



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.М. НИКИТИНА, Е.В. ВОЛОШИНОВА, О.С. ЛОБАНОВА, А.П. РЕБРОВ

616.22-003.821-002.78

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Случай АА-амилоидоза у больного с хронической тофусной подагрой

Никитина Наталья Михайловна

доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел. (8452) 51-49-60, e-mail: nikina02@yandex.ru

Представлен редкий случай развития системного амилоидоза при подагре, демонстрирующий трудности дифференциальной диагностики при хроническом артрите, сопровождающимся поражением почек.

Ключевые слова: системный амилоидоз, почки, подагра.

N.M. NIKITINA, E.V. VOLOSHINOVA, O.S. LOBANOVA, A.P. REBROV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

The case of AA — amyloidosis in a patient with chronic tofus gout

It was presented a rare case of systemic amyloidosis in gout, demonstrating the difficulty of differential diagnosis of chronic arthritis, accompanied by renal impairment.

Keywords: systemic amyloidosis, kidneys, gout.

Подагра — системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Распространенность подагрического артрита в популяции достаточно высока и составляет 5-28 на 1000 мужчин и 1-6 на 1000 женщин, а число новых случаев в год — 1-3 на 1000 мужчин и 0,2 на 1000 женщин [2].

Одной из форм подагры является хроническая тофусная подагра. Тофусы — это отложения кристаллов моноурата натрия. Тофусы являются поздними проявлениями болезни, могут локализоваться в любом участке тела или органах, нарушая их функцию. Хорошо известным проявлением тофусной болезни при подагре является поражение почек. Основными формами поражения почек, связанными с повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови или моче, являются мочекаменная болезнь, уратная нефропатия («подагрическая почка»), включающая острую мочекислую блокаду канальцев почек и хроническую уратную нефропатию, связанную с интерстициальными отложениями уратов, а также иммунный гломерулонефрит, связанный с нарушениями пуринового обмена, выделяемый отдельными авторами. Помимо почек кристаллы мочевой кислоты могут откладываться в сердце, нервной системе, желудочно-кишечном тракте. У 20-40% больных отмечается незначительная протеинурия, мягко протекающая артериальная гипертензия, значительно реже встречается тяжелая арте-

риальная гипертензия с исходом в нефросклероз, хроническая почечная недостаточность. Несмотря на подробное описание подагры уже в прошлом тысячелетии, данное заболевание остается одним из поздно диагностируемых. Из 128 больных типичной подагрой более чем у половины диагноз был установлен крайне поздно, уже при далеко зашедшем поражении органов (в первую очередь почек) [3]. Поражение почек при подагре наряду с артритом является одним из основных клинических проявлений подагры, определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания [4, 5].

Ранее считалось, что к развитию хронической почечной недостаточности приводит уратная нефропатия. Однако в дальнейшем было убедительно показано, что выраженность повреждения почек у больных подагрой ассоциируется не с продолжительностью заболевания, а с наличием сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, нефролитиаза, сахарного диабета, ИБС, пиелонефрита, отравления свинцом, применения нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков) [6, 7]. Нефролитиаз — наиболее частая форма поражения почек при подагре, встречается в 25-45 % случаев.

В литературе имеются отдельные описания развития вторичного амилоидоза с поражением почек у больных с подагрой.

Амилоидоз — группа заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, вызванных внеклеточным отложением в тканях и органах фибриллярного белка, имеющего характерные тинкториальные и оптические свойства. В состав

амилоидных фибрилл входят различающиеся по химическому составу гликопротеиды (F-компонент амилоида) и плазменный белок — пентраксин (P-компонент амилоида), структурно схожий с С-реактивным белком [8]. В основу современной классификации амилоидоза положен биохимический тип белка-предшественника [9]. Наибольшее практическое значение имеют две формы системного амилоидоза: AL-амилоидоз, который ассоциирован с В-клеточными дискразиями и AA-амилоидоз (реактивный, вторичный), связанный с хроническим воспалительным процессом.

Рисунок 1.

Пациент С. Множественные тофусы на разгибательной поверхности предплечья



Рисунок 2.

Пациент С. Мелкие тофусы и разнонаправленные деформации в области суставов кистей



В Европе AA-амилоидоз развивается у 10% больных ревматоидным артритом (РА), включая ювенильный [10]. По данным Н.А. Мухина, РА является самой частой (43%) причиной AA-амилоидоза [11]. С меньшей частотой как причина AA-амилоидоза отмечены периодическая болезнь, другие заболевания суставов, такие как псориатический артрит, анкилозирующий спондилит. Кроме того, вторичный амилоидоз может встречаться при хронических гнойно-воспалительных заболеваниях легких, остеомиелите, заболеваниях кишечника. Имеются лишь единичные данные о случаях развития вторичного амилоидоза при подагре.

Приводим собственное клиническое наблюдение развития амилоидоза на фоне длительно существующей подагры.

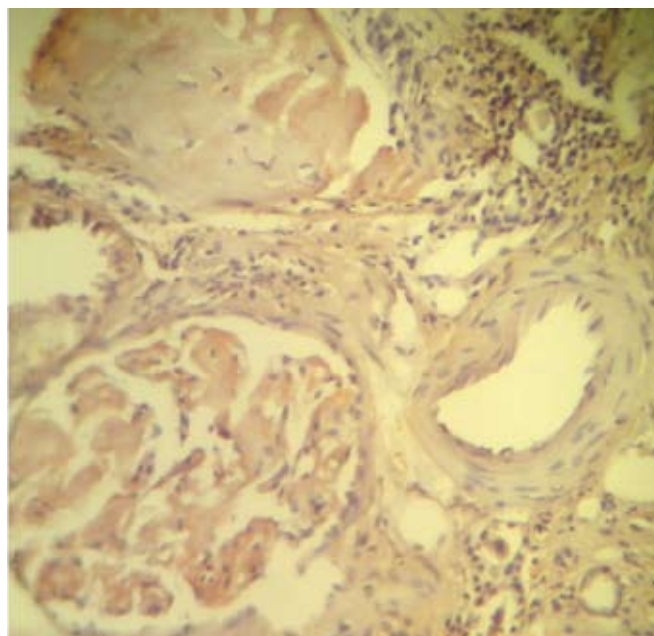
Пациент С., 56 лет, поступил в нефрологическое отделение с жалобами на выраженную общую слабость, снижение АД до 80 и 50 мм рт. ст., боли в суставах нижних конечностей.

У пациента с 35 лет — асимметричный артрит суставов нижних и верхних конечностей, непродолжительная утрен-

няя скованность суставов, преимущественно суставов стоп. Течение было приступообразным, обострения чередовались с периодами полного отсутствия симптомов. Рентгенологически выявлены признаки эрозивного артрита, диагностирован ревматоидный артрит (РА). С этого времени постоянно принимал нестероидные противовоспалительные препараты, периодически — преднизолон. В течение 6 месяцев получал метотрексат 10 мг в неделю, в связи с плохой переносимостью метотрексат был заменен на делагил. Постепенно обострения учащались, межприступные периоды — укорачивались, процесс приобрел непрерывно-рецидивирующее течение.

Рисунок 3.

Пациент С. Отложения амилоида в клубочках почек (биопсийный материал почки)



С 42 лет регистрировалась умеренная стабильная бессимптомная артериальная гипертензия. В 2006 г. в возрасте 53 лет в связи с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови была диагностирована подагра в сочетании с ревматоидным артритом, выявлены изменения в моче в виде минимальной протеинурии. В последующем появились множественные тофусы, пациенту был назначен аллопуринол. В 2008 г. протеинурия увеличилась до 2,7 г/сутки, при УЗИ выявлены микролиты обеих почек. Отметил появление одышки при обычной физической нагрузке, периодически — отеки на ногах.

Ухудшение состояния в течение двух месяцев до поступления, когда выросла одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке, появилась общая слабость, усилились боли в суставах нижних конечностей, из-за чего практически не мог передвигаться, появилась тенденция к гипотонии. За два месяца похудел на 8 кг. Амбулаторно выявлен нефротический синдром, анемия и пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение областной клинической больницы г. Саратова.

При поступлении состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. Больной с трудом передвигался из-за болей в суставах. При осмотре выявлялись множественные подкожные тофусы различной величины в области суставов кистей, стоп, латеральной поверхности голени, предплечий (рис. 1). Установлены ограничения в движениях в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных суставах, деформация



коленных суставов, больше правого, разнонаправленные деформации в области коленных суставов, суставов стоп, кистей (рис. 2).

При обследовании выявлены повышение уровня креатинина крови до 300 мкмоль/л, мочевой кислоты до 461,2 мкмоль/л (норма до 360 мкмоль/л) и тенденция к снижению суточной экскреции мочевой кислоты с мочой — 1,7 ммоль (норма: 1,46–4,46 ммоль). При рентгенографии суставов стоп выявлены признаки хронического артрита: резкое сужение суставной щели, краевые узурсы эпифизов костей, а также кистовидная перестройка и округлые просветления в основаниях фаланг первых пальцев стоп — внутрикостные тофусы; аналогичные изменения наблюдались в межфаланговых, пястно-фаланговых суставах кистей, костей запястья.

При ретроспективном анализе картины заболевания с учетом наличия рецидивирующего несимметричного артрита суставов нижних конечностей, поражения первых плюснефаланговых суставов, гиперурикемии, тофусов, артериальной гипертензии, характерных для подагрического артрита рентгенологических изменений, стало ясно, что у больного была хроническая тофусная подагра, подагрический артрит и подагрическая нефропатия.

В ходе обследования подтверждено наличие тяжелого нефротического синдрома (суточная протеинурия 7,3 г, общий белок в крови — 41,1 г/л, альбумины — 18,7 г/л, холестерин — 6,1 ммоль/л). Исключены миеломная болезнь, опухолевый процесс. При нефробиопсии выявлена положительная окраска на амилоид Конго-красным (рис. 3).

На основании повышения уровня азотемии, низкого удельного веса мочи, никтурии, анемии (гемоглобин 106 г/л), данных нефробиопсии (10 из 14 клубочков полностью склерозированы) диагностирована хроническая почечная недостаточность. Ранее имевшая место бессимптомная артериальная гипертензия на фоне патологии почек расценена как вторичная. Уровень креатинина при поступлении 300 мкмоль/л, что соответствует II стадии хронической почечной недостаточности. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта 18,4 мл/мин., что соответствует 4-й стадии хронической болезни почек.

Таким образом, ведущим клиническим синдромом у больного на момент госпитализации было поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности. Поражение почек, по всей видимости, имеет смешанный генез (подагрическая нефропатия, амилоидоз почек). Подагрическая нефропатия диагностирована на основании наличия приступов артрита в анамнезе, ранее выявляемых конкрементов при УЗИ почек, повышение уровня мочевой кислоты (в настоящее время 417–461,2 мкмоль/л на фоне 100 мг аллопуринола), множественных тофусов. Вторичный амилоидоз был подтвержден морфологически при биопсии почки. В процессе обследования был подтвержден амилоидоз других органов — надпочечников (стойкая гипотония, уровень кортизола крови — 120 нмоль/л), миокарда (выявлены рубцовые изменения на ЭКГ и нарушение ритма сердца — желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, неоднородность структуры миокарда, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с обструкцией выносящего тракта при эхо-кардиографии).

Представляло интерес установление причины вторичного амилоидоза. При ретроспективном анализе заболевания стало очевидным, что уже в дебюте суставной синдром клинически больше соответствовал подагрическому артриту: отсутствовала утренняя скованность в суставах кистей, в дебюте заболевания поражались суставы нижних конечностей, отмечалась асимметричность поражения, наличие межприступных периодов, отсутствие ревматоидного фактора. Несмотря на длительное течение заболевания без адекватной противовоспалительной

терапии, деформации кистей, характерные для поздней стадии РА (анкилозы суставов, подвывихи), не сформировались. Рентгенологическая картина также больше соответствовала хроническому подагрическому артриту. Таким образом, диагноз РА был снят и предположение о развитии вторичного амилоидоза как осложнения РА не подтвердилось.

Был сформулирован диагноз: Подагра, хроническое течение, тофусная форма. Хронический подагрический артрит. Подагрическая нефропатия. Мочекаменная болезнь. Вторичная гипертензия. Вторичный (АА) амилоидоз с поражением почек и развитием нефротического синдрома, поражением миокарда, надпочечников, желудочно-кишечного тракта. Осложнения: ХПН II ст. (4 стадия хронической болезни почек). Нефрогенная анемия. Экстрасистолия.

Рекомендованы: диета, прием препаратов железа в сочетании с введением препаратов рекомбинантного эритропоэтина, прием аллопуринола 100 мг в сутки, гастропротекторы, энтеросорбенты, препараты кальция, при снижении АД — фторгидрокортизона ацетат (кортинейф) 100 мкг в сутки. С учетом 4-й стадии хронической болезни почек пациент внесен в регистр лиц, ожидающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

В литературе описаны единичные случаи развития амилоидоза при подагре, однако в большинстве из них амилоидоз или предшествовал атакам артрита, или был обусловлен наличием других сопутствующих инфекционных заболеваний. Патогенез вторичного амилоидоза объясняется выработкой сывороточного белка SAA в ответ на персистирующее хроническое воспаление. Таким образом, подагра, так же как и РА, может явиться причиной развития вторичного амилоидоза. Низкая частота встречаемости амилоидоза у больных с подагрой может иметь несколько причин. С одной стороны, воспалительный процесс при подагре непостоянный, особенно на ранних этапах развития заболевания, и слишком короткий для эффективной стимуляции амилоидообразования. С другой стороны, воспалительный процесс при подагре более локализованный и ограниченный по сравнению с РА.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что подагрический артрит не ассоциируется с повышенной частотой развития амилоидоза по сравнению, например, с ревматоидным и некоторыми другими видами артрита. Однако развитие вторичного амилоидоза может наблюдаться у пациентов с длительным хроническим течением подагры. Именно такой вариант течения отмечался у нашего пациента: заболевание продолжалось более 20 лет, 10 из которых процесс имел хроническое непрерывно рецидивирующее течение, долгое время отсутствовала патогенетическая терапия подагры. Развитие амилоидоза значительно ухудшает прогноз для этой категории пациентов, наряду с прогрессированием почечной недостаточности в рамках подагрической нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 372.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра: клиническое течение, диагностика, лечение. Качество жизни. — Медицина 2003; 3: 49–53.
3. Мухин Н.А. Подагра: лики болезни. — Современная ревматология. — 2007; 1: 5–9.
4. Talbott J.H., Yu T-F. Gout and uric acid metabolism, Chapter VII: Pathophysiology of the kidney. Georg Thieme Publ. Stuttgart 1976; 93–105.
5. Бунчук Н.В. Фармакотерапия подагры. — РМЖ, 2000; 8: 392–395.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.pmarchive.ru