

Редкие варианты системного амилоидоза: обзор литературы и клинические наблюдения

Е.В. Захарова

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗМ»

Rare variants of systemic amyloidosis: review and case reports

E. V. Zakharova

Moscow Botkin city hospital

Ключевые слова: амилоидоз, легкие цепи иммуноглобулинов, тяжелые цепи иммуноглобулинов, лимфоплазмочитарная лимфома, аутовоспалительные заболевания, гипер-IgD-синдром, болезнь Кастлемана.

Представлен краткий обзор литературы, касающийся современной классификации амилоидоза, патогенеза и клинических ассоциаций при наиболее частых и редких формах системного амилоидоза. Описаны также клинические наблюдения, иллюстрирующие трудности диагностики таких редко встречающихся вариантов амилоидоза, как АН-амилоидоз у больной с лимфоплазмочитарной лимфомой, АL-амилоидоз у больной с болезнью Кастлемана и АА-амилоидоз у больной с гипер-IgD-синдромом.

A review of current classification of amyloidosis, pathogenesis and clinical settings in the most common and rare variants of systemic amyloidosis, and cases of АН-amyloidosis in patient with lymphoplasmacytic lymphoma, АL-amyloidosis in patient with Castleman's disease and АА-amyloidosis in patient with hyper-IgD-syndrome are presented.

Key words: amyloidosis, immunoglobulin light chains, immunoglobulin heavy chains, lymphoplasmacytic lymphoma, autoinflammatory syndromes, hyper-IgD-syndrome, Castleman's disease.

Обзор литературы

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, обусловленных вне- или внутриклеточным отложением нерастворимых амилоидных фибрилл с нарушением нормальной функции поврежденных тканей. При окраске гематоксилин-эозином амилоид представляет собой аморфные эозинофильные массы, при окраске конго красным окрашивается в кирпичный или розовый цвет, причем при исследовании окрашенных конго красным препаратов в поляризованном свете окраска меняется на яблочно-зеленую, это свойство амилоида обусловлено его специфической β -кросс-складчатой структурой. Фибриллярный характер амилоида выявляется при электронной микроскопии. В структуру амилоида, помимо амилоидных белков, составляющих примерно 90%, входят также гликозаминогликаны, сывороточный амилоидный Р-компонент и аполипротеин Е.

Тип амилоида определяется составом белков, образующих амилоидные фибриллы. Современная классификация амилоидоза построена на его химических свойствах, буквой А обозначается амилоид, следующей

буквой или буквами – основной белок-предшественник, например АL (легкие цепи иммуноглобулинов), АН (тяжелые цепи иммуноглобулинов), АА (сывороточный А-протеин), АТТR (транстиретин), А β_2 М (β_2 -микроглобулин) и т. д. В настоящее время известно не менее 23 белков – предшественников амилоида, основные типы амилоидоза представлены в табл. 1 [9, 24, 25, 30].

Среди системных вариантов амилоидоза наибольшее клиническое значение имеют АL-амилоидоз, протекающий с поражением почек, сердца, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и других органов и систем, и АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, печени, селезенки [1, 3, 9, 24, 25].

АL/АН-амилоидоз относятся к группе иммуноглобулин-ассоциированных амилоидозов – моноклональных плазмочеточных заболеваний, при которых секретируемые моноклональные белки образуют нерастворимые фибриллы. В подавляющем большинстве случаев фибриллы состоят из легких цепей или их фрагментов (АL). АL-амилоидоз развивается у больных с множественной миеломой и с так называемой

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГУЗ «Московская городская клиническая больница имени С.П. Боткина»

Телефон (факс): 8-495-945-17-56. Захарова Елена Викторовна

E-mail: belena.zakharova@gmail.com

Таблица 1

Основные типы амилоидоза

Тип	Фибриллярный белок	Клинические ассоциации
Системный	Легкие цепи иммуноглобулинов	Плазмоклеточные заболевания
	Транстретин	Семейный амилоидоз, старческий амилоидоз с поражением сердца
	Сывороточный амилоидный А-протеин	Хронические воспалительные заболевания
	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	Плазмоклеточные заболевания
Наследственный	α -цепи фибриногена	Семейный системный амилоидоз
	Аполипопротеин AI	Семейный системный амилоидоз
	Аполипопротеин AII	Семейный системный амилоидоз
	Лизоцим	Семейный системный амилоидоз
С поражением ЦНС	Предшественник β -протеина	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные церебральные кровоизлияния с амилоидозом (голландского типа)
	Прионный белок	Болезнь Крейтцфельта–Якоба, болезнь Герстманна–Штротслера–Шейнкера, фатальная семейная бессонница, Куру
	Цистатин С	Наследственные церебральные кровоизлияния с амилоидозом (исландского типа)
	Белок-предшественник A β g1	Семейная деменция (британского типа)
	Белок-предшественник ADan	Семейная деменция (датского типа)
С поражением глаз	Гельсолин	Семейный амилоидоз (финского типа)
	Лактоферрин	Семейный амилоидоз роговицы
	Кератоэпителин	Семейная дистрофия роговицы
Локальный	Кальцитонин	Медуллярная тиреоидная карцинома
	Амилин	Инсулинома, диабет 2-го типа
	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
	Пролактин	Питуитарный амилоидоз
	Кератин	Амилоидоз кожи
	Медин	Амилоидоз аорты у пожилых

Таблица 2

Основные причины развития AA-амилоидоза

Хронические воспалительные заболевания	Хронические инфекции	Новообразования
Ревматоидный артрит	Туберкулез	Гепатома
Псориаз и псориатический артрит	Остеомиелит	Почечная карцинома
Хронический ювенильный артрит	Бронхэктазы	Карциномы легких, ЖКТ и урогенитальные карциномы
Анкилозирующий спондилит	Лепра	
Болезнь Бехчета	Пиелонефрит	
Синдром Стилла взрослых	Пролежни	
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Уиппла	Болезнь Кастанелана
	Acne conglobata	Лимфома Ходжкина
Наследственные периодические лихорадки (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, MWS)	Различные иммунодефициты	Волосатоклеточный лейкоз взрослых
	Гипо/агаммаглобулинемия	Макроглобулинемия Вальденстрема

мой моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS), последняя диагностируется в тех случаях, когда масса моноклональных клеток и уровень моноклональной секреции недостаточно велики, чтобы удовлетворять критериям диагностики множественной миеломы. До настоящего времени описано лишь несколько больных, у которых амилоидные фибриллы состоят из тяжелых цепей иммуноглобулинов (АН). К ним относятся случаи АН-амилоидоза у пациентов с лимфоплазмочитарной лейкемией/лимфомой и MGUS с секрецией моноклональных тяжелых цепей иммуноглобулинов [4, 5, 7, 12, 14, 19, 20, 23].

АА-амилоидоз ассоциирован с хроническими воспалительными заболеваниями, локальными и системными инфекциями и новообразованиями, спектр заболеваний представлен в табл. 2.

Белком-предшественником при АА-амилоидозе является сывороточный амилоидный А-протеин, острофазовый белок, вырабатываемый печенью в ответ на цитокиновую стимуляцию. Чаще всего АА-амилоидоз развивается у больных с ревматоидным артритом и другими хроническими воспалительными заболеваниями. Среди наследственных периодических лихорадок (аутовоспалительных заболеваний), приводящих к АА-амилоидозу, наиболее известна семейная средиземноморская лихорадка (FMF). Существенно реже описывают криопириновые синдромы – синдром Макла–Уэллса (MWS), семейную холодовую крапивницу (FCU) и др. И лишь в единичных случаях описан АА-амилоидоз у больных с гипер-IgD-синдромом (HIDS) – аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутацией гена, кодирующего мевалонат-киназу и характеризующимся повторяющимися эпизодами лихорадки, лимфаденопатией, артралгиями, болями в животе, диареей, рвотой, кожными проявлениями и афтозными язвами [2, 5, 6, 10, 18, 21, 22, 26–30, 32].

Среди новообразований, приводящих к развитию АА-амилоидоза, особое место занимает болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов) – атипичное лимфопролиферативное заболевание, в ряде случаев ассоциированное с инфекцией вирусом простого герпеса 8-го типа и с ВИЧ и протекающее с гиперпродукцией интерлейкина-6 и системным воспалительным ответом. Выделяют различные варианты болезни Кастлемана, преобладает гиалиново-васкулярный тип, но описаны также случаи с клональной экспансией (плазмноклеточный тип) и смешанные варианты. При этом если АА-амилоидоз является характерным осложнением болезни Кастлемана, традиционно атрибутируемым к системному воспалению, то АЛ-амилоидоз описан лишь у нескольких больных с плазмноклеточным типом [8, 11, 13, 15–17, 32].

Клинические примеры

Мы представляем три клинических наблюдения, иллюстрирующих особенности течения и трудности диагностики таких редких, описанных лишь в единичных случаях вариантов амилоидоза, как АН-амилоидоз при лимфоплазмочитарной лимфоме, АЛ-амилоидоз при болезни Кастлемана и АА-амилоидоз при гипер-IgD-синдроме.

Случай 1

Больная М., 1964 г. р., поступила в отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина 12.01.2010 г. с жалобами на слабость, потливость. В 2005 г. после ОРВИ впервые выявлена микрогематурия. В 2009 г. при диспансеризации обнаружены протеинурия, незначительная спленомегалия, при обследовании в нефрологическом отделении протеинурия 1,32–0,4 г/л, 1,27 г/сут, Эр 1–3–25–27 в п/зр., Нб 104 г/л, СОЭ 4 мм/ч, креатинин крови 57 мкмоль/л, общий белок 52 г/л, холестерин 3,8 ммоль/л, кальций 2,09 ммоль/л, АСЛО 200 МЕ/мл, СРБ 6 мг/л, РФ 16 МЕ/мл, криоглобулины не обнаружены, антитела к ДНК в пределах нормы, IgA 0,8 г/л, IgM 0,4 г/л, IgG 22,8 г/л. Миелограмма – плазматические клетки 6,5%.

Биопсия почки № 1: Световая микроскопия (СМ) – в препарате до 22 клубочков, 2 полностью склерозированы по ишемическому типу. Проллиферативных изменений нет. Расширение мезангия, в мезангии отмечается отложение гомогенного ШИФ-слабоположительного материала, с положительной окраской конго красным. БМК неравномерно утолщены за счет отложения ШИФ-положительного материала с положительным окрашиванием конго красным и демонстрирующим зеленоватое свечение в поляризованном свете. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на А-амилоид негативно. Незначительное утолщение стенок части артериол за счет ШИФ-положительного конго-позитивного материала с зеленоватым свечением в поляризованном свете. Заключение: амилоидоз почек. Учитывая отрицательный результат ИГХ на А-амилоид можно достоверно говорить лишь о том, что в данном случае амилоидоз не «вторичный». Однако в связи с некоторой нетипичностью окраски (интенсивность) и отсутствием возможности проведения ЭМ нельзя исключить болезнь накопления легких цепей.

Стеклопрепараты пересмотрены на кафедре патологической анатомии ММА им И.М. Сеченова: в клубочках отмечается отложение белковых масс по БМК и мезангия. Загружено до 25% сосудистых петель. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии субатрофии. Очаговый склероз стромы. При ИГХ специфической люминесценции не найдено. Заключение: картина гломерулосклероза (исключить миелому и сахарный диабет). Амилоида не найдено.

Больная консультирована нефрологом ГКБ им. С.П. Боткина, рекомендовано иммунохимическое (ИХ) исследование сыворотки крови и мочи и КТ органов грудной клетки и брюшной полости. ИХ № 1: G-к парапротеинемия. Снижен уровень поликлональных IgA, IgM. Гипопротеинемия. При определении методом двойных колец содержание парапротеина относительно уровня общего IgG – 16,3 г/л, нормального IgG – 29%. Повышен уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче. В моче – парапротеинурия G-к на фоне неселективной клубочковой протеинурии. Содержание парапротеина в сумме с трансферрином – 0,21 г/л. КТ – патологии не найдено. Высказано предположение о поражении почек, ассоциированном с секретирующей В-клеточной лимфомой, больная госпитализирована для дообследования.

Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Кожа чистая, отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, систолический шум в точке Боткина. ЧСС 78 в 1 мин. АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень и селезенка не пальпируются. Поясничная область безболезненная. Дизурий нет, диурез адекватный.

Обследование: протеинурия 0,3 г/л, 0,34 г/сут, Эр 8–10–50–60 в п/зр, Л 2–5 в п/зр. Нб 121 г/л, Л 9,9–12,3 тыс./мкл, п/я 2–6%, с/я 52–46%, лц 38–44%, мон 5–8%, эоз 1–3%, СОЭ 10–13 мм/ч,

креатинин 85 мкмоль/л, мочевина 3,8 ммоль/л, общий белок 58 г/л, холестерин 4,1 ммоль/л, мочевая кислота 356 мкмоль/л, сывороточное железо 9,1 мкмоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, кальций 2,34 ммоль/л. ИХ № 2: в сыворотке и моче выявлен белок тяжелых цепей γ и следовая секреция белка Бенс-Джонса к. Глубокий вторичный иммунодефицит. Повышение уровня β_2 -микроглобулина. Клубочковая протеинурия. Миелограмма: лимфоциты 32%, плазматические клетки 2,5%.

УЗИ органов брюшной полости и почек: селезенка 157 × 57 × 110 мм, площадь 77 см², объем 521 мл, контуры ровные, средней эхогенности, структура однородная, диаметр селезеночной вены не увеличен. Почки с четкими контурами, Rd 92 × 43 мм, Rs 98 × 46 мм, паренхима 14–15 мм, пониженной эхогенности. ЧЛС не расширена. Конкременты не выявлены. Объемные образования не дифференцируются. Забрюшинные лимфатические узлы не визуализируются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение: умеренная спленомегалия, диффузные изменения почек.

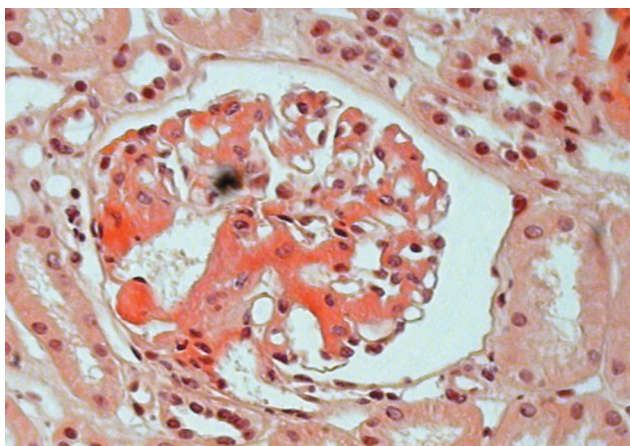


Рис. 1. Больная М., биоптат почки, амилоидные отложения в клубочках (окраска конго красным. x250)

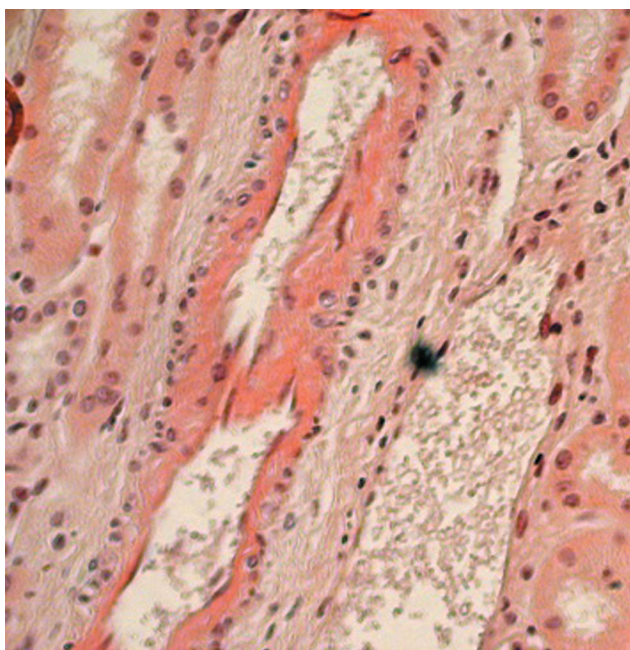


Рис. 2. Больная М., биоптат почки, амилоидные отложения в стенке сосудов (окраска конго красным. x250)

Трепанобиопсия костного мозга (исследование выполнялось в отделении патологической анатомии ГНЦ): в костной ткани имеется гладкая резорбция со значительным истощением части балок. Костномозговые полости широкие, ядродержащие элементы костного мозга преобладают над жировыми, что не соответствует возрастной норме. Выявляются клетки всех трех ростков нормального гемопоэза. Количество клеток гранулоцитарного ростка, без нарушения созревания в нем, а также мегакариоцитов достаточное, среди последних много микроформ. Количество эритрокариоцитов несколько увеличено. На этом фоне рассеяны лимфоидные клетки небольших размеров, плазмциты, выявляется одно довольно крупное скопление лимфоидных клеток. При ИГХ-исследовании в трепанобиоптате костного мозга рассеяны, лежат небольшими группами и формируют скопления CD20+ В-лимфоидные клетки. В значительном количестве видны CD38+, CD138+ плазматические клетки. Все они λ^- , немногочисленные из них κ^+ . Они IgG⁻, IgA⁻, встречаются отдельные клетки IgM⁺. Заключение: лимфопролиферативное заболевание.

Биопсия почки № 2 (рис. 1–2): СМ, окраски Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Масону, конго красным. В препарате 7 клубочков, в большинстве из них отмечаются небольшие отложения эозинфильных PAS-позитивных бесклеточных масс в мезангии и в стенке капиллярных петель преимущественно в области сосудистого полюса. Стенки капиллярных петель неравномерно утолщены, одноконтурные. Небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев. Артерии, артериолы – утолщение стенок. Окраска конго красным – позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы. В поляризованном свете определяется зеленоватое свечение в стенках артерий и в области сосудистого полюса клубочков. Иммунофлуоресценция (ИФ): IgG мезангий +, IgA, IgM, C3, C1q, κ , λ . Заключение: амилоидоз почки.

Таким образом, больная с умеренным мочевым синдромом детально обследована в связи с выявленным по данным биопсии почки № 1 неуточненным амилоидозом, наличие которого вызвало сомнения, незначительной плазматизацией костного мозга, парапротеинемией (РВЖк) и спленомегалией. Предполагалось наличие лимфопролиферативного заболевания. На основании данных 1) стернальной пункции со значительным повышением количества лимфоцитов; 2) трепанобиопсии костного мозга с признаками лимфоплазматичарной инфильтрации и выявлением κ^+ клеток; 3) ИХ-исследования сыворотки крови с наличием тяжелых цепей γ и свободных легких цепей κ в сыворотке крови и моче; 4) повторной биопсии почки с подтверждением морфологических признаков амилоидоза и положительным ИФ-исследованием на IgG и отрицательным на легкие κ - и λ -цепи – установлен клинический диагноз: «Лимфоплазматичарная лимфома (болезнь тяжелых цепей) с поражением костного мозга и селезенки. АН-амилоидоз с преимущественным поражением почек. Вторичный иммунодефицит».

Больная консультирована в ГНЦ РАМН, подтвержден диагноз болезни тяжелых цепей с амилоидозом почек. Учитывая значительную массу опухоли в костном мозге, представленную CD20+, CD38+, CD138+ клетками, рекомендовано провести специфическую терапию «ритуксимаб + велкейд + дексаметазон» в объеме 3–4 курсов по месту жительства, затем выполнить контрольное обследование для определения возможности и целесообразности применения высокодозной терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

В последующем был проведен рекомендованный курс специфической терапии по месту жительства и выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток в ГНЦ РАМН. Пациентка продолжает наблюдаться гематологами.

Случай 2

Больная Н., 1983 г. р., поступила в отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина 13.01.2010 г. с жалобами на слабость, периодические боли в надлопаточной области слева. В 1998 г. после гриппа перенесла острый гнойный гайморит, появилась слабость, сухость слизистых, боли в коленных суставах, одышка и сердцебиение при нагрузках. Выявлена железодефицитная анемия (Hb 88–84 г/л, сывороточное железо 10,7–6,2 мкмоль/л) ускорение СОЭ 67–72 мм/ч, лейкоцитоз до 9,8 тыс./мкл, анализ мочи в норме. Лечение препаратами железа без эффекта, при стационарном обследовании билирубин и печеночные пробы в норме, общий белок 95,6–90 г/л, γ -глобулины 29,7–38%, СРБ ++, ЛЕ-клетки не обнаружены, а/т к ДНК, аКЛ и ЦИК в пределах нормы, латекс-тест и РФ отрицательные, АСЛО менее 250, иммуноглобулины в норме. HBSAg и антитела к HCV отрицательные, обнаружены антитела к HBE. Протеинурия 0,066–0,03 г/л, осадок скудный, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен. Посев отделяемого из носа – гемолизующий стафилококк. Рентгенография придаточных пазух носа без патологии, рентгенография крестцово-подвздошного сочленения – не исключена болезнь Бехтерева. Эхо-КГ – пролапс митрального клапана, УЗИ – без патологии, колоноскопия – без патологии. ЭГДС – рефлюкс-гастрит, атрофический гастрит. Консультирована гематологом – данных за заболевание крови не найдено. Консультирована ревматологом, ЛОР, проводился дифференциальный диагноз между болезнью Шегрена, СКВ, гранулематозом Вегенера, хроническим вирусным гепатитом. Назначен плаквенил 200 мг/сут, без эффекта.

В последующем постоянно сохранялась анемия, в 2002 г. предпринято повторное обследование для исключения СКВ, системного васкулита, аутоиммунного гепатита, гематологического заболевания. Выявлен тромбоцитоз, в периферической крови плазматические клетки 2%. Сывороточное железо 3,2 мкмоль/л, общий белок крови 96–104 г/л (γ -глобулины 44%). IgG 22,4 г/л, IgA 5,8 г/л, IgM 1,44 г/л, а/т к ДНК 4 Ед, латекс-тест отрицательный, аКЛ в пределах нормы, ЦИК 66 Уе (норма до 30). Протеинурия до 0,1 г/л, белок Бенс-Джонса не обнаружен. Миелограмма – костный мозг клеточный, гранулоцитарный росток развит хорошо, встречаются двухъядерные плазматические клетки, единичные скопления до 7 клеток. Эритроидный росток нормобластического типа. Мегакариоцитарный росток сохранен. УЗИ слюнных желез – без патологии. Диагнозы парапротеинемического гемобластоза, СКВ, синдрома Шегрена, васкулита отвергнуты, диагностирована железодефицитная анемия на фоне меноррагий. Постоянно принимала препараты железа, без эффекта.

В 2005 г. обследована в ГИЦ РАМН, сывороточное железо 6,2 мкмоль/л, уровень ферритина, трансферрина, вит. В₁₂ и фолиевой кислоты в пределах нормы. СРБ +++, общий белок 95 г/л, γ -глобулины 33,9%. ИХ-исследование сыворотки крови и мочи № 1: поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровня IgG и IgA, увеличение количества ЦИК, криоглобулины отрицательные, небольшая клубочковая протеинурия. Исследование эритроцитов – выраженный анизоцитоз, гипохромия. Миелограмма – костный мозг клеточный, полиморфный, в раздраженном состоянии, ПК 1,6%, лимфоциты 22,4%. Трепанобиопсия костного мозга № 1 – встречаются плазматические и лимфоидные клетки, изменения носят вторичный характер. Диагноз: «хроническая железодефицитная анемия». Рекомендовано продолжить прием препаратов железа, анемия не корректировалась.

В 2008 г. появились отеки голеней, которые в течение последующих полутора лет нарастали, усилилась одышка при физической нагрузке. Протеинурия 0,9–1,1 г/л, Эр 1–3 в п/зрения, СОЭ 77 мм/ч, Hb 76 г/л. УЗИ – расширение лоханки, чашечек

правой почки. Весной 2009 г. перенесла острый правосторонний гайморит, беспокоили заложенность левого уха, носа, снижение зрения. При обследовании в нефрологическом отделении по месту жительства протеинурия 7,6 г/л, Hb 90 г/л, общий белок 58 г/л, альбумины 20 г/л, γ -глобулины 43%, креатинин 104 мкмоль/л, сывороточное железо 5,3 мкмоль/л. ЛЕ-клетки не найдены, ANCA, а/т к ДНК, ЦИК, комплемент, АНФ – в пределах нормы, СРБ 59 ед. (10 норм). ИХ № 2: патологических градиентов не выявлено, в моче белок Бенс-Джонса не обнаружен. Уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Диспротеинемия по нефротическому типу. Неселективная клубочковая протеинурия.

Колоноскопия – недифференцированный колит, не исключен амилоидоз, биопсия – реакция на амилоид положительная, выявлены также признаки подострого неспецифического колита. Диагноз системного заболевания, «первичного» амилоидоза, неспецифического язвенного колита отвергнут, диагностированы железодефицитная анемия, колопатия – эрозивное поражение толстой кишки, дистрофия печени, вторичная нефропатия. Проводилась терапия преднизолоном 60 мг/сут без эффекта, преднизолон отменен.

Биопсия почки № 1 (исследование проводилось на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова). СМ: биоптат почки представлен корковым слоем (2 клубочка) и тканью пирамид. В клубочках отмечается отложение амилоида по ходу БМК и мезангия. Загружено до 85% сосудистых петель. Отложение амилоида отмечается в стенках внегломерулярных сосудов по ходу тубулярных базальных мембран. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и атрофии, просвет расширен с белковыми цилиндрами. Диффузный склероз стромы. При ИГХ специфического свечения не найдено. Заключение: картина амилоидного сморщивания почек. Типирование со щелочным гуанидином выявило исчезновение окраски через 1 минуту. Заключение: «вторичный» амилоидоз. Установлен диагноз: «Вторичный» амилоидоз почек, кишечника, нефротический синдром с нарушением функции почек. Гипохромная анемия».

Документы больной консультированы нефрологом ГКБ им. С.П. Боткина – высказано предположение о наличии лимфомы Ходжкина либо болезни Кастанеллана, больная госпитализирована для дообследования.

Состояние при поступлении средней тяжести. Кожа бледная, чистая. Лицо лунообразное. Задне-шейные лимфоузлы значительно увеличены, эластичные, безболезненные. Отеков нет. В легких хрипы не выслушиваются. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ритмичные, 88 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены, область почек безболезненна, дизурий нет, диурез адекватный.

Обследование: протеинурия 1,3 г/л – 2,3 г/сут, Эр 1–2, Л 4–6 в п/зрения. Hb 73 г/л, Л 7,69 тыс./мкл, лейкоцитарная формула в пределах нормы, Тр 480 тыс./мкл, СОЭ 20 мм/ч. Креатинин 119 мкмоль/л, мочевины 5,4 ммоль/л, общий белок 64 г/л, альбумины 47,2%; глобулины: α 4,1%, α_2 12,9%, β 18,3%, γ 17,5%; мочевая кислота 334 мкмоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, сывороточное железо 2,8 мкмоль/л, кальций 2,06 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л. СРБ 12 г/л (норма до 6), АСЛО, РФ, криоглобулины – отрицательные, аКЛ IgG 2,3 GPL, аКЛ IgM 3,6 MPL, anti-SS-A(Ro) 3,8, anti-SS-B(La) 3,3. anti-ScI-70 1,1, anti-RNP-70 15,6, anti-CentrB 0,1, anti-dsDNA – 0,91, С3 1,68, С4 0,35, anti MPO (p-ANCA) 0,1, anti-PR3 (c-ANCA) 1,2 Ед. ВА обнаружен (коэф = 1,2; низкопозитивный результат). ИХ № 3: уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Диспротеинемия по нефротическому типу. Неселективная клубочковая протеинурия. Моноклональной секреции не выявлено ни при иммунофлюоресценции сыворотки и мочи, ни при количественном анализе уровня свободных легких цепей в сыворотке крови.

Рентгенография органов грудной клетки без патологии. УЗИ органов брюшной полости и почек: почки с четкими контурами, RD 126 × 59 мм, RS 119 × 72 мм, паренхима 26–30 мм, резко повышенной эхогенности. ЧЛС: справа лоханка 30 мм, слева не расширена. Конкременты не выявлены. Объемные образования не дифференцируются. Забрюшинные лимфатические узлы не визуализируются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение: диффузные изменения печени; выраженные диффузные изменения почек; правосторонняя пиелэктазия. Эхо-КГ: патологии не найдено. Колоноскопия: грубой органической патологии со стороны слизистой оболочки толстой кишки не выявлено. ЭГДС: хронический гастродуоденит с единичными эрозиями в антральном отделе и луковице ДПК.

Трепанобиопсия костного мозга № 2 (гистологическое исследование проводилось в отделении патологической анатомии ГНЦ): выявляются небольшие скопления CD20+. В большом количестве видны рассеянные и лежащие мелкими группами CD38+, CD138+. Все они к- λ-. Окраска на амилоид-А, IgG, IgA, IgM отрицательная. Заключение: выявленные изменения не позволяют

исключить начало лимфопролиферативного заболевания, однако малый объем биоптата затрудняет окончательную верификацию процесса.

Биопсия почки № 2 (рис. 3–6): СМ, проведены окраски Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Масону, конго красным. В препарате 24 клубочка, 11 из них полностью склерозированы. В оставшихся клубочках отмечаются крупные отложения эозинофильных бесклеточных масс в мезангии и в стенке капиллярных петель преимущественно в области сосудистого полюса. Стенки капиллярных петель утолщены, в некоторых клубочках отмечается их поперечная исчерченность («спикулообразная трансформация»). Выраженный диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 70% площади почечной паренхимы. Многие канальцы кистозно расширены, заполнены белковым содержимым. Дистрофия канальцевого эпителия в сохранных канальцах. Очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками. Артерии и артериолы – выраженное утолщение стенок. Окраска конго красным – позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки, артерии, артериолы.

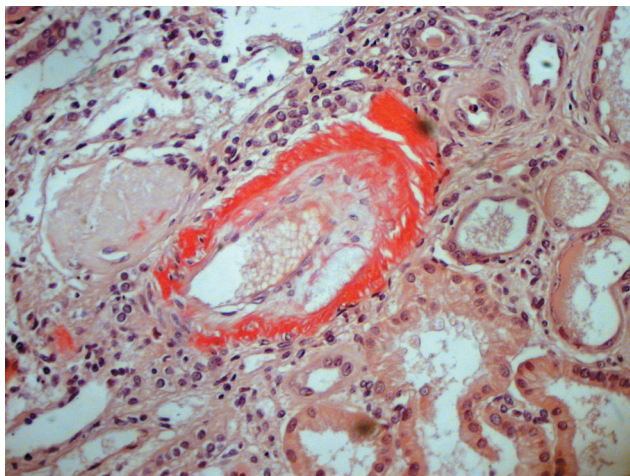


Рис. 3. Больная Н., биоптат почки, амилоидные отложения в стенке сосудов (окраска конго красным. ×250)

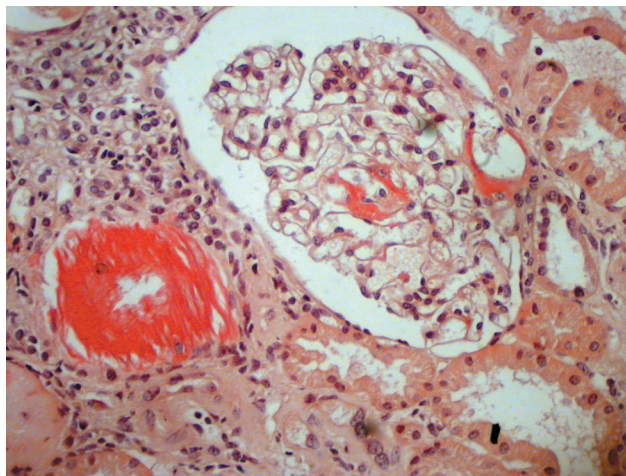


Рис. 4. Больная Н., биоптат почки, амилоидные отложения в стенке сосудов (окраска конго красным. ×250)

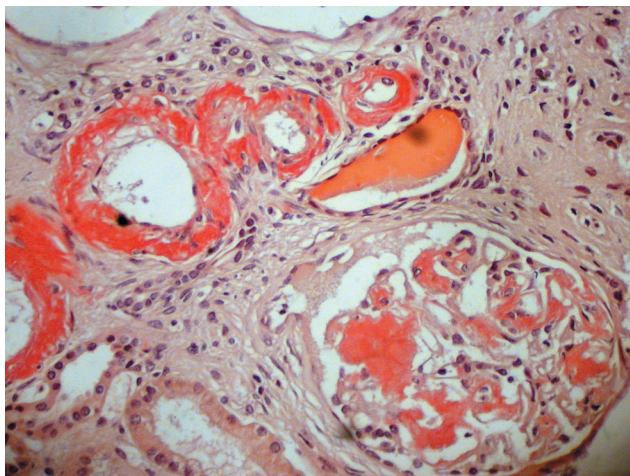


Рис. 5. Больная Н., биоптат почки, амилоидные отложения в клубочках и сосудах (окраска конго красным. ×250)

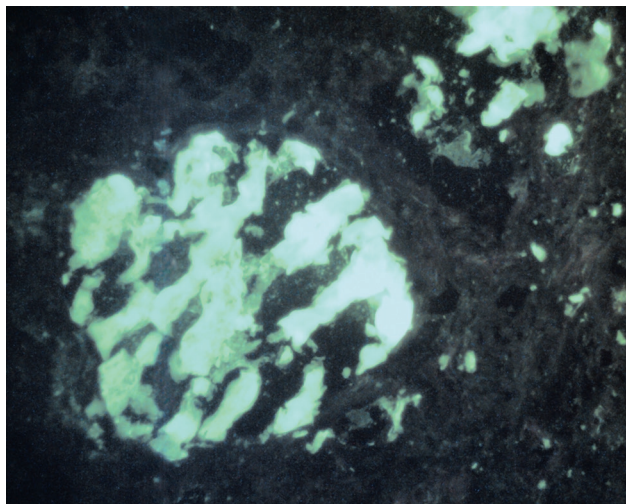


Рис. 6. Больная Н., биоптат почки, свечение легких цепей λ в проекции отложений в мезангии клубочков (иммунофлюоресценция с антителами к λ-легким цепям. ×400)

Иммунофлюоресценция: IgG цилиндры++, мезангий+. IgA, IgM, C3, C1q – нет, κ-цилиндры+, λ-цилиндры и мезангий+++. Заключение: амилоидоз почки.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 7): в брюшной полости патологии не найдено. В среднем средостении позади левого предсердия и каудальнее бифуркации трахеи определяется патологическое образование 52 × 50 × 22 мм, с четкими контурами, в котором прослеживаются очаговые обызвествления. Заключение: обнаружено патологическое образование средостения с обызвествлением. Возможно, оно представляет конгломерат лимфатических узлов.

Бронхоскопия, трансбронхиальное ультразвуковое сканирование: диффузный двухсторонний атрофический бронхит. Лимфаденопатия неясного генеза. Объемное образование средостения.

Больная консультирована в МНПЦ борьбы с туберкулезом: диагнозы саркоидоза и системного васкулита исключены, выявленное при КТ образование с очагами обызвествления ниже бифуркации трахеи по расположению мало согласуется с представлениями о туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов. Рекомендовано хирургическое вмешательство с целью морфологической верификации диагноза.

С учетом данных обследования наиболее вероятным представлялся диагноз болезни Кастлемана. Пациентка переведена в отделение торакальной хирургии ГКБ им. С.П. Боткина, 06.04.2010 выполнена операция – левосторонняя торакотомия, удаление конгломерата лимфатических узлов. Гистологическое исследование операционного материала (выполнено в отделении патологической анатомии ГНЦ) (рис. 8–9): выявляются лимфатические узлы с сохраненным рисунком строения. Видны лимфоидные фолликулы небольших и средних размеров, часть из них с неширокими реактивными центрами, в зонах реактивных центров видны сосуды с утолщенными, гиалинизированными стенками, местами в фолликулы проникают мелкие сосуды, также с гиалинизированными стенками. При ИГХ-исследовании с CD20, CD79α, bcl2, CD10, CD23, CD21, CD5, CD34, Factor VIII, κ, λ, CD3, CD34, CD38 выявлена выраженная лимфоплазмноклеточная, поликлональная гиперплазия. Окраска на CMV «–», EBV «–», немногочисленные клетки HSV1+, HSV2+, все они HHV8 «–». Заключение: выявленные изменения соответствуют картине болезни Кастлемана, гиалиново-васкулярный вариант. При пересмотре готовых стеклопрепаратов обнаружены интерфолликулярно

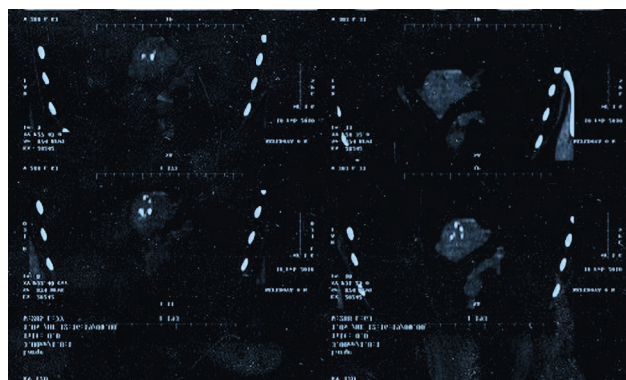


Рис. 7. Больная Н., компьютерная томография грудной клетки, обызвествленный конгломерат в средостении

массивные скопления, пласты зрелых плазматических клеток. Заключение: морфологическая картина соответствует болезни Кастлемана, плазмноклеточный вариант, HHV8 «–».

Серологическое обследование (выполнено в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИД ГНЦ): а/т к CMV IgM отр., IgG 1:1600; а/т к HSV1–2: IgM отр., IgG 1:3200; а/т к EBV: IgM-VCA-EBV отр., IgG-EA-EBV отр., IgG-NA-EBV >115; а/т к VZV отр. Исследование методом ПЦР в клетках крови – DNA CMV отр., DNA EBV <100 копий/10⁵ к., DNA HSV1–2, DNA HBV, DNA HCV – отр.

Трепанобиопсия костного мозга № 3 (исследование проводилось в отделении патологической анатомии ГНЦ РАМН): выявленные изменения имеют вторичный характер по сравнению с предыдущими исследованиями без динамики.

Больная неоднократно консультирована в ГНЦ, подтвержден диагноз болезни Кастлемана с поражением лимфоузлов средостения, смешанный вариант. Проведение специфической терапии признано нецелесообразным. Рекомендовано наблюдение.

Таким образом, пациентка с длительным, более 12 лет, течением рефрактерной анемии, высоким уровнем СРБ, гиперγ-глобулинемией и присоединением нефротического синдрома детально обследована в связи с амилоидозом почек и кишечника, предположительно AA-амилоидозом и подозрением на болезнь Кастлемана. Диагноз «амилоидоз почек» подтвержден

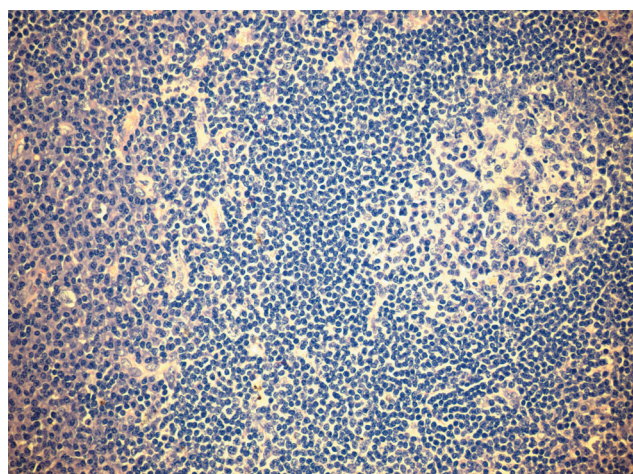


Рис. 8. Больная Н., удаленное образование средостения, гипervasкуляризация и выраженная пролиферация плазматических клеток в межфолликулярной зоне (окраска гематоксилин-эозином. ×200)

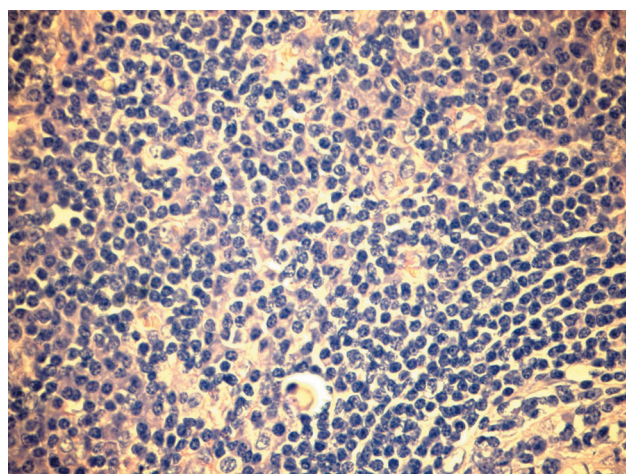


Рис. 9. Больная Н., удаленное образование средостения, клетки Мотта в межфолликулярной зоне, внутриклеточная гиперсекреция иммуноглобулинов (окраска гематоксилин-эозином. ×400)

при повторной биопсии почки, в ходе обследования данных за хроническое воспалительное, онкологическое, аутоиммунное, системное заболевание не получено, диагноз лимфомы Ходжкина либо не-ходжкинской лимфомы не подтвержден. При КТ грудной клетки обнаружено патологическое образование в средостении, выполнена торакотомия с удалением конгломерата лимфатических узлов средостения, при гистологическом исследовании верифицирован диагноз болезни Кастлемана. Учитывая гистологический вариант заболевания, длительно выявлявшуюся гипер- γ -глобулинемию, специфическое свечение легких цепей λ в проекции амилоидных отложений в мезангии наиболее вероятным представляется наличие AL-амилоидоза. Анемия расценена как анемия хронического воспаления. Клинический диагноз: «Болезнь Кастлемана, смешанный вариант с поражением лимфоузлов средостения. AL-амилоидоз с поражением почек, кишечника. Неполный нефротический синдром, сохранная функция почек. Состояние после левосторонней торакотомии, удаления конгломерата лимфатических узлов от апреля 2010 г. Послеоперационная плевропневмония в стадии обратного развития. Анемия железодефицитная в стадии компенсации».

При выписке состояние удовлетворительное, Hb 142 г/л, СРБ 2,1 Ед (норма). Больная продолжает наблюдаться в нефрологическом отделении ГКБ имени С.П. Боткина и в ГНЦ, Hb 146 г/л, протеинурия 0,9 г/л, креатинин крови 109 мкмоль/л, уровень интерлейкина-6 в пределах нормы, при КТ данных за рецидив болезни Кастлемана нет.

Случай 3

Больная К., 1976 г. р., поступила в отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина 22.07.2009 г. с жалобами на слабость, эпизоды повышения температуры, головные боли. С раннего детства частые эпизоды повышения температуры, увеличение подчелюстных лимфоузлов, с 1985 г. боли и припухлость правого плечевого и правого коленного суставов, повышение уровня СРБ++. Получала бициллин. В 1991 г. выявлена протеинурия 0,038 г/л, Эр 25–30 в п/зр. В связи с лихорадкой до 39 °С, подчелюстной лимфаденопатией обследована в госпитале им. Н.Н. Бурденко: Hb 120 г/л, лейкоцитоз до 14 тыс./мкл, СОЭ 40 мм/ч, РСК с токсоплазмозным антигеном ++, ЛЕ-клетки и РФ – отрицательные, биопсия лимфоидной ткани носоглотки – фолликулярная гиперплазия, миелограмма – костный мозг без нарушений созревания, ПК 2,5%. Диагноз: хронический приобретенный токсоплазмоз, проводилось курсовое лечение бисептолом. В дальнейшем частые эпизоды лихорадки, расценивавшиеся как ОРВИ. В 1996 г. 1-я беременность прервана на 24-й неделе из-за множественных пороков развития плода, в 1998 г. – 2-я беременность без осложнений, роды в срок, ребенок здоров. В 2003 г. – 3-я беременность, в связи с эпизодом лихорадки, расцененным как грипп, на раннем сроке произведен медоборт с осложнениями, перенесла пневмонию. Появились боли в суставах кистей и лучезапястных суставах, отеки на лице, АД 140/90 мм рт. ст. При обследовании в нефрологическом отделении по месту жительства протеинурия 4,2–0,14 г/л, Эр много – 1–2 в п/зр. Hb 114 г/л, Л до 25 тыс./мкл, СОЭ 36 мм/ч, общий белок крови 63 г/л, креатинин 80 мкмоль/л, а/т к ДНК, аКЛ, ЛЕ-клетки, криоглобулины, РФ, ANCA – отрицательные, СРБ 133 мг/л, IgA – 2 нормы.

Биопсия почки № 1. СМ: парциальный гиалиноз отдельных петель и рукаютки клубочков, склероз части клубочков со склерозом и крупноклеточной инфильтрацией стромы, дистрофия канальцев. ИФ не проводилась. Заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Диагностирован хронический гломерулонефрит, назначены антикоагулянты, дезагреганты, плаквенил, делагил, эналаприл –

лечение не проводила. В 2004–2008 гг. – частые эпизоды лихорадки, повышение АД, боли в пояснице, при неоднократных госпитализациях – протеинурия от 5,0 до 0,5 г/л. В 2008 г. впервые выявлена гипопропротеинемия до 54 г/л, ангиопатия сетчатки, функция почек была сохранена.

В 2008 г. в отделении патологической анатомии по месту жительства были пересмотрены стеклопрепараты биопсии почки № 1 и выполнено дополнительное исследование: в мезангии большинства клубочков, стенках мелких артерий интерстиция определяется наличие бесструктурного слабо-эозинофильного субстрата, окрашивающегося конго красным в ало-красный цвет. В поляризованном свете – желто-зеленое свечение. Заключение: амилоидоз почек. Рекомендована повторная биопсия с проведением ИГХ-исследования.

В марте 2009 г. по месту жительства проведена биопсия почки № 2: во всех клубочках массивные скопления бесструктурного эозинофильного субстрата, окрашивающегося конго красным в красный цвет. Аналогичный субстрат в стенках мелких артерий. В поляризованном свете желтовато-зеленое свечение субстрата. ИФ и ИГХ не проводилось. Заключение: амилоидоз. Диагностирован серонегативный ювенильный ревматоидный артрит, серонегативный спондиллоартрит, АА-амилоидоз. Назначен колхицин, обсуждалось назначение препарата орава.

Стеклопрепараты биопсии почки № 2 пересмотрены в Московском городском центре морфологической диагностики: наиболее вероятен амилоидоз почки, однако окраска конго красным сомнительная, с учетом характера отложения бесклеточного материала по типу нодулярного гломерулосклероза нельзя исключить также болезнь отложения легких/тяжелых цепей. Необходимо ИГХ-исследование.

Больная консультирована нефрологом в ГКБ им. С.П. Боткина, высказано сомнение в наличии ревматоидного артрита и варианта поражения почек, колхицин отменен, больная госпитализирована для дополнительного обследования.

Состояние при поступлении удовлетворительное, отеков нет, периферические лимфоузлы не увеличены, суставы на вид не изменены, движения в полном объеме, осанка не нарушена, АД 140/90 мм рт. ст., физикальное исследование без особенностей, диурез адекватный.

Обследование: протеинурия 0,7 г/л – 1,8 г/сут, мочевого осадок скудный. Hb 123 г/л, Л 6,9 тыс./мкл, лейкоцитарная формула в пределах нормы, Тр 361 тыс./мкл, СОЭ 10 мм/ч, креатинин крови 109 мкмоль/л, мочевины 9,5 ммоль/л, общий белок 52 г/л, остальные показатели в норме. РФ, СЗ компонент комплемента – норма, СРБ от 1 до 6 норм. Иммунологическое исследование на токсоплазмоз ИФА IgG – результат отрицательный, консультирована в Московском центре токсоплазмоза – данных за токсоплазмоз нет. ИХ-исследование сыворотки крови и мочи № 1: повышение уровня IgA и снижение IgG, повышение уровня β_2 -микроглобулина, неселективная клубочковая протеинурия. Моноклональной секреции не выявлено.

Рентгенография грудной клетки без патологии. Рентгенография кистей без патологии. Рентгенография шейного и поясничного отдела позвоночника и таза – признаки остеохондроза поясничного отдела. МРТ крестцово-подвздошных сочленений без патологии. Колоноскопия без патологии. УЗИ органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства – ОБП без патологии, почки RD 100 × 48 мм, RS 102 × 49 мм, паренхима 20 мм, повышенной эхогенности. ЧЛС не расширена. Конкременты не выявлены. Объемные образования не дифференцируются. Забрюшинные лимфатические узлы не визуализируются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение: диффузные изменения почек.

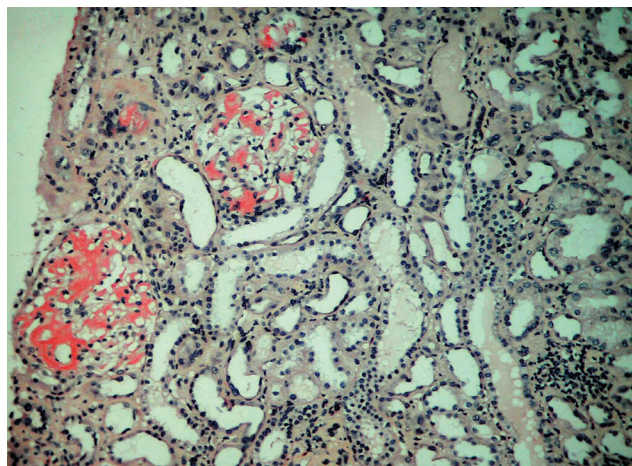


Рис. 10. Больная К., биоптат почки, амилоидные отложения в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков и стенках артериол (окраска конго красным. $\times 100$)

Пересмотр стеклопрепаратов и дополнительное исследование из парафиновых блоков биопсии почки № 1 и № 2 в Ленинградском областном патологоанатомическом бюро (рис. 10–14): СМ, выполнены окраски гематоксилин-эозином, PAS-реакция, трихром по Массону, серебрение по Джонсу, конго красный. В материале обеих нефробиопсий представлен только корковый слой ткани почки; суммарно 30 клубочков, из них полностью склерозированы 6 клубочков (20%). Клубочки резко увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой, без признаков увеличения клеточности, сегментарного склероза и формирования полулуний. В мезангиальном, субэндотелиальном и субэпителиальном пространствах клубочков определяется диффузное умеренное отложение амилоида – конго-позитивного гомогенного материала, не импрегнирующегося солями серебра, с двойным лучепреломлением в поляризованном свете. Цитоплазма эпителия проксимальных извитых канальцев с подчеркнутой зернистостью. Мелкоочаговая атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием базальной мембраны. Цилиндры представлены патологическим и непатологическим белком. Стенки артериол и мелких артерий диффузно резко утолщены за счет отложения

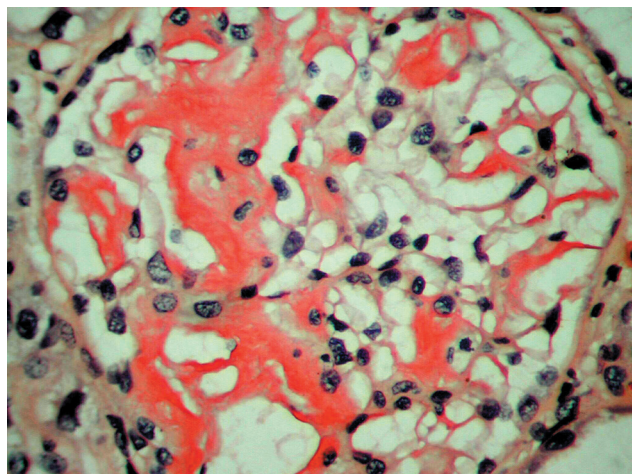


Рис. 11. Больная К., биоптат почки, амилоидные отложения в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков (окраска конго красным. $\times 400$)

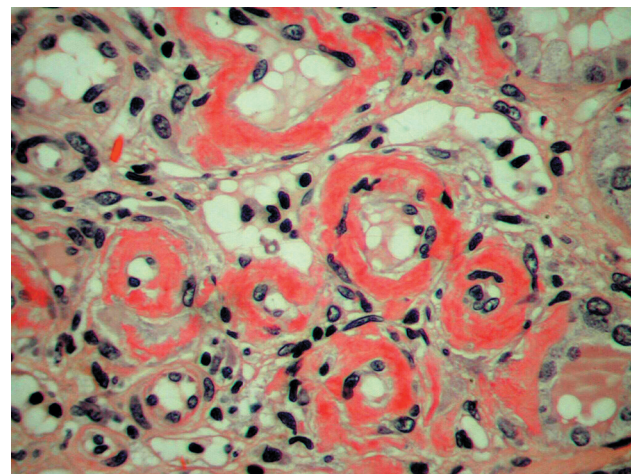


Рис. 12. Больная К., биоптат почки, амилоидные отложения в стенках артериол, интерстиции и вдоль тубулярных базальных мембран (окраска конго красным. $\times 400$)

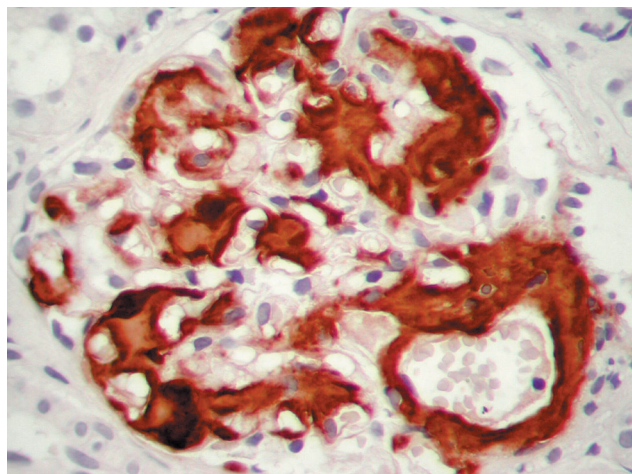


Рис. 13. Больная К., биоптат почки, выраженная экспрессия А-компонента амилоида в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочка и стенке артериолы (иммуногистохимия – иммунопероксидаза. $\times 400$)

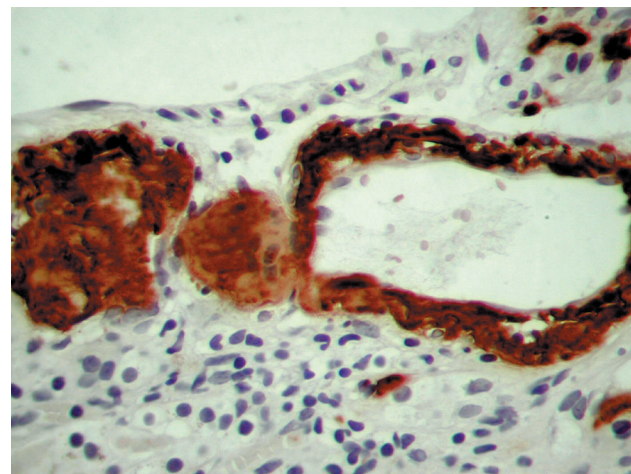


Рис. 14. Больная К., биоптат почки, выраженная экспрессия А-компонента амилоида в стенке мелкой артерии (иммуногистохимия – иммунопероксидаза. $\times 400$)

амилоида; в стенках мелких артерий наряду с отложением амилоида определяется тяжелый субэндотелиальный отек. Артерии более крупного калибра в материале не представлены. Диффузный слабовыраженный фиброз интерстиция. ИФ-исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, λ - и κ -легким цепям. Со всеми реагентами результат отрицательный. ИГХ-исследование выполнено иммунопероксидазным методом с использованием антител к А-компоненту амилоида. Определяется диффузная гранулярная экспрессия А-компонента амилоида+++ в мезангиальном, субэндотелиальном и субэпителиальном пространствах клубочков, в стенках артериол и мелких артерий; диффузно-очаговая экспрессия – вдоль тубулярных базальных мембран.

Заключение: АА-амилоидоз почки с диффузным выраженным поражением клубочков, артериол и мелких артерий и умеренным поражением канальцев; полный склероз 20% клубочков.

Больная консультирована в НИИ ревматизма: данных за какое-либо ревматическое заболевание не получено. На данном этапе по результатам обследования у пациентки с морфологически верифицированным АА-амилоидозом отвергнуты ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, болезни крови, туберкулез, остеомиелит, токсоплазмоз, опухолевые заболевания.

Впервые отмечено повышение креатинина крови до 280–180 мкмоль/л на фоне эпизода лихорадки. С учетом данных анамнеза о наличии частых эпизодов лихорадки с лейкоцитозом, лимфоденопатии, артралгий, повышения уровня СРБ и IgA и подтвержденного гистологически АА-амилоидоза запланировано обследование для исключения генетических аутовоспалительных синдромов – последовательное определение мутаций генов MEFV, MVK TNFRSF1A, NLRP3. Кровь больной направлена на генетическое исследование в лабораторию ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН, больная выписана до получения результатов.

Мутации гена MEFV в 10-м экзоне (90% мутаций) не обнаружено. Выявлена мутация р.Val377Ile в гетерозиготном состоянии в экзоне 11-го гена MVK. Заключение: полученные данные свидетельствуют в пользу предполагаемого диагноза «гипер-IgD-синдром», ввиду аутосомно-рецессивного типа заболевания для окончательного подтверждения диагноза рекомендуется поиск 2-й мутации в оставшихся экзонах гена MVK.

При повторной госпитализации в июне 2010 г. протеинурия 2,4–0,7 г/л, Hb 99 г/л, креатинин крови 318–281 мкмоль/л, сывороточное железо 12,6 мкмоль/л, СРБ 1,5 нормы, IgD в пределах нормы, IgA – полторы нормы. Получен результат дополнительного генетического исследования: выявлена вторая мутация р.Trp188Gly в экзоне 6-го гена MVK в гетерозиготном состоянии. Заключение: диагноз «гипер-IgD синдром» молекулярно-генетическим методом подтвержден.

Таким образом, у больной, с раннего детства страдающей рецидивирующими эпизодами лихорадки, сопровождающимися лейкоцитозом и повышением уровня СРБ, артралгиями, лимфаденопатией, цефалгиями, с повышением уровня IgA, морфологически подтвержденным АА-амилоидозом почек и двумя мутациями гена MVK, установлен клинический диагноз: «Генетически обусловленный аутовоспалительный синдром (гипер-IgD-синдром). АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, ХПН, консервативно-курабельная стадия. Артериальная гипертензия 1-й ст.» Возобновлен прием колхицина. Больная продолжает наблюдаться в нефрологическом отделении ГКБ имени С.П. Боткина, эпизоды лихорадки не возобновляются, отмечается медленное прогрессирование ХПН, проводится антианемическая терапия.

Заключение

Приведенные нами клинические наблюдения характеризуют не только трудности диагностики редких форм системного амилоидоза с поражением почек, но и вообще амилоидоза как такового. Это связано с тем обстоятельством, что системный амилоидоз, даже так называемый «первичный», представляет собой, в сущности, сложение тех или иных заболеваний (лимфо-плазмодитарных, включая моноклональную гаммапатию неопределенного значения, хронических воспалительных, в том числе и аутовоспалительных, гнойно-инфекционных, онкологических) или методов лечения (диализный амилоидоз). Исключение составляет лишь транстретиновый амилоидоз, характеристика которого выходит за рамки данной публикации. Диагноз амилоидоза в подавляющем большинстве случаев запаздывает, так как основное заболевание либо маскирует проявления амилоидоза, либо, напротив, протекает в стертой форме и само остается нераспознанным, а амилоидоз как таковой клинически проявляется уже в далеко зашедшей стадии.

Во всех трех представленных случаях основное заболевание, приведшее к развитию амилоидоза, протекало длительно – годы и даже десятилетия – и не было диагностировано в силу своей редкости и неспецифической симптоматики. И только появление симптомов значимого поражения почек, потребовавшее морфологической верификации, привело, в конечном итоге, к установлению основного диагноза методом последовательного исключения известных причин того или иного типа амилоидоза. При этом и сама диагностика амилоидоза почек также сопровождалась значительными трудностями. Всем трем пациенткам биопсия почки выполнялась дважды, что иллюстрирует как высокие требования к качеству морфологического исследования почечной ткани (использование необходимых окрасок и методов исследования при световой микроскопии, обязательное проведение иммунофлюоресцентного и/или иммуногистохимического исследования), так и объективные и субъективные трудности интерпретации гистологических находок.

И наконец, описанные нами случаи демонстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике системных амилоидозов – без активного участия множества специалистов – нефрологов, гематологов, ревматологов, фтизиатров, хирургов, морфологов, генетиков – установление правильного редкого диагноза и лечение таких больных попросту невозможно. Пользуясь случаем, автор выражает благодарность коллегам и сотрудникам, без активного участия и помощи которых данная работа попросту не была бы осуществлена: профессору В.В. Бадочкину, профессору С.Е. Борисову, О.В. Виноградовой, О.А. Воробьевой, И.И. Габдурахманову, С.В. Гончарову, И.Б. Капланской, профессору А.М. Ковригиной, А.И. Костину, В.В. Лунину, Т.А. Макаровой, профессору А.Л. Меликян, профессору Л.П. Менделеевой, профессору А.В. Полякову, академику В.Г. Савченко, Т.И. Сотниковой, Е.С. Столяревич, А.Б. Тареевой, С.А. Ульянову.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Захарова Е.В., Столяревич Е.С., Виноградова О.В. и др. Поражение почек при лимфоплазмозитарных заболеваниях // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 2. С. 68–94.
2. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Янушкевич Т.Н. и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла–Уэллса // Тер. архив. 2002. № 6. С. 69–72.
3. Рамеев В.В. Особенности поражения почек при АА и АL амилоидозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. Рамеев В.В., Козловская Л.В. и др. Роль уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике и мониторинге течения АL-амилоидоза // Врач. 2009. № 6. С. 69–71.
5. 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.
6. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16. № 2. С. 49–63.
7. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С. Поражения почек при моноклональных иммуноглобулинопатиях // Тер. архив. 2006. № 12. С. 91–94.
8. Altıparmak M.R., Pamuk G.E., Pamuk O.N. et al. Secondary amyloidosis in Castleman's disease: review of literature and report of a case // Ann. Hematol. 2002. Vol. 81 (6). P. 336–339.
9. Buxbaum J.N. The systemic amyloidoses // Curr. Opin. Rheumatol. 2004. Vol. 16 (1). P. 67–75.
10. D'Ossualdo A., Picco P., Caroli F. et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever // Eur. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 13 (3). P. 14–20.
11. El Karoui K., Vuiblet V., Dion D. et al. Renal involvement in Castleman disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. Vol. 26 (2). P. 599–609.
12. Gono T., Yazaki M., Fushimi T. et al. AH amyloidosis associated with lymphoplasmacytic lymphoma secreting a monoclonal gamma heavy chain carrying an unusual truncated D segment // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 47 (5). P. 908–914.
13. Ikeda S., Chisuiwa H., Kawasaki S. et al. Systemic reactive amyloidosis associated with Castleman's disease: serial changes of the concentrations of acute phase serum amyloid A and interleukin 6 in serum // J. Clin. Pathol. 1997. Vol. 50 (11). P. 965–967.
14. Katob N., Matsuda M., Miyazaki D. et al. Rituximab therapy in nephrotic syndrome due to AH amyloidosis // Amyloid. 2009. Vol. 16 (3). P. 178–180.
15. Komatsu M., Ebata T., Kuroda T. Cervical Castleman's disease associated with benign M-proteinemia: Report of a case // Surgery Today. 1996. Vol. 26 (3). P. 213–216.
16. Kuzumoto M., Moriya T., Fukui H. et al. Castleman's disease accompanied by systemic amyloidosis: case report // J. Nara. Med. Ass. 1997. Vol. 48. P. 23–32.
17. Lachmann H.J., Gilbertson J.A., Gillmore J.D. et al. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease // QJM: An International Journal of Medicine. 2002. Vol. 95 (4). P. 211–218.
18. Li Cavoli G., Passantino D., Tortorici C. et al. Renal amyloidosis due to hyper-IgD syndrome // Nefrologia. 2012. Vol. 32 (6). P. 865–866.
19. Mai H.L., Sheikh-Hamad D., Herrera G.A. et al. Immunoglobulin heavy chain can be amyloidogenic: morphologic characterization including immunoelectron microscopy // Am. J. Surg. Pathol. 2003. Vol. 27 (4). P. 541–545.
20. Miyazaki D., Yazaki M., Gono T. et al. AH amyloidosis associated with an immunoglobulin heavy chain variable region (VH1) fragment: a case report // Amyloid. 2008. Vol. 15 (2). P. 125–128.
21. Obici L., Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments // Swiss Med. Wkly. 2012. Vol. 31. P. 142.
22. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 12 (1). P. 14–17.
23. Picken M.M. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis // Contrib. Nephrol. 2007. Vol. 153. P. 135–155.
24. Picken M.M. Amyloidosis – where are we now and where are we heading? // Arch. Pathol. Lab. Med. 2010. Vol. 134 (4). P. 545–551.
25. Rosenzweig M., Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management // J. Hematol. Oncol. 2011. Vol. 18 (4). P. 47.
26. Siewert R., Ferber J., Horstmann R.D. et al. Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 48 (3). P. 41–45.
27. van der Hilst J.C., Simon A., Drenth J.P. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis // Clin. Exp. Med. 2005. Vol. 5 (3). P. 87–98.
28. van der Hilst J.C., Drenth J.P., Bodar E.J. et al.; International HIDS Study Group. Serum amyloid A serum concentrations and genotype do not explain low incidence of amyloidosis in Hyper-IgD syndrome // Amyloid. 2005. Vol. 12 (2). P. 115–119.
29. van der Hilst J.C., Bodar E.J., Barron K.S. et al.; International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome // Medicine (Baltimore). 2008. Vol. 87 (6). P. 301–310.
30. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. A primer of amyloid nomenclature // Amyloid. 2007. Vol. 14 (3). P. 179–183.
31. Yuan Z., Dun X., Li Y. et al. Treatment of multicentric Castleman's Disease accompanying multiple myeloma with bortezomib: a case report // Journal of Hematology & Oncology. 2009. Vol. 2. P. 19.
32. Zakharova E., Stolyarevich E., Vorobjova O. Morphological characteristics of kidney involvement in non-Hodgkin lymphoma/leukemia, lymphoplasmacytic lymphoma and angiofollicular lymph node hyperplasia – one center experience // Abstracts XLIX ERA-EDTA Congress. Paris. NDT. 2012. Vol. 27. Suppl. 2. P. 452.

Дата получения статьи: 19.03.13
Дата принятия к печати: 20.06.13