

Опыт диагностики и лечения кардиопульмонального амилоидоза у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой

(Наблюдение из практики и краткий обзор литературы)

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2}, Н.Г. Потешкина¹, Н.И. Белавина², В.В. Паршин²

¹ Кафедра общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
117997, Москва, ул. Островитянова, 1, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы»
123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3/2, Россия

Experience of diagnostics and treatment of cardiopulmonary amyloidosis due to familial mediterranean fever

(Case study and short review)

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2}, N.G. Potheshkina¹, N.I. Belavina², V.V. Parshin²

¹ Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
Ostrovitianov Str. 1, 117997 Moscow, Russian Federation

² Moscow City Hospital 52, 3/2, Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, кардиопульмональный амилоидоз, легочная гипертензия, колхицин

Резюме

Представлено клиническое наблюдение кардиопульмонального поражения при амилоидозе у пациента с ранее установленным диагнозом семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), осложнившейся амилоидозом почек и диализпотребной терминальной почечной недостаточностью. Ключевыми позициями диагностики были: эхокардиографические признаки рестриктивной кардиомиопатии, рентгенологические признаки диссеминированного паренхиматозного процесса в легких и высокая легочная гипертензия. В клинической картине обращало на себя внимание отсутствие признаков дыхательной и сердечной недостаточности. Дальнейший диагностический поиск позволил исключить наличие у пациента туберкулеза, саркоидоза, системного заболевания соединительной ткани и онкологической патологии в качестве вероятных причин сочетанного поражения сердца и легких. Методом исключения данный процесс был расценен как паренхиматозный нодулярный амилоидоз легких. Спустя 3 месяца, на фоне лечения колхицином, констатирована выраженная положительная динамика: полностью регрессировали признаки диссеминированного процесса в легких, нормализовались показатели систолического давления в легочной артерии, улучшилась диастолическая функция левого желудочка. Данное наблюдение демонстрирует клиническую необходимость поиска внепочечных локализаций амилоидоза у пациентов с ССЛ и подчеркивает важность патогенетической терапии даже на поздних стадиях заболевания.

Abstract

The article presents a clinical case of amyloidosis cardiopulmonary lesions in a patient with previously established diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF). In this patient FMF was complicated by renal amyloidosis and end-stage renal disease. Key points of diagnostics were high pulmonary hypertension, echocardiographic feature of restrictive cardiomyopathy and radiological signs of disseminated

Адрес для переписки: Евгений Мартынович Зелтынь-Абрамов
E-mail: ezeltyn@mail.ru

parenchymal process. The lung damage was interpreted as parenchymal nodular pulmonary amyloidosis after tuberculosis, sarcoidosis, systemic autoimmune diseases and oncology were excluded. The treatment by colchicine was started immediately. Significant positive changes were observed in three months. The signs of disseminated parenchymal process and pulmonary hypertension were completely resolved. The diastolic function of left ventricle also significantly improved. The described case demonstrates the clinical need to examine extrarenal localizations of amyloidosis in patients with FMF and emphasizes the importance of treatment by colchicine even at a late stages of disease.

Key words: *Familial Mediterranean Fever, cardiopulmonary amyloidosis, pulmonary hypertension, colchicine*

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, син. периодическая болезнь) представляет собой генетически обусловленное аутовоспалительное заболевание, манифестирующее спорадическими пароксизмальными эпизодами лихорадки, рецидивирующими серозитами и моноартритами с эризмеллоидными (рожеподобными) кожными высыпаниями [2, 7, 8, 20].

ССЛ преимущественно встречается среди представителей некоторых этнических групп – выходцев из средиземноморского региона и наследуется по аутосомно-рецессивному паттерну. Ген, ответственный за развитие данного заболевания (MEFV), картирован в коротком плече 16-й хромосомы. В настоящее время выявлено более 50 мутаций MEFV, обуславливающих синтез и поступление в системный кровоток специфического белка пирина, вызывающего лихорадку и другие проявления ССЛ [20]. Описано два фенотипических варианта данного заболевания. Первый подразумевает наличие коротких возвратных эпизодов воспаления, сопровождающихся лихорадкой, асептическими перитонитами, плевритами, синовитами и, реже, перикардитами и менингитами. Второй вариант дебютирует признаками системного амилоидоза в отсутствие возвратной лихорадки и воспаления, наиболее труден для диагностики и требует последовательного исключения других заболеваний, осложняющихся AA-амилоидозом. Поскольку окончательный диагноз устанавливается только по результатам молекулярно-генетического тестирования, истинная распространенность данного фенотипического варианта в популяции пациентов с ССЛ является предметом дискуссии [8, 20].

Современные диагностические критерии ССЛ включают в себя совокупность больших и малых признаков при обязательном присутствии возвратной лихорадки. К первым относятся рецидивирующие боли в области живота или груди, моноартриты и характерные кожные высыпания. Ко вторым – лабораторные признаки воспаления: высокие показатели СОЭ и концентрации фибриногена, а также лейкоцитоз в 4,4-11 раз превышающий референсные значения. Диагноз ССЛ можно считать обоснованным при наличии одного и более больших признаков в совокупности с одним и более малым, либо при сочетании рецидивирующей лихорадки как минимум с двумя малыми признаками [20].

Самым распространенным и прогностически значимым осложнением ССЛ является AA-амилоидоз, преимущественно поражающий почки и приводящий к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН). В ряде случаев амилоид откладывается не только в почках, но и в других органах: в сердце, легких, желудочно-кишечном тракте. AA-амилоид образуется из сывороточного белка острой фазы, в норме синтезируемого в основном гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами – т.н. белка-предшественника (SAA). Его концентрация существенно возрастает в ответ на воспаление, и постоянное повышение SAA в крови играет ключевую роль в патогенезе AA-амилоидоза. Однако для развития амилоидоза необходимо наличие у белка-предшественника свойств амилоидогенности. В генотипе человека закодировано четыре SAA белка, из них к белкам острой фазы относятся только SAA-1 и SAA-2. Формирование амилоидоза обусловлено отложением SAA-1, некоторые изоформы которого обладают повышенной амилоидогенностью. Образование фибрилл амилоида из белка-предшественника, их последующая стабилизация и резкое снижение растворимости сформированного макромолекулярного комплекса происходит под воздействием сложных биохимических реакций, вышеописанные процессы и являются основными этапами патогенеза AA-амилоидоза [24]. «Золотым стандартом» диагностики амилоидного поражения является биопсия с окраской конго-красным и последующим исследованием материала в поляризованном свете, AA-тип амилоидоза подтверждается при иммуногистохимическом исследовании – иммунопероксидазной реакцией с A-протеином. [4, 24].

Раннее начало патогенетической терапии колхицином в максимально переносимых дозировках позволяет добиваться стойкой ремиссии и предотвращает развитие осложнений [1, 2, 3, 7, 20, 23]. Колхицин является одним из старейших препаратов, не потерявшим актуальность в наши дни. Выраженный противовоспалительный эффект препарата обусловлен его способностью связываться с молекулой тубулина и блокировать ее дальнейшую полимеризацию до микротубул. Последние являются частью клеточного каркаса практически всех эукариотических клеток организма, в том числе нейтрофилов, и необходимы для осуществления хемотаксиса. Так, блокируя миграцию нейтрофилов, колхицин

прерывает воспаление. Следует отметить, что широкий спектр побочных эффектов препарата также определяется своеобразием его противовоспалительного действия: обладая свойством лишать эукариотическую клетку инструментов передвижения, колхицин в определенных ситуациях представляет собой клеточный яд. Тем не менее, оптимально организованная терапия колхицином при ССА может полностью подавлять или существенно снижать клиническую симптоматику этого заболевания. Имеются данные, свидетельствующие, что назначение колхицина пациентам с ССА до появления протеинурии может предотвращать последующее развитие амилоидоза [1].

Клиническое наблюдение

Пациент С., 24 лет, по национальности армянин, поступил в отделение патологии трансплантированной почки ГКБ №52 г. Москвы с развернутой клинико-лабораторной картиной диализпотребной ТХПН.

Из анамнеза известно, что в возрасте 9 лет отмечались явления рецидивирующего моноартрита правого голеностопного сустава, сопровождавшегося высокой лихорадкой и острофазовыми изменениями в анализах крови. Картина была интерпретирована как вариант ювенильного ревматоидного артрита, в течение 3-х лет пациент получал преднизолон. В 12 лет наступила стойкая ремиссия. Спустя 10 лет в анализах мочи выявлена массивная протеинурия, в биохимических анализах крови – нарастающая азотемия. Обследован по месту жительства, на основании результатов биопсии слизистой прямой кишки диагностирован АА-амилоидоз, молекулярно-генетическое тестирование подтвердило диагноз ССА. Начато лечение программным гемодиализом.

Целью госпитализации в ГКБ №52 было обследование для решения вопроса о возможности аллотрансплантации почки. Произведена биопсия почки, подтвердившая диагноз амилоидоза. Для исключения амилоидного поражения сердца было проведено эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ). С целью нивелирования влияния гипергидратации на ультразвуковую картину осмотр проводился непосредственно после сеанса гемодиализа. Выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с преимущественным утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП до 2,4 см, толщина задней стенки ЛЖ составила 2,1 см), индекс массы миокарда ЛЖ

(ИММЛЖ) 260 г/м². Обращала на себя внимание повышенная эхогенность за счет «зернистости» структуры миокарда ЛЖ (рис. 1). Систолическая функция миокарда ЛЖ была сохранена (фракция выброса ЛЖ 55% – по мод. методу Simpson). Имели место атриомегалия левого предсердия (АП) – индекс объема АП (ИОАП) 76 мл/м², недостаточность митрального клапана (МК) средней тяжести в отсутствие значимых изменений МК и подклапанных структур. При импульсно-волновом (ИВ) доплеровском исследовании получены характеристики трансмитрального кровотока (ТМК), соответствующие нарушению диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу (рис. 2А). Результаты тканевой доплерографии косвенно свидетельствовали о повышении конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ. Таким образом, ультразвуковая картина соответствовала рестриктивному поражению миокарда, в обсуждаемом случае, с большой долей вероятности – амилоидозу сердца. Неожиданными оказались Эхо-КГ результаты, характеризующие состояние правых отделов сердца: на фоне незначительного расширения правых отделов сердца, отсутствия их объемной перегрузки и исключения внутрисердечного шунтирования крови получены высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДАА): 70 мм рт.ст., пиковый градиент трикуспидальной регургитации (PG макс) составил 62-65 мм рт.ст. при нормальных показателях диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее реакции на форсированный вдох (рис. 3). Высокие цифры СДАА не вписывались в клинико-инструментальную картину умеренной, в рамках II ф.к. по NYHA, сердечной недостаточности и потребовали продолжения

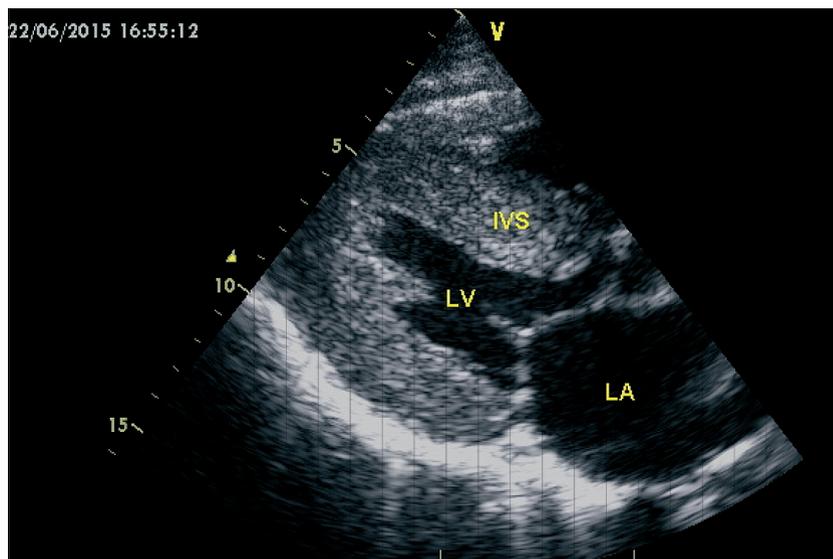


Рис. 1. Эхо-КГ-картина «амилоидной» инфильтрации миокарда левого желудочка; LV – левый желудочек, LA – левое предсердие, IVS – межжелудочковая перегородка (с эффектом «манной крушья») Fig. 1. Sonographic picture of the "amyloid" left ventricle myocardial infiltration; LV, left ventricle; LA, left atrium; IVS, intraventricular septum (with the "manna-croup"-like appearance)

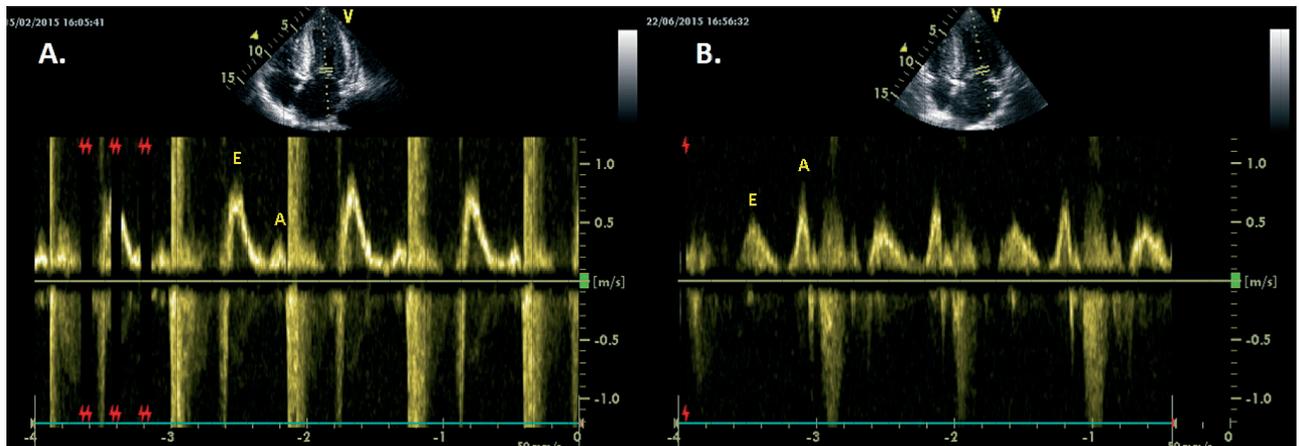


Рис. 2. Трансмитральный кровоток в режиме импульсно-волнового доплера

А – при поступлении ($E/A=2,46$ – нарушение диастолической функции по III типу)

В – через 3 месяца ($E/A=0,75$ – нарушение диастолической функции ЛЖ по I типу)

E – скорость раннего диастолического наполнения; A – скорость позднего диастолического наполнения

Fig. 2. Transmitral blood flow in pulse wave Doppler

A – on admittance ($E/A=2.46$, that means type III diastolic function violation)

B – 3 months later ($E/A=0.75$, that means type I diastolic function violation of the LV)

E is the early diastolic ventricular filling velocity; A is the late diastolic ventricular filling velocity

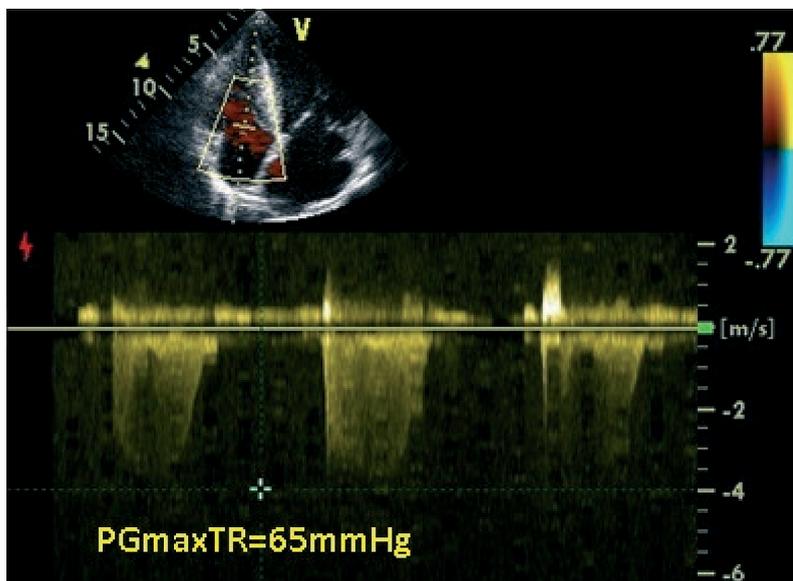


Рис. 3. Пиковый градиент трикуспидальной регургитации (при поступлении)

PGmax TR – пиковый градиент трикуспидальной регургитации

Fig. 3. Peak gradient of the tricuspid regurgitation (on admission)

Pgmax TR is the peak gradient of the tricuspid regurgitation

диагностического поиска. На повторно снятых электрокардиограммах (ЭКГ) регистрировались синусовый ритм с сохраненным вольтажом зубцов и признаками гипертрофии ЛЖ.

Для исключения сопутствующего заболевания легких была проведена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): в паренхиме обоих легких прослеживались множественные, хаотично расположенные мелкие очажки размерами порядка 1-2 мм, с тенденцией к увеличению их числа в базальных сегментах; отмечалось равномерное

уплотнение листков междолевой плевры с обеих сторон с наличием минимального количества выпота и увеличение групп лимфатических узлов средостения до 20×14 мм (рис. 4А).

Пациент был обследован в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом: проводилась повторная КТ органов грудной клетки и квантифероновый тест. Отвергнуты диагнозы милиарного туберкулеза и саркоидоза легких. После исключения онкологической патологии картина диссеминированного паренхиматозного процесса была расценена как нодулярный паренхиматозный амилоидоз легких. От предложенной биопсии миокарда и легкого пациент отказался.

С учетом полученных данных впервые была назначена патогенетическая терапия колхицином в максимально переносимой суточной дозировке (2 мг в сутки), согласно существующим рекомендациям [1, 4, 18, 23].

Через 3 месяца после начала лечения колхицином были проведены контрольные Эхо-КГ исследование и КТ ОГК, где имела место выраженная положительная динамика. Согласно результатам Эхо-КГ исследования (табл. 1), улучшилась диастолическая функция ЛЖ (рис. 2В), значительно уменьшился ИОЛП и степени клапанных регургитаций, СДАА составило 35 мм рт.ст. При контрольной КТ ОГК обнаруженные ранее множественные мелкие очажки паренхимы легких не визуализировались, определялась нормализация толщины листков междолевой

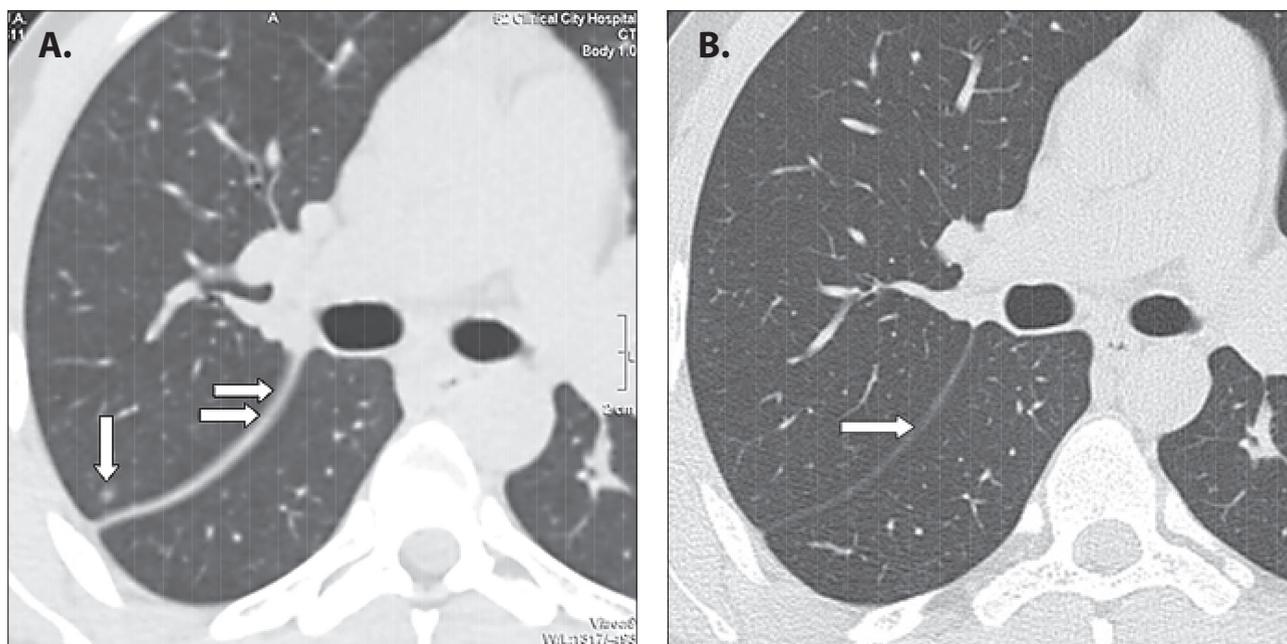


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи и главных бронхов)

А. – при поступлении. Две горизонтальные стрелки – диффузное утолщение листков междолевой плевры, вертикальная стрелка – очажок паренхимы. В. – через 3 месяца. Горизонтальная стрелка – нормальная междолевая плевра, очажки паренхимы не определяются.

Fig. 4. The chest computed tomography (axial section at the level of the tracheal bifurcation and the main bronchi)

A – on admittance. Two horizontal arrows show the diffuse thickening of the interlobar pleura, and vertical arrow shows a parenchymal nodule. B – three months later. The horizontal arrow shows the normal interlobar pleura, and no parenchymal nodules are observed.

Таблица 1 | Table 1

Динамика эхокардиографических параметров у пациента
The follow-up of the echocardiographic indices

Параметр	Исходно	Через 3 месяца
КДО ЛЖ, мл	135	125
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	76	72
ОЛП, мл	130	85
ИОЛП, мл/м ²	76	50
СДЛА, мм рт.ст.	70	35
ДПП, мм рт.ст.	5	5
Е, м/с	0,86	0,55
А, м/с	0,35	0,73
Е/А	2,46	0,75
DT, мс	150	360
IVRT, мс	50	90
Е/е'	18	-
Митральная регургитация, степень	3	1
Трикуспидальная регургитация, степень	3	1

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДПП – давление в правом предсердии (по характеристикам нижней полой вены); Е – скорость раннего диастолического наполнения; А – скорость позднего диастолического наполнения; DT – время замедления волны раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления; Е/е' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца (по данным тканевой доплерографии); TR – трикуспидальная регургитация; MR – митральная регургитация.

плевры с обеих сторон без наличия выпота, уменьшился размер лимфатических узлов средостения (рис. 4В).

Обсуждение

Амилоидоз почек является наиболее часто встречающимся и хорошо изученным осложнением ССА [2, 7, 20]. В ряде случаев амилоидное поражение распространяется и на другие органы, в том числе на сердце и легкие. Особенностью подобного рода поражений следует считать отсутствие характерной, специфичной для данной локализации амилоидоза клинико-инструментальной картины, что существенно затрудняет прижизненную диагностику. Так, амилоидоз сердца может манифестировать в широком диапазоне от очаговых изменений ЭКГ у асимптомных пациентов до развернутой клинической картины застойной сердечной недостаточности. Возможен дебют в виде развития жизнеопасных аритмий, включая фибрилляцию желудочков. Клиническое разнообразие проявлений амилоидного поражения сердца часто приводит к ошибочной диагностике ИБС, кардиомиопатий, других воспалительных и инфильтративных заболеваний миокарда, в том числе, болезней накопления [13].

«Золотым стандартом» диагностики амилоидоза является биопсия пораженного органа [4, 9, 13]. Однако в случае предполагаемого поражения сердца возникает ряд объективных проблем: процедура небезопасна для пациента и требует наличия в лечебном учреждении соответствующих специалистов и технологий, не всегда доступных в практическом здравоохранении. Поэтому неинвазивной диагностической процедурой «первой линии» для выявления амилоидоза сердца является трансторакальное Эхо-КГ исследование. Аномальное накопление протейна в миокарде утолщает стенки желудочков, снижает их растяжимость и изменяет визуальную картину (появляется эффект «манной крупы»). Повышение КДД в полости ЛЖ быстро приводит к расширению предсердий – формируется характерная инструментальная картина инфилтративной рестриктивной кардиомиопатии [5, 13, 20]. Следует отметить, что она не является абсолютно специфичной для амилоидоза сердца: сходная ультразвуковая симптоматика встречается при саркоидозе, болезни Фабри, гемохроматозе и ряде других поражений миокарда [5, 13]. Наличие выраженной гипертрофии ЛЖ на исходной Эхо-КГ потребовало включения в дифференциально-диагностический ряд «гипертонического сердца» и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Отсутствие в анамнезе указаний на артериальную гипертензию и склонность к гипотонии в течение всего периода наблюдения сделали маловероятным первый вариант. Выраженная положительная динамика параметров Эхо-КГ в ходе наблюдения дала основание для того, чтобы отвергнуть диагноз сопутствующей ГКМП.

Еще сложнее представляется первичная диагностика легочного амилоидоза. Данное поражение встречается редко, длительное время течет бессимптомно, в большинстве случаев являясь секционной находкой, общепринятые рентгенологические критерии диагностики не сформулированы [10, 11, 14, 17, 21]. Современная классификация легочного амилоидоза, основанная на совокупности инструментальных и морфологических данных, включает в себя три варианта: нодулярный паренхиматозный, диффузный альвеолярно-септальный и трахеобронхиальный [11]. Практическое применение данной классификации ограничено малым количеством опубликованных наблюдений, поэтому в реальной практике легочный амилоидоз остается сложным диагнозом, требующим исключения милиарного туберкулеза, саркоидоза, специфического поражения легких в рамках системных или онкологических заболеваний [10, 11, 15, 16, 19, 22]. Прижизненная верификация диагноза, связанная с трансbronхиальной или открытой биопсией легкого, имеет ряд ограничений и применяется редко [11, 15, 16, 21].

В доступной авторам литературе описаны единичные случаи диагностики ЛГ у пациентов с ССЛ, осложненной развитием амилоидоза [6, 8, 10, 15],

причины развития ЛГ не изучены в связи с малым количеством наблюдений [6, 9]. В представленном случае высокие показатели СДЛА не могли быть однозначно интерпретированы только как следствие поражения миокарда, поиск альтернативной причины ЛГ привел к выявлению самостоятельного специфического поражения легких. Выраженная положительная динамика ультразвуковых и рентгенологических показателей на фоне начала патогенетической терапии, проводимой *ex juvantibus*, позволила интерпретировать эти изменения в рамках амилоидного поражения легких и сердца и рассмотреть их в качестве причины развития ЛГ.

Полиморфизм клинической картины данного заболевания может имитировать целый ряд системных и воспалительных болезней, что объективно затрудняет диагностический поиск, приводит к позднему верификации окончательного диагноза и, как следствие, к несвоевременному началу патогенетической терапии. В данном наблюдении с момента дебюта ССЛ до постановки диагноза прошло 15 лет, которые были потеряны для проведения патогенетической терапии.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость поиска внепочечных локализаций амилоидоза у пациентов, страдающих ССЛ с уже верифицированным амилоидозом почек. Выраженная положительная динамика проявлений кардиопульмонального поражения при АА-амилоидозе на фоне патогенетического лечения колхицином (в отсутствие другой терапии) доказывает возможность регресса подобного рода осложнений и является аргументом в пользу назначения колхицина на любой стадии заболевания. Своевременная диагностика и применение колхицина способны кардинально улучшить долгосрочный прогноз ССЛ.

Ограничение наблюдения

В наблюдении отсутствует прижизненная морфологическая верификация амилоидного поражения сердца и легких из-за отказа пациента от проведения инвазивных диагностических вмешательств. Тем не менее, выраженная положительная Эхо-КГ и рентгенологическая динамика на фоне 3-месячного курса лечения колхицином в отсутствие другой терапии, с большой долей вероятности позволяют рассматривать представленный случай как проявление редко встречающегося в клинической практике кардиопульмонального поражения при амилоидозе, осложнившего течение ССЛ.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflicts of interests

Литература

1. *Алекберова З.С., Барскова В.Г.* Колхицин в ревматологии – вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010. 2: 25-9.
Alekberova Z.S., Barskova V.G. Kolkhicin v revmatologii – vchera i segodnya. Budet li zavtra? Sovremennaya revmatologiya. 2010. 2: 25-9.
2. *Виноградова О.М.* Периодическая болезнь М.: Медицина. 1973.
Vinogradova O.M. Periodicheskaya bolezni M.: Medicina. 1973.
3. *Гаспарян А.Ю.* Влияние колхицина на диастолический резерв желудочков сердца и состояние легочного кровотока при периодической болезни. Вестник аритмологии. 2001. 24: 27-30.
Gasparyan A.Yu. Vliyanie kolkhicina na diastolicheskiy rezerv zheludochkov serdca i sostoyanie legochnogo krovotoka pri periodicheskoy bolezni. Vestnik aritmologii. 2001. 24: 27-30.
4. *Захарова Е.В.* Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз, лечение. Лечащий врач. 2004. 3: 60-65.
Zakharova E.V. Sistemnyy amiloidoz: diagnost, differentsialnyy diagnost, lechenie. Lechashchiy vrach. 2004. 3: 60-65.
5. *Райдинг Э.* Эхокардиография. Практическое руководство пер. с англ. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2013. с. 85.
Rayding E. Ekhokardiografiya. Prakticheskoe rukovodstvo per. s angl. 3-e izd. M.: MEDpress-inform. 2013. s. 85.
6. *Dingli D., Utz J.P., Gertz M.A.* Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. Chest. 2001. 120: 1735-8.
7. *El-Shanti H.E.* Familial Mediterranean fever and Renal Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2003. 14: 378-85.
8. *El-Shanti H.E.* Familial Mediterranean Fever. Saudi Med J. 2001. 22: 104-9.
9. *Eder L., Zisman D., Wolf R. et al.* Pulmonary hypertension and amyloidosis – an uncommon association: a case report and review of the literature. J Gen Intern Med. 2007. 22: 416-9.
10. *Erdem H., Simsek I., Pay S. et al.* Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2006. 12(1): 34-6.
11. *Gilmore J.D., Hawkins P.N.* Amyloidosis and respiratory tract. Thorax. 1999. 54: 444-51.
12. *Johnson W.J., Lie J.T.* Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. Mayo Clin Proc. 1991. 66: 919-25.
13. *Kholova I., Niessen H.* Amyloid in the cardiovascular system: a review. J Clin Pathol. 2005. 58: 125-33.
14. *Koksal D., Muthuay N., Bayiz H. et al.* Diffuse pulmonary amyloidosis due to Familial Mediterranean Fever, a rare presentation. Libyan J Med. 2012. 29. doi: 10.3402.
15. *Kurahara Y., Tachibana K., Kitaichi M. et al.* Pulmonary diffuse alveolar septal amyloidosis. Intern Med. 2012. 51(11): 1447-8.
16. *Lee S.C., Johnson H.* Multiple nodular pulmonary amyloidosis. A case report and comparison with diffuse alveolar-septal pulmonary amyloidosis. Thorax. 1975. 30(2): 178-85.
17. *Livneh A., Langevitz P., Pras M.* Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. Curr Opin Pulm Med. 1999. 5(5): 326-31.
18. *Livneh A., Zemer D., Langevitz P.* Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. Semin Arthritis Rheum. 1993. 23(3): 206-14.
19. *Pob S.C., Tjia T.S., Seah H.C.* Primary diffuse alveolar septal amyloidosis. Thorax. 1975. 30(2): 186-91.
20. *Shohat M., Halpern G.J.* Familial Mediterranean fever – a review. Genetics in Med 2011. 13(6): 787-98.
21. *Thompson P.J., Citron K.M.* Amyloid and the lower respiratory tract. Thorax. 1983. 38: 84-7.
22. *Urban B.A., Fishman E.K., Goldman S.M. et al.* CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. Radiographics. 1993. 13(6): 1295-308.
23. *Zemer D., Pras M., Sohar E.* Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986. 314 (16): 1001-5.
24. *Zakharova E.V.* Renal amyloidosis: a synopsis of its clinical presentation, diagnosis and treatment. Nephrology @ Point of Care 2015. (1): 116-19. DOI:10.5301/NAPOK.2015.14606

Дата получения статьи: 06.12.2016

Дата принятия к печати: 12.02.2017

submitted 06.12.2016

accepted 12.02.2017