

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Необычное течение АА-амилоидоза у больной ревматоидным артритом

Ю.В. Муравьев, С.Г. Раденска-Лоповок, А.В. Алексеева, Е.Г. Любимова, Т.М. Новоселова
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Представлено описание необычного течения АА-амилоидоза у больной ревматоидным артритом – распространенное отложение масс амилоида в легких, сердце, печени при незначительной и непостоянной протеинурии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, АА-амилоидоз

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением белка в виде нерастворимых фибрилл. Они могут локализоваться в одном определенном месте или распределяться в ряде важнейших органов, таких как почки, печень, селезенка и сердце [1]. В последнем случае отложения амилоида вначале вызывают дисфункцию, затем недостаточность органа и заканчиваются смертью больного [2].

Амилоидоз, который развивается как осложнение хронического воспалительного процесса, в частности ревматоидного артрита (РА), ранее называли вторичным, а в настоящее время – АА-амилоидозом, поскольку основным компонентом амилоидной фибриллы является белок А, а его предшественником в крови – сывороточный белок SAA (serum amyloid A – сывороточный амилоид А) – белок острой фазы воспаления [3]. Наиболее частым проявлением АА-амилоидоза являются симптомы поражения почек. Считается, что АА-амилоидоз у больных РА – коварное, прогрессирующее и фатальное осложнение [4]; в течение 2-4 лет выживают лишь 50% больных [5].

Мало известно о необычном, субклиническом, течении АА-амилоидоза. В этом случае у больного длительный период отсутствуют характерные симптомы осложнения РА [6], и это приводит либо к поздней диагностике, либо АА-амилоидоз вообще не диагностируется [7]. Приводим ретроспективный анализ необычного течения АА-амилоидоза у больной РА, явившийся результатом изучения истории её болезни.

Больная К., 1930 г. р. наблюдалась в Институте

ревматологии с 1994 г., когда периодические боль и припухлость в области крупных суставов трактовались как микрокристаллический артрит. Спустя три года (в 1997 г) диагностирован РА. Постоянно получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), главным образом, диклофенак, в качестве базисной терапии назначался метотрексат 7,5 мг/нед, с 1999 г. – лефлуномид.

В 2001 г., учитывая высокую лабораторную активность (СОЭ – 62 мм/час, С-реактивный белок 6,0 мг%) и протеинурию (белок в суточной моче – 0,4г (норма 0,15 г), клубочковую фильтрацию 66 мл/мин, для исключения амилоидоза проведена биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки (ДПК), при морфологическом исследовании обнаружены массы АА-амилоида (рис. 1). В дальнейшем назначен лейкоран, затем колхицин. В 2002 г. диагностирована артериальная гипертония, контролируемая блокаторами кальциевых каналов. С 2002 до 2005 гг. сохранялась высокая лабораторная активность, но в анализах мочи белка не было, показатель клубочковой фильтрации в течение этого периода не превышал 51 мл/мин. В выписных эпикризах, в связи с отсутствием изменений в анализах мочи, АА-амилоидоз из диагноза исчез. Продолжала лечение НПВП, небольшими дозами метипреда (12-4 мг/сут), метотрексатом 7,5 мг/нед. В 2003 г. развился асептический некроз головки бедренной кости, отмечалось укорочение левой ноги на 4,5 см, что затрудняло передвижение больной. Планировалось эндопротезирование левого тазобедренного сустава, учитывая умеренную активность болезни. В 2006 г. лечащими врачами решено назначить колхицин, поскольку ранее в диагнозе звучал АА-амилоидоз. В октябре 2006г. – ухудшение самочувствия: повышение температуры до фебрильных цифр, одышка, периферические отеки. Госпитализирована 23.10.2006г. с жалобами на боли в коленных, тазобедренных, плечевых и мелких суста-

вах кистей, затруднение дыхания в горизонтальном положении. При осмотре определялись отеки до нижней трети голеней. Бурситы плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, ульнарная девиация кистей. Ограничение активных и пассивных движений в тазобедренных суставах. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. ЧСС – 80 в мин., АД 150/90 мм рт.ст. Над нижними отделами легких тупой перкуторный звук, дыхание резко ослаблено. ЧД – 20 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Анализы: Нв – 102 г/л; Эр.- $3,99 \times 10^{12}$ /л; Л – $6,9 \times 10^9$ /л; Тр. 382 тыс., СОЭ 37 мм/час. Креатинин – 70,8 мкмоль/л (норма для жен. 40-82 мкмоль/л), мочевина 4,5 ммоль/л (норма 1,7-8,3 ммоль/л), общий белок 60,8 г/л (норма 65-85 г/л), железо 7,0 мкмоль/л (норма 5-31,6), общий билирубин 10,2 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,5 мкмоль/л, АЛТ- 7,3 ед/л, АСТ-9,9 ед/л. Ревматоидный фактор – 1/160.

Анализ мочи: плотность 1015, белок – следы. эритроциты – 2-3 в п/з, лейкоциты – 3-4 в п/з. Суточная протеинурия 0,12 г.

ЭКГ: ритм синусовый, 77 ударов в мин, выраженные изменения миокарда левого желудочка с очаговуюрубцовыми изменениями в области верхушки. Увеличение левых отделов сердца, неполная блокада правой и передней левой ножек пучка Гиса.

ЭхоКГ: уплотнение аорты, увеличение обоих предсердий, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка, гипокинез нижней и перегородочной стенок, истончение миокарда и дискинез в верхушечно-перегородочной области, нарушение диастолической функции по 1 типу.

Рентгенография органов грудной клетки (выполнена в положении лежа): легочные поля неравномерно пониженной прозрачности, больше справа с затеком жидкости по ходу костальной плевры до бокового отрезка 7 ребра и по ходу малой междолевой щели. Легочной рисунок сгущен с явлениями периваскулярной инфильтрации, на фоне которого видны тени фиброзных тяжей. Корни расширены, незначительно увеличены внутригрудные лимфоузлы.

УЗИ внутренних органов: печень, селезенка не увеличены, конкременты в почках (2-4 мм).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника: остеопороз.

На фоне проводимого лечения: метипред 8 мг/сут per os и 250 мг в/в капельно, фуросемид 40 мг через день, амлодипин 10 мг/сут, престариум 4 мг/сут, атенолол 50 мг/сут, миакальцик – назальный спрей – уменьшились боль и припухлость в области суставов, исчезла одышка в покое. Однако 3.11.2006 наступило резкое ухудшение: одышка до 40 в мин, АД 190/100 мм рт.ст., развилась клиника альвеолярного отека легких. Переведена в палату интенсив-

ной терапии, однако реанимационные мероприятия оказались неэффективными.

Клинический диагноз:

Основной: ИБС, острый повторный инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз (мелкоочаговый).

Осложнения: Острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность (3 ст). Альвеолярный отек легких. Атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий. Артериальная гипертония 3 ст, высокая степень риска. Плеврит, двухсторонний гидроторакс.

Сопутствующий: Ревматоидный артрит, серопозитивный полиартрит, активность 2 степени, рентгенологическая стадия – 3, функциональная недостаточность 3. Асептический некроз головок бедренных костей. Вторичный амилоидоз. Распространенный остеопороз.

Патологоанатомический диагноз.

Основные заболевания: 1) Острый повторный интрамуральный инфаркт миокарда верхней трети межжелудочковой перегородки (давностью до суток). Мелкоочаговый кардиосклероз миокарда верхней и средней трети передней стенки и средней трети задней стенки левого желудочка. Стенозирующий атеросклероз (около 50%) и амилоидоз коронарных артерий. Атеросклероз и кальциноз аорты. 2) Ревматоидный серопозитивный полиартрит, активность 2 степени, стадия 3, функциональная недостаточность 2 степени (по клиническим и лабораторным данным).

Осложнения основных заболеваний: 1) Острое венозное полнокровие внутренних органов, двухсторонний гидроторакс, асцит, мускатная печень, бурая индурация легких. 2) Распространенный вторичный амилоидоз с поражением миокарда, почек, легких, печени, селезенки, желудка, поджелудочной железы, надпочечников. 3) Вторичный остеопороз. Асептический некроз головок бедренных костей.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Гистологическое исследование. Помимо окраски биоптатов разных органов и тканей конго-красным, обычной микроскопии и микроскопии в поляризованном свете (рис.2-4), проводили иммуногистохимическое выявление АА-амилоида мышинными моноклональными антителами (каталожный № М 0759 DAKO, Дания). Применяли визуализирующую систему EnVision +@System-HRP (каталожный № к 4006 DAKO, Дания).

Исследование препаратов выявило преимущественное отложение масс АА-амилоида в интерстициальной ткани и в стенках сосудов мозгового слоя почки (рис. 5). Наряду с этим, депозиты масс амилоида были обнаружены в отдельных клубочках и строме органа (рис. 6).

Представленный случай АА-амилоидоза имеет ряд особенностей:

1. развитие спустя 4 года после диагноза РА и 7 лет после возникновения суставного синдрома;

2. нерезко выраженная и непостоянная протеинурия (только в 2001 г., когда диагностирован АА-амилоидоз, в суточном анализе мочи определялся белок 0,4 г, в дальнейшем выявлялись только следы, в ряде анализов мочи белок вообще отсутствовал);

3. гистологически-преимущественное отложение амилоида в интерстициальной ткани и стенках сосудов мозгового слоя почки, а также в отдельных клубочках и строме;

4. распространенное отложение амилоида: не только в миокарде, но и в коронарных артериях, почках, легких, печени, селезенке, желудке, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике и абдоминальной клетчатке.

Японские исследователи недавно описали два типа патологии почек при АА-амилоидозе у больных РА [8]:

- тип 1 (гломерулярный) – быстро менее чем через 5 лет ухудшается функция почек и возникает необходимость перевода больных на гемодиализ (гистологически амилоид обнаруживается исключительно в гломерулах);

- тип 2 (сосудистый) – функция почек ухудшается незначительно в течение этого периода, что необычно для АА-амилоидоза. При гистологическом исследовании амилоид обнаруживается вокруг кровеносных сосудов и отсутствует в гломерулах.

Пока не совсем понятен механизм, лежащий

в основе развития разных типов отложения амилоида в почках. Длительность РА, уровень маркеров воспаления были практически одинаковыми при разных типах отложений амилоида. Согласно этой классификации, у представленной нами больной наблюдался преимущественно сосудистый тип отложений амилоида, чем и объясняется сохранная функция почек и практическое отсутствие протеинурии. Однако выраженные отложения амилоида в сосудах, в том числе и коронарных, могли в определенной степени способствовать развитию повторного инфаркта миокарда.

Все вышеизложенное указывает на необходимость исключения АА-амилоидоза (гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК, подкожной жировой клетчатки и др.) при длительном течении РА с высокой лабораторной активностью даже без заметной протеинурии. Нарастающее отложение масс амилоида в коронарных и других сосудах может не сопровождаться заметной протеинурией.

Не следует забывать, что успех в лечении АА-амилоидоза зависит от эффективного лечения основного заболевания – РА [9], и в настоящее время в этом имеются большие достижения.

Таким образом, особенностью представленного случая АА-амилоидоза у больной РА является преимущественно сосудистый тип (по локализации отложений амилоида), чем и объясняется сохранность функции почек и незначительная и непостоянная протеинурия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner N., Falk R. The systemic amyloidosis. *N.Engl.J.Med.*, 1997, 337, 698-909.
2. Cunnane G. Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis. *Lancet*, 2001, 358, 24-5.
3. Sipe J., Cohen A. Review: History of amyloid fibril. *J. Struct Biol.*, 2000, 130, 24-5.
4. Morie A.G., Robert A.K. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine*, 1991, 70, 246-56.
5. Couverchel L., Maguans Y., Prost A. Outcomes of thirty-four rheumatoid arthritis patients with renal amyloidosis, including twelve given alkylating agents. *Rev.Rhum.Engl.Ed.*, 1995, 62, 79-85.
6. Gomez-Casnovas E., Sanmarti R., Sole M. et al. *The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 66-72.
7. Hekki J.H., Markku M.K., Jukka T.M., Amos I.P. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 242-7.
8. Uda H., Yokota A., Kobayashi K. Et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J.Rheumatol.*, 2006, 33, 1482-7.
9. Dikman S.H., Kahn T., Gribetz D. et al. Remission of nephritic syndrome in renal amyloidosis. *New Engl.J.Med.*, 1970, 282, 128-32.

Поступила 05.10.08

Abstract

Y.V. Muravjev, S.G. Radenska-Lopovok, A.V. Alexeeva, E.G. Lyubimova, T.M. Novoselova
Unusual course of AA amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis

A case of an unusual course of AA-amyloidosis in a pt with rheumatoid arthritis – disseminated amyloid deposition in lungs, heart and liver with insignificant and variable proteinuria – is presented

Key words: rheumatoid arthritis, AA-amyloidosis