

В.И. Васильев¹, С.Х. Седышев¹, В.Р. Городецкий¹, С.Г. Раденска-Лоповок¹, Е.Б. Родионова¹,
О.А. Логвиненко¹, Н.А. Пробатова², Е.Ю. Варламова³, А.А. Дмитриев⁴

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,

²РОИЦ РАМН им. Н.Н.Блохина, ³ГНЦ РАМН, ⁴ОАО «РЖД» ЦКБ 1, Москва

СУХОЙ СИНДРОМ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА

Контакты: Владимир Иванович Васильев oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev oksanalogw@hotmail.ru

Амилоидоз — группа заболеваний, характеризующихся отложением в органах и тканях специфических интерстициальных нерастворимых фибрилл, приводящих к тяжелым функциональным нарушениям и смерти [1]. Такие фибриллы могут формироваться из разных белков, и в зависимости от их амилоидогенности выделяют различные типы амилоидоза. Кроме того, с учетом распространенности амилоидных отложений его подразделяют на системный и локализованный [2]. Амилоид при AL- (А — амилоид, L — легкие цепи Ig) амилоидозе (AL-A) образуется из вариабельной части моноклональных легких цепей или, в редких случаях, неповрежденных моноклональных легких/тяжелых цепей в результате клональных плазмоклеточных пролиферативных нарушений [3, 4]. AL-A является наиболее частым типом системного амилоидоза, и его относят к первичному амилоидозу. Хотя AL-A обычно рассматривается как редкое заболевание, частота его выявления сходна с частотой диагностики болезни Ходжкина или хронического миелолейкоза в гематологической практике [5], возрастает при анализе аутопсийного материала [6]. Хотя в 5–10% случаев AL-A встречается при множественной миеломе (ММ), развитие последней у больных AL-A наблюдается крайне редко [7]. AL-A трудно диагностировать в дебюте заболевания из-за очень большого разнообразия неопределенных клинических симптомов вследствие системного характера поражений, протекающих с вовлечением любых органов и тканей, за исключением головного мозга [4, 8]. Выделение наиболее специфических клинико-лабораторных признаков и разработка методов диагностики AL-A могут способствовать его более раннему выявлению и улучшению прогноза у больных с этой крайне тяжелой патологией.

Увеличение слюнных и слезных желез с развитием их функциональной недостаточности встречается при различных заболеваниях, включая генерализованные формы саркоидоза, IgG 4-ассоциированные синдромы, лимфо-пролиферативные заболевания, сиалозы и т. д., и описывается в литературе как «сухой синдром», в отличие от синдрома и болезни Шегрена (БШ), где нарушение функции слюнных и слезных желез развивается у всех больных вследствие уникального иммунопатологического процесса в железистой ткани [9–10]. В доступной литературе мы столкнулись с описанием только 6 случаев развития сухого синдрома при AL-A [11–16], тогда как массивное увеличение поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ) в сочетании с макроглоссией и нарушением речи наблюдается у 10–15% больных с первичным амилоидозом и является наиболее специфическим клиническим синдромом при этом заболевании [4, 17]. Как в зарубежных описаниях [11–16], так и в ранее наблюдавшемся нами случае [18] эти клинические проявления у больных AL-A развивались одновременно с поражением сердца, почек и желудочно-кишечного тракта. Особенности наших наблюдений явля-

ются поражением околоушных слюнных желез (ОУСЖ) и ПНЧСЖ, которое появилось за 10 лет до развития генерализованной формы заболевания в первом случае, а также использование пункционной биопсии ПНЧСЖ во втором случае, что позволило верифицировать диагноз амилоидоза несмотря на отрицательный результат при использовании обычных мест проведения биопсии, предложенных экспертами на 10-м Международном симпозиуме по амилоиду и амилоидозу [4]. Приводим наши наблюдения.

Больной Ч., 49 лет, 3.09.2010 переведен в НИИР РАМН из другого стационара с жалобами на массивные отеки голеней и бедер, одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение слюнных желез, сухость полости рта и неприятные ощущения в глазах. Из анамнеза: в 39 лет обратил внимание на значительное увеличение ПНЧСЖ и ОУСЖ. В связи с отсутствием болевых ощущений к врачам не обращался, постепенно стали беспокоить сухость рта, рези в глазах при работе с компьютером. В 47 лет появились параорбитальные отеки. В апреле 2010 г. возникла лихорадка до 39 °С, выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония с минимальными клиническими проявлениями. Несмотря на проведенную терапию, развился двусторонний плеврит, больной госпитализирован в стационар по месту жительства. В связи с наличием стойкого гидроторакса, появлением периферических отеков нижних конечностей, значительного увеличения слюнных желез, протеинурии 0,6–1,47 г/л консультирован и обследован кардиологом, пульмонологом, фтизиатром, урологом, стоматологом и онкологом. Бронхоскопия, исследование плевральной жидкости, урография, цистоскопия, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия и компьютерная томография (КТ) легких не подтверждали наличие предполагаемого опухолевого поражения. При магнитно-резонансной томографии слюнных желез наблюдалось значительное их увеличение, а при пункционной биопсии ПНЧСЖ данных за новообразование не получено. В анализах крови выявлялось небольшое повышение СОЭ (до 18–35 мм/ч) при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ). Предполагаемый диагноз мужского варианта системной красной волчанки и васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) исключен в связи с отсутствием характерных иммунологических признаков. Учитывая наличие гидроторакса, выраженных отеков нижних конечностей, показателей низковольтной ЭКГ и выявленной при эхокардиографии (ЭхоКГ) гипертрофии миокарда (толщина межжелудочковой перегородки — МЖП — 1,75 см, задней стенки левого желудочка — 1,8 см), диагностирована хроническая сердечная недостаточность на фоне гипертрофической кардиомиопатии, и больной для уточнения диагноза направлен в один из стационаров г. Москвы, где проводилась дифференциальная диагностика между амилоидозом с поражением сердца и почек, неопластическим процессом и системными заболеваниями. Неоднократно выполнялись плевральные пункции с эвакуа-

ацией до 2,5 л плевральной жидкости, появились признаки выпотного перикардита. В крови выявлено повышение до 9442 пмоль/л (норма 0–125 пмоль/л) содержания N-терминального натрийуретического пептида головного мозга. При биопсии слизистой оболочки прямой кишки обнаружено отложение масс амилоида. В связи со значительным увеличением слюнных желез консультирован в НИИР РАМН с предполагаемым диагнозом БШ. Учитывая специфическую картину поражения мягких тканей (увеличение слюнных желез, макроглоссия, изменение голоса, параорбитальная пурпура, перемежающаяся хромота), с диагнозом AL-A переведен в НИИР РАМН для исключения миеломы и лечения. Хроническая сердечная недостаточность IV класса по NYHA, анасарка (непрерывно рецидивирующий гидроторакс, гидроперикард, периферические отеки) и транзиторная гиперазотемия рассматривались как органические осложнения при AL-A.

При поступлении: состояние тяжелое. Обычка при минимальной физической нагрузке. На мошонке, бедрах, голенях и стопах массивные плотные отеки (рис. 1). Выраженное увеличение ПНЧСЖ и ОУСЖ, они безболезненны при пальпации, каменистой плотности. Рот сухой, свободная слюна отсутствует, язык увеличен в объеме со следами прикусов на боковой поверхности, голос осиплый. Параорбитальный отек с кровоизлияниями на веках. В легких дыхание везикулярное, не прослушивается ниже уровня IV ребра справа и шестого межреберья слева, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы сердечной тупости расширены, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., ЧСС 86 в 1 мин. Живот напряжен, чувствительный в эпигастрии, печень пальпируется на 3 см ниже реберной дуги.

Данные обследования: СОЭ 42 мм/ч (других отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови не выявлено). В анализе мочи протеинурия до 1,2 г/л, эритроциты 3–5 в поле зрения, гиалиновые цилиндры — 1–2 в поле зрения. Иммунологическое исследование: вЧСРБ 45 мг/л (норма 0–5 мг/л), Ro/La-антитела, C3- и C4-фракции комплемента — в пределах нормы.

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови: общий белок — 51 г/л (норма 65–85), альбумины — 43,8% (↓), глобулины: α1 — 6,5% (↑), α2 — 17,4% (↑), β — 17,3% (↑), γ — 15%. Патологических градиентов не обнаружено, но при иммунофиксации в α2-зоне выявляется следовой градиент за счет белка Бенс-Джонса. IgG122 МЕ/мл, IgA270 МЕ/мл, IgM122 МЕ/мл, криоглобулинов нет, β2-микроглобулин — 74 мг/л (норма <2,4), κ-свободные легкие цепи — 14,5 мг/л (норма 3,3–19,4), λ-свободные легкие цепи — 475 мг/л (норма 5,7–26,3), соотношение κ/λ-свободных легких цепей — 0,03 (норма 0,26–1,65). Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи: значительная потеря альбумина (↓↓↓), незначительная — α1-, β1-, γ-глобулинов (↓), в α2-зоне белок Бенс-Джонса λ — 10,5%, или 0,25 г/л, или 0,23 г/сут (при общей потере белка 2,4 г/л). Наличие белка Бенс-Джонса подтверждено в иммунофиксации. Заключение: в сыворотке и моче выявлен белок Бенс-Джонса λ — содержание в сыворотке составляет 475 мг/л (метод количественного определения свободных цепей Freelite), с мочой за сутки выводится 0,23 г. Иммунодефицита нет. Клубочковая протеинурия.

Проба Реберга: минутный диурез 0,48 мл, клубочковая фильтрация — 91 мл/мин, канальцевая реабсорбция — 99,5%. ЭКГ: ЧСС 103 в 1 мин. Низкий вольтаж. Отклонение ЭОС влево. Очагово-рубцовые изменения переднеперегородочной локализации и нижней стенки левого желудочка. АВ-блокада I степени. ЭхоКГ — снижена сократительная функция миокарда левого желудочка. Нарушение диастолической функции

левого и правого желудочков. Толщина МЖП в диастолу 18 мм (норма 7–11 мм), в систолу — 21 мм. Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 20 мм (норма 7–11 мм), в систолу — 24 мм. Выраженная гипертрофия миокарда левого и правого желудочков. Диффузный гипокинез миокарда (преимущественно МЖП). Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Значительное количество жидкости в правой и левой плевральной полости. Комментарий: диффузное изменение миокарда по типу «манной крупы» (рис. 2). Консультация кардиолога: амилоидоз сердца (хроническая сердечная недостаточность 4-го класса по NYHA). КТ легких: в плевральных полостях значительное количество жидкости, больше справа. Нижние доли легкого инфильтрированы, наиболее выражена инфильтрация правого легкого. Двусторонний гидроторакс. На рентгенограммах черепа и таза патологических изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании обнаружены увеличение и диффузные изменения щитовидной железы, эхографические признаки фиброза печени и диффузное изменение поджелудочной железы и паренхимы почек. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей — без патологии. Стоматологическое обследование: сухость во рту, сухую пищу запивает, свободной слюны нет, сиалометрия 0 мл, малых слюнных желез 5 (норма >20), ОУСЖ справа — 45×37 мм, слева — 33×55 мм, ПНЧСЖ справа — 40×30 мм, слева 50×35 мм, каменистой плотности. Сиалография — неспецифические изменения. Консультация офтальмолога — тест Ширмера < 10 мм, прекарнеальная пленка стабильная, тест с флюоресцеином отрицательный. В биоптате малых слюнных желез выявлены отложения масс амилоида. В миелограмме 4,5% плазматических клеток. Костный мозг нормоклеточный. Встречаются двуядерные плазматические клетки. Проведено иммуногистохимическое исследование костного мозга с использованием антител к CD10, CD20, CD38, CD56, CD79α, CD138, vs38c, kappa, lambda, IgA, IgG, IgM, cyclinD1. В ткани костного мозга выявлены плазматические клетки (>10%), экспрессирующие vs38c, CD138, CD38, легкие цепи иммуноглобулина λ. Плазматические клетки располагаются по одной или формируют небольшие очаговые скопления. Преобладают дискретно лежащие плазматические клетки, экспрессирующие почти в равных количествах соотношениях IgG и IgA. IgM экспрессируется на единичных клетках. Заключение: при наличии соответствующих клинико-лабораторных данных выявленные изменения можно расценить как проявление миеломной болезни и AL-A.

Диагноз: первичный генерализованный AL-A с секрецией белка Бенс-Джонса λ с поражением серд-



Рис. 1. Больной Ч. Массивные отеки нижних конечностей

ца, почек, мягких тканей (увеличение языка и слюнных желез, параорбитальная пурпура, перемежающаяся хромота). Диагноз соответствует критериям органного поражения при AL-A [19]. По данным обследования можно было также предполагать наличие поражения печени, поджелудочной и щитовидной желез. Несмотря на неблагоприятный прогноз заболевания, больному начата терапия Велкейдом: проведено 2 курса по 4 внутривенных введения 2,65 мг. На 37-е сутки нахождения в стационаре констатирован летальный исход вследствие острой сердечной недостаточности.

На вскрытии органы и ткани имели каменистую плотность и сальный вид на разрезе. Масса сердца составила 700 г. В задней стенке левого желудочка обнаружен участок желтого цвета с четкими границами размером 2,5×2×1 см. Селективная окраска конго красным выявила массивные отложения амилоидного белка практически во всех органах, за исключением головного мозга, а также отсутствие морфологических признаков поражения костей. Предварительная обработка срезов K_2MnO_4 доказала устойчивость белка к воздействию сильного окислителя. Это позволило сделать заключение об отсутствии масс AA-амилоида и вероятном наличии масс AL-амилоида (рис. 3).

Больной Н., 59 лет, 28.05.2010 поступил в стационар НИИР РАМН с жалобами на массивные отеки голеней, одышку, увеличение ПНЧСЖ, прикусывание языка, изменение тембра голоса и периодически возникающую сухость рта.

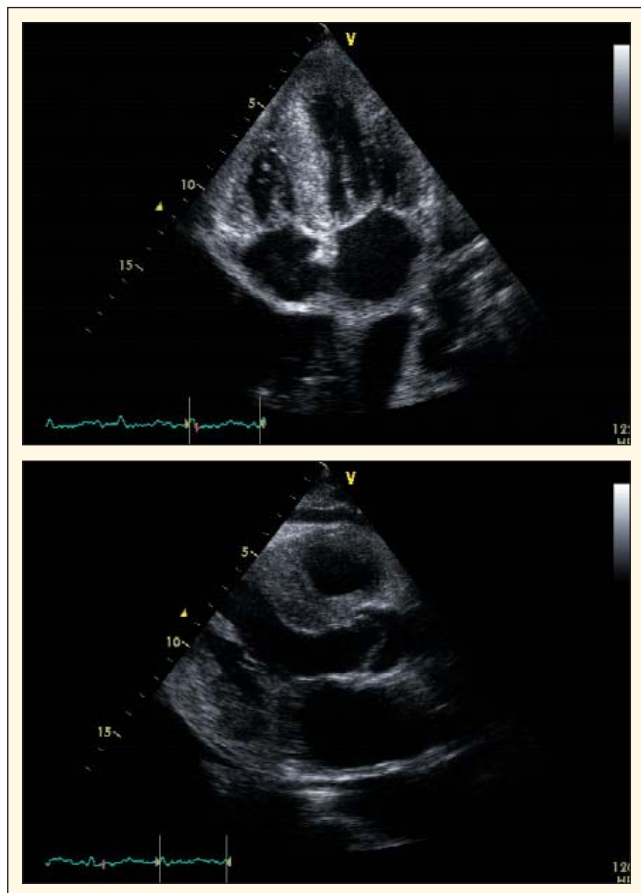


Рис. 2. ЭхоКГ больного Ч. Амилоидоз сердца.

Поражение сердца сопровождается утолщением миокарда, створок клапанов, увеличением предсердий, наличием перикардального и плеврального выпота. Инфильтрация миокарда проявляется его специфическим блеском

Из анамнеза: с 2007 г. в анализах мочи обнаруживался белок до 1,0 г/л. В августе 2008 г. — первый приступ стенокардии, с декабря 2008 г. — учащение приступов стенокардии, повышение АД до 160/90 мм рт. ст. С 2009 г. незначительные отеки голеней. В мае 2009 г. при коронарографии обнаружен стеноз правой коронарной артерии (ПКА) до 80%, проведено стентирование дистального и среднего сегментов ПКА. В анализе мочи наблюдалась протеинурия до 0,89 г/л в сочетании с повышением уровня креатинина в крови до 150 мкм/л. УЗИ выявляло диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы и почек. Приступы стенокардии прекратились, АД нормализовалось. В январе 2010 г. перенес пневмонию, с февраля 2010 г. появилось значительное увеличение ПНЧСЖ с макрогlossией, а также массивные отеки нижних конечностей и стала беспокоить сухость рта. Больной был обследован стоматологом, онкологом, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом, пульмонологом; онкологическая патология не выявлена. При мониторинговании ЭКГ диагностически значимого изменения интервала ST—T не зарегистрировано. Пункционная биопсия ПНЧСЖ не подтвердила наличия опухолевого поражения. В анализе мочи сохранялась протеинурия, отмечалось повышение креатинина в крови. В мае 2010 г. с нарастающими отеками нижних конечностей, одышкой, гепатомегалией госпитализирован в кардиологическое отделение. При КТ легких выявлялись двусторонний гидроторакс, умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов, в нижних долях легких инфильтрация на фоне интерстициальных изменений паренхимы. Отек клетчатки брюшной полости. Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца. Состояние после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием дистального и среднего сегментов ПКА. ХСН I стадии. Сопутствующий диагноз: синдром Шегрена? Сиалоаденит. Гепатомегалия. Гломерулонефрит. Легочная гипертензия. Позже больной был направлен для уточнения диагноза в НИИР РАМН в связи с подозрением на генерализованный саркоидоз и мультиорганное лимфопролиферативное заболевание.

При поступлении состояние средней тяжести, на голенях и стопах массивные плотные отеки. В нижних отделах легких дыхание ослаблено, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС — 66 в 1 мин. Пальпируются значительно увеличенные ПНЧСЖ, безболезненные, плотностястической консистенции, не спаянные с окружающей тканью (рис. 4). Рот сухой, свободной слюны мало, следы прикусов на боковой поверхности языка, голос осипший. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см, селезенка не пальпируется. В общем анализе крови патологические изменения не выявлены, при биохимическом исследовании отмечалось повышение креатинина до 131 мкмоль/л (норма 44–106), мочевины до 11,5 ммоль/л (норма 1,8–8,3). В общем анализе мочи протеинурия до 0,83 г/л, гиалиновые цилиндры — 3–4 в поле зрения. Иммунологическое исследование: криоглобулины, АНФ, РФ, С3- и С4-фракции комплемента, Ro-антитела в пределах нормы, La-антитела — 88 Ед/мл (норма до 25), вчСРБ — 8,1 мг/л (норма до 5,0), значительное снижение уровней IgG, IgA и IgM.

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови: общий белок — 51 г/л ($\downarrow\downarrow$), альбумины — 65,1%, глобулины: $\alpha 1$ — 4,4% ($\uparrow\uparrow$), $\alpha 2$ — 11,6% ($\uparrow\uparrow$), β — 12,3%, γ — 6,6% ($\downarrow\downarrow\downarrow$). Патологических градиентов не выявлено, в том числе в иммунофраксции. Количественное исследование белков в сыворотке крови: IgG — 29 МЕ/мл (норма 95–235), IgA — 18 МЕ/мл (норма 55–250 МЕ/мл), IgM — 11 МЕ/мл (норма 60–405), κ/λ — 2,2, $\beta 2$ -микроглобулин — 8,1 мг/мл (норма <3).

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи: в β 2-зоне выявлен М-градиент за счет белка Бенс-Джонса к-типа 74%, или 1,63 г/л, или 1,3 г/сут (общая потеря белка в моче — 2,2 г/л). Наличие белка Бенс-Джонса к подтверждено в иммунофиксации. Заключение: выявлена секреция белка Бенс-Джонса к — суточная экскреция с мочой составляет 1,3 г. Глубокий вторичный иммунодефицит. Протеинурия перегрузки. Небольшое повышение β 2-микроглобулина и СРБ.

УЗИ: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы и почек, конкременты почек до 3 мм. Правая ПНЧСЖ 44×12 мм, левая — 46×14 мм, структура их неоднородная. На ЭКГ выявлено отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо. Возможна гипертрофия правых отделов сердца. Изменение миокарда левого желудочка. Не исключаются рубцовые изменения в переднеперегородочной области левого желудочка. Низкий вольтаж RV1-6, I-Q. ЭхоКГ: дилатация обоих предсердий. Тенденция к увеличению правого желудочка. Снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (минутный объем сердца 2,6 л/мин). Нарушение диастолической функции миокарда по рестриктивному типу. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Гипертрофия миокарда правого желудочка. Толщина МЖП — 16 мм, задней стенки левого желудочка —

15,6 мм. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. Умеренное количество жидкости в плевральных полостях. Консультация стоматолога: сиалометрия — 3,2. На сиалограмме — выраженный сиалодохит. В биоптате десны амилоид не обнаружен. Пункционная биопсия ПНЧСЖ — выявлены массы амилоида. Офтальмологическое обследование: тест Ширмера, проба Норна, окраска флюоресцеином — признаков сухого кератоконъюнктивита не выявлено. Миелограмма: пунктат клеточный, 22,6% составляют плазматические клетки, в основном анаплазированные формы. Картина костного мозга соответствует миеломной болезни. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата: костный мозг гипоклеточный. Представлены элементы всех трех ростков кроветворения различных степеней зрелости. Встречаются клетки с эксцентрически расположенным округлым ядром и светлой цитоплазмой. Лишь при окраске по Гимзе выявляется тонкий базофильный ободок в краевом отделе цитоплазмы. При иммуногистохимическом исследовании подтверждена принадлежность этих клеток к плазмотарному росту, клетки экспрессируют Vs38, их количество составляет до 40%, что позволяет классифицировать изменения в ткани костного мозга, с учетом клинико-лабораторных данных, как проявления миеломы.

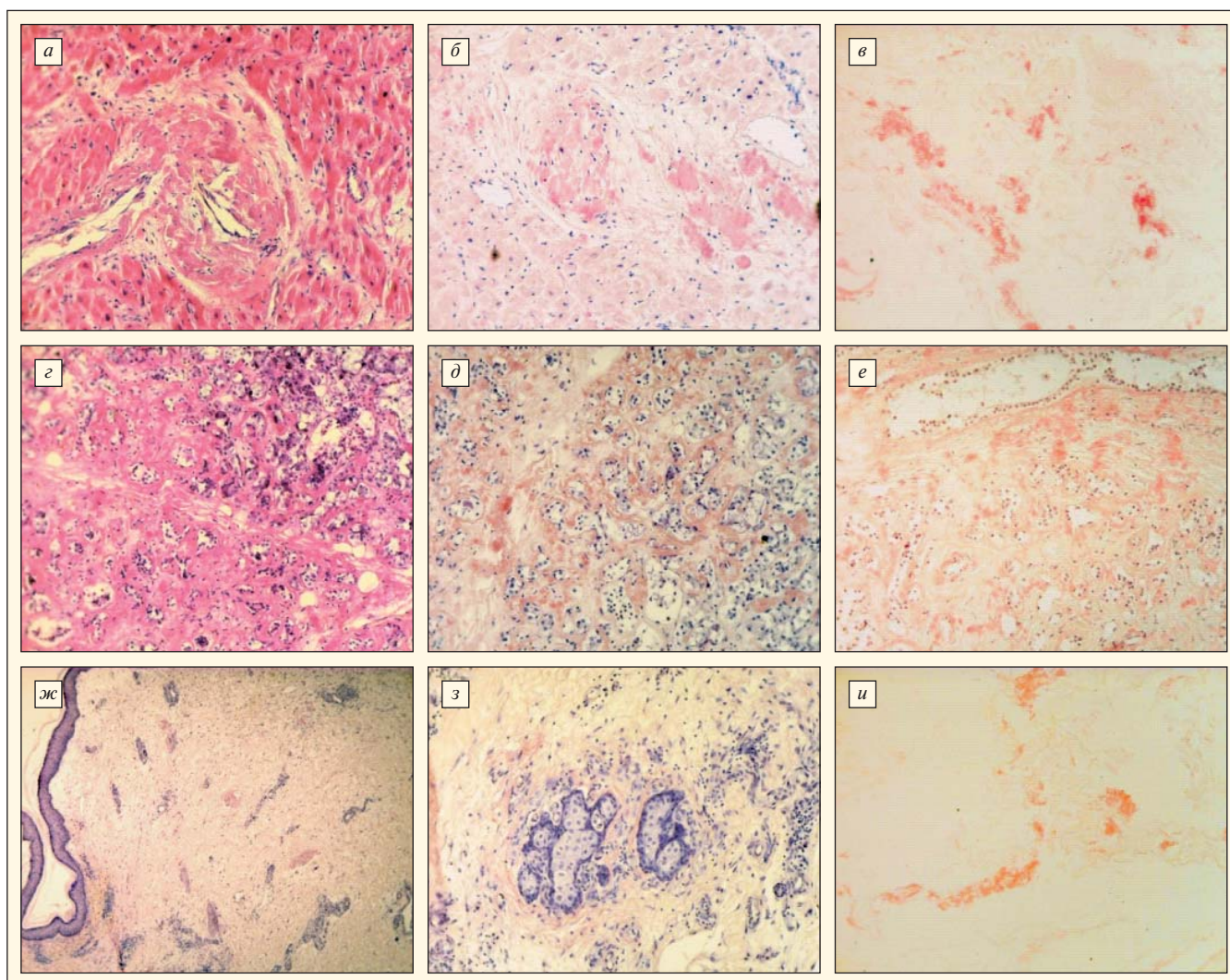


Рис. 3. Отложения AL-амилоида в органах: а–в — миокард; г–е — подчелюстная слюнная железа; ж–и — кожа. Окраска гематоксилином и эозином (а, г, ж), конго красным (б, д, з), конго красным с K_2MnO_4 (е, и). Ув. 150

Диагноз: множественная миелома с секрецией белка Бенс-Джонса κ, AL-А с поражением сердца, почек и мягких тканей (поражение ПНЧСЖ с макроглобулием). Больной переведен в гематологическое отделение г. Калуги для проведения лечения. Через 2 мес больной погиб при проведении полихимиотерапии. Причиной смерти явилась фибрилляция желудочков.

Обсуждение. В настоящее время четко установлено, что различные варианты миеломы и макроглобулинемия Вальденстрема нередко развиваются на фоне ревматических заболеваний, чаще при синдроме/болезни Шегрена и ревматоидном артрите [18]. Первичные плазматические дискразии (ПД), к которым относятся ММ и AL-А, могут демонстрировать клинические проявления, сходные с ревматическими заболеваниями: уплотнение кожи, эритематозные высыпания на лице и в зоне декольте, артралгии с утренней скованностью, артриты, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротические изменения с гангреной пальцев кистей и стоп, мышечная слабость и псевдогипертрофия скелетных мышц, синдром карпального канала и лимфоаденопатия. Такие ревматические проявления ПД описывались в зарубежной литературе [17, 19, 20] и подробно анализировались нами в ранее проведенных исследованиях [18, 21–23]. Значительное увеличение слюнных желез с развитием функциональной недостаточности нередко приводит к ошибочному предположению о наличии синдрома или болезни Шегрена [11–16, 18], что и отмечалось в наших двух случаях. Учитывая, что летальные исходы у нелеченых больных с поражением сердца наблюдаются в пределах 4–6 мес после постановки диагноза AL-А [24, 25], знание сходных клинических проявлений ПД и разработка новых методов диагностики для верификации диагноза могут способствовать более раннему назначению терапии и улучшению прогноза. Отсутствие у таких больных иммунологических маркеров аутоиммунного поражения позволяет четко исключать наличие ревматического заболевания и диагностировать ПД. Тяжелые нарушения функции слюнных и слезных желез в первом случае были следствием отложения в них амилоида, что подтверждено посмертным исследованием аутопсийного материала. Проведенное стоматологическое (сиалография, биопсия малых слюнных желез) и офтальмологическое обследование подтвердило наличие амилоидоза



Рис. 4. Больной Н.
Значительное увеличение
поднижнечелюстных слюнных желез

и отсутствие паренхиматозного паротита и сухого кератоконъюнктивита, характерных для синдрома и болезни Шегрена. Ни в одном из ранее опубликованных сообщений [11–16], посвященных поражению слюнных желез, мы не встретили такого длительного течения патологии мягких тканей до развития поражения сердца и почек.

Увеличение ПНЧСЖ и ОУЖ в нашем случае на 10 лет предшествовало развитию генерализованного AL-А, что предполагает возможность существования медленно прогрессирующих форм заболевания, которые в течение длительного времени проявляются только изменениями мягких тканей, подобно тлеющей форме множественной миеломы [26]. Повышенный уровень натрийуретического пептида и тропонина позволяет заподозрить, а нормальное содержание этих факторов — исключить амилоидоз сердца [2]. Высокий уровень натрийуретического пептида в первом случае стал отправной точкой в диагностике амилоидоза. Использование современных иммунологических методов, таких как иммуноэлектрофорез сыворотки с иммунофиксацией (чувствительность 71%), иммуноэлектрофорез мочи с иммунофиксацией (чувствительность 84%) в сочетании с иммунофелометрическим количественным определением свободных легких цепей в крови, позволяет диагностировать амилоидоз AL-типа с 99% чувствительностью [2]. В нашем случае все три метода дали положительный результат, причем последний показал наиболее выраженные изменения, а наличие классических изменений по данным иммуноэлектрофореза мочи позволило склониться в пользу диагноза AL-А без сочетания с ММ, несмотря на плазматизацию костного мозга >10%. Следует отметить, что 60% больных AL-А имеют незначительную плазматизацию костного мозга (<10%), у 22% больных уровень плазматических клеток в трепанобиоптате превышает 10%, и у 18% наблюдается плазматизация костного мозга, превышающая 20%, поэтому существующее разделение больных на AL-А и ММ+AL-А по наличию <10% или >10% плазматических клеток в биоптате костного мозга является весьма условным [4]. Анализ генной экспрессии клональных плазматических клеток позволяет более четко дифференцировать AL-А от ММ [27].

Во втором случае нарушение функции слюнных желез, развившееся через 3 мес после увеличения ПНЧСЖ, было следствием сиалодохита и приема мочегонных препаратов, которые нередко вызывают симптоматическую сухость рта [28]. Значительное увеличение ПНЧСЖ было связано с генерализацией AL-А. Отсутствие признаков почечной недостаточности у больного с длительно существующей протеинурией не позволило диагностировать заболевание до генерализации процесса. Учитывая анамнез, клинические проявления и данные иммуноэлектрофоретического исследования белков сыворотки крови и мочи, можно предположить, что больной имел тлеющую форму ММ с поражением почек до развития генерализованной формы AL-А. Следует отметить, что при сочетании этих двух ПД, как правило, в клинической картине доминирует одна из них [26], что наблюдалось в нашем случае. Основные клинические проявления во втором случае были связаны с AL-А.

Летальные исходы вследствие прогрессирования поражения сердца у двух описанных больных наступили спустя 1–2 мес после постановки диагноза AL-А и были результатом поздней диагностики заболевания.

Наши наблюдения показывают, что поражение слюнных желез при AL-А у некоторых больных протекает под маской синдрома и болезни Шегрена. Использование пункционной биопсии ПНЧСЖ с последующей окраской на амилоид, нефелометрического метода определения легких цепей и уровня натрийуретического пептида в сыворотке крови может способствовать более ранней диагностике AL-А в стоматологических, ревматологических, кардиологических, нефрологических и онкогематологических учреждениях.

- Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
- 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.
- Eulitz M., Weiss D.T., Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6542–6.
- 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 University Press, 2009;112–8.
- Gertz M.A., Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1999;13:1211–20.
- Thornton C. Amyloid disease: An autopsy review of the decades 1937–46 and 1961–70. *Ulster Med J* 1983;52:31–9.
- Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998;82:1501–5.
- Sanchirawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1331–41.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Сиимонова М.В. и др. Диагностика лимфом и дифференциальная диагностика поражений больших слюнных желез и области орбит в ревматологической практике. Матер. науч.-практич. конф. с международным участием, посвященной I съезду сиалологов Российской Федерации. М.: Триада, 2009;76–9.
- Васильев В.И., Логвиненко О.А., Сиимонова М.В. и др. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных и слезных желез. *Тер арх* 2005;1:62–7.
- Simon B.G., Moutsopoulos H.M. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthr Rheum* 1979;22:32–4.
- Gogel H.K., Searles R.P., Volacelli N.A., Cornwell G.G. Primary amyloidosis presenting as Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1983;143:2325–6.
- Schima W., Amann G., Steiner E. et al. Case report: Sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Br J Radiol* 1994;67:1023–5.
- Vazques M., Teruel J.L. Sicca syndrome due to amyloidosis. *Oral Maxillofac Surg* 1988;46:1013–4.
- Myssiorek O., Alvi A., Bhuiya T. Primary salivary gland amyloidosis causing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:487–90.
- Jardinet D., Westhovens R., Peeters J. Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:546–8.
- Prokawa T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint and bone manifestation of AL amyloidosis. *Arthr Rheum* 2007;56:3858–68.
- Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А. и др. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике. *Совр ревматол* 2010;4:16–24.
- Gerster J.C., Landry M., Dudler J. Scleroderma-like changes of the hands in primary amyloidosis. *J Rheumatol* 2000;27:2275–7.
- Fujishima M., Komatsuda A., Imai H. et al. Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgD-κ multiple myeloma. *Intern Med* 2003;42:121–4.
- Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И. и др. Первичная плазмодитом лимфатических узлов. *Гемат трансфузиол* 2006;51:3–8.
- Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седых С.Х. и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. *Науч.-практич ревматол* 2010;1:81–7.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфолифферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3:16–27.
- Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45–59.
- Dispenzieri A., Merlini G., Cjmenzo R.L. Amyloidosis: 2008 BMT tandem meetings (February 13–17, San-Diego). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:6–11.
- Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Kyle R.A. Monoclonal gfmmapathy of undertermined significance, Waldeström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693–703.
- 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.
- Васильев В.И. Болезнь Шегрена. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;714.

Поступила 24.03.2011

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Самара

ПРИМЕНЕНИЕ АБАТАЦЕПТА У ДЕТЕЙ-БЛИЗНЕЦОВ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Контакты: Владимир Алексеевич Кельцев keltsev@mail.ru

Contact: Vladimir Alekseyevich Keltsev keltsev@mail.ru

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы, которые обуславливают развитие соответствующей клинической симптоматики со снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. ЮИА — аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют реакции, опосредованные Т- и В-лимфоцитами, возникающие на фоне генети-

ческой предрасположенности [1–3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В- и Т-клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т-клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮИА [5]. Установлено, что для оптимальной активации Т-лимфоцитов требуется как минимум два сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрес-