

Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения

Е.В. Захарова, А.В. Хрыкина, Е.П. Проскурнева*, В.А. Варшавский*
Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина;
*** кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова, Москва**

A case of primary amyloidosis: difficulties of diagnostics and treatment

E.V. Zaharova, A.V. Khrykina, E.R. Proskurneva, V.A. Varchavsky

Ключевые слова: амилоидоз, история исследования, первичный и вторичный амилоидоз, клиническая картина, схемы лечения амилоидоза.

Амилоидоз – термин, объединяющий группу заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Впервые эта патология описана в XVII веке Боне: саговая селезенка у больного с абсцессом печени. В середине XIX века Вирхов ввел ботанический термин «амилоид» (от греческого «amylon» – крахмал) для описания внеклеточного материала, обнаруженного в печени при аутопсии, так как полагал его близким по структуре к крахмалу. Вскоре была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени. В двадцатые годы XX столетия Бенхольд предложил окраску амилоида конго красным, затем был обнаружен эффект двойного лучепреломления в поляризованном свете: изменение кирпично-красной окраски на яблочно-зеленую в поляризованном свете. В 1959 г. Коген и Калкинс с помощью электронной микроскопии установили фибриллярную структуру амилоида, и в последующем изменения представлений об амилоидозе были основаны на уточнении природы амилоидных фибрилл [1, 4].

Клинические представления об амилоидозе также претерпели значительную эволюцию: от связи «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами (Рокитанский, 1842 г.), описания «жирных органов» у больного, не имевшего никаких сопутствующих заболеваний (Уилкс, 1856 г.), обнаружения амилоидоза у больных с миеломной болезнью (Аткинсон, 1937 г.), выделения старческих (Сойка, 1876 г.) и наследственных (Андрате, 1952 г.) форм, разделения амилоидоза на генетический, первичный и вторичный типы и до классификации ВОЗ 1993 года, построенной на специфичности основного фибриллярного белка амилоида [1, 3, 4]. В нашей стране большой вклад в развитие представлений об амилоидозе внесли Е.М. Тареев, И.Е. Тареева, В.В. Серов. Огромная роль в изучении периодической болезни, первичного и генетических вариантов

амилоидоза принадлежит О.М. Виноградовой, чьи изданные в 1973 и 1980 гг. монографии не утратили своей актуальности и в наши дни.

В настоящее время амилоидоз принято клинически разделять на системные и локальные формы. Среди системных форм в зависимости от состава фибриллярных отложений выделяют четыре типа:

1) AL – фибриллы состоят из легких цепей иммуноглобулинов или их фрагментов (выявляется при первичном амилоидозе, при миеломной болезни, болезни Вальденстрема, В-клеточных злокачественных лимфомах).

2) AA – фибриллы состоят из острофазового альфа-глобулина SAA, близкого по своим свойствам к С-реактивному белку (обнаруживается при вторичном амилоидозе при хронических воспалительных и ревматических заболеваниях, опухолях, а также – при периодической болезни, синдроме Макла–Уэлса).

3) А-бета-2-М – фибриллы состоят из бета 2-микроглобулина (развивается при хронической почечной недостаточности вследствие резкого снижения выведения указанного белка почками и непроницаемости для него диализных мембран).

4) ATTR – фибриллы состоят из транспортного белка транстиретина, мутантного при семейных наследственных формах (португальский, японский и другие варианты, в нашей стране встречается исключительно редко) и нормального при старческих формах.

К локальным формам амилоидоза в настоящее время относят болезнь Альцгеймера (А-бета – фибриллы состоят из бета-протеина, откладывающегося в головном мозге), амилоидоз островков поджелудочной железы, возможно, имеющий патогенетическую связь с диабетом II типа, амилоидоз, возникающий в эндокринных опухолях, амилоидные опухоли кожи, назофарингеальной области, мочевого пузыря и другие редкие виды.

При первичном амилоидозе, доброкачественной плазмоклеточной дискразии, родственной множе-

ственной миеломе, аномальные клоны плазматических клеток костного мозга продуцируют амилоидогенные иммуноглобулины. Некоторые аминокислоты в переменных участках легких цепей этих иммуноглобулинов занимают необычную позицию, что приводит к их нестабильности и склонности к фибриллогенезу. У больных с первичным амилоидозом содержание плазматических клеток в костном мозге повышено до 5–10% (в норме их менее 4%), и они продуцируют преобладающий при иммуногистохимическом окрашивании изотип легких цепей иммуноглобулинов. Свободные моноклональные легкие цепи лямбда- или (реже) каппа-изотипа определяются в крови и моче, но содержание их ниже, чем при миеломной болезни [3, 4].

Клиническая картина первичного амилоидоза многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов: сердца, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и других. Первыми симптомами являются слабость и потеря веса, но на этой стадии (до появления органных симптомов) диагноз устанавливается крайне редко. Органами-мишенями при AL-амилоидозе чаще всего становятся почки и сердце. Поражение почек проявляется нефротическим синдромом, персистирующим и при наступлении ХПН, гематурия и артериальная гипертензия нехарактерны. При отложении амилоида в миокарде развиваются разнообразные нарушения ритма, прогрессирующая сердечная недостаточность, чему могут предшествовать бессимптомные изменения на ЭКГ в виде снижения вольтажа зубцов. Эхокардиографическое исследование выявляет концентрическое утолщение стенок левого и правого желудочков, уменьшение объема полостей сердца, снижение фракции выброса, диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка. Часто отмечаются симптомы поражения нервной системы: вегетативной в виде ортостатической гипотензии и периферической в виде расстройств чувствительности. В последние годы стали описывать также вовлечение ЦНС, ранее считавшееся не свойственным первичному амилоидозу. Диспептические явления (ощущение переполнения, запоры, поносы) и синдром нарушенного всасывания могут быть обусловлены как поражением вегетативной нервной системы, так и амилоидозом желудочно-кишечного тракта. Очень характерна гепатомегалия, природу которой следует дифференцировать между застойными явлениями вследствие сердечной недостаточности и амилоидозом печени. Последнее подтверждается повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови. Селезенка поражается часто, однако спленомегалия обнаруживается не всегда и большого клинического значения не имеет. Реже встречается поражение сосудов, симптомами которого являются периорбитальная пурпура – «глаза енота» и экхимозы. Могут наблюдаться кровотечения, в том числе мочепузырные, обусловленные как изменением сосудистой стенки, так и нарушением свертывающей системы, в первую очередь дефицитом X-фактора, который связывается с амилоидом. Дефицитом факторов свертывания принято объяснять и характерный для амилоидоза тромбоцитоз. Макроглоссия, классический признак первичного амилоидоза, отмечается у 20% пациентов, инфильтрация мягких тканей может

приводить к атрофии мышц, кожи, дистрофии ногтей, алопеции и появлению опухолевидных образований – амилоидом. Амилоидоз легких часто обнаруживается лишь при аутопсии. Однако в некоторых случаях одышка, кровохарканье и быстро накапливающаяся жидкость в плевральной полости могут быть обусловлены не только застойной сердечной недостаточностью и/или нефротическим синдромом, но и отложением амилоида в альвеолах или развитием легочных амилоидом. Рентгенологически могут выявляться сетчатые и нодулярные изменения в легочной ткани. Поражение надпочечников может привести к надпочечниковой недостаточности, нередко остающейся нераспознанной, так как гипотензия и гипонатриемия рассматриваются как симптомы сердечной недостаточности и поражения вегетативной нервной системы. У 10–20% больных может иметь место гипотиреоз как проявление поражения щитовидной железы, нередко встречается увеличение подчелюстных слюнных желез.

Диагноз AL-амилоидоза, помимо указанных клинических черт, которые могут быть сходными и при вторичном амилоидозе, базируется на ряде лабораторных данных. У 85% пациентов при иммуноэлектрофорезе белков сыворотки крови и мочи выявляются моноклональные иммуноглобулины. При рутинных исследованиях те же моноклональные иммуноглобулины обнаруживаются в моче в виде белка Бенс-Джонса. Биопсия костного мозга позволяет провести дифференциальный диагноз с множественной миеломой, а также выявить умеренное повышение количества плазматических клеток и их моноклональность при иммуногистохимическом окрашивании.

Однако даже сочетание характерной клинической картины с наличием моноклональных плазмочитов и белков еще не является достаточным для подтверждения диагноза первичного амилоидоза. Решающую роль играют данные биопсии. Наименее инвазивной является аспирация подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, дающая 80–90% положительных результатов при AL-амилоидозе (в нашей стране этот метод пока не нашел своего применения). Определенное диагностическое значение имеет биопсия десны и слизистой оболочки прямой кишки, но процент положительных результатов широко варьирует в зависимости от стадии процесса, поэтому целесообразно выполнение биопсии одного из пораженных органов: почки, печени, сердца, дающее почти 100% положительных результатов при амилоидозе AL-типа [3, 4].

При обнаружении конгофилии исследуемого материала необходимо его изучение в поляризованном свете, эффект двойного лучепреломления характерен только для амилоида, другие конгофильные вещества яблочно-зеленой окраски не приобретают. После этого желателен типирование амилоида. Наиболее точным является иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида. Однако в настоящее время в нашей стране он практически недоступен. Поэтому для диагностики используются окрасочные методы с помощью растворов щелочного гуанидина или перманганата калия, позволяющие, хотя и косвенно, определить тип фибриллярных отложений. Обработка препаратов смесью растворов перманганата калия и серной кислоты

перед окраской конго красным позволяет разграничить АА от всех других типов: только АА-амилоид в этом случае утрачивает конгофилию. Применение гуанидина изменяет конгофильные свойства амилоида различных типов в зависимости от времени инкубации и позволяет дифференцировать АА-, АТТН- и АL-амилоид. Так, если после инкубации в растворе гуанидина в течение одной минуты конгофилия исчезает, это характерно для АА-амилоида. Если же конгофилия исчезает лишь после инкубации с раствором гуанидина в течение двух часов – наиболее вероятен старческий амилоидоз, если не исчезает и после двух часов – скорее всего, это наследственный вариант. Амилоид, воспринимающий после обработки гуанидином окраску конго красным фрагментарно, вероятнее всего, является АL-амилоидом [2, 3].

Прогноз при АL-амилоидозе хуже, чем при других формах заболевания, средняя продолжительность жизни не превышает двух лет, при наличии поражения сердца или мультисистемного поражения без лечения больные погибают в течение нескольких месяцев. Наиболее частыми причинами смерти являются сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сепсис, сосудистые осложнения и кахексия. Патогенетическое сходство с миеломной болезнью позволяет рассчитывать на торможение прогрессирования заболевания при химиотерапии, проводимой с целью подавления моноклональных плазмочитов. Существует несколько схем лечения:

1. Циклическое пероральное применение мельфолана (0,15–0,25 мг/кг веса в сутки) и преднизолона (1,5–2,0 мг/кг в сутки) по 4–7 дней каждые 4–6 недель в течение года до достижения курсовой дозы 600 мг.

2. Пероральное применение мельфолана в дозе 4 мг в сутки в течение 3 недель, затем после двухнедельного перерыва – 2–4 мг/сутки 4 дня в неделю постоянно до достижения курсовой дозы 600 мг в комбинации с преднизолоном.

3. Внутривенное введение высоких доз мельфолана (100–200 мг/м² поверхности тела в течение 2 дней) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

4. Внутривенное введение дексаметазона в дозе 40 мг в течение 4 дней каждые 3 недели – 8 циклов.

5. Внутривенное введение дексаметазона в дозе 40 мг в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни 35-дневного цикла – 3–6 циклов с последующим применением интерферона-альфа в дозе 3–6 млн единиц 3 раза в неделю.

6. Схема «винкристин–доксорубин–дексаметазон» (VAD).

Применение химиотерапии [3, 4] в случае успеха лечения позволяет увеличить продолжительность жизни больных на срок от 10 до 18 месяцев. Но эффективность терапии невысока, в частности в связи с тем, что во многих случаях прогрессирование заболевания приводит к гибели больных до завершения курса лечения, а также из-за развития цитопений, инфекционных осложнений, а при лечении сверхвысокими дозами дексаметазона – из-за фатальных нарушений ритма. Применение высоких доз мельфолана с трансплантацией аутологичных стволовых клеток позволяет достичь ремиссии в более чем 50% случаев, однако использование этого метода ограничено тяжестью состояния, возрастом больных,

функциональными нарушениями со стороны сердца и почек. Во многих случаях возможной оказывается лишь симптоматическая поддерживающая терапия [4].

Приводим клинический пример, характеризующий как трудности диагностики, так и подходы к лечению первичного АL-амилоидоза.

Больная К-ва, 50 лет, поступила в нефрологическое отделение Московской городской клинической больницы им. Боткина в августе 2001 г. с жалобами на резкую слабость, одышку, боли внизу живота и правой половине грудной клетки при дыхании, тошноту, тяжесть в эпигастрии, послабление стула.

В анамнезе: в 1998 г. без видимой причины появилась постепенно прогрессирующая слабость, никтурия. Весной 2000 г. возникли параорбитальные отеки, отеки стоп, кистей, которые постепенно нарастали, летом 2000 г. при обследовании в Московской ГКБ № 1 выявлены ускорение СОЭ, тромбоцитоз, нефротический синдром с сохранной функцией почек. В октябре 2000 г. в нефрологическом отделении ГКБ № 52 произведена пункционная биопсия почки: биоптат представлен корковым слоем до 7 клубочков. Обнаружены отложения амилоида в клубочках (менее 25% загруженности петель), очагово в интерстиции и по ходу отдельных тубулярных базальных мембран. После обработки раствором щелочного гуанидина в течение одной минуты конгофилия амилоидных масс и их свойства в поляризованном свете сохранялись. После обработки в течение 2 часов светооптические свойства амилоида также сохранялись. Заключение: амилоидоз почек (не АА-амилоидоз), результаты характерны преимущественно для АL-амилоида (исключить наследственный) (рис. 1).

Установлен диагноз амилоидоза с поражением почек, нефротическим синдромом. Для дальнейшего обследования и лечения больная была переведена в клинику нефрологии ММА им. Сеченова, где отмечены понижение питания, артериальная гипотензия, незначительные отеки нижних конечностей, ослабление дыхания над нижними отделами правого легкого, асцит, значительная гепатомегалия, обнаружен белок Бенс-Джонса в моче, повышение уровня щелочной фосфатазы крови. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи выявило гипогаммаглобулинемию с понижением уровня IgG до 21 МЕ/мл (норма 95–235), массивную неселективную клубочковую протеинурию, моноклональная секреция не обнаружена. Произведена стерильная пункция: плазматических клеток до 9,4%, в большинстве представленных мелкими формами, ускоренная отшнуровка тромбоцитов. При ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружена гемангиома печени, при КТ грудной клетки и брюшной полости – около 1 литра свободной жидкости в правой плевральной полости, компрессионный ателектаз нижней доли и наружного сегмента средней доли правого легкого, гепатоспленомегалия, асцит, гемангиома V сегмента правой доли печени. Плевральная пункция: получен трансудат, белок 1,1 г%.

Проводился дифференциальный диагноз между первичным и вторичным амилоидозом, диагноз АL-амилоидоза вызывал сомнения в связи с отсутствием продукции моноклональных парапротеинов, с одной стороны, и наличием гемангиомы печени и асимме-

тринчного гидроторакса – с другой. Проведено лечение диуретиками, начата терапия колхицином в дозе 0,5 мг в сутки, больная выписана для продолжения лечения амбулаторно и дообследования с диагнозом: системный амилоидоз с поражением почек, печени, селезенки; гемангиома печени.

Обследована в НИИ фтизиопульмонологии, диагноз туберкулеза отвергнут. Повторно госпитализирована в клинику нефрологии ММА в январе 2001 г. в связи с олигурией, гипотонией, увеличением полостных отеков. При повторной рентгенографии органов грудной клетки после плевральной пункции в нижней доле правого легкого обнаружено мягкотканное образование с четким контуром. Произведен парацентез: содержание белка в асцитической жидкости 0,8 г%, клетки мезотелия единичные. По-прежнему не исключался диагноз вторичного амилоидоза, рекомендовано проведение лапароскопии, КТ легких в динамике для исключения злокачественного новообразования. Назначен преднизолон 10–20 мг/сутки, диуретики, проводились инфузии растворов альбумина, прием колхицина больная прекратила, отеки несколько уменьшились, в конце февраля больная была выписана, рекомендовано дообследование в Институте рентгенологии и радиологии.

В марте 2001 г. в ГКБ № 1 выполнено дообследование: лапароскопия, КТ, скintiграфия печени, ЭГДС, колоноскопия, не выявившее опухолевой патологии. Сохранялись периферические и полостные отеки, слабость, гипотония, беспокоили тошнота, рвота, периодически отмечались синкопальные состояния, появились подкожные кровоизлияния. Потеряла в весе за время болезни в общей сложности до 20 кг.

В апреле – мае 2001 г. в нефрологическом отделении Университетской клиники Копенгагена произведена повторная биопсия почки: подтвержден диагноз AL-амилоидоза; на фоне повторных плевральных пункций, лапароцентезов и инфузий 20% раствора альбумина отеки ликвидировались, больная была направлена в клинику Бостонского университета для решения вопроса о терапии высокими дозами мельфолана и трансплантации стволовых клеток, где выполнено дообследование.

При электрофорезе сыворотки крови методом иммунофиксации обнаружены свободные ламбда-цепи в сыворотке крови. Произведена биопсия костного мозга: отложенный амилоид не найден, иммунопероксидазным методом выявлено увеличение плазматических клеток до 5% и легкие цепи иммуноглобулинов с преобладанием ламбда-цепей, плазмноклеточная дискразия. На ЭКГ отмечено снижение вольтажа зубцов, произведено ЭхоКГ-исследование, патологии не обнаружено. Выставлен диагноз: AL-амилоидоз с моноклональным белком из легких ламбда-цепей. Преимущественное поражение почек, печени, вегетативной нервной системы. Правосторонний гидроторакс, асцит. Проводилось лечение диуретиками, инфузиями альбумина, антибиотиками по поводу эпизода септицемии (альфа-гемолитический стрептококк). Трансплантация стволовых клеток была признана нецелесообразной из-за тяжести заболевания, гипотрофии, наличия полостных отеков. Рекомендована терапия мельфоланом *per os*, при улучшении состояния повторное обследование через 3–4 месяца с оценкой возможности трансплантации стволовых клеток.

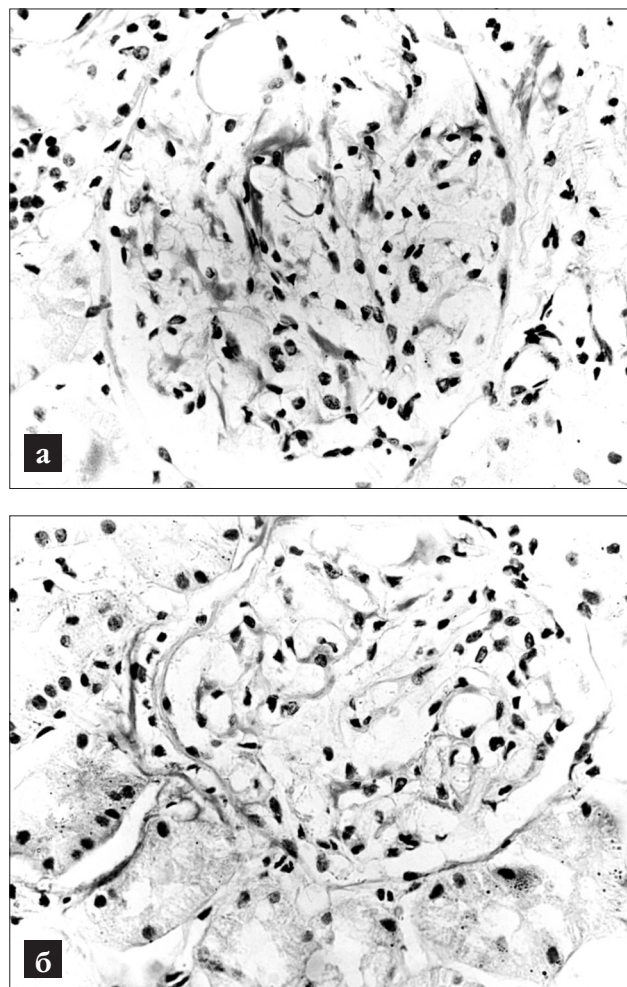


Рис. 1. Биоптат почки больной К, окраска конгорот, $\times 200$:
а) отложение амилоида в мезангии клубочка;
б) отложение амилоида в мезангии и приводящей артериоле клубочка

В начале августа больная вернулась в Москву, в связи с нарастанием полостных отеков в НИИ СМП им. Склифосовского амбулаторно произведен лапароцентез и торакоцентез справа, оставлены дренажные трубки, после чего появились боли в животе и грудной клетке при дыхании, была в экстренном порядке госпитализирована в нефрологическое отделение больницы им. Боткина.

Состояние при поступлении тяжелое. В ясном сознании, расстройства чувствительности по типу «гольф»», отсутствие коленных и ахилловых сухожильных рефлексов, в остальном в неврологическом статусе без патологии. Истощена, кожа сухая истонченная, на нижних конечностях множественные экхимозы. Умеренная отечность передней брюшной стенки. Суставы не изменены, выраженная атрофия всех групп мышц, мышечная слабость. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧД 20 в 1 мин, перкуторно определяется значительное притупление легочного звука ниже угла лопатки слева и середины лопатки справа, в VIII межреберье по задней подмышечной линии справа – дренажная трубка, из-под дренажа подтекает жидкость желтого цвета. Дыхание везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон значительно ослабленное. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца звучные, ясные, ритм правильный, ЧСС 88 в

1 мин, АД 90/70 мм рт. ст. Язык чистый, суховат. Живот увеличен в объеме за счет асцита, «лягушачьей формы», мягкий, асцит не напряженный, пупочная грыжа, грыжа белой линии живота. При пальпации живота: резкая болезненность над лоном и в подвздошных областях. Перистальтика сохранена, шума плеска нет. Печень выступает на 6–7 см из-под края реберной дуги, очень плотная, с острым краем, чувствительная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Ниже пупка по срединной линии – дренажная трубка, вокруг которой подтекает асцитическая жидкость, прозрачная, без запаха. Рана без признаков воспаления. Почки не пальпируются. Область их безболезненна, мочеиспускание свободное, диурез 300 мл/сут. Дренажные трубки удалены, при этом эвакуировано 500 мл жидкости из правой плевральной полости, отверстие после лапароцентеза ушито, наложены асептические наклейки, плевральная жидкость направлена на микроскопическое и бактериологическое исследование.

Данные обследования: Нб 120 г/л, эритроциты 3,98 млн, тромбоциты 652 тыс., Л – 11,3 тыс., лейкоцитарная формула в пределах нормы, СОЭ 43 мм в час. Билирубин 22 мкмоль/л, АСТ 56 ЕД, АЛТ 65 ЕД, ГГТП 1305 ЕД,

ЩФ 1970 ЕД, глюкоза 4,4 ммоль/л, общий белок 34 г/л, альбумины 12 г/л, глобулины 8–38–14–12% соответственно, А/Г 0,39, мочевины 6,3 ммоль/л, креатинин 1,0 мг/дл, мочевая кислота 6,0 мг/дл, калий 1,83 ммоль/л, натрий 130 ммоль/л, кальций ионизированный 0,22 ммоль/л, фосфор 1,45 ммоль/л, рН крови 7,48, SB 27,6 ммоль/л, сывороточное железо 3,1 мкмоль/л, холестерин 17,8 ммоль/л, бета-липопротеиды 250 ед./л, триглицериды 64 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 44 с; протромбин 76%, фибриноген 6,8 г/л, РКФМ 26,0 мг/дл. Посев крови: роста микроорганизмов не обнаружено. Анализы мочи: относительная плотность 1020, реакция кислая, белок 6,0–15,0%, глюкоза 0,5%, билирубин – реакция положительная, лейкоциты 4–6, эритроциты 0–1 в поле зрения. Суточная экскреция белка 15 г/сут. Посев мочи: нет роста флоры. Анализ плевральной жидкости: хилезная, белок 0,24%, эритроциты 10–15, лейкоциты 4–7 в поле зрения, преобладают лимфоциты, клеток мезотелия немного, атипические клетки и микобактерии туберкулеза не найдены. Посев плевральной жидкости: выделены *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительные к цефтибутену, фурадонину, имипенему, цефотаксиму.

ЭКГ: синусовая тахикардия, единичные предсердные экстрасистолы. Отклонение электрической оси сердца вправо. Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости: в обеих плевральных полостях выпот, справа до VI, слева до VII ребра, очаговых изменений нет, сердце и аорта без особенностей, свободного газа и горизонтальных уровней в брюшной полости не обнаружено. УЗИ – печень до 172 мм по косому вертикальному размеру, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок обеднен, воротная вена 12 мм, протоки не расширены, желчный пузырь без особенностей, гемангиома 21 мм в SV-сегменте. Поджелудочная железа без патологии, селезенка 129 × 55 мм, структурно не изменена. Почки размерами 130 × 60 мм, паренхима до 23 мм, повышенной эхогенности, ЧЛС не расширены. В плевральных полостях и брюшной полости определяется свободная жидкость. ЭхоКГ: размеры камер сердца и толщина миокарда в пределах нормы, сократительная способность миокарда удовлетворительная, ФВ 51%. В полости перикарда до 80 мл жидкости. Допплеровское исследование: нарушение диастолической функции желудочков I типа, умеренная легочная гипертензия.

Клиническая картина представлена на рис. 2.

При поступлении начато симптоматическое лечение, направленное на коррекцию нарушений белкового и водно-электролитного обмена, нарушений свертывающей системы

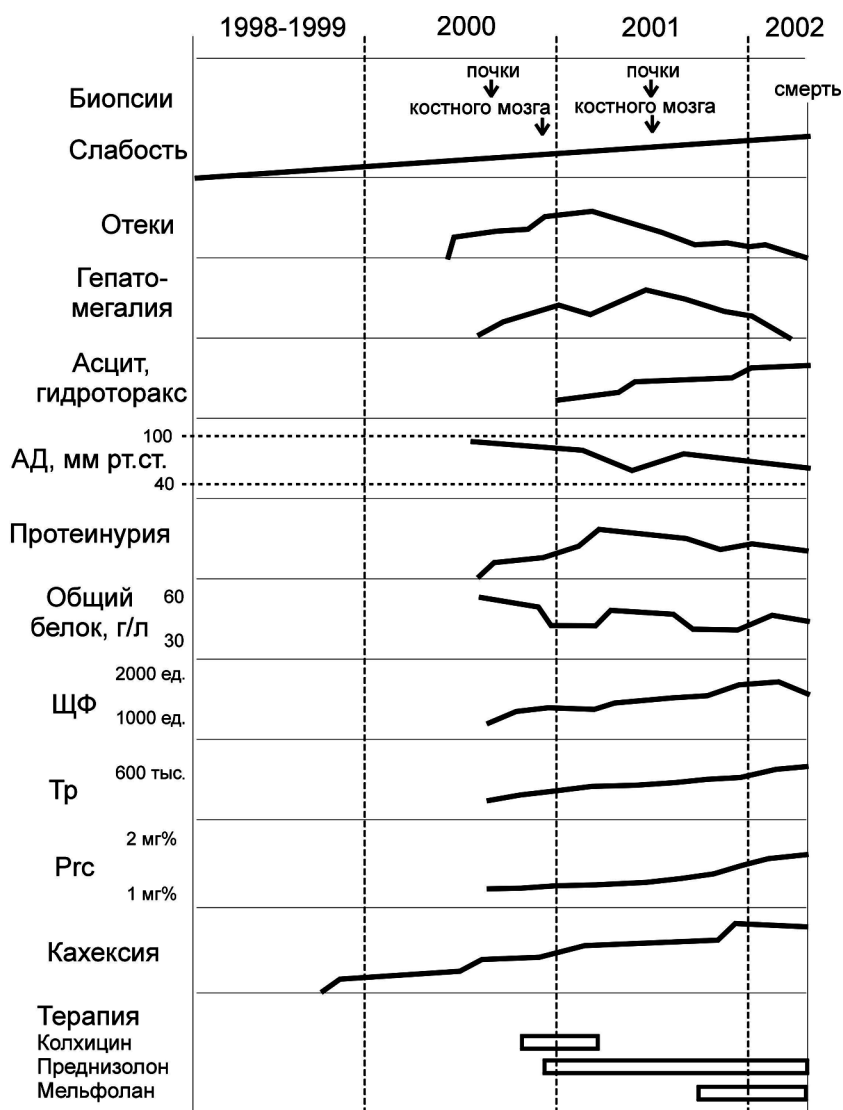


Рис. 2. Динамика основных клинических проявлений больной К.

Таблица 1

Динамика основных лабораторных данных больной К.

	Август 2001	Ноябрь 2001	Февраль 2002
Нб, г/л	120	115	113
Лейкоциты, тыс.	9,2–11,3	5,7–6,2	3,1–3,7
Тромбоциты, тыс.	569	727	340
Общ. белок, г/л	32	49	44
Альбумин, г/л	12	20	18
Креатинин, мг%	1,0	3,6	2,1
К, ммоль/л	1,83	3,2	3,8
Na, ммоль/л	130	139	140
Fe, ммоль/л	3,1	9,8	13,7
ЩФ, ед./л	1970	2414	820

крови: ежедневные инфузии 10–20% растворов альбумина и свежесмороженной плазмы, инфузии растворов хлорида калия и физиологического раствора с добавлением 10% раствора хлорида натрия с одновременным введением лазикса вначале ежедневно, затем 2–3 раза в неделю и верошпирона в дозе 150 мг в сутки. В связи с повторными плевральными пункциями и инфицированием плевры проведен курс антибактериальной терапии цефалоспорином и ципрофлоксацином. В связи с поражением печени и желудочно-кишечного тракта больная получала гептрал, ферментные препараты, эубиотики, препараты железа. Продолжено было лечение кортикостероидными препаратами как в связи с гипотензией, так и в рамках патогенетической терапии: кортинесф в дозе 200 мг в сутки и преднизолон в дозе 5 мг в сутки, в последующем с переходом на преднизолон в дозе 12,5–0 мг через день.

После завершения курса антибактериальной терапии посев плевральной жидкости не дал роста флоры, и с конца августа начата была терапия мельфолоном в дозе 4 мг в сутки. Больная получала препарат в течение 3 недель ежедневно, в дальнейшем с начала октября – в дозе 8–10 мг в неделю.

На фоне проводимого лечения состояние оставалось тяжелым, сохранялись преимущественно полостные отеки с развитием ателектаза правого легкого, постоянным подтеканием асцитической жидкости из-под швов в области ушитого отверстия передней брюшной стенки, гипотензия, гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, гипокалиемия. Прогрессировали слабость, мышечная дистрофия, гепатомегалия, подкожные кровоизлияния, участились ортостатические коллапсы, несколько раз отмечалась макрогоматурия. Терапию мельфолоном периодически приходилось прерывать в связи с развитием повторных пневмоний, нагноением швов в области передней брюшной стенки, лейкопенией. С большим трудом к концу 2001 г. удалось достичь ликвидации полостных отеков и обходиться в дальнейшем без введения лазикса, отказаться от плевральных пункций. Правое легкое расправилось (рис. 3), шов в околопупочной области зажил. Однако общее состояние больной продолжало ухудшаться, несмотря на продолжающиеся ежедневные инфузии

растворов альбумина и дважды в неделю – свежесмороженной плазмы, нарастала кахексия, прогрессировала адинамия, почти отсутствовал аппетит. Отмечено впервые умеренное повышение креатинина плазмы максимально до 3,6 мг%. К лечению были добавлены инфузии растворов аминокислот, продолжалась терапия преднизолоном и мельфолоном. Выписать больную даже на короткое время не представлялось возможным. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 1.

2 марта на фоне стабильно тяжелого состояния усугубилась гипотония, больная впала в сопор, затем появилась правосторонняя гемиплегия, плавающие движения глазных яблок, развилась кома, невропатологом был установлен диагноз острого нарушения мозгового кровообращения в левом полушарии головного мозга по смешанному типу, отека головного мозга, проводимая симптоматическая терапия была неэффективной, и 5 марта больная погибла. Аутопсия не производилась по настоянию родственников больной.

Причиной смерти больной, страдавшей первичным амилоидозом с поражением почек, печени, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, сосудов, послужил, по всей вероятности, геморрагический инсульт, развившийся вследствие нарушения свертывающей системы и повреждения сосудов головного мозга. Нельзя также исключить и вероятность развития

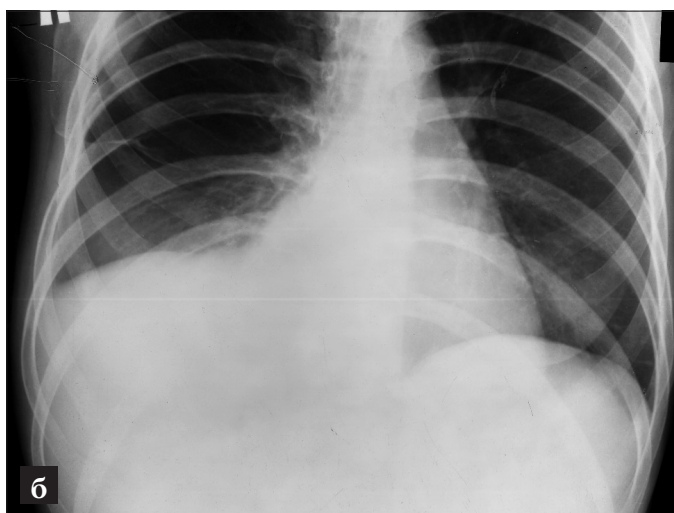
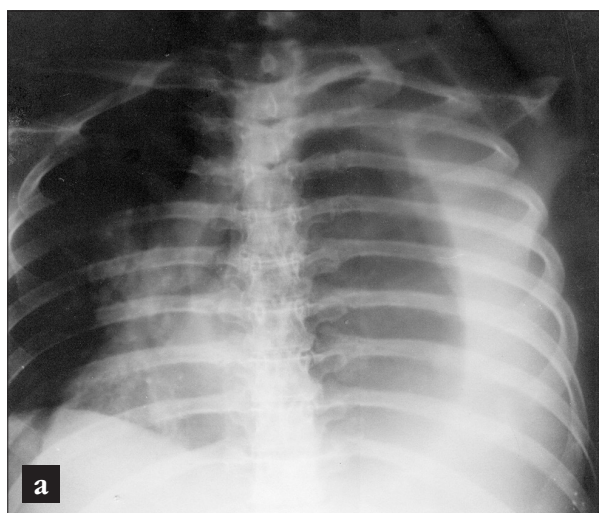


Рис. 3. Рентгенограммы грудной клетки больной К.: а) август 2001 г.; б) ноябрь 2001 г.

амилоидомы головного мозга, хотя до появления клиники ОНМК какой-либо очаговой неврологической симптоматики у больной отмечено не было.

Общая длительность заболевания составила 4 года, от развития системных проявления до смерти больной прошло менее двух лет. Диагноз AL-амилоидоза был установлен лишь через 3 года от начала заболевания и через год после развития нефротического синдрома. К моменту верификации диагноза степень прогрессирования заболевания и тяжесть состояния больной не позволяли провести лечение высокими дозами мельфолана с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Наиболее ярковыраженными были поражение почек, печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Обращает на себя внимание отсутствие отчетливых признаков поражения сердца, следует также отметить, что в клинической картине на первый план выступали кахексия и нефротический синдром, присоединение ХПН существенным образом не отразилось на течении заболевания. Циклическая терапия мельфоланом была начата на фоне развернутой клиники системного амилоидоза у истощенной больной с выраженными белковыми и водно-электролитными расстройствами, коагулопатией и проводилась в течение лишь 6 месяцев с перерывами, курсовая доза достигнута не была. Неэффективность патогенетического лечения обусловлена, в первую очередь, тяжестью заболевания и поздним началом терапии, в связи с чем мы и хотели привлечь внимание к необходимости своевременной диагностики и раннего начала лечения этой патологии.

В качестве примера более успешной терапии приводим еще одно наблюдение. **Больная Б.**, 67 лет, поступила в нефрологическое отделение больницы имени Боткина впервые в феврале 2001 г. с жалобами на слабость, одышку при малейшей физической нагрузке, массивные отеки. В анамнезе: прогрессирующая слабость и отеки с августа 1999 г. Обследовалась по месту жительства, диагностирован хронический пиелонефрит, хронический тромбоз глубоких вен голени, лимфостаз. В межрайонном диагностическом центре выявлен нефротический синдром, ускорение СОЭ до 75 мм в час, проведен онкопоиск. В нефрологическом отделении больницы ЗИЛА обсуждался диагноз миеломной болезни, от стеральной пункции и биопсии десны больная отказалась. Весной 2000 г. больная консультирована в клинике нефрологии ММА, предполагался паранеопластический синдром, госпитализирована не была. В сентябре 2000 г. больная обследована в нефрологическом отделении ГКБ № 52, выявлен М-градиент в сыворотке крови, при стеральной пункции обнаружено повышение количества плазмочитов до 6%, при исследовании слизистой десны амилоида не найдено. Выставлен диагноз миеломной болезни, химиотерапия не проводилась в связи с перенесенной пневмонией, больная выписана с рекомендацией наблюдения в Гематологическом центре. В начале января во ВГНЦ произведено амбулаторное дообследование: трепанобиопсия костного мозга, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи. Диагноз миеломной болезни отвергнут, диагностирована моноклональная М-лямбда-гаммапатия, связь нефротического синдрома с выявленным заболеванием не рассматривалась, показаний к химиотерапии не найдено, рекомендовано повторное обследование в нефрологическом отделении по поводу нефротического синдрома. Состояние больной постепенно ухудша-

лось, в больницу Боткина больная госпитализирована бригадой СМП в связи с нарастанием одышки вплоть до развития отека легких.

При обследовании выявлено умеренное повышение уровня креатинина плазмы до 2,0 мг%, артериальная гипертензия. Значительная гипергидратация потребовала проведения нескольких процедур раздельной ультрафильтрации, после чего состояние больной существенно улучшилось, удалось выполнить биопсию почки. При исследовании биоптата на кафедре патологической анатомии ММА им. Сеченова обнаружен амилоид: тотальная загрузка всех 20 полученных клубочков, амилоид также в строме коры и пирамид. После обработки препаратов раствором щелочного гуанидина в течение 2 часов конгофилия амилоидных масс и их свойства в поляризованном свете сохранялись. Заключение: амилоидоз почек (AL или ATTR) с явлениями сморщивания. На основании данных предшествующего и настоящего обследования был выставлен диагноз: AL-амилоидоз с моноклональным белком из легких лямбда-цепей с поражением почек, нефротический синдром, ХПН, консервативно-курабельная стадия. Обращало на себя внимание отсутствие электрокардиографических и эхографических признаков поражения сердца, а также артериальная гипертензия. Проводилось симптоматическое лечение: инфузии растворов альбумина, препаратов калия, диуретическая терапия, отеки были минимальными, артериальное давление контролировалось удовлетворительно. С марта 2001 г. начата химиотерапия курсами мельфолана в дозе 10 мг в сутки в сочетании с дексаметазоном – по 7 дней с интервалом в 6 недель. Больная неоднократно госпитализировалась повторно для проведения химиотерапии, всего к настоящему времени проведено 5 курсов. Лабораторные признаки нефротического синдрома сохранялись, но отеки оставались незначительными, а общее состояние стабильным. Вместе с тем отмечалось постепенное прогрессирование почечной недостаточности, так что в конце февраля 2002 г., через год после начала терапии, уровень креатинина плазмы достиг 7,9 мг%. При последнем обследовании признаков поражения сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы обнаружено не было. Больная была переведена в отделение гемодиализа больницы Боткина для проведения заместительной терапии, планируется продолжение химиотерапии до двух лет. В данном случае мы видим, что несмотря на длительный диагностический поиск и начало терапии в условиях тотального отложения амилоидных масс в почках, лечение можно считать эффективным. Удалось пролонгировать консервативно-курабельную стадию ХПН в течение года у больной с первичным амилоидозом с преимущественным поражением почек. Возможно, в случае более своевременной установки диагноза и начала лечения на ранней стадии заболевания, удалось бы обеспечить не только выживаемость больной, но и почечную выживаемость.

Литература

1. *Виноградова О.М.* Первичный и генетический варианты амилоидоза. М.: Медицина, 1980.
2. *Варшавский В.А., Проскурнева Е.П.* Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине // Практическая нефрология, 1998; 2: 16–23.
3. *Козловская Л.В., Варшавский В.А., Чегаева Т.В.* и др. Амилоидоз: современный взгляд на проблему // Практическая нефрология, 1998; 2: 24–26.

4. Rodney H, Raymond LC, Skinner M. The systemic Amyloidoses // New England Journal of Medicine, 1997; 337: 898–909.
5. Dbodapkar MV, Jagannath S, Vesole D. et al. Treatment of AL-amyloidosis with dexamethasone plus alpha interferon // Leuc Lymphoma, 1997; 27 (3–4): 351–365.
6. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA. et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis // Am J Hematol, 1999; 61 (2): 115–119.
7. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA. et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone of untreated patients with primary systemic amyloidosis // Med Oncol, 1999; 16 (2): 104–109.
8. Sezer O, Schmid P, Shweigert M. et al. Rapid reversal of nephrotic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support // Bone Marrow Transplant, 1999; 23 (9): 967–969.
9. Sezer O, Neimoller K, Jakob C. et al. Novel approaches to the treatment of primary amyloidosis // Expert Opin Investig Drugs, 2000; 9 (10): 2343–2350.
10. Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis // Clin Nephrol, 2000; 53 (6): 417–423.
11. Palladini G, Anesi E, Perfetti V. et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis // British Journal of Haematology, 2001; 113: 1044–1046.

Инфекционный эндокардит с поражением трех клапанов в практике лечения хроническим гемодиализом

Ю.С. Михеева, О.В. Захарова

Республиканская больница МЗ РК, г. Петрозаводск

Infective endocarditis with three heart valves involved in practice of chronic hemodialysis treatment

Y.S. Miheeva, O.V. Zaharova

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, гемодиализ, сердечные клапаны, эхокардиография.

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) остается актуальной и требует постоянного внимания в связи с сохраняющейся высокой летальностью и увеличением частоты [1–7].

ИЭ у диализных пациентов встречается относительно нечасто в структуре сердечно-сосудистых осложнений, но характеризуется высокой летальностью [6, 7]. Выживаемость диализных больных с ИЭ через 30 дней от начала заболевания достигает 71%, через 60 дней – 53% и через 1 год – 35% [6]. Наиболее частыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus* (40–75%), *Enterococcus* (20%), *Streptococcus viridans* (15%), *Staphylococcus epidermidis* (10%) [3, 4, 6–9]. Особенно неблагоприятна энтерококковая инфекция, которая часто сопровождается высокой резистентностью к антибактериальным препаратам и сопутствующими неврологическими осложнениями [6, 8, 10]. Предрасполагают к развитию ИЭ у диализных пациентов наличие сосудистого доступа, повторные пункции, снижение иммунитета и дегенеративные изменения клапанов, прежде всего их кальцификация [11]. Использование постоянных и временных диализных катетеров, артериовенозных протезов сопровождается более высокой частотой развития ИЭ по сравнению с обычной артериовенозной фистулой в качестве сосудистого доступа для проведения гемодиализа [6, 9]. Митральный

клапан поражается в 41–45%, аортальный – в 25–33% [6, 7], тогда как у недиализных пациентов отмечается преобладающее поражение аортального клапана (до 62–65,6%) [3, 4]. Частота вовлечения трикуспидального клапана и клапана легочной артерии не превышает частоты в общей популяции и составляет около 5%, однако приводит к более тяжелому и торпидному течению заболевания [3–6, 12]. Крайне редко встречаются случаи поражения нескольких клапанов [1, 3, 4]. Эхокардиографическое исследование остается «золотым» стандартом диагностики ИЭ, причем использование трансэзофагального способа предпочтительнее из-за более высокой чувствительности и специфичности [3, 4, 6]. Вовлечение правых отделов сердца, размер вегетаций более 2 см³, наличие сахарного диабета и исходный уровень лейкоцитов крови более 12,5 тыс. являются плохими прогностическими признаками [6]. Основными причинами смерти являются эмболические, неврологические осложнения и сердечная недостаточность [1, 10]. Показания для протезирования клапанов те же, что и у недиализных пациентов. Средняя выживаемость после протезирования низкая: через 12 месяцев после протезирования – 60 ± 12%, через 60 месяцев – 42 ± 14% [13].

Таким образом, частота ИЭ у диализных больных, несмотря на наличие сосудистого доступа в качестве

Адрес для переписки: 185035, Карелия, г. Петрозаводск, ул. Ленина, д. 9, кв. 34
Телефон: 76-42-85. Михеева Юлия Сергеевна
E-mail: tikko@karelia.ru