol*. 2022; 13(Suppl 4): 45–56.
DOI: 10.6004/jadpro.2022.13.5.14
 16. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA*. 2020; 324(1): 79–89.
DOI: 10.1001/jama.2020.5493
 17. Gómez-Piña JJ, Quiroz DM, Sierra-Hernández A, et al. Lengua gigante condicionante de disfagia en paciente con amiloidosis de cadenas ligeras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023; 61(6): 863–867.
DOI: 10.5281/zenodo.10064470
 18. Fu YW. Amyloidosis of the tongue in multiple myeloma. *Br J Dermatol*. 2024.
DOI: 10.1093/bjd/ljae512
 19. Cherico AS, Rizvi A, Jayakrishnan T, Mewawalla P. Macroglossia as the initial presentation of AL amyloidosis: review and updates in treatment. *BMJ Case Rep*. 2022; 15(7): e249737.
DOI: 10.1136/bcr-2022-249737
 20. Muniyan S, Nair Sreela LS, Mathew P, et al. Macroglossia associated with primary systemic amyloidosis – case report with unusual clinical presentation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022; 34(1): 197–199.
DOI: 10.55519/JAMC-01-9317
 21. Ямашев И.Г., Матвеев Р.С. Макроглоссия: монография // Казань: Медицинская книга, 2015. – 208 с.
Yamashev IG, Matveev RS. *Makroglossiya: monografiya* [Macroglossia: monograph]. Kazan: Meditsinskaya kniga [Kazan: Medical Book]. 2015; 208 p. (In Russ.).
 22. Левникова Г.А. Опухолевидный амилоидоз языка // Стоматология. – 1960. – №3. – С. 45–48.
Levnikova GA. *Opukholevidnyy amiloidoz yazyka* [Tumor-like amyloidosis of the tongue]. *Stomatologiya* [Stomatology]. 1960; (3): 45–48. (In Russ.).
 23. Middela S, Kanse P. Nonsecretory multiple myeloma. *Indian J Orthop*. 2009; 43(4): 408–411.
DOI: 10.4103/0019-5413.55470
 24. Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143(4): 304–311.
DOI: 10.1159/000506617
 25. Yu C, Li J, Xu T, et al. Light-chain amyloidosis with concomitant symptomatic myeloma (CRAB-SLiM features): clinical characteristics, cytogenetic abnormalities, and outcomes. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 1449.
DOI: 10.1186/s12885-024-13219-0
 26. Serre H, Cazal P, Izarn P, Jaffiol C. Plasmacytoma multiple a forme osseuse pure sans dysprotidemie et sans proteinurie. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1958; 74: 191–195.
 27. Mahto M, Kumar A, Rai N, et al. The Missing M Band: Is it Really Non Secretory Multiple Myeloma? *EJFCC*. 2025; 36(1): 74–82.
 28. Isaías P, Costa F, Amorim P, et al. Beyond the mouth: Uncovering non-secretory multiple myeloma through oral symptoms. *Imaging Sci Dent*. 2024; 54(2): 211–220.
DOI: 10.5624/isd.20230257
 29. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю., [и др.]. «Несекретирующая» множественная миелома. В кн.: Редкие гематологические болезни. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 209–220.
 30. Ryzhko VV, Kłodzinskiy AA, Varlamova EYu, et al. *Nesekretiruyushchaya mnozhestvennaya myeloma*; In: *Redkie gematologicheskie bolezni* [Nonsecretory multiple myeloma; Rare hematologic diseases]. Moskva: *Prakticheskaya meditsina* [Moscow: Practical medicine]. 2011; 209–220. (In Russ.).
 31. Ouzzif Z, Eddair Y, Laassara W, et al. Non-secretory multiple myeloma: a new observation and review of the literature. *Cureus*. 2024; 16(2): e54479.
DOI: 10.7759/cureus.54479
 32. Charliński G, Szudy-Szczyrek A, Podgajna M, et al. Prognostic factors and clinical characteristics of patients with newly diagnosed non-secretory multiple myeloma in the era of new drugs in “real-world” study: Experiences of the Polish Myeloma Group. *Adv Clin Exp Med*. 2025; 34(3): 369–378.
DOI: 10.17219/acem/189390
 33. Migkou M, Avivi I, Gavriatopoulou M, et al. Clinical characteristics and outcomes of oligosecretory and non-secretory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020; 99: 1251–1255.
DOI: 10.1007/s00277-020-04027-2
 34. Bensalah M, Lamrabet S, Lyagoubi A, et al. A rare case of non-secretory multiple myeloma: a case report and literature review. *EJFCC*. 2019; 30(1): 88–94.
 35. Rajkumar SV, Bergsagel PL, Kumar S. Smoldering multiple myeloma: observation versus control versus cure. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024; 38 (2): 293–303.
DOI: 10.1016/j.hoc.2023.12.001

36. Saade C, Ghobrial IM. Updates on mechanisms of disease progression in precursor myeloma: monoclonal gammopathy of undermined significance and smoldering myeloma. *Presse Med.* 2025; 54(1): 104268. DOI: 10.1016/j.lpm.2025.104268
37. Musto P, Engelhardt M, Caers J, et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr Jekyll and Mr Hyde. *Haematologica.* 2021; 106(11): 2799–2812. DOI: 10.3324/haematol.2021.278519
38. Schmidt TM, Callander NS. Progress in the management of smoldering multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021; 16(2): 172–182. DOI: 10.1007/s11899-021-00623-7
Schmidt T, Gahvari Z, Callander NS. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: diagnosis and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024; 24(10): 653–664. DOI: 10.1016/j.clml.2024.03.008
39. Napodano C, Pocino K, Gulli F, et al. Mono/polyclonal free light chains as challenging biomarkers for immunological abnormalities. *Adv Clin Chem.* 2022; 108: 155–209. DOI: 10.1016/bs.acc.2021.08.002
40. Singh G, Bollag R. Quantification by ultrafiltration and immunofixation electrophoresis testing for monoclonal serum free light chains. *Lab Med.* 2020; 51(6): 592–600. DOI: 10.1093/labmed/lmaa012
41. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, Cerchione C. PET/CT in multiple myeloma: beyond FDG. *Front Oncol.* 2021; 10: 622501. DOI: 10.3389/fonc.2020.622501
42. Cassano R, Genovesi D, Vergaro G, et al. [18F]-florbetaben PET/CT is sensitive for cardiac AL amyloidosis. *Eur J Clin Invest.* 2024; 54(10): e14270. DOI: 10.1111/eci.14270
43. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. История изучения амилоидоза: от теории Рокитанского до настоящих дней // *Терапевтический архив.* – 2024. – № 96(6). – С. 635–640.
Rameev VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV. Istoriya izucheniya amiloidoza: ot teorii Rokitanskogo do nastoyashchikh dney [History of amyloidosis research: from Rokitansky's theory to the present day]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive].* 2024; 96(6): 635–640. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202732
44. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood.* 2022; 139(19): 2918–2930. DOI: 10.1182/blood.2020008737
45. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 363–371. DOI: 10.1182/hematology.2020006913
46. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2024; 99(2): 309–324. DOI: 10.1002/ajh.27177
47. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Treatment of AL amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(6): 1546–1577. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.012
48. Sidiqi MH, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J.* 2021; 11(5): 90. DOI: 10.1038/s41408-021-00483-7
49. Захарова Е.В. Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз, лечение // *Лечащий врач.* – 2004. – №3. – С. 60–64.
50. Zakharova EV. Sistemnyy amiloidoz: diagnoz, differentsial'nyy diagnoz, lechenie [Systemic amyloidosis: diagnosis, differential diagnosis, treatment]. *Lechashchiy vrach [Attending Physician].* 2004; (3): 60–64. (In Russ.)
51. 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
52. Затурофф М. Симптомы внутренних болезней / пер. с англ. – М.: Mosby-Wolfe, Практика, 1997. – 493 с.
Zatouroff M. Simptomy vnutrennikh zabolevaniy [Symptoms of internal diseases]. Moskva: Mosby-Wolfe, Praktika [Moscow: Mosby-Wolfe, Practice]. 1997; 493 p. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ОСЛОПОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694, SCOPUS Author ID: 6602523658, докт. мед. наук, профессор, e-mail: voslopov1845@gmail.com ; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49. Тел.: +7(905) 316-25-35.
МИШАНИНА ЮЛИАНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5659-8721, e-mail: mishanina.1998@list.ru ; ординатор второго года обучения кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул., Бултерова 49. Тел.: +7(906) 321-21-23.
САФИУЛЛИНА СВЕТЛАНА ИЛЬДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4657-0140, канд. мед. наук, доцент, e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com ; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(987) 004-07-03.

ABOUT THE AUTHORS:

VLADIMIR N. OSLOPOV, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694, SCOPUS Author ID: 6602523658: Dr. sc. med., Professor, e-mail: voslopov1845@gmail.com ; Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel. +7(905) 316-25-35.
YULIANA S. MISHANINA, ORCID ID: 0000-0002-5659-8721, e-mail: mishanina.1998@list.ru ; Second-Year Resident Physician, Department of Faculty Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(906) 321-21-23.
SVETLANA I. SAFIULLINA, ORCID ID: 0000-0003-4657-0140, Cand. sc. med, Associate Professor, e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com ; Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987) 004-07-03.

ОСЛОПОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-9752-8703, SCOPUS Author ID: 57193997685, канд. мед. наук, доцент, e-mail: oslopovajul@mail.ru ; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(917) 287-94-56.

ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0001-8050-2892, SCOPUS Author ID: 57205153574, докт. мед. наук, доцент, e-mail: hazova_elena@mail.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. 420012, Казань, ул., Бултерова 49, Тел.: +7(905)313-97-10.

ОСЛОПОВА ДАРЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-1361-5982; e-mail: dasha.xexe@mail.ru ; участковый педиатр ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Казани, Россия. 420133, Казань, ул. Адоратского, 6. Тел.: +7(965)597-77-66.

МАКАРОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0002-6477-1907, e-mail: dariyamakar@gmail.com ; ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(937)621-65-90.

ТЕРЕХОВА АННА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID: 0009-0003-6265-63474, e-mail: AnnaTer11@yandex.ru ; студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, Бултерова, 49. Тел.: +7(917) 269-54-40.

YULIA V. OSLOPOVA, ORCID ID: 0000-0002-9752-8703, SCOPUS Author ID: 57193997685, Cand. sc. med, Associate Professor, e-mail: oslopovajul@mail.ru ; Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(917) 287-94-56.

ELENA V. KHAZOVA, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; SCOPUS Author ID: 57205153574, Dr. sc. med., Associate Professor, e-mail: hazova_elena@mail.ru ; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(905)313-97-10.

DARYA V. OSLOPOVA, ORCID ID: 0000-0002-1361-5982, e-mail: dasha.xexe@mail.ru ; Primary Care Pediatrician, Kazan Children's Polyclinic No. 9, 6 Adoratsky str., 420133 Kazan, Russia. Tel.: +7(965)597-77-66.

DARIA S. MAKAROVA, ORCID ID: 0009-0002-6477-1907, e-mail: dariyamakar@gmail.com; Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(937)621-65-90.

ANNA A. TEREKHOVA, ORCID ID: 0009-0003-6265-63474, e-mail: AnnaTer11@yandex.ru; Student at the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(917) 269-54-40.