

Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе

В.И. Васильев¹, В.Р. Городецкий¹, С.Г. Раденска-Лоповок¹, Н.А. Пробатова²,
А.И. Павловская², Е.Ю. Варламова³, С.Х. Седышев¹, О.А. Логвиненко¹,
Е.Б. Родионова¹, Ю.О. Корсакова¹, И.В. Гайдук⁴, Е.Л. Насонов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, ²Российский онкологический научный центр РАМН им. Н.Н.Блохина, ³ГУ Гематологический научный центр РАМН, ⁴ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Контакты: Владимир Иванович Васильев
oksanalgw@hotmail.ru

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev
oksanalgw@hotmail.ru

Поступила 19.04.2011

Амилоид является фибриллярным белковым материалом, который может откладываться в различных тканях и обнаруживаться с помощью селективной окраски конго красным. При двойном лучепреломлении в поляризованном свете выявляется яблочно-зеленое окрашивание белковых масс [1]. Различные белки могут образовывать амилоидные фибриллы, и тип амилоидоза классифицируется на основании специфичности белка и системной или локализованной распространенности амилоидных отложений [2]. Первичный, или AL-амилоидоз, является наиболее частой формой системного амилоидоза и относится к плазматическим дискразиям (ПД). При AL-амилоидозе амилоидогенными белками являются легкие цепи иммуноглобулинов или — крайне редко — фрагмент тяжелых цепей, которые продуцируются клональной популяцией плазматических клеток в костном мозге [3]. В отличие от множественной миеломы (ММ), эта популяция клеток в костном мозге у 60% больных не превышает 5–10%, однако у 40% больных может определяться более 10% плазматических клеток, и в таких случаях возникают большие трудности при постановке диагноза, поскольку морфологический субстрат костного мозга (содержание плазматических клеток) взят за основу при проведении дифференциальной диагностики между этими двумя ПД [4]. Хотя AL-амилоидоз обычно относят к редким заболеваниям, в США ежегодно выявляется 2500 новых случаев заболевания, сходное с частотой выявления лимфомы Ходжкина или хронического миелолейкоза [5], и это число возрастает при анализе аутопсийного материала [6]. Спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен, так как это системное заболевание и амилоидные белки могут откладываться в любом органе, за исключением головного мозга. Наиболее часто AL-амилоидоз поражает почки, сердце, мягкие ткани, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и периферическую нервную систему. Классический специфический симптомокомплекс с увеличением поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ), макроглоссией и изменением тембра голоса встречается только у 15% больных и отсутствует у остальных 85% [7]. Другие клинические проявления не являются специфичными. Периферические отеки (вследствие нефротического синдрома, сердечной не-

достаточности или обструктивного поражения печени), слабость, одышка, значительная потеря массы тела, гепатомегалия, ортостатическая гипотензия, парестезии наблюдаются у 20–40% больных. Симптомы поражения ЖКТ появляются редко, однако биопсия желудка и прямой кишки дает положительный результат при окраске на амилоид у большинства больных [8–10]. Поражение легких, лимфатических узлов, суставов и мышц встречается значительно реже. Электрофорез с иммунофиксацией сыворотки (чувствительность 71%) и мочи (чувствительность 84%), а также количественное определение свободных легких цепей в сыворотке, позволяющее обнаружить изменение коэффициента κ/λ (чувствительность 92%), необходимо проводить всем больным для доказательства присутствия моноклональных легких цепей. Использование всех трех методов демонстрирует 99% чувствительность в обнаружении моноклональных легких цепей [9]. Исследование биоптатов пораженных органов или тканей из альтернативных мест с обязательным окрашиванием конго красным и исследованием в поляризованном свете является непрерывным условием для гистологической верификации диагноза AL-амилоидоза [7–10]. До 1960 г. AL-амилоидоз считался фатальным заболеванием и средняя продолжительность жизни больных после постановки диагноза не превышала 4,9 мес [11]. Применение мелфалана в комбинации с преднизолоном и дексаметазоном, используемыми в лечении ММ, повысило среднюю выживаемость больных до 13,2 мес, тогда как выживаемость больных AL-амилоидозом с «продвинутым» поражением сердца осталась на уровне 4 мес [10]. Разработка дексаметазон-базируемых режимов, появление новых препаратов (талидомид, леналидомид, бортезомиб) и особенно использование высокодозной терапии мелфаланом в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток периферической крови повысили выживаемость больных до 2–5 лет в случаях более ранней диагностики заболевания [7–9, 12]. Поэтому своевременная диагностика и правильная оценка органных изменений могут значительно улучшить прогноз у этой крайне тяжелой группы больных. Универсальные критерии, которые должны быть использованы для постановки диагноза, оценки органных патологии и ответа на проводимую

терапию у больных AL-амилоидозом, были предложены на 10-м Международном симпозиуме по амилоиду и амилоидозу [7]. Учитывая отсутствие публикаций по клинической, лабораторной, морфологической, иммуноморфологической и органной диагностике заболевания в отечественной печати, можно предположить, что больные погибают в стационарах различного профиля без четкой постановки диагноза, либо верификация заболевания осуществляется в терминальной стадии [12] и больным не успевают начать терапию или она оказывается неэффективной, как и в наших случаях. Это первая статья в отечественной литературе, посвященная клинико-лабораторным проявлениям, диагностике и дифференциальной диагностике AL-амилоидоза с использованием современных международных дифференциально-диагностических подходов к оценке органных нарушений при этом заболевании.

Материал и методы

У 5 больных (3 мужчины и 2 женщины) в возрасте 35–59 лет (средний возраст 47,2 года), поступивших в клинику НИИР РАМН в 2010 г. с различными ревматическими заболеваниями, диагностирован AL-амилоидоз. Для верификации диагноза и характеристики связанных с AL-амилоидозом органных изменений использованы критерии, разработанные экспертами на 10-м Международном симпозиуме по амилоидозу [7] (табл. 1). Всем больным, помимо общепринятого клинического, инструментального и лабораторного обследования в НИИР РАМН, проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография и компьютерная томография (КТ) костей черепа, грудной клетки и костей таза, высокочувствительное иммунонефелометрическое исследование уровня С-реактивного белка (вЧСРБ), ревматоидного фактора (РФ), антиядерных антител к Ro/La, Sm, Scl-70, RNP-70, Centr-B, Jo-1, dsDNA, pANCA и cANCA антигенам, C3- и C4-фракций компонента и антинуклеарных антител (ANA) для подтверждения или исключения ревматических заболеваний, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией. Для подтверждения наличия минимального количества моноклональной секреции использован метод количественного определения свободных легких цепей в сыворотке Freelite. Для гистологической верификации AL-амилоидоза биоптаты исследуемых тканей окрашивались конго красным с предварительной обработкой пер-

манганатом калия. В качестве альтернативных мест для гистологического подтверждения диагноза использованы различные ткани. Подсчет миелограмм, морфологическое и иммуноморфологическое исследование трепанобиоптатов выполнены всем больным для подтверждения или исключения миеломы (табл. 2). Больным с параорбитальной пурпурой, увеличением околоушных слюнных желез — ОУСЖ (больной №3) и ПНЧСЖ (больные №2, 3 и 5) и жалобами на сухость рта/глаз проведено полное стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез нижней губы) и офтальмологическое обследование (тест Ширмера, определение времени образования «сухих пятен» на роговице, окрашивание роговицы флюоресцеином с последующей биомикроскопией) для подтверждения или исключения болезни и синдрома Шёгрена.

Результаты

Больные при поступлении имели клинические признаки, предполагавшие наличие системного заболевания (табл. 3). Состояние определялось как крайне тяжелое у 3 пациентов за счет хронической сердечной недостаточности (ХСН) IV стадии по NYHA (больной №3), поражения ЖКТ с развитием кахексии + ХСН 4-го класса (больная №5) и нефротического синдрома (больной №4) вследствие генерализованного AL-амилоидоза, диагностированного после обследования. Состояние средней тяжести наблюдалось у больных ММ в сочетании с AL-амилоидозом с поражением почек и сердца (больные №1 и 2). Увеличение ПНЧСЖ (больной №3), геморрагические высыпания на слизистой оболочке щек, губ, конъюнктиве, туловище и конечностях (больная №1), мышечная слабость, транзиторные отеки голеней (больная №5) и протеинурия до 1,0 г/л (больной №2) присутствовали у 4 пациентов за 5–115 мес до развития генерализованных проявлений. Интересно отметить, что у больного №3 увеличение ПНЧСЖ и ОУСЖ, а также развитие тяжелого сухого синдрома за 115 мес предшествовали развитию поражения сердца и почек, что никогда не описывалось в литературе. У больных №2, 4, 5 увеличение ПНЧСЖ, макроглоссия и изменение тембра голоса развились одновременно с поражением желудка, сердца и почек. Несмотря на то что 4 пациента имели патогномичное для AL-амилоидоза поражение мягких тканей (увеличение ПНЧСЖ, макроглоссию с изменением тембра голоса), ни в одном случае диагноз не был верифицирован.

Таблица 1 Органная патология при AL-амилоидозе. Биопсия пораженных органов или биопсия в альтернативных местах*

Орган	Патология
Почки	Суточная протеинурия >0,5 г, преимущественно альбуминурия
Сердце	ЭхоКГ: среднее утолщение стенок >12 мм, отсутствие других причин поражения сердца
Печень	Увеличение печени >15 см в отсутствие сердечной недостаточности или повышение уровня щелочной фосфатазы в 1,5 раза и более от нормы
Нервная система	Периферическая – симметричная сенсорно-моторная нейропатия нижних конечностей Автономная – желудочно-диспепсические нарушения, псевдообструкция, рвота, не связанная с прямой инфильтрацией органа
ЖКТ	Прямая биопсийная верификация с симптомами
Легкие	Прямая биопсийная верификация с симптомами. Интерстициальные поражения, выявляемые рентгенологически
Мягкие ткани	Увеличение языка и ПНЧСЖ. Артропатия. Переменяющаяся хромота, предполагающая амилоидоз сосудов. Кожные изменения. Миопатия, подтвержденная биопсией или наличием псевдогипертрофии. Лимфатические узлы (может быть локализованный AL-амилоидоз). Синдром карпального канала

Примечание. *Альтернативные места оценки, чтобы подтвердить гистологический диагноз амилоидоза: тонкоигольный аспират жира живота и/или биопсия малых слюнных желез, прямой кишки или десны.

До поступления в НИИР больных неоднократно обследовали в стационарах кардиологического, гастроэнтерологического, нефрологического, пульмонологического и ревматологического профиля, преимущественно с онкологической направленностью. Проводимые биопсии кожи, бронхов, желудка, кишечника, ПНЧСЖ и исследования плевральных выпотов не подтверждали наличие опухолевого поражения или васкулита, а окраску тканей на наличие амилоида не проводили, что не позволило диагностировать это заболевание на более ранней стадии. Несмотря на наличие увеличенных слюнных желез и признаков сухого синдрома у 3 больных, результаты стоматологического (отсутствие паренхиматозного паротита при сиалографии и лимфоплазмацитарной инфильтрации слюнных желез) и офтальмологического обследования (отсутствие кератоконъюнктивита) позволили исключить наличие синдрома и болезни Шегрена. Тяжелая ксеростомия и ксерофтальмия у больного №3 была следствием длительного массивного поражения амилоидозом слюнных/слезных желез и конъюнктивы. Поражение сердца и почек диагностировано у всех больных. Электрокардиография (ЭКГ) демонстрировала снижение вольтажа и рубцовые изменения в переднеперегородочной области левого желудочка (больные №1–3). За исключением больного №2, анамнестически признаков повышения АД и более в области сердца не отмечалось. ЭхоКГ у всех больных выявляла утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) от 13 до 21 мм и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) от 13 до 24 мм с нарушением диастолической функции левого и/или правого желудочков до гипокинезии миокарда с нарушением сократительной функции левого желудочка. Отмечалась также гипертрофия миокарда левого и правого желудочков различной степени выраженности. Тяжелое поражение сердца было ведущим клиническим проявлением у больных №1–3, поражение почек с тяжелым нефротическим синдромом без гипертензии и признаков почечной недостаточности — у больного №4. Поражение ЖКТ с массивной гипертрофией желудка вследствие инфильтрации стенок желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались у больной №5. Нарушение экзогенно-

Таблица 2 Морфологическая верификация AL-амилоидоза и иммуноморфологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга

Биопсируемые ткани	Больные (n=5)				
	1	2	3	4	5
Кожно-мышечный лоскут	+				+
Десна	+	—		—	—
Малые слюнные железы			+		+
ПНЧСЖ		+	+		+
Подкожная жировая ткань живота				—	
Почки				+	
Прямая кишка			+		
Миелограмма, плазматические клетки, %	12	22	2	2,6	3
Трепанобиоптат, плазматические клетки, %	25	40	10	3	7
Аутопсийные исследования тканей:					
ПНЧСЖ/ОУСЖ			+/+		+/+
Легкие/сердце			+/+		+/+
Желудок/кишечник			+/+		+/+
Печень/селезенка			+/+		+/+
Поджелудочная железа/надпочечники			++		+/+
Щитовидная железа			+		+

Таблица 3 Симптомокомплекс проявлений AL-амилоидоза на основании анамнеза и после проведенного обследования

Показатель	Больные (n=5)				
	1	2	3	4	5
Возраст/пол	47/ж	59/м	49/м	35/м	46/ж
Первые клинико-лабораторные признаки, мес	28	36	120	8	19
Время от начала генерализации процесса, мес	9	3	5	3	14
Значительная общая слабость	+	+	+	+	+
Потеря массы тела >10 кг за год	30	—	—	—	40
Геморрагические высыпания	+	—	+	—	+
Параорбитальная пурпура	+	—	+	—	—
Синдром Рейно	—	—	—	—	+
Увеличение мягких тканей кистей	—	—	—	—	+
Артралгии	+	—	—	—	+
Мышечная слабость	+	—	—	—	+
Псевдогипертрофия мышц	+	—	—	—	+
Подкожные узелки	—	—	—	—	+
Отеки нижних конечностей	+	+	+	+	+
Увеличение ПНЧСЖ	—	+	+	—	+
Макроглоссия	—	+	+	+	+
Нарушение речи	—	+	+	+	+
Одышка при минимальной физической нагрузке	—	+	+	—	+
Рестриктивная кардиомиопатия	+	+	+	+	+
Гастралгии, нарушение глотания, рвота	—	—	+	—	+
Гепатомегалия, см	4	6	2	3	—
Выпотной плеврит	+	+	+	+	+
Выпотной перикардит	+	+	+	—	—
Сухой синдром	—	+	+	—	+
Ортостатическая гипотензия	+	—	+	—	+
Периферическая полинейропатия	+	—	—	—	—
Протеинурия	+	+	+	+	+

Примечание. * — клинико-лабораторные проявления в дебюте заболевания.

сти паренхимы внутренних органов наблюдалось у большинства больных при УЗИ, на КТ легких признаки интерстициального поражения определялись у 3 больных, что позволяло предположить инфильтрацию амилоидными массами, которая, однако, не была подтверждена биопсийными исследованиями при жизни, но выявлялась при аутопсии у больных №3 и 5. Рутинные лабораторные исследования выявляли умеренное повышение СОЭ до 40 мм/ч у 2 пациентов, незначительное повышение уровней билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы у больных №4 и 5, креатинина (до 138 мкмоль/л) и мочевины (до 11,5 мкмоль/л) у больных №1 и 4. Иммунологическое обследование не выявило наличия каких-либо аутоантител и снижения уровней С3/С4-фракций комплемента. В общих анализах мочи у всех пациентов

наблюдалась протеинурия до 0,8–16,0 г/л. Интересно отметить, что умеренное нарушение клубочковой фильтрации при проведении пробы Реберга определялось только у одного больного (№4). Основные нарушения наблюдались при иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи (табл. 4). Гипопротеинемия с гипоальбуминемией и повышением уровней α 1-, α 2-, и β -глобулинов определялась у всех больных, тогда как значительная гипогаммаглобулинемия с развитием иммунодефицита поликлональных иммуноглобулинов чаще выявлялась у больных ММ в сочетании с АЛ-амилоидозом (больные №1 и 2). Иммуноэлектрофорез не выявлял наличия М-градиента в сыворотке крови, и только в иммунофиксации определялись следы белка Бенс-Джонса – ВJ λ – у больной №3 и моноклонального IgA λ у больной №5. Во всех случаях наблюдалось значительное повышение λ -цепей с соотношением

к/л, равным 0,03, в сыворотке крови. М-градиент в моче выявлялся у 4 больных в иммуноэлектрофорезе и у всех больных определялся в иммунофиксации. Только в одном случае ММ + АЛ-амилоидоза (больной №2) М-градиент мочи был представлен белком ВJ κ , тогда как в остальных случаях обнаруживался ВJ λ и в одном случае определялся моноклональный IgA λ + ВJ λ (больной №5). Уровень протеинурии за счет этого белка был незначительный у 3 больных с секрецией ВJ λ , и только у больного с секрецией ВJ κ (больной №2) и больной с секрецией IgA λ + ВJ λ (больная №5) он колебался от 1,3 до 1,94 г/с.

Использование альтернативных мест биопсии для верификации АЛ-амилоидоза у больных с наличием моноклональных иммуноглобулинов или их легких цепей позволило диагностировать заболевание в 4 случаях. Только у больного №4 с тяжелым нефротическим синдромом потребовалась пункционная биопсия почки для подтверждения диагноза, так как исследование альтернативных тканей дало отрицательный результат (см. табл. 2). На основании клинического обследования, иммуноэлектрофоретического исследования сыворотки крови/мочи и морфологического/иммуноморфологического изучения трепанобиоптатов у больных №1 и 2 диагностировано сочетание ММ с АЛ-амилоидозом. В первом случае помимо поражения костного мозга имелись классические очаги деструкции костей таза, тогда как во втором поражение костей отсутствовало. Клинические диагнозы при поступлении и после проведенного обследования, сформулированные согласно критериям поражения при АЛ-амилоидозе [7], представлены ниже.

Таблица 4 Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки и мочи при АЛ-амилоидозе

Параметр	Больные (n=5)				
	1	2	3	4	5
Электрофоретическое исследование белков в сыворотке крови					
Общий белок, г/л (N 65–85)	50,0↓	51↓	51↓	34↓↓↓	60
Альбумины, % (N 62–72)	60,0↓	65	44↓	22↓↓↓	66
α 1-Глобулины, % (N 1,5–2,7)	2,7	4,4↑	6,5↑	4,8↑↑↑	4,3↑
α 2-Глобулины, % (N 6,7–10,5)	12,9↑	11,6↑	17,4↑	36,2↑↑↑	11,8↑
β -Глобулины, % (N 7,6–12,6)	15,1↑	12,3	17,3↑	25↑↑↑	11,8
γ -Глобулины, % (N 8,5–15,1)	9,2↓	6,6↓	15,0	11,9	5,3↓↓↓
М-градиент (N отр.)	–	–	–	–	–
Иммунофиксация (N отр.)	ВJ λ	–	ВJ λ (α 2)	–	А λ (сл.)
Количественное исследование белков в сыворотке крови					
IgG, МЕ/мл (N 95–235)	45↓↓↓	29↓↓↓	122	39↓↓↓	34↓↓↓
IgA, МЕ/мл (N 55–250)	30↓↓↓	18↓↓↓	270↑	55	134
IgM, МЕ/мл (N 60–405)	200	11↓↓↓	122	213	45↓
к-Цепи, г/л (N 5,7–12,8)	–	–	–	4,2↓	–
λ -Цепи, г/л (N 2,5–6,4)	–	–	–	2,46	–
Криоглобулины (N отр.)	–	–	–	–	–
β 2-Микроглобулины, мг/л (N<2,4)	3,5↑	8,1↑	2,74	8,2↑	–
СРБ, мг/л (N<6,0)	1,03	7,0	42,3↑	4,3	4,0
к/л (N1,1–2,9)	2,1	2,2	1,4	1,7	0,3
к-СЛЦ, мг/л (N 3,3–19,4)	<6	–	14,5	17	–
λ -СЛЦ, мг/л (N 5,7–26,3)	144	–	475	518	–
к/л-СЛЦ (0,26–1,65)	0,04	–	0,03	0,03	–
Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи					
Альбумин	4+	1+	4+	4+	1+
α 1-Глобулины	3+	–	1+	4+	–
α 2-Глобулины	–	–	ВJ λ	–	–
β 1-Глобулины	ВJ λ	–	2+	4+	А λ +ВJ λ
β 2-Глобулины	–	ВJ κ	–	ВJ λ	–
γ -Глобулины	1+	–	1+	3+	–
М-градиент (N отр.)	М (ВJ λ)	М (ВJ κ)	М (ВJ λ)	–	М (А λ +ВJ λ)
Иммунофиксация	+	+	+	+	+
Количественное исследование белков мочи					
Суточное, г/л (<0,120)	5,9	2,2	2,4	16	2,1
ВJ-белок, %	15	74,1	10,5	–	92
Суточное, г/с ↓ ВJ	0,8	1,3	0,23	След.	1,94

Примечание. N – значения в норме, СЛЦ – легкие цепи в сыворотке крови.

Больная №1. При поступлении: микроскопический полиангиит. При переводе в гематологическое учреждение: множественная миелома с секрецией белка ВЖЛ и поражением костей таза. AL-амилоидоз с поражением сердца, почек, мягких тканей (сосудов кожи) и периферической нервной системы (сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей).

Больной №2. При поступлении: болезнь Шёгрена? Гломерулонефрит? Мультиорганное лимфопролиферативное заболевание? При переводе в гематологическое учреждение: множественная миелома с секрецией ВЖЛ. AL-амилоидоз с поражением сердца, почек и мягких тканей (увеличение ПНЧСЖ, макроглоссия). Больной погиб через 62 дня при проведении курсов химиотерапии. Причина смерти: фибрилляция желудочков. Вскрытие не производилось.

Больной №3. Болезнь Шёгрена. Гипертрофическая кардиомиопатия. Больной погиб в стационаре на 37-й день после диагностики AL-амилоидоза и после двух курсов терапии велкейдом. Клинический диагноз до проведения аутопсии: первичный генерализованный AL-амилоидоз с секрецией ВЖЛ с поражением сердца, почек и мягких тканей (увеличение ПНЧСЖ, макроглоссия) и сосудов кожи с развитием перемежающейся хромоты. ХСН IV стадии по NYHA. Причина смерти: фибрилляция желудочков. Результаты аутопсийного исследования тканей представлены в табл. 2.

Больной №4. При поступлении: системная красная волчанка (СКВ). Гломерулонефрит с нефротическим синдромом. При переводе в гематологическое учреждение: AL-амилоидоз с секрецией ВЖЛ с поражением почек, сердца и мягких тканей (макроглоссия).

Больная №5. При поступлении: системная склеродермия (ССД) с полимиозитом. При переводе в гематологическое учреждение: первичный генерализованный AL-амилоидоз с секрецией моноклонального IgA λ + ВЖЛ с поражением ЖКТ (массивное увеличение размеров желудка с сужением его выходного отдела за счет инфильтрации амилоидными массами, кахексия), сердца, почек и мягких тканей (увеличение ПНЧСЖ, макроглоссия, артропатия и миопатия с псевдогипертрофией). Больная погибла через 3 дня после установления диагноза AL-амилоидоза. Причина смерти: нарушения ритма сердечных сокращений на фоне общей тяжелой кахексии. Результаты аутопсийного исследования тканей представлены в табл. 2.

Учитывая, что классическое поражение ЖКТ, в отличие от часто выявляемых симптомов желудочно-кишечных расстройств, связанных с изменениями автономной нервной системы, при AL-амилоидозе встречаются редко, приводим наше наблюдение (больная №5).

Больная Д., 46 лет, поступила с жалобами на гастралгии, чувство распирания в эпигастрии и рвоту после приема пищи, нарушение глотания и речи, которые связывала с объемными образованиями в подчелюстной области и увеличением языка, значительное похудание и невозможность самостоятельного передвижения в связи с выраженной мышечной слабостью и отеками нижних конечностей. Из анамнеза: в феврале 2008 г. слабость в мышцах бедер, затруднение при подъеме с кровати и транзиторные отеки голеней. Диагностирована грыжа диска L₄₋₅ с протрузией в спинномозговой канал. С октября 2009 г. после стресса — гастралгии, чувство распирания в эпигастрии, отрыжка воздухом, значительная потеря массы тела, явления синдрома Рейно и подкожные кровоизлияния в параорбитальной области. Обратила внимание на уплотнение и увеличение в объеме мышц бедер. С апреля 2010 г. — прогрессирование мышечной слабости, появление плотных образований в поднижнечелюстной области, макро-

глоссия, нарушение речи, затруднение прохождения пищи и нарастание отеков нижних конечностей. В крови повышение СОЭ до 40 мм/ч, СРБ++++. Стационарное лечение с диагнозами ССД, миофасциальный синдром, рефлюкс-эзофагит, обострение пиелонефрита. Неоднократное обследование у онкологов в связи с нарастающими проявлениями поражения ЖКТ. Пять раз больной проводили гастроскопию в связи с предполагаемым раком желудка без верификации опухоли, однако наблюдалось прогрессирующее сужение выходного отдела желудка. Стоматолог диагностировал сиалоаденит ПНЧСЖ, опухоль корня языка? Лечение преднизолоном с незначительным улучшением, при снижении дозы — нарастание мышечной слабости. Диагностирован полимиозит, хотя уровень креатинфосфокиназы был в пределах нормы, а биоптат кожно-мышечного лоскута был не информативен. Направлена в НИИР РАМН для уточнения диагноза.

При поступлении: состояние тяжелое из-за выраженной кахексии (масса тела 40 кг при росте 167 см, потеря массы тела за год составила 40 кг), обездвижена из-за выраженной слабости; массивные отеки голеней и стоп, мелкоочечные геморрагические высыпания на передней брюшной стенке, синдром Рейно пальцев кистей и стоп, плотный отек дистальных фаланг кистей с увеличением объема подушечек пальцев, узелки на апоневрозах в области плечевого пояса, псевдогипертрофия и уплотнение дельтовидных мышц (больше правой) и четырехглавых мышц бедер. Двустороннее массивное увеличение ПНЧСЖ, они каменистой плотности, безболезненные при пальпации; рот сухой, свободной слюны мало, дизартрия, макроглоссия, следы прикусов языка на боковых поверхностях. Перкуторно сердце увеличено влево. Слева ниже угла лопатки дыхание не проводится, справа ослаблено в нижних отделах. Живот вздут, чувствителен при пальпации, перкуторно тимпанит. Печень не пальпируется.

Основные клинические проявления больной представлены в табл. 3. Наблюдалось повышение уровня билирубина до 24 мкмоль/л (норма до 20,5), прямого — до 6,0 мкмоль/л (норма до 5,1), АЛТ 170 Ед/л (норма до 40), щелочной фосфатазы до 161 ммоль/л (норма до 130). Иммунологические параметры были в пределах нормы. Иммуноэлектрофоретическое исследование белков сыворотки и мочи представлено в табл. 4. При иммунофиксации выявлено следовое количество парапротеина AL. В моче двойной M-градиент за счет моноклонального IgA λ + ВЖЛ (см. табл. 4). Рентгенография желудка: значительное увеличение желудка в размерах, большой газовый пузырь, в желудке большое количество пищи, гастроптоз, сужение выходного отдела желудка до 5 мм, замедление эвакуации пищи из желудка. ЭКГ — синусовая тахикардия до 111 в 1 мин. Выраженные изменения миокарда левого желудочка. ЭхоКГ: сократительная способность миокарда левого желудочка значительно снижена, фракция выброса 13%, МЖП, ЗСЛЖ утолщены соответственно до 14 и 13 мм, зернистой структуры. Заключение: выраженное диффузное снижение сократительной способности миокарда за счет кардиопатии смешанного генеза (дилатационной? инфильтративной?). Рентгенограмма черепа и обзорный снимок таза без патологии. УЗИ: диффузное изменение структуры печени, поджелудочной железы, селезенки и почек. В плевральных полостях умеренное количество жидкости. Рентгенография грудной клетки: в синусах жидкость, в заднебазальных отделах инфильтративные изменения. Капилляроскопия выявила изменения, не характерные для диффузных болезней соединительной ткани. При сиалометрии обнаружена ксеростомия II степени (сиалометрия — 1,2 мл), при сиалографии — неспецифические изменения.

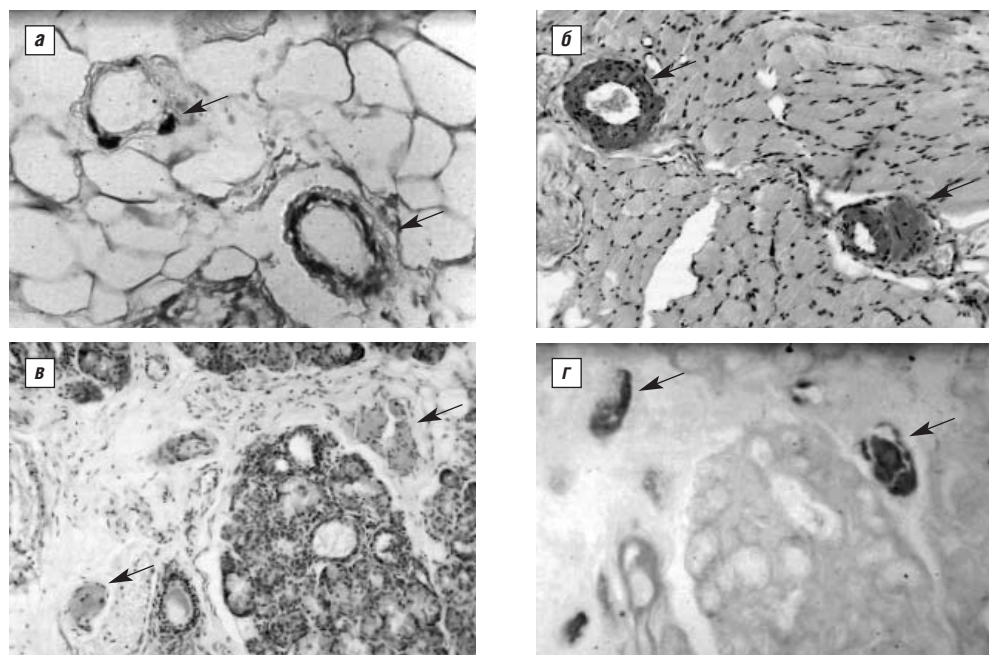


Рис. 1. Биоптаты больной Д. Отложение масс амилоида (стрелки) в стенке сосудов и в строме подкожной клетчатки (а), мышцы (б), малых слюнных желез (в, г). Окраска конго красным. Обработка перманганатом калия (а, г). Ув. 250

В биоптатах, полученных в альтернативных местах, наблюдалось отложение масс амилоида (см. табл. 2 — больная №5). Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута: кожа — выраженная атрофия эпидермиса и сосочкового слоя. Множественные васкулиты сосудов микроциркуляторного русла. Мышца — артерии с резко утолщенными стенками, воспалительных инфильтратов нет, мышечные волокна без патологических изменений. При окраске препарата на амилоид конго красным выявляются отложения масс амилоида в стенках сосудов, в подкожной клетчатке и в дерме. Амилоидные массы определяются и в стенках сосудов мышц. При обработке перманганатом калия выявляются массы амилоида (рис. 1). Заключение: амилоидоз. Таким образом, проведенное обследование позволило исключить ревматические заболевания и диагностировать первичный системный AL-амилоидоз. Формулировка диагноза представлена ранее (см. Больная №5).

На дифференциальной диагностике болезни Шёгрена и сухого синдрома, развивающегося у больных AL-амилоидозом с поражением слюнных желез и орбит, мы ранее подробно останавливались при описании больных №2 и 3 [13]. Отсутствие амилоидных отложений в альтернативных местах не всегда позволяет исключить наличие AL-амилоидоза. В таких случаях требуется проведение биопсии пораженного органа, что иллюстрирует наше наблюдение №4.

Больной Г., 35 лет, поступил с жалобами: на массивные диффузные отеки верхних и нижних конечностей, лица, выраженную слабость, одышку, увеличение размеров языка и изменение тембра голоса (осиплость). Из анамнеза: в течение 8 мес — постепенное нарастание отеков нижних конечностей, появились одышка, изменение голоса, затем обратил внимание на прикусывание языка во время еды. В связи с массивной протеинурией и гипопроотеинемией диагностирован хронический гломерулонефрит; лечение 30—50 мг преднизолона без положительной динамики. В сентябре 2010 г. направ-

лен в НИИР РАМН для исключения СКВ. При поступлении: состояние тяжелое, массивные отеки лица, верхних и нижних конечностей, макроглоссия и осиплость голоса. Дыхание ослаблено в нижних отделах с большим количеством мелкопузырчатых влажных хрипов. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги (см. табл. 3). Отмечались повышение СОЭ до 80 мм/ч по Вестергрену и повышение креатинина до 138 мкмоль/л. При иммунологическом исследовании получены нормальные результаты. При ЭхоКГ выявлялись нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка и его гипертрофия. Утолщение МЖП и ЗСЛЖ до 13 мм (норма 7—11 мм), умеренный выпот в плевральных полостях. Тяжелая гипопроотеинемия с дефицитом поликлонального IgG и наличием следового ВЛ в моче выявлена при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи. Значительное повышение свободных легких цепей и низкий коэффициент к/л (0,03) обнаружены при исследовании свободных цепей моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке (см. табл. 4). Наличие тяжелого нефротического синдрома и умеренного поражения сердца без признаков гипертензии, а также присутствие макроглоссии предполагали наличие AL-амилоидоза у больного со значительным повышением уровня λ -цепей в сыворотке. Проведенные биопсии в альтернативных местах не выявили отложения амилоида (см. табл. 2). Выполнена биопсия почки. В биоптатах почки не выявлено отложений IgA, IgG, IgM, C1q, C3c, C4c, фибриногена и альбумина. Большинство из 12 клубочков содержали отложение амилоида при окраске конго красным. Амилоид обнаружен также в сосудах мелкого и среднего калибра. Канальцевая атрофия и интерстициальные фиброзные изменения были минимальными (рис. 2). Рентгенография, КТ костей и иммуноморфологическое исследование трепанобиоптата позволили диагностировать AL-амилоидоз и исключить MM. Формулировка диагноза представлена ранее (см. Больной №4). Больному начата терапия велкейдом с последующим продолжением в стационаре гематологического профиля.

Обсуждение

Настоящая работа и другие исследования демонстрируют широкий спектр клинических проявлений, развивающихся у больных AL-амилоидозом, и позднюю его диагностику в отечественной врачебной практике [12–14]. Как и в ранее опубликованных зарубежных сообщениях [10, 11], поражения почек и сердца явились доминирующими клиническими проявлениями при обследовании у наших больных.

Особенностью наших наблюдений является наличие у всех больных поражений мягких тканей и дебют AL-амилоидоза с поражения ПНЧСЖ за 10 лет (больной №3) до развития системных поражений, что позволяет предположить возможность тлеющих форм AL-амилоидоза, как и при MM [8]. Считается, что только 10–15% больных с этим заболеванием имеют поражения мягких тканей, однако при целенаправленном изучении бостонской группы больных эти клинические проявления были выявлены у 42,9%, причем у 9,4% больных они были доминирующими [15]. В этом исследовании, как и в наших случаях, больных с поражением мягких тканей до постановки диагноза AL-амилоидоза наиболее часто наблюдали с диагнозами серонегативный ревматоидный артрит (РА), ССД, болезнь Шёгрена и ревматическая полимиалгия. Хорошо известно, что ПД (макроглобулинемия Вальденстрема и различные варианты MM) нередко развиваются при ревматических заболеваниях, либо первичные ПД могут дебютировать с клинических проявлений, характерных для РА, болезни Шёгрена, СКВ и васкулита [16, 17]. Наше наблюдение показывает, что AL-амилоидоз также должен быть включен в список нозологий, требующих проведения дифференциальной диагностики с различными ревматическими болезнями.

Пункционная биопсия увеличенных ПНЧСЖ толстой иглой с последующей окраской ткани конго красным может быть с успехом использована для гистологической верификации диагноза, наряду с другими альтернативными местами, предложенными экспертами для подтверждения диагноза AL-амилоидоза. У больного №3 с тяжелой ХСН диагноз AL-амилоидоза заподозрен кардиологами после определения NT-Pro BNP (натрийуретического пептида головного мозга) и далее подтвержден с помощью биоптатов из альтернативных мест и иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи. Хотя этот тест, так же как и определение высоких уровней тропонина, дает позитивный результат при различных вариантах поражения сердца, нормальный уровень NT-Pro BNP исключает наличие амилоидоза сердца, что следует учитывать, оценивая органную патологию при системном AL-амилоидозе [7].

Электрофорез сыворотки в наших случаях не подтверждал наличие моноклональной секреции ни в одном случае, тогда как иммунофиксация и определение свободных легких цепей в сыворотке позволяли обнаружить моноклональную секрецию соответственно в 60 и 100% случаев. Электрофоретическое исследование белков мочи выявило моноклональную секрецию у 80%, а иммунофиксация мочи была положительна у 100% обследованных больных. Современные спектрофотометры позволяют проводить количественное определение свободных легких цепей в сыворотке крови, и внедрение этого метода в областных и краевых больницах может значительно улучшить выявление AL-амилоидоза и других моноклональных гаммапатий в практике отечественной медицины.

Анализ сообщений из тех стран, где существуют специализированные центры по изучению первичного и вторичного амилоидоза, и отечественных исследований, посвященных этому вопросу, показывает, что проблема AL-амилоидоза является «сиротой», по сравнению с изучением MM в нашей стране. В отечественной гематологии бытует мнение, что амилоидоз осложняет течение MM и относится к группе «вторичных» форм AL-амилоидоза [18], а при отсутствии четкого подтверждения MM на момент обследования в дальнейшем появятся признаки этого заболевания. Эта точка зрения не способствует улучшению диагностики, дифференциальной диагностики и использованию современных подходов в терапии AL-амилоидоза. Только такой позицией можно объяснить отсутствие глав, посвященных AL-амилоидозу, в последних руководствах по онкогематологии [18–20], в отличие от Национального руководства по нефрологии, где корректно обсуждаются некоторые проблемы AL-амилоидоза [21]. Следует отметить, что из многих тысяч больных с AL-амилоидозом, наблюдаемых в специализированных зарубежных центрах, менее чем у 10 описано развитие MM после установления диагноза AL-амилоидоза [22]. Напротив, у 15 из 191 больного AL-амилоидозом с поражением мягких тканей и костей в Бостонской серии выявлена MM [15]. Сочетание этих двух заболеваний — не столь частое явление, как предполагали ранее [23]. Хотя патогенетические механизмы AL-амилоидоза изучены недостаточно, присутствие IgH-транслокаций более чем у 70% больных с системным AL-амилоидозом стимулирует использование современных технологий в изучении этого заболевания [24].

Проводимые в последние годы молекулярные исследования показали отчетливые различия в экспрессии подкласса 12 генов при AL-амилоидозе, по сравнению с MM, что позволяет с 85% точностью провести дифференциальную диагностику между этими ПД [4]. Определенные герминальные иммуноглобулины легких цепей V гена, 6αVλv1 и 3γVλIII, кодирующие регионы моноклональных легких цепей, участвуют в развитии системного AL-амилоидоза. Больные с клонами — производными из 6αVλv1 гена герминальных легких цепей — имеют преобладание амилоидоза почек. Наоборот, больные с клонами — производными из 1c,2α2 и 3γVλ генов — демонстрируют доминирующее

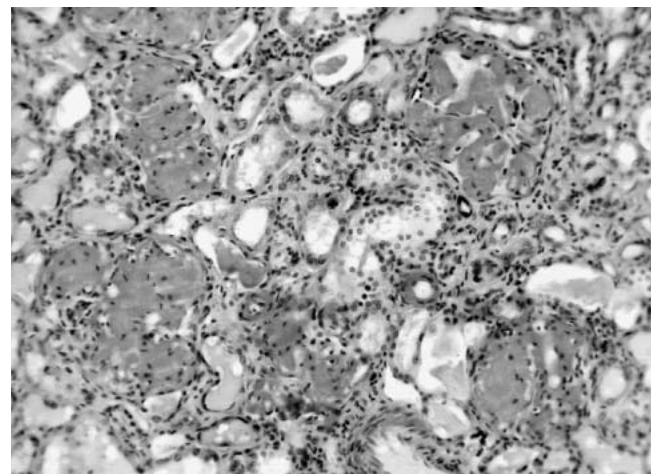


Рис. 2. Нефробиоптат больного Г. Массивные отложения масс амилоида в клубочках и стенках сосудов интерстиция. Окраска конго красным. Ув. 250

поражение сердца и системные варианты AL-амилоидоза [4, 24–26]. Мы считаем более правильным при формулировке диагноза AL-амилоидоза, сочетающегося с ММ, говорить о наличии двух ПД. В 2 случаях мы диагностировали ММ + AL-амилоидоз и в 3 случаях только AL-амилоидоз. У всех пациентов клинические проявления AL-амилоидоза были преобладающими, и они явились непосредственной причиной смерти у 4 больных спустя 3–60 дней после установления диагноза. Интересно отметить, что в редких случаях, когда у больных с первоначально диагностированным AL-амилоидозом наблюдалось присоединение ММ, больные быстро погибали от последней, несмотря на проводимую терапию ММ [22].

Средний возраст больных в наших случаях в момент установления диагноза был 47 лет, по сравнению с 64 годами у 474 больных R.A. Kyle и A. Gertz [11]. Учитывая, что все наши больные имели поражение мягких тканей, возможно, вовлечение мягких тканей является предиктором развития AL-амилоидоза у более молодых пациентов. Настоящее исследование с применением международных классификационных критериев определения органной патологии при AL-амилоидозе затрагивает некоторые проблемы дифференциальной диагностики заболевания в отечественной медицине и нацеливает врачей — онкогематологов, ревматологов, кардиологов, стоматологов и гастроэнтерологов — на более раннюю диагностику этой прогностически неблагоприятной ПД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belly M., Makovitzky J. Sensitivity and specificity of Congo red staining according to Romhanyi comparison with Puchtler's or Bannhved's methods. *Acta Histochem* 2006;108:175–80.
2. Rajkumar S.V., Dispenziery A., Kyle R.A. Monoclonal gfmmapathy of undertermined significance, Waldstrem macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693–703.
3. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
4. Abraham R.S., Ballman K.V., Dispenzieri A. et al. Functional gene expression analysis of clonal plasma cells identifies a unique molecular profile for light chain amyloidosis. *Blood* 2005;105:794–803.
5. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis. In: Wiernik P.H., Canellos G.P., Dutcher J.P., Kyle R.A., eds. *Neoplastic diseases of the blood*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996;635–77.
6. Thornton C. Amyloid disease: An autopsy review of the decades 1937–46 and 1961–70. *Ulster Med J* 1983;52:31–9.
7. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Amer J Hematol* 2005;79:319–28.
8. Gertz M.A., Hayman S.R. Immunoglobulin light chain amyloidosis. In: *Treatment of multiple myeloma and related disorders*. Eds Rajkumar S.V., Kyle R.A. Cambridge: Cambridge University Press, 2009;112–8.
9. Cohen A.D., Comenzo R.L. Systemic light chain amyloidosis: advanced in diagnosis, prognosis and therapy. *Am Soc Hematol Educ Program* 2010;287–94.
10. Dispenzieri A., Merlini G., Cjmenzo R.L. Amyloidosis: 2008 BMT tandem meetings (February 13–17, San-Diego). *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14:6–11.
11. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45–59.
12. Смирнова А.Г., Смирнов А.В., Цандер А., Афанасьев Б.В. Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток периферической крови при лечении AL-амилоидоза. *Тер арх* 2010;10:61–4.
13. Васильев В.И., Седышев С.Х., Городецкий В.Р. и др. Сухой синдром как проявление AL-амилоидоза. *Науч-практик ревматол* 2011;5:92–7.
14. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и соб-

Выводы

1. Больные без повышения артериального давления и поражения сосудов нижних конечностей, имеющие в дебюте периферические отеки, должны быть тщательно обследованы на наличие AL-амилоидоза.
2. При увеличении ПНЧСЖ с макроглоссией необходима пункционная биопсия железы с последующей окраской ткани конго красным с перманганатом калия, для верификации диагноза AL-амилоидоза. ПНЧСЖ может быть включена в список альтернативных мест, рекомендованных для гистологической верификации AL-амилоидоза.
3. Лаборатории краевых, областных больниц, диагностических центров и научно-исследовательских институтов должны быть оснащены спектрофотометрами, позволяющими проводить количественное определение свободных легких цепей, что улучшит раннюю диагностику моноклональных гаммапатий, в том числе и AL-амилоидоза.
4. Создание Российского специализированного центра по изучению ПД повысит уровень научных исследований и даст возможность разрабатывать современные подходы оказания медицинской помощи этой категории больных.
5. В последующие выпуски национальных руководств по гематологии, гастроэнтерологии, стоматологии и ревматологии необходимо включить главы, освещающие проблемы диагностики первичных и вторичных, системных и локализованных вариантов амилоидоза, согласно профилю описываемых заболеваний.

5. ственные наблюдения. *Клин онкогематол* 2009;1:47–55.
15. Prokawa T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint and bone manifestation of AL amyloidosis. *Arthr Rheum* 2007;56:3858–68.
16. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А. и др. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике. *Совр ревматол* 2010;4:16–24.
17. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седышев С.Х. и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. *Науч-практик ревматол* 2010;1:81–7.
18. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы (множественная миелома, лимфоплазмочитарный лейкоз, болезни тяжелых цепей). В кн.: *Руководство по гематологии*. В 3-х т. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003;2:151–80.
19. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. *Рук-во для врачей*. В кн.: *Клиническая онкогематология*. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001;423–30.
20. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Макроглобулинемия Вальденстрема. Болезнь тяжелых цепей. В кн.: *Клиническая онкогематология: Рук-во для врачей*. Под ред. М. Волковой. М.: Медицина 2001;420–69.
21. Козловская Л.В., Рамеев В.В. Амилоидоз. *Нефрология. Национальное руководство*. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272–87.
22. Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998;82:1501–5.
23. Siragusa S., Morice W., Gertz M.A. et al. Asymptomatic immunoglobulin light amyloidosis (AL) at the time diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and review of the literature. *Ann Hematol* 2010;90:101–6.
24. Hayman S.R., Bailey R.J., Jalal S.M. et al. Translocation involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001;98:2266–8.
25. Perfetti V., Casarini S., Palladini G. et al. Analysis of Vλ-Jλ expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r(λIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood* 2002;100:948–53.
26. Comenzo R.I., Zhang Y., Martinez C. et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V_H germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001;98:714–20.