

Вторичный амилоидоз с поражением легких у больной ревматоидным артритом

И.М. Марусенко, Я.А. Авдеева, И.И. Польская

Петрозаводский государственный университет, медицинский факультет

Рассматривается проблема вторичного амилоидоза, который в настоящее время чаще встречается у больных с различными артритами, как серопозитивными, так и серонегативными. Наиболее частыми проявлениями вторичного амилоидоза, по данным литературы, являются поражения почек, печени, нервной системы, реже — вовлечение легких. Авторы приводят собственное наблюдение вторичного амилоидоза при ревматоидном артрите, сопровождавшегося поражением легких, почек и кишечника, с развитием летального исхода. Диагноз амилоидоза был подтвержден гистологически прижизненно.

Ключевые слова: амилоидоз, ревматоидный артрит.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко feva@karelia.ru

SECONDARY AMYLOIDOSIS WITH LUNG INVOLVEMENT IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.M. Marusenko, Ya.A. Avdeyeva, I.I. Polskaya

Faculty of Medicine, Petrozavodsk State University

The paper considers the problem of secondary amyloidosis that more frequently occurs in patients with various arthritides, both seropositive and seronegative. According to the data available in the literature, the most common manifestations of secondary amyloidosis are involvements of the kidney, liver, nervous system, and, less frequently, the lung. The authors describe their own observation of secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis, which is accompanied by the involvement of the lung, kidney, and intestine, resulting in fatal outcome. The lifetime diagnosis of amyloidosis was histologically verified.

Key words: amyloidosis, rheumatoid arthritis.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko feva@karelia.ru

По современным представлениям, амилоидоз — это группа заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Наиболее вероятно, что первые упоминания об амилоидозе касались его наиболее распространенного вторичного типа. В XVII веке Боне описал «саговую селезенку» у больного с абсцессом печени, а в 1842 г. Рокитанский установил связь «сальной болезни» с туберкулезом, сифилисом и риккетсиозами. В 1854 г. Вирхов использовал ботанический термин «амилоид» (от греч. *amylon* — крахмал) для описания изученного им внеклеточного материала, обнаруженного на аутопсии при сальной болезни печени, так как полагал, что он близок по структуре к крахмалу из-за характерной реакции с йодом. Впоследствии была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени. В 20-е годы XX столетия Бенхольд предложил окрашивать амилоид Конго красным, затем был обнаружен эффект двойного лучепреломления в поляризованном свете — изменение кирпично-красной окраски на яблочно-зеленую. В 1959 г. Коген и Калкинс с помощью электронной микроскопии установили фибриллярную структуру амилоида [1, 2].

Клинически принято выделять системные и локальные формы амилоидоза. Современная классификация амилоидоза построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка амилоида [3]. Среди системных форм выделяют 4 типа амилоидоза (см. таблицу).

Вторичный амилоидоз, развивающийся при ревматических заболеваниях, относится к АА-амилоидозу. Предшественниками амилоида в данном случае являются сывороточные острофазовые белки, α -глобулины, продуцируемые клетками разных типов, в основном нейтрофилами и фибробластами. Вторичный амилоидоз развивается при ревматоидном артрите (РА), болезни Бехтерева, псориатическом артрите, различных опухолях, лимфогранулематозе, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также при туберкулезе, остеомиелите, бронхоэктатической болезни. В Европе амилоидоз наблюдается у 10% больных РА [4, 5].

Характерной особенностью АА-амилоидоза является поражение почек (до 98% больных), при этом нет полного параллелизма между клиническими проявлениями, величиной протеинурии и массивностью отложений амилоида в клубочках. Часто (около 50% случаев) вовлекается в процесс и печень, что проявляется гепатомегалией, синдромом холестаза. Весьма характерно поражение периферической нервной системы. Реже (у 10—14% пациентов) при АА-амилоидозе встречается поражение дыхательной системы, и отложения амилоида обнаруживаются в бронхах, альвеолярных перегородках и сосудах. По данным литературы, амилоидоз легких часто выявляют лишь при аутопсии. Однако в некоторых случаях одышка, кровохарканье и гидроторакс могут быть обусловлены не только сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом, но и амилоидным поражением легких. При этом рентгенологически могут выявляться сетчатые и нодулярные изменения в легочной ткани [6—8].

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Типы системного амилоидоза

Тип	Состав фибрилл	Ассоциированные заболевания
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты	Первичный амилоидоз, миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, β -клеточные злокачественные лимфомы
AA	Острофазовый α -глобулин SAA, близкий по свойствам к С-реактивному белку	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных и ревматических заболеваниях, опухолях, а также при периодической болезни, синдроме Макла—Уэльса
A β M	β_2 -микроглобулин	Хроническая почечная недостаточность, развивается вследствие резкого снижения выведения указанного белка почками и непроницаемости для него диализных мембран
ATTR	Транспортный белок трансферрин	Семейные наследственные формы (португальская, японская и др.) Старческие формы

Диагноз вторичного амилоидоза в ревматологии базируется на сочетании поражения почек и/или других органов с наличием хронического воспалительного заболевания, чаще протекающего с постоянной активностью. Подтверждением диагноза AA-амилоидоза служит иммуногистохимическое исследование биопсийного материала и окрашивание Конго красным с дальнейшим изучением в поляризованном свете [9—11].

Прогноз во многом зависит от природы основного заболевания, при естественном течении у трети больных через 5 лет после выявления протеинурии развивается терминальная почечная недостаточность. К сожалению, не существует методов лечения вторичного амилоидоза, способных повлиять на прогноз. Наиболее важным подходом к терапии заболевания, позволяющим изменить исход болезни и предотвратить фатальные поражения органов, является подавление воспалительной активности артритов и как следствие — снижение продукции сывороточных белков-предшественников [12, 13].

В качестве иллюстрации тяжести вторичного амилоидоза, разнообразия его клинических проявлений и неблагоприятного прогноза приводим собственное наблюдение вторичного амилоидоза с поражением легких, почек и кишечника на фоне РА.

Больная П., 55 лет, находилась в ревматологическом отделении Республиканской больницы Петрозаводска с 27.02 по 08.03.09 РА диагностирован в декабре 1995 г. на основании критериев ACR, серонегативный вариант, рентгенологическая стадия II. Отмечалось медленно прогрессирующее течение заболевания с преимущественным поражением суставов кистей и стоп. В связи с минимальной активностью артрита (СОЭ максимально повышалось до 27 мм/ч., СРБ 0/+) в первые годы получала терапию аминокислотными препаратами. С 1997 г. рентгенологически выявляется базальный пневмосклероз при сохраняющейся минимальной активности процесса (СОЭ 18 мм/ч, СРБ 0) и рентгенологической стадии II.

В феврале 2007 г. отмечены нарастание суставного синдрома, вовлечение новых суставных зон, впервые констатирована рентгенологическая стадия 3. В связи с умеренной степенью активности заболевания (СОЭ 27—37 мм/ч, СРБ 24 мг/л, ЦИК 0,143 ед.) начата терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед с последующим ее повышением до 12,5 мг/нед. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: легочный рисунок в нижних отделах грубо деформирован за счет интерстициального компонента по типу мелкоячеистого пневмосклероза, что может соответствовать изменениям при РА.

В начале 2008 г. появились общая слабость, недомогание, миалгии, подъем температуры до 38,5°C, сухой кашель и про-

грессирующая одышка. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись признаки пневмосклероза, ячеистый фиброз в нижних отделах, с отрицательной динамикой по сравнению с предыдущим исследованием. С учетом прогрессирующего поражения легких в марте 2008 г. госпитализирована в ревматологическое отделение для проведения дифференциального диагноза поражения легких (ревматоидное легкое, obstructивные болезни, лекарственное поражение), метотрексат был отменен. Лабораторные данные: СОЭ 58—62 мм/ч., уровень креатинина 158 мкмоль/л, РФ 0, СРБ 26 мг/л, в анализе мочи — белок 0,3 г/л. Рентгенологически и по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки значимого ухудшения не отмечено. При оценке диффузионной способности легких выявлены изменения за счет мембранного компонента, DLCO 46,5%. 04.04 выполнено видеоторакоскопическое исследование с биопсией ткани легкого. В биоптате определялся пневмофиброз с бронхо- и брохиолоэктазами, эмфизематозным расширением просветов альвеол, микрокистозной трансформацией; не исключался фиброзирующий альвеолит. В связи с полученными данными терапия пересмотрена и назначены сульфасалазин в дозе 2 г/сут и преднизолон в дозе 20 мг/сут. К июлю на фоне терапии глюкокортикоидами наблюдалась некоторая положительная динамика легочного процесса — СОЭ снизилась до 28 мм/ч.

С середины октября вновь отмечено ухудшение состояния: субфебрилитет, повышенная потливость, сухой кашель, тошнота, нарастающая одышка. Лабораторно впервые выявлено повышение уровня креатинина до 308 мкмоль/л, СКФ 22,6, СОЭ 61 мм/ч, СРБ 126 мг/л, в анализе мочи — белок 0,39 г/л. Вновь госпитализирована в ревматологическое отделение, где выполнена биопсия почки и подтверждено наличие амилоидоза при окрашивании Конго красным. В связи с доказанным амилоидозом почек выполнено окрашивание имевшихся гистологических препаратов ткани легкого Конго красным, что позволило подтвердить и амилоидоз легких. Начата терапия циклофосфамидом, состояние оставалось относительно стабильным.

Резкое ухудшение самочувствия с 27.02.09 г., госпитализирована в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и уровня креатинина до 650 мкмоль/л. Констатированы хроническая почечная недостаточность III степени и дыхательная недостаточность III степени. В рамках вторичного амилоидоза присоединилось поражение кишечника: многократный жидкий стул без примесей крови и слизи. 05.03 проведен сеанс гемодиализа в связи с гиперазотемией и метаболическим ацидозом. С 06.03 рецидивировал нефрогенный отек

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

легких, прогрессировала дыхательная недостаточность и 08.03 наступила смерть. Посмертный диагноз: серонегативный, эрозивный РА, поздняя стадия, активность 3, рентгенологическая стадия III, ФК 2. Осложнения: вторичный амилоидоз с поражением почек и развитием хронической почечной недостаточности III степени, легких с проявлениями дыхательной недостаточности III степени и кишечника. Патолого-анатомическое исследование не проводилось.

Таким образом, в представленном наблюдении вторичный амилоидоз при РА с поражением кишечника, почек и легких был диагностирован при жизни, на основании ис-

следования, в первую очередь биоптата почки, а затем и легких. Поражение легких у данной пациентки на момент выявления не связывали с развитием вторичного амилоидоза, а объясняли имевшимся РА и терапией метотрексатом. Особенностью случая является длительная низкая активность и медленно прогрессирующее течение РА. Развитие вторичного амилоидоза определило неблагоприятный прогноз, так как поражение почек с формированием хронической почечной недостаточности и поражение легких с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности привели к летальному исходу больной 55 лет.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Comenzo R.L. Amyloidosis. Curr Treat Options Oncol 2006;7(3):225–36.
2. Козловская Л.В. Амилоидоз. Тер арх 1998;6:62–70.
3. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systematic amyloidosis. N Engl J Med 1997;337:898–909.
4. Simms R.W., Prout M.N., Cohen A.S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:627–34.
5. Ryan J.G., Dorman A.M., O'Connell P.G. AA amyloidosis in psoriatic arthritis. Ir J Med Sci 2006;175(2):81–2.
6. Козловская Л.В., Варшавский В.А., Чагаева Т.В. и др. Амилоидоз: современный взгляд на проблему. Практ нефрол 1998;2:16–23.
7. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Варшавский В.А. и др. Особенности течения АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Тер арх 2006;78(5):31–6.
8. Berk J.L., O'Regan A., Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. Semin Respirat Crit Care Med 2002;23:155–65.
9. Hoshii Y. Histopathological diagnosis of amyloidosis. Rinsho Byori 2006;54(5):513–8.
10. Вермель А.Е. Амилоидоз: классификация, клиническая характеристика. Диагностика и лечение. Клиническая медицина 1997;7:12–7.
11. Ikeda S. Diagnosis and treatment in systemic amyloidosis. Rinsho Byori 2008;56(2):121–9.
12. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356(23):2361–71.
13. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007;25(4):518–22.

АНКЕТА

Фамилия

Имя

Отчество

Дата рождения

Ученая степень, звание

Специальность

Учреждение, должность

Статьи на какие темы вы хотели бы видеть в журнале?

В каких конференциях, семинарах вам было бы интересно участвовать?

На какой адрес вы хотели бы получать журнал рабочий, домашний?

Рабочий адрес (заполняется разборчиво):

Индекс

Город (или другой населенный пункт)

Улица , дом , корп.

Название учреждения

Домашний адрес (заполняется разборчиво):

Индекс

Город (или другой населенный пункт)

Улица , дом , корп. , кв.

Рабочий телефон/факс:

Домашний телефон:

E-mail:

Дата заполнения

Чтобы получить журнал по рассылке, необходимо прислать заполненную анкету по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-ПРЕСС» или по электронной почте: info@ima-press.net