

В. К. Гаврисюк, Н. В. Пендальчук, О. В. Страфун, И. В. Лискина, Н. Е. Моногарова, С. И. Лещенко, Е. А. Меренкова, Е. А. Беренда, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, О. В. Шадрина
СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО АМИЛОИДОЗА ЛЕГКИХ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

«Амилоидоз» — термин, объединяющий группу заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях.

Современная классификация амилоидоза построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка. Вначале приводится тип амилоида, затем указывается белок-предшественник, затем клиническая форма амилоидоза. Первая прописная буква А означает слово "амилоид", за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка: А — амилоидный протеин, L — легкие цепи иммуноглобулинов, TTR — транстиретин, P2m- бета-2-микроглобулин. В настоящее время различают первичный амилоидоз (AL), вторичный амилоидоз (AA) и наследственный (ATTR).

Когда амилоидоз возникает в результате другого заболевания, такого как, например, сложная миелома, хронические инфекции (например, туберкулез или остеомиелит) или хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита), такое состояние называется вторичным амилоидозом, которое наблюдается довольно часто — по данным аутопсии частота его обнаружения превышает 80 % [3].

AL-амилоидоз возникает в отсутствие других заболеваний и относится к весьма редкой патологии. Заболеваемость AL-амилоидозом составляет 5,1–12,8 случая на 1 млн населения, что составляет примерно 3200 новых случаев в год в США [5]. Если учесть, что органами-мишенями при AL-амилоидозе чаще всего становятся почки, сердце, нервная система, органы пищеварения [1], то заболеваемость первичным легочным амилоидозом легких не превышает 2–4 случая на 1 млн населения.

Этиология первичного амилоидоза не установлена, в связи с чем это заболевание часто именуют идиопатическим. В настоящее время считается, что в основе развития первичного амилоидоза лежит доброкачественная плазматочная дискразия костного мозга. Аномальный клон плазматических клеток продуцирует амилоидогенные иммуноглобулины, представляющие легкие цепи моноклонального иммуноглобулина. Аминокислотный анализ показывает, что некоторые аминокислоты в переменных участках легких цепей этих иммуноглобулинов занимают необычную позицию, что приводит к нестабильности и склонности к фибрилlogenезу [1].

Наиболее распространенной формой является трахео-бронхиальный амилоидоз, который может быть

локальным или диффузным, но без системных проявлений [4]. Отложение амилоида в плевре и медиастинальных лимфатических узлах встречается крайне редко. При трахео-бронхиальном амилоидозе возникают жалобы на надсадный сухой кашель, затрудненное дыхание. Может быть кровохарканье вследствие отложения амилоида в стенках сосудов. Нарушение дренажной функции легких ведет к ателектазу соответствующего участка, рецидивирующему воспалительному процессу [2].

Диффузный амилоидоз стенок альвеол и интерстиция обычно встречается в сочетании с первичным системным амилоидозом или миеломной болезнью и протекает крайне тяжело: прогрессирующая одышка, рефрактерная к какому-нибудь лечению, кашель, рецидивирующее кровохарканье. При аускультации легких — крепитация.

Диагностика первичного амилоидоза легких трудна из-за отсутствия патогномонических клинических признаков. Диффузный амилоидоз легких рентгенологически проявляется усилением легочного рисунка (синдром заполнения альвеол) или диффузными мелкоочаговыми затенениями.

Диагноз может быть верифицирован только при гистологическом исследовании биопсийного материала легких. Окраска полученного материала Конго красным резко положительная. Микроскопия в поляризационном микроскопе выявляет аморфное вещество с двоякопреломляющими зеленоватого цвета волокнами амилоида.

Лечения, позволяющего продлить жизнь при первичном амилоидозе, в настоящее время не существует. С паллиативной целью назначают мелфалан и преднизон, иногда в сочетании с колхицином. Вместе с тем, по мнению ряда авторов [2], глюкокортикостероиды и цитостатики не показаны при первичном амилоидозе легких, так как возникающее при этом угнетение функции иммунной системы способствует амилоидогенезу. Получен определенный положительный эффект при назначении препаратов 4-аминохинолинового ряда, унитиола. Вместе с тем при первичном диффузном амилоидозе легких терапевтический прогноз неблагоприятен — медиана выживаемости составляет в среднем 12 месяцев.

Ниже приведена история болезни пациента К., которому проводилось обследование и лечение в отделении интерстициальных заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины.

Больной К., 66 лет, впервые поступил в клинику 26.06.2009 с жалобами на приступообразный кашель с выделением скудной слизистой мокроты, появляющийся преимущественно в горизонтальном положении; одышку

при подъеме на 2-й этаж, выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания. Появление кашля и одышки отмечает около 3 лет (связывает с простудой). Настоящее ухудшение самочувствия — с конца мая 2008 г., когда после переохлаждения отметил подъем температуры тела до 38 °С, однако продолжал ходить на работу. Когда температура нормализовалась, заметил, что одышка не уменьшалась, начали возникать приступы сухого кашля. Пациент обратился к участковому терапевту, который назначил курс антибактериальной терапии, амброксол. На фоне терапии больной почувствовал улучшение: уменьшились кашель, одышка и общая слабость.

Через два месяца у пациента опять поднялась температура, увеличилась одышка, усилился приступообразный сухой кашель. Больной обратился к участковому терапевту, в поликлинике были проведены рентгенография ОГП, общий анализ крови и общий анализ мочи. По данным этого обследования, установлен диагноз двухсторонней пневмонии и назначен курс антибиотика, однако при проведении контрольной рентгенографии легких существенной динамики не наблюдалось. Была продолжена антибактериальная терапия. Рентгенологическая картина сохранялась. Необходимо отметить, что несколькими годами ранее при обращении в поликлинику по месту жительства при диспансеризации проводилась флюорография легких. Рентгенологом, со слов пациента, выявлены изменения легочного рисунка, было рекомендовано обращение к терапевту, однако ввиду хорошего самочувствия, пациент к врачу не обратился.

После нормализации температуры тела одышка сохранялась на прежнем уровне, кашель несколько уменьшился, но так как у пациента в результатах анализов крови было увеличение СОЭ, беспокоили боли в области сердца, а в анамнезе были боли в суставах, больной был направлен на консультацию к кардиологу, затем к ревматологу с подозрением на коллагеноз, а также к урологу в связи с микропротеинурией. Пациент наблюдался у терапевта по месту жительства, его состояние постепенно ухудшалось: одышка нарастала, кашель периодически то усиливался, то уменьшался, появилась слизистая мокрота в небольшом количестве. В конце мая при очередном обострении больному была проведена КТ ОГП, после чего пациент направлен и госпитализирован в Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины в отделение интерстициальных заболеваний лёгких.

Анамнез жизни. Родился в 1943 г. В детстве рос и развивался нормально. Работал преподавателем в училище. С 2007 по 2009 г. занимался столярными работами в своей домашней мастерской, постоянного контакта с древесной пылью не было. Никогда не курил. Аллергологический анамнез не отягощён. С 2007 года 2–3 раза в год переносил острые вирусные инфекции, лечился самостоятельно к врачу не обращался. Наследственность не отягощена.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Астенического телосложения. Кожные покровы бледные, обычной влажности, чистые. Дыхание через нос свободное. ЧД 20 в мин. Перкуторный звук легочный с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание

ослаблено, на выдохе умеренное количество сухих хрипов в нижних отделах с обеих сторон крипитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС — 87 в мин. АД — 110/70 мм рт. ст. Живот пальпаторно мягкий, чувствительный в эпигастрии и правом подреберье. Нижний край печени у реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

Общий анализ крови (27.06.09): гемоглобин — 129 г/л, лейкоц. — $8,7 \times 10^9$, СОЭ — 12 мм/ч. Биохимический анализ крови (27.06.09): билирубин общ. — 12,0 мкмоль/л; глюкоза — 4,3 ммоль/л; АЛТ — 28 ме/л; калий — 4,6 ммоль/л; мочевины — 8,19 ммоль/л; общ. белок — 60 г/л. Общ. анализ мочи (27.06.09): уд. в. — 1020, реакция щелочная, белок — 0,099 г/л, сахар не выявлен, лейкоциты — 20–25 в п/з.; (09.08.09) уд.в. — 1020, реакция щелочная, белок — 0,066 г/л, сахар — не выявлен, лейкоциты — все п/з.

Мультислайсовая компьютерная томография (МСКТ) ОГП (16.02.09; рис. 1): билатерально в легких интерстициальный фиброз. Ателектаз средней доли. В корнях правого легкого уплотнены лимфоузлы, петрификаты. С обеих сторон небольшое количество жидкости. Заключение: Ателектаз средней доли правого легкого. ФВД — бодиплетизмография (27.06.09): VCmax — 67,0 % от должн., FEV1 — 57,3 %; FVC — 64,1%; FEV1 /FVC — 90,5 % (abc.); TLC — 78 %; R tot — 127 %; ERV — 53,3%; ITGV — 88,8%; RV — 104,2%. Заключение: нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. Диффузионная способность легких: DICO — 58 % от должн., KCO — 96 %, VA — 61 %: снижение диффузионной способности легких средней степени тяжести. ЭКГ (27.06.09): ЭОС не отклонена, синусовая тахикардия до 100 в 1 мин. Сниженный вольтаж QRS. Гипертрофии желудочков нет. Хроническая коронарная недостаточность.

По данным результатов обследования установить диагноз не удалось, потому 1.07.09 пациенту была проведена хирургическая биопсия лёгкого (д.м.н. Н. С. Опанасенко и сотрудники).

Патоморфологическое исследование биоптатов — 08.07.09 (рис. 2, 3 на цв. вкладки перед стр. 27). Гистологическое исследование: лёгочные ткани изменены за счет диффузно-очаговых отложений аморфных масс.

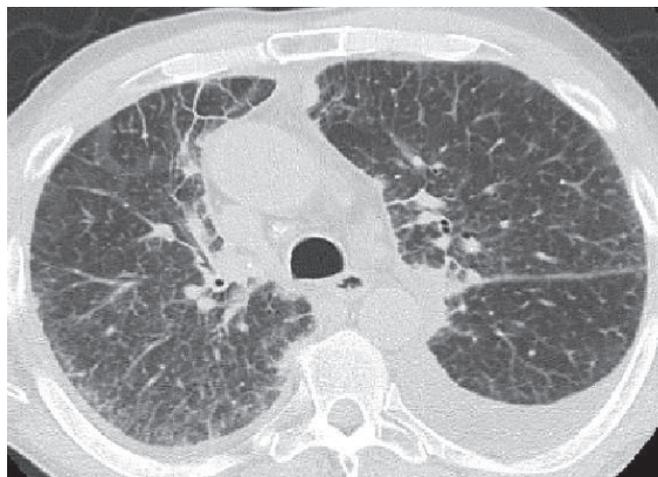


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного К.

Отложение этих масс отмечается в некоторых межальвеолярных перегородках, переваскулярных пространствах и в плевре. Выраженных признаков воспалительных изменений в препаратах не обнаружено. Заключение: с наибольшей вероятностью, морфологическая картина соответствует амилоидозу лёгких.

Таким образом, данные анамнеза и клинического обследования, характерная картина МСКТ и результаты морфологического исследования, позволили установить диагноз: идиопатический (первичный) бронхолёгочный амилоидоз, ЛН III ст.

Пациенту было назначено лечение:

1. Унитиол по 5 мл 5 % раствора в/м 1 раз в день на протяжении 30 дней трижды в течение года.
2. Делалил 0,25 по 1 таб. 2 раза в день постоянно.
3. Колхицин 0,5 по 1 таб. 2 раза в день.

На фоне проводимого лечения состояние пациента ухудшалось. Рис. 4 демонстрирует резкое прогрессирование нарушения вентиляционной способности легких по рестриктивному типу. В связи с ухудшением состояния больной был госпитализирован в Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского в отделение интерстициальных заболеваний лёгких повторно 16.10.2009.

Состояние больного при поступлении было тяжелое: выраженная одышка в покое, слабость, кашель приступообразный с выделением большого количества вязкой слизистой мокроты, тахикардия, АД — 90/60 мм. рт. ст., при аускультации крипитирующие хрипы билатерально по всей поверхности лёгких, тоны сердца ритмичные, приглушенные.

Данные обследования: общий анализ крови (20.10.09): гемоглобин — 130 г/л, лейкоц. — $5,7 \times 10^9$, тромбоциты — 251×10^9 , эритроц. — $4,12 \times 10^{12}$, СОЭ — 8 мм/ч. Биохимический анализ крови (20.10.09): билирубин общ. — 13,0 мкмоль/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, АЛТ — 21,9 ме/л, креатинин — 92,1 мкмоль/л, мочевины — 7,80 ммоль/л, общий белок — 49,8 г/л.; (26.10.09): билирубин — 10,0 мкмоль/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, АЛТ — 28,9 ме/л, мочевины — 6,13 ммоль/л, общ. белок — 45,5 г/л.; (30.10.09): общ. белок — 52,9 г/л. (02.11.09): общ. белок — 46,6 г/л.; (09.11.09): общ. белок — 48,3 г/л.

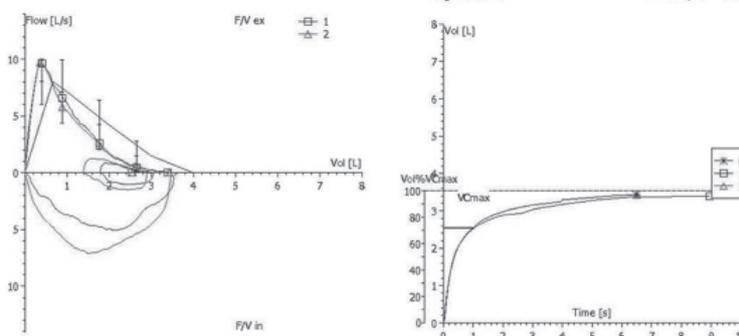
Общий анализ мочи (20.10.09): уд.в. — 1026, реакция щелочная, белок — 0,165 г/л, глюкоза — не обн., лейкоциты — до 100 в п/з.; (02.11.09): уд.в. — 1010, щелочная, белок — не обн., глюкоза — не обн., лейкоциты — всё п/з.

Газовый состав и кислотно-основное состояние крови (21.10.09): pH — 7,44, PaCO₂ — 40 мм. рт. ст., PaO₂ — 55 мм. рт. ст., SaO₂ — 89 %; (10.11.09): pH — 7,46, PaCO₂ — 40 мм. рт. ст., PaO₂ — 50 мм. рт. ст., SaO₂ — 87%. Таким образом, наблюдалось прогрессирование гипоксемии.

МСКТ ОГП — (21.10.09): Билатерально в легких явления интерстициального фиброза увеличились.

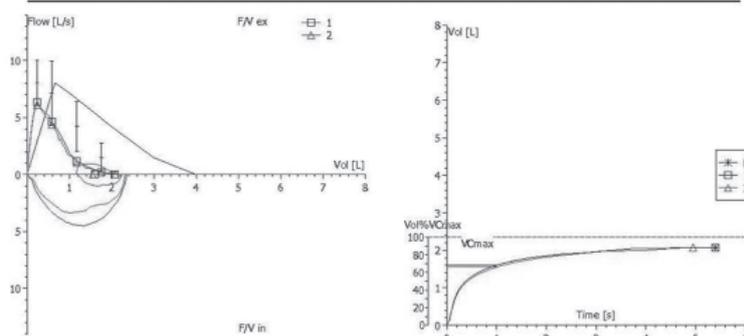
Национальний Інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України
клініко-функціональне відділення, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Прізвище: Ідент. код: КВИ240343
Дата народження: 24.03.1943 Вік: 66 Years
Стать: male Вага: 75,0 kg
Зріст: 175,0 cm



		Pred	Best	% (Best/Pred)	Act1	Act2
VC MAX	[L]	4.15	3.54	85.2	3.46	3.38
IC	[L]	3.08	2.24	72.7	2.16	2.40
ERV	[L]	1.07	1.30	121.1	1.30	0.98
FVC	[L]	4.00	3.43	85.7	3.38	3.43
FEV 1	[L]	3.09	2.56	82.8	2.53	2.56
PEF	[L/s]	8.01	9.69	120.9	9.64	9.69
MEF 75	[L/s]	7.14	5.78	81.0	6.55	5.78
MEF 50	[L/s]	4.21	2.40	57.1	2.59	2.40
MEF 25	[L/s]	1.49	0.62	41.7	0.41	0.62
FEV 1 % FVC	[%]		74.70		74.88	74.70
FEV 1 % VC MAX	[%]	75.15	72.40	96.3	71.64	72.40

Date 15.05.09



		Pred	Best	% (Best/Pred)	Act1	Act2
VC MAX	[L]	4.15	2.35	56.7	2.35	2.35
IC	[L]	3.08	1.85	60.2	1.85	1.85
ERV	[L]	1.07	0.50	46.6	0.50	0.50
FVC	[L]	4.00	2.07	51.8	2.07	2.10
FEV 1	[L]	3.09	1.61	52.0	1.61	1.56
PEF	[L/s]	8.01	6.30	78.7	6.30	6.10
MEF 75	[L/s]	7.14	4.58	64.2	4.58	4.38
MEF 50	[L/s]	4.21	1.16	27.7	1.16	1.04
MEF 25	[L/s]	1.49	0.21	14.1	0.21	0.20
FEV 1 % FVC	[%]		77.65		77.65	74.23
FEV 1 % VC MAX	[%]	75.15	68.34	90.9	68.34	66.18

Date 14.07.09

Рис. 4. Динамика показателей функции внешнего дыхания – резкое прогрессирование рестриктивных нарушений легочной вентиляции

Ателектаз средней доли. Явления перибронхиального фиброза. Шварты междолевой плевры. В корнях правого легкого уплотнены лимфоузлы, петрификаты. В плевральной полости определяется жидкость до 500 мл. с обеих сторон.

ФВД (30.10.09): VC_{\max} — 36,0 %, FEV_1 — 27,3 %, FVC — 34,1%, FEV_1/FVC — 80,05 %. В связи с тяжестью состояния пациенту невозможно было провести исследование диффузионной способности лёгких и бодиплетизмографии. ЭКГ (27.06.09): ЭОС не отклонена, синусовая тахикардия 108 в 1 мин. Сниженный вольтаж QRS. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Перегрузка правых отделов сердца. Кардиосклероз. Хроническая коронарная недостаточность. Мелкоочаговые изменения в задней стенке левого желудочка.

Пациенту проводилось назначенное лечение делагилом, унитиолом, колхицином, а также в связи со снижением общего белка в крови, проводились инфузии плазмы и препаратов гидроксиэтилкрахмала, а также постоянная кислородотерапия, симптоматическое лечение.

На момент выписки под наблюдение терапевта по месту жительства (10.11.09) состояние больного сохранялось средней степени тяжести. Ему было рекомендовано продолжать приём делагила, унитиола, колхицина, кислородотерапия. После выписки состояние прогрессивно ухудшалось. Умер 5.12.2009 в терапевтическом отделении больницы по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова, Е. В. Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз, лечение [Текст] / Е. В. Захарова // Лечащий врач. — 2004. — № 3. — С. 9–16.
2. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
3. Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство [Текст] / Под ред. Н. А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
4. Piazza, S. Endoscopic management of laryngotracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients [Text] / С. Piazza, S. Cavaliere, P. Foccoli // Eur. Arch. Otorhinolaringol. — 2003. — Vol. 260. — P. 349–354.
5. Simms, R.W, Prout M.N, Cohen A.S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis [Text] / R. W. Simms, M. N. Prout, A. S. Cohen // Baillieres Clin. Rheumatol. — 1994. — Vol. 8. — P. 627–634.