

# Клинический случай наблюдения пациентки с первичным системным амилоидозом

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета<sup>1</sup>  
 Н. В. Хабазов, ассистент кафедры факультетской терапии<sup>1</sup>  
 А. Ю. Чупракова, ординатор кафедры факультетской терапии<sup>1</sup>  
 М. В. Ежикова, студент VII курса<sup>1</sup>  
 А. А. Куршин, студент VII курса<sup>1</sup>  
 О. В. Лимончикова, врач-терапевт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы

## Clinical case of observation of patient with primary systemic amyloidosis

Yu. N. Fedulaev, N. V. Khabazov, A. Yu. Chuprakova, M. V. Ezhikova, A. A. Kurshin, O. V. Limonchikova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, City Clinical Hospital No. 13; Moscow, Russia

### Резюме

Амилоидоз объединяет заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Распространенность амилоидоза составляет в среднем 10 случаев на 100 тысяч человек. Клиника заболевания полиморфна и зависит от органа с отложением амилоида. В статье рассмотрен клинический случай системного амилоидоза с поражением желудка, печени и других органов. Дифференциальный диагноз проводился с туберкулезом, онкологическими заболеваниями, циррозом печени. Окончательный диагноз был выставлен при гистологическом исследовании биоптатов печени, желудка. Трудности диагностики первичного амилоидоза обусловлены стертой и неспецифичностью клинической картины заболевания. Диагноз амилоидоза ставится на основании данных биопсии органов.

Ключевые слова: системный амилоидоз, дифференциальная диагностика, гистология, биопсия, окраска амилоида.

### Summary

Amyloidosis combines diseases that are characterized by extracellular deposition of a specific insoluble fibrillar amyloid protein. The prevalence of amyloidosis is an average of 10 cases per 100 thousand people. The clinic of the disease is polymorphic and depends on the organ with amyloid deposition. The article discusses the clinical case of systemic amyloidosis with damage to the stomach, liver and other organs. The differential diagnosis was carried out with tuberculosis, cancer, cirrhosis. The final diagnosis was made by histological examination of biopsy samples of the liver and stomach. Difficulties in diagnosing primary amyloidosis are due to the attrition and non-specificity of the clinical picture of the disease. Amyloidosis is diagnosed based on organ biopsy data.

Key words: systemic amyloidosis, differential diagnosis, histology, biopsy, amyloid staining.

Термин «амилоидоз» объединяет заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Немецкий патолог Рудольф Вирхов в 1853 году предложил термин «амилоид» для обозначения вещества, откладывающегося в органах больных «сальной болезнью» (как называли амилоидоз в начале XIX века) при туберкулезе, сифилисе, лепре [1]. Это вещество он ошибочно посчитал крахмалоподобным из-за характерной реакции с йодом. В настоящее время установлено, что полисахариды составляют не более 4% от массы амилоида, однако термины «амилоид» и «амилоидоз» закрепились [2, 3].

Распространенность амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. В США частота амилоидоза варьирует от 5,1 до 12,8 случая на 100 тысяч человек в год. Эти

данные касаются преимущественно распространенности первичного AL-амилоидоза или амилоидоза в рамках миеломной болезни и других В-гемобластозов. В странах третьего мира смертность от AL-амилоидоза составляет один случай на 2 тысячи человек (0,05%). По-видимому, представленные данные о распространенности различных вариантов амилоидоза в целом могут быть экстраполированы и на другие страны. Клиника заболевания полиморфна и зависит от органа с отложением амилоида [4].

Ниже представлен клинический случай наблюдения пациентки Ф. 67 лет, поступившей в городскую клиническую больницу с направительным диагнозом «цирроз печени, асцит». Считает себя больной на протяжении 7 месяцев, когда стали беспокоить одышка, слабость, эпизоды субфебрильной лихорадки. По поводу данного состояния находилась на стационарном

лечении с диагнозом «гипертоническая болезнь, легочная гипертензия неуточненного генеза». Была выписана с незначительным улучшением. Следующая госпитализация через 2 месяца с диагнозом «внебольничная правосторонняя пневмония, двусторонний гидроторакс, ДН первой степени». По данным выписки из стационара, выполнена плевральная пункция.

**Заключение:** реактивный плеврит; при клиническом анализе крови – легкая гиперхромная макроцитарная анемия ретикулоциты; КТ головного мозга: признаки сосудистой энцефалопатии; МРТ брюшной полости: гепатомегалия, наличие жидкости в плевральных полостях, полости малого таза и в скудном количестве в брюшной полости; КТ органов грудной клетки: застой в малом круге кровообращения, двусторонний малый гидроторакс, дисателектазы в задне-базальных сегментах, минимальный гидроперикард,

асцит; КТ органов брюшной полости с контрастированием: гепатомегалия, жидкость в малом тазу; колоноскопия: катаральный колит; ЭФГС: аксиальная хиатальная грыжа 1-й степени, поверхностный гастрит; Эхо-КГ: дилатация предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка, зон гипокинеза не выявлено, трикуспидальный клапан до 3 ст., СДПЖ – 57 мм рт. ст.; на ЭКГ ритм синусовый, снижение вольтажа в стандартных отведениях, низкий R в V2–3, без достоверных ишемических изменений; УЗДГ вен нижних конечностей: УЗИ-признаки тромбоза вен обеих конечностей. Проведена КТ-ангиопульмонография легких: данных за ТЭЛА не получено. Консультирована гематологом. Рекомендован контроль уровня витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>9</sub> в сыворотке крови, при выявлении дефицита – медикаментозная коррекция. В связи с гиперпротеинемией было рекомендовано электрофоретическое исследование белков сыворотки крови в поликлинике по месту жительства, при выявлении М-градиента рекомендована повторная консультация гематолога. В заключении гематолога не исключался амилоидоз или другие парапротеинемии с поражением сердца, легких (как причина легочной гипертензии), рекомендовано дообследование у гематолога на амбулаторном этапе.

Последующая госпитализация через месяц. Находилась на лечении 2 недели, выписана с диагнозом «гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск – 3 ССО. Легочная гипертензия неуточненного генеза. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Тромбоз мышечных вен голени с обеих сторон неизвестной давности. Гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени криптогенной этиологии. Миома матки. Выполнена миелограмма: пунктат клеточный, гранулоцитарный росток несколько сужен, эритроцитный росток сохранен, количество мегакариоцитов в препаратах снижено. Консультирована в онкологическом диспансере № 4: данных за онкогематологическое заболевание нет. Повторно консультирована гематологом: данных за онкогематологическое заболевание нет, анемия легкой степени носит вторичный характер.

После выписки состояние оставалось стабильно тяжелым. За неделю до поступления отмечала нарастание одышки, слабость, увеличение живота в объеме. Была госпитализирована бригадой скорой помощи с диагнозом «цирроз печени». Пациентка была осмотрена в приемном отделении. Убедительных данных за цирроз печени в ходе сбора анамнеза и осмотра получено не было. Выполнены рентгенография органов грудной полости: частично осумкованный выпот над диафрагмой и в синусах справа, небольшой выпот в синусах слева, в легких эмфизема, пневмосклероз, корни уплотнены, не расширены, структурны, диафрагма обычно расположена, сердце с умеренно увеличенным левым желудочком, аорта уплотнена. Электрокардиография: положение ЭОС – нормальное, ритм – синусовая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, изменения миокарда диффузного характера, недостаточность кровоснабжения миокарда диффузного характера, снижение вольтажа зубцов ЭКГ. В общем клиническом анализе крови гиперхромная макроцитарная анемия легкой степени, в биохимическом анализе крови – гипергликемия, изолированно повышена активность АСТ, гипербилирубинемия, гипокалиемия. Таким образом, по результатам лабораторно-инструментальных исследований данных за цирроз печени также не получено, госпитализирована в терапевтическое отделение с целью дообследования и динамического наблюдения с предварительным диагнозом «гипертоническая болезнь, осложненная хронической сердечной недостаточностью с гидротораксом и асцитом».

В терапевтическом отделении начата комплексная терапия, включившая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, диуретики, антикоагулянты. Выполнена эхокардиография: асцит, уплотнение стенок аорты, АК, кольца МК, расширение предсердий, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (рестрикция), AP 1-й ст., MP 2-й ст., TP 3-й ст., глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка не нару-

шена (ФВ 69% по Teichholz), значительная легочная гипертензия (СДЛА 65 мм рт. ст.), небольшое количество жидкости в полости перикарда, двусторонний гидроторакс. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: признаки частичного тромбоза верхней брыжеечной вены и ее сегментарных ветвей. Консультирована сердечно-сосудистым хирургом: показана консулативная антикоагулянтная-флебоангиопротекторная терапия, к лечению рекомендовано добавить Флебодиа и Фрагмин. Пациентка консультирована врачом-ревматологом, заключение: «Необходим дифференциальный диагноз между системным амилоидозом и миеломной болезнью». Кровь пациентки отправлена в НИИ ревматологии. К лечению добавлены глюкокортикостероиды (дексаметазон 20 мг в сутки). При лабораторном контроле обращали на себя внимание нарастание гипербилирубинемии, гипергаммаглобулинемия, гиперазотемия. К лечению были добавлены гепатопротекторы (Гептор 400 мг в сутки). Несмотря на проводимую терапию, в динамике нарастали явления дыхательной недостаточности, отечный синдром, имели место эпизоды нестабильной гемодинамики, на 10-е сутки пребывания в отделении выполнено ультразвуковое исследование плевральных полостей: сепарация листков плевры справа до 130 мм, слева до 70 мм. С учетом дыхательной недостаточности, выраженного отечного синдрома и данных ультразвукового исследования, пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где выполнено дренирование правой плевральной полости, получена жидкость в количестве 2300 мл соломенно-желтой жидкости, выполнено оценочное исследование: положительная проба Ривальта. Плевральная жидкость отправлена на цитологическое исследование: «В препарате небольшие группы пролиферирующего мезотелия, структуры, состоящие из относительно мономорфных железистых клеток, плотно прилегающих друг к другу, с базофильной цитоплазмой. Заключение: затруднительно

сделать вывод в пользу реактивного выпота или метастатического выпота». В условиях ОРИТ имели место эпизоды гипотензии, проводилась многокомпонентная интенсивная терапия (инфузионно-корректирующая, антикоагулянтная, антибактериальная, гастропротекторная, симптоматическая, прессорная). На фоне терапии самочувствие пациентки улучшилось, спустя 11 суток отмечена значимая положительная динамика – как лабораторная, так и клиническая, регрессировали отеки, стабилизировалась гемодинамика, возросла толерантность к физической нагрузке, пациентка переведена в терапевтическое отделение, где продолжена комплексная терапия и обследование. Проведена колоноскопия: «дивертикулез сигмовидной кишки, проктит (амилоидоз?)». Ткани толстой кишки взяты для морфологического исследования. Проведена эзофагогастроуденоскопия с биопсией тканей желудка: «поверхностный гастрит».

Микроскопическое исследование тканей толстой кишки: «В присланных образцах поверхностно взятые фрагменты слизистой толстой кишки, без подслизистого слоя, с мелкими кровоизлияниями, фокусами лимфогистиоцитарной инфильтрации, мелкими очагами фиброза. При окраске на слизь – умеренное внутриклеточное слизееобразование. При окраске по Ван-Гизону – фиброзные изменения слизистой». Заключение по микроскопическому исследованию тканей желудка: 1) слизистая оболочка желудка с умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией. Выраженное утолщение собственной пластинки слизистой оболочки за счет внеклеточных отложений эозинофильных масс; 2) (Ван-Гизон) розовое окрашивание эозинофильных масс и стенок сосудов; (Крейберг) выраженная миксоидная реакция стромы. Материал крайне подозрителен в отношении амилоидоза. Для типирования необходимо исследование препаратов с использованием поляризационного микроскопа (в патологоанатомическом отделе-

нии ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова»). Принято решение о диагностической биопсии печени. Процедура выполнена без осложнений, ткани отправлены на микроскопическое исследование. Заключение: «В присланном образце мелкий фрагмент ткани печени с зернистой дистрофией гепатоцитов, мелким очагом фиброза (окраска по Ван Гизону). Окраска на амилоид – отрицательная». Запрошен пересмотр биоптатов в ГКБ № 40, заключение: «В препаратах печени балочное строение нарушено со склеротическими изменениями. При окраске по Ван Гизону фиброзная ткань окрасилась в красный цвет. При ИГХ окраске на амилоид позитивное окрашивание белковых отложений. В препаратах слизистой желудка с морфологической картиной хронического атрофического гастрита. При ИГХ окраске на амилоид позитивное окрашивание белковых отложений. Заключение: амилоидоз печени, амилоидоз желудка».

Планировалась выписка пациентки с последующей консультацией в клинике им. Е. М. Тареева, однако состояние пациентки резко ухудшилось, наросли явления острой дыхательной недостаточности, была экстренно переведена в ОРИТ, где начата интенсивная терапия. Несмотря на проведение интенсивной терапии, зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия неэффективные в течение 30 минут, констатирована биологическая смерть пациентки.

Произведено патологоанатомическое вскрытие: на секции подтвержден первичный амилоидоз. При дальнейшем гистологическом исследовании признаки амилоидоза подтвердились, также выявлены признаки двусторонней пневмонии. Непосредственной причиной смерти явился гепаторенальный синдром.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что трудности диагностики первичного амилоидоза обусловлены скудностью накопленных знаний о первичном системном амилоидозе, стертой и неспецифичностью клинической картины заболевания, технических

трудностях при оценке полученных биоптатов, недостаточностью ресурсов многопрофильных стационаров для морфологического подтверждения системных заболеваний [5].

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания. Наиболее серьезен прогноз при AL-амилоидозе. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных этим типом амилоидоза составляет лишь 13,2 месяца, 5-летняя выживаемость – 7%, 10-летняя – всего 1%. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 месяцев) и ортостатической артериальной гипотонией (8 месяцев). Наиболее частыми причинами смерти больных с AL-типом амилоидоза бывают сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%). Несмотря на то что смерть от уремии отмечают значительно реже, чем от кардиальных причин, ХПН разной степени выраженности регистрируют более чем у 60% умерших [6]. На примере приведенного случая подтверждено, что при подозрении на амилоидоз «золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование.

#### Список литературы

1. Tan S. Y., Pepys M. B., Hawkins P. N. Treatment of amyloidosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. N2. P. 267–285.
2. Козловская Л. В., Рамеев В. В., Саркисова И. А. Амилоидоз у пожилых // *Клиническая медицина.* 2005. Т. 83. № 6. С. 12–20.
3. Сторожаков Г. И., Чукаева И. И., Александров А. А. Поликлиническая терапия. Учебник // Москва, 2011. ГЭОТАР-Медиа (2-е изд., перераб. и доп.) – 636 с.
4. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Малинина Е. А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза // *Клиническая нефрология.* 2009. № 2. С. 55–62.
5. Gertz M. A., Buadi F. K., Hayman S. R. Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis // *Oncol.* 2011. Vol. 25. N7. P. 620–626.
6. Орлова Н. В., Гундорова Л. В., Кривоносов В. В. Клинический случай: первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца // *Лечебное дело.* 2013. № 3. С. 85–90.

